

骨格筋ティッシュエンジニアリングにおける筋機能強化および収縮活性評価に関する研究

池田, 一史

<https://doi.org/10.15017/1931746>

出版情報 : 九州大学, 2017, 博士 (工学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名	池田 一史			
論 文 名	骨格筋ティッシュエンジニアリングにおける筋機能強化および収縮活性評価に関する研究			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	上平 正道
	副 査	九州大学	教授	工藤 奨
	副 査	九州大学	教授	井嶋 博之(工学府)

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

骨格筋ティッシュエンジニアリングは、骨格筋再生医療や薬剤スクリーニング、バイオアクチュエータへの応用といった分野において注目されている。その際、人工筋組織の機能強化や収縮活性の評価技術の開発が重要な研究課題となっている。本研究では、培養環境や培養液中の添加物、細胞への遺伝子導入による人工筋組織の機能強化を試み、人工筋組織誘導に有効な手法について検討している。また、5つのモデル薬剤を用いて人工筋組織の収縮力による評価と高い相関性を有する評価方法の探索を行った。さらに、人工筋組織の収縮力評価と高い相関性を持つ評価方法を用いて、ヒト iPS 細胞の新たな筋分化誘導法の評価を行っている。熱ストレスとアスコルビン酸添加による人工筋組織の機能強化において、培養温度が筋芽細胞株 C2C12 細胞の核数、筋管太さ、分化率へ与える影響について調べたところ、39°C の穏やかな熱ストレスを加えた場合、筋肥大を誘導したが総核数が減少しており、細胞死も誘導したことが示唆された。そこで、39°C の熱ストレスを与える時間を分化誘導 1 日目の 24 時間だけにしたところ、39°C の熱ストレスを 7 日間与えた場合と同等の筋肥大を誘導することができ、細胞死は誘導されないことを明らかにした。次に、培養液中の添加物として、アスコルビン酸の添加を検討したところ、200、400 μM の濃度条件で分化率が有意に上昇したが、筋肥大に影響しないことがわかった。さらに、熱ストレスとアスコルビン酸を組み合わせたときの人工筋組織の収縮力への影響を調べた結果、収縮力が顕著に上昇することを明らかにした。機能強化の異なるアプローチとして、人工筋組織の細胞源となる C2C12 細胞へ遺伝子導入を行い単一細胞の機能を向上させ、その細胞で人工筋組織を作製することで収縮力強化を試みている。Follistatin 遺伝子に着目し、同遺伝子導入 C2C12 細胞を取得し、人工筋組織の強化に有用である電気刺激培養条件下で Follistatin 発現 C2C12 細胞からなる人工筋組織を作製し、収縮力測定を行った結果、著しく機能を強化することに成功した。また、筋芽細胞の収縮活性を利用した薬剤スクリーニング系の構築を試みた。筋肉に対して有用性が報告されている 5 つのモデル低分子薬剤を用いた評価において、平面培養での収縮活性は人工筋組織の収縮力測定と高い相関性のある評価法であることを示している。

以上の結果は、本研究で開発した人工筋組織の機能強化と筋芽細胞の収縮活性評価は、再生医療や薬剤スクリーニング、アクチュエータへの応用を目指す際に、骨格筋ティッシュエンジニアリングが抱える課題を解決する手法として有効であることを示したものであり、生命工学の分野において価値ある業績と認められる。

よって、本研究者は博士（工学）の学位を得る資格を有するものと認める。