

2012. 05. 12
一ツ橋フォーラム(如水会館)

魚のうろこコラーゲンの不思議 化粧品・再生医療への応用

東京工業大学 大学院理工学研究科
田中 順三



目 次

- [I] 生物進化とうろこ
- [II] コラーゲンの科学
- [III] うろこコラーゲンの実用化
- [IV] 骨を再生する
- [V] 軟骨を治療する
- [VI] 水産養殖とさかなの活用

なぜ、うろこコラーゲンなのか？


[I] 安全・安心な素材

1) 人獣共通感染症がない





牛・豚由来素材: ウィルス人に感染する(BSEなど)

×



2) 宗教上の問題がない




・イスラム教圏(16億人): 豚の使用は禁忌

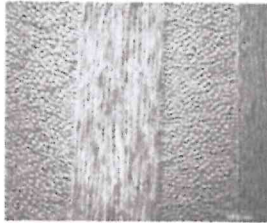
・ヒンズー教圏(10億人): 牛の使用は禁忌
(世界人口の40%に影響)

役立つ機能はあるか？
うろこコラーゲンに


① 目からウロコが落ちる ウロコから角膜を再建



魚類ウロコの内部構造



I型コラーゲンの
ナノ構造が類似



ヒトの角膜実質構造





② 私たちの歯と骨の起源

(人の歯は生え変わらない
骨は折れても治る)

(サメの歯は生え変わる)

(ウロコは再生する)

無脊椎類 (オオルトヒス記)

魚類 (サメ類 (アボニ記))

両生類 (カエル類 (アボニ記))

哺乳類 (ウシ類 (アボニ記))
人類 (アボニ記)

(無頸類の表皮) → (サメの歯・うろこ) → (両生類の歯・骨) →
そして、(哺乳類の歯・骨)に進化

骨を拡大する

海面骨

皮質骨

骨膜

骨髓腔

関節軟骨

オステオン

ハーバース管

コラーゲン繊維

アパタイト結晶 (長さ20~40nm)

(アパタイト: Ca-PO₄)

生体中のコラーゲン

うろこ・骨・目・皮ふなどの大本

コラーゲンマトリックス ミリメートル

(抽出)

(線維化)

300nm

1.5nm

コラーゲン分子

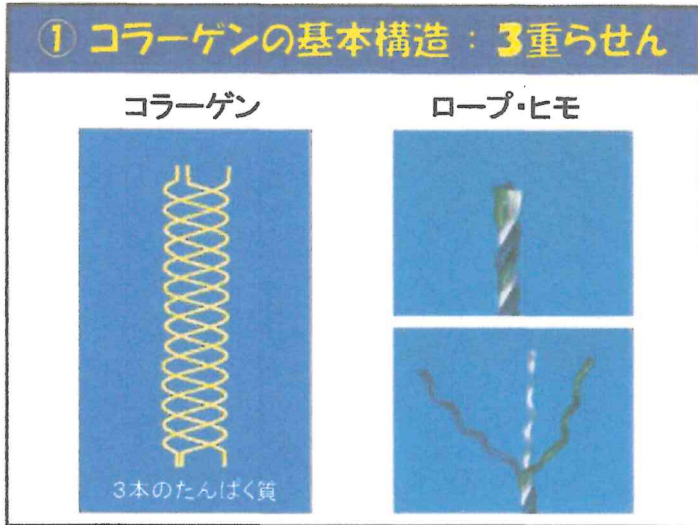
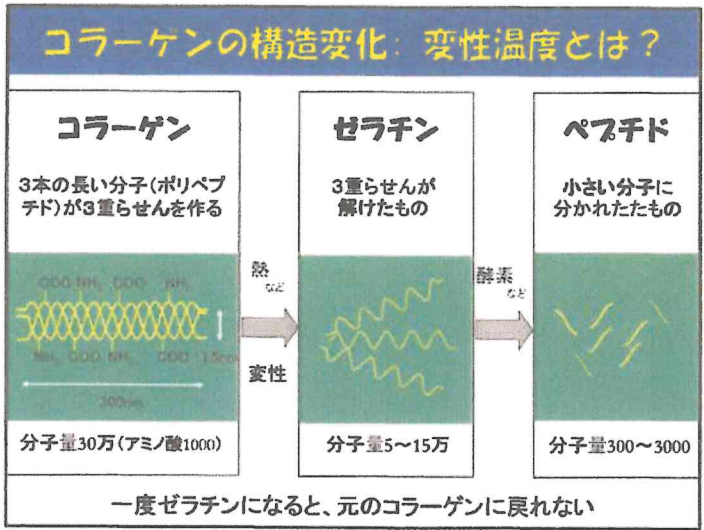
ナノメートル (1/1,000,000mm)

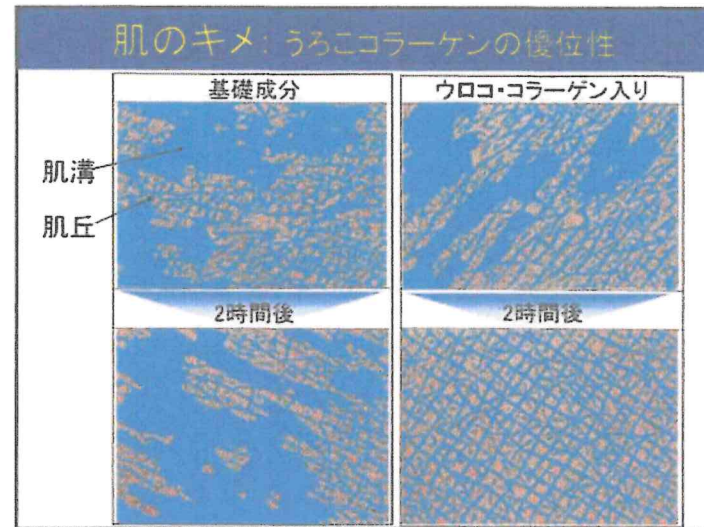
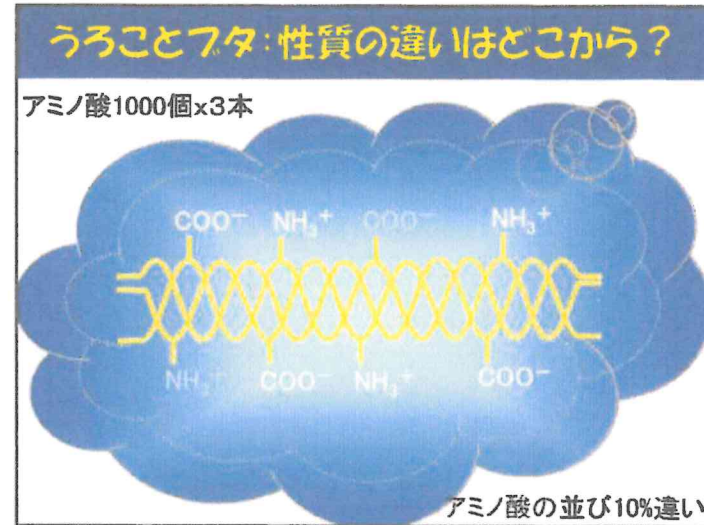
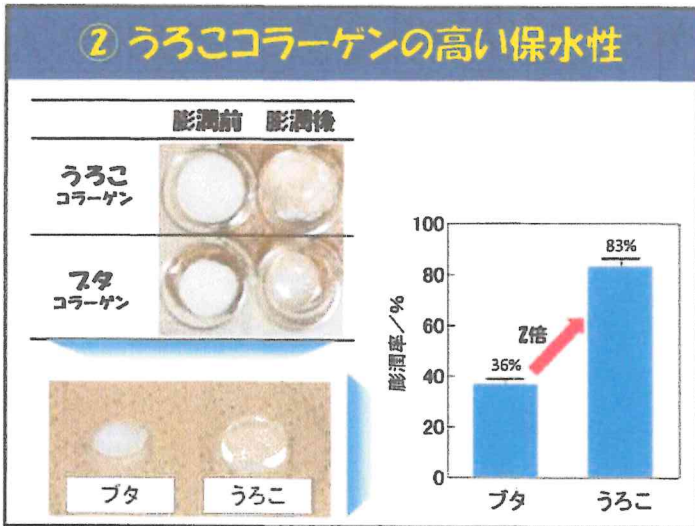
コラーゲン分子が規則正しく配列する

コラーゲン線維

マイクロメートル (1/1,000mm)

[II] コラーゲンの科学





③ コラーゲンは自発的にならぶ

自己組織化

コラーゲン分子(溶液)
(酸性水溶液)

コラーゲン線維
(中性水溶液、高塩濃度溶液)

コラーゲン分子が規則正しく並ぶ

乾燥すると繊維が布のようになる

電子顕微鏡で
拡大してみる

不織布 コラーゲン変性温度:最大75℃

④ うろこコラーゲンは細胞を元気にする

高い細胞接着性

細胞は、うろこコラーゲンに長期間、
強固に接着して、活性を維持する。

うろこコラーゲンからできた骨再生材料

動物実験 (家兎)

高強度人工骨
一東工大

移植後1週

3週後
北大医学部

うろこコラーゲン複合体
骨を再生する (3ヶ月<7ヶ月)

[Ⅲ] うろこコラーゲンの実用化

① コラーゲンの素材



高度精製品
(低エンドトキシンなど)

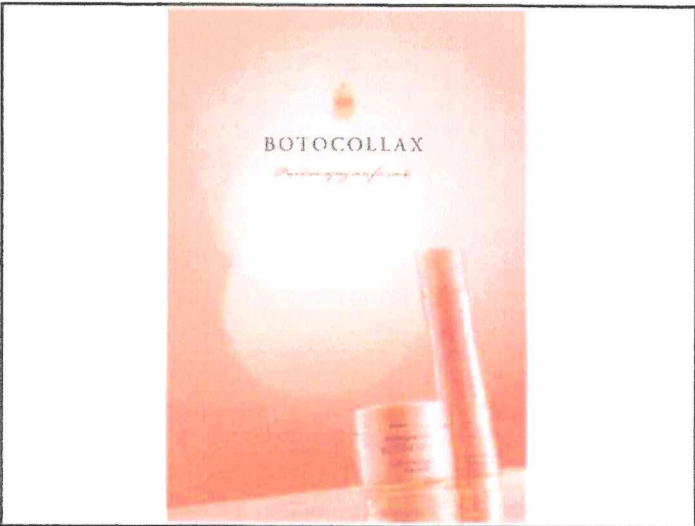
凍結乾燥体

各種加工品
(繊維薄膜、多孔体等)

② 化粧品への応用: 高い保水性



Mishry
クリスタル
ローション
㈱ 高文堂



BOTO-COLLAX
Beauty collagen

[IV] 骨を再生する

**骨粗しょう症（整形外科）
顎提挙上（歯科領域）**

人工股関節の役割と問題点

変形性関節症 関節リウマチ 人工関節 再生医療 痛くなく歩ける 一生運、安心

体内で骨のできるメカニズム

骨の代謝:リモデリング

①破骨細胞が古い骨をとかす ②小さい骨芽細胞が骨をつくる

アパタイト/コラーゲン自己組織化(TEM像)

骨によく似た構造
アパタイト(c軸)とコラーゲンが配向

HAp/Col複合体 アパタイトのc軸

アパタイト/コラーゲン複合体を成形する



① マクロ構造:
血管・細胞が侵入しやすい構造

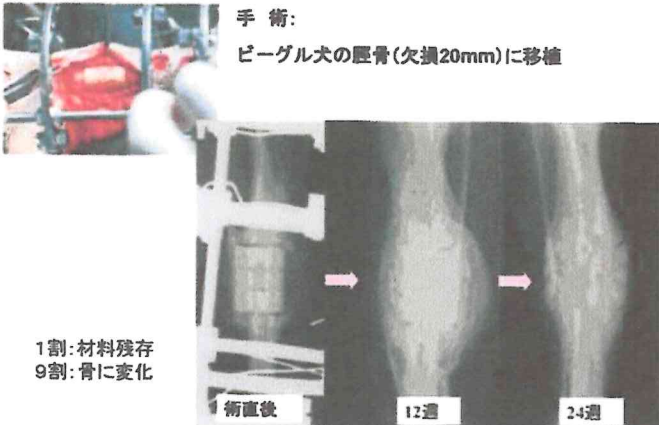
② ナノ構造:
骨と同じ構造細胞が接着する



緻密体

アパタイト/コラーゲン：骨の再生 (レントゲン観察)

手術:
ビーグル犬の脛骨(欠損20mm)に移植

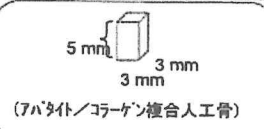


1割: 材料残存
9割: 骨に変化

術直後 12週 24週

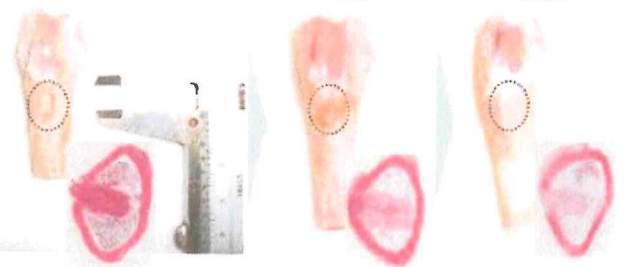
うさぎに移植

(ウサギ大腿骨への埋植)



5 mm 3 mm 3 mm
(アパタイト/コラーゲン複合人工骨)

1週後 2週後 3週後

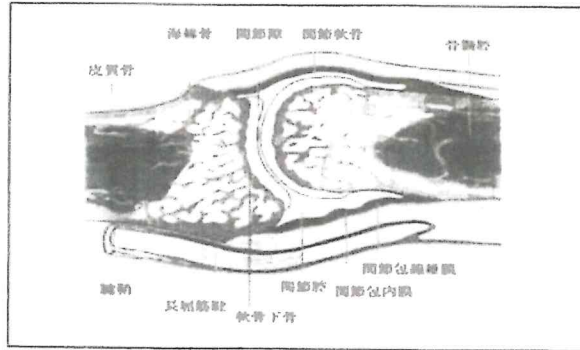


ウロコ・コラーゲンはブタより速く治癒する。

[V] 軟骨を再生する

変形性関節症・リウマチ (免疫疾患)
耳介軟骨・鼻軟骨の再建

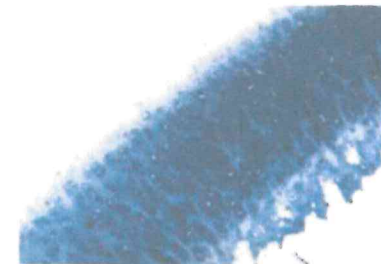
ひざ関節の構造



軟骨: 骨とまったく違う構造・組成をもつ
細胞外基質 + 細胞(血管がない、細胞は生体内から来ない)

軟骨組織の成分と構造

- アパタイト / 多糖類 / コラーゲン複合材料 -



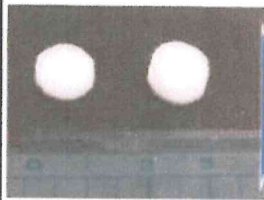
ラットの正常軟骨組織

軟骨を再生する方法

コラーゲンの多孔体

細胞培養して移植

12週後に軟骨再建



移植後3ヶ月で、軟骨が再生し、もとの軟骨と一体化する

RWVを用いた回転培養・軟骨再生

RWV(回転培養)

大きく均質な軟骨を構築



