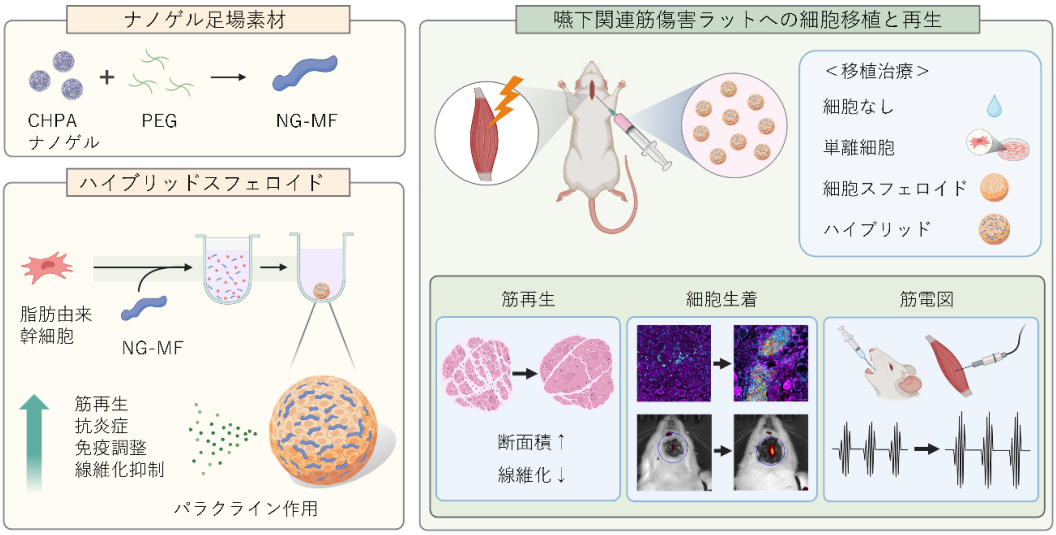
2026 年 2 月 24 日

多糖ファイバー融合スフェロイドによる筋再生
―材料が細胞機能を再設計する再生医療―

概要

京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科の奥山英晃客員研究員（筆頭著者）および岸本曜 同准教授は、京都大学大学院工学研究科 佐々木善浩教授らとの医工連携により、嚥下機能改善を目指した新規幹細胞スフェロイド技術を開発しました。本研究は、カナダ・マギル大学 Nicole Y. K. Li-Jessen 教授との国際共同研究として実施されたものです。本研究では、脂肪由来幹細胞と天然由来多糖ナノゲルからなる多糖マイクロファイバーを融合したハイブリッドスフェロイドを構築しました。これにより、従来の細胞スフェロイドで課題となっていた内部壊死を抑制するとともに、構造安定性の向上、細胞生存率の改善、ならびに再生関連因子の分泌量の増加を確認しました。さらに、ラット嚥下関連筋損傷モデルへの移植により、筋再生が有意に促進されることを明らかにしました。本技術は、嚥下関連筋の機能障害に対する新たな再生医療戦略として期待されます。本研究成果は、2026 年 2 月 3 日にオランダ国の国際学術誌「*Biomaterials*」にオンライン掲載されました。



１．背景

嚥下機能は生命維持に不可欠な生理機能であり、加齢や外傷、頭頸部がんに対する放射線治療などにより障害されます。嚥下機能の低下は誤嚥性肺炎や低栄養を招き、生活の質を著しく損なう重大な要因です。とくに高齢者においては、誤嚥性肺炎は生命予後に大きく影響する深刻な合併症とされています。嚥下関連筋の再生治療として、間葉系幹細胞を用いた細胞治療が期待されていますが、移植後の細胞生存率の低さや生着不良により、十分な治療効果が得られないという課題がありました。

細胞凝集体であるスフェロイドは、平面培養細胞と比較して生体環境に近い三次元的な細胞間相互作用を維持できることから、幹細胞機能を高める手法として知られています。しかし、スフェロイド内部では酸素や栄養の供給が制限されやすく、中心部に壊死が生じるという問題がありました。本研究では、細胞サイズに制御したナノゲル材料を脂肪由来幹細胞（ADSC）スフェロイド内部に導入し、筋再生への応用を検討しました。ナノゲルを単なる足場材料としてではなく、細胞機能を引き出す「機能性マトリクス」として活用することで、細胞と材料が一体化したハイブリッドスフェロイドを構築し、その有効性を検証しました。

２．研究手法・成果

アクリロイル基を導入したコレステロール修飾プルラン（CHPA）から形成されるナノゲルを、チオール基を有するポリエチレングリコール（PEG）と水中で混合して架橋しました。さらに、凍結過程における相分離現象を利用して繊維状構造を形成し、凍結乾燥および超音波処理によって微細な繊維状断片へ加工しました。こうして得られたナノゲルマイクロファイバーフラグメント（NG-MF）を脂肪由来幹細胞（ADSC）と組み合わせ、細胞と材料が一体化した「ハイブリッドスフェロイド」を作製しました。

NG-MF を細胞間の構造スペーサーとして配置することで、スフェロイド内部の物理環境を制御し、細胞機能の向上を図りました。これらのスフェロイドについて、細胞生存性、幹細胞性、ならびにサイトカインや成長因子の分泌を介したパラクライン作用を評価しました。あわせて、スフェロイドの物理特性や酸素拡散に関するシミュレーション解析を行いました。

さらに、ラット嚥下関連筋損傷モデルを用いて機能評価を行い、ADSC 単離細胞液、ADSC のみからなるスフェロイド、ハイブリッドスフェロイドをそれぞれ移植した場合の筋再生効果を比較しました。筋組織の再生評価、筋電図による機能評価、ならびに蛍光標識を用いた移植細胞の分布解析を通じて、各手法の有効性を検証しました。

NG-MF の融合により、従来の ADSC のみのスフェロイドと比較して内部壊死が抑制され、その結果、スフェロイド全体の細胞生存率は 5 倍以上に増加しました。さらに、幹細胞性の維持が促進されるとともに、筋再生に関与するサイトカインや成長因子の分泌が増加し、周囲組織の再生を促すパラクライン効果が高まりました。加えて、酸素透過シミュレーションにより内部酸素供給の改善が示唆されました。また、物理特性評価から、ハイブリッドスフェロイドは適度な粘弾性を示し、細胞凝集体としての構造安定性が高まっていることが明らかとなりました。ラット嚥下関連筋損傷モデルにおいては、ADSC の単離細胞液および従来のスフェロイドと比較して、ハイブリッドスフェロイド移植群で筋線維の再生がより顕著に促進されました。さらに、移植細胞の生着率は 20%以上増加し、筋電図解析においても嚥下関連筋の収縮振幅が約 10%改善するなど、機能回復を示す所見が確認されました。

３．波及効果、今後の予定

本研究では、天然多糖からなるナノゲル材料を脂肪由来幹細胞スフェロイド内部に融合させた「ハイブリッド

スフェロイド」により、嚥下関連筋の再生が促進されることを示しました。本手法では、ナノゲル材料をスフェロイド内部の構造スペーサーとして機能させることで、幹細胞の生存性や機能発現が高まり、その結果として従来手法と比較して高い再生効果が得られる可能性が示唆されました。
本研究では嚥下関連筋の筋損傷に限定して効果を検証しましたが、本手法は全身の筋疾患、外傷後筋損傷、加齢性筋萎縮などへの応用も期待されます。また、筋組織に限らず、他の組織再生分野への展開も可能です。今回の結果は、移植細胞の機能を高める一つの有用な基盤技術として、今後の再生医療研究の発展に寄与することが期待されます。

４．研究プロジェクトについて

National Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC, Canada)
Grant No.: 247763, 252423
National Institutes of Health (NIH, United States)
Grant No.: R01DC018577, R01DC021461
McGill Regenerative Medicine (MRM) Internal Funding (Canada)
Society for Promotion of International Oto-Rhino-Laryngology, Japan
SODA TOYOJI SPIO Scholarship 2021
Grant No.: SS21002
Canada Research Chair Research Stipend (Canada)
受給者：N.Y.K. Li-Jessen, J. Li

＜用語解説＞

① **脂肪由来幹細胞（ADSC：Adipose-Derived Stem Cell）**
脂肪組織から採取される間葉系幹細胞。増殖能と分化能を持ち、サイトカインや成長因子を分泌することで組織再生を促す。骨髄由来幹細胞と比べて採取が容易である。

② **スフェロイド**
細胞を三次元的に自己凝集させた細胞塊。二次元培養よりも生体内に近い環境を再現できるが、中心部が低酸素状態になり壊死を起こしやすい課題がある。

③ **ナノゲル**
ナノメートルサイズの高分子ネットワークからなる微粒子状ゲル。本研究ではコレステロール修飾プルラン（CHPA）を架橋して作製した。

④ **パラクライン作用**
細胞が分泌するサイトカインや成長因子が周囲の細胞に作用し、組織修復や炎症制御を促す仕組み。

⑤ **サイトカイン**
細胞間情報伝達を担うタンパク質群。炎症制御や再生促進に重要な役割を果たす。

⑥ **筋電図（EMG）**
筋収縮時に発生する電気信号を測定する方法。筋機能回復の客観的評価に用いられる。

＜研究者のコメント＞

「嚥下は“食べる”という人間らしさの根幹を支える機能です。細胞だけでは乗り越えられなかった生着率の壁

を、材料との融合で突破できました。細胞と材料が協調すれば、再生医療はもっと強くなる。その可能性を示せたことが何よりの成果です。」（奥山 英晃）

＜論文タイトルと著者＞

タイトル：Click-crosslinked nanogels integrated into 3D stem cell spheroids enhance regenerative function for swallowing muscle repair（クリック架橋ナノゲルを組み込んだ三次元幹細胞スフェロイドによる嚥下筋再生機能の向上）

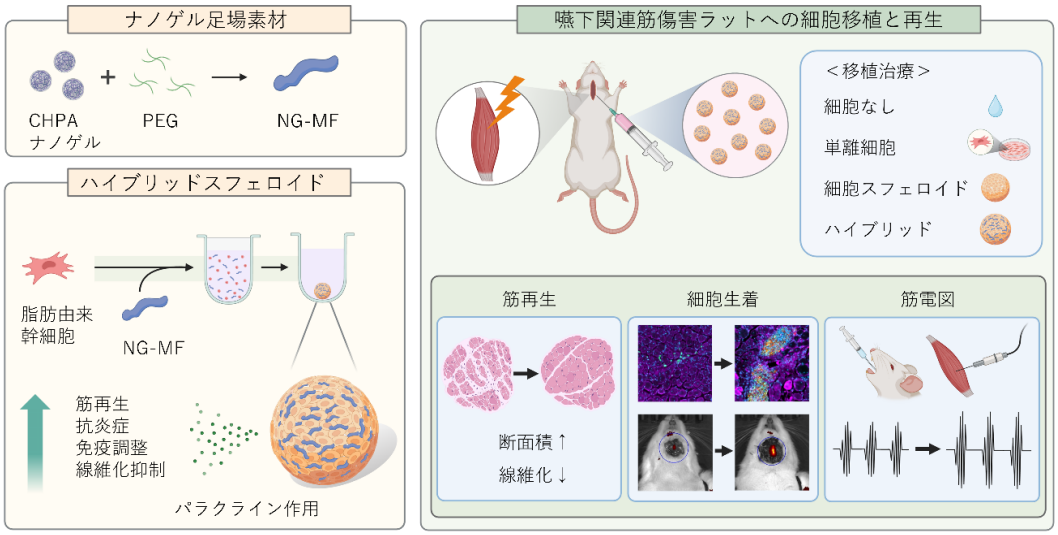
著者：Hideaki Okuyama, Mika Brown, Meghana Munipalle, Sara Nejati, Ran Huo, Hibiki Sakata, Ryosuke Mizuta, Yoshihiro Sasaki, Kazunari Akiyoshi, Hiroe Ohnishi, Yo Kishimoto, Koichi Omori, Jianyu Li, Luc Mongeau, Nicole Y.K. Li-Jessen

掲載誌： Biomaterials DOI： 10.1016/j.biomaterials.2026.124044

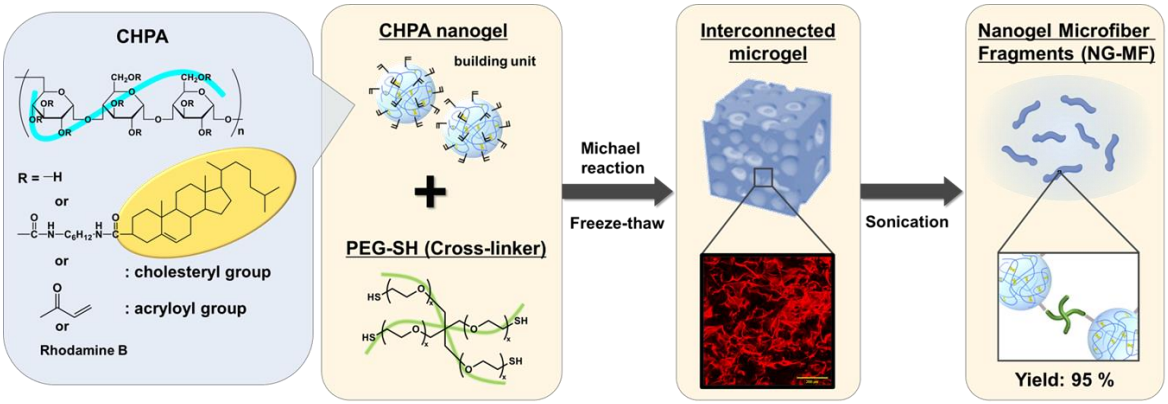
＜参考図表＞

図１．本研究の概要

ナノゲル素材から作製した線維状素材（ナノゲルファイバーフラグメント：NG-MF）を脂肪由来幹細胞と組み合わせ、三次元的なハイブリッドスフェロイドを構築した。培養実験において細胞機能の向上を確認したのち、ラット嚥下関連筋損傷モデルに移植したところ、細胞の定着および再生促進効果が高まり、筋組織の回復と機能改善が認められた。



（Created with BioRender.com）

図２．ナノゲルマイクロファイバーフラグメント（NG-MF）の作製過程

CHPA ナノゲルを PEG で架橋し、凍結過程を利用して繊維状構造を形成した。凍結乾燥および超音波処理により、微細な繊維状素材、ナノゲルマイクロファイバーフラグメント（NG-MF）を得た。