

## 産業応用を指向した細胞の操作・計測技術

## 特集によせて

境 慎司<sup>1</sup>・河原 正浩<sup>2</sup>

近年、分子生物学や生化学の急速な発展に伴い、細胞内のさまざまな現象に関する理解も急速に進んでいる。この理解に基づいて得られる知見を物質生産・創薬・再生医療における産業化につなげるためには、その知見を利用して細胞を工学的に操作・加工・計測・評価する技術の開発が不可欠である。

本特集では、特に動物細胞をその内側から操作する遺伝子組換え技術やシグナル伝達制御技術、細胞外部から1細胞ごとに加工操作する技術、細胞集団の中から1細胞ごとに挙動を評価計測する技術に焦点を当て、これらに関する研究を進めている6名の研究者の最新の成果と、その発展性を含めた今後の展望について各研究者に紹介してもらう。

まず河邊らは、バイオ医薬品生産のための細胞株構築法について解説する。組換えタンパク質生産細胞を構築する際、目的遺伝子は細胞ゲノム上のランダムな部位に組み込まれるゆえ、細胞株ごとに発現量に違いが生じる。そのため、多大な労力と時間をかけて、高発現細胞の選抜が行われている。バイオ医薬品製造に適した高発現・高安定な細胞を、迅速かつ確実に樹立し得るゲノム操作技術を中心に紹介する。

河原は、細胞内シグナル伝達の起点である受容体に着目し、そのリガンド受容能やシグナル伝達特性をタンパク質工学的手法により改変することで、再生医療・創薬への応用を指向した研究について紹介する。具体的には、特異的抗原応答性キメラ受容体による細胞の増殖・分化・遊走・死の制御や、受容体の増殖シグナルを利用したタンパク質間相互作用スクリーニング系について解説する。

藤田は細胞への物質導入技術の開発について紹介する。精度の高い細胞アッセイで重要となるのは、細胞の状態や機能を「知る」(output)技術であり、高度な検出プローブ設計、超解像技術や1細胞解析技術、電気化学・表面プラズモン共鳴(SPR)・ラマン分光などを応用した次世代細胞検出技術が大きな注目を集めている。これらの高精度な解析技術と、1細胞単位でシグナルを「与える」技術(input)を組み合わせれば、得られる知見は飛躍的に増大するだろう。このような考えから、藤田

は微細なマイクロデバイスの固相面からDNAやRNAなどの核酸を細胞に導入する技術の開発を進めており、その原理と実施例を解説する。

境は、細胞一つずつを別々に厚さ1 μm程度のヒドロゲル薄膜で覆う技術について解説する。ヒドロゲルは、その組成や材料を操作することで、物質透過特性や力学的強度のみならず、細胞との相互作用も制御することが可能である。このため、さまざまな材料から作製可能なヒドロゲル薄膜で1細胞ずつ覆うことができる技術があれば、1細胞ごとの機械的マニピュレーションやヒドロゲル皮膜を介しての刺激の付与などが可能となるなど、物質生産、創薬、再生医療分野に大きな寄与ができると期待される。

山口らは、細胞一つずつの表現型を多角的、かつ、網羅的に定量解析することを可能にすることから、産業上有用な細胞を探索・単離するための強力なツールとなると期待される単一細胞アレイに関する技術について紹介する。細胞を基板上に並べるためには、細胞が固定される表面と細胞が固定されない表面を同一基板上に用意する必要がある。そのような微細加工された表面を、光応答性の材料を用いて調製する技術について解説する。

長森は、組織内における複数の細胞種の挙動(遊走や接着)を理解・制御することで、組織内の個々の細胞群の自己組織化現象を操ることを指向し、三次元組織内における個々の細胞挙動を時空間的な解像度にて解析するための培養・解析フォーマットとして、組織厚みが数十 μm程度と薄い、積層細胞シート(板状集塊)を用いる手法論の構築について紹介する。

本稿で紹介する技術をもって産業応用を指向した細胞の操作・計測技術として十分であるかといえば、当然そうではなく、本稿で取り上げることができなかったものの、それに寄与できる多くの研究・技術が存在する。また、これらの要素技術を用いて、物質生産・創薬・再生医療における産業化を真に推進するための研究技術開発も重要である。本特集が、そのような視点での研究のおもしろさや発展性を感じていただく一助となることを期待している。

著者紹介 <sup>1</sup>大阪大学大学院基礎工学研究科物質創成専攻(教授) E-mail: sakai@cheng.es.osaka-u.ac.jp

<sup>2</sup>東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻(准教授) E-mail: kawahara@bio.t.u-tokyo.ac.jp