

設計することと“ケセラセラ”に憧れて...



若 者

山 本 陸*

Design and longing for “Que Será, Será”

Key Words : Que Será, Será, Design, stem cell culture

はじめに

「研究等の一端の紹介や自由に意見を述べてよいよ」といただいた今回の貴重な執筆のお話し、今回は表題にも記載した“ケセラセラ”に軽く触れながら書かせていただければと思います。“なるようになるさ”、“成り行き任せ”といった意味で知られている“ケセラセラ”，実は恥ずかしながら、高校生当時の筆者が「人生の格言にしたいな..」と採用した単語です。そんな成り行き任せな生き様に憧れたのは、筆者が自分の人生を早めに設計しルールを敷きたがる性格だからかもしれません。だいぶ書き進めた後の自己紹介となりますが、筆者は2011年に大阪大学工学部応用自然科学科に入学し、その後同学科・応用生物コースで紀ノ岡正博教授の研究室に配属されました。その後同大学院に進学し特任研究員を経て現在も同じ研究室にて助教を務めております。そんな筆者が阪大工学部を志したのは周りよりは少し早め？の高校2年生の春、進路を定めた後になって夏のオープンキャンパスで吹田を訪れていた記憶があります。めでたく志望した学部学科に合格した頃にはもう次の目標が、当時のテレビで特集されていた心筋を使った細胞シートの放送を見て、再生医療分野に憧れを持ち、紀ノ岡研究室への配属を目指しておりました。

無事配属が決まったことで博士後期課程への進学を決め、紆余曲折がありながらも無事博士号取得まで至りましたが、基本的にはこんな感じで人生設計を早めに決めていくスタイル。早めに進路を定めることで目的を明確にして勉学に励むことはできましたが、憧れていた“ケセラセラ”な生き方とは真逆の流れに... 30歳になったこともあり「あのとき別の選択をしていれば、人生どうなっていたのだろうか」と振り返ることも少なくありませんが、とはいえ、自分が携わりたかった分野の研究を仕事にできていることには満足しております。

“ワガママ”な細胞と大量培養手法の設計

先ほど軽く触れたように、筆者は現在紀ノ岡先生のもとで再生医療分野などの細胞製造に関する研究に携わっております。主とした内容は、細胞の大量製造方法の構築。言ってしまうと、「どうやったらビール工場のような大きなタンクで酵母を育て精製し瓶詰めするように、ヒトの幹細胞を培養し商品化できるのか？」を常日頃考えて、まさに本分野の生産と技術の設計や開発を行っております。これが難しいのはヒトの細胞が“ワガママ”だから。例えば彼らは優しく扱わないとすぐに傷ついてしまいます。せん断応力へのセンシティブリティは酵母のおよそ一万倍、タンク内では従来の微生物培養のように攪拌や気泡導入ができず、新たな培養手法の構築が求められています。私たちは、この課題に対して塑性流体と呼ばれる流体を利用した新たな培養系を設計しました。塑性流体とは、通常の状態では固体のような挙動、一定以上の力を加えると流動を示す流体であり、固液二相の制御が可能となります。力が加わる領域、加わる時間のみに流動するため、細胞に加わる力を最小限に抑えることが可能となります。例えば本流体中では比重の小さな細胞は、流体に加



* Riku YAMAMOTO

1993年1月生まれ
大阪大学大学院工学研究科 生命先端工学専攻博士後期課程 (2022年)
現在、大阪大学大学院工学研究科 生物学専攻 助教 工学博士
専門/工学
TEL : 06-6879-7445
FAX : 06-6879-4246
E-mail :
yamamoto_riku@bio.eng.osaka-u.ac.jp

わる重力が小さいため、無攪拌でも浮遊状態を維持することができます。また気泡導入を行っても対流の発生を防ぐことができるため、流動によるダメージを抑制しながら酸素供給をすることが可能となります。これらの特徴を活かすことで、無攪拌で深部通気を行う新たな培養系を提案し単純化モデルを設計してiPS細胞を培養することができました(図1)。また同流体を用い、攪拌を間欠的に行うことで、酸素供給を行いながらせん断応力を抑えた培養系を設計し、世界最大規模の10Lのスケールにて 10^{10} 個以上のiPS細胞を培養することができました。

コラム型シングルノズル通気培養装置 (単純化モデル培養装置)

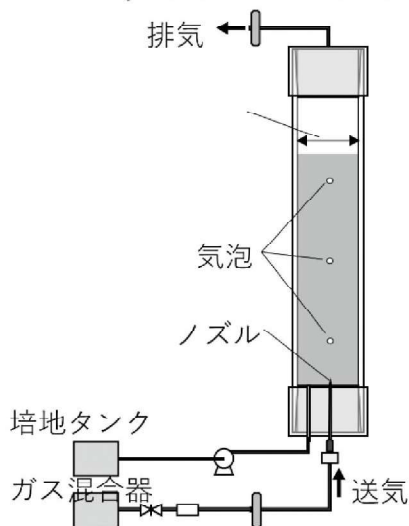


図1 新規培養系検証のための単純化モデル

ヒトの細胞の“ワガママ”はこれだけではありません。「きれい好きなのにすぐ汚す」も彼らの特徴の一つです。細胞が代謝に伴い生産するアンモニアや乳酸などの老廃物、ヒト幹細胞のこれらの生産速度は非常に高く培養液中にすぐに蓄積します。一方でこれらの物質への耐性が非常に低く、取り除いて掃除してあげないと生きていけないダメっぷり。いわゆる餌やりのためではなく、これらの除去のために細胞によっては週末関係なく日々の培地交換が求められます。毎日通うこともそうですが、これが厄介になるのが大型化したとき。商業化レベルの微生物や動物細胞の培養では最初に仕込んで液を換えない回分培養や、足りなくなった栄養分を添加する流加培養が一般的ですが、ヒト幹細胞の培養では液を

抜き取る操作が高頻度で必要となります。これまで報告されているような小規模な培養では、安全キャビネットの無菌環境を利用し液の切り換えができましたが、大きな容器になってくると手作業では対応ができず、そのため培養装置では従来からある連続培養のような、液と細胞を分離し、液のみを抜き取る操作が要求されますが、細胞に関わらずこれが結構難しい。膜分離や連続遠心などの技術構築が必要なものに加え、ポンピングによるチューブの摩耗や無菌性の維持、そしてなにより細胞が傷つきやすいことによる流動の制限など課題がたくさんあるように感じられます。筆者らの研究では、中空糸膜を利用した膜分離技術の設計によりiPS細胞の10Lの培養においても培地交換ができるような操作を確立しております(図2)、より大型化、そして無菌性の担保を考えるとまだまだ技術構築が必要だと感じられます。



図2 中空糸膜を用いた10L規模培養の培地交換操作

そろそろ愚痴っぽくなっていますが、もう一つ述べておきたいヒトの細胞の“ワガママ”は、「一人じゃダメ、でも多すぎてもダメ」です。血球系の細胞を除き、多くの幹細胞は接着依存性です。一個の細胞が足場か、もしくは他の細胞に接着しないとアポトーシスと呼ばれる細胞死が起こります。そのためマイクロキャリアのような足場の利用や細胞同士が接着した凝集塊を作ることによって攪拌培養を行うのですが、一方で細胞が増え、他の細胞との接着が多くなると接触阻害と呼ばれる現象により彼らは増殖を止めます。また増殖してもらうためには酵素処理などで接着をほぐすしかないので、ほぐしすぎても細胞死が起きてしまう。細胞を傷つけずに酵素処理を行うためには何度も短時間で液交換をする必要

があるのですが、先述の通り大型化して液交換するのは結構厄介。そこで筆者らは細胞間接着を一時的に阻害する培養系を設計することで、少しほぐれた状態を生じさせ、それぞれの距離をリラックスさせることで、結果として到達細胞密度が2倍ほど増加することを確認しました。

おわりに

これまでヒト細胞の“ワガママ”に付き合いながら行っている研究を少し紹介させていただきましたが、実は全てにおいて共通しているのは“設計”をして系や技術を構築する研究であること。細胞の要求が分かっているのですから、希望に沿うモノを探し出し、条件検討しながら組み合わせ、組み立てることで技術構築をすることが、筆者が今現在楽しみながら取り組んでいる研究となっています。一方で

“成り行き任せ”という言い方は失礼かもしれませんが、セレンディピティに愛され未知の現象を発見する、そんな研究もしてみたい。これは今回“若者”という項をいただいた、まだ駆け出しの研究者な筆者が憧れを抱いていることです。

“ケセラセラ”という言葉、実は2023年の今春、Mrs. GREEN APPLEという音楽バンドが同曲名の歌を出し、高校生当時の憧れを懐かしく思い出したところでした。その際に再度調べて知ったこの言葉の本来の意味「人生は自分が切り開く」。“成り行き任せ”とは程遠くとも、この言葉を大事にしてこれからも励んでいきたいなと思った30歳の夏でした。最後になりましたが、このような執筆の機会をいただきました編集委員長である藤山和仁教授並びに、所属する紀ノ岡正博教授に感謝申し上げます。

