

ナノファイバー技術を活用した 精密医療向けコラーゲンシート

Collagen Nanofiber Sheets for Precision Medicine Fabricated Using Nanofiber Techniques

再生医療からがん診断まで適用可能な、 生体親和性とハンドリング性に優れたコラーゲンシートを開発

東芝は、エレクトロスピニング(ES)法を用いたナノファイバー製造技術を活用し、2種類のコラーゲンナノファイバーシート(以下、コラーゲンシートと略記)を開発しました。一つ目は、体内に移植するために、生体組織構造を模倣した3次元配向コラーゲンシートです。熱を用いないES法と独自の密着プロセスで、良好なハンドリング性と移植時の高い生体適合性を両立させました。二つ目は、早期がん診断のために、生きたがん細胞を培養して観察できるコラーゲンシートです。イメージセンサーの表面に、薄くて透明なコラーゲンシートを形成することで、乳がん細胞を高い生着率で観察できることを確認しました。

はじめに

患者一人一人の特性に合わせて治療を行う、個別化医療のニーズが高まっています。また、失われた組織や器官を再生する、再生医療の研究も盛んに行われています。このような高度な医療において、細胞の機能発現や生体組織構造の構築には“足場”が必要になります。足場とは、細胞が機能を発現するために接着する材料を指し、体内で用いる場合は足場材料(スキャフォールド)、体外で細胞培養に用いる場合は細胞培養足場と呼ばれます。

図1のように、生体組織において細胞の周囲には、細胞外マトリックス(ECM: Extracellular Matrix)と呼ばれる、コラーゲンを主成分とした線維状構造体が存在します。細胞を3次元(3D)に配置するためには、足場としてECMを模倣した構造体が用いられます⁽¹⁾。求められる特性として、細胞接着性、細胞や養分などの物質透過性、形状保持性、生体吸収性などがあります。

細胞の足場となる微小構造を形成する手段として、ESによるナノファイバー形成法が検討されています⁽¹⁾。図1に、ESの概要を示します。原料溶液に高電圧を印加して電界中に形成したナノファイバーを、基材表面に堆積させてナノファイバーシートを得ます。東芝は、このES法を活用し、

2種類のコラーゲンシートを開発しました。

生体組織を模倣した3D配向コラーゲンシート

一つ目は、生体組織を模倣し、良好なハンドリング性と低炎症性を示す3D配向コラーゲンシートです。

コラーゲン線維が3D配向した構造を持つECMを模倣する方法として、多数のコラーゲンナノファイバーを一方向に配列させ、交互に積層させて3D構造に立体化する方法があります。しかし、この場合、ナノファイバー同士は部分的に絡み合ったり接したりするだけの集合体のため、機械的強度が低く、水を含んだり、引っ張られたりすることで簡単に形状が崩れます。一方、機械的強度を高めるために熱や架橋剤を用いて架橋(硬化)処理を行うと、コラーゲン材料が変性して毒性を示すことが懸念されます。

そこで当社は、熱や架橋剤を用いずに、“毛管力”を利用してナノファイバー同士を密着させる技術を開発しました。毛管力とは、狭い隙間に存在する液体によって、物体同士を引き寄せる方向に作用する力のことです。図2に、密着プロセスの概要を示します。ファイバーを一方向に配列させたナノファイバーシートを、アルコールなどの揮発性が高い液体に浸漬(しんせき)し、乾燥させます。すると、液体が揮発する過程でファイバー間に毛管力が作用し、ナノファイ

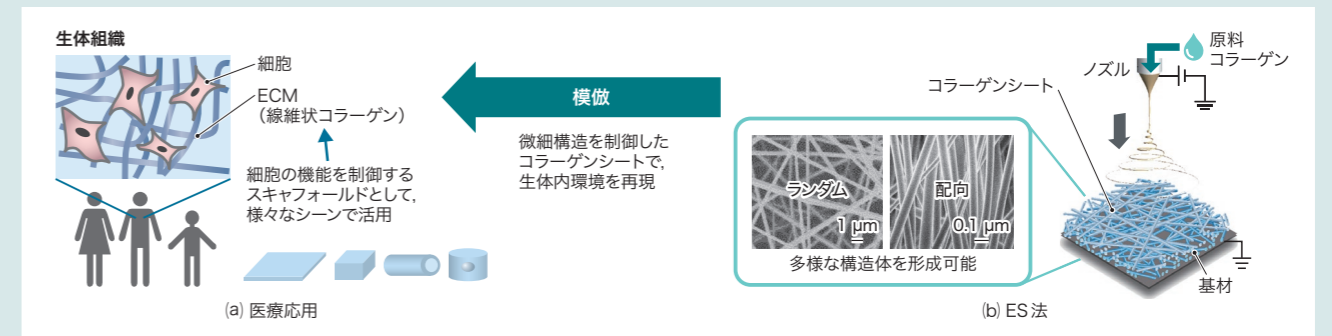


図1. 微細構造を持つコラーゲンシートの医療応用

ES法で微細構造を制御したコラーゲンシートで、生体組織のECMを模倣したスキャフォールドを作り、医療に応用していきます。

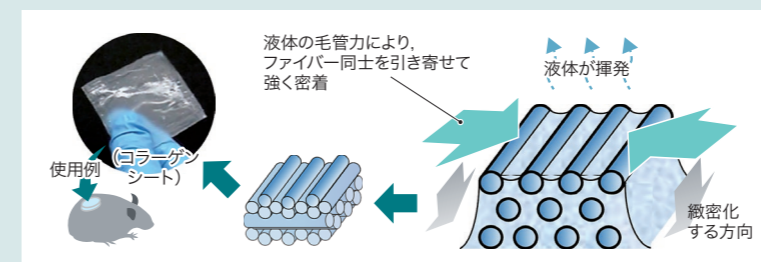


図2. 3D配向型コラーゲンシートの密着プロセス

液体の毛管力を利用した密着プロセスにより、含水状態でも形状を保持でき、埋植も可能なコラーゲンシートが得られました。



図3. 生きたがん細胞を観察するための培養シート

イメージセンサー表面に薄くて透明なコラーゲンシートを形成することで、がん細胞をシートの凹凸面に接着させ、生きたまま観察することができます。

バー同士を強く密着させることができます。このような現象は、半導体デバイスの製造プロセスにおいて、液体での洗浄・乾燥後に、微細化した回路パターンが変形・倒壊して密着する現象としてよく知られています。これにより、ナノファイバーを一方向に配列させたコラーゲンシートで、配列方向の引っ張り強度が、未処理の0.60 MPaから79 MPaへと、約130倍に向上しました。また、積層したコラーゲンシートでは、その層間の密着強度が、未処理に比べて300倍以上に向上しました。これらの効果により、吸水後もゴムに似た強い弾性を示すなど、良好なハンドリング性を持つ3D配向コラーゲンシートが得られました。

このコラーゲンシートについて、国立大学法人 東京医科歯科大学との共同研究で、ラットの皮下に埋植して生体内反応を試験しました。その結果、市販のコラーゲン材(ゲル、スポンジ)に比べ、低炎症で、早期に細胞が浸潤して速やかにコラーゲンシートが消失する特性を確認しました。今後は、これらの特性を生かした医療デバイスへの応用を目指し、想定される用途に合わせた機能検証を進めていきます。

生きたがん細胞を観察するための培養シート

二つ目は、生きたがん細胞を培養し、観察するためのコラーゲンシートです。当社は、図3のように、生きた細胞内

で遺伝子の活性状態を可視化するデバイスを開発しています。今回、がん細胞をイメージセンサーの近傍に生きたまま接着させるため、表面に凹凸形状を持たせた薄くて透明なコラーゲンシートを開発しました。ES法では、ランダム/配向構造やファイバー径などを適正化することで、対象とする細胞の培養に適したコラーゲンシートを形成できます。このように、構造を制御したコラーゲンシートをイメージセンサー表面に薄く形成して細胞の足場を提供し、ヒトの乳がん細胞株を80%以上の生存率で生きたまま観察することができました。従来、体外での培養が困難であった検体細胞を、高い生着率で培養して観察できることで、患者個人の特性に基づいたがん診断精度の向上に貢献します。

今後の展望

上述の2種類のコラーゲンシートについて、社内外の関係部門と連携し、実用化に向けた基礎検証を進めていきます。

文献

- (1) 岡野光夫監修, バイオマテリアル ―その基礎と先端研究への展開―. 東京化学同人, 2016, 354p.

徳野 陽子

生産技術センター 製造プロセス・検査技術領域 材料・デバイスプロセス技術研究部
日本再生医療学会・日本臨床細胞学会会員