

培養器は自分自身！？ 体内培養による組織作製

佐藤 康史

ここ数年、再生医療に対する期待が非常に高くなってきており、連日のようにニュースで報道されている。特に人工多能性幹細胞 (iPS細胞) が作製されて以降、生体を構成するほぼすべての組織細胞を体外の培養系で作製可能になった。その次のステップでは、生体の臓器や器官に匹敵する機能を持つ組織体を人工的に作製することが目標となる。ここで登場するのが、「組織工学」と呼ばれる研究領域である。1993年に Langer と Vacanti によって基本概念が提唱されて四半世紀が経過し、実にさまざまな組織作製方法が開発されている。たとえば、ポリ乳酸などの生分解性高分子やコラーゲンなどの生体材料で作られた足場に細胞を播き立体的な組織体を作製する“トップダウン式”や、細胞シートや細胞スフェロイドをビルディングブロックとして組み上げ、細胞のみから3次元組織体を作り上げる“ボトムアップ式”など、多種多様な手法が開発され、あらゆる形状の組織体を人工的に作製できるようになってきている¹⁾。このように現在の組織工学研究は、生体外で細胞を適切な材料と組み合わせることで培養を行うことが主流となっている。

ところで、組織体作製にもっとも適した環境はどこだろうか？それは生体内であると考えられる。生体内は免疫系の働きにより無菌状態が維持され、さらに血流を介して常に酸素や栄養が供給される、まさに組織体作製にうってつけの環境なのである。実は生体内で組織体を作るという研究は、前述の「組織工学」が提唱される以前の1960年代より報告されている²⁾。

生体内を利用する組織体作製法の一つとして、体外で培養した細胞を体内で成熟・組織化させる方法がある。たとえば、体内の血管上にチャンバーを設置し、その上にマトリゲルに包埋した心筋細胞を播種すると4～10週間後に拍動する成熟した心筋組織体を得られることが報告されている³⁾。この方法では、生体の血管から栄養が持続的に供給されるため、短期間で成熟した組織体を得られる。組織体内に血管網が形成されているため、移植後の高い生着性が期待できるだろう。また、iPS細胞などの幹細胞を用いて体外で臓器の種 (器官原器) を作製、移植し、体内で成熟させることで機能回復を目指す移植医療も実用化に向け開発が進んでいる⁴⁾。培養細胞を用いずに、生体のシステムを利用し組織体を作製する方法も考案されている。皮下にシリコンやアクリルなどの無毒で非分解性の基材を埋め込むと、生体防御反応の

一つである「カプセル化反応」が起き、基材周囲にコラーゲンの被膜が形成される。基材を取り出すことで、人工物を含まない自己組織由来の3次元組織体を得ることができる。基材の形状設計により、さまざまな形の組織体を得ることが可能であり、管状組織体や心臓弁様組織体などが作製され、人工血管や人工弁として開発が進められている。この方法で得られる組織体は自己組織由来のため免疫拒絶の心配もなく、基材を埋め込むだけなので、安全かつ安価に実施可能である^{5,6)}。さらに、生物の発生原理を利用し、動物の体内で臓器を丸ごと作製する方法も研究が進んでいる。遺伝子改変により特定の臓器が欠損している動物の胚にiPS細胞などの多能性幹細胞を注入し、発生させることで、動物体内に幹細胞由来の臓器が形成される。同種間だけではなく、ラットの臓器を持つマウスなど異種間キメラ動物の作製もなされている。動物の体内でヒトの臓器を作製する研究も検討されているが、異種間キメラの作製など技術的・倫理的にハードルが高い。しかし、生体外の培養系ではまだ実現できていない構造的・機能的に完全な臓器を、生体のシステムを利用することで作製可能になってきている⁶⁾。

昨今の技術革新により、体外の培養系においても生体と類似した構造・機能を有する組織体を得ることが可能になってきているが、それでも本来の生体組織そのものには及んでいない。生体のシステムは実に巧妙にできており、適切な“場”を提供することで自動的に組織体を作り上げてくれる。また、自身の体を利用することで、自分専用の移植組織体を作製することも可能である。体外での組織体作製を工場による大量生産に例えるなら、体内での組織体作製は職人による究極のオーダーメイドと言えるだろう。移植組織体を自分の体内で作製する、いわば自給自足による医療が実用化される日が来るかもしれない。

- 1) 尾上弘晃, 竹内昌治: 生物工学, **92**, 161 (2014).
- 2) Sparks, C. H.: *Ann. Thorac. Surg.*, **8**, 104 (1969).
- 3) Morriss, N. A. et al.: *Circulation*, **115**, 353 (2007).
- 4) 株式会社ヘリオス: <https://www.healios.co.jp/development/ipsc/liver/> (2019/12/24).
- 5) 中山泰秀, 古越真耶: 日本小児循環器病学会雑誌, **32**, 199 (2016).
- 6) 大政健史, 福田淳二 監修: 三次元ティッシュエンジニアリング, NTS (2015).