



Title	Studies on Construction of 3D-Engineered Tissues and Their Harvesting by Controlling Cell Adhesion Using Polymer Nanofilms
Author(s)	西口, 昭広
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/52166
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文内容の要旨

氏 名 (西口 昭広)	
論文題名	Studies on Construction of 3D-Engineered Tissues and Their Harvesting by Controlling Cell Adhesion Using Polymer Nanofilms (高分子ナノ薄膜を用いた細胞接着の制御による三次元組織の構築と回収に関する研究)
論文内容の要旨	
<p>2007年に京都大学の山中教授らによってヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）の樹立が報告され、再生医療および薬剤診断モデルの飛躍的な発展が期待されている。しかし、細胞単体を培養したのみでは、様々な細胞と細胞外マトリックス（ECM）が三次元的に複合した実際の生体組織と同等の構造や機能を再現することは困難であるため、生体外における三次元組織モデルの構築技術の確立が重要である。また薬剤評価試験において、ヒトと動物間の種差の問題や世界的な動物実験の禁止の動きがみられ、動物実験の代替え策が求められている。</p> <p>本博士論文では、細胞表面に人工的にECM成分から成るナノ薄膜を交互積層法（LbL法）によって形成し、細胞間の接着を可能にすることで、細胞を自在に積層できる細胞集積法を用いることで生体外での生体類似組織の構築を目的とした。本手法は、個々の細胞表面にECM成分であるフィブロネクチン（FN）とゼラチン（G）から成るナノ薄膜を形成し、一段階で最大300 nm以上の積層組織が構築可能な手法である。本手法により、目的の細胞から成る積層数が制御された積層組織の短期構築が期待される。本手法は革新的な組織構築法として、再生医療分野だけでなく、創薬モデルとして有用であると期待される。本学位論文は次の4章から構成されている。</p> <p>第1章では、個々の細胞表面へのFN-G薄膜の形成によるヒト線維芽細胞から成る三次元積層組織の短期構築に関して検討した。従来の単層培養した細胞表面ではなく分散状態の細胞にナノ薄膜を形成し、その形態および細胞機能への影響に関して評価し、短期間での積層化を検討した。またFN-G薄膜の構造および物性について詳細に検討した。第2章では、移植医療への応用を目指して、基板からの三次元組織の回収に関して検討した。刺激応答性ゲル薄膜を作製し、濡れ性などの界面特性を制御による三次元組織の回収について検討した。第3章ではより厚い組織の構築を目的として、積層組織への毛細血管網の導入に関して検討した。また血管網の形成メカニズムや他組織との複合化による組織モデルとしての有用性を評価した。第4章では、血管網モデルの組織モデルへの展開を目的として、腫瘍浸潤モデルやヒト胎盤バリアモデルの構築について検討した。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (西 口 昭 広)			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	教授	明石 満
	副 査	教授	井上 佳久
	副 査	教授	神戸 宣明
	副 査	教授	三浦 雅博
	副 査	教授	安田 誠
	副 査	教授	茶谷 直人
	副 査	教授	生越 専介
	副 査	教授	関 修平
	副 査	教授	真嶋 哲郎
	副 査	教授	安蘇 芳雄
	副 査	教授	芝田 育也

論文審査の結果の要旨

2007 年に京都大学の山中教授らによってヒト人工多能性幹細胞（iPS 細胞）の樹立が報告され、再生医療および薬剤診断モデルの飛躍的な発展が期待されている。しかし、細胞単体を培養したのみでは、様々な細胞と細胞外マトリックス（ECM）が三次元的に複合した実際の生体組織と同等の構造や機能を再現することは困難であるため、生体外における三次元組織モデルの構築技術の確立が重要である。

本博士論文では、細胞表面に人工的に ECM 成分から成るナノ薄膜を交互積層法（LbL 法）によって形成し、細胞間の接着を可能にすることで、細胞を自在に積層できる細胞集積法を用いることで生体外での生体類似組織の構築を目的としている。さらに、本手法を組織構築の基盤技術として用いて、刺激応答性を有する高分子ナノゲル薄膜を用いた三次元組織の回収へと展開し、血管網組織や腫瘍浸潤モデル、胎盤バリアモデルなどの様々な組織モデルへの応用を行っている。

既に 8 編の学術論文が査読を受け、うち 6 編が受理されている。主な成果を要約すると以下の通りである。第 1 章では、個々の細胞表面への FN-G 薄膜の形成によるヒト線維芽細胞から成る三次元積層組織の短期構築に関して検討している。従来の単層培養した細胞表面ではなく分散状態の細胞にナノ薄膜を形成し、その形態および細胞機能への影響に関して評価し、短期間での積層化を行っている。また FN-G 薄膜の構造および物性について詳細に評価している。第 2 章では、移植医療への応用を目指して、基板からの三次元組織の回収に関して検討している。刺激応答性ゲル薄膜を作製し、濡れ性などの界面特性を制御による三次元組織の回収が達成されている。第 3 章ではより厚い組織の構築を目的として、積層組織への毛細血管網の導入に成功している。また血管網の形成メカニズムや他組織との複合化による組織モデルとしての有用性を評価している。第 4 章では、血管網モデルの組織モデルへの展開を目的として、腫瘍浸潤モデルやヒト胎盤バリアモデルの構築に成功している。以上の結果は、革新的な組織構築法として、再生医療分野だけでなく、創薬モデルとして有用であると期待される。

よって、審査の結果、本論文は博士論文として価値あるものと認める。