
一般セッション(口頭講演)| インクジェット

[IJ5.2] インクジェット(5-2) 応用/3Dプリンティング/バイオプリンティング

Inkjet (5-2) Applications/3D Printing/Bio Printing

2018年6月21日(木) 10:50 ~ 11:50 コンファレンスルーム (工学系総合研究棟 2 二階)

[IJ5.2-03] インクジェットバイオプリンティングによる臓器づくりのための挑戦的研究

Challenging Research on Organ Engineering by Inkjet Bioprinting

*中村 真人¹、岩永 進太郎¹、浜田 裕太¹、黒岡 武俊¹、境 慎司² (1. 富山大学、2. 大阪大学)

*Makoto Nakamura¹, Shintaroh Iwanaga¹, Yuta Hamada¹, Taketoshi Kurooka¹, Shinji Sakai² (1. University of Toyama, 2. Osaka University)

日本でも世界でも多くの方が臓器を待っている。移植臓器は科学の力で作るべく、生きた細胞から生きた臓器を作る組織工学の研究が始まってはや25年が経とうとしている。従来の組織工学の課題を解決して限界を超えるために、『機械で臓器を作れるか?』の挑戦を始めた。インクジェットのポテンシャルを知り、世界に先駆けて生きた細胞を3次元で配置するインクジェット式3Dバイオプリンターを開発した。インクジェットの導入は、再生医療・組織工学の領域において、様々なブレークをもたらす可能性がある。インクジェットバイオプリンティングによる臓器作りの自験例を概説するとともに、様々な挑戦的要素について概説する。

Many people are waiting for organs. Such organs for transplant should be provided by science and technology, reasonably. It has passed 25 years since the researches on tissue engineering were started. We also started the challenging researches "Can human produce organs by using machine's hands?" in order to overcome several limitations of conventional tissue engineering. Considering to the advantages of inkjet, we have developed a custom-made inkjet 3D Bioprinter, with which several types of living cells can be positioned in three dimension, respectively. Applying inkjet bioprinting, various drastic challenges will be brought about in tissue and organ engineering.

インクジェットバイオプリンティングによる臓器づくりのための挑戦的研究

中村 真人*, 岩永進太郎*, 浜田裕太*, 黒岡武俊*, 境 慎司**

*富山大学 大学院理工学研究部・教育部(工学)、

**大阪大学 大学院基礎工学研究科

Challenging research on organ engineering by inkjet bioprinting

Makoto Nakamura*, Shintaroh Iwanaga*, Yuta Hamada*, Taketoshi Kurooka*, and Shinji Sakai**

*Graduate School of Sciences and Engineering for Research/Education, University of Toyama.

** Graduate School of Engineering Science, Osaka University

Many people are waiting for organs. Such organs for transplant should be provided by science and technology, reasonably. It has passed 25 years since the researches on tissue engineering were started. We also started the challenging researches “Can human produce organs by using machine’s hands?” in order to overcome several limitations of conventional tissue engineering. Considering to the advantages of inkjet, we have developed a custom-made inkjet 3D Bioprinter, with which several types of living cells can be positioned in three dimension, respectively. Applying inkjet bioprinting, various drastic challenges will be brought about in tissue and organ engineering.

1. はじめに

いろいろな原因で臓器が障害され、機能不全に陥った場合を臓器不全という。その最後の砦となる治療法が臓器移植だが、それには健康な臓器が必要である。現状、臓器は誰かの死を待つか、健康なボランティアから受けることになるが、他人の犠牲の上に成り立つ治療法は決して理想的ではない。世界的にもドナー臓器不足の問題は深刻化している。そこで、移植臓器は科学の力で作るべく、人工臓器や生きた細胞から生きた臓器を作る組織工学（再生医工学）の研究が始まった。

2. 組織工学（再生医工学）

失われた臓器機能を取り戻すために、生きた細胞、生体材料、増殖因子などを駆使して生きた臓器の代替物を作る目的で組織工学が提案されて、四半世紀が経つ。その間、ES細胞やiPS細胞、ヒトゲノム解読などの凄まじい進歩があったが、組織工学で作られた実用レベルの組織や臓器は、未だ皮膚や軟骨などの薄く単純な無構造のものしかない。その原因は、①細胞の分布制御、②多種細胞の構成制御、③3次元構造の制御、④増殖因子の濃度勾配制御、そして⑤毛細血管の誘導と十分な血流確保、という重要課題は解決されておらず、今なお大きな障壁となっているからである。

* 〒930-8555 富山市五福 3190

* 3190 Gofuku, Toyama city, Toyama930-8555, Japan

e-mail: maknaka@eng.u-toyama.ac.jp

3. 『機械(プリンター)で臓器を作れるか?』の挑戦

そこで、我々はこれらの課題を解決して従来の組織工学の限界を超えるために、今までにない作り方で臓器を作ろうと思い立った。それは、生きた細胞ごと3次元積層して作ろうという発想で、今で言う、Additive manufacturing（付加的製造法）の手法である。しかし、そもそも、組織や臓器は受精卵から発生学的に発生して形成されるものである。その工程を無視して、最終形の臓器を、構成物を並べて積み上げて造るのは、確かに神への挑戦でもある。しかし、臓器不全患者の治療には、このような無謀が必要である。それは臓器不全の患者さんは大人サイズの臓器に育つまで何年も待てないからである。

そして、本気でこの作り方を実現しようと奮い立ったのは、インクジェットのポテンシャルを知った時からである。

4. インクジェットのポテンシャルと挑戦

1) ミクロのインクドットでの印刷：

細胞、組織や臓器の重要構造は、顕微鏡で見て初めてその存在や特殊な構造が分かる。肉眼では見えない。一方、インクジェットプリンターはヘッドにある多数のノズルからインクを打ち出し描画する。写真画質印刷ができるようになった現在、もはやインクのドットは目に見えない。そこで、写真印刷したものを顕微鏡で確認すると、ドットの大きさは個々の細胞サイズに匹敵することが分かった。インクジェットには、個々の細胞を適材適所並べられる

ポテンシャルがある。ヒトの手作業で細胞を播くだけの組織工学から細胞レベルで細胞を並べての微細構造構築への挑戦が可能になる。

2) カラー印刷：多種材料での複合組織構築への挑戦
カラー写真の印刷は、CMYBの4色のインクを打ち出して印刷する。一方、生体組織、臓器では多種細胞が特殊構造を作っている。細胞を混ぜてば撒く組織工学から、異なる材料での複合組織の構築が可能になる。

3) 大量のドット印刷：

1 cm³ (1g) の生体組織には、約10億個の細胞が存在する。一方、720dpi×1440dpiの市販インクジェットプリンターではA4サイズ用の紙に目いっぱい印刷すると、ドットの数はおよそ1億個で、それがわずか1分足らずで印刷している。さらに、すべてのドットの位置、密度、色、配合をコンピュータが制御している。このインクジェットの技術なら、10億個の細胞すべての位置をコンピュータ制御して作ることも実現できるポテンシャルがある。

5. インクジェット3Dバイオプリンターの開発

その他、非接触での吐出、生体材料、増殖因子などを配置する、など、組織・臓器作りにブレークスルーをもたらすポテンシャルがある。これらを踏まえて、我々は4色で印刷可能なインクジェット3Dバイオプリンターを開発してきた(図1)。

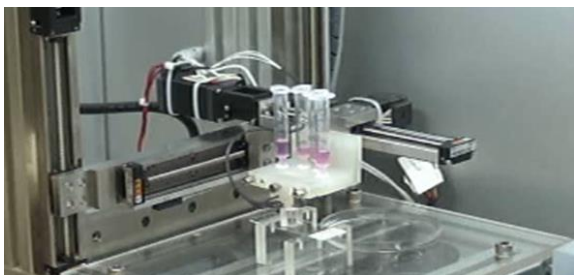


図1、開発したインクジェット3D Bioprinter

5. バイオインクの開発

インクジェットプリンターの進歩には、プリンター装置の進歩とともに、インクの進歩が大きな役割を果たしてきた。バイオインクの開発は本手法の進歩のための重要要素の一つである。バイオインクの開発においては、次の二つの特性が重要である[1]。

1) 造形性：3次元積層造形のためには、作りやすく構造が維持されやすい特性が必要である。我々は、これまで、2液混合でゲル化するアルギン酸ゲルを中心に利用してきた。瞬時にゲル化し、構造維持にも優れた特性がある。

2) 組織形成能：造形後は細胞同士が接着し、組織化していく必要がある。この点、アルギン酸ゲルは細胞が接着できないため、細胞の接着、増殖、組織化に問題がある。そこで、フィブリノーゲンとトロンピンを用いて同様に3次元造形した。この場合、フ

ィブリンゲルは軟らかく、構造維持、ハンドリングが非常に困難で、造形性は明らかに悪かった。しかし、細胞はゲルに接着し伸展し、ゲル上を自在に遊走するのも観察された。組織形成能に優れている。

これらの経験をもとに、1)と2)について、両ゲルの特性と開発の方向性を示した(図2)。

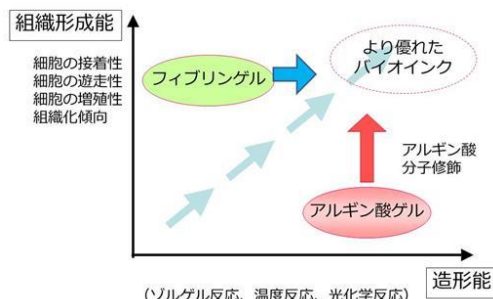


図2、バイオインクの開発[1]

この考えのもとに、境らの材料に着目し、共同研究を開始した[2]。フェノール基の分子修飾、酵素架橋反応で、造形能に優れたアルギン酸のゲル化能を残したまま、細胞接着に優れたゼラチンとのゲル化を可能にした。このバイオインクで造形した構造には細胞が接着し組織化が進むことも確認できた(図3)。今後、いろいろな細胞での3次元構造物が作れることが期待できる。

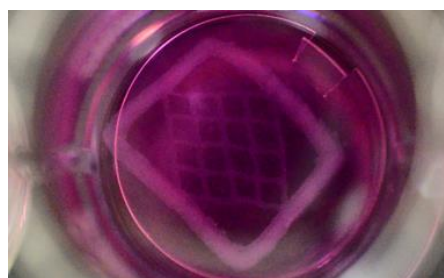


図3、心筋細胞が接着し増殖し拍動する造形物

6. まとめ

世界に先駆けて生きた細胞を3次元で配置するインクジェット式3Dバイオプリンターを開発した。インクジェットには、様々なブレークをもたらす可能性がある。インクジェットバイオプリンティングをさらに発展させ、様々な臓器作りに対する挑戦を進めていきたい。日本でも世界でも多くの人が臓器を待っている。

参考文献

- 1) Nakamura M, et.al, Biomatrices and biomaterials for future developments of bioprinting and biofabrication. Biofabrication 2: 014110-6, 2010.
- 2) Sakai S, et.al. Drop-On-Drop Multimaterial 3D Bioprinting Realized by Peroxidase-Mediated Cross-Linking. Macromol Rapid Commun. 2018 Feb;39(3). doi: 10.1002/marc.201700534. Epub 2017 Dec 11.