



細胞折り紙と医療

繁富（栗林）香織

私たち日本人が小さい頃から慣れ親しんでいる折り紙は、近年、工学分野をはじめとしてさまざま分野に応用されています^{1,2)}。特に、医療や再生医療への応用は、微細加工技術、3Dプリンティング技術との組合せにより、目覚ましく発展してきています³⁻⁶⁾。ここでは、わたしが、これまで取り組んできた折り紙技術を用いた葉の折り畳みや医療器具の研究、さらに、現在行っている細胞折り紙技術の研究について紹介したいと思います。

折り紙の折り畳みの代表的な特徴は、立体的な形状をコンパクトに折畳み収納できるということです。その特徴を活かした工学的な応用例として、宇宙で使用するアンテナや太陽パネルへの応用があります。折り畳み技術を利用して作製されたアンテナやパネルは、限られたスペースしかないロケット内では小さく折り畳まれ、宇宙空間内で簡単に展開可能な構造になっています。自然界の中にも同様な折畳み構造があります。植物は、春になり暖かくなると、小さな蕾に折り畳まれていた葉が成長し、最終的には大きな葉を展開します。このような自然界で工夫されている折り紙のような折り畳みを利用することで、より効率的に収納できる構造物を作製することができると考えられています。

実はわたしの学部時代の研究は、葉の折り畳みでした。北海道の足寄町というところに生息する葉の大きさが2m近くになる「ラワン露」がどのように葉を展開できるか、さらに、大きな葉を支える構造がどのようにになっているかを解明し、宇宙でのアンテナに応用しようというものでした。露をいっぱい集めては、葉や葉脈の形状を調べたり、引張り試験を行い葉や葉脈の弾性率を計測し、数値解析のモデルを作製して葉の力学計算を行いました。自然界の構造が折り畳み展開時において、いかに最適な構造になっているかというのがわかりました^{7,8)}。

博士では、同様に折り紙の折り畳みの技術を用いて、折り紙の医療器具への応用の研究を行いました。動脈硬化で詰まった血管を広げたり、動脈瘤によって弱った血管の破裂を防ぐ治療に用いられるステントグラフトの開発です。これまでのステントグラフトでは、ステントと呼ばれるワイヤーの周りにグラフトが縫い付けられており、展開の際に、ワイヤーが飛び出てグラフトを破壊してしまう問題がありました。そこで、それらを一体にした円筒のステントグラフトの作製を考えました。折りパ

ターンを付け、円筒を小さく折り畳むことで、カテーテルを用いて体内に挿入でき、血管などの病変部分で簡単に開くことができる構造にしました。当初の折りパターンからは変更になってしまったのですが、わたしが以前所属していた英国の大学のグループでは、現在、開発しているステントグラフトの動物試験を進めています。

次に紹介する細胞折り紙は、折り紙の“折る”ことで、簡単に平面から立体構造を作製できる特徴を活かしています。細胞は通常培養すると平面状になります。しかしながらより生体に近い環境にするためには、細胞を立体的に培養し3次元的な組織を人工的に構築する技術が必要です。そこで、細胞の3次元の立体構造をいかに簡単に構築するかが課題でした。

わたしは、MEMS（メムス：micro-electro-mechanical systems）という半導体構造の作製に用いられる微細加工技術を用いて、細胞が培養できる折り紙の展開図の薄いプレートを作製し、隣り合ったプレートの境界部分に細胞がまたがるように細胞を培養しました（図1）。プレートは、細胞に害のないパリレンといわれるポリマーからできています。細胞には、形を保ったり、体内を移動するために自ら伸び縮みをし、細胞の内部には縮まるとする牽引力が通常発生しています。この細胞の牽引力を用いて立体構造を作製することを考えました。プレート基板に細胞が接着し広がると牽引力が大きくなり、プレートを引張り、プレートを下の基板から剥がすと、細胞の牽引力により、プレートが引っ張られ、お互いのプレートがぶつかるとプレートは持ち上がり折り畳まれます。つまり、今まで平面に培養されていた細胞が、

細胞の牽引力でプレートが引張られ立体が折り畳まれる

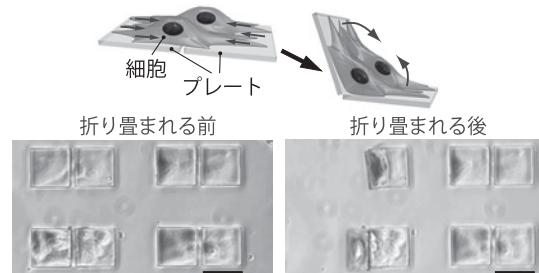


図1. 細胞折り紙技術の概略図とマイクロプレートが細胞の牽引力により折り畳まれる様子。スケールバー：50 μm.

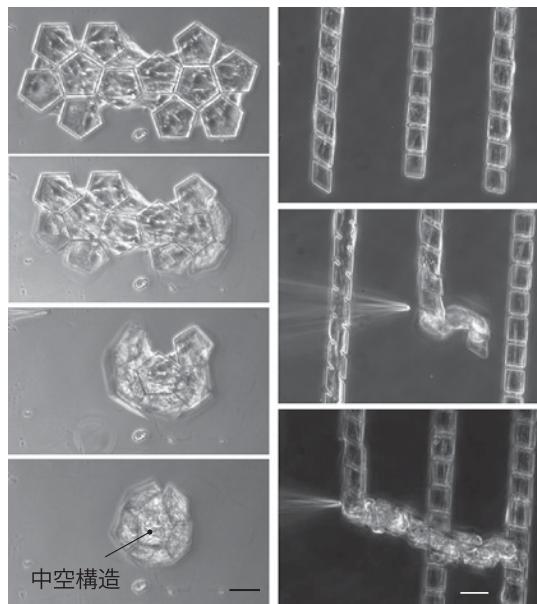


図2. 細胞折り紙技術を用いた正12面体と円筒形の作製される様子。スケールバー：50 μm。

折り紙を折るようにプレートを折り畳み、立体構造を作ります。

プレートの形や展開図を変えることで、さまざまな形を作製することができます(図2, 3)。細胞の牽引力によりプレートが基板から剥がれると、次第に折り畳まれ、立体構造が作製されます。さらに、プレートを平行四辺形にしてひも状に連ねて、端からプレートを剥がすことでらせん状に巻上がり、筒の構造を作製することができます。筒の直径は、50 μmから数ミリ程度です。今回用いた細胞は、ネズミの皮膚細胞やウシや人の血管内皮細胞です。

細胞が折り紙を折り畳む動画をネットに載せました⁹⁾。動画の始めには、一つの立体構造が作製される様子、その後には、数千もの立体構造が細胞により同時に折り畳まれていく様子も見ることができます。作製された細胞の立体構造は、その後少なくとも7日間は形を保ったまま生きたまま培養されることを確認することができます。

細胞折り紙の技術は、日本の伝統の折り紙の折畳み技術、マイク・ナノの微細加工技術と細胞組織工学を融合することで初めて可能になった試みです。細胞折り紙の技術を用いることで、生体内にある管や袋構造など、中空の細胞組織を高速に作ることが可能です。さらに、新

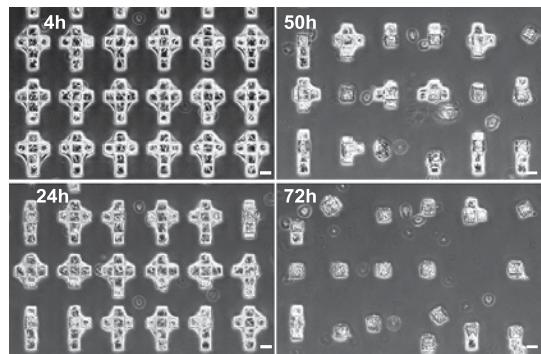


図3. 折り畳み角度とプレート一度に多数の立方体がプレートが折り畳まれ立方体ができる様子。スケールバー：50 μm。

薬の開発や次世代の再生医療分野、細胞を使った医療器具への応用が期待できると考えています。医療への応用を目指して、細胞を培養しているプレートが体内に移植した際に溶けるような素材に変えるなどの工夫もしたいと思っています。今回紹介した折りでは、谷折りだけでしたが、今後は、山折りも取り入れることで、より複雑な形の作製に挑戦したいと思います。

欧米諸国では数年前より、折り紙と名のついた数十億円単位の研究費が発表され、さまざまな分野で「ORIGAMI」として論文が世に出ています。私たち日本人が潜在的に持っている折り紙を折れる感覚と、これまでの折り紙の固定概念を超えたアイディアを融合することで、日本人にしかできない折り紙を応用した研究ができるのではないかと思っています。折り紙技術を用いた新たな研究を日本から世界に発信していくらと思っています。

文献

- 1) Felton, S. et al.: *Science*, **345**, 644 (2014).
- 2) Chen, Y. et al.: *Science*, **349**, 396 (2015).
- 3) Kuribayashi, K. et al.: *Mat. Sci. Eng. A*, **419**, 131 (2006).
- 4) Azam, A. et al.: *Biomed. Microdevices*, **13**, 51 (2011).
- 5) Kuribayashi-Shigetomi, K.: *Plos One*, **7**, e51085 (2012).
- 6) Jamal, M. et al.: *Adv. Healthc. Mater.*, **2**, 1142 (2013).
- 7) 小林秀敏ら：材料, **12**, 1318 (2000).
- 8) Kobayashi, K. et al.: *Proc. R. Soc. Lond. B*, **265**, 147 (1998).
- 9) http://www.youtube.com/watch?v=_xhGYwDwUIY (2016/2/29).

