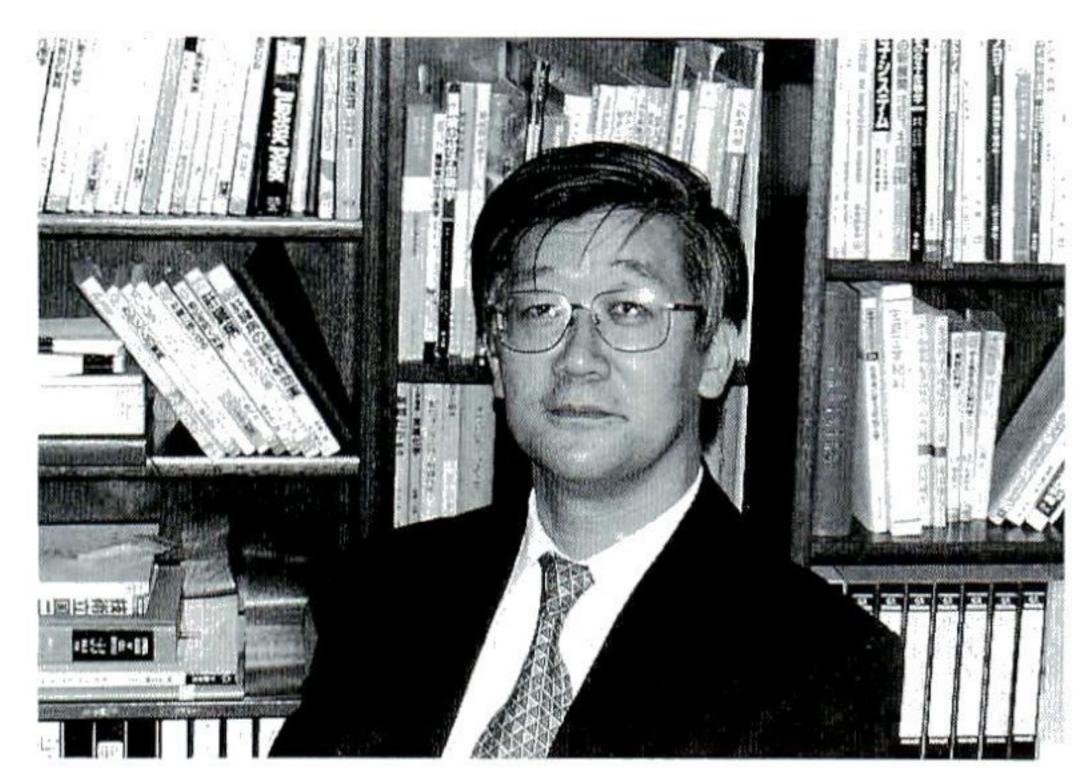
# 研究室訪問

# 生体に学び、生体を越える ――赤池研究室~生体分子工学科



赤池 敏宏 教授

現在、肝炎や肝臓ガンなどによって数多くの命が失われている。肝臓移植は医学的にも最もすぐれた治療方法であるが、免疫による拒絶反応などがあって全てが成功するわけではない。このような現状の打開案として、人工肝臓の開発が期待されている。だが、人工肝臓が実用化されるためには、生体との適合性と機能に十分に配慮しなくてはいけない。つまり、人体にはもちろん、人工肝臓側にも免疫反応による不都合な反応を引き起こさずに目的とする機能を果たすことが要求される。

今回、お話をうかがった赤池先生は生体適合性にも優れた「ハイブリッド型人工肝臓」の研究をなさっている。

## ● 生体と人工物の調和~ハイブリッド

はじめに「ハイブリッド型人工肝臓」について説明しておこう。私たちの体にある肝臓は、体内のさまざまな物質を分解、合成する「化学工場」である。その肝機能の中心を担う肝細胞は、多様な機能を同時に発現することができる。この肝細胞のすべての働きを人工材料のみで同時に再現することは困難であり、実用化も難しい。そこで人工肝臓の装置内に生きた肝細胞を組み込む「ハイブリッド型人工肝臓」の開発が進められるようになった。このようにすることで肝細胞のもつ全ての機能をまるごと利用できる。しかし、生きた肝細胞を利用するためには、以下に示す課題を克服しなければならない。

例えば、肝臓が果たす働きの十分の一の量を代行させようとすれば、250億個もの肝細胞が必要である。しかし、取り出せる肝細胞は、ほんの少数に限られてしまうため、細胞を効率よく培養し、大量に増やさなければならない。次に、大量に培養した肝細胞を傷つけることなく回収して、生体内と同様な機能を発現できるように人工肝臓内へ

植え付けることが必要になる。この作業の実現には、人体から取り出した肝細胞を目的にあわせて「飼い慣らす」技術が不可欠である。つまり、増殖させたいときには肝細胞の増殖性を最大にして肝機能を発現させたいときには分化した肝機能の発現性を最大にする取り扱いが必要になる。なぜなら、肝細胞の増殖と安定な分化機能の発現は、

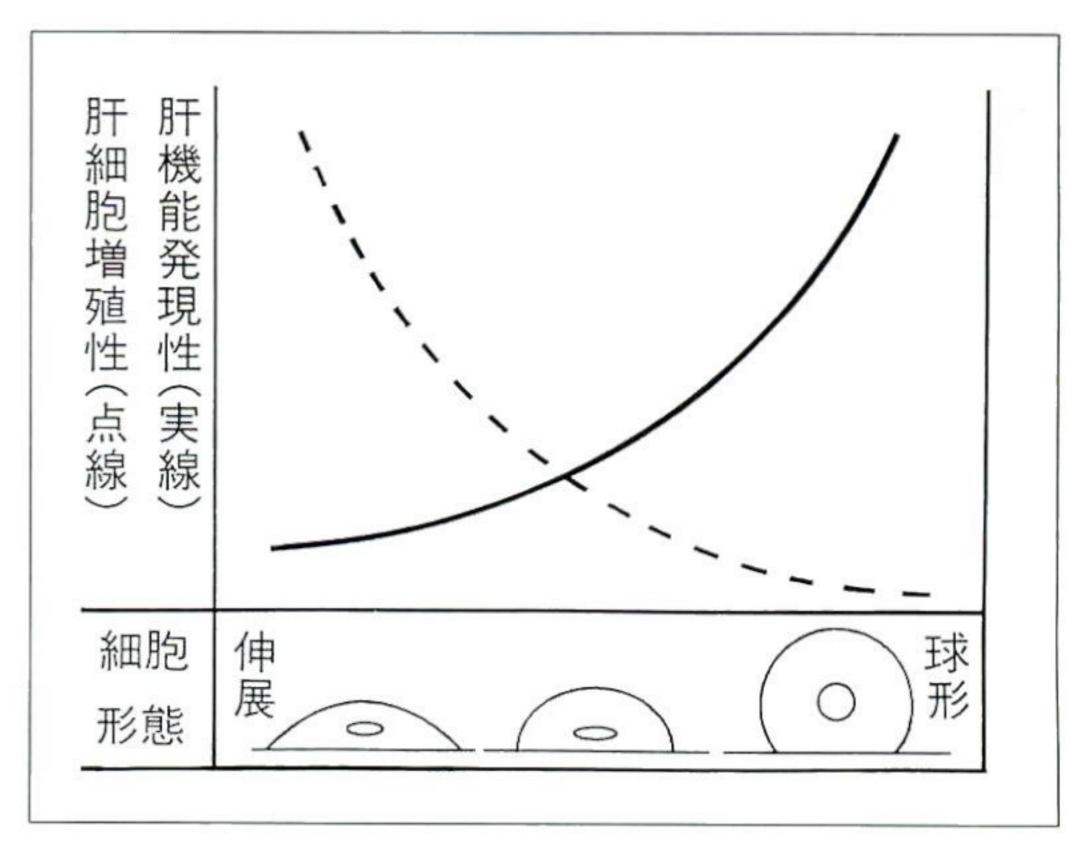


図 I 肝細胞の形態と性質

同時に達成されないからだ。図1のグラフは肝細胞の増殖性と分化機能発現性を模式的に表したものである。このグラフから、肝細胞の増殖性が増すとき機能発現性が減少していくのがわかるだろう。このような現象は、生物が限られたエネルギーを

有効に利用するために、増殖する時には機能の発現を犠牲にすることから生じる。そのため、利用する状況に応じて肝細胞の増殖性と機能発現性をいかに制御するかが「ハイブリッド型人工肝臓」実現への鍵となってくる。

## 生体に学び、生体を越える材料

では肝細胞の増殖と機能発現を制御するには、 どうしたらよいだろうか。一般に、細胞や大腸菌 などを培養する容器にはシャーレが用いられてい る。しかし、シャーレに肝細胞をそのまま入れて も細胞が増殖するわけではなく、シャーレの底面 に肝細胞を接着させる材料(基質材料)を塗る必要 がある。従来、この基質材料として体内で細胞を 接着しているコラーゲンが用いられてきた。

コラーゲンには肝細胞にあるレセプターと結合する特性があり、このため、細胞との接着性を持つ。ここで、図2を見てほしい。この図は肝細胞表面にある様々なレセプターとその結合方式を概念的に表現したものだ。レセプターとは細胞膜表面に数多く存在する受信装置のようなもので、肝細胞はレセプターを用いて細胞外からの様々な情報を受け取る。このような情報伝達はホルモンなど化学物質を介して行われ、レセプターがこのよ

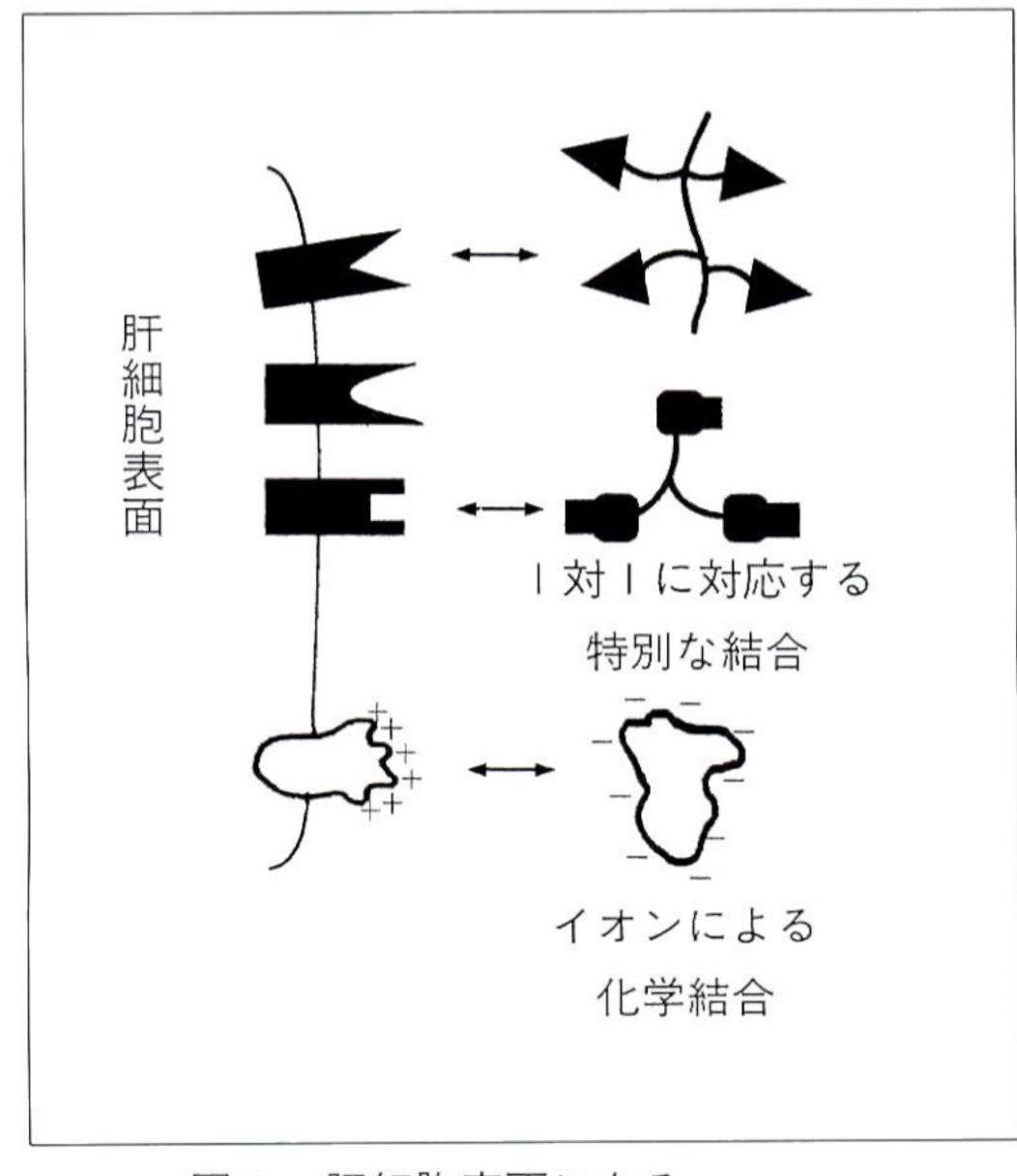


図 2 肝細胞表面にある 様々なレセプターと結合方式

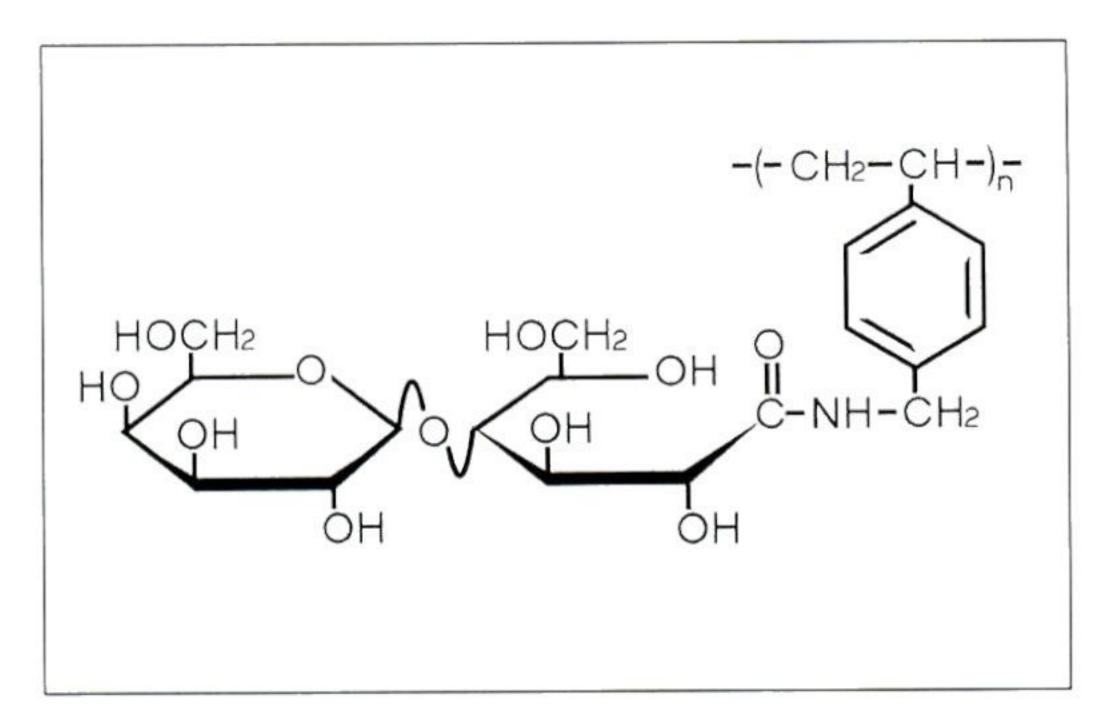


図3 PVLA 構造図 (ポリビニルラクトンアミド)

うな化学物質(リガンド)と結合することによって 情報が受信される。

ここで、赤池先生は基質材料をうまく利用することによって、肝細胞の増殖と機能発現が制御できるのではないかと考えた。肝細胞と基質材料との結合にはレセプターが関与している。つまり、レセプターを利用して肝細胞を接着させて、うまく飼い慣らすことができる基質材料を開発すればよい。先生は肝細胞表面にも数多く存在している「糖認識レセプター」に着目して、研究を開始した。基質材料を作る際に糖を含むものであれば、市販の原料が使えて、材料費もかなり低く抑えられるからだ。

まず赤池先生は、数多くある糖の種類の中で、 どの糖を用いると肝細胞と基質材料との接着性が 高まるかを調べることにした。その際、基質材料 は主鎖としてポリスチレンを使用、側鎖としては 糖を一種類のみ結合させたものにした。このよう な基質材料を糖の種類をかえて数多く合成し、肝 細胞との接着性を比べた。結果から、側鎖として 乳糖を結合させた PVLAが抜群に高い接着性を 示すことがわかった。PVLAの構造式を図3に示 したので参考にしてほしい。

なぜ PVLAは、このような高い肝細胞接着性

を持ちうるのだろうか。くわしく調べてみると肝細胞表面にあるアシアロ糖タンパク質レセプターが、この接着に関与していることがわかった。このレセプターはアシアロ糖タンパク質の糖鎖末端である $\beta$ -ガラクトースと結合する特性を持つ。先にも述べたように、PVLAは側鎖として乳糖を結合させた。乳糖はガラクトースとグルコースにより構成される二糖類だ。しかも、PVLAの側鎖末端はアシアロ糖タンパク質の側鎖末端と同じ $\beta$ -ガラクトースである。このため PVLAの側鎖末端とアシアロ糖タンパク質レセプターは1対1に結合する(図4)。

また、PVLAは一つひとつのモノマー (構成単位) ごとに肝細胞と結合する  $\beta$ -ガラクトースを持っているので、一カ所が結合すれば、隣りあった  $\beta$ -ガラクトースも次々とレセプターと結合する 「協同効果」を兼ね備えている。このため、PVLAはコラーゲンのような天然の基質材料より、肝細胞に対して高い接着性をもつ。さらに、アシアロ糖タンパク質の糖鎖は複雑な構造をしているのに対して、PVLAは末端のガラクトースのみを真似した単純な構造をしている。単純な構造であるため、将来的に大量生産を可能にするばかりか、PVLAに新たな機能をさらに付加することもできよう。

ここでもう一度、図1の細胞形態のところをみてほしい。PVLAを基質材料として用いた肝細胞培養では細胞は採取時の形態に近い球形状態を保

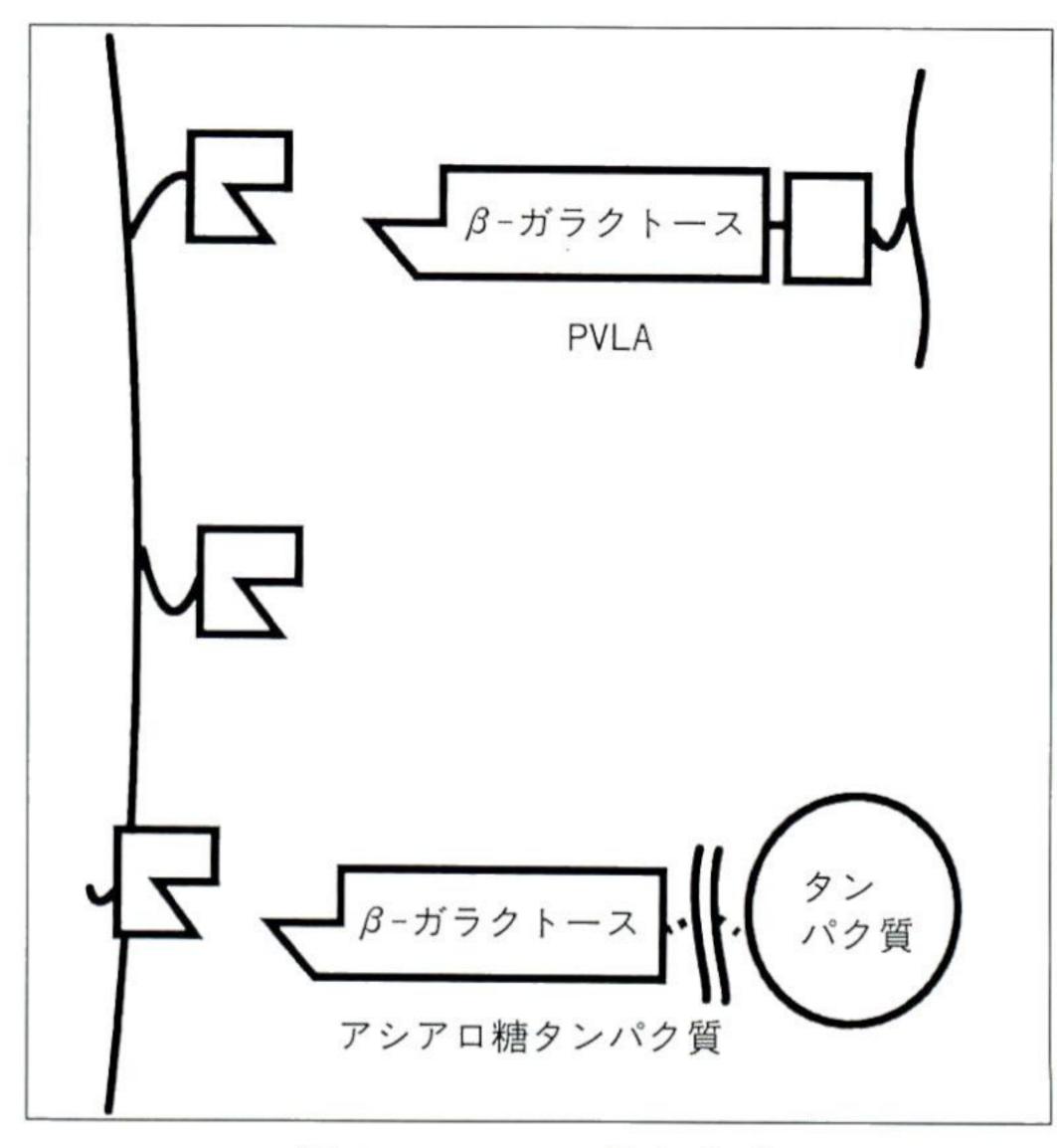


図 4 PVLA の結合方式

持したまま効率良く接着し、生存することがわかった。図1で、肝細胞が球形のとき細胞の機能発現性が最大になっているのがわかるだろう。さらに、シャーレ上のPVLA濃度を低くすることによって、接着した肝細胞が伸展状態になり増殖性が強まることもわかった。また濃度を増やすと再び、肝細胞は高い機能発現性をあらわす。

このように、PVLAは濃度の調整のみで肝細胞の増殖と機能発現を制御できる基質材料であり以前に述べた課題を克服できる。

#### •

#### 肝細胞が自ら集まって機能する

では実際にPVLAはハイブリッド型人工肝臓においてどのような働きをするのであろうか。人工肝臓で特に必要になる機能発現という面からみてみよう。

まず高い濃度の PVLAをシャーレ上に塗り、 肝細胞を接着させる。そこに細胞を増殖させる物質を加えても、細胞は増殖しない。一つひとつの肝細胞は、増殖せずに動き出しお互いにくっついて小さな集合体となる。そして、このような集合体がさらにいくつか集まって、大きなコロニーを形成する。ここには、およそ数十個から100個近くもの肝細胞が重なりあっている。しかも、集まった肝細胞はコロニーの表面から内部に通じる毛細 胆管を作り出している。毛細胆管とは肝臓内で胆汁を運ぶ役割を果たすものである。さらに、集まった肝細胞は接着物質など様々な物質を放出し、肝臓内と類似する構造を整えていく。このことから、肝細胞は PVLA上で、ただ集まっただけではなく、体内で機能している時と同様な構造を自ら作りだしていると考えられる。

このように、PVLAの開発・研究によって、「ハイブリッド型人工肝臓」実用化に向けて大きく前進したといえるだろう。しかし、人工肝臓が実用化し、普及するためには多くの研究が必要となる。

22 LANDFALL Vol.23

## ・ドラックデリバリーシステムへの応用

今日、使用されている薬の多くは、投与されると血液中に溶けこみ、体全体に行き渡る。このため、患部以外の健康な組織にも取り込まれることが多い。健康な組織に取り込まれた薬は、時に副作用を引き起こしてしまう。しかも、患部に到達し効果を発揮するものは投与された量に比べ、ほんのわずかである。このような問題の打開策としてドラックデリバリーシステム(DDS)が注目されるようになった。DDSは薬を患部にのみ送り届け、薬効を集中させる仕組みである。DDSの実現には、目標とする患部へ薬物を送り届けるミサイルが不可欠である。ミサイルには、体内を巡回し目標となる患部で内部の薬を放出する性質を

持たせる。ミサイルが患部を認識する目印として、 レセプターが利用できるという。

PVLAは、肝細胞表面にあるレセプターと1対 1の特別な結合をする。このために、体内に投与 されると選択的に肝細胞に到達する特性を持つ。 ラットでの実験では、わずか10分間で約60%もの PVLAが肝細胞に到着することが確認された。し かも、PVLAは肝細胞に到達すると、内部に含ん だ薬物を放出する性質も兼ね備えている。このよ うな性質により PVLAは肝臓への DDSとして応 用することもでき、さらなる研究が進められてい る。

## ● 自分をもっと遠心的に開放しよう

ところで、赤池先生は人工臓器や DDSを研究 されているので、読者の皆さんは医学部の出身だ と思ったかもしれない。しかし、先生は東大工学 部合成化学科の卒業である。それでは、なぜ医学 の分野の研究をされるようになったのだろう。

「アカデミックな分野へ行きたいとは思っていました。しかし、学生運動華やかな時代だったし自分も騒いでいたほうなので今さら企業に就職できるとは思いませんでした。学者のような生活への憧れはありましたが、現実には就職難。それでも1つだけ就職口があって、そこが東京女子医大でした。その東京女子医大には、これも運命の出会いだったんでしょうね、これから人工臓器をやろうという私の恩師がいたのです。そこで人工臓器などに使う高分子の研究をしてみないかと言われました。ここで、僕はパッと決心したんです。そういう意味ではあまり神経質ではなかったかも

しれません。でも、チャンスを切り開くためには、 あんまり自分の専門にこだわってはいけないと思 います。かたくなな態度で自分の進む生き方はこ れしかないというようにあまり自分をしばらない ほうが、若い人にとっては活躍の機会がたくさん ありますよ、ということは提案しておきます」

最後に東工大生へのメッセージをうかがった。

「専門分野にこだわらず、今あるカリキュラムを大事にして下さい。特に人文とか語学とかを大切にして視野を拡げるのは当然の事でしょう。高学年になれば、専門の領域に限られてくるわけだし、いろいろな科目に興味を向けたほうがいい。ただし、時間には限りがありますから人生戦略を持って臨んだほうがいい。最初は漠然としたもので結構。そして、段々と知識が増え、友が増え、判断力もついてくるわけで、それをフィードバックして固めていったらいいのだから」

今回の取材では、赤池先生の大学教育に対するお話もうかがったが、紙面の都合上、この場に載せられなかったのが残念である。また、お話を聞いていると、先生の研究に対する意気込み、熱意が肌で感じられた。人工肝臓以外にも、あらゆるものに興味を示し自由な研究を進めていくエネル

ギーを強く感じた。

最後になったが、お忙しい中大変貴重なお話を 多くの資料を交えて私たちにしてくださった赤池 先生に感謝すると同時に、研究のご発展をお祈り したい。

(橋本 茂)

Nov. 1994