

未来社会創造事業 探索加速型
「持続可能な社会の実現」領域
終了報告書(探索研究)

令和元年度
終了報告書

平成 30 年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名：松崎 典弥]

[大阪大学大学院工学研究科・教授]

[研究開発課題名：組織工学技術を応用した世界一安全な食肉の自動生産技術
の研究開発]

実施期間：平成 30 年 11 月 15 日～令和 2 年 3 月 31 日

§ 1. 研究実施体制

(1)「培養肉作製」グループ(大阪大学)

① 研究開発代表者:松崎 典弥 (大阪大学大学院工学研究科、教授)

② 研究項目

- ・ウシ細胞の培養と分化誘導技術の確立
- ・3D 細胞プリント技術の確立

(2)「培養肉評価」グループ(弘前大学)

① 主たる共同研究者:下田 浩 (弘前大学大学院医学研究科、教授)

② 研究項目

- ・ウシ畜肉の組成および組織学的評価
- ・作製した培養肉の組成および組織学的評価

§ 2. 研究実施の概要

本研究の独創性・挑戦性は、「畜肉と同じ化学組成・物理的性質を有する培養肉」を構築することである。これまで、畜肉と同じ組成と物理的性質を有する培養肉の構築は報告されていない。それは、再生医療では畜肉そのものを再構築する必要はなく、その主成分組織（筋、脂肪、皮膚、血管）を生体外でそれぞれ再構築して疾患部位に移植（もしくはそれらの細胞のみを移植）することを目的としてきたからである。従って、まず、畜肉と同じ組成の培養肉を構築する革新的な組織工学技術の確立が最も重要である。また、畜肉と同じ組成（細胞種・タンパク質種）と性質（構造学的・物理化学的）を有することを科学的に証明することで、人々に受け入れられやすくなることが期待される。

作製した培養肉を食べるためには、屠畜場で検査を受けた肉より細胞を回収し、培養・分化誘導を行う必要がある。そこで、屠畜場で検査を受けた牛肉より Pax7 陽性のサテライト細胞と、脂肪由来幹細胞 (ADSC) を回収し、培養及び分化誘導を検討した。その結果、因子 X を加えることで成熟脂肪細胞へ、因子 Y を加えることで血管内皮細胞へ効率よく分化誘導できることを見出した。従って、培養肉に必要な 3 種類の細胞を、検査を受けた牛肉から回収・誘導できることを明らかにした。

培養肉の複雑な筋線維構造の作製は既存の方法では困難であったため、3D バイオプリント技術を新たに考案した。本方法により、一軸配向した筋線維の束を作製可能であり、サルコメア構造の形成も一部確認できた。また、同様の方法で脂肪組織線維や血管網線維も作製可能であったため、培養肉の組織構造情報を設計図に落とし込み、それに基づいて、筋線維・脂肪組織・血管組織の 3 種類の一軸配向線維を組織化できる技術を開発した。

本研究の目標は、「畜肉と同じ化学組成・物理的性質を有する培養肉」を作製することである。そこで、得られた培養肉組織の物理化学的性質を畜肉と比較検討した。大きさや厚さ、筋線維径や圧縮弾性率、水分量、細胞数などを評価した結果、おおむね畜肉と同程度であった。

本研究成果として、新しい 3D 細胞プリント技術を含む 3 件の特許と 1 報の論文を報告した。本論文は、雑誌の口絵にも採用された。以上より、本探索研究の目的はおおむね達成できたと考えられる。

・主な論文：

Collagen Microfibers Induce Blood Capillary Orientation and Open Vascular Lumen

Hao Liu, Shiro Kitano, Shinji Irie, Riccardo Levato, Michiya Matsusaki

Adv. Biosys. 2020, 2000038.

概要：血管網を有する組織構造の構築は、再生医療や組織工学において未だ大きな課題である。近年、幾つかの手法により、毛細血管様のネットワーク構造を作製できることが報告されてきたが、血管網の方向性を制御することは困難であった。送液が可能な開口構造を有する毛細血管網の方向性を制御することは、生体類似の大型の組織体の構築に必要な不可欠である。

本研究では、独自に作製したマイクロサイズの足場材料であるコラーゲンマイクロファイバー(CMF)を用いてバイオプリントにより3次元組織体を作製することで、開口型毛細血管網の方向性を制御できることを見出した。長さ約20 μm のCMFは、フィラーの役割をすることでフィブリンゲル組織の収縮を抑制し、構造を維持することが分かった。この構造維持と細胞膜インテグリンを介した接着機構により、血管網は明確に開口することを見出した。さらに、バイオプリンターで構造を造形する際、せん断応力によりCMFが配向し、それに接着した血管内皮細胞の配向性も制御され、結果として毛細血管網の配向を制御できることを見出した。本研究結果は、生体類似の大型の組織体の構築に有用な配向血管構造を作製する新規技術として期待される。