

組織工学ライブラリ
マイクロロボティクスとバイオの融合

3

BIO Assembler

細胞社会学

博士（理学） 大和 雅之【編著】

コロナ社

組織工学ライブラリ

—マイクロロボティクスとバイオの融合—

編集委員会

新井 史人 (名古屋大学, 1 巻担当)

新井 健生 (大阪大学, 2 巻担当)

大和 雅之 (東京女子医科大学, 3 巻担当)

(2016 年 7 月現在)

編著者・執筆者一覧

編著者

大和 雅之 (東京女子医科大学)

執筆者 (執筆順)

やまと 大和	まさゆき 雅之	(東京女子医科大学, 1.1 節)	まつぎき 松崎	みちや 典弥	(大阪大学, 2.5 節)
いまむら 今村	やすただ 保忠	(工学院大学, 1.2 節)	すずき 鈴木	おさむ 治	(東北大学, 3.2 節)
まつもと 松本	たくや 卓也	(岡山大学, 2.1, 2.5, 3.8 節)	あなだ 穴田	たかひさ 貴久	(東北大学, 3.2 節)
こぼやし 小林	じゅん 純	(東京女子医科大学, 2.2 節, 3.5.5 項)	たかはし 高橋	ひろのぶ 宏信	(東京女子医科大学, 3.3 節)
あきやま 秋山	よしかつ 義勝	(東京女子医科大学, 2.2 節)	さかぐち 坂口	かつひさ 勝久	(早稲田大学, 3.3 節)
たけべ 武部	たかのり 貴則	(横浜市立大学, 2.3, 3.1 節, 3.5.1, 3.5.3 項)	たかはし 高橋	いちろう 一郎	(九州大学, 3.4 節)
よしかわ 吉川	ひろし 洋史	(埼玉大学, 2.3 節)	せきや 関谷	さちこ 佐智子	(東京女子医科大学, 3.5.2 項)
みずたに 水谷	たけおみ 武臣	(北海道大学, 2.4 節)	こじま 小島	のぶひこ 伸彦	(横浜市立大学, 3.5.4 項)
えぼら 荻原	みつひろ 充宏	(物質・材料研究機構, 2.5 節)	すぎうら 杉浦	しんじ 慎治	(産業技術総合研究所, 3.6 節)
			あじおか 味岡	いつき 逸樹	(東京医科歯科大学, 3.7 節)

(2016 年 8 月現在)

刊行のことば

このたび「組織工学ライブラリー—マイクロロボティクスとバイオの融合—」を3巻のシリーズとして刊行いたしました。著者らが2011年7月から約5年をかけて取り組んだ文部科学省科学研究費補助金新学術領域「超高速バイオアセンブラ（略称：バイオアセンブラ）」プロジェクトが本ライブラリーの原点です。バイオアセンブラとは人工の3次元組織を生体外で構築し、生体としての機能を発現させるという革新的な取り組みです。作られた人工組織は再生医療や薬剤アッセイ、組織を対象とする試験や検査などに応用することができます。組織構築や細胞の計測制御にかかわるさまざまなプロセスにマイクロロボティクスの技術が活用されています。微小対象物の計測と制御を得意とするマイクロロボティクスの工学者、細胞や組織の培養や分析に携わる生物学者、そして人工組織を再生医療に活用しようとする医学者の三つの異分野の研究者が連携融合して、生体外で機能する人工3次元組織の構築に挑みました。プロジェクトは2016年3月に終了し、その主要な成果として本ライブラリーを刊行しました。

バイオアセンブラでは三つの重要な柱があります。

一番目は、生体外から取り出した単一細胞や細胞群の特性を見極めるということです。組織構築に使える細胞かどうかを判断するために短時間でその特性を計測し、有用な細胞や細胞群を高速により分けるための細胞特性計測と分離が必要です。第1巻では、これを細胞ソート工学と位置づけ、『細胞の特性計測・操作と応用』としてまとめています。

二番目は、単一細胞からさまざまな形状と機能を持つ3次元組織を組み立てるプロセスになります。細胞を紐状^{ひも}につなげて1次元の構造に、面状に並べて2次元に、これらを積み重ねて3次元組織を構築していきます。細胞塊を生体外で培養するとき、そのサイズがある一定以上になると内部の細胞には十分な酸素や栄養が行き届かなくなり壊死^えしてしまいます。酸素や栄養を補給するための適切な補給路、すなわち血管構造が必要となり、これをうまく内部に作りこむ必要があります。第2巻では、このような細胞の3次元組織を構築するためのさまざまな手法やツールを『3次元細胞システム設計論』としてまとめています。

最後の三番目は、上記のように人工的に作成した組織が、組織としての機能や性能を発揮することができるか、あるいはどのような条件で発現するかを見きわめる必要があります。これまでの再生医療や組織構築の研究で、生体内に移植して培養すると元の組織と適切に結合・融合して本来の組織の機能が発揮することが知られています。生体外条件 (*in vitro*)

ii 刊 行 の こ と ば

においていかに生体内条件 (*in vivo*) と同じ条件が作れるか、その培養方法と培養条件がポイントとなります。第3巻では、細胞どうしが協調、共存しあって組織としての機能を発現するという視点で、このような培養方法や機能発現の解明について『細胞社会学』としてまとめています。

プロジェクトでは上記三つの視点でそれぞれの方法論や学理を極めるとともに、これらを統合して計測分離から3次元組織の構築、そして機能発現までを通して実現し、さらにフィードバックするサイクルの検証までを実施しました。後者については、各巻の関連する部分においてそのつながりを示すようにしています。

バイオアセンブラのプロジェクトでは新しい原理の発見や革新的な手法の提案が行われ、数多くの学術成果が出されました。本ライブラリではそれらのエッセンスを示しながら、人工3次元組織の生体外構築に関わる知見と手法をまとめて紹介しています。本ライブラリがライフサイエンスのさらなる発展に寄与することができれば、著者一同望外の喜びです。発刊のお世話になりましたコロナ社の皆様、ならびにプロジェクトのご支援を頂きました文部科学省に謹んでお礼を申し上げます。

2016年6月

編 者 新井 健生
新井 史人
大和 雅之

まえがき

相当なクラシック音楽愛好家の中でさえ、モーツァルトのオペラは好きだが、ワグナーの楽劇はちょっとという人は少なくない。モーツァルトのオペラの筋書きは理解しやすく、登場人物も典型的である一方、ワグナーの楽劇はやたらと長く筋書きが複雑で、登場人物も入り組んでいて、とっつきにくいせいではなからうか。

1980年代はヒューマングノムプロジェクトの進捗もあり、すべてのヒト遺伝子、遺伝子産物を網羅する研究が大きく進展した。たとえば、一つの芝居なり小説なりの登場人物をすべて列挙するような作業である。しかし、列挙は所詮、列挙にすぎず、その個々の役の芝居のストーリー中での振舞い、役割を理解することはきわめて困難であり、一部からは分子生物学と揶揄やぶされていた。その役割を理解するうえで決定的ともいえる強力な方法論が遺伝子組換え動物の作製であった。単純には遺伝子を潰してしまうことで産物の発現をなくし、その生体への影響を調べることから、正常個体中の機能を類推するという方法である。しかし、億年という長い月日の進化を経て作られた我々の身体は驚くほどに複雑であり、リダントかつロバストになっていて、一つの遺伝子を潰しても別の遺伝子の発現により、機能が補われたり、ヒト疾患での研究からある疾患の原因遺伝子と目された遺伝子を潰してもマウスなどの実験動物では疾患の症状が現れないといった事実を目にすることになった。

ライプニッツ的な予定調和的ビジョンとも異なる、個々の構成要素のせめぎあい、コマの動かし方や勝敗の決定法など、先に厳密にルールが決められてゲームをスタートする将棋やチェスと異なり、事後的にしかルールを見だし得ないようなゲームの進行こそが我々の生命であり、それゆえ、ゲームの重要な配役であろう細胞の一挙手一投足を先端的な工学技術の助けを借りて可能な限り明示的に記述しつくすことを目指したい。その際、細胞が置かれる場やほかの細胞とのからみ合いも同様に重要であるとの眼差しを忘れることはできないだろう。その観察、記述はまた、構成的な実験により検証されてしかるべきである。このようなビジョンのもとに構想する新しい生物学を「細胞社会学」と呼ぼう。ピラミッドに代表される古代大型建築物は、当然ながら石を闇雲に積み上げたものではない。そこには厳密な設計と建築に関するいわば工学に相当する学があった。

一方、我々の生物学の現状はあまりにも行き当たりばったりの闇雲な手作業（レヴィストロースがブリコラージュと呼ぶような）なのではないか。これをきわめて少ない人手と短時間のうちにエンパイアステートビルを作り上げる現代建築工学の高みにまで引き上げること

が細胞社会学に期待されている。一方、現実の人間が構成する我々の社会にも人の道に背き、規則を逸脱する荒くれ者が存在するように、細胞の社会にも逸脱なりルール違反は日常的に生じていると考えるべきであろう。これが疾患なり疾病である。よって、細胞社会学は、がんなり疾患なりの原因の理解にも貢献しえ、またその治療法の開発に一条の光を提供しうる。

2016年7月

編者 大和 雅之

目 次

1. 細胞社会学の基礎 ～細胞社会を知る～

1.1 概 論	1
1.2 細胞外マトリックスと組織構築	2
1.2.1 はじめに	2
1.2.2 コラーゲン遺伝子の特徴	4
1.2.3 線維形成コラーゲン遺伝子の特徴	4
1.2.4 コラーゲンらせんの特徴	6
1.2.5 コラーゲン生合成	9
1.2.6 代謝とコラーゲン生合成	11
1.2.7 組織モデル	13
1.2.8 マトリックス生物学と内科的再生	17
1.2.9 おわりに	18
引用・参考文献	19

2. 細胞社会の人為的構成へ向けた基礎技術 ～細胞社会を設計する～

2.1 概 論	21
2.1.1 細胞社会の設計	21
2.1.2 細胞社会を設計するうえでの前準備	23
2.2 細胞シート技術と3次元化	25
2.2.1 細胞社会としての細胞シート	25
2.2.2 細胞シート作製技術	26
2.2.3 細胞シートを用いた再生治療と3次元組織構築	35
引用・参考文献	37
2.3 細胞凝集塊制御技術	41
2.3.1 はじめに	41
2.3.2 細胞凝集塊生成の物理モデル	41
2.3.3 一般的な細胞凝集塊作製方法	44
2.3.4 2次元ゲル基板上での3次元巨大細胞凝集塊の形成	44
2.3.5 おわりに	49
引用・参考文献	49

2.4 3次元化細胞の力学	50
2.4.1 細胞が出す力の分子的なメカニズム	51
2.4.2 2次元環境下での細胞の力計測	53
2.4.3 細胞集団における力計測	57
2.4.4 3次元環境下での細胞の力計測	58
引用・参考文献	59
2.5 物理化学環境の整備	62
2.5.1 はじめに	62
2.5.2 物理的 刺激	64
2.5.3 機械的 刺激	65
2.5.4 力を感知する機構	67
2.5.5 化学的 刺激	69
2.5.6 おわりに	71
引用・参考文献	72
 3. 細胞社会の人為的構成 ～細胞社会を創造する～ 	
3.1 概 論	78
3.1.1 はじめに	78
3.1.2 器官創出研究の臨床ニーズ	78
3.1.3 多能性幹細胞とは	79
3.1.4 細胞社会を人為的に構成する意義	80
3.1.5 本章における前提と扱う領域	81
3.2 骨	81
3.2.1 骨 組 織	81
3.2.2 骨のミネラルと石灰化	82
3.2.3 足場材料の作製	82
3.2.4 細胞による3次元組織体構築	86
3.2.5 骨組織再生の課題と展望	89
引用・参考文献	89
3.3 筋	92
3.3.1 筋組織の特徴	92
3.3.2 筋組織が形成する細胞社会～組織の構造と機能～	93
3.3.3 心 筋	95
3.3.4 骨 格 筋	100
3.3.5 おわりに	106
引用・参考文献	107

3.4 関 節	109
3.4.1 は じ め に	109
3.4.2 関節軟骨の再生を目指す培養技術	113
3.4.3 お わ り に	117
引用・参考文献	118
3.5 肝 臓, 腎 臓	120
3.5.1 肝臓の細胞社会学	120
3.5.2 腎臓の細胞社会学	127
3.5.3 胎児期の細胞社会を模倣した器官原基の人為的創出技術	129
3.5.4 成体環境を模倣した高機能組織の創出技術	135
3.5.5 細胞社会の人為的創出技術と再生医療への応用	141
引用・参考文献	146
3.6 血 管	149
3.6.1 は じ め に	149
3.6.2 動脈・静脈の構造と機能	150
3.6.3 毛細血管の構造と機能	150
3.6.4 動脈・静脈の人為的構成	151
3.6.5 毛細血管の人為的構成	153
3.6.6 お わ り に	154
引用・参考文献	155
3.7 中 枢 神 経	158
3.7.1 は じ め に	158
3.7.2 中枢神経組織の細胞社会学の歴史と概要	159
3.7.3 中枢神経組織の細胞社会学の展望	161
3.7.4 細胞社会の人為的構成に関する培養技術	163
3.7.5 細胞社会の人為的構成技術を活用した応用の考察	164
3.7.6 お わ り に	165
引用・参考文献	166
3.8 腺 組 織	169
3.8.1 腺 組 織 と は	169
3.8.2 外分泌腺組織の基本構造	169
3.8.3 顎下腺組織の概要, 基本構成	170
3.8.4 顎下腺組織の発生	171
3.8.5 顎下腺組織の人為的構成	172
3.8.6 顎下腺組織の人為的構成における問題点と解決に向けた取組み	173
3.8.7 構成顎下腺組織の応用展開	175
引用・参考文献	176
索 引	179

1.

細胞社会学の基礎 ～細胞社会を知る～

▶ 1.1 概 論 ◀

近年、生命現象の制御を試みるあらゆる学術領域において、複雑に絡み合う多細胞・組織・器官における協調的システムや、それらを支える場を統合的に理解する重要性が増している。例えば、人工多能性幹細胞（iPS細胞）や胚性幹細胞（ES細胞）などの未分化状態の細胞を、心筋細胞や肝細胞など特定の臓器・組織を構成する細胞に分化する、あるいは発生学的な手法から器官にまで誘導する因子を解き明かすことで、失われた組織・臓器を補う再生医療への応用が期待されている。また、多細胞組織・器官・臓器を階層的に分類し、分子レベルから細胞外マトリックス、細胞までを構成要素とみなし、機械的あるいは物理的原理に基づいて3次元的な多細胞構造物を構築する分野は、組織工学として現在注目を集めている。上記のいずれの場合も、生物個体を構成する厳密な設計や原理の解明が必要不可欠である。

本書では、従来さまざまな学際領域において得られた知見を「細胞社会学」という視点から新たに整理・俯瞰することで、次世代の生命科学の礎となるコンセプトを提案したい。すなわち

- ① 細胞社会を知る——器官における多細胞システムの成立の生理機構の理解
- ② 細胞社会を設計する——細胞社会を形作る外部環境制御系の確立
- ③ 細胞社会を創造する——統合的理解に基づく器官形成機構の人為的再現

という三つの視点からの基礎的理解の整理を試みている。

まず本章では、発生・維持・再生などにおける生理機構における統合的理解を目指し、細胞社会を知るための基本的な構成要素を解説する。生物は、単一細胞を見事に連結して多細胞体を構成し、組織・器官を作りあげる。連結の仕組みはおもに「細胞間接着」と「細胞外マトリックス」によるものである。細胞間接着は、上皮や心筋など細胞どうしが直接連結してきた組織において形成されている。また、細胞自身がタンパク質やプロテオグリカンな

どを周囲に分泌し、形成された網目状の細胞外マトリックスが多細胞構造体の足場としての役割を果たす。この連結によって構成された多細胞組織は、強靱^{じん}さとしなやかさを持つことができる。さらに、細胞周囲環境の細胞外マトリックスは、インテグリンをはじめとする細胞外マトリックス受容体を介して細胞内の細胞骨格と結びつき、細胞の増殖性、生存を制御すると同時に、外部からの力学的シグナルを伝えることができる。つまり、細胞外マトリックスは、細胞周囲環境を細胞にもたらすというマイクロな視点と同時に、多細胞組織体を構築して機械的強度を維持するというマクロな観点で、基本的かつ重要な構成要素であるといえる。代表的な細胞外マトリックスであるコラーゲンの構造、合成・代謝、組織構造について次節で解説する。

一方、生物が多細胞体を形成し、個体を作り上げる仕組みは、一つの受精卵から多細胞体を形成するダイナミックなプロセス、すなわち発生によってもたらされる。基本的に、一つの個体を構成するすべての細胞のゲノムは同一であるが、発生においては遺伝子発現がダイナミックに、空間的に変動する。さらに、サイトカインなどによる細胞周囲との相互作用をしながら、細胞の増殖、分化、移動が進行する。すなわち、発生はさまざまな因子が絡み合ったきわめて複雑なプロセスである。すべての発生過程を理解、解明することが困難であるが、その一部、すなわち上皮-間葉相互作用による器官形成プロセスに注目した細胞社会を創造する試みが現在行われている（3.5.1項を参照）。

▶ 1.2 細胞外マトリックスと組織構築 ◀

1.2.1 はじめに

動物は、地球環境に生存する限り、重力と地球の化学成分の制限を受ける。重力による力学的な作用が生体に及ぶが、生体の機械的な特徴には種ごとに共通性が見られることから、その作用は遺伝子と関係することは明白である。動物の体は臓器・器官からなり、それらは複数の組織の組合せからなる。各組織は、細胞集団と細胞外マトリックスから構成されており、遺伝子の入れ物である細胞は、細胞外の情報^{じょうほう}を遺伝子へ反映させる装置と考えられる。細胞内の現象は、化学および物理化学によって理解される反応の集積である。分子スケールや化学反応時間から、動物個体の大きさや寿命との間には大きな開きがあるため、個体の状態を細胞機能の変化として容易には理解できない（図 1.1）。このため生命現象は、分子、細胞、組織、臓器・器官、個体と各階層や階層間の相互作用の特徴を強調して理解される。「細胞社会学」という試みは組織の中で細胞どうしの相互作用を明らかにするものと考えられる。

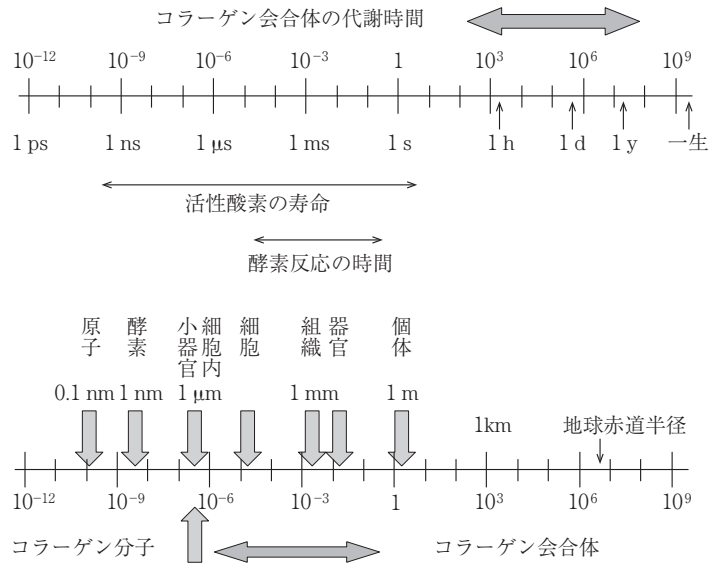


図 1.1 コラーゲン会合体の代謝時間とスケール

細胞外マトリックスは、細胞を集団としてまとめて組織を形成する。細胞をコラーゲンゲル内に分散させて培養すると、浮遊した状態ではゲルは収縮し、一定のサイズになると収縮が止まり、それ以降は細胞が安定に維持される。これは、コラーゲンゲル内培養法と呼ばれる3次元培養法の一つである。収縮ゲル内では代謝は抑制され、準安定的な状態を長期間維持することができる。このような現象は、2次元の細胞培養皿で細胞が増殖してそれ以上増えないときに、細胞どうしが接触して増殖阻害する“cell to cell contact inhibition”に対して、細胞と細胞外マトリックスが接触して増殖阻害するというので、“cell to matrix contact inhibition”と呼ばれることがある^{1)†}。このようなコラーゲンゲル内培養をしているゲル上に、さらに上皮系の細胞を播種することで、皮膚モデルや肺胞モデルが構築されてきた。コラーゲンゲル内培養法は最もプリミティブな組織といえる。

マトリックス生物学は、細胞と細胞外マトリックスの関係を分子の視点から捉える学問である。細胞外マトリックスどうしの相互作用や、細胞表面の接着分子との関係、さらには接着に続いて起きる細胞内の反応の連鎖を対象とする。細胞外マトリックス、分けてもコラーゲンを含むマトリックスは、固相と考えてよい場合が多い。器官や組織の支持体として、物理的な強度を与えている。化学的には、例えば骨においてはアパタイト結晶化の場を提供するなど、化学反応にも影響しうる。本節では、組織構築の原理をコラーゲンの固相としての特徴に着目して考える。

† 肩付き数字は、節末の引用・参考文献の番号を表す。

1.2.2 コラーゲン遺伝子の特徴

近年になって多くの生物のゲノム解析が進み、遺伝子の進化についての議論ができるようになってきた^{2),3)}。コラーゲンについても例外ではない。後生動物では、生物の進化はコラーゲンとの関係で考えられてきた。コラーゲンは α 鎖と呼ぶポリペプチド3本が、特有のコラーゲンらせん構造を分子のほとんどや、一部に有する。3本の α 鎖が、同一の場合はホモトリマーと呼び、異なる場合はヘテロトリマーと呼ぶ。ヒトなどでは、分子の形により28種類に分類されている[†]。それらはいくつかのグループに分類されるが、後生動物に共通のグループとして、線維形成コラーゲン、基底膜コラーゲン、そしてマルチプレキシコラーゲンが挙げられている。原核細胞にもコラーゲン様分子が存在し、組換え遺伝子の発現から3本らせんを形成できることが示された。また、インテグリンへの結合能を有することから、真核生物への病原性に関係するものと考えられている。

ちなみにコラーゲンは、分子の型をローマ数字、 α 鎖の種類をアラビア数字で表す。I型コラーゲンの $\alpha 1$ 鎖、あるいは $\alpha 1$ (I)鎖となり、28型コラーゲンでは、 $\alpha 1$ (XXVIII)鎖となる。遺伝子では、 $\alpha 1$ (I)鎖はCOL1A1、 $\alpha 1$ (XXVIII)鎖はCOL28A1と表される。コラーゲンらせんを形成するアミノ酸配列は、Glyが三つごとに現れるので、三つのアミノ酸残基をトリプレットと呼び、(Gly-Xxx-Yyy) n あるいは(GXY) n と表す場合がある。その領域の1/3はGlyで、残りにProが多い。

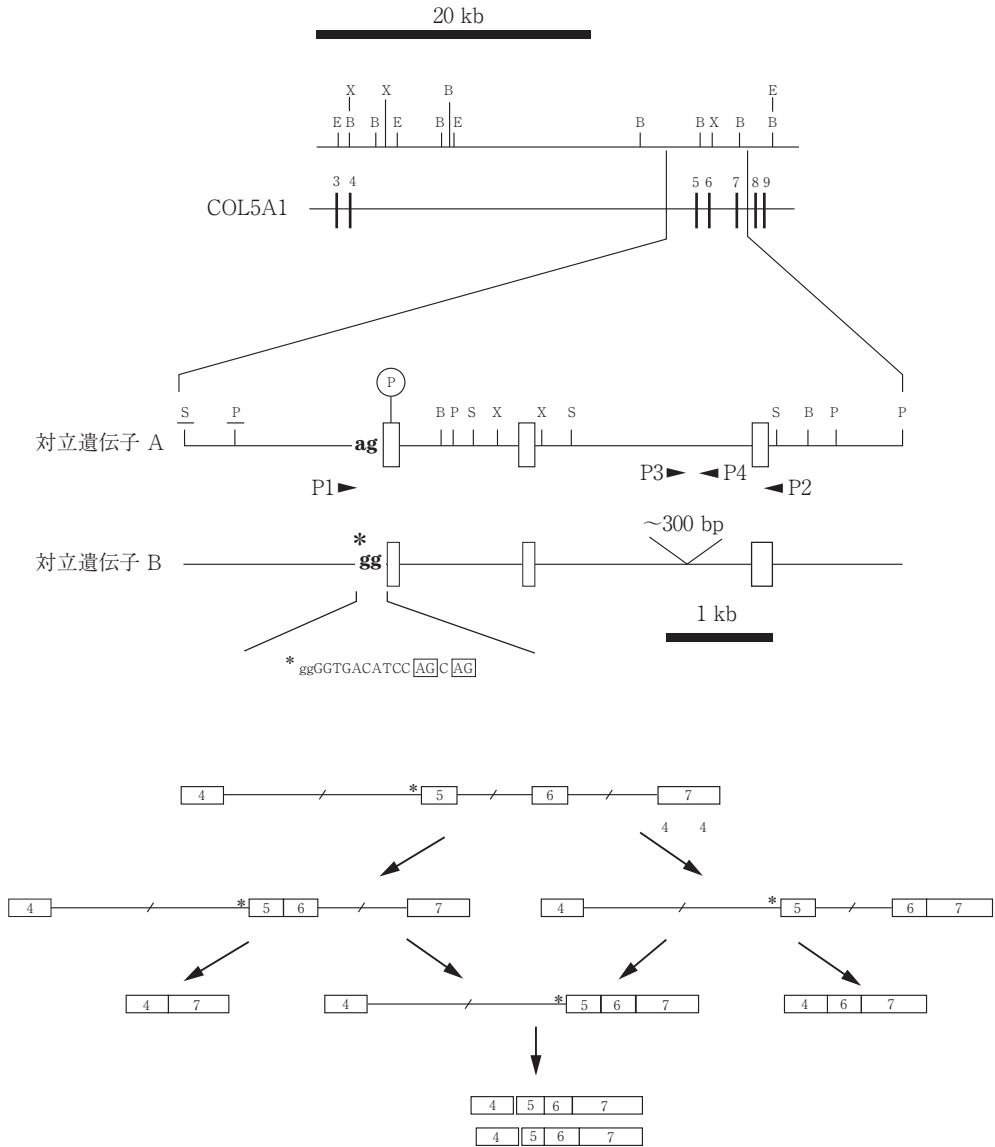
線維形成コラーゲンは、ヒトのI型コラーゲンでは338トリプレットが連続し、1014残基からなるコラーゲンらせん領域を形成している。この主要なコラーゲン領域のN末端とC末端部分には、プロペプチド領域があり、非コラーゲンらせん領域となる。分子の類似性を検討する場合には、Glyが三つごとに現れるコラーゲンらせん領域よりは両端のプロペプチド領域に分子の特徴を見だしやすいということはいうまでもない。実際に、線維形成コラーゲンはN末端とC末端のプロペプチドの類似性から三つのグループ、A、B、Cクレード(clade)に分類されている。クレードとは祖先を共通にするタンパク質のグループである。ヒトでは、Aクレードには、 $\alpha 1$ (I)、 $\alpha 2$ (I)、 $\alpha 1$ (II)、 $\alpha 1$ (III)および $\alpha 2$ (V)、Bクレードには、 $\alpha 1$ (V)、 $\alpha 3$ (V)、 $\alpha 1$ (XI)および $\alpha 2$ (XI)、Cクレードには、 $\alpha 1$ (XXIV)および $\alpha 1$ (XXVII)が含まれる³⁾。

1.2.3 線維形成コラーゲン遺伝子の特徴

線維形成コラーゲン遺伝子をながめると、興味深いことに気がつく。例えば、RCSB PDBのGene Viewで、COL1A1を検索してみるとよい。ページの下部に、I型コラーゲンヒトゲ

† 以下のサイトには、コラーゲンの分類が簡潔に示されている。
<http://jcs.biologists.org/content/120/12/1955.long> (2016年8月現在)

ノムのエクソンの一覧が出てくるが、その長さに54塩基対という数字が頻出する。また、45, 99, 108, 162といずれも54に関係した数字がある (45=54-9, 99=54+45, 108=54+54, 162=54+54+54)。54塩基対は、18コドンになるので、6トリプレットに相当する。54と45の数字は、原始的な動物と考えられている海綿にも見ることができるので、進化上



$\alpha 1$ (V) 遺伝子でエクソン4のスプライシングのアクセプター配列は、対立遺伝子の片方で ag から gg に変異していた。これによって、エクソンスキッピングが起きた。また、エクソン5中の AG 配列の部位が新たなアクセプターサイトになり、12 および 15 残基だけ配列の欠失が起きた。これにより、複数のスプライシング産物が生成した。

図 1.2 エーラスダンロス症候群の例⁵⁾

索引

【あ】

アクチン線維 ……51
アクチン分子 ……51
アグリカン ……111
アシドーシス ……69
アスコルビン酸 ……11
アテロコラーゲン ……83
アポトーシス ……64
アルカローシス ……69
アンモニア ……126

【い】

イオンチャネル ……68
インクジェット技術 ……135
インサイド-アウト様式 ……160
インスリン様成長因子 ……113

【え】

エーラスダンロス症候群 ……6
エリスロポエチン ……129
遠位尿細管 ……127

【お】

オプトジェネティクス ……162
オルガノイド ……130
温度応答性高分子 ……26
温度応答性培養表面 ……25

【か】

外分泌腺 ……170
化学的刺激 ……63, 69
可逆的付加-開裂連鎖
移動重合 ……30
顎下腺 ……170
顎関節 ……110
角膜上皮細胞シート ……35
下限臨界溶液温度 ……26
活性酸素種 ……71
カドヘリン ……68
肝芽 ……44, 123
肝芽細胞 ……124
肝細胞 ……80
肝細胞移植 ……141
肝細胞索 ……121
肝細胞シート ……143

肝細胞増殖因子 ……144
肝小葉 ……121
関節 ……109
関節液 ……109
関節軟骨 ……109
肝臓原器 ……130
肝動脈 ……121
肝内胚葉細胞 ……123
間葉系幹細胞 ……41, 44

【き】

機械的刺激 ……66
器官原基作製法 ……44
器官再生 ……78
器官の原基 ……44
擬似体液 ……83
基底膜 ……13
基底膜コラーゲン ……4
逆方向解析 ……53
筋萎縮症 ……101
筋萎縮性側索硬化症 ……101
近位尿細管 ……127
筋芽細胞 ……103
筋衛星細胞 ……100
筋細胞 ……92
筋ジストロフィー ……101
筋疾患 ……101
金属イオン ……70

【く】

クッパー細胞 ……121
グリア細胞 ……159
グリコサミノグリカン ……88

【け】

血液脳関門 ……151
血管新生 ……124
血管内皮細胞 ……44, 93
血管発生 ……124
血管網 ……44
血管床 ……98
結合組織 ……13
血友病 ……141
ケラタン硫酸 ……112
原子移動ラジカル重合法 ……29
原子間力顕微鏡 ……29

【こ】

口腔粘膜上皮細胞シート ……36
交互吸着法 ……34
骨格筋 ……22, 92
骨格筋筋芽細胞シート ……35
骨芽細胞 ……82
骨組織 ……22
骨誘導能 ……82
コネキシン 43 ……98
コラーゲングル ……3, 17
コラーゲン線維 ……10
コンドロイチン硫酸 ……112

【さ】

細胞外マトリックス ……1
細胞間接着 ……1
細胞凝集塊 ……41
細胞骨格 ……51
細胞シート ……25
細胞社会 ……1
細胞社会学 ……1
酸素分圧 ……70

【し】

糸球体 ……127
自己組織再生血管 ……152
歯根膜由来細胞シート ……36
歯周病 ……36
ジスルフィド結合 ……12
自由エネルギー ……42
集合管 ……127
順方向解析 ……53
小口径人工血管 ……152
上皮-間葉相互作用 ……2
上皮組織 ……13
シリコンゴム ……56
心筋 ……92
心筋細胞 ……94
心筋細胞シート ……36
神経細胞 ……93
人工血管 ……152
腎静脈 ……127
新生骨 ……84
腎臓原基 ……133
腎動脈 ……127

【す】

水酸化反応 …………… 13
 水素イオン濃度 …………… 69
 ストレスファイバー …………… 51
 スフェロイド …………… 41
 スフェロイドエンジニア
 リング技術 …………… 135

【せ】

星状細胞 …………… 121
 成長板軟骨 …………… 110
 静電相互作用 …………… 42
 生物的刺激 …………… 63
 石灰化 …………… 82
 接合タンパク …………… 98
 接着斑 …………… 51
 ゼラチン …………… 8
 線維芽細胞 …………… 104
 線維芽細胞増殖因子 …………… 113
 線維形成コラーゲン …………… 4
 腺細胞 …………… 169
 腺組織 …………… 169
 腺房 …………… 172

【そ】

臓器移植 …………… 79
 臓器の芽 …………… 44
 組織幹細胞 …………… 79
 ソネーション …………… 125

【た】

大口径血管 …………… 150
 脱細胞化組織 …………… 97
 多能性幹細胞 …………… 79
 タリン …………… 68
 胆管 …………… 121
 胆管上皮細胞 …………… 121

【ち】

中心静脈 …………… 121
 中枢神経組織 …………… 159

【て】

低酸素分圧 …………… 71
 テコリン …………… 144
 テロペプチド …………… 14
 電子線照射重合 …………… 29
 転写制御因子 …………… 16

【と】

動的極性説 …………… 159

トランスポーター …………… 141

【な】

内胚葉細胞 …………… 44
 軟骨細胞シート …………… 36

【に】

ニッチ …………… 124
 ニューロン …………… 159
 ニューロン説 …………… 159

【は】

バイオプリンティング …… 135
 配向制御 …………… 103
 胚体内胚葉 …………… 122
 胚盤葉上層 …………… 122
 破骨細胞 …………… 82
 バーシカン …………… 112
 バソプレッショ …………… 129
 パラクライン …………… 123
 パールカン …………… 13
 ハンギングドロップ法 …… 87

【ひ】

微小管 …………… 51
 非晶質リン酸カルシウム …… 82
 ヒートショック
 プロテイン …………… 64
 表面エネルギー …………… 42
 ビンキュリン …………… 57, 68

【ふ】

ファンデルワールス
 相互作用 …………… 42
 フィブロネクチン …………… 25
 フォトリソグラフィ
 技術 …………… 144
 物理的刺激 …………… 63
 プレビスタチン …………… 46
 ブロック共重合体 …………… 32

【へ】

平滑筋 …………… 92
 ヘパラン硫酸 …………… 112
 ヘパラン硫酸プロテオ
 グリカン …………… 13
 ベレット培養法 …………… 114

【ほ】

ポアソン比 …………… 55
 放射状グリア細胞 …………… 161
 傍分泌 …………… 123

ボウマン嚢 …………… 127
 ポリアクリルアミドゲル …… 48
 翻訳後修飾反応 …………… 9

【ま】

マイクロウェルアレイ法 …… 87
 マイクロパターン化
 共培養 …………… 144
 マイクロピラー …………… 55
 マトリックス生物学 …………… 3
 マトリゲル …………… 44
 マルチプレキシ
 コラーゲン …………… 4

【み】

ミオシン調節鎖 …………… 51
 ミオシン分子 …………… 51
 ミオパチー …………… 101

【め】

メカニカルストレス …………… 85
 メカノトランス
 ダクシオン …………… 56
 メカノレセプター …………… 68
 メチルセルロース …………… 136

【も】

毛細血管 …………… 150, 153
 毛細胆管 …………… 121
 網膜視蓋投射 …………… 164
 門脈 …………… 121
 門脈三管 …………… 121

【や】

ヤング率 …………… 47

【ら】

ラミニン …………… 13

【り】

立体組織形成技術 …………… 164
 リビングラジカル重合 …… 29
 臨界径骨欠損 …………… 82
 リン酸八カルシウム …………… 82

【る】

類洞 …………… 121
 類洞内皮細胞 …………… 121

【α】
 α1 アンチトリプシン
 欠損症 141
 α 鎖 4

【A】
 AFM 29
 ATRP 30

【B】
 BMP family 116

【E】
 EDS 6
 Eph-Ephrin 164
 ES 細胞 80

【F】
 FRET 57

【H】
 HGF 144
 HSP 64

【I】
 IHH 113
 iPS 細胞 78

【K】
 Kelvin-Voigt model 45

【L】
 LCST 26

【M】
 MEMS 67
 micromass culture 114
 MMPs 113
 MMP 阻害剤 17

【N】
 NODAL 122
 NTH 11

【O】
 osteocalcin 116

【P】
 PBMA 33

pH センサー 69
 PIPAAm 26
 poly 26, 33
 PTHrP 113

【R】
 RADA ペプチド 162
 RAFT 30
 RhoA 58

【T】
 TGF β 113
 TIMPs 113

【Y】
 YAP/TAZ 16

【数 字】
 I 型コラーゲン 4
 II 型コラーゲン 111
 II 型ミオシン 51
 IV 型コラーゲン 12
 V 型コラーゲン 6
 X 型コラーゲン 112
 3 次元器官原基 131

— 編著者略歴 —

1989年 東京大学教養学部基礎科学科卒業
1991年 東京大学大学院理学系研究科博士前期課程修了（相関理化学専攻）
1994年 東京大学大学院理学系研究科博士後期課程修了（相関理化学専攻）
博士（理学）
1994年 日本大学助手
1997年 日本学術振興会 博士研究員
1998年 東京女子医科大学助手
2001年 東京女子医科大学講師
2003年 東京女子医科大学助教授
2007年 東京女子医科大学准教授
2008年 東京女子医科大学教授
現在に至る

細胞社会学

Cells into Organs

© Masayuki Yamato 2016

2016年9月16日 初版第1刷発行



検印省略

編著者 やま と まさ ゆき
大 和 雅 之
発行者 株式会社 コロナ社
代表者 牛来真也
印刷所 萩原印刷株式会社

112-0011 東京都文京区千石 4-46-10

発行所 株式会社 コロナ社

CORONA PUBLISHING CO., LTD.

Tokyo Japan

振替 00140-8-14844・電話 (03) 3941-3131 (代)

ホームページ <http://www.coronasha.co.jp>

ISBN 978-4-339-07263-1

(柏原) (製本：愛千製本所)

Printed in Japan



本書のコピー、スキャン、デジタル化等の無断複製・転載は著作権法上での例外を除き禁じられております。購入者以外の第三者による本書の電子データ化及び電子書籍化は、いかなる場合も認めておりません。

落丁・乱丁本はお取替えいたします