

## 再生医療におけるマトリックスの役割

BM Matrix Laboratory 主宰  
持立克身

◆経歴◆

1979年：国立公害研究所（現国立環境研究所）に奉職。当初、動物実験による環境汚染物質の健康影響研究に従事。その後、培養細胞を用いた人工組織構築と生体影響評価研究にシフト。国内外特許多数。

2016年：同研究所・フェローを退職

### はじめに

再生医療は、一部の診療では積極的に取り入れられてきましたが、医療全般を見渡すと身近な治療法とは言えません。再生医療は、これからの社会の発展にとって重要なバイオテクノロジーですが、その恩恵が社会に広く浸透しなかったのは、大切な事が後回しにされてきたから。つまり、マトリックスの先進技術を取り込む工夫が足りなかったと、私は推測しています。

### 1. マトリックスは、細胞の生存と機能発現に欠かせない固相環境

私達の体は大別すると、体表を隈無く覆っている上皮組織、血管やリンパ管の内腔を覆っている内皮組織、そして両者の間に存在して体躯を構成する間充織かんじゅうしきから成り立っています。

上皮組織は、表皮や角膜だけではありません。消化器内面の粘膜組織、気管支やガス交換をする肺胞、消化液を分泌する肝臓や膵臓、血液中の老廃物を尿として排出する腎臓等、外界に接する組織は全て上皮です。各臓器の固有の機能以外にも、細菌やウイルス等の病原体、有害化学物質、果ては摂取した食物が未消化で体内に異物として侵入しないように、バリアーとしての役割も果たしています。

間充織には、重力や運動による荷重で細胞が潰れないように形態を保持する結合組織、筋力を骨に伝える腱、筋肉、骨、脂肪組織等が含まれます。

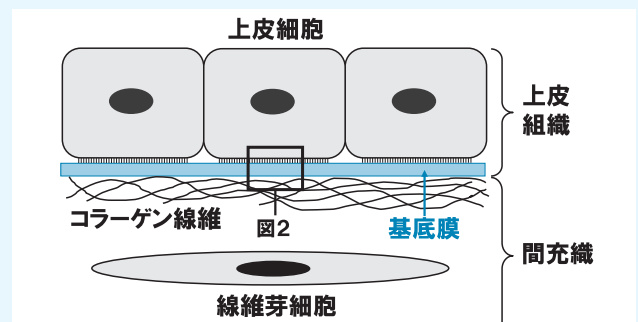
全ての組織は、生きた細胞だけで構成されているわけではありません。細胞を取り囲むように、細胞の種類毎に最適化した固相環境、マトリックスが存在しています。

マトリックスには、細胞の生存や増殖を支援し、個々の細胞が本来の機能を発揮できるように醸成する役割があります。

### 2. マトリックスの多様性

図1は、上皮組織とその内部の間充織の模式図、図2は、図1の基底膜部分(□で囲った箇所)を拡大した電子顕微鏡写真です。上皮組織は、上皮細胞と基底膜と呼ばれるマトリックスから出来ています。

図1 上皮組織と間充織の模式図(筆者作成)



※上皮細胞は、基底膜成分を基底膜構造体に組み立てる役割。線維芽細胞は、各成分の生合成と上皮細胞への供給を分担。

基底膜は、極薄で柔軟性と伸縮性に優れた網目です。いわば、目の詰んだストッキングです。基底膜には貫通する無数の小孔が開いていて、その孔を通して上皮細胞に栄養物が届けられたり、老廃物が排出されたりもします。

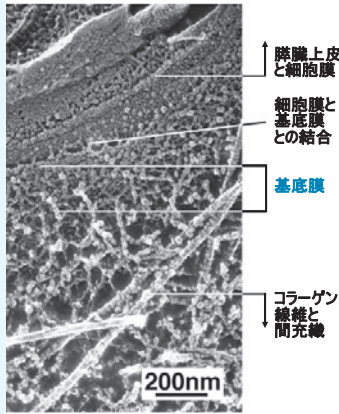
上皮は、常に外界からの刺激に曝され、傷つき、壊死し、剥がれ落ちる運命にあります。しかし、局所的に失われても、周辺の上皮細胞が速やかに拡がって傷口を塞ぎ、未分化な幹細胞が増殖し成熟細胞に分化することで、失われた上皮は復元されます。それを迅速に実施させるのも、基底膜の大事な役割です。

間充織の代表格である結合組織の主役は、線維芽細胞です。その周囲は、丈夫なI型コラーゲン線維に種々の成分が捩り合わさった、網目の大きな構造になっています。

どの組織にしても、マトリックスが受け持つ複雑な機能は、単一成分だけでは達成出来ません。

上皮には上皮特有、間充織には間充織特有の成分が、多種類、無数に集合してマトリックスを形成しています。しかも、主成分には幾つもの亜型まで存在します。私達の体を構成する細胞は、実に多種多様です。それを支えるマトリックスもまたそれに合わせて、細胞の種類毎に最適な亜型の主成分

図2 膵臓上皮の基底膜の電子顕微鏡写真



出典：「再生医療」Vol.6, No.3, 2006

が選択され、その他諸々の修飾成分を組み込むか否か、その掛け算で多様性が作り出される仕組みになっています。換言すれば、マトリックスの多様性が担保されることで、細胞の多様性もまた安定して維持出来ます。間充織のマトリックスもまた同様です。

### 3. 再生医療におけるマトリックスの必要性

私達は、胎内で“受精卵→胚→胎児”を経て誕生を迎えます。先に述べた基底膜は、胚発生の極初期から出現する基本的な構造体です。この原始基底膜は、第1節で述べた種々の臓器の原型が形成されるために必須で、それぞれの原型がやがて臓器や組織に分化すると同時進行で、基底膜もまた原始的な型から多様で精緻な型へと変貌を遂げ、胚の発生を支えています。仮に原始基底膜が形成されないと、胚の分化は停止し、やがて死んでしまいます。

ES細胞やiPS細胞を、機能が衰退した臓器の細胞に分化させて患者に移植し、機能を回復できないか研究されています。ES細胞は、上記の初期胚から作成される種々の臓器に分化できる能力を持った幹細胞です。iPS細胞は、遺伝子操作で作成されますが、ES細胞と類似の幹細胞です。胚の発生にはマトリックスが必須のように、初期胚由来のES細胞や類似のiPS細胞もまた、正常に上皮細胞へと分化し機能を成熟させるためには、基底膜マトリックスが欠かせません。

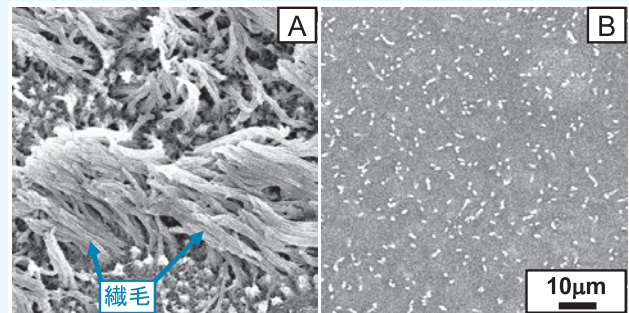
当時、細胞を播種・生育させる土台(基質)として基底膜構造体を作製することは困難でした。残念ながら、基底膜主要成分の混ぜ合わせ方を工夫するだけでは、構造体には成りません。そこで一

般には、基底膜中最重要成分、ラミニン(LN)等をプラスチック培養皿に塗って代替品としていました。難点は、肝心の成熟が一手前で停滞してしまい、分化が完了しないことです。

### 4. 上皮細胞による基底膜マトリックスの作製と幹細胞への適用

生体内では上皮細胞と線維芽細胞が協調して基底膜を形成するなら(図1脚注)、上皮細胞と線維芽細胞と一緒に培養すれば、同じように基底膜が形成されるのではないかと形成後は、培養細胞を除き、細胞培養用に加工するだけ。この発想に沿って技術開発を進め、作製した基底膜上に未分化な気道上皮細胞を播き、繊毛細胞に分化・成熟させたのが、図3Aです。LNを塗っただけの基質では、この様な分化は起きません(図3B)。

図3 未分化な気道上皮から繊毛細胞への分化・成熟



※ A：基底膜上での培養。B：LN塗布上での培養。  
出典：「移植」Vol.43, No.1, 2008

詳細は省きますが、外にも共同研究者とES/iPS細胞から薬物代謝を行える肝臓の細胞、インシュリンを分泌する膵臓のβ細胞、神経等に分化・成熟させることにも成功しています。培養細胞を使って基底膜構造体を作製するには、多くの技術的課題がありました。しかし、一見遠回りに映っても、基底膜を使って未分化な幹細胞を形態的/機能的に分化・成熟させる方が、簡便なLN塗布に頼るよりもむしろ製品の品質は向上し、全体を通した難易度は下がったと考えています。

### まとめ

今後、再生医療が標準治療の一角を占めるためには、幹細胞の分化・成熟の歩留まりや精緻性の改善が、益々必要になると思います。今回ご紹介した“基底膜マトリックスを幹細胞の培養基質に使う方法”は、この難題を克服する解決法の一つとなり得ます。そこに、医療マトリックスのビジネス機会も生まれると、私は予想しています。