

光を使った新しい細胞操作技術

生細胞の基材接着を思いのままにオンデマンド制御

光照射によって細胞接着性が大きく変化する培養基材を開発した。これにより、接着している生細胞に対して、どのタイミングで、どの細胞の接着性を、どのように変化させるかを、オンデマンドに制御することが可能となり、新しい細胞操作技術としてその応用が期待されている。

A new photo-responsive cell culture substrate has been developed. The substrate was based on photo-responsive polymer, and cell adhesion to the substrate can be modulated by irradiation of lights with specific wavelengths without affecting cell viability. This substrate enables us to control the adhesion (capturing or removing) of individual adherent cells on our demand by irradiating spot light under a microscope, and is expected to provide an innovative technique to manipulate living and adherent cells.

光で細胞接着を制御

近年、急速な進歩を遂げている細胞工学の研究分野では、多くの細胞操作手法がさまざまな形で駆使されている。このような状況でわれわれは、研究現場でのニーズの多様化に応えるため、光を使った全く新しい細胞操作技術を提案し、実用化に向けた研究開発を進めている。この技術は、独自に開発した細胞培養基材が、光照射に反応してその細胞接着性を大きく変化させる

ることに基づいている。

この基材上で培養された生細胞のうち、ある波長の光が照射された領域にあるものは、この基材によって下からしっかりと「つかまれる」(図1-1)。その結果、基材表面を洗い流す操作によって、これらの細胞は基材表面に残る一方で、それ以外の細胞はほぼ完全に除かれる(図1-2)。また、光照射によって亢進した細胞接着性は、別の波長の光の照射でリセットされ、特定の領域の細胞だけをはがして回収することもできる(図1-3、4)。また、これらの細胞接着操作は繰り返し行うこともできる。この技術を用いることによって、播種・培養した生細胞に対して、どのタイミングで、どの細胞の接着性を、どのように変化させるかを、オンデマンドに制御することが可能となる。

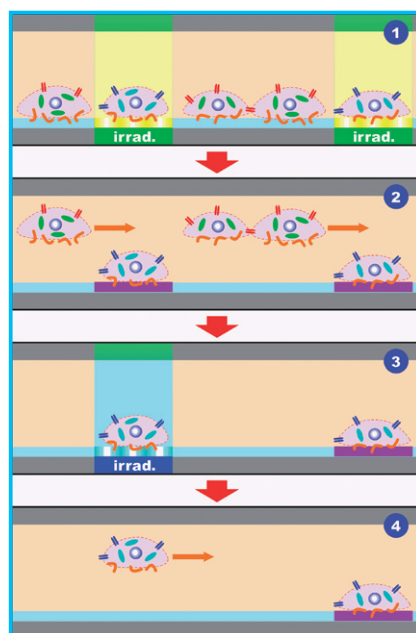


図1 光細胞接着制御の原理

細胞パターンニングによる実証

われわれは、光応答性分子と機能性ポリマーの種々の組み合わせの探索を行い、光によって細胞接着性が著しく変化する培養基材表面(光応答性ポリマー材料)の開発に成功した。この基材表面に生きた動物細胞を一様に播種し、しばらくインキュベータ内で静置

須丸 公雄 Kimio Sumaru

k.sumaru@aist.go.jp

バイオニクス研究センター
バイオナノマテリアルチーム 主任研究員

専門は高分子物理化学、光機能性有機材料、物質移動論。入所後は主に光機能性化合物のシステム化とその応用に関する研究に従事、フォトクロミック色素を用いた光ニューロコンピューティングシステムの設計・開発や、光誘起表面レリーフ形成現象の解析などを手がける。ここ数年は共同研究者と共に、スピロピランを含む新規光応答性ポリマーの設計・合成、物性解析、応用化技術の開発に取り組んでいる。異なる分野の技術や知見の集約に基づいて全く新しい技術シーズを創出し、それを実用化に結びつけることを目標に研究を進めている。



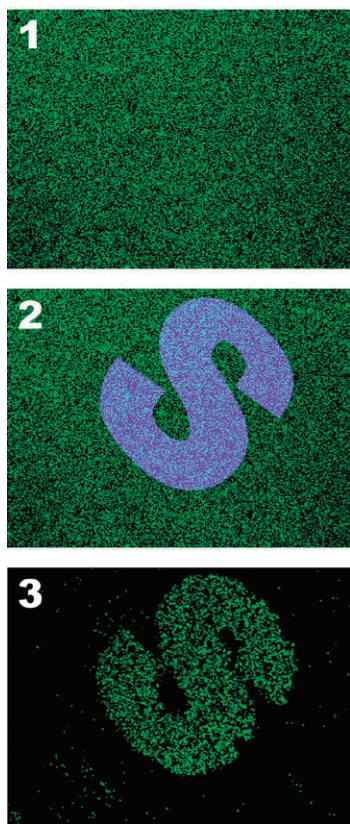


図2 光照射及び洗浄前後における接着細胞の様子

した後（図2-1）、基材表面の特性変化を誘起する光で局所照射を行うと（図2-2）、その領域のみで細胞接着性が大きく亢進し、その後の洗浄操作によって非照射領域のほとんどの細胞が除かれるのに対して、照射領域では多くの細胞が残存することが確認された（図2-3）。また、光照射と洗浄を含む一連の操作の後も、細胞が十分な活性を維持しており、正常に増殖すること、亢進した接着性が別の波長の光照射で元に戻ることを確認した。そして現在までに、一様に播種・培養した細胞がその後の局所光照射により、線幅100 μ mのパターンに沿って抜き出せることも実証している（図3）。細胞のパターン培養技術はこれまでも盛んに研究されてきた。しかし、前もって固定パターンが刻まれた培養基材を用いる従来の技術とは大きく異なり、本開発技術では生細胞が存在しているその場で基材



図3 一様播種・培養後の局所光照射によって一部の細胞が抜き出された基材表面

の接着性を自在に制御できるため、複数種類の細胞を用いたバリエーション豊かなパターンニングが実現できる。

細胞操作への応用

一方、細胞に対して操作を行う従来技術としては、光ピンセット法、フローサイトメトリー、磁気ビーズ法などが広く使われているが、いずれも細胞を浮遊状態では扱えず、足場依存性細胞*にとっては操作の際の負担がかなり大きい。従来の細胞研究では、比較的強い株化（不死化）細胞が用いられることが多かったが、細胞工学の進展に伴って、生体組織から採取したデリケートな初代細胞を扱う研究が年々増加している。所望する細胞のマーカ（抗体）が明らかになっていないことも

多く、このような細胞操作に適した新しい道具立ての開発が強く求められている。本技術は、マーカーを用いることなく顕微鏡下で観察された細胞の形状に基づいて、接着状態にある細胞を低侵襲条件で操作することを可能にするものであり、デリケートな細胞やマーカーのない細胞などの操作においてその特徴を発揮することが大いに期待される。

以上に述べたように、われわれが開発した新しい細胞操作技術は汎用性が高く、企業・大学・公的研究機関を問わず、細胞を扱う研究現場で広く活用されるものと期待されている。今後も実用化に向けた研究を引き続き進めていきたいと考えている。

用語解説*

◆ 足場依存性細胞：
接着状態でのみ機能を発現し増殖することが可能な細胞で、動物細胞のほとんどを占める。

関連情報：

- 本研究は平成14年度 NEDO 産業技術研究助成事業の助成を受け行われた。
- 共同研究者：金森 敏幸、高木 俊之、枝廣 純一、多田 裕一。
- J. Edahiro et al. Biomacromolecules 2005, Vol.6, No.2, p.970-974 (2005)
- 2005年6月29日 産総研プレス発表：「光を使った新しい細胞分離技術 - 狙った細胞を傷めずに基材上で自由にハンドリング -」
- 特許：特開 2003-339373「細胞の分別法」（須丸 公雄、亀田 光淑、金森 敏幸、新保 外志夫）。