

次世代の人体理解と制御のための細胞・組織培養技術

Cell and Tissue Culture Technologies for Next Generation
Understanding and Controlling of the Human Body

酒井 康行



持続可能な高度ヘルスケア社会の実現が、わが国だけでなく世界的にも求められている。細胞・組織培養を利用する治療は、高コストではあるが高い治療効果が期待され、適切な診断の下で精密医療の実現に大きく役立つと期待される。そこで、今までの流れを概観し到達点を整理すると共に、今後の発展可能性を考えてみたい。

組織培養は1800年代後半から試みられてきたが、1900年代になってからは動物細胞の培養へと展開し、培養液や培養器の開発が進められた¹⁾。1950年代にはヒト細胞株の培養が可能となり、様々な増殖因子やマトリックス物質の発見とともに正常細胞培養を含む多様な培養技術が発展した。現在ではマルチウェルプレートと細胞種毎に特化した培養液に象徴されるように、実験室レベルでは完成の域に達している。また、ヒト株細胞の培養は、生理活性物質やウイルスワクチンの生産を経て抗体医薬生産へと繋がった。今後も新たなターゲット探索と修飾改変技術の進歩が続くが、浮遊攪拌培養は化学工学が示す優れた到達点であり続けると想定している。

1990年代には、ヒト正常臓器細胞とマテリアル・増殖因子（生体組織工学の三要素）を組み合わせた生体組織工学が提唱された。ここでは、抗体医薬生産のための培養技術と異なり、細胞の正常性を崩してはならない上に、単に増幅だけでなく細胞を成熟化・組織化し、その組織を育成する必要がある。一方、このような培養技術は近年、薬や化粧品・食品の開発や化学物質の安全性評価のための動物実験代替法・細胞アッセイにも導入が盛んである。特に、マイクロ流体デバイス技術や微細造形技術を利用したマイクロフィジオリジカルシステム（MPS、生理学的微小細胞培養システム）については、世界中で開発競争と社会実装が追究されている。

多様な発展を遂げている細胞・組織培養技術であるが、抗体医薬生産以外の用途ではまだ多くの課題が存在しており、化学工学には他技術をも利用しつつ解決に寄与することが期待される。例えばiPS細胞等の幹細胞は細胞凝集体に組織化・浮遊培養できるため、抗体医薬生産と同じく浮遊攪拌培養が最良の選択である。しかし現状では、成熟レベルの細胞取得が困難であるうえに、高価な増殖因子の大量使用が大きな問題である。特に分化誘導では未分化増幅に比べ細胞当たりで数十倍のコストがかかる。筆者らが試みた小規模の高密度透析培養では、スケールアップに課題が残るものの、自己分泌因子の濃縮・保持によって細胞当

Yasuyuki SAKAI(正会員)

1987年 東京大学工学部化学工学科卒業

1993年 東京大学博士(工学)取得

現在 東京大学 大学院工学系研究科 化学システム工学専攻 教授

連絡先；〒113-8656 東京都文京区本郷7-3-1

E-mail sakaiyasu@chemsys.t.u-tokyo.ac.jp

りのコストを約1/10へ下げることができた。幹・前駆細胞は体内では近傍の細胞からおもに拡散にて高濃度の因子の供給を受けている。この点をさらに追究することで、より効率的・低コストの細胞生産に道が拓けるのではと期待している。

生体組織工学の究極の目標である移植用臓器の再構築では、血管網の配備が最大の問題である。化学工学は、酸素が律速基質となること、全ての細胞を最寄りの血管から概ね200 μm 以内に配置すべきであること、血管長さ方向の濃度維持には酸素運搬体が必須であることを教えてくれた。この指針を基礎に、バイオファブリケーションや脱細胞化組織を利用した*in vitro*再構築を進める必要がある。また、移植後には生体の持つ組織化能をフル活用することで、最終的に単位体積当たりの機能を正常臓器と同等にまで引き上げるというように、治療プロセス全体をバランスよく設計する必要もある。

細胞アッセイのための組織構築では、細胞と培養デバイス両者の進歩が、プレートでの二次元培養を大きく変革するMPSへと発展し、極限までの微細化と自動化も期待されている。この細胞・デバイス両者の進歩によって、近い将来必ずや*in vivo*と同等の機能と応答を示す培養組織を、人類は手にすることができるはずである。多種の細胞間の相互作用の理解を通じて、生体に近い自律性を持った培養組織の構築も展望できよう。

一方、進歩の著しい様々な数理的手法は、「精緻な化学プラント」である人体の理解とその制御・予測への一層の利用が期待できる。将来、個々の患者の治療選択や予後予測が、最終的には数理的手法によって行える時代が必ず訪れる。人体システムと同等の機能・応答をして自律性を持つ次世代の培養細胞・組織は、このような理想的な精密医療の実現に不可欠な実験系として大きく役立つはずである。

参考文献

- 1) 一般社団法人日本再生医療学会, 再生医療ポータル (<https://saiseiiryo.jp/basic/>).