

図3. ミニプタ血管壁の組織断面像 (左：未処理、右：脱細胞化処理後)

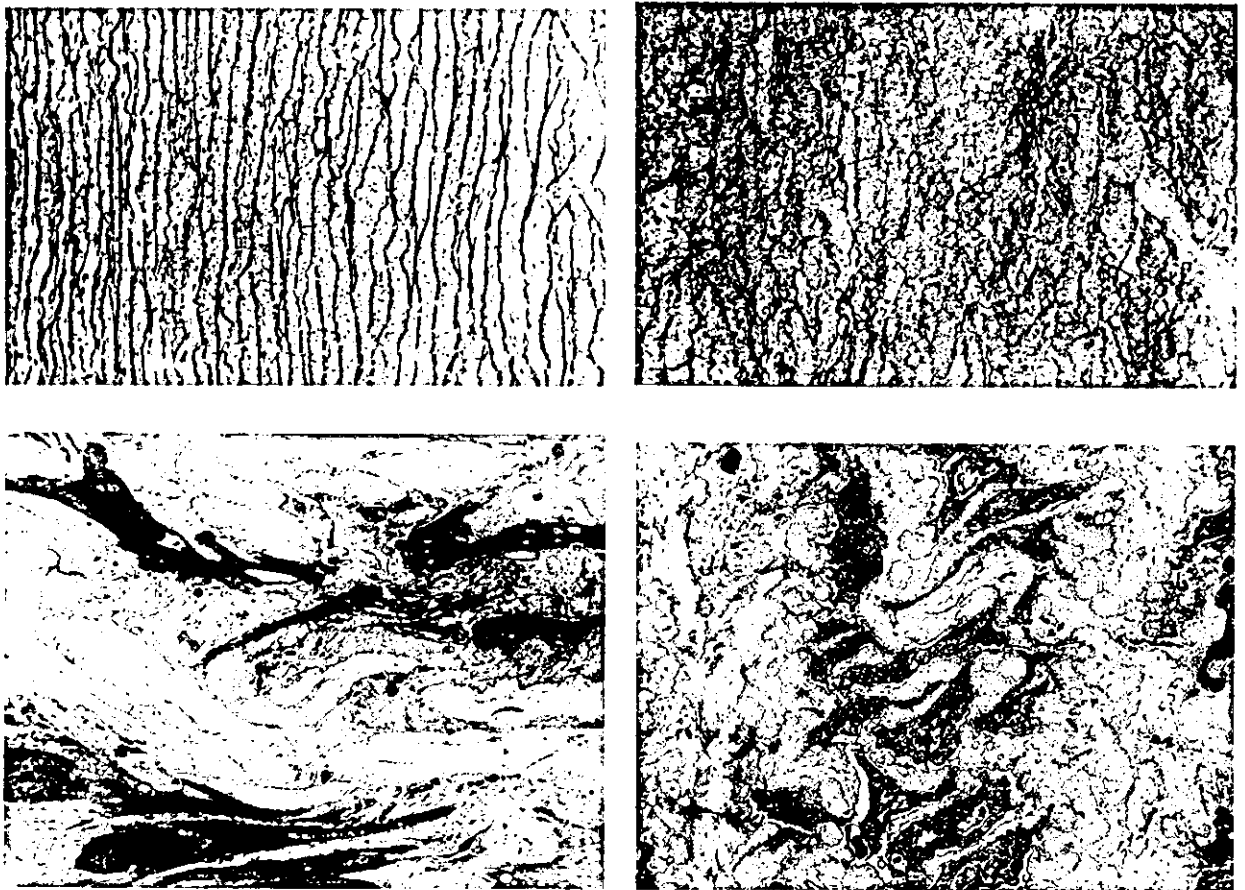


図4. ミニプタ血管壁の組織断面 (上：トルイジンブルー染色、下：透過電子顕微鏡、左：未処理、右：脱細胞化処理後)

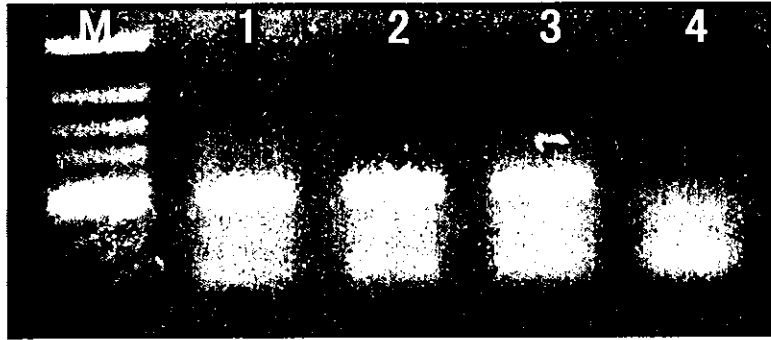


図5. ミニブタ血管組織内のブタ内在性レトロウイルスのPCR産物 (M: マーカ、1: コントロール、2: トリトンX-100による脱細胞化、3: トリトンX-100による脱細胞化後洗浄、4: 超高静水圧による脱細胞化)

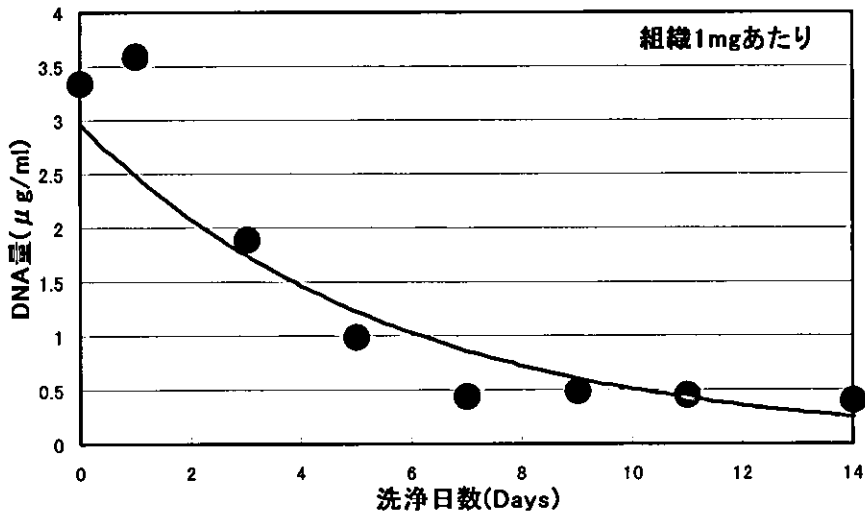


図6. 超高静水圧印加後のブタ組織の攪拌振盪洗浄における組織内DNA残存量

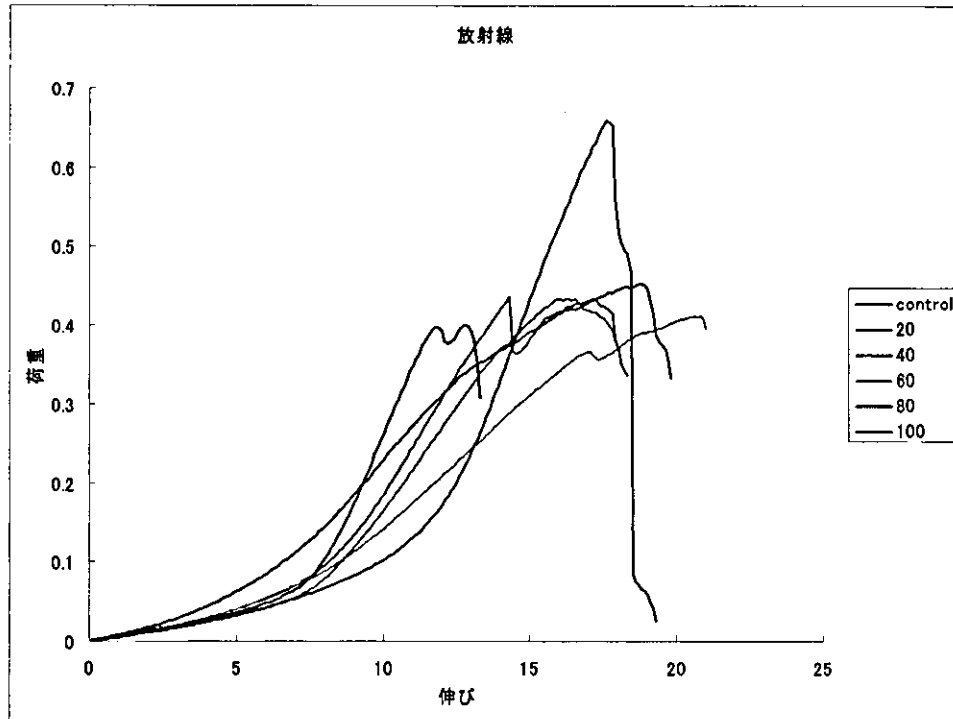


図7. ガンマ線照射後のブタ血管組織の力学特性

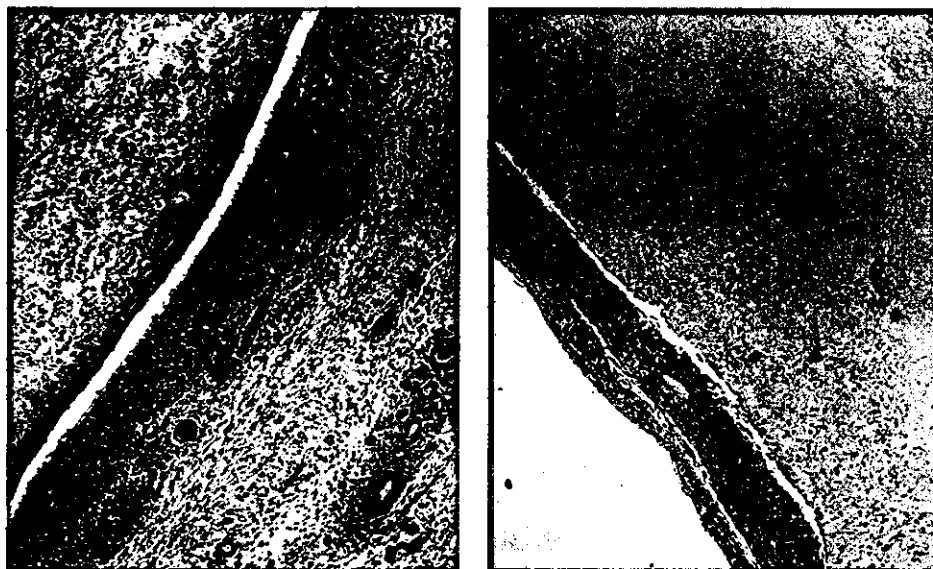


図8. ラット皮下に1週間移植した脱細胞化ミニブタ血管組織断面（左：非脱細胞化組織、右：脱細胞化組織）

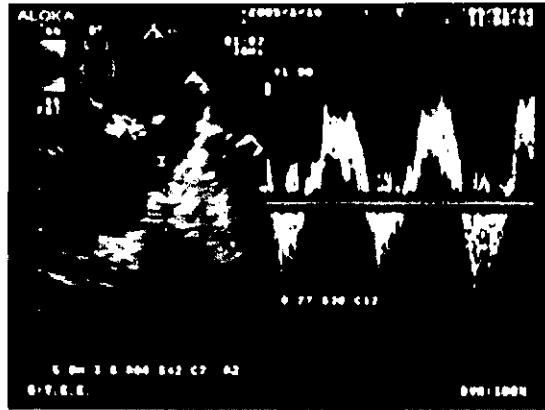


図9. 移植6ヶ月後の脱細胞化肺動脈弁の超音波診断所見



図10. 移植6ヶ月後摘出時の脱細胞化肺動脈弁の所見

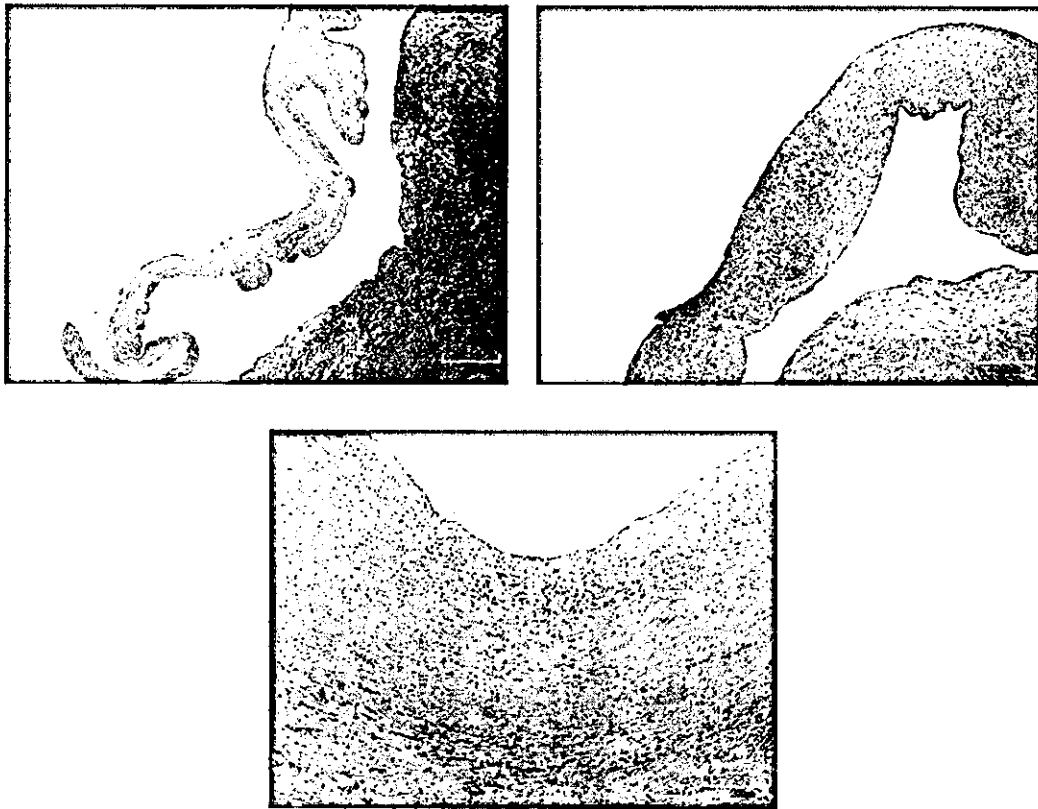


図 1 1. 移植 6 ヶ月後の脱細胞化肺動脈弁の組織像 (左上：弁先、右上：弁基部、下：導管部)

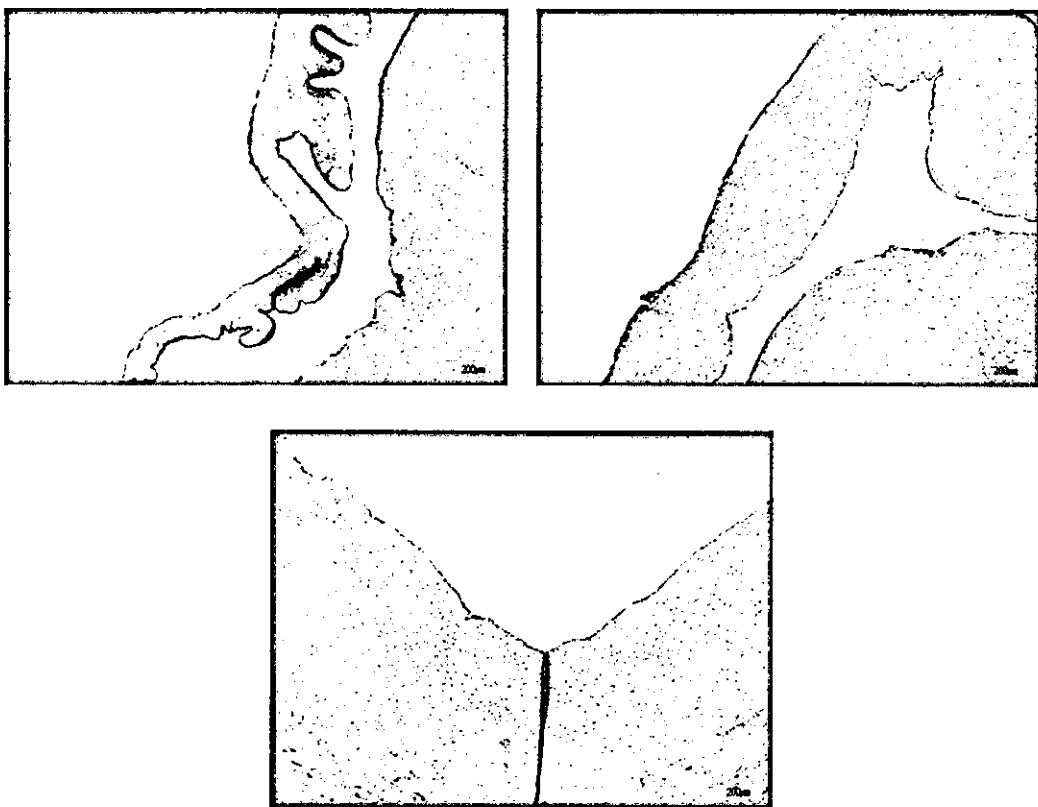


図 1 2. 移植 6 ヶ月後の脱細胞化肺動脈弁の内皮細胞 (左上：弁先、右上：弁基部、下：導管部)

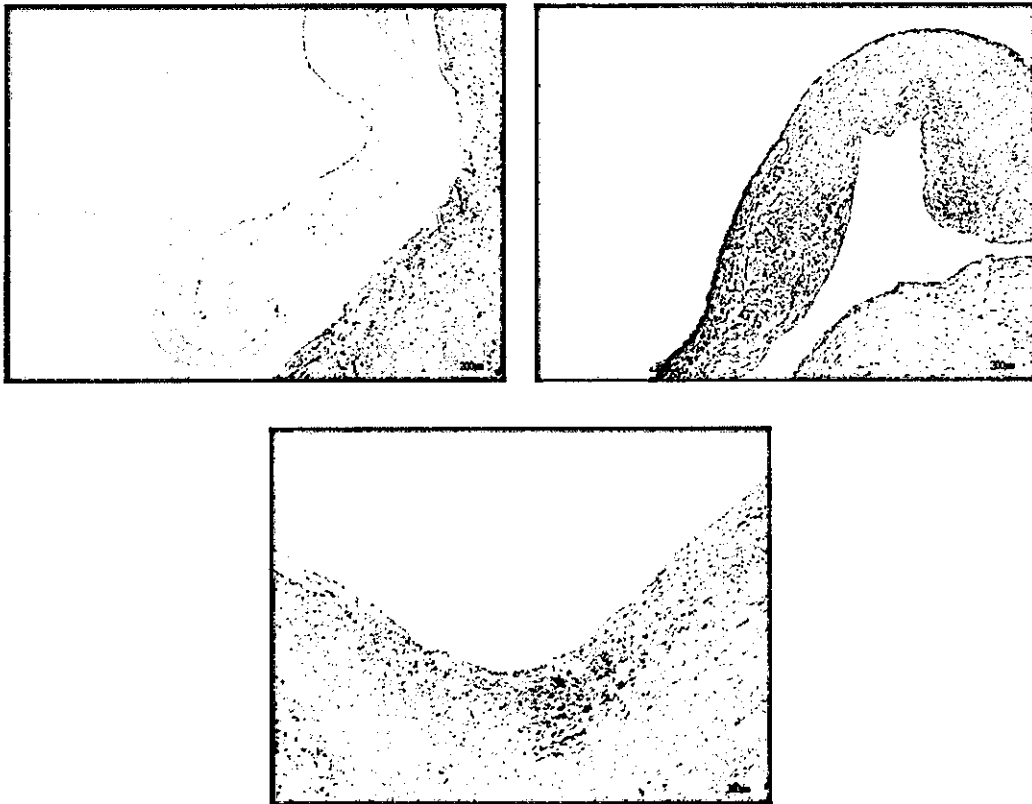


図13. 移植6ヶ月後の脱細胞化肺動脈弁の平滑筋細胞 (左上：弁先、右上：弁基部、下：導管部)

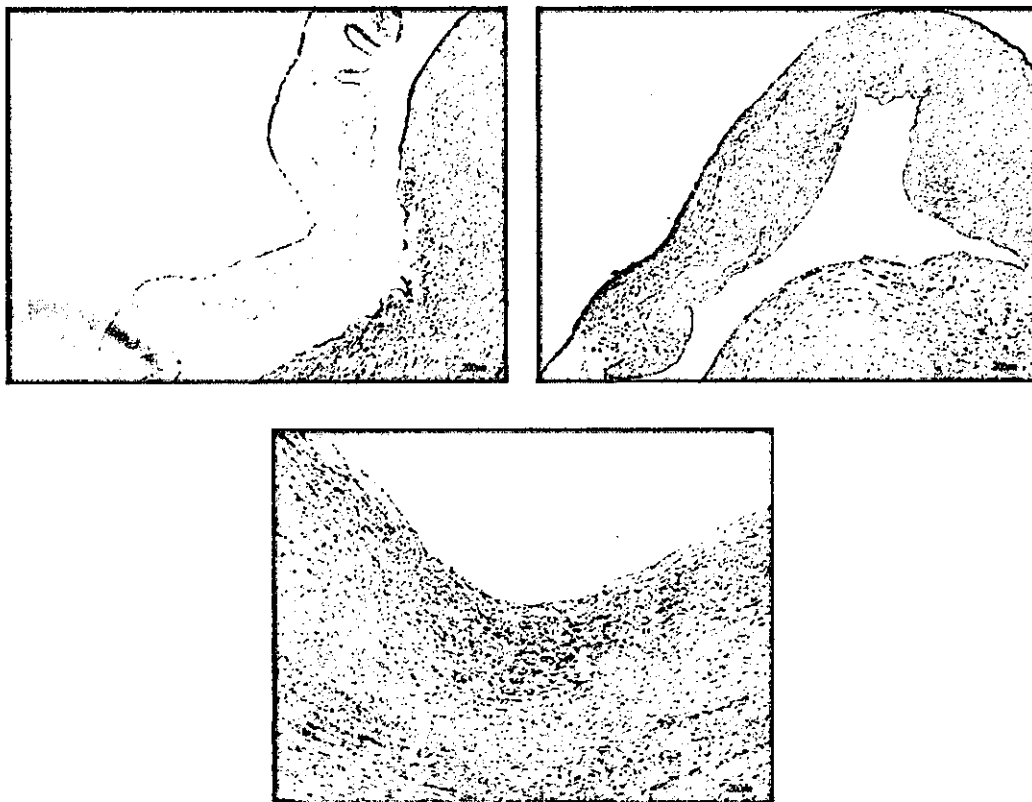


図14. 移植6ヶ月後の脱細胞化肺動脈弁の間質細胞 (左上：弁先、右上：弁基部、下：導管部)

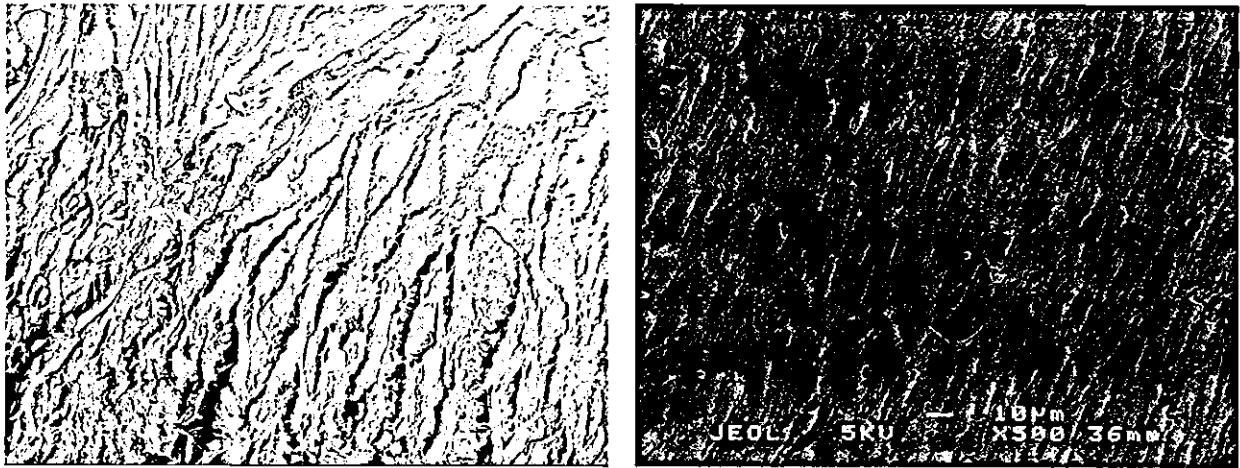


図15. 脱細胞化大動脈導管部内腔面 (左：移植1ヶ月後、右：移植3ヶ月後)

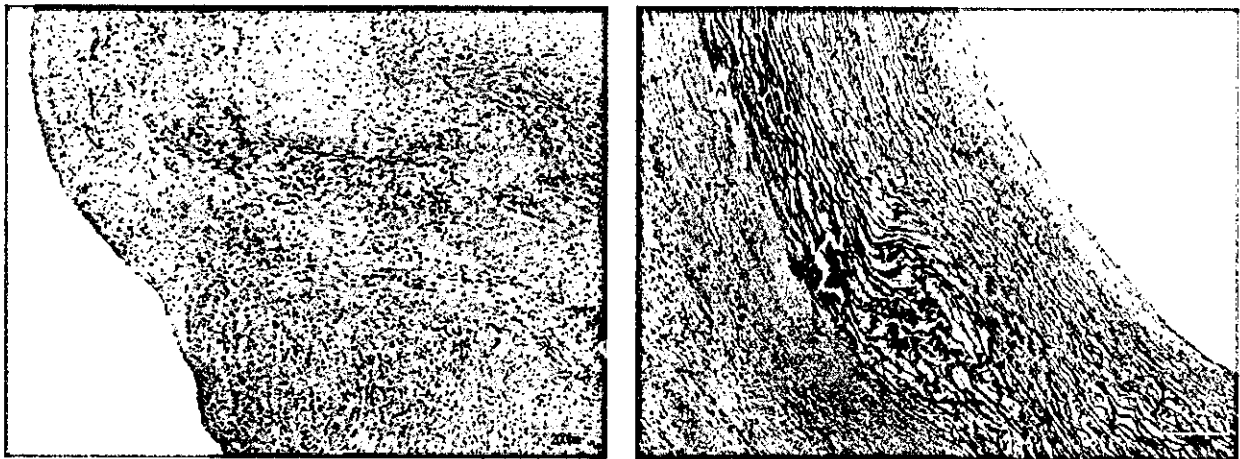


図16. 移植6ヶ月後の脱細胞化組織 (左：肺動脈弁、右：大動脈弁導管部)

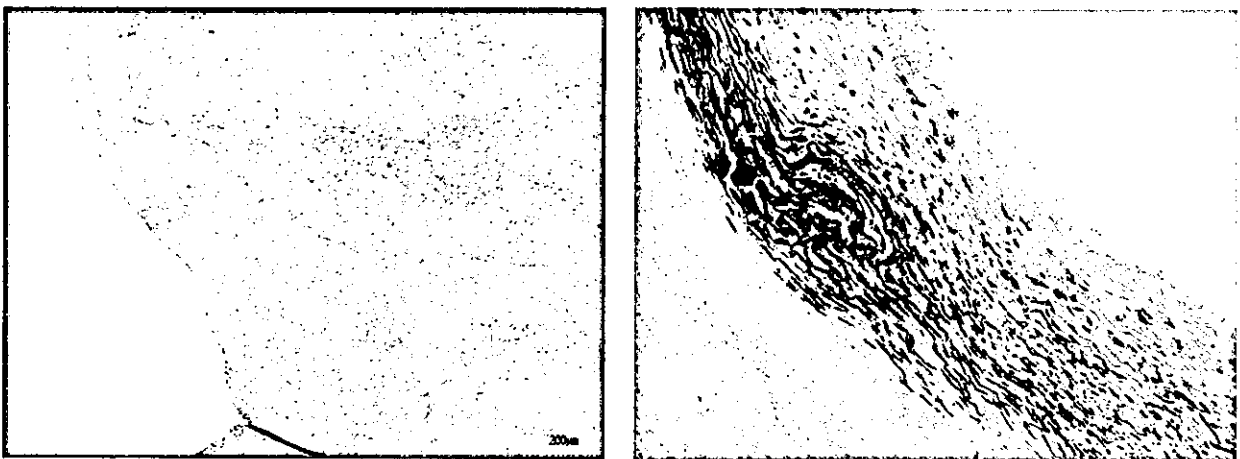


図17. 移植6ヶ月後の脱細胞化組織の石灰化 (左：肺動脈弁、右：大動脈弁導管部)

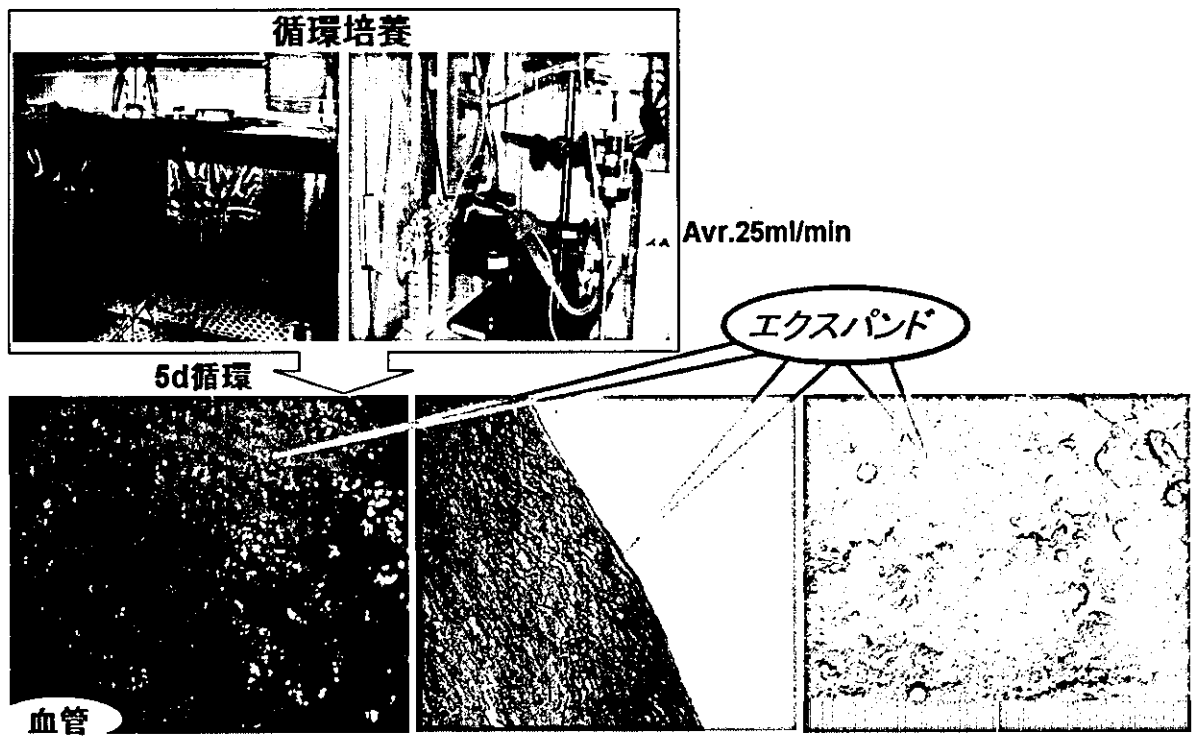


図18. 血管内皮細胞播種後の循環培養と培養5日後の内腔面

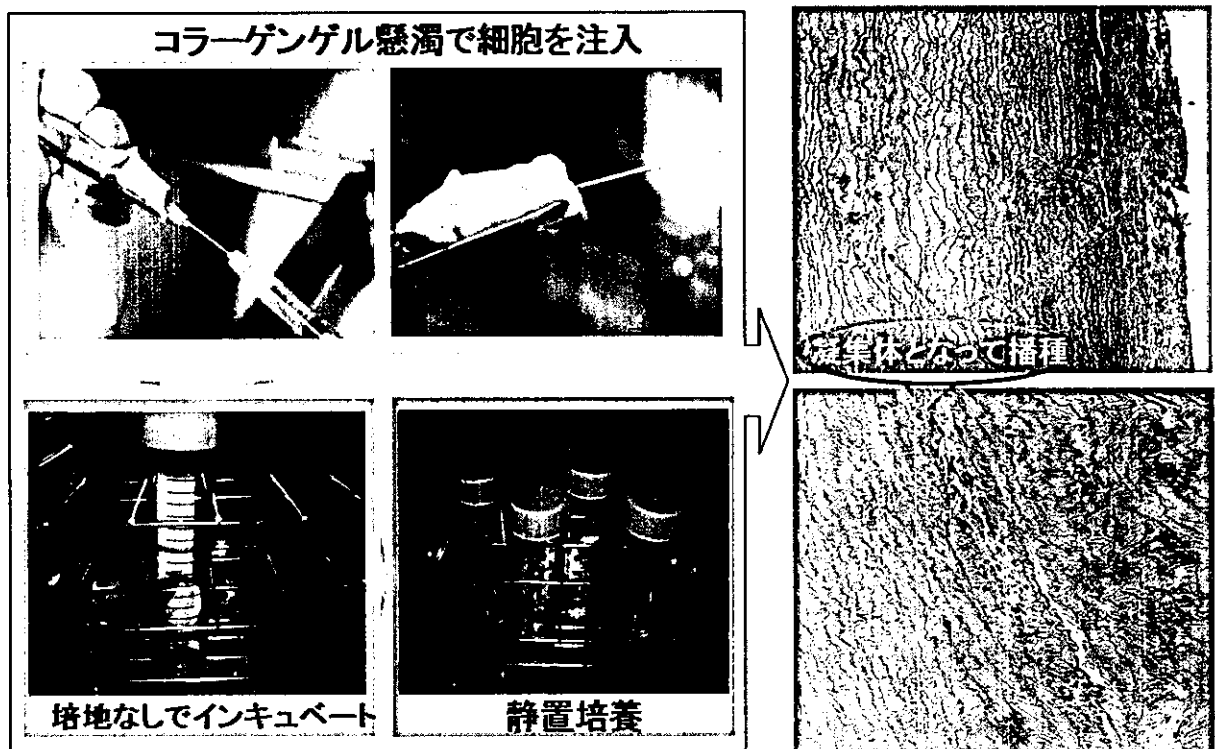


図19. コラーゲンゲルを用いた細胞注入と培養後3日後の組織内部

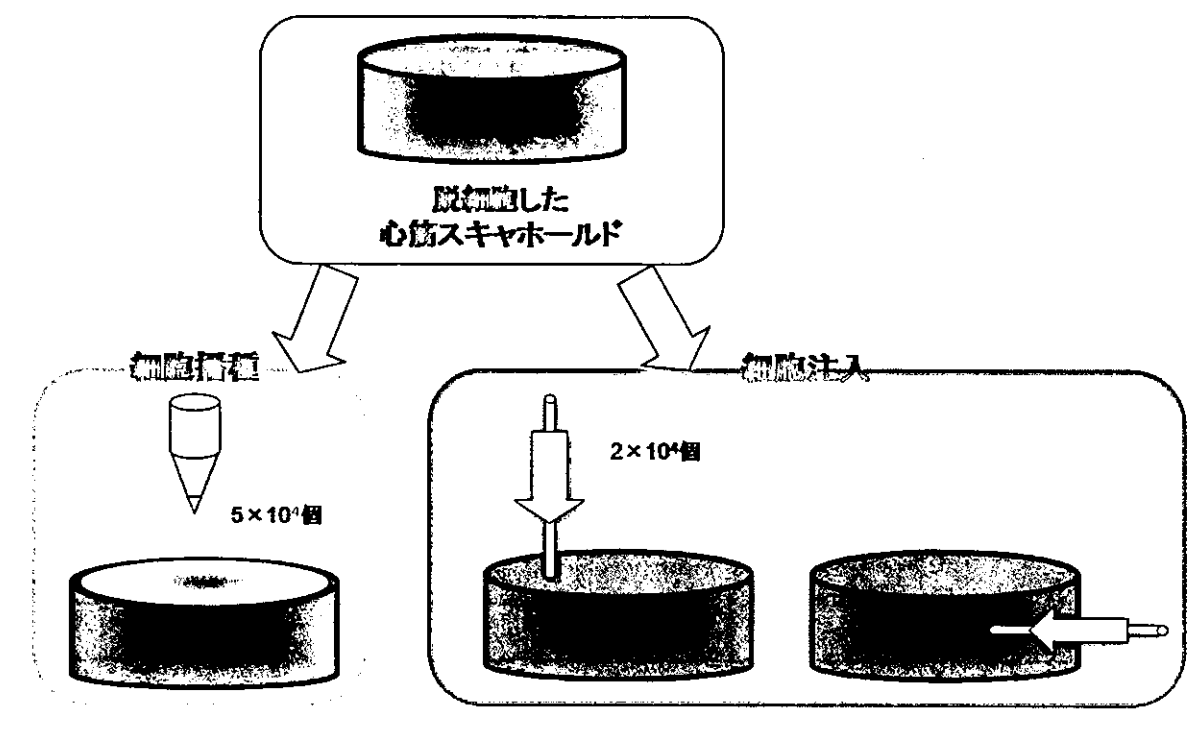


図 20. 脱細胞化心筋組織への細胞播種法

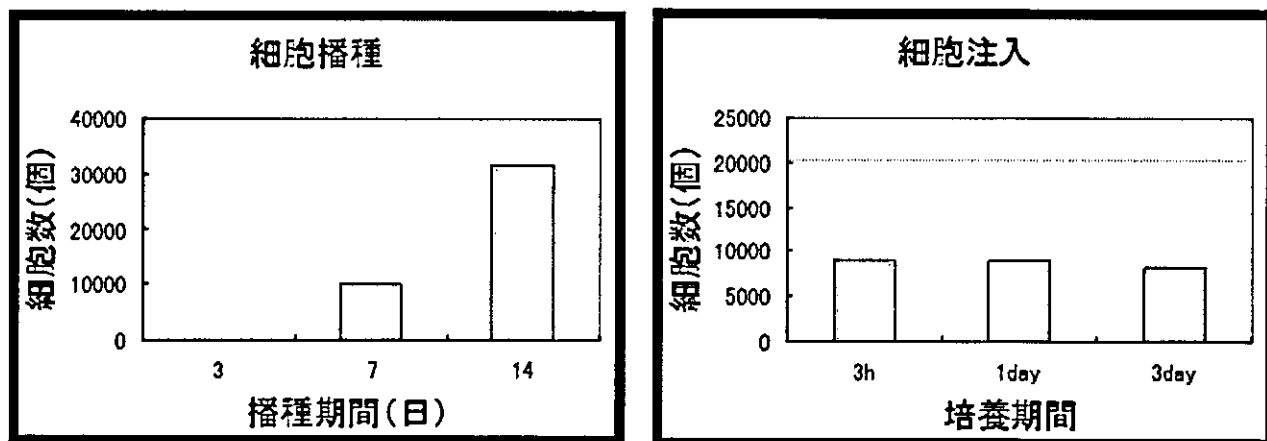


図 21. 細胞播種および注入後の細胞増殖挙動

表1. ミニブタにおける外因性微生物モニタリング

検査項目	検査頭数	陽性個体数 (%)
オーエスキー病	41	0 (0)
ブタ繁殖・呼吸障害症候群	41	0 (0)
ブタ流行性下痢症	11	0 (0)
ブタ胸膜肺炎	41	26 (63.4)
マイコプラズマ性肺炎	41	31 (75.6)

表2. ブタ精子におけるPERV外被領域遺伝子の検出結果

個体No.	品種	PERV 外被(env)領域遺伝子の種類とDNA 検出状況		
		env-A	env-B	env-C
1	バークシャー	+	+	+
2	バークシャー	-	+	+
3	バークシャー	+	+	+
4	バークシャー	+	+	+
5	バークシャー	+	-	+
6	バークシャー	+	+	+
7	クラウン系ミニブタ	+	+	+
8	クラウン系ミニブタ	+	+	+

*+ : 検出可、- : 検出不可

表3. 雌性生殖細胞におけるPERV外被領域遺伝子の検出結果

検査材料	検体数	PERV 外被領域(env)遺伝子の種類とDNA 検出状況 (%)		
		env-A	env-B	env-C
卵丘細胞	4	4 (100)	4 (100)	4 (100)
GV 卵子	3	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (100)
MII 卵子	3	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (100)

*GV; 卵核胞期, MII; 第2減数分裂中期

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
岸田晶夫	細胞足場材料	田中順三 四宮謙一	ティッシュエンジニアリング&生体材料最前線	日刊工業新聞社	東京	2003	104-10
岸田晶夫	第5章解説	日本人工臓器学会	人工臓器はいま	はる書房	東京	2003	345-50
北村惣一郎	巻頭言	田中秀治、 篠崎尚史	移植コーディネーター概論	へるす出版	東京	2004	
中谷武嗣	人工心臓の現状と将来	赤阪隆史、 吉川純一、 笠貫 宏、 土師一夫、 別府慎太郎、 松崎益徳	新・心臓病診療プラクティス 2. 心疾患の手術適応と至適時期	文光堂	東京	2004	358-90
Fujisato T, Minatoya K, Yamazaki S, Yin M, Niwaya K, Kishida A, Nakatani T, Kitamura S	Preparation and recellularization of tissue engineered bioscaffold for heart valve replacement	Mori H, Matsuda H	Cardiovascular regeneration therapies using tissue engineering approaches	Springer-Verlag	Tokyo	2004	83-94

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Bando K, Kobayashi J, Hirata M, Satoh T, Niwaya K, Tagusari O, Nakatani S, Yagihara T, Kitamura S.	Early and late stroke after mitral valve replacement with a mechanical prosthesis: Risk factor analysis of a 24-year experience.	J Thorac Cardiovasc Surg	126(2)	358-64	2003
Fukuhara S, Tomita S, 611-3Yamashiro S, Morisaki T, Yuatani C, Kitamura S, Nakatani T	Direct cell-cell interaction of cardiomyocyte is key for bone marrow stromal cells to go into cardiac lineage in vitro.	J Thorac Cardiovasc Surg	125(6)	1470-80	2003
Hamamoto M, Bando K, Kobayashi J, Satoh T, Sasako Y, Niwaya K, Tagusari O, Yagihara T, Kitamura S	Durability and outcome of aortic valve replacement with mitral valve repair versus double valve replacement.	Ann Thorac Surg	75(1)	28	2003
Yasuda H, Nakatani S, Stugaard M, Tsujiya-Kurida Y, Bando K, Kobayashi J, Yamagishi M, Kitakaze M, Kitamura S, Miyatake K	Failure to prevent progress dilation of ascending aorta by aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve: comparison with tricuspid aortic valve.	Circulation	108(10)	II291-4	2003
北村惣一郎、中谷武嗣、花谷彰久	本邦における心臓移植と問題点	Annual Review 循環器2003		263-71	2003
中谷武嗣、北村惣一郎	日本の心臓移植の現況	移植	38(4)	253-7	2003

中谷武嗣	心不全治療としての心臓移植の現状	今月の治療	11(2)	87-92	2003
中谷武嗣	心不全の外科的治療-補助循環・左室形成術・心臓移植	第122回日本医学会シンポジウム記録集:心不全診療の最前線		79-85	2003
中谷武嗣、富田伸司、藤里俊哉	心臓および心臓弁における組織工学・再生医療技術の応用	Ischemic Heart Disease (IHD) Frontier	4(4)	88-92	2003
中谷武嗣、高野久輝	補助人工心臓の進歩とポンプ失調の治療動向	日本臨牀	61(5)	472-7	2003
中谷武嗣	レーザー心筋内血行再建術	内科	91(6)	1190	2003
中谷武嗣	虚血性心疾患における心臓移植の動向と問題点	日本臨牀	61(5)	472-7	2003
富田伸司、中谷武嗣	心筋細胞との共培養による骨髄細胞の心筋分化	再生医療	2(1)	65-9	2003
富田伸司、中谷武嗣	骨髄由来外因性および内因性幹細胞による心筋分化	最新医学	58	641-62	2003
富田伸司、中谷武嗣、福原慎也、大津義徳、石田理子、濱本正樹、久容輔、藤里俊哉、由谷親夫、山田和彦、北村惣一郎	骨盤細胞を用いた心筋再生研究	第15回バイオエンジニアリング講演会講演論文集		269-70	2003
Serizawa T, Yamaguchi M, Kishida A, Akashi M	Alternating gene expression in fibroblasts adhering to multilayers of chitosan and dextran sulfate	J Biomed Mater Res	67A	1060-3	2003
Sakuma S, Sudo R, Suzuki N, Kikuchi H, Takamori H, Sato T, Minamitake Y, Hayashi Y, Sugita O, Hiwatari K, Kishida A, Akashi M	Human Calcitonin delivered orally by means of nanoparticles composed of novel graft copolymers	J Dispe Sci Tech	24	623-32	2003
Shimozuru T, Kamezawa T, Kuratsu J, Sakai N, Nagata I, Kishida A, Akashi M, Matsusaki M	Hydroxyapatite and bFGF coating of detachable coils for endovascular occlusion of experimental aneurysm	Interventional Neuroradiology	9(S1)	29-33	2003
Furuzono T, Kishida A, Tanaka J	Nano-scaled hydroxyapatite/polymer composite I. Coating of sintered hydroxyapatite particles on poly(γ -methacryloxypropyl trimethoxysilane)-grafted silk fibroin fibers through chemical bonding	J Mater Sci Mater Med	14	1-5	2003
Korematsu A, Furuzono T, Kishida A	Synthesis of a novel block copolymer containing aromatic polyamide and fluoroethylene segments	J Biomater Sci Polym Chem	41	2840-5	2003
Matsuda A, Furuzono T, Walsh D, Kishida A, Tanaka J	Surface modification of a porous hydroxyapatite to promote bonded polymer coatings	J Mater Sci Mater Med	14	937-8	2003
Matsusaki M, Kamezawa T, Shimozuru T, Kuratsu J, Kishida A, Akashi M	Novel Guglielmi Detachable Coils(GDCs) for the Treatment of Brain Aneurysms. In Vitro study of Hydroxyapatite Coating on Pt Plate as GDCs Model	J Biomed Mater Res Part B, Appl Biomater	66B	429-38	2003

Furuzono T, Wang P-L, Korematsu A, Miyazaki K, Oido-Mori M, Kowashi Y, Ohura K, Tanaka J, Kishida A	Physical and biological Evaluations of Sintered Hydroxyapatite/Silicone Composite with Covalent Bonding for a Percutaneous Implant Material	J Biomed Mater Res Part B, Appl Biomater	65B	217-26	2003
岸田晶夫	ESCAの測定法と接着	接着の技術	23(2)	21-5	2003
Kishida A	A site-specific polymeric drug carrier for renal disease treatment	Trends in Pharmaceutical Science	24(12)	611-3	2003
庭屋和夫、北村惣一郎	心臓弁の凍結保存 [臓器保存シリーズ23]	Organ Biology	10(3)	199-204	2003
藤里俊哉、北村惣一郎	生物組織スキャフォールドを用いたテーラーメイド心臓弁	循環器病研究の進歩	24(1)	65-71	2003
Ishida M, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Fukushima S, Kitamura S	Comparison of off-pump coronary artery bypass grafting in midterm results	Jpn J Thorac Cardiovasc Surg	52(5)	240-6	2004
Lee H, Tsukiya T, Homma A, Kamimura T, Takewa Y, Nishinaka T, Tatsumi E, Taenaka Y, Takeno H, Kitamura S	Observation of cavitation in a mechanical heart valve in a total artificial heart	ASAIO J	50	205-10	2004
Matsuura K, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Yagihara T, Kitamura S	Rationale for off-pump coronary revascularization to small branches - angiographic study of 1,283 anastomoses in 408 patients	Ann Thorac Surg	77	1530-4	2004
Tagusari O, Ogino H, Kobayashi J, Bando K, Minatoya K, Sasaki H, Niwaya K, Okita Y, Ando M, Yagihara T, Kitamura S	Should the transverse aortic arch be replaced simultaneously with aortic root replacement for annuloarortic ectasia in marfan syndrome?	J Thoracic & Cardiovasc Surg	127(5)	1373-80	2004
Tagusari O, Kobayashi J, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, Nakatani T, Yagihara T, Kitamura S	Total arterial off-pump coronary artery bypass grafting for revascularization of the total coronary system: Clinical outcome and angiographic evaluation	Ann Thorac Surg	78(4)	1304-11	2004
中谷武嗣	補助循環と心臓移植	CURRENT THERAPY	22	175-80	2004
中谷武嗣	体外設置式補助人工心臓	Clinical Engineering	15	480-6	2004
中谷武嗣、工藤龍彦	人工肺・体外循環2	人工臓器	33	76-7	2004
中谷武嗣、富田伸司	骨髄幹細胞の心筋細胞への分化	生体の科学	55	334-7	2004
中谷武嗣	ここまで進んだ補助人工心臓	NHKきょうの健康	197	102-4	2004
中谷武嗣、花谷彰久	補助人工心臓、心臓移植時のBrain attack	Cardiovascular Med-Surg	6	499-502	2004
Ishida M, Tomita S, Nakatani T, Fukuhara S, Hamamoto M, Nagaya N, Ohtsu Y, Suga M, Yutani C, Yagihara T, Yamada K, Kitamura S	Bone marrow mononuclear cell transplantation had beneficial effects on doxorubicin-induced cardiomyopathy	J Heart Lung Transplant	23	436-45	2004

Hisashi Y, Tomita S, Nakatani T, Fukuhara S, Yutani C, Kitamura S	Granulocyte-colony stimulating factor enhanced the recruitment of bone marrow cells into the heart: Time course evaluation of phenotypic differentiation in the doxorubici-induced cardiomyopathic model	Jpn J Thorac Cardiovasc Surg	52	451-5	2004
Hamamoto M, Tomita S, Nakatani T, Yutani C, Yamashiro S, Sueda T, Yagihara T, Kitamura S	Granulocyte-colony stimulating factor directly enhances proliferation of human troponin I-positive cells derived from idiopathic dilated cardiomyopathy through specific receptors	J Heart Lung Transplant	23	1430-7	2004
Kimura T, Okuno A, Miyazaki K, Furuzono T, Ohya Y, Ouchi T, Mutsuo S, Yoshizawa H, Kitamura Y, Fujisato T, Kishida A	Novel PVA-DNA nanoparticle prepared by ultra high pressure technology for gene delivery	Mater Sci Eng C	24	797-801	2004
Numata S, Fujisato T, Niwaya K, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T, Kitamura S	Immunological and histological evaluation of decellularized allograft in a pig model: Comparison with cryopreserved allograft	J Heart Valve Dis	13(5)	984-90	2004
Yoshida M, Miyazaki N, Matsuba J, Yamanouchi T	Why does developmental potential differ between oocytes from prepubertal and adult pig?	Proc 2nd Intl Symp "Present and Future of Transgenic Cloned Pig Research"		39-44	2004
Miyoshi K, Yuki Y, Yoshida M		J Reprod Dev		in press	

新聞報道等

論文タイトル名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
ブタ大動脈弁の脱細胞化に成功 ヒトへの異種移植に前進	日経バイオビジネス	日本経済新聞社	東京	2004年8月	21
心臓弁・血管再生 動物の組織活用	日本経済新聞	日本経済新聞社	東京	2004年11月22日	19
創造主義宣言 超テク国への道	日経産業新聞	日本経済新聞社	東京	2004年12月28日	1

IV. 細胞足場材料

再生医療には3つの重要な要素がある。それは「細胞」「増殖因子」そして「細胞足場材料」である。では、細胞足場材料とはなんだろうか。この疑問に応えるには少し説明が必要だ。

細胞足場材料は、これまでに説明した材料に加工を施して、再生医療に使えるようにした、少し特殊な材料である。ここではそれらの材料がどのように再生医療に用いられて、そしてなにが「細胞足場材料」となるのかを実際に紹介しよう。

1. 細胞には足場が必要

まず、細胞について。細胞の大きさは、種類にもよるが $2\mu\text{m}$ から $10\mu\text{m}$ くらいが平均値だ。中には卵子のように 1mm くらいあるような大きなもの、神経細胞のように 1m 近い長さのものもある。私たちの体は約60兆個の細胞からできている—とよく紹介されるが、細胞だけで私たちの体がかたち作られているわけではない。

骨、皮膚、筋肉、内臓などをよく観察してみると、細胞の他にもいろいろなものが複雑にからみ合っていることが分かる。再生医療で最も進んで研究されている皮膚を例にとれば、最も多い成分はコラーゲンだ。骨の成分はハイドロキシアパタイトという無機材料とコラーゲンである。一般にこれらの臓器や組織をかたち作っている細胞以外の成分を「細胞外マトリックス」と呼ぶ。さて、細胞と細胞外マトリックスの関係はどうなっているだろうか。

細胞にはいろいろな分類の仕方があるのだが、くっつき方もその1つだ。細胞にはなにかにくっついているものとくっついていないものがある。くっついていないものの代表は血液中にある細胞で、酸素を運ぶ赤血球、バイ菌をやっつける白血球などだ。そのほかの細胞はすべてなにかにくっついている。

このような細胞の分類では、くっついていない細胞を浮遊細胞、くっついている細胞を接着性細胞あるいは接着依存型細胞と呼ぶ。再生医療で再建する臓器や組織にいる細胞は、すべて接着性細胞である。耳や鼻や骨を再生するためには、それらをかたち作っている細胞と細胞がくっつくための材料が必要である。このための材料を、「足場材料」、英語では「スキヤホールド」と呼ぶ。「スキヤホールド」とは、家やビルの工事現場で使われる大工さんが歩き回る「足場」と同じ意味で、体の組織を作るための「足場」というわけだ。再生医療にはこの足場材料が重要な役割を果たす。再生医療のための足場材料の説明の前に、細胞の接着と材料について説明しておこう。

2. 昔はガラス、いまはプラスチック

細胞を体の外に出すとすぐに死んでしまう。でも特殊な仕掛けを使って、体の中と同じような状態にすると体の外でも生命活動を続けられる。細胞は体の外でも栄養を吸収して分裂して増えることができ、これを「細胞培養」という。ただ前に説明したように、ほとんどの細胞は接着性細胞で、体の外とはいえ、なにかにくっついていないと生きていけない。

はじめて細胞培養に成功したのはワイスという人だが、そのときは細胞を培養するのにガラスシャーレを使った。ガラスだから顕微鏡で細胞を観察できるし、なによりガラスには細胞がよく接着した。そこで、細胞培養の技術はまたたく間に世界中に広がり、多くの研究者が行うようになった。

ガラスのシャーレは確かに優れているのだが、割れやすいし、重いし、実験が終わったらきれいに洗浄しなければならない。細胞培養によって多くの研究成果があげられ、研究者がますます増えてくると、いちいちガラスシャーレを洗浄しているのが大変になってきた。そこでガラスシャーレに代わって、軽くて割れない、そして値段が安くて使い捨てできるプラスチック製のシャーレが登場した。現在では細胞培養にはプラスチック製シャーレが使われている。

ガラスに取って代わるためには、ガラスのように透明で細胞がよく接着できるプラスチックが必要である。材料としてのプラスチックは、ガラスと比較してたくさんの優れた特性をもっているため透明で値段の安いプラスチックがすぐに候補に挙がった。しかしただ1つ、ガラスに劣っていることがあった。それは「細胞の接着性」である。そのプラスチックには細胞がくっつきにくかったのである。

研究者たちはいろいろ調べて、プラスチックを細胞がよく接着できるように改良した。どのようにしたかという点、プラスチックの表面をガラスの性質に近づけたのである。

ガラスは水によく濡れるという性質がある。一方、プラスチックは水をはじいてしまうくらい水とはなじみが悪かった。そこで、いろいろな技術でプラスチックの表面を水になじみやすく変化させ、細胞培養用プラスチックシャーレが発売された。どうやったかという点、方法はさまざまだが、簡単にいうとプラスチックの表面を“さび”させたのだ。難しい言葉では「酸化」という。こうするとプラスチックの表面は水に濡れやすくなる。現在では水の濡れやすさだけが細胞の接着性を決めている要因ではないことが分かっているが、当時の方法は現在も変わらず使われている。

3. 細胞の接着と増殖

体の中から取り出したばかりの細胞は、栄養分を含んだ液体(「培養液」という)に浮かんでいる(正確にはゆっくりと沈んでいく。細胞は水よりも少しだけ重いからだ)。このとき、細胞は球形である。

プラスチックシャーレに培養液とともに入れると沈んでシャーレの表面に到着して接着を開始、そうすると細胞はいろいろな形に変化する。それから栄養分を吸収して成長し、分裂して数を増やしていく。分裂してから次の分裂までの時間は、動物の細胞の場合、約1日である。また、分裂しない細胞もある。

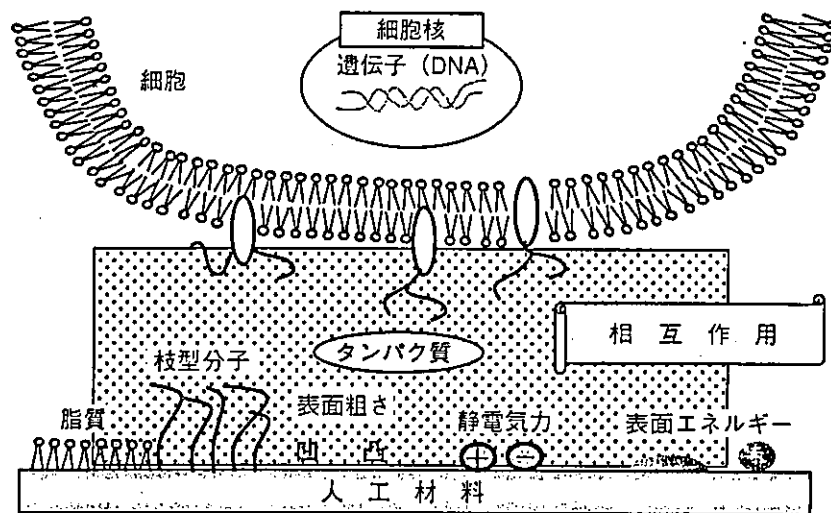


図 2-1-8

また、細胞は1個では生きられない。生きられる細胞もあるが、それらはだいたいガン細胞である。細胞培養では一定の面積に播く細胞の数で表現するが、1cm²あたり5万個から10万個程度が標準だ。ただし、体の中ではこんなにぎっしり詰まっているのは皮膚、血管、胃や小腸のなど一部、皮膚でもぎっしりあるのは一番外側の表皮部分だけで、そこからすこし体の中に入ったところでは、こんなに混んでいない。

接着性細胞が接着できないとどうなるのだろうか。1日くらいなら細胞は生きているが、接着できない状態が続くと、ストレスに負けて死んでしまう。接着性細胞にはくっつくことができる“なにか”が絶対に必要である。ただし、くっつければ“かたち”にはあまりこだわらないようだ。

ではくっつきやすい材料とはどんなものだろう。細胞の接着についてはたんぱく質が重要な役割を担っていることが分かっている。細胞接着にかかわるたんぱく質を「接着性たんぱく質」といい、一番有名な接着性たんぱく質は「ファイブロネクチン」である。

ファイブロネクチンはたんぱく質の中でも大きなもので、よく似た2本の鎖がつながっ

た構造をしている。それぞれの鎖の輪には役割があって、そのなかに固体の表面にくっつく役割をするものや細胞にくっつく役割をするものが含まれている。

細胞が材料にくっついているところをよく観察すると、ほとんどの場合にファイブロネクチンが見つかる。ファイブロネクチンはわれわれの体のいたるところに含まれている。ほとんどの細胞が接着して存在しているので当たり前といえば当たり前だ。細胞培養のときには、培養液に加える「血清」に含まれている。

血液を体外に採りだして放置すると固まってしまうが、その固まりをすごい速度で振り回すと(これを遠心分離という)、赤血球や血のかたまりがそこに沈んで、それらをもともと溶かしていた液体と分離できる。このもともと溶かしていた液体が血清である。

血清にはいろいろな栄養分が含まれていて、細胞にとって、いわばごちそうのようなものだが、さらに接着に必要なファイブロネクチンも含まれている。この血清中のファイブロネクチンがプラスチックシャーレにくっついて細胞の接着を助けている。細胞自身もファイブロネクチンやほかの接着性たんぱく質を作り出してみずから接着する場合もある。いずれの場合も接着している部分には接着たんぱく質が存在している。すなわち細胞が接着しやすい材料というのは、いいかえれば接着たんぱく質をくっつけやすい材料ということができる。

4. 再生医療と細胞の足場

さて、再生医療と細胞足場材料に話を移そう。これまで細胞接着の話ばかりしてきたが、実は再生医療に使われる「細胞足場材料」の理解にはこれらの知識が是非とも必要なのだ。まず再生医療と細胞足場について説明しよう。

再生医療は、海外では「ティッシュエンジニアリング」と呼ばれている。日本語に直すと「生体組織工学」という意味である。この場合、「組織」とは生物をかたち作っている組織を指している。皮膚や内臓は柔らかいので「軟組織」、骨や歯のように硬い組織は「硬組織」という。ティッシュエンジニアリングとは、すなわち生物をかたち作っている組織を工学的に研究することだ。簡単にいえば生物をかたち作っている骨や耳や鼻のような組織を人間の手で作り上げる技術のことを指す。現在では、心臓や肝臓などの臓器や目や神経など、体中のあらゆる組織が研究対象になっている。

さて、「かたち作る」という言葉が出てきたが、細胞足場材料はまさしく人間の組織のかたちを作る材料として用いられる。前述したティッシュエンジニアリングという概念を最初に提案したアメリカの研究者ジョセフ・バカンティ博士は、この新しい考え方を、研究者ではない普通の人に理解してもらうために、非常に印象的な1枚の写真を用いた。

それは小さなネズミの背中に人間の耳が生えているようにみえる写真である。この写真のおかげでティッシュエンジニアリングという一大研究領域が生まれたといっても過言ではない。

この「ネズミの背中に生えた人間の耳」をかたち作っていたものが細胞足場材料なのである。バカンティ博士の実験を再現してみよう。まず、体の中で溶けてしまうプラスチックを加工して穴だらけ(多孔質体)にし、これを人間の耳のかたちに削り出す。ここに、体の中で耳のかたちを作っている軟骨の細胞を播くと、軟骨細胞は耳のかたちの多孔質体に接着し、増殖して軟骨を作る準備を始める。これをヌードマウスという特殊なネズミの背中に手術で植え込むと、ネズミの体から栄養分をもらって、軟骨細胞は軟骨を作り出す。そのうち足場材料のプラスチックは溶けてしまい、軟骨細胞と軟骨が残る。これを取り出せば、あたかも人間の耳から取り出してきたような組織が手に入る(軟骨だけで皮膚はついていない)。

軟骨細胞だけをネズミの背中に植えても残念ながら軟骨のかたまりはできるが、耳の形にはならない。これは軟骨細胞には軟骨を作り出す能力はあるのだが、耳の形に作り上げる能力が欠けているからである。だから、軟骨細胞を耳の形の足場におけば耳の軟骨を形づくることができるだろうとバカンティ博士は考えたわけだ。このように、細胞が接着・増殖してみずから組織を作り上げる作業を助ける働きをするのが細胞足場材料である。

5. 足場材料に必要な性質

1) 生体内分解性

生体分解性とは、体の中で分解してなくなる性質である。分解する前と同じように、分解してできる化合物も生体にとって安全なものでなければならない。この性質が再生医療用足場材料に必ず必要であるかどうかは、まだはっきり決まっているものではない。

最近の研究では、生体の組織のうち、力のかかる部分の再生については、分解性の材料では耐えきれないのではないか、という疑問が示されている。そこで分解性材料と分解しない材料(非分解性材料)を組み合わせ、組織の再生と強度の維持を両立させる試みもある。ただ、最終的な目標としては、再生された組織だけが残るのが理想的だから、いずれは生体内分解性が必要となるだろう。

2) 成形性

細胞足場材料として用いる場合には、スポンジにしたり、編み物にしたり、いろいろな形状に加工する。細胞が内部まで入り込みやすく、また体の中に入れたときにつぶれてしまわないように工夫するのだが、そのために加工できるような性質が必要である。

3) 細胞接着性

播かれた細胞が接着して増殖できることも条件である。このほかに医療に用いられる材料すべてに必要な「非毒性」という性質も必要だ。このような条件をすべて満たす材料を前節までの中から探し出して、その材料単独、あるいは他の材料と組み合わせる細胞足場

材料は作られている。

6. 細胞足場材料の紹介

1) 生分解性合成高分子

体の中で分解するプラスチックの代表は、脂肪族ポリエステルと呼ばれているポリグリコール酸、ポリ乳酸およびそれらの共重合体である。衣服のシャツやペットボトルなどに用いられているポリエステルは芳香族ポリエステルと呼ばれ、構造はよく似ているが、分解性はないプラスチックである。脂肪族ポリエステルは、分解性を有しているだけでなく、加工性にも優れている。そのため、有機溶媒に溶かして型に流し込んでフィルムを作ったり、熱した細い穴から押し出すことで繊維にすることもできる。

実際に、溶ける縫合糸としてすでに手術に使用されている。再生医療用足場材料としてもたくさんの研究が行われている。先に述べたネズミに植え込んだ耳のかたちの材料も脂肪族ポリエステル製である。再生医療の研究では、スポンジと繊維を織ったり編んだりしたものがよく使われる。細胞接着性についてはとくに優れているわけではないが、なんとか実用に耐えられるようだ。細胞接着性を高める研究も盛んに行われている。

2) コラーゲン

繰り返し説明したように、動物の組織から抽出したたんぱく質である。特徴的な3本鎖の構造をとり、まさに生体をかたち作っているたんぱく質だ。コラーゲンは抽出する段階で、いったん分子同士をバラバラにする。そうすると溶液に溶解するので、プラスチックにコーティングできる。ただし、現在の技術ではバラバラになったコラーゲンを、もう一度生体組織のような弾力に富み、しかも、高い強度を有する材料にくみ上げることはできない。化学薬品を使って分子を強制的に結合させることはできるのだが、そうするとしなやかさが失われて、硬くゴワゴワしたものになってしまう。生体に近い状態に戻すと、水を含んだ寒天(ゼリー)状になるが、強度は低いものだ。なんとか皮膚や腱のように柔らかくて強い組織に組み上げる技術について研究が続けられている。

強度は足りないが、コラーゲンは優れた細胞接着性やそのほかの生理活性を有している。細胞接着性が足りないときや、高い強度が必要ない場合に、よく使われる。再生型人工皮膚などで、すでに臨床にも用いられている。最近では、狂牛病問題のために動物由来材料であるコラーゲンの利用については縮小する傾向があるが、有効な代替品がなく、研究が続けられている。米国では遺伝子組み換え技術によって微生物にヒト型のコラーゲンを合成させる技術が研究されている。

3) ハイドロキシアパタイト

ハイドロキシアパタイトはカルシウムとリン酸からなる無機材料で、生体中には骨の成