

病

気やケガによって失われた体の一部や機能を回復させる再生医療では、iPS細胞やES細胞などの多能性細胞を使った方法、患者自身の細胞を使う幹細胞移植治療など、臨床応用に向けた研究が進んでいる。

東京医科歯科大学でも、骨膜幹細胞を使った軟骨再生治療や腸管細胞による大腸再生など、数々の再生医療研究が進んでいる。大日本印刷との共同研究により開発した「細胞転写技術」は、細胞を判で押すように配置することが可能で、印刷技術を応用した独自の作製方法が注目を集めた。

細胞転写技術は、ナノメディスン（DNP）講座責任者の森田育男理事らと大日本印刷が共同して開発したもので、オフセット印刷をするように血管パターンを形成。そ

Research Worker Number 23

印刷技術を応用して細胞を積層化
歯周組織などの再生医療に応用

大学院医歯学総合研究科寄附講座 ナノメディスン（DNP）講座 岩崎剣吾 講師



いわさき・けんご
1997年東京医科歯科大学歯学部歯学科卒業。2001年同大学院歯学研究科硬組織再生学講座歯周病学分野博士課程修了。同大学歯学部附属病院歯周病外来勤務、カナダ・トロント大学博士研究員、東京女子医科大学歯学部歯科口腔外科助教を経て、2010年より東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科寄附講座ナノメディスン（DNP）講座助教。2014年より現職。主な研究分野は、歯周病、再生医療、幹細胞など。

のパターンを、羊膜（胎児を包んでいる薄い膜）に転写させて作製する。血管内皮細胞から作った血管付き羊膜をマウス体内に貼り付けた実験では、血流・運動機能ともに回復することを確認できた。

このシートを積み重ねていけば、細胞移植法の新しいオプションになるに違いない。そんな期待から、細胞シートを積層化する研究は始まった。

2種類の細胞を重ねた
積層細胞シートを作る

「単層での細胞シートは完成しているのだから、それを2層にするくらい簡単なことだと思っていました。ところが、そんなに単純なことではなかったのです」と、ナノメディスン（DNP）講座の岩

したほうが1種類の細胞を移植した場合より結果が良い場合があることが分かっています。実際の生体内でも複数の細胞が作用し合っていていますから、なんとしても複数細胞のシートを作りたいかったです」

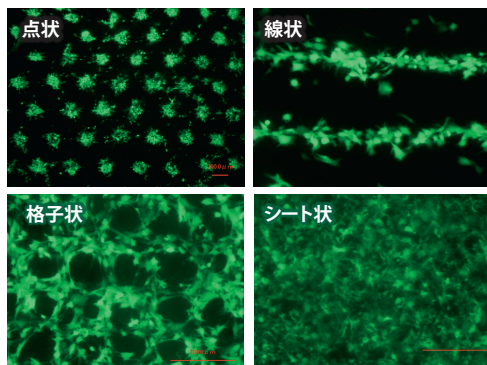
やっと完成した積層シート
明らかに骨再生を促進

ところが、2種類の細胞で模様を描いたのと同じ方法で2層の細胞シートを作っても、1層目と2層目の細胞が接合できずに剥がれてしまう。なんとか2種類の細胞をくっつけようと、基板側の構造を変えるなど工夫を重ねたが、どれも失敗に終わった。

転機が訪れたのは、それから数カ月後。大学院生の赤澤恵子さんが試行錯誤を繰り返し、ついに2層シートが完成した。

「今にして思えば実に単純なことですが、羊膜への転写を2回繰り返すのではなく、ガラス基板上で2層にしてから羊膜に転写したところ、あっさりと積層に成功しました。途方にくれていた数カ月はなんだったんだというほどですよ」と、岩崎講師は苦笑いする。

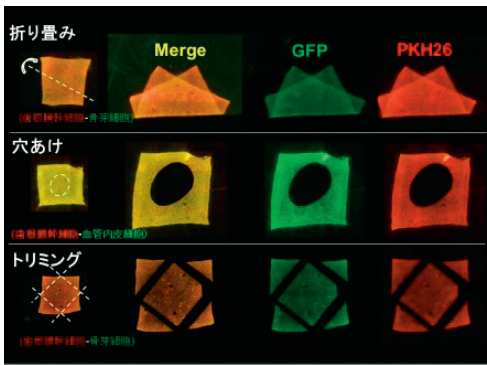
(図1)



細胞転写技術を使って配置した細胞(緑)。細胞を印刷のインクに見立てて、希望する模様にならび並べることができる。

2種類の細胞が転写された膜は、さまざまな形に変形させたり、トリミングが可能。歯の欠損部など狭くて込み入った場所にも貼り付けやすい。

(図2)



2種類の細胞を積み重ねたシートができたところで、岩崎講師の専門である歯周病治療への応用を考えて、欠損したマウスの頭蓋骨に細胞シートを移植する実験を行った。歯の周りの骨が欠損する歯周病では進行を止める治療が中心だが、失った骨を再生できれば根治的治療が期待できるからだ。

移植したのは、歯と骨の間の極めて薄い結合組織である歯根膜から取ってきた幹細胞と、骨を作る基となる骨芽細胞による2層のシート。それぞれの細胞による単層シートでの実験も行ったところ、単層細胞シートに比べて、2層化したシートは明らかに骨の再生が促されることが分かった。移植材(羊膜)は、移植後約4週間で吸収される。

使いやすさを優先
歯周病の治療にも

この技術で作られた細胞シートは、折りたたんだり、穴を開けたり、トリミングがしやすいという特徴もある。しかも、細胞が安定して膜の上にくっつくので、かなり強く引っ張っても破れたり剥がれたりすることはない(図2)。

崎剣吾講師は当時を振り返る。

基となる細胞シートの技術は、ガラス基板上にポリエチレングリコール(PEG)という高分子でパターンを描いた面に紫外線を照射し、その上から細胞を撒いて培養したもの羊膜に転写。羊膜にくっつけてからガラス基板を除去すると、細胞が転写される(図1)。この技術で2回繰り返し、2種類の細胞でストライプ模様やチェック模様の細胞シートを作ることにも成功している。ただし、模様をつけて移植しても生体内では動いてしまうので、模様の意味がない。そこで、臨床での使いやすさを考え、模様のない2層の細胞シート作りに取りかかった。

「最近の移植研究では、2種類または3種類の細胞と一緒に移植

「この研究を始めた当時から臨床的に使いやすいものを作ろうと決めていました。歯や骨の治療では、狭くて込み入った欠損部分に細胞を移植することになります。そのため、貼り付けてから引っぱったり動かすことができるシートならば、歯周病治療でも大変使いやすいはずですよ」

今後は、さまざまな細胞の組み合わせを検証し、3層、4層と増やすことも考えているという。そこからさらに進めていくとして、2種類の細胞シートのほうが再生力を促進する理由やそこに関わる因子を明らかにすることで、新しい治療法の開発に繋がりたいと岩崎講師は語る。

「命に関わる治療ならば細胞治療という選択もあるでしょうが、現実的に考えて、歯周病に細胞治療を行うのはリスクやコストが大きすぎます。それよりも、骨や組織を再生する分子や物質を見つけて、そういった物質を注入して細胞を再生させることができないか。細胞を使わない再生医療を究極の目標として、研究を進めていきます」