



細胞操作を可能にするバイオ界面

金野 智浩

近年、生体細胞が発現している機能を分子レベルで解明し、その知見をナノ医療へ応用する研究が精力的に行われている。とりわけ、遺伝子発現解析によって得られる情報は生命システムの根幹を担うものであるため、時々刻々と変化する動的機能である遺伝子発現制御に基づいた細胞工学に寄せられる期待は大きい。

しかし、従来の技術で見いだされる機能や得られる情報は多くの細胞から得られた平均的な情報に過ぎず、生体を“システム”として理解するには十分といえない。そこで、生体の基本単位である細胞を1細胞ごと個別に解析することが強く求められている。

また、1細胞ごとに操作する手法の確立も重要であり、ハイドロゲルを素材とした細胞固定化技術や、マイクロ流路デバイスを用いた細胞分離技術など、細胞の操作に関する研究も進んできている。すなわち、1細胞ごとの遺伝子発現を個別に解析するためには、化学、生物、物理を基盤科学としたさまざまな最先端バイオエンジニアリング技術を統合した新しいバイオデバイスの創製が必須とされる¹⁾。とりわけ、生体と人工物との接触界面を構築するバイオインターフェイスの整備は喫緊の課題である²⁾。

バイオインターフェイスの最も理想的な設計概念については、天然の細胞膜構造からヒントを得ることができる。Ishiharaらは細胞膜を構成するリン脂質極性基（ホスホリルコリン基）と同様の構造を有する2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン（MPC）を一成分としたMPCポリマーを分子設計、創製し、バイオマテリアルとしての応用に関する研究を進めている³⁾。

タンパク質や核酸などの生体分子は水環境中で一定のコンフォメーションをとり機能発現する。すなわち、これらとの相互作用を制御するにはバイオインターフェイスにおける水分子の構造を制御することが重要とされる。MPCユニット近傍の水分子は、水分子間での水素結合が優位になり、クラスター構造をとると考えられている³⁾。これはバルク水中で水分子が形成する構造と同じであるため、水分子は、ポリマーと相互作用しているにもかかわらず自由水に比較的近い構造で存在している。すなわち、MPCポリマーが作り出す環境は、水分子の構造を破壊することなく、高い運動性に裏づけられた自由

水に富んだ好適環境であるといえる。また、MPCはポリマーの一要素であり、他のモノマーと容易に共重合できるため、水溶性、不溶性、さらにはハイドロゲル、ナノ粒子などさまざまな分野で利用できる。

近年では、1細胞単位で3次元環境中に固定化することを可能にしたハイドロゲルが創製された。このハイドロゲルは、ES細胞やiPS細胞など幹細胞の分化-未分化を制御する保存環境（＝幹細胞niche）の基盤マテリアルとして有用である⁴⁾。

ハイドロゲルを細胞工学に応用する動きは世界的に活発である。Lutolfらは細胞が分泌するmatrix metalloproteinasesによって体内で分解制御できるハイドロゲルを設計し、これを幹細胞nicheに応用している⁵⁾。また、1細胞ごとの遺伝子発現解析に関する研究も進んできている。Taniguchiらは、磁性ビーズを用いてその表面上に1細胞由来のcDNAライブラリーを構築し、これを繰り返し利用する定量PCR法を確立した⁶⁾。この方法は1細胞中に数コピーしかないmRNAでも正確に定量できる。その結果、ハウスキープ遺伝子であっても1細胞ごとに発現量が異なることが明らかとなった。cDNAライブラリービーズを繰り返し利用の際にはPCR産生物の非特異的吸着が最大の課題となるが、MPCポリマーを組み込んだことで磁性ビーズの分散性、非特異的吸着などの抑制に成功し、これを克服したのである。

このように、最先端のバイオマテリアルやバイオデバイスを高次元に融合させた先端バイオデバイスの創製は1細胞を操作単位、解析単位とした細胞工学の発展、さらにはiPS細胞の作製効率の向上、幹細胞分化の完全制御、組織再生医療など、革新的医療・健康社会の実現を牽引するものである。

- 1) 東京大学ナノバイオ・インテグレーション研究拠点 ナノバイオの未来, エクスナレッジ (2010).
- 2) 石原一彦: ポリマーバイオマテリアル, コロナ社 (2009).
- 3) 石原一彦ら: 膜 (MEMBRANE), **35** (5), 217 (2010).
- 4) Konno, T. *et al.*: *Biomaterials*, **28**, 1770 (2007).
- 5) Lutolf, M. P. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 5413 (2003).
- 6) Taniguchi, K. *et al.*: *Nature Methods*, **6**, 503 (2009).