

匂い

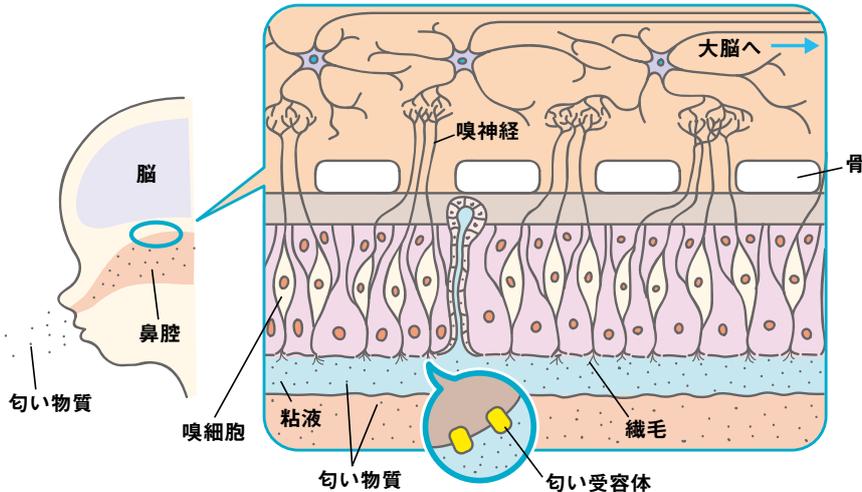
検知する細胞セン

私たちはさまざまな匂いを嗅ぎ分けることができる。東京大学の竹内昌治教授が研究総括を務める空気中の匂い物質を検知する細胞センサーの開発に

1
人間の鼻が
匂いを感じる
仕組み

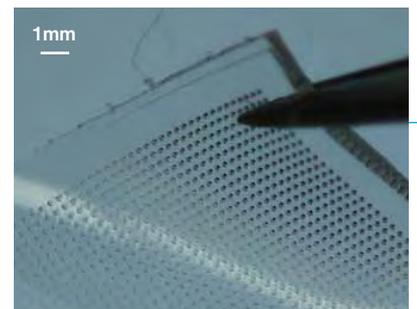
匂い受容体は鼻腔上部の嗅細胞の繊毛にある。匂い物質は、気体状になって空気中を漂う有機化合物だ。空気と一緒に吸い込まれた匂い物質は鼻粘膜の粘液に溶け、繊毛にある受容体と結合する。すると化学的な変化が起こり、それが電気信号に変換されて嗅神経から脳へ伝えられ、匂いとして認識される。

■人間の鼻のつくり

2
細胞センサーが
匂いを検出する
仕組みPOINT
1 鼻粘膜を
模倣

人間の鼻（左図）と細胞センサー（右図）の構造は、図を見るとまったく似ていないように見える。ポイントは細胞センサーの表面にある薄い水の層だ。この水の層を通して匂い物質を受容体に結合させているところが、鼻の構造を模倣していると言われる理由なのだ。

スフェロイドの入れ物は「ハイドロゲルマイクロチェンバー」と呼ばれ、水を含んだ寒天のような素材で作られている。この入れ物が、上の水の層に水分を補給し、水の層が乾燥するのを防いでいる。



スフェロイドを作成するための培養容器。大きさは1×1.5センチメートルほどで、そこに直径0.1ミリメートルの穴が1万個開いている。

竹内 昌治 たけうち・しょうじ
東京大学生産技術研究所 教授

1995年、東京大学工学部機械情報工学科卒業。2000年、同大学大学院工学系研究科機械情報工学専攻博士課程修了。博士(工学)。05年、JSTさきがけ研究員。07年、東京大学生産技術研究所准教授。08年、同研究所バイオナノ融合プロセス連携研究センター長(兼任)。10年より、ERATO竹内バイオ融合プロジェクト研究総括。14年より現職。

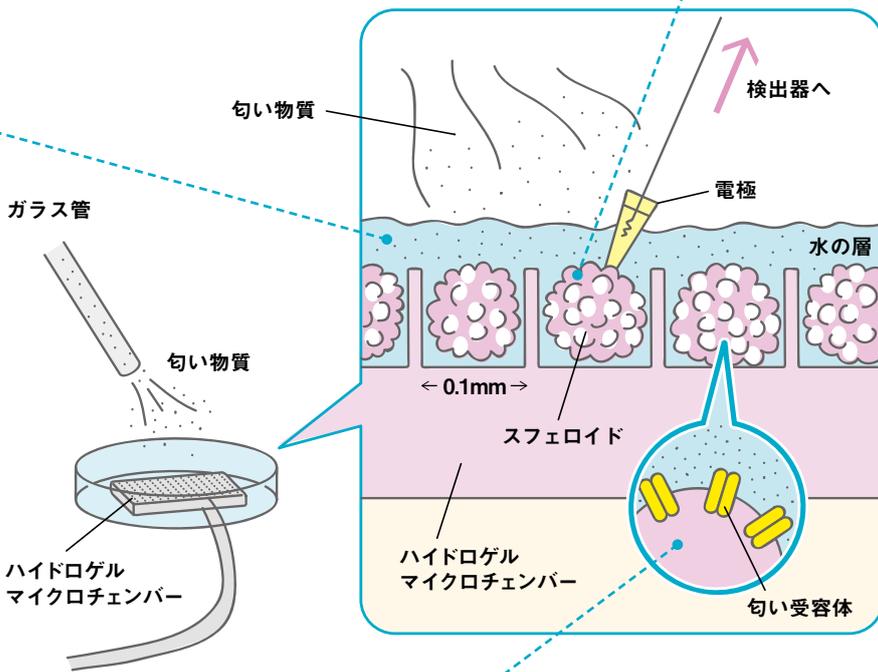
来を変える

サーの開発に成功!

それは、鼻の中に匂いに反応するセンサーである「匂い受容体」があるからだ。
ERATO 竹内バイオ融合プロジェクトは、この受容体を持った細胞をつくり、世界で初めて成功した。この細胞センサーは、鼻の構造を模倣している。人間の鼻の構造と比較しながら見てみよう。

次に、今回開発された細胞センサーを見てみよう。図のように水分を含む素材でつくられた入れ物は、直径 0.1 ミリメートルの小さな部屋に分かれ、その部屋には匂い受容体を持つ細胞の球状の塊「スフェロイド」が1つずつ入っている。塊の上のほうは部屋からわずかに出ていて、そこには薄い水の層がある。匂い物質はこの水の層を通して細胞内の受容体に結合する。そのとき発生する電気的な変化が、スフェロイドにセットされた電極で検知される。

■人間の鼻をまねた細胞センサー



POINT
2

細胞の塊で反応を増幅

スフェロイドに電極を刺し込み、匂い物質が受容体に結合したことで起こる電気的な変化を検出できるようにした。1つの細胞だと反応が弱いが、細胞の塊であるスフェロイドを使うことで反応が強くなり、検出しやすくなったところがポイント。電極は検出器につながっており、反応の有無や強さを検出できる。

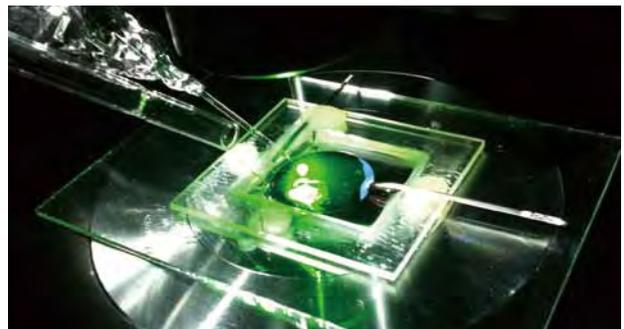


電極はどのように刺さっているのか?

電極は細胞ではなく、細胞と細胞の隙間に刺さっている。「イメージとしては、おにぎりに割り箸を刺したような感じ」と竹内さんは表現する。ここでは刺しこむ深さが重要で、細胞1つか2つ分くらいの深さに刺したときが一番効率よく電気的な変化が検出できるそうだ。

匂い受容体を持つ細胞の塊とは

竹内さんは、昆虫の匂い受容体を人間の細胞に発現させ、シリコンゴムに似た素材でつくった容器(左の写真)に入れて培養した。細胞は通常、培養すると平面的に広がっていくが、この容器にはハイドロゲルマイクロチェンバーと同じように小さな穴が開いており、細胞はその穴の中で集まり、ほぼ均一な大きさの球状の塊「スフェロイド」が得られる。昆虫の受容体を使ったのは、哺乳類の受容体と比べると仕組みが簡単で扱いやすいからだ。



顕微鏡のステージ上でスフェロイドの状態を確認しながら実験を行う。左手にあるガラスの管から匂い物質が吹きつけられている。

「生体と機械のハイブリッド」がコンセプト

鼻の仕組みを模した匂いを感知する細胞センサーには生体と機械を組み合わせる“ハイブリッド”の発想が生かされている。開発者の竹内さんは工学出身のいわば機械の専門家である。なぜ100パーセント機械でできた人工の匂いセンサーをつくらなかったのだろうか。

「大学の卒業研究がきっかけです。もしかしたら今までで一番楽しい研究だったかもしれません」と竹内さんはうれしそうに思い起こす。しかし、その内容はなかなか衝撃的だ。ゴキブリの脚を紙コップの切れ端にくっつけて5センチメートルほどの体をつくり、その脚に電気を流して歩かせたのだ。

「生物の体はとても精巧につくられています。それを一からつくるのは難しい。だったら生体のすばらしいところはそのまま使ってしまうといいというハイブリッドの発想が生まれたのです」。

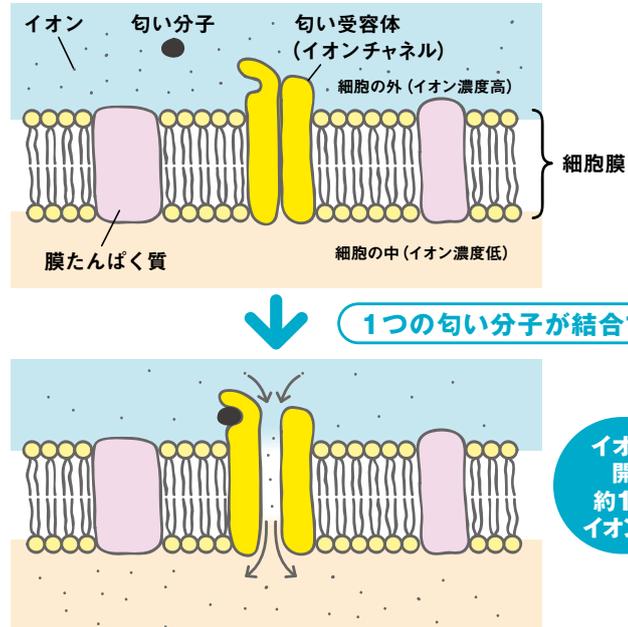
膜たんぱく質は超高感度のセンサー

細胞センサーに使われた匂い受容体は膜たんぱく質の一種で、生体では細胞膜上にある。今回使われた昆虫の受容体は「イオンチャンネル」という種類のたんぱく質だ。イオンチャンネルは特定の物質だけに反応する。その反応によって起こる変化は劇的なものだ。まず、特定の物質が1分子くっただけでイオンチャンネルの構造が変化し、細胞膜にトンネルのような通路が開かれる。すると、1秒間に1,000万個ものイオンが流入する。つまり、1個の分子の動きが一気に1,000万倍ものシグナルに増幅されるのだ。

「ここまで感度が高く、選択性に優れた機械センサーは存在しません。だったら匂い受容体そのものを利用し、人工の検出器とつないでみようと思ったのです」。

こうして生体と機械を融合させたセンサーの開発に至ったのである。

■イオンチャンネルの働き



気体状の匂い物質の検出に成功

この細胞センサーは、さまざまな研究者にインパクトを与えた。それは、空気中の匂い物質の検出に世界で初めて成功したからだ。

私たちは空中に存在する気体状の有機化合物を匂いとして嗅ぎとっている。しかし、

これまでの技術では、匂い物質を水に溶かして反応を見るしかなかった。それでは本当の意味で匂いを検出したとは言えないだろう。そこで、竹内さんは鼻と同様に、気体状の匂い物質を受容体に届ける仕組みをつくったのだ。

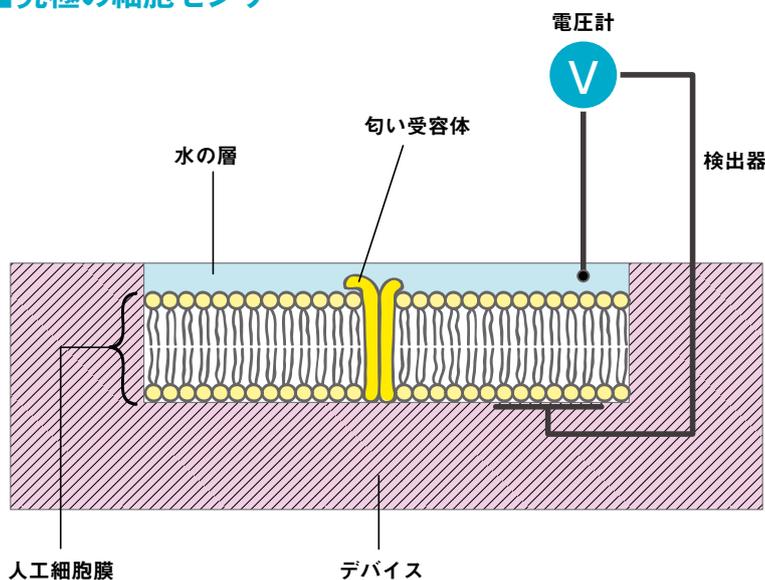
「細胞が生きるためには湿った状態でないといけません。でも匂い物質は気体。こ

竹内さんのプロジェクトには、機械工学や材料の専門家のほか、医師やデザイナーもメンバーとして加わっている。まさにハイブリッドな研究室だ。





■究極の細胞センサー



究極的には、匂い受容体と細胞膜をチップに載せた超小型の細胞センサーも実現可能だ。

こが難しいところです。僕は細胞の塊の表面に薄い水の層を形成させることにしました。これは実際の鼻の状態に極めて近い。そこに気体状の匂い物質を吹きかけてみたのです。すると、匂い物質は水の層に入った瞬間、匂い受容体に届き、電気的な変化として匂いを検出できました」。

膜たんぱく質利用技術の可能性

今後、この細胞センサーの技術はどのように展開されていくのだろう。竹内さんに聞いてみた。「犬の鼻レベルの細胞センサーを開発したいというのが1つの目標です。犬の嗅覚はさまざまところで利用されていて、警察犬や麻薬捜査犬、最近ではがん探知犬などがいます。もしも犬の鼻と同レベルの細胞センサーを開発できれば利用価値は高いでしょう」。

竹内さんの技術を応用できる分野は、匂いに関するものだけではない。細胞センサーの技術を創薬研究に応用することも視野に入れているのだ。

「例えば、ある物質が膜たんぱく質に結合して、病気を引き起こすします。しかし、別の物質を先回りして結合させてしまえば、病気の原因となる物質の結合をブロックすることができます。そういった物質が見つかれば、病気の治療薬として使える可能性があるのです」。

つまり、新薬の候補となる物質を細胞センサーに反応させ、ターゲットとなる膜たんぱく質と結合するかどうかを調べようというのだ。それができれば動物実験も必要なくなり、一気に多くの物質を調べられるから研究のスピードアップにもつながる。膜たんぱく質の利用技術は、将来、多方面でキーテクノロジーとなるに違いない。その先鞭をつけたのが竹内さんの研究だと言っても過言ではないだろう。

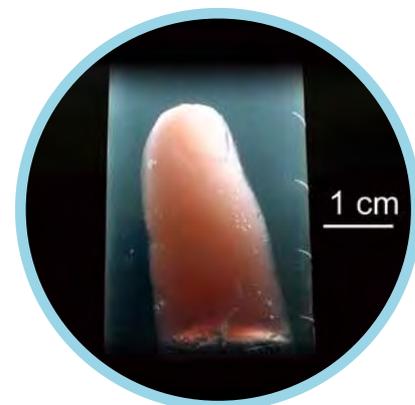
細胞を部品のように扱えば3次元組織ができる

竹内バイオ融合プロジェクトのメインテーマは、“細胞を使ったものづくり”である。細胞を機械のネジやバネ、歯車のような部品

として扱うことで3次元の組織をつくることを最終目標としている。匂いを検出する細胞センサーの開発は、研究テーマの1つに過ぎない。

「機械工学では、すべての形は点と線と面の集まりでできていると考えます。椅子も机も点と線と面でできている。生体組織も同じです。細胞を点と線と面の形に加工して組み立てれば3次元の組織がつかれるのではないかと考えてこれまで研究に取り組んできました」。

例えば、下の写真に示した指。これは、皮膚を形成する細胞の1種である繊維芽細胞からつくられている。まず、細胞を曲面状のシートに加工する工夫が必要だ。しかし、これだけだと培養液に触れている表面は生きているが、液の届かない内部の細胞はやがて死んでしまう。これからの課題は、指の内部に血管を通して、養分を送る経路をつくることだ。この血管が線にあたる。



繊維芽細胞で作製した実物大の指。ただし、爪はまだ付いてない。

点と線と面からなる3次元の細胞組織をつくる技術が進めば、移植臓器をつくることもできるし、生体組織をそのまま高感度の環境センサーとして利用することもできる。ユニークなところでは、筋肉や脂肪といった細胞組織を培養して食用の肉をつくるという計画も進行中だ。

細胞センサーの技術が私たちの身近な生活に生かされる日もそれほど遠い未来ではないと実感した。