

報道解禁時間（テレビ、ラジオ、Web）：2018年6月6日（水）午後6時
報道解禁時間（新聞）：2018年6月7日（木）付け朝刊

2018年6月5日

報道関係者各位

甲南大学

細胞および細胞機能・応答の新しい活用法を提唱 ～ “生きている” 多機能性細胞ゲルの開発～

このたび、本学フロンティアサイエンス学部生命化学科の長濱宏治准教授の研究グループによる論文が「Nature Communications」に掲載されます。

つきましては、別添のとおり情報提供させていただきますので、ご査収いただき、取材についてご検討くださいますようお願い申し上げます。

なお上記のとおり、本件につきましては**情報解禁日時が設定されております**ので、お取り扱いにつきまして、ご注意ください。

《本件に関するお問い合わせ先》

[プレスリリースについて]

■甲南学園広報部 羽田

兵庫県神戸市東灘区岡本 8-9-1

電話 078-435-2314（直通） Email: kouhou@adm.konan-u.ac.jp

[研究内容について]

甲南大学フロンティアサイエンス学部生命化学科 長濱宏治（准教授）

Email: nagahama@center.konan-u.ac.jp

本プレスリリース配信先：兵庫県教育委員会記者クラブ、神戸市政記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブ

以上

細胞および細胞機能・応答の新しい活用法を提唱

～ “生きている” 多機能性細胞ゲルの開発～

【発表のポイント】

- 細胞そのもの及び細胞の機能や応答が、機能性材料の開発に利用できることを世界で初めて示しました。
- 細胞を生体適合性高分子で化学架橋することで、“生きている” 多機能性細胞ハイドロゲルを世界で初めて作製しました。
- 細胞ゲル内の細胞が示す反応や応答を情報変換し、ゲル全体の機能として発現させることに世界で初めて成功しました。
- 細胞ゲルは、注射により生体内に投与することができます（インジェクタブルゲル）。
- 生体の損傷組織に注射投与した細胞ゲルは、損傷組織の再建と機能回復を促進しました。
- この技術は低侵襲な細胞移植・組織再生技術として、再生医療分野への貢献が期待されます。

【発表の概要】

甲南大学フロンティアサイエンス学部の長濱宏治准教授の研究グループは、細胞そのもの及び細胞の賢い機能や応答が、機能性材料の開発に利用可能であることを世界で初めて示しました。具体的には、様々な種類のほ乳類細胞に本来細胞が持たない反応性官能基（アジド基）を生化学的手法により導入し、アルキンを修飾した生体適合性高分子（アルギン酸）とクリック反応させることで、細胞を主成分とする“生きている”多機能性ハイドロゲルを開発しました（図1）。また、ゲル内の細胞が示す機能や応答を、ゲルネットワークを介して情報変換することで、ゲル全体の新しい機能として発現させることに成功しました。さらに、細胞ゲルは生体内に注射投与可能（インジェクタブルゲル）であることを示しました。細胞ゲルの応用例として、再生医療への応用を検討しました。マウス大腿筋（骨格筋）の損傷部位に注射投与した細胞ゲルは、骨格筋組織の再建及び機能回復をもたらしました。これより、細胞ゲルは低侵襲な細胞移植・組織再生技術として、再生医療分野への貢献が期待されます。この他にも、細胞は様々な賢い機能や応答を示すため、それらを利用することができれば、既存の人工の機能性材料をはるかに凌駕する多彩な超機能を示す“生きている材料（リビングマテリアル）”が創出でき、ライフサイエンス分野全般に広く貢献できるものと期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業「細胞を架橋点とするスマートゲルの創製とゲル内細胞反応を利用した機能創発」（研究代表者：長濱宏治）の一環であり、成果の一部が2018年6月6日（水）に英国科学雑誌「Nature Communications」にオンライン掲載されます。

【研究の背景】

細胞は生命体を構成する基本素材であり、時間プログラムされた細胞分裂、自己増殖、接着や組織化などの動的応答、分化による形質転換など、人工素材が達成できない数多くの賢い機能や応答を示します。これまでに、科学者達は細胞の賢い機能や応答に注目し、研究を行ってきました。例えば生物学者は、細胞の構造、細胞の機能発現の仕組み、細胞から生命体の発生、病気を引き起こす原因などについて研究してきました。また、医学者や薬学者は、生物学者が解明した知見をもとに、細胞の機能や応答を制御する技術や薬を開発することで、がん治療や再生医療など様々な治療技術を開発し、医療を進展させています。では、化学者はどのように細胞研究に貢献してきたのでしょうか。一つの流れとして、1990年代に化学者は、有機化学的手法により細胞反応の仕組みを解明するケミカルバイオロジーを

生み出しました。例えば、標的の生体分子と特異的に結合する化合物を合成することで、細胞内の標的分子を追跡することが可能になります。このように、近年では化学もまた細胞研究の進展に貢献しています。一方、材料化学分野では、細胞をうまく活用した研究が未だ行われていないのが現状です。このような背景のもと、本研究で私たちは、細胞を「賢い化学素材」と捉え、細胞を材料開発のためのビルディングブロックとして利用するアイデアを考案しました。つまり、細胞を賢い化学素材として用いて“生きている細胞材料”を創ることに挑戦しました。また、細胞がもつ様々な賢い機能や応答を起源として、生きている材料にユニークな機能を発現させることにも取り組みました。

【発表の内容】

本研究では、細胞の糖代謝反応を利用した糖鎖修飾法により、細胞が本来もっていない官能基であるアジド基を細胞膜タンパク質の糖鎖に導入し、アジド化細胞を作製しました。生体適合性を有するアルギン酸と分岐型ポリエチレングリコールを反応させて分岐型アルギン酸 (Branched alginic acid : bAlg) を合成し、さらに bAlg とアミノ化シクロオクチン (DBCO) を反応させ、側鎖に複数のシクロオクチンを導入した分岐型アルギン酸 (bAlg-DBCO) を合成しました。アジド化細胞 (マウス筋芽細胞、ヒト上皮細胞、ヒト白血球など) のペレットを bAlg-DBCO 水溶液で均一になるまで懸濁し、生体直交型クリック反応を行ったところ、細胞数と bAlg-DBCO 濃度が適切な条件において、速やかにバルクサイズのハイドロゲルを形成しました (図2)。細胞を主成分とするゲルの開発例はこれまでになく、本研究が世界初の報告です。また、アジド化細胞と bAlg-DBCO の懸濁液をピペットで吐出することで、細胞ゲルでできた文字を描くことができ (図3)、細胞ゲルは高い成型性をもつことを示しました。長期間凍結保存していたアジド化細胞を融解して bAlg-DBCO と反応させると、速やかにゲルを形成しました。これより、アジド化細胞は化学素材として重要な長期安定保存性をもつことが示されました。さらに、アジド化細胞と bAlg-DBCO の懸濁液をマウス皮下に注射投与すると、注射部位で速やかにゲルを形成したことから、細胞ゲルは生体に注射投与可能 (インジェクタブルゲル) な性質をもつことが示されました。

ゲル内の細胞は、1週間培養した後も高い生存率 (90%以上) を維持しており、また高い増殖性を示しました。細胞の増殖に伴いゲル重量も増大したことより、ゲル重量の増大は細胞増殖に由来することが分かりました。一般に、既存のゲルではゲル重量は増えませんが、細胞ゲルはゲル重量が自発的に増大する性質 (self-growing) を示しました。Self-growing は、細胞ゲルが自己増殖可能な細胞を素材とするために発現したユニークな性質です。細胞ゲルを細胞非接着シャーレおよび細胞接着シャーレ上で培養すると、非接着シャーレ上で培養したゲル表面の細胞はシャーレに接着しませんが、接着シャーレ上で培養したゲルでは、大部分の細胞がシャーレに接着しました。これより、ゲル表面に存在する細胞は、基板の性質を識別して接着性を変化させる、細胞本来の基質選択的接着を示すことが分かりました。興味深いことに、非接着シャーレ上で培養した細胞ゲルは、シャーレを傾けると速やかに流れましたが、接着シャーレ上で培養した細胞ゲルは傾けても流れず、さらに強い物理刺激を与えてもシャーレに接着した状態を維持しました (図4)。つまり、細胞ゲル表面に存在する細胞の接着反応を活かすことで、ゲルそのものに基質選択的接着機能を付与できることが明らかになりました。これは、細胞ゲル内の細胞が示す機能や応答を、ゲルネットワークを介して情報変換することで、ゲル全体の新しい機能として発現させることの成功例であり、本研究が世界初の報告です。

本発表では、細胞ゲルの応用の一例として、再生医療への応用を検討しました。ヌードマウスの大腿筋 (骨格筋) 損傷モデルを作製し、損傷部位に細胞ゲルを注射投与すると、2週間後には損傷した骨格筋組織の再建が起こり、下肢筋力の回復も見られました。これより、細胞ゲルは生体に低侵襲な細胞移植・組織再生技術として、再生医療分野への貢献が期待されます。

【参考図】

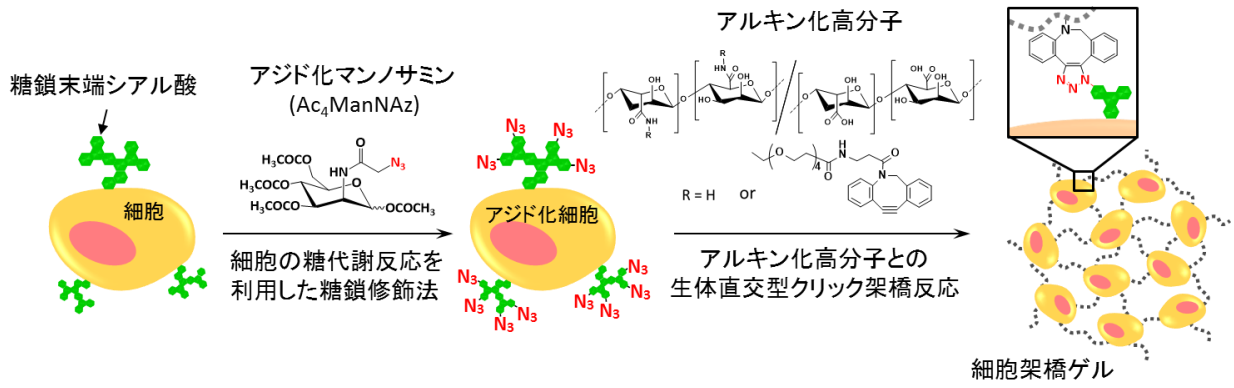


図1. 細胞を高分子で化学架橋した“生きているハイドロゲル”の作製手法

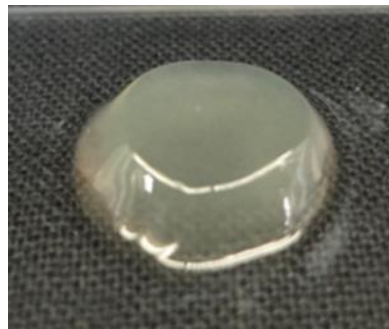
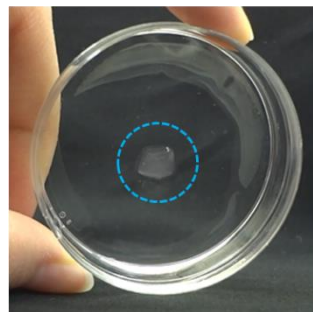


図2. 細胞ゲルの写真



図3. 細胞ゲルで書いた FIRST の文字

接着シャーレ上の細胞ゲル



非接着シャーレ上の細胞ゲル

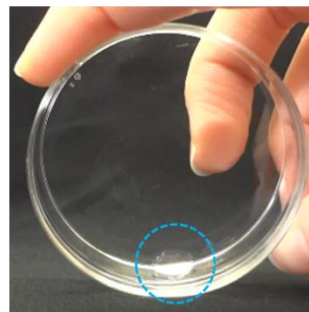


図4. 接着シャーレ上の細胞ゲル（左）と非接着シャーレ上の細胞ゲル

【用語解説】

- アルキン：アセチレン $\text{HC}\equiv\text{CH}$ やプロピン $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CH}$ などのように、分子内に炭素間三重結合を1個だけ持ち、一般式が $\text{C}_n\text{H}_{2n-2}$ で表される鎖式炭化水素の総称。
- アルギン酸：コンブやワカメ、ヒジキ、モズクなど褐藻類に含まれる多糖類の一種で、 β -1,4-D-マンヌロン酸と α -1,4-L-グルクロン酸をモノマーとする共重合体。優れた生体適合性を有しており、ドラッグデリバリーシステムや再生医療をサポートする生体材料の素材として広く用いられている。
- クリックケミストリー：高収率、高選択性・高速反応性の炭素-ヘテロ原子結合反応により新たな機能性分子を合成する手法であり、2001年にスクリプス研究所の Sharpless によって提唱された概念。クリックという言葉は、あたかもシートベルトのバックルがカチッと音を立ててつながるように2つの分子が簡単につながること由来する。一般に、クリックケミストリーの定義として以下のことが要求される。(1) 目的の生成物を高収率で与える。(2) シンプルな構造を持つ分子同士を組み合わせる。(3) 副生成物をほとんど生じない。(4) 実験操作が簡便で、精製操作を必要としない。(5) 水中でも反応が進行する。
- ポリエチレングリコール：水によく溶ける高分子化合物であり、免疫応答が起こりにくい、毒性がないなどの生体適合性を示すため、化粧品の素材や医療材料として汎用されている。
- シクロオクチン：八員環のアルキン。環状アルキンは歪んだ構造をとるため、触媒なしでアジド基とクリック反応し、環化付加する。シクロオクチン類は高い安定性を有していることから、生命科学研究などに応用されている。
- 生体直交型反応（バイオオルソゴナル）：相互に特異的かつ生物学的システムとは無関係の反応性基の固有対であるため、生体内や細胞内に存在する他の分子の影響を受けず、目的の反応だけを起こすことができる反応。

【論文情報】

タイトル：Living functional hydrogels generated by bioorthogonal cross-linking reactions of azide-modified cells with alkyne-modified polymers（アジド基修飾細胞とアルキン修飾高分子との生体直交型架橋反応による生きている機能性ハイドロゲルの作製）

著者：長濱宏治、木村友香、武本紋佳

所属：甲南大学フロンティアサイエンス学部

掲載誌：Nature Communications (doi: 10.1038/s41467-018-04699-3)

【注意事項】

日本時間6月6日（水）午後6時（イギリス時間：6日（水）午前10時）以前の公表は禁じられています。