



接着・増殖に最適な コラーゲンでの新細胞カプセル化技術

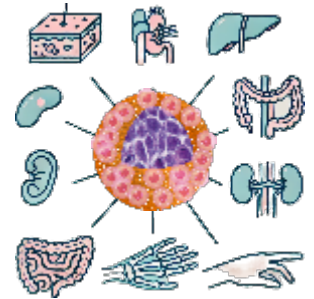
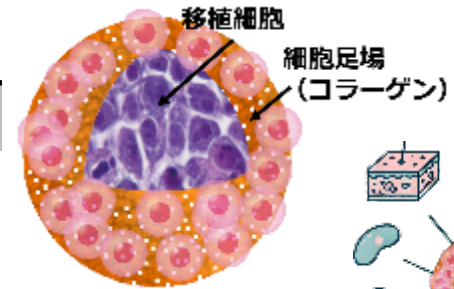
国立大学法人佐賀大学
理工学部 化学部門
准教授 成田 貴行

2024年12月3日



生きた細胞が内封されたカプセルの市場ニーズ

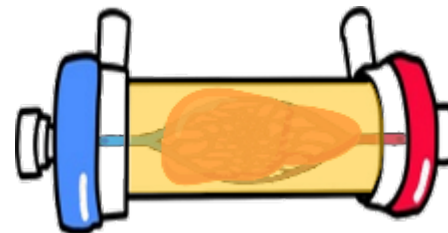
市場ニーズ	理由
再生医療	細胞移植技術に細胞保護・機能維持が必要。
創薬・薬効評価	3D細胞培養が新薬開発に効果的。
がん研究	治療法開発にがん細胞のリアルな培養が必要。
美容・アンチエイジング	細胞再生能力を考慮した美容・スキンケア製品の需要。
培養肉	持続可能な食用細胞の培養技術が必要。
個別化医療	オーダーメイド細胞治療への需要増加。
毒性試験	生きた細胞・組織での試験が信頼性を高める。
細胞治療	幹細胞・免疫治療で細胞の長期生存・機能維持必要。



2022年の市場規模は約251百万米ドル。

2032年までに年平均成長率(CAGR)3.8%で成長する。

出典:「ライブセルカプセル化市場シェア統計レポート - 2032」より



生きた細胞のカプセル化の課題

透過性の制御が難しい 酸素・養分等に不適切代謝で細胞生存低下。

細胞毒性のリスク 架橋剤やCaイオンが細胞毒性である。

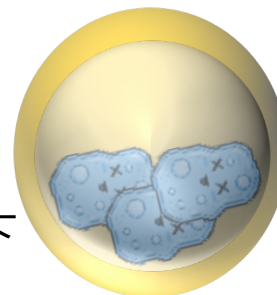
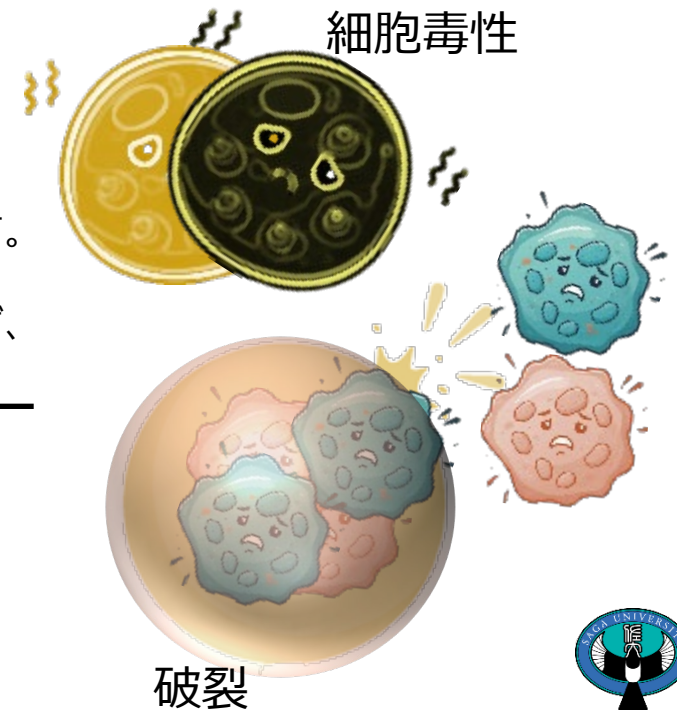
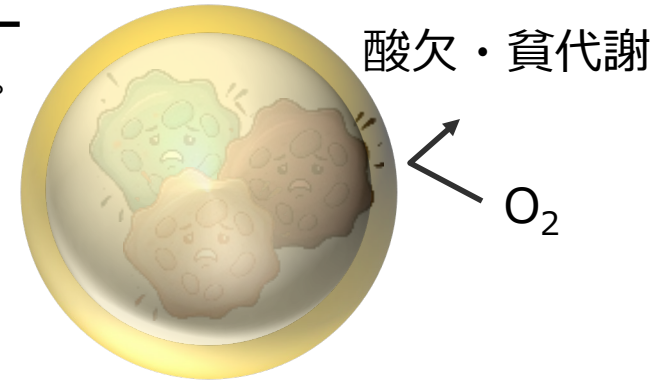
機械的強度の不足 細胞の機能維持や長期培養に問題。

カプセル内部の環境維持の困難 カプセル内での細胞生育環境維持困難。

製造プロセスが複雑 カプセル化プロセスが複雑
⇒大規模生産やコスト効率で課題。

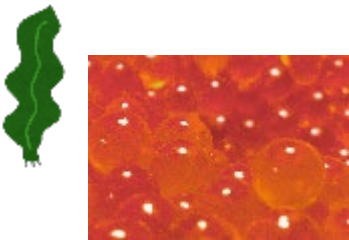
細胞機能の維持が難しい カプセル化過程で細胞機能劣化または低下。

免疫隔離の不完全性 カプセルが宿主の免疫反応を完全に防げず、
移植前に移植細胞が攻撃される。



いままでの材料・形態の課題

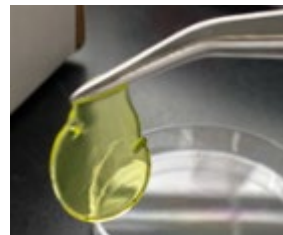
アルギン酸カプセル	細胞に対する 毒性のリスク 。細胞に悪影響が生じることがある。
PEG (ポリエチレングリコール) カプセル	標的細胞組織との会合能力が低く 組織生着を防いでしまう 。
アガロースカプセル	機械的強度が弱い。培養時または体温で溶解。
シリコンカプセル	生体分解性が低く 、異物反応のリスク。
ハイドロゲル	酸素や栄養素を十分に供給できず 、細胞の長期的な機能維持が困難
リポソームカプセル	不安定 、長期間の細胞保護が難しい。
複合材料カプセル	複雑な製造プロセス が必要、コストや技術的なハードル高。



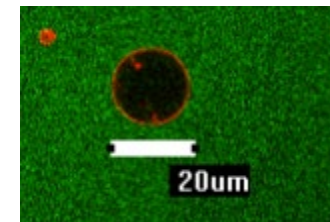
アルギン酸ビーズ



寒天



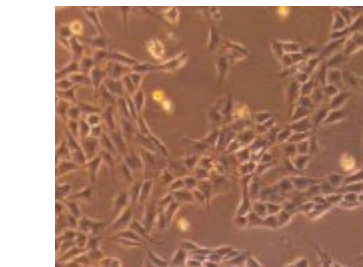
ハイドロゲル



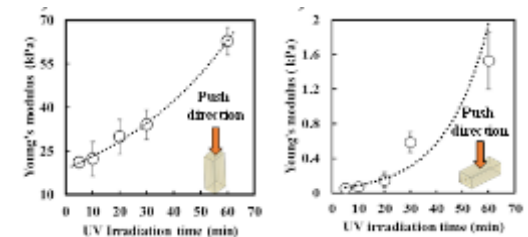
リポソーム

コラーゲンが細胞担体として適切な理由と課題

観点	理由（利点）	課題（制約）
生体適合性	生体適合性が高く、免疫反応を引き起こしにくい。	供給源による免疫原性リスク (Xiao et al., 2013)。
細胞接着と増殖のサポート	細胞接着と増殖を促進する天然環境を提供。 (Llacua et al., 2018)。	過度な架橋や物理的変化が細胞に悪影響を与える可能性 (Kong et al., 2017)。
成長因子の結合	成長因子やマトリックスタンパク質を結合し、細胞成長と分化に不可欠な微小環境を作り出す (Tiruvannamalai-Annamalai et al., 2014)。	カプセル構造を維持するのが難しく、治療効果を均一に発揮するための加工プロセスが複雑になる。
機械的特性の調整	剛性をチューンでき、ニーズに合わせて設計可。細胞との相互作用、組織再生促進 (Mi et al., 2010)。	生理的条件下での機械的安定性が低下しやすいので早期劣化や故障のリスク (Mi et al., 2010)。
製造の容易性と再現性	加工性高、用途に合わせて多様な形態で使用可能。	ほとんどの場合、架橋剤使用が必要、生体適合性や細胞機能への懸念 (Kong et al., 2017)。
免疫原性のリスク	異種コラーゲン使用の場合、比較的低い免疫反応を示す。	免疫原性は否めない、治療一貫性や効果を確保するための追加の措置が必要 (Xiao et al., 2013)。



細胞接着と増殖のサポート



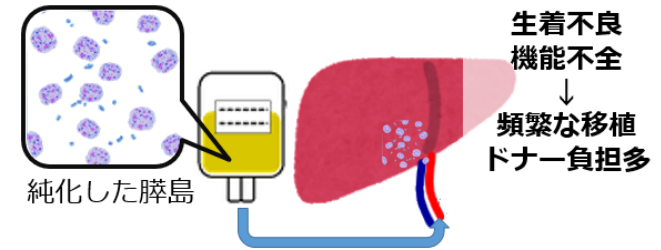
機械的特性の調整

技術アイデアが生まれた経緯

① 科研テーマの課題より

⇒細胞移植は血管への注入によりほとんど行われているが移植細胞が生着する効率が低い。

現行の
膵島移植

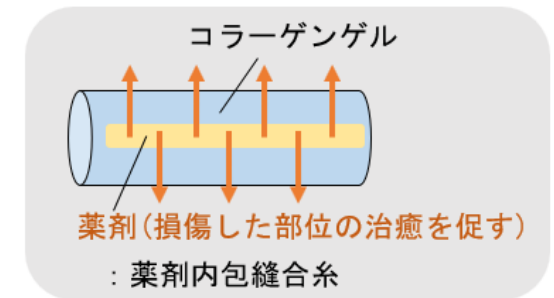


② 当研究室で行っている

「コラーゲン中空ゲル」研究より

⇒コラーゲン溶液を毛細管に詰めてゲル化させるとチューブ形状のゲルが形成できる。

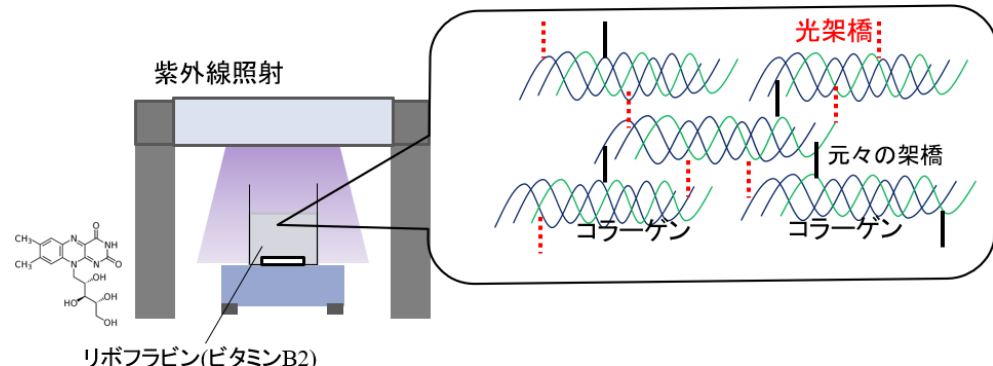
中空コラーゲンの
利用法



③ AMED橋渡し研究プログラムより

⇒リボフラビンを含むコラーゲン溶液をUV照射がゲル化の条件を変える。

紫外線照射による
コラーゲンの架橋

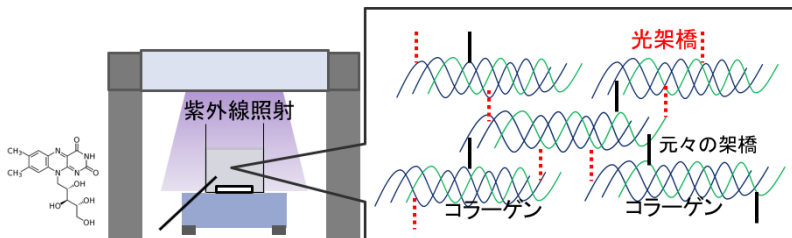


代表的な研究データ

- ◆ 直径2mm以下の粒子径 & 200 μ m径孔（複数）のシェル部が
コラーゲンのみからなるコラーゲンカプセル

⇒ 光照射のみで孔径をコントロール可能

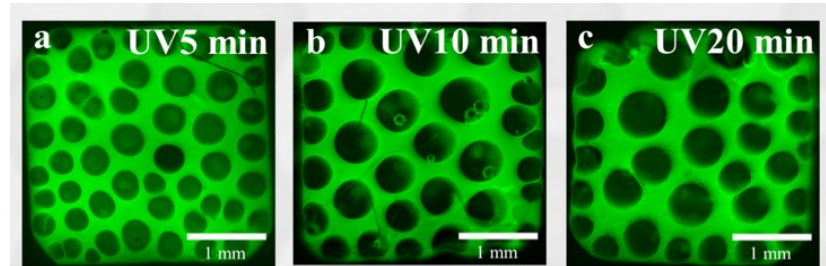
多孔コラーゲンゲル



リポフラビン(ビタミンB2)

光照射によるコラーゲン水溶液の調整

⇒

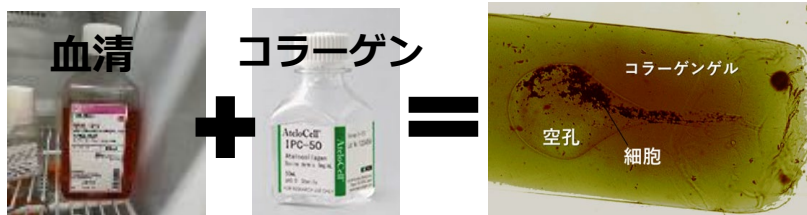


コラーゲンゲル内の孔サイズをコントロール

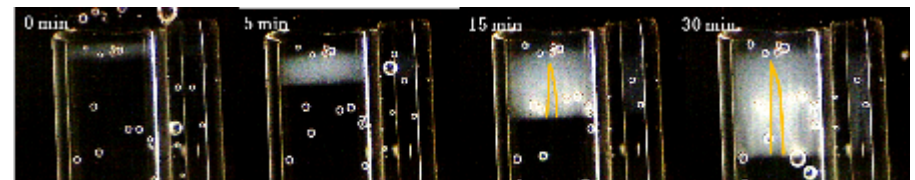
- ◆ 材料が「コラーゲン」と「培地のみ」

ゲル化と同時にコラーゲンゲル内に自発的に閉孔を形成

⇒ 容易かつ細胞へ低刺激で細胞カプセル化、閉孔が代謝を阻害しない。



細胞懸濁血清でカプセル化させたコラーゲンカプセル



コラーゲンカプセルの形成過程：

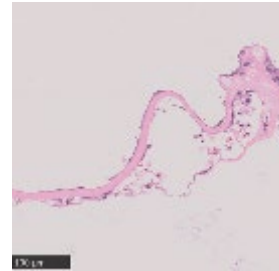
ゲル（白色部）が形成すると同時に閉孔（黄線）が徐々に形成

代表的な研究データ

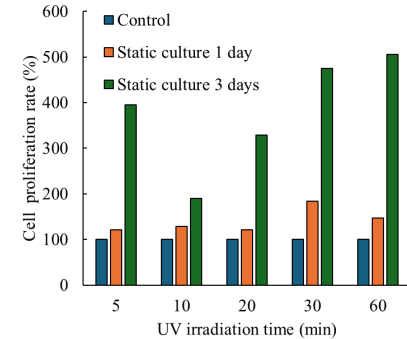
◆ カプセル内と外で異なる細胞の共培養が可能。良好な細胞増殖率



内外表面に線維芽細胞と血管内皮細胞を別々に共培養 *Gels*, 2023,9(6), 458.



HaCaT細胞の重層化を伴う高密度な増殖パターン

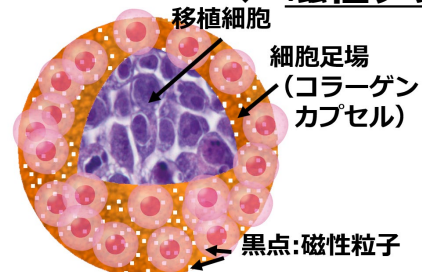


高い細胞増殖能 *Langmuir* 2024

◆ 磁性ナノ粒子との組み合わせ

⇒磁石で生着位置をコントロールできる細胞担体

⇒薬剤放出をリモートコントロールできるカプセル



薬剤放出速度と周波数の関係

磁性粒子を利用した応用例

磁性粒子複合
コラーゲンカプセル
(黒い部分がコラーゲン)

磁性コラーゲン粒子を担体に使い磁石で細胞播種
Macromol 2024

周期磁場による細胞足場内の拡散制御に成功
受賞：第60回化学関連支部合同九州大会 ポスター賞

新技術と従来技術の比較

項目	従来技術	新技術（コラーゲンカプセル技術）
細胞の保護機能	栄養素や老廃物の交換制限	閉孔構造が代謝を効率化、細胞生存率高める
細胞毒性のリスク	Caイオンや架橋剤の使用が細胞毒	細胞に毒性を与えない安定したカプセル化
材料の適応性	細孔サイズや機械的強度制御に難	光照射や仕込み量で細孔・硬さの調整
細胞の増殖・機能維持	細胞移動の制限が増殖に不利	閉孔構造が細胞の増殖と機能維持を容易に
用途の柔軟性	複合材料や化学処理に依存しており、細胞生存にリスクが伴う	生体適合性の高いコラーゲンを使用し、細胞の生存と分化をサポート
製造プロセスの容易さ	カプセル化やゲル化過程が複雑	簡便に細胞を内包できるキャリアを作成

技術導入のメリットやPRポイント

メリット/PRポイント	詳細説明
高い細胞生存率と機能維持	コラーゲンのみを使用。細胞毒性が低い、高い生存率を実現。閉孔構造が栄養や酸素の供給を可能にし、長期的機能維持。
カスタマイズ性と制御性	閉孔サイズや硬さなどの物性を細かく制御可能。様々な細胞種や用途に合わせてカプセルをカスタマイズ。
簡便な製造プロセス	特殊な装置や複雑な工程が不要。初期投資が少ない。既存の生産設備やプロトコルに組み込むこと可。
幅広い応用可能性	再生医療、細胞治療、薬剤スクリーニングなどへの応用。新しい細胞ベース製品の開発や既存製品への活用可能。
市場拡大の機会	細胞治療市場の急速な成長で製品の需要増加が見込める。
多用途展開の可能性	医療、美容、創薬、培養肉など、幅広い分野での応用が可能。

企業への期待

- 細胞カプセル化技術の開発やコラーゲン材料の新機能開発を実施中の企業との**共同研究**を希望。
- 本発明を実際の製品・プロセス開発へ展開したい企業との**共同研究・技術指導・特許ライセンス**を希望。
- コラーゲンや多糖類を用いた様々な形態の材料に関する要望があればご相談ください。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : コラーゲンカプセル
- 出願番号 : 特願2024-104531
- 出願人 : 国立大学 佐賀大学
- 発明者 : 成田貴行、青木茂久、千綿佑典

お問い合わせ先



国立大学法人佐賀大学

リージョナル・イノベーションセンター

E-mail:ura-team@mail.admin.saga-u.ac.jp

