



Title	不均一性を記述する細胞増殖モデルに基づく移植用軟骨組織の培養プロセス設計
Author(s)	屋敷, 思乃
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46796
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 屋 敷 思 乃

博士の専攻分野の名称 博 士 (工 学)

学 位 記 番 号 第 20432 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 18 年 3 月 24 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項該当

基礎工学研究科化学系専攻

学 位 論 文 名 不均一性を記述する細胞増殖モデルに基づく移植用軟骨組織の培養プロセス設計

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 田谷 正仁

(副査)

教 授 久保井亮一 教 授 荒木 勉 助教授 紀ノ岡正博

論 文 内 容 の 要 旨

移植用軟骨組織の生産手法として、アテロコラーゲンゲルに軟骨細胞を包埋し、3次元培養を行う方法が注目されている。この培養軟骨組織を用いた医療技術はすでに臨床試験での有効性が確認されており、現在、企業化を目指した開発が進められている。本研究では、この軟骨組織生産プロセスを対象とし、培養中の増殖特性を定量的に解析するとともに、不均一な細胞挙動を記述するパラメータを導入した細胞増殖のモデル構築を行い、培養プロセスの設計指針を提示した。

第1章では、ウサギ関節軟骨細胞を対象とし、単層培養において、培養表面に塗布したI型コラーゲンが細胞接着および増殖に及ぼす影響を、速度パラメータを用いて定量的に検討した。細胞接着および増殖はコラーゲン塗布量の増加に伴い促進されるとともに、培養面上のコラーゲンが軟骨細胞の形態変化に重要な役割を果たすことを明らかにした。

第2章では、前述の知見に基づいて、細胞形態と細胞分化の相関を定量的に解析した。ポリスチレン面上では細胞は伸展して扁平な線維芽様の形態が大部分を占めるが、コラーゲン塗布面上では半球状の細胞が支配的であることを示した。また、細胞分化の指標であるII型コラーゲンは半球状の細胞においてのみ検出され、培養面上での細胞伸展を阻害することにより、軟骨細胞の脱分化が抑制できることを明らかにした。

第3章では、3次元培養における非破壊、無侵襲での培養評価を目指し、立体組織内での軟骨細胞の増殖挙動を表現する3次元細胞増殖モデルを構築した。モデル計算によりコラーゲンゲル組織内部における細胞増殖過程を評価することができ、初期細胞密度により異なった経過をたどる不均一なゲル内の細胞集団の形成過程を表現することができた。

第4章では、第2章に記したコラーゲン修飾面上での単層培養と第3章に記した組織再構築のための3次元培養を組み合わせた培養プロセスの有効性を検討した。2次元細胞増殖モデルと3次元細胞増殖モデルを統合し、モデル計算により予測した操作に従い培養を行った。実測値と計算値は良好に一致するとともに原料としての細胞播種量の低減が可能であることが分かった。

以上のように、本研究は、移植用軟骨組織の生産において、培養経過とともに変化する細胞特性の定量的評価と速度論モデルに基づいて培養プロセスの設計へと展開したものである。

論文審査の結果の要旨

本論文は、軟骨組織生産プロセスを対象とし、培養中の増殖特性を定量的に解析するとともに、不均一な細胞挙動を記述するパラメータを導入した細胞増殖のモデル構築を行って、培養プロセスの設計指針を提案するものである。

第1章では、ウサギ関節軟骨細胞の単層培養において、培養表面に塗布したⅠ型コラーゲンが細胞接着および増殖に及ぼす影響を、速度パラメータを用いて定量的に評価した。細胞接着および増殖はコラーゲン塗布量の増加に伴い促進されるとともに、培養面上のコラーゲンが軟骨細胞の形態変化に大きく影響することを見出した。

第2章では、前章の知見に基づいて、細胞形態と細胞分化の相関を定量的に解析した。ポリスチレン面上では細胞は伸展して扁平な線維芽様の形態が大部分を占めるが、コラーゲン塗布面上では半球状の細胞が支配的となることを示した。また、細胞分化の指標であるⅡ型コラーゲンは半球状の細胞においてのみ検出され、培養面上での細胞伸展を阻害することにより、軟骨細胞の脱分化が抑制できることを明らかにした。

第3章では、立体組織内での軟骨細胞の増殖挙動を表現する3次元細胞増殖モデルを構築した。モデル計算によりコラーゲンゲル組織内部における細胞増殖過程を記述することができ、初期細胞密度により異なった経過をたどる不均一なゲル内の細胞集団の形成様式を評価することができた。

第4章では、第2章に記したコラーゲン修飾面上での単層培養と第3章に記した組織再構築のための3次元培養を組み合わせた培養プロセスの有効性を検討した。2次元細胞増殖モデルと3次元細胞増殖モデルを統合し、モデル計算により予測した操作に従い培養を行った。実測値と計算値は良好に一致するとともに原料としての細胞播種量の推算を可能とした。

以上のように、本研究は、移植用軟骨組織の生産において、培養経過とともに変化する細胞特性の定量的評価と速度論モデルに基づいて培養プロセスの設計へと展開したものであり、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認められる。