

バイオテクノロジーを駆使した人工上皮/内皮組織の構築

環境健康研究領域 生体防御研究室

ヒトや動物等の種を問わず、皮膚・角膜・気道・肺・消化器官及び腎臓等の外界に接する上皮組織の細胞層直下や血管内壁を覆う内皮組織の細胞層直下には、“基底膜”と呼ばれる構造体が存在します。この構造体は、上皮組織や血管内皮組織の形態や機能を正常に保つのに、重要な役割を果たすと考えられています。

基底膜は、ラミニン、IV型コラーゲン、ヘパラン硫酸プロテオグリカン等の多種類の細胞外マトリックスが、同じ分子同士が会合したり、異なる分子間でも結合したりして集積・不溶化した結果形成された構造体です。これまで基底膜は、人工組織を造るための土台(基質)として最良であることが期待されながらも、構成成分が多種類に渡っていることや不溶性のために、基底膜の人工合成は極めて困難でした。ここでは、細胞に意図的に基底膜を作らせ、その基底膜を使った人工組織を造った研究をご紹介します。

気道上皮や血管内皮の人工組織を簡易かつ迅速に造るために、次のような操作手順を開発しました。まず、肺胞上皮細胞に、人工組織の土台となる基底膜構造体を作らせ(図1)、それを人工組織を造るための土台として利用できるように加工を施します(図2)。その上に、人工組織となる細胞(気道上皮細胞や血管内皮細胞)を播いて培養する(定着させる)と、人工組織が簡単・迅速に出来ます(図3, 4)。このような人工組織は、動物実験に替って毒性試験に使ったり、新薬開発の薬理試験に使ったり、あるいは体内埋め込み型人工臓器の開発等に、広く応用できます。

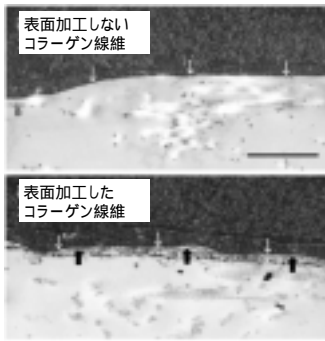
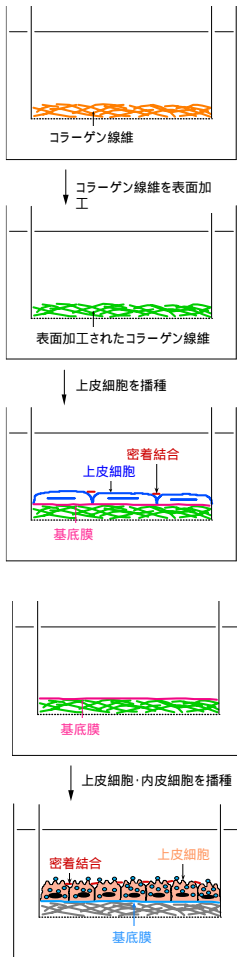


図1. ラット肺2型上皮細胞の基底膜形成を示す透過型電子顕微鏡写真
肺胞上皮細胞の底面()直下に、基底膜が形成される()。底面と基底膜を細い糸状構造体 anchoring filament が繋いでいる。

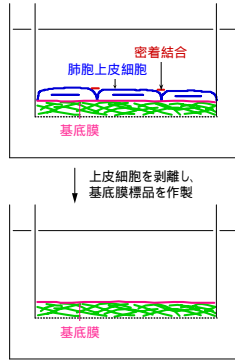


図2. ラット肺2型上皮細胞が形成した人工基底膜の走査型電子顕微鏡写真
肺胞上皮細胞が基底膜を形成した後、表面を覆っている上皮細胞を除くと、基底膜が露出する。コラーゲン線維; * 沈着物。

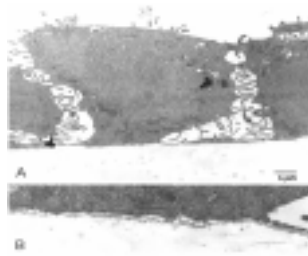


図3 A, B. 人工基底膜上に造ったラット気道上皮組織の透過型電子顕微鏡写真
A. 低倍率写真; B. 底面の高倍率写真。気道上皮細胞は、基底膜を受容し、両者間でanchoring filament が形成されている。

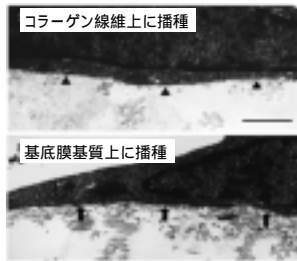


図4. 人工基底膜上に造ったヒト血管内皮組織の透過型電子顕微鏡写真
ヒト血管内皮細胞は、ラットの人工基底膜()を受容し、両者間で anchoring filament が形成されている。

今回開発した人工組織を造る技術の意義

- これまで、細胞直下に基底膜構造体を有する真の上皮組織や血管内皮組織を造ろうとすると、手間も費用も掛かり、技術的にも困難だったが、コラーゲン線維を、特殊なコーティング加工するだけで、作製が極めて容易かつ安価にできるようになった。
- これまでテストした限りでは、どんな上皮組織や血管内皮組織の細胞にも使える、汎用性の高い技術である。
- 人工基底膜は冷凍保存できるので、必要な時にいつでも解凍して使えるから、便利である。
- ラットの細胞で作った人工基底膜でも、ヒトの人工組織を造るのに使えるので、とても融通が利く。