

審査の結果の要旨

氏名 相川 達男

生体組織の再生や高精度な薬物の評価など、次世代の医療技術には用途に則して十分に機能制御された細胞の提供が必要となる。現在まで細胞機能制御するには生理活性物質の添加など分子生物学的方法が主流であった。しかし、細胞機能制御の効率は極めて低く、次世代の医療技術の発展に歯止めをかけている。これに対し、本研究はマテリアル工学の視点からの細胞機能制御に関わるものである。すなわち、細胞機能の変化には細胞周囲に存在するマトリクスの物性が関わるという観点のもと、この物性を調節できる新規細胞親和性バイオマテリアルを創製し、細胞機能制御効率の改善につなげることを目的としている。具体的には、ポリマー溶液の混合によりゲル化する生体親和型ポリマー系を利用し、これらの混合・液滴化を可能にするマイクロ流路システムの構築を行なった。これにより、細胞を内包したマイクロゲルを創製するとともに、細胞周囲環境のパラメータを厳密に規定している。さらにこのマイクロゲルを用いて細胞周囲の物性を調節することで、細胞周期を変調できることを示している。

本学位請求論文は4章から構成されている。

第1章は、研究の意義と細胞周囲に存在するマトリクスの物性や、細胞機能変化に関わる生物学的な相互作用を調節するためのマテリアル設計概念について述べられている。細胞機能の変化は細胞周囲の環境、すなわち溶存因子の受容、細胞-マトリクス間相互作用、細胞-細胞間相互作用およびマトリクスの物性変化に応答して引き起こされる。特に重要な物性としては、溶質拡散性と粘弾性が挙げられる。溶質拡散性は細胞周囲の溶存因子の時空間分布に関わるため、細胞が溶存因子を受容する頻度を決め、粘弾性は細胞の遊走や分裂の挙動に影響を及ぼす。物性変化により細胞機能変化が誘起できることを明確に示すには、他のパラメータを固定し、細胞周囲の物性が可変のマテリアルを創製することが求められる。細胞-マトリクス間に働く相互作用を一定にするために、細胞親和性をもち、かつ生理的に不活性な2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)ポリマーにフェニルボロン酸ユニットを導入したポリマー(PMBV)と、PMBVと可逆的な共有結合を生じるポリビニルアルコール(PVA)で構成されるハイドロゲルを細胞内包マトリクスとして提案している。このゲル化反応は細胞培養環境下で起こるため、細胞に刺激を与えずにゲルへの細胞の内包が可能となる。細胞-細胞間相互作用を調節するためには、ゲルのサイズを細胞と同程度とし、マイクロゲル

の中で細胞数を数個とする調節が必要となる。これを実現するためにマイクロ流路デバイスの活用を提案している。

第2章では、細胞親和性マイクロゲルへの細胞を内包化するマイクロ流路デバイスの構築と細胞機能変化に関わる物性(粘弾性・溶質拡散性)評価について述べている。流路構造、プレポリマー組成・濃度、流量の最適化を行うことで、ポリマーの混合と液滴化を達成し、直径 100 μm 以下でサイズ分布の狭い PMBV/PVA マイクロゲルを作製している。弾性率とゲル内の溶質拡散係数は、ゲル作製に用いる PVA 濃度を変化させ、架橋密度を調節することで制御できることが示されている。

第3章では、マイクロゲルに内包された細胞の挙動について細胞周期を中心に述べられている。細胞周期の進行/同調は、マイクロゲルの架橋密度を変えることで調節できることを明らかにしている。細胞の刺激に対する感受性は細胞周期と密接な関連がある。そのため細胞周期の制御を可能にするマイクロゲルは、細胞機能制御の効率改善につながるとしている。さらに典型的な接着系細胞において、細胞周期の変調を誘起する要因を究明している。プレポリマー溶液中での細胞周期は、典型的な培養条件下の細胞と同様の進行挙動を示している。この結果から、ゲルを構成する官能基は細胞周期に影響を与えないことを示している。一方、高架橋密度のマイクロゲル中では細胞周期の遅延が起こることから、細胞周囲の物性が細胞周期の進行に影響すると結論づけている。また高架橋密度のマイクロゲルと同程度の拡散係数を有する PVA 溶液中では細胞周期の変調が見られないことから、細胞周期は細胞周囲のマイクロゲルの粘弾性に主として影響されていると考察している。

第4章は総括である。細胞周囲の物性、およびその他の細胞機能に関連する生物学的相互作用を規定できる細胞親和性ポリマーマイクロゲルの創製を独自のマイクロ流路システムを構築することで達成している。細胞周期、すなわち細胞の活動は、細胞周囲のマトリクスの弾性率を変化させることで調節可能であることが示されている。

これら研究の成果は、細胞の活動を制御する手段として細胞周囲に存在するマトリクスの物性が重要となることを示している。これは細胞の刺激に対する感受性の調節につながるため、細胞機能制御の効率改善に貢献する。本研究は、機能制御された細胞ソースの活用が必須となる次世代の医療技術において、バイオマテリアルの重要な役割とマテリアル工学的アプローチの有効性を示している。

よって本論文は博士(工学)の学位請求論文として合格と認められる。