

微小応答が評価可能な血管網を含む人工皮膚モデルの開発

細胞積層技術を用いたヒト皮膚モデルの開発
 (阪大院工) 藤本久美子、坂上佳代、松崎典弥、○明石 満
 (愛大院医) 白方裕司、橋本公二

[1Ph118]

(Tel:06-6879-7356)

大阪大学大学院工学研究科の藤本久美子、坂上佳代、松崎典弥 助教、明石 満 教授、愛媛大学医学部皮膚科の白方裕司 講師、橋本公二 教授らの研究グループは、電気抵抗値測定により微小な応答を評価可能であり、かつ真皮層に血管網やリンパ管網を含む新しいヒト皮膚モデルの開発に成功した。化粧品や医薬品の薬剤評価試験や、再生医療分野への応用が期待される。

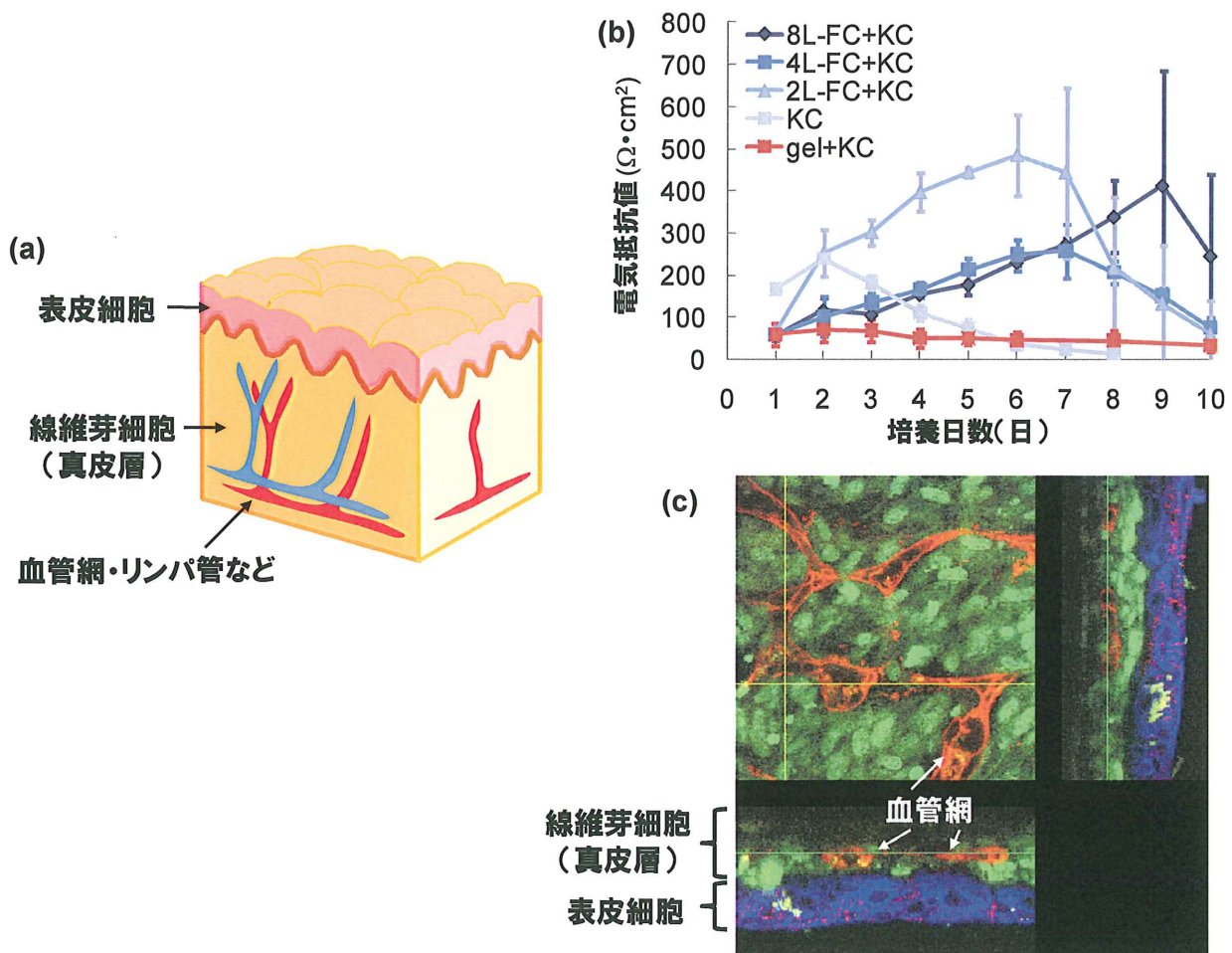


図1 細胞積層法により構築した皮膚モデルのイメージ図 (a)。真皮層を2~8層まで制御して作製した皮膚モデル (2L~8L-FC+KC)、表皮細胞層のみ (KC)、従来のコラーゲンを真皮層に用いた手法 (gel+KC) の電気抵抗値変化 (b)。血管網を含む皮膚モデルの共焦点レーザー顕微鏡写真 (c)。表皮細胞を青、線維芽細胞を緑、血管内皮細胞を赤色に蛍光染色した。

皮膚は、表皮細胞 (KC) からなる表皮層と線維芽細胞 (FC) やコラーゲンで構成される真皮層で構成され、真皮層には毛髪や血管網、リンパ管網などの付属器が存在する。皮膚

モデルの開発は、移植医療だけでなく化粧品や化成品、医薬品の効果判定・毒性試験においても重要である。特に EU では、2009 年 3 月に動物実験代替法が施行され、動物試験した化粧品の販売禁止が決められている（延長期限：2013 年）。2007 年に培養表皮モデル（表皮層のみ）を用いた生体外での皮膚刺激性試験が認証されたが、強刺激（細胞毒性）試験しか評価できず、低い再現性、低寿命（一週間程度）、附属器を有していないことが大きな課題であった。また、コラーゲンを真皮層に用いた皮膚モデル（表皮層＋真皮層）も研究・販売されているが、ゲルの収縮などにより不均一かつ再現性が低く、電気抵抗値測定などの微小応答評価は困難であった。再現性に優れ、多様な微小応答を評価でき、附属器を有する皮膚モデルが次世代型の皮膚モデルとして求められている。

我々は、細胞を一層ずつ制御して三次元組織化できる「細胞積層法」を開発し、2009 年 3 月より連携企業である住友ベークライト㈱から「細胞積層製品（セルフィーユ）」を販売してきた。この細胞積層法を用いることで、ヒト皮膚由来線維芽細胞からなる真皮層とヒト表皮細胞からなる表皮層で構成された新しい皮膚モデルの開発に成功した（図 1）。コラーゲンをしないため、①構造が均一、②真皮層の厚さを自在に制御可能、③電気抵抗値測定（微小応答評価）が可能、という特徴を有している。さらに、ヒト血管内皮細胞やヒトリンパ管内皮細胞を真皮層に導入することで、図 2 に示すような④広範囲（1 cm 以上）で均一な血管網・リンパ管網を真皮層に有する皮膚モデルも構築可能であった。

今後、血管やリンパ管だけでなく、毛髪や免疫細胞など様々な附属器の導入を検討することで、生体皮膚に近い微小な薬剤応答が評価できる「次世代型の皮膚モデル」としての応用展開を目指す。

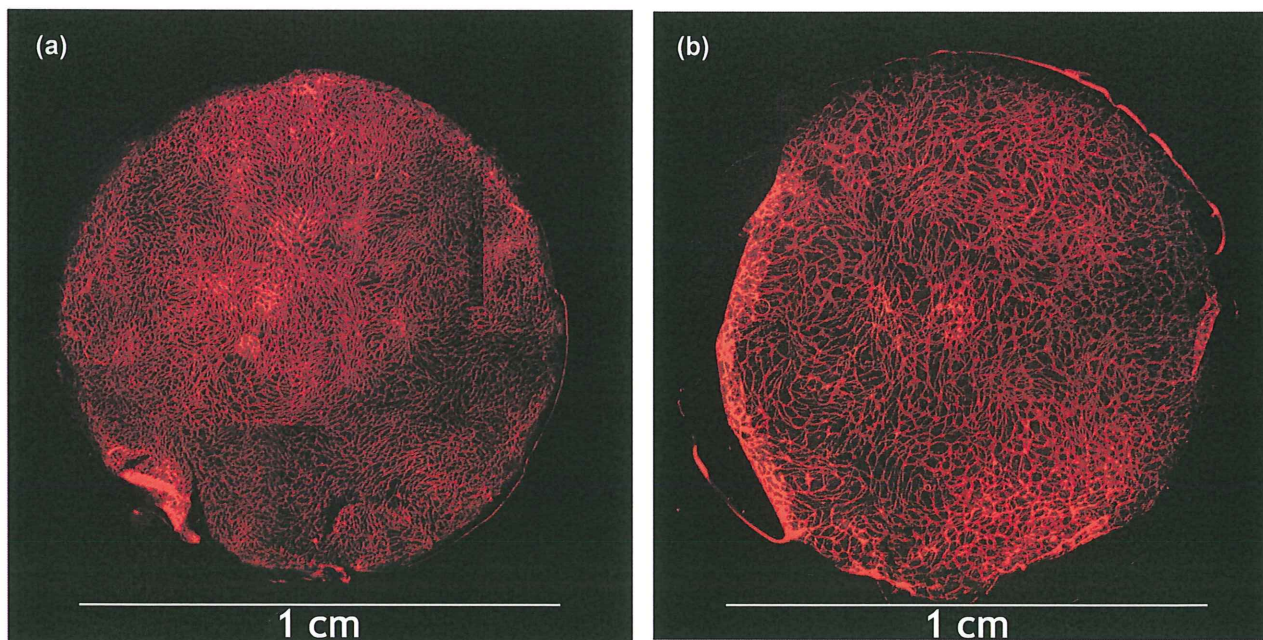


図 2 セルカルチャーインサート容器（直径 1 cm）内に作製した、血管網（a）とリンパ管網（b）を真皮層に有する皮膚モデルの蛍光顕微鏡写真。ヒト血管内皮細胞とリンパ管内皮細胞のみを蛍光免疫染色した。

<適用分野>

化粧品評価、化学物質評価、医薬品評価、移植用皮膚など