

手のひらサイズの人工生命

生命理工学院生命理工学系 田川 陽一 研究室

田川 陽一 准教授 1965年東京都生まれ。東京大学大学院理工学系研究科生物工学専攻単位取得退学。2013年より東京工業大学大学院生命理工学研究科生体分子機能工学専攻准教授。



私たち哺乳類は様々な器官が複雑に絡み合っていてできる。これらが合わさった組織を指先に乗るくらいまでに小型化して再現できれば、世界で最もコンパクトな生体器官のモデルになるのではないか。そのような考えから、同一細胞種から分化した代謝器官を1つのチップに収めることに成功したのがここ田川研究室である。先生がどのようにしてこれを成功させ、その後どう研究を発展させているのか紹介しよう。

人工生命とは

「生命とは何か」という問いは昔から数多くの学者達が探求し続けてきたテーマであり、いまだ多くの議論を巻き起こしている。中学高校で生物分野を学んだことがある人なら聞いたことがあるかもしれないが、生命を定義する上でよく言われることは、まず外界と隔離されていること、次に自己を複製する能力があること、そして外界から物質を取り込みエネルギーに変える代謝活動を行うこと、この3つである。

果たして、生物と呼ばれるものは本当にこれら3つの条件を満たしている必要があるのだろうか。そして、もし満たしていなくてもよいとするならこれら3つのうちどれを満たしていれば生物らしいと言えるだろうか。例えばある培地の中で自身を触媒として自己複製だけできる有機化合物でも生物とみなす考え方がある。他方、老化や障害で生殖機能は持たなくなっている、食事をし、睡

眠をとり、他の生物となんら変わらない生活を送る生物もいる。彼らは自己複製の能力は持たないが、代謝活動は行うことができる。先ほど例に挙げた自己複製しかしない有機化合物より、こちらの生物の方がより生命らしく感じるのではないだろうか。こうして見てみると生命を定義する上で大切なものは、自己複製よりも代謝活動なのではないかと思われる。

このような観点から、代謝機能をもつことを生命の定義として、人工的な生命を作り出すことに挑戦する研究分野がある。代謝機能を生命の本質とすることで、「生命とは何か」という問いを解明しようというのだ。

ただ、こういった研究で作られた人工生命は、増殖させやすい代わりに正常な機能を失っている細胞、いわゆるがん細胞を用いているものが多かった。がん細胞は周辺環境によって制御することができないため、これから培養した組織は本来生物のもつ秩序立った代謝器官の構造とはかけ離れた

ものになってしまうのだ。

そんな中、田川研究室は世界で初めて、正常なヒトやマウスの幹細胞を用いてマウスや人間のもつ代謝器官を再現することに成功したのである。生物のもっている複雑な代謝経路を再現することに成功した、田川研究室の人工生命とは一体どんなものなのだろうか。

人工代謝器官 vHELP

人間の代謝器官を再現しようと試みた時、その代謝器官を構成する細胞をただシャーレで培養するだけでは本来生命がもつような代謝器官は作ることができない。例えば肝臓の細胞をシャーレなどを用いて培養し、そこに血液を流すことで肝細胞から何かしらの生成物を得ようとした場合を考えよう。このときに得られた血液中の生成物の濃度を調べてみると、生体内にある肝臓で生成されたものと比べて大幅に値が小さくなっていることが多いという。これは肝臓の内部における細かな部分が再現しきれていないためである。同一体積の肝細胞であったとしても、毛細血管が細部まで張り巡らされているかどうかで表面積が大きく異なり、血中の生成物の濃度も全く違う値を取ってしまうのだ。

このようなことが起こってしまうのは、シャーレ上では細胞周囲の環境が、生体内でのそれと異なるために、組織の構造が本来とは違う形になっ

てしまうからだ。生物の形が作られていく間に生体組織がどういった構造で形成されるかは周囲の環境に依存しているのである。

田川研究室ではこの問題を解決するために島津製作所と共同でマイクロ培養チップを製作している。このチップを用いることで人工的に生成した肝臓の内部に、血液の流れを付与することができるようになった。田川先生はこの培養チップで作った人工生命体をvHELPと名付けた。vHELPは“in vitro Heart Endothelial Liver Pancreas”の略称、つまり心臓、内皮細胞、肝臓、膵臓でできた生命体という意味である。培養装置の大きさはおおよそ2 cm四方ととても小さく、装置の中には細長い流路が血管のように通っている。そこから培養する細胞に栄養を流したり、逆に要らなくなったものを排出したり、流路が詰まらないようにフィルターで調節を行ったりなど、vHELPをつくるための装置にはさまざまな機能が備わっているのだ(図1)。

チップの培養装置で生命の代謝器官を再現しようという試みは以前からあった。ただ上述したように、それらの研究でも増殖させやすいという理由からがん細胞などを培養していた。確かに正常な細胞に比べてがん細胞を増殖させるのはたやすい。しかし、がん細胞を培養して作られた人工の代謝経路は正常な機能を失ってしまっている。これを本来生命が持っている組織と比べた時、果たして人工生命と呼べるだろうか。これに関して、

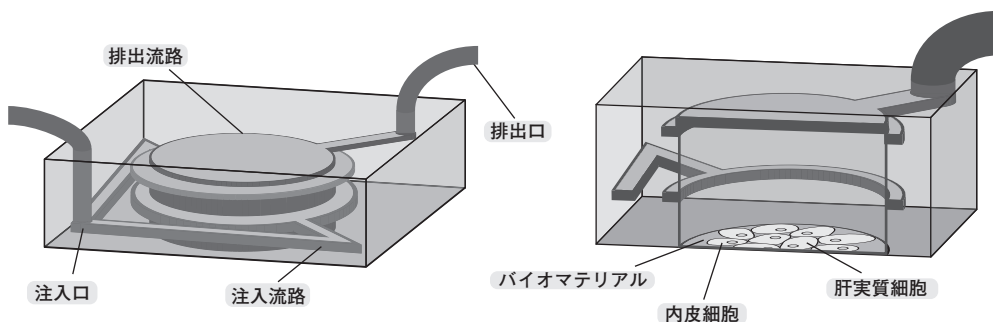


図1 小型の培養チップとその断面

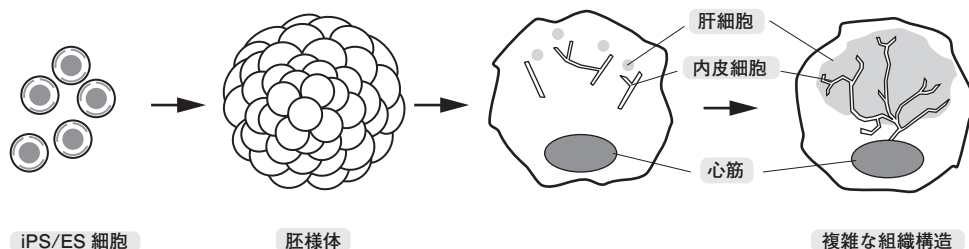


図2 iPS/ES細胞から組織へ分化するまでの過程

田川先生はがん細胞を用いて作られた組織は本来の組織と全く別物であると考え、正常な細胞のみによって構成された組織を作り出すことに取り組んでいる。

田川研究室が正常な組織モデルを作るために用いているのは、近年注目を浴びているマウスやヒトのiPS細胞やES細胞である。iPS細胞やES細胞は簡単に言うと、どんな組織にも分化することができる細胞のことである。これをチップ内で培養することで生体内の代謝器官を構成している細胞と同様の機能を発揮する組織モデルを作ることができるのだ。

しかし、正常な細胞から組織を作りたいのであれば、わざわざiPS/ES細胞を用いなくても、人間が元から持っている各組織の正常な細胞を培養すれば良い。それでも田川研究室がヒトiPS/ES細胞を用いているのは、血管などの内皮細胞が形成する細かな組織の構造まで再現するためである。実際の生体内の細胞は毛細血管などのネットワークを通じて互いにコミュニケーションが取れるようになっているが、こういったネットワークを人工的に作ろうと思ったとき、バラバラに培養した器官を繋げるだけではなかなか再現するのが難しい。このため、田川研究室は生体内で組織が形成されるのと同じような経路をたどること、つまりヒトやマウスのiPS細胞やES細胞などから、個体の発生を模倣することで組織を作りだす方法を用いたのだ（図2）。iPS/ES細胞は分裂し細胞の塊、胚様体になる。その後、各細胞は各々の役割に応じ

て自身の持つ特性を変化させていく。このように、細胞ごとに役割が分担されていく現象を分化という。この分化を起こすプロセスを踏むことで、内皮細胞とその他臓器の細胞を同時に形成させることができる。同時に形成されることで初めて、内皮細胞が作り出すネットワークと肝細胞などの臓器が複雑に絡み合っている、いままでは再現が難しかった生体内の代謝器官の組織構造を構築することができるのだ。そしてこのように、細胞が分化していく段階から代謝器官を培養できる装置が、田川研究室で開発している人工生命体チップなのである。

田川研究室ではこのようなアプローチで、より生体に近い代謝システムを作り出しているのだ。

創薬からの視点

代謝器官を小型で再現したこの人工生命体チップは、ある意味代謝機能のみに着目した人間やマウスのミニチュアであると言える。こうしたミニチュアは、創薬の分野に大きく貢献することが期待できるという。いったいどのような活躍が見込めるのだろうか。

創薬の研究において、星の数ほどある化合物の中から人間の病に効くものを探し出すのは実に骨の折れる仕事である。コンピュータで細胞や病原体に結合できる化合物を選定した後、動物実験などでそれらの化合物が生体に対して安全かどうかを確認し、さらに実際の人間の身体に対して機能

するか、その効果はどれほどなのかを確かめねばならない。このように薬の選定には時間、労力がかかってしまうのだ。加えて、近年になって動物実験は倫理的に問題があるとして好まれないことが多い。

これらの問題を解決する方法として注目されるのが、人工生命体チップをハイスループット、つまり化合物の評価を迅速に行う装置として用いることである。もし人間の代謝器官を小型化した人工生命体チップを量産する技術が確立できれば、薬の選定プロセスを大きく改善できる見込みがある。複数の人工生命体チップで同一のヒト細胞から代謝器官を作り出し、選定の対象となった化合物を人工生命体チップに通すことができるようになると、マウスなどの生物を用いずに選別が行えるようになるため倫理的問題が発生しない。また、実験動物の代謝器官ではなく人間の代謝器官にどう効くかを直接確かめられるようになる上、臓器で何が起きているのかをその場で観察することができる。田川研究室ではそういった創薬の観点から、動物や人間の代わりとして使うことのできる代謝機能のモデルを作り出すことを目指しているのである。

薬の選定を行えるようなモデルを作るにあたって田川研究室が直面した問題は、そのモデルを病気にさせることができるかどうかということだった。実は、きちんと病気にかかることのできるモデルを作るのは難しいことなのだと言葉田川先生は言う。例えば、培養している肝細胞をB型肝炎に感染させたい場合、ただ肝細胞をばらまいた培地に

B型肝炎を発症させるウイルスを入れただけでは感染させることはできない。実は細胞がウイルスに感染する際には、感染対象となる細胞の表面に侵入するための足場が必要となる。この足場はレセプターと呼ばれ、本来細胞が外部から伝達物質などを受け取るために使われているものであるが、ウイルスはこのレセプターを利用して細胞内部に侵入しているのだ。ばらまいた肝細胞がウイルスに感染することができないのは、細胞表面にこのレセプターが欠けているからだという。通常、生体内における肝細胞は取り込むべき物質が流れてくる、いわば上水道にあたる血管と、肝細胞中から排出する物質を流す下水道にあたる血管に挟まれて並んでいる。この上水道と下水道に挟まれることによって、肝細胞の周囲には物質的な偏りである極性が生まれ、肝細胞は外部と物質のやり取りをするためのレセプターを形成するようになる(図3)。田川研究室ではこのように病原体が侵入するルートを分析し、病気にかかることのできるモデルを生み出すことにも取り組んでいる。また、こういったモデルを作り出すことでよりいっそう人工の代謝器官がより本物の代謝器官に近づいていくのだ。

vHELPを生体内の代謝器官に近づけるために現在試みていることはもう一つある。それは概日リズムを導入することである。概日リズムというのはおよそ24時間を周期として生体内の活動が変動していくという生体器官の性質である。この変動によって薬の効き目なども朝昼晩で異なってくる。病院で出された薬の袋に、寝る前に一錠、昼

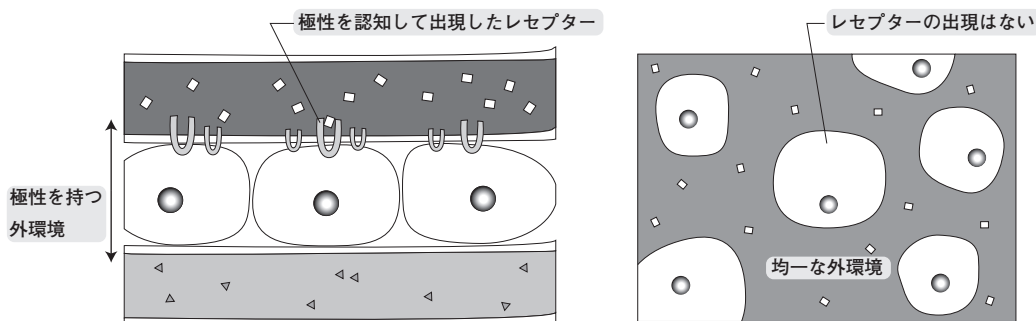


図3 レセプター生成の環境と極性の有無

左は生体内における細胞群、右は極性を考えずに人工的に培養した細胞群を表す。

と夜の食後に一錠などと書いてあるのを見たことがある方も多いであろう。人間の代わりとなって薬の効果を試される人工生命を作るにはこの概日リズムも再現する必要があるのだ。そこで田川研究室が取った方法は、24時間おきに刺激物質を与えることで細胞の活動周期を整えるというものである。各細胞は各々周期を持って活動しているため、1日に1度その周期を揃えることで、細胞群全体が概日リズムをもっているかのように振る舞えるのだ。

また、田川研究室では人間が定期的に手を加えなくても細胞群に自ら概日リズムを作り出させる方法を研究している。概日リズムは遺伝子発現の回路の中で制御されていることが近年わかってきた。田川研究室はこれにならい、人工的に培養する細胞の遺伝子に手を加えてやることで、概日リズムを制御する機構を細胞自身に導入する方法を模索しようというのだ。

今現在、田川研究室ではここまで紹介したような外部環境との関わり合いをもてるモデルを造るべく研究を重ねている。最近では人工生命体チップを本格的に、薬を選定するためのハイスループットとして実用化していくことを視野に入れ、より効率よく選定をおこなえるように、さらなる小型化を進めている。より人体の代謝器官に近いモデルが実用化されれば、創薬への大きな貢献になることは言うまでもない。

先生が見据えるもの

田川研究室で行われている、人間にとって代われるほどに精巧にできた人工生命を作るための研究は、すなわち生命の本質に関わる代謝機能进行分析し再現するためのものであった。田川先生は生命の代謝機能をもつ性質を一つひとつ見つけ、分析していくことで、「生命とは何か」という問いの答えに近づこうとしているのだ。

田川先生は将来的に、生体器官を小型デバイス化できる人工生命体チップの運用によって、生体器官における情報科学のどん詰まりを打開できるのではないかと考えている。人工生命体チップをもちいると、以前まで非効率に行われてきた動

物実験やヒト臨床試験の一部に代わって効率的にデータを収集することができる。それによって得られた多くの生体器官のデータは、コンピュータ上で人工生命をシミュレートするのに大いに役に立つことが期待できるという。

このようにして田川研究室での研究内容も将来はシミュレーションでの人工生命に生かされてほしいと語る田川先生だったが、田川先生が自分の研究室で作りたい人工生命はあくまでも実際の細胞から作ったものであるという。「よく顕微鏡で見たら、あっ、ここでこうやって拍動しているんだ、おお、心筋があるじゃないか、こっちの肝組織見たら血液が流れていてさっきまで緑色だったものが出てくる時には赤くなっているな、とか、そういう生体の反応が見てわかるものを作るのが私の夢」と楽しそうに田川先生は語る。見て分かる形で人工生命体を作りたいという思いが先生の研究の原動力なのだ。

ある時は細胞間のコミュニケーションや組織構造から、またある時は病原体や外環境とのかかわりあいから、さまざまな観点から生体の代謝器官を分析し、それを人工的に再構築することを目指す田川研究室の研究対象は尽きることを知らない。最近では、当初人工生命体チップでは扱っていなかった神経を構成する細胞の培養も行なっているという。田川研究室の人工生命はこれからますます進歩していきそうだ。

近い将来、田川研究室で培われた研究が、人工生命の研究をさらに大きく躍進させているかもしれない。人工生命の未来を担う、そんな田川研究室のあるすずかけ台キャンパスに、ここまで読んでくれた読者の皆さんも一度足を運んでみてはいかがだろうか。

執筆者より

ただお話を伺うだけではなく、研究室の見学や実物のチップを観察できたことは、学部生の自分にとって大変よい刺激になりました。

取材から質問まで大変わかりやすく説明していただいた田川先生と、協力していただいた研究室の方々に心より御礼申し上げます。(河口 徳真)