

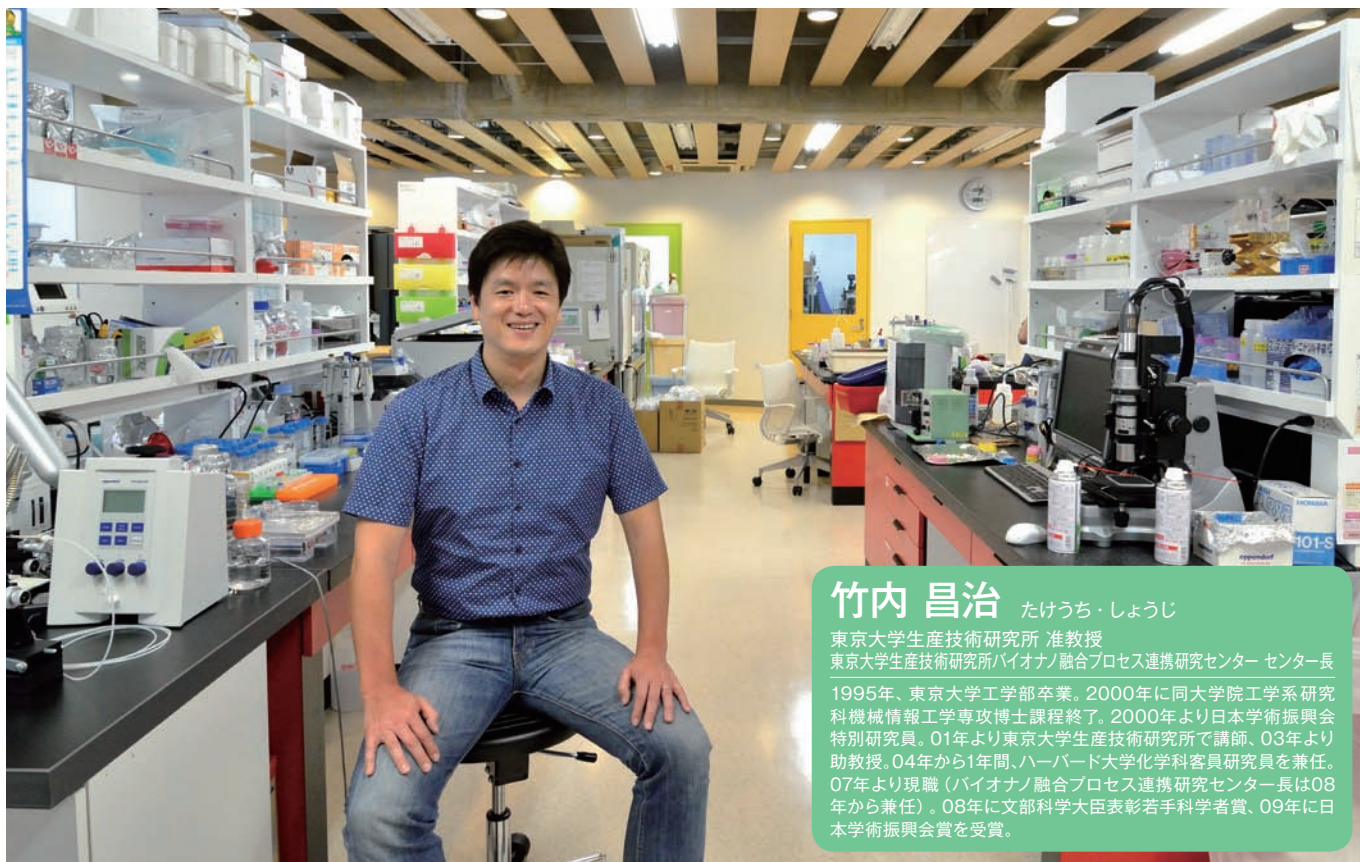


特集1

細胞から「ひも」や臓器をつくる

機械と生物の融合が織りなす未来のモノづくり

斬新な研究でライフサイエンスを切り開いてきた東京大学生産技術研究所准教授の竹内昌治さんらのグループは、今年4月、移植医療の分野に一石を投じるユニークな新材料を開発したと発表した。それは、髪の毛のように細いひも状の細胞組織だった。竹内さんらはこれまでも機械工学とバイオテクノロジーを組み合わせて、細胞をあたかも部品のように加工したり、人工的に細胞組織を組み上げたりするといった新手法で成果を挙げてきた。目指すのは、医療への応用や細胞を利用した新たなものづくり産業の創出だ。機械工学を専門とする竹内さんが切り開こうとしている、ライフサイエンスの新たな世界とはどのようなものなのだろう。



竹内 昌治 たけうち・しょうじ

東京大学生産技術研究所 准教授
 東京大学生産技術研究所バイオナ融合プロセス連携研究センター センター長
 1995年、東京大学工学部卒業。2000年に同大学院工学系研究科機械情報工学専攻博士課程終了。2000年より日本学術振興会特別研究員。01年より東京大学生産技術研究所で講師、03年より助教授。04年から1年間、ハーバード大学化学科客員研究員を兼任。07年より現職（バイオナ融合プロセス連携研究センター長は08年から兼任）。08年に文部科学大臣表彰若手科学者賞、09年に日本学術振興会賞を受賞。

竹内プロジェクトの実験室。研究者の居室の隣に設けられ、思い立ったらすぐに実験できる。子どもが遊ぶキッチンをイメージしたという色使いも印象的だ。

細胞で「ひも」をつくった

私たちは日常生活の中で、ひも状のものをたくさん使っている。その代表が繊維だ。繊維には、綿や麻のように植物からとったもの、ウール等の動物の毛、ナイロンやアクリルに代表される合成繊維などがあり、衣料をはじめ幅広い分野で利用されている。繊維以外にも、例えば、成型済みの目地材やパッキン、針金など、建築や機械の分野でもひも状の素材が活躍している。ほかに枚挙にいとまがな

いが、いずれも「ひも」の細長さ、柔軟さを生かして、さまざまな用途に使われている。

ERATO竹内バイオ融合プロジェクトで開発したひもは、太さ約0.1ミリと髪の毛並に細く、肉眼でその構造を確認するのも難しい。もちろん、ただの極細のひもではない。増殖した細胞によってできている「細胞ファイバー」なのだ。

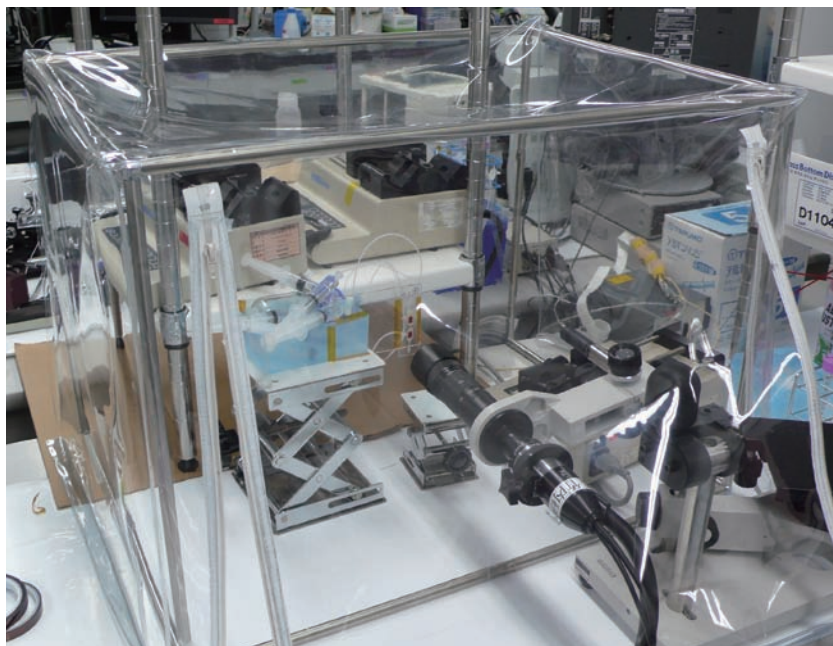
この細胞ファイバーは、手術用の糸として利用されているアルギン酸カルシウムゲルでできたチューブに、高い密度で

細胞を混ぜたコラーゲンを詰めて固めてつくる（p.4左上図）。チューブの中の細胞をしばらく培養すると、細胞は増殖しながらつながってひもになっていく。最後にチューブを溶かせば、生きたひも状の細胞組織ができあがるというわけだ。

「ひも状のゲルに細胞を埋め込む技術は以前からありました。ただし、それではゲルを溶かすとバラバラになってしまいます。私たちは細胞そのものが連なっているひもをつくりたかったのです」と研究統括の竹内昌治さんは語る。組織として



細胞ファイバーの製作過程。細胞をコラーゲンなどと一緒
にひも状に整形した後で、培養することで細胞がぎっしり
と詰まった細胞ファイバーに成長する。



細胞ファイバーを製作するためのマイクロ流体デバイス。半導体作製に使われる微細加工技術を応用し、
細胞ファイバーをメートル単位でつくることのできる装置を開発した。

の機能を備えたひも状の細胞組織を何メートルも作成し、それを材料として自在に扱うことに成功したのは、世界で初めてのことだ。

より実用的な成果を 追い求めた2年

竹内プロジェクトでは、2009年に細胞をカプセルに閉じ込めてビーズのようなかたまりをつくることに成功した。このときは、このビーズを寄せ集めてアズキ大の人形をつくり(p.7図)、目に見える大きさの細胞のかたまりを生かしていたことで注目を集めた。血管のない人工的な細胞組織は、ある程度の大きさになると

中まで栄養が届かず細胞が死んでいってしまうが、竹内さんらのビーズでは、種類の異なる細胞を重ねることでそれを解決した。今回の細胞ファイバーも、細胞ビーズをつくるさまざまな技術を応用している。機械工学の経験を生かして細胞ファイバーづくりを推し進めた竹内プロジェクトグループリーダーの尾上弘晃さんは、「この研究は、細胞ビーズを発表したころから取り組んでいて、基本的な技術は半年ほどでできました」と教えてくれた。しかし、外側のゲルを溶かしたときに、なかなか細胞組織の強度を保つことが難しく、しっかりとしたひもにするために、さらに1年ほどの時間がかかったという。さまざまな細胞を使って実験を繰り返し、最初に完成したのが、肝臓のがん細胞を

つなげたものだった。「ただ、肝臓がんの細胞では利用価値がないので、血管や筋肉のように、ひもの形で役に立つ細胞で研究を進めていきました。ひものことを考える毎日で、気が付くと麺類ばかり食べているくらいのめり込んでいましたね」と尾上さんは笑う。

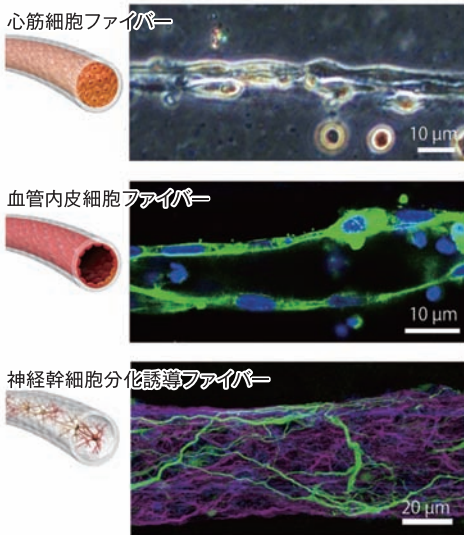
その結果、今では神経細胞、筋肉細胞、皮膚や粘膜を形成する上皮細胞、血管やリンパ管の内側を覆う内皮細胞など、すでに15種類ほどの細胞でファイバーをつくることに成功している(p.5左上図)。そればかりではない。心筋細胞を使った場合は脈打つように伸縮が起き、血管細胞は液体を流せる中空のチューブ構造になった。また、神経では内部でネットワーク構造ができあがり、実際に神経シグナルが伝達することも明らかになった。つまり、細胞ファイバーは、各細胞の本来の機能を維持していることが確認されたのだ。現在は、実際の血管や神経と同じように機能させることに取り組んでいる。

ひもは、編んだり巻いたり束ねたりすることでいろいろな構造をつくることのできる。細胞ファイバーも、ただ長いひもとして使うだけでなく、いろいろな形状にすることができる。尾上さんは、そのことをわかりやすく表現するため、細胞ファイバーを実際にコイル状に巻いて太い管を



尾上 弘晃 おのえ ひろあき

東京大学生産技術研究所 助教
竹内バイオ融合プロジェクトプロセス融合グループ グループリーダー
2001年、東京大学工学部卒業。06年に同大学大学院情報理工学系研究科知能機械情報学専攻博士課程修了。05～09年、日本学術振興会特別研究員(DC2-PD)、07～09年、カリフォルニア大学バークレー校化学科客員研究員を経て、09年より現職。10年より竹内バイオ融合プロジェクトプロセス融合グループリーダー。



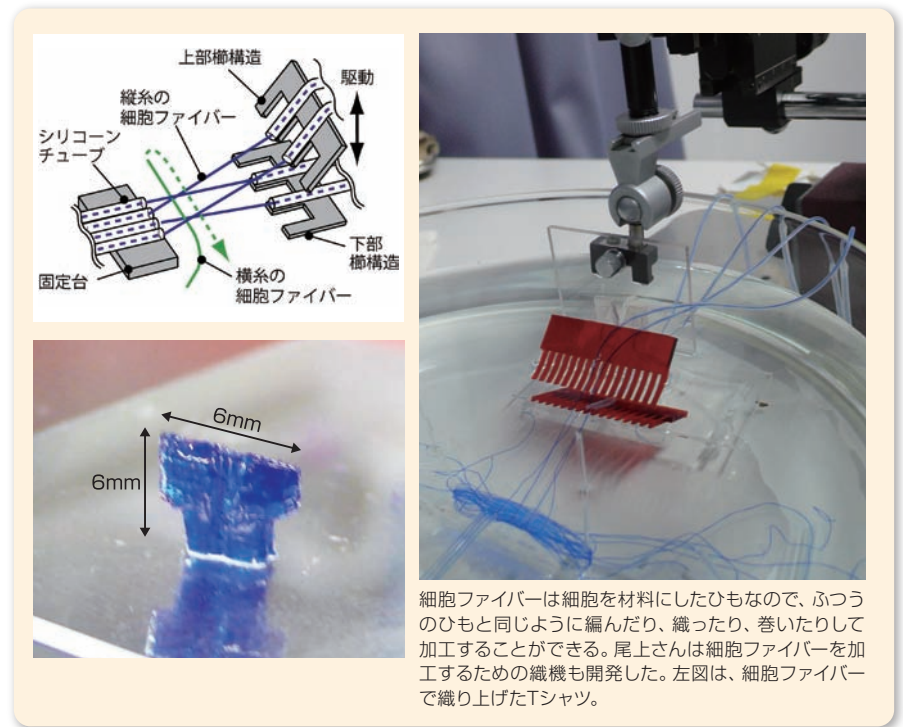
竹内プロジェクトでは、心筋細胞、血管内皮細胞などさまざまな細胞ファイバーをつくっている。細胞をファイバー状にしても、その細胞がもっている機能は失われないので、細胞の種類を増やすことで、新しい機能をもった細胞ファイバーをつくることができる。

つくったり、丈が約5ミリメートルという小さなTシャツ（右上図）を夜なべして編んでみせたりした。ふつうに培養された細胞は立体的に形づくるのが難しいが、ひも状にしてから編むことで、細胞組織による面や立体の3次元構造が自在につくりやすくなる。細胞のTシャツは、細胞を自分の好きな形に加工できることを表しており、細胞組織の応用範囲が大きく広がる可能性を秘めている。

基礎から応用までこなせる“異分野融合”研究室

細胞ファイバーは、まさに他に例のない画期的な材料だ。だが本当に役に立つことを示すには、もう1ステップ進めることが必要だ。生体に移植したときに、しっかりと機能を発揮できるのかを、実証することだ。竹内さんらは、ラットの膵臓から分離した膵島細胞でファイバーを作製し、これを糖尿病疾患モデルマウスに移植した。

膵島細胞は、血糖を調節するインスリンなどを分泌する役割をもつ。この細胞が機能なくなると糖尿病を引き起こす。一般に糖尿病治療では、膵臓移植が高い効果を発揮するが、患者の負担が大きい。膵島細胞を移植することも多い。実験では、膵島細胞のファイバーを、マウ



細胞ファイバーは細胞を材料にしたひもなので、ふつうのひもと同じように編んだり、織ったり、巻いたりして加工することができる。尾上さんは細胞ファイバーを加工するための織機も開発した。左図は、細胞ファイバーで織り上げたTシャツ。

スの腎臓に移植した。すると、マウスの血糖値は正常の範囲に回復した。

竹内さんらが膵島細胞の移植に挑戦できたのは、メンバーに医学的な専門知識と豊富な臨床経験をもつグループリーダーの興津輝さんが加わっていたからだ。興津さんは、外科医として膵島細胞移植に取り組んできた経歴をもつ。かつて竹内さんがマイクロマシンを医療応用するプロジェクトに携わっていたときに会い、竹内プロジェクトを始める際に招き入れた。

竹内さんはもともと機械工学を学び、学生時代に昆虫ロボットの研究をしていた。「そこでは、機械のモデルにするため、実際に虫をたくさん飼っていました。昆虫は脚1つをとっても機構が精巧で素晴ら

しく、そのままロボットにできないものかと考えるようになりました」と回想する。以来、生物と機械の融合をテーマに、研究を発展させてきた。生物に関する深い知識を求めて、専門の研究者らと積極的に共同研究し、自身が思い描いた技術の融合を実現してきた。

2010年からの竹内プロジェクトには、それをさらに発展させる形で、医学、生理学、生物物理学、超分子化学、材料科学、遺伝子工学、さらには心理学やメディアアートなど多彩な分野の研究者を集めた。「自分の分野に枠をつくることをしなくなかったです。むしろ、どんどん広がってほしいと、異分野の人たちに声をかけ

興津 輝

おきつ・てる

東京大学生産技術研究所 特任准教授
竹内バイオ融合プロジェクト融合展開グループ グループリーダー

1990年、岡山大学医学部卒業。95年に同大学院医学研究科博士課程修了。一般外科医として勤務した後、98年より米国メリーランド州立大学医療センター移植外科にリサーチフェローとして留学。2001年より岡山大学医歯学総合研究科研究員。03年より京都大学COE研究員、06年より京都大学医学部附属病院臓器移植医療部助手、07年より同助教。米国留学以降、膵島移植の臨床と基礎研究に従事し、11年より現職。

医

学系

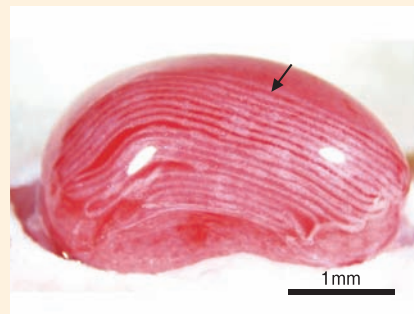
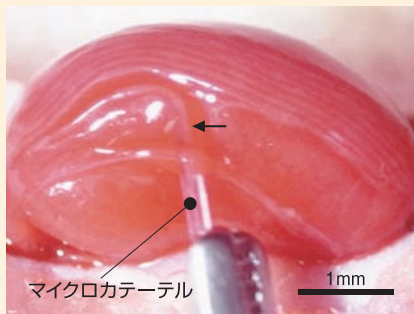




竹内さんの合言葉「Think Hybrid」。あえて訳せば「いろんな分野をゴチャ混ぜして新しいものを生み出そう」。

ています。分野の違う人材が集まることで、お互いに刺激を受けています。コトバが通じないことも多いですし、まとまらないがゆえの面白さもある。そのような環境の中で、誰も考えたことのない新しいアイデアが生まれてくると思っています」と、専門分野の垣根を外した理由を語る。「Think Hybrid」、研究室の入口には、こんな銘板が掲げられてある(上図)。竹内さんの思いを象徴する合言葉だ。

異分野融合のメリットはそれだけではない。工学系のものづくりの現場で生み出されるのは、使い道まで意識してつくられるものばかりではない。今までにない手法や材料、といった新規性に重点が置かれるからだ。実際につくったものを前にして、「これを何に使おうか」ということもある。反対に、興津さんのように医療の現場を知る立場では、「こういうものがあれば便利だけど、つくることはできないか」と常に考えている。そこに、技術の



細胞ファイバーの応用例として研究されている膵島細胞移植。マイクロカテーテルを使いマウスの腎臓皮膜下に線を描くように細胞ファイバーを移植していく(左)。最終的に20cmの膵島細胞ファイバーを移植し、糖尿病のマウスの血糖値を下げた(右)。

種と需要の出会いがある。

「私は要素技術をいろいろな分野に展開できる体制をつくりたいと考えています。新しい技術ができたときに、どのような方向性で狙いを定めて応用すればいいかは、現場を知る興津さんたちの意見がとても参考になります。普通の研究室では、共同研究などをして外部の人に意見を求めます。その作業を中でできるということが、この研究室の一番の特長です」と竹内さんは自信を持つ。

新しい移植医療を提案

開発した技術を移植医療に応用する段階で、興津さんと尾上さんの連携が、医療現場でより使いやすいものを生み出す。膵島細胞の移植では、マイクロカテーテルという細い管を使って絵を描くように

細胞ファイバーを腎皮膜の中にある腎臓組織の上に置いていく(上図)。

「移植に使う機器の使い勝手で作業効率や出来栄が大きく変わります。実際に使ってみた感想を尾上さんに伝えると、次に使うときはちゃんと改良されているのです。これはいいですね。同じ研究室で実験できることが大きなメリットになっています」と興津さんが開発時の様子を語る。

興津さんは、細胞ファイバーの登場で、今後、移植医療が大きく変わると予想している。臓器や細胞を患者の体に導入するだけでなく、移植した後、不要になったものを簡単に引き抜いて取り去ることができるようになるからだ。興津さんは「移植した物を取り出すという概念が生まれれば、効果のなかった細胞を入れ替え、役目を終えたものの除去もできるでしょう。移植医療の新しい形が生まれるかもしれません」と期待する。

開発した膵島細胞移植術は、実用化への期待が高い技術の1つだ。実際に医療現場で使えるようにするためには、今後いくつかの臨床試験をクリアする必要があるが、実用に近づけるには、改良を重ねることが必要だ。例えば、細胞ファイバーを使って、カートリッジ型の抜き差しがしやすい移植片をつくることも検討している。

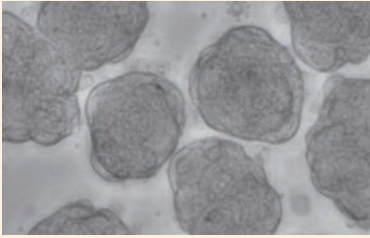
「移植医療への貢献は、応用の1つに過ぎません。他にも、いろいろな分野に利用できる可能性があります。使い道をいくつも考えていきたいですね」という竹内さん。細胞ファイバーは、協力する分野を広げ、たくさんの応用技術が開発される伸



竹内プロジェクトに参加している研究者は、機械工学、移植医療、細胞生理学、分子生物学など、多岐にわたっている。それぞれの専門分野を背景に議論を交わし新しい技術を生み出していく。



点

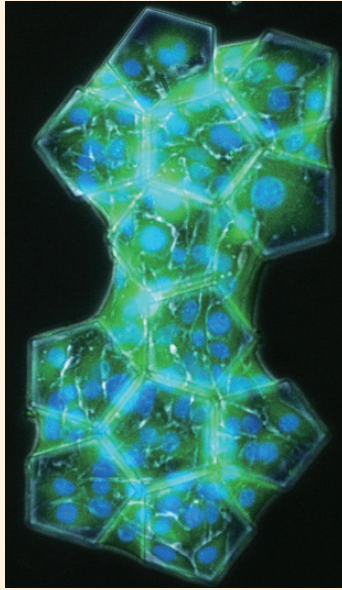


生きた細胞をハイドロゲルでカプセル化した細胞ビーズ。

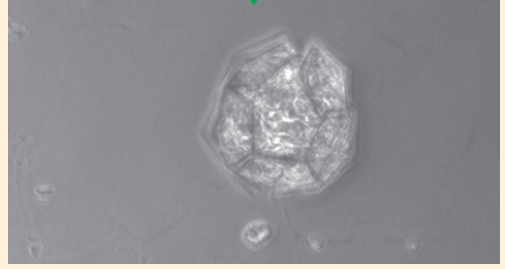
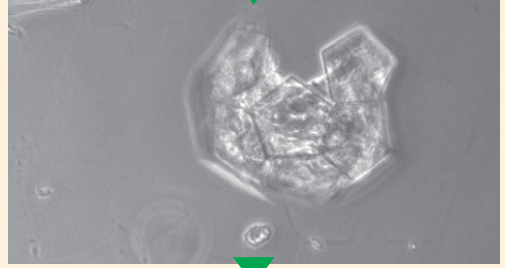
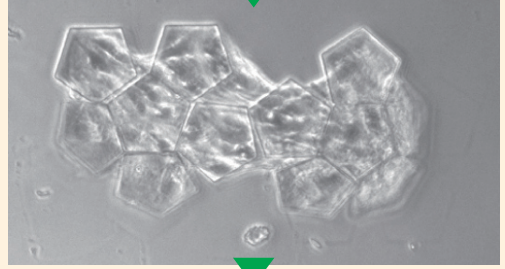
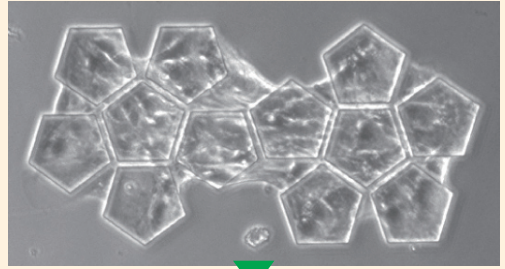


直径約0.1mmの細胞ビーズを10万個使ってつくった身長5mmの人形。

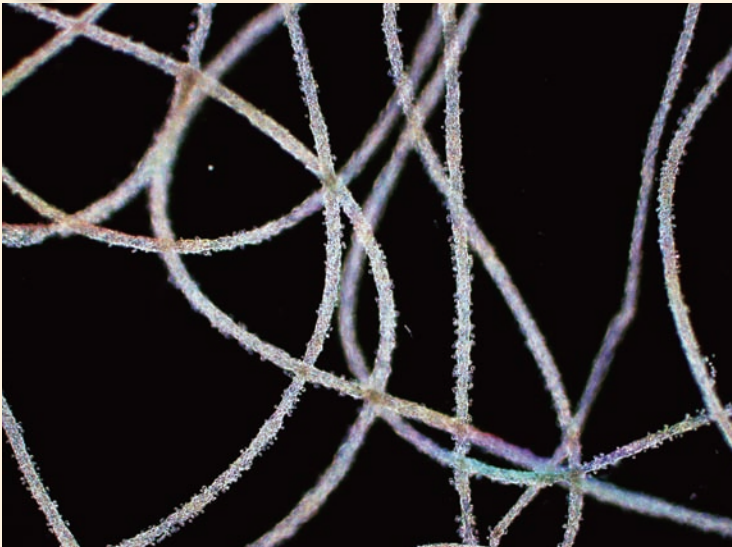
面



細胞サイズのプレートを配置し、その上で細胞を培養した細胞折り紙。プレートをまたがって増殖させた細胞を刺激すると、数分で立体が折り上がる。プレートの形を変えることで筒のような形もつくれる。



線



細胞でひもをつくった細胞ファイバー。点、面に続き線の形をした細胞組織ができた。

竹内プロジェクトでは、3次元の細胞組織をつくるために、細胞ビーズ、細胞折り紙などを開発してきた。今回、細胞ファイバーをつくったことにより、線の形をした部品が加わった。これらを材料にしているいろいろなブロックをつくり、新しい細胞組織を組み上げていくことで、生体組織や臓器の代わりになるものをつくり出せるのではないかと期待されている。

び代をもっている。

常識を超える発想で新しい技術を生み出す

プロジェクトでは、「細胞を部品のように加工して、組織や臓器を再構築していく」という壮大な目標を掲げている。細胞ファイバーは、その目標を実現する上で大切な技術だ。「ゼロから人工組織を構築していくため設計論をつくることを目指しています。今は細胞ファイバーという

パーツができたところです。点であるビーズ、面である折り紙などさまざまなパーツを組み合わせ、複雑な構造をつくりあげていきます（上図）。機械のネジやバネのように、扱いやすい体系化された部品に仕立てたい。最終的には、自己組織機能、自己修復機能、自己増殖機能など、生体が本来もっている機能を引き出せるような組織を構築していきたい」と竹内さんは語る。

細胞で何らかの組織をつくらうとした

場合、細胞分裂させて成長させる方法が常識的なアプローチだ。これは生物学者が長い時間をかけてたどり着いた手法で、間違いはない。しかし、竹内さんのように「細胞のできた部品」を組み上げる工学の方法論を持ち込むことで、新しい技術開発の芽が生まれてくる。常識にとられない発想こそが、新しい時代を切り開き、未来の常識へと変えていく。竹内さんの研究室では、まさにそうした研究が、日々進められている。