

# 折り紙のバイオ

## ——医療への応用——

Bio-origami Engineering : Applications in Medical Field

繁富（栗林）香織

### Abstract

私たち日本人が小さい頃から慣れ親しんでいる折り紙は、近年、工学分野をはじめとして様々な分野に応用されている。特に医療や再生医療への応用は、微細加工技術、3D プリンティング技術との組合せにより、目覚ましく発展してきている。iPS 細胞などを用いた再生医療においては、細胞で狙った立体構造を安価に大量に作る必要がある。そこで、細胞を折り紙のように折ることで簡単に立体構造を構築することができると考えた。本稿では、筆者がこれまで取り組んできた折り紙技術を用いた医療器具や再生医療への応用に向けた研究について紹介する。

キーワード：バイオ折り紙工学、バイオメムス、再生医療、細胞培養

## 1. はじめに

折り紙は、日本伝統の遊びの一つで、折り紙というところ、朝顔や船などの簡単な折り紙を思い浮かべる人が多いのではないだろうか。最近では、折り紙の山折り・谷折りの折りパターンを工夫することで、複雑な形状の作品を1枚の紙から作製できるようになってきている。複雑な形状は、伝統的な折り紙の折りの技術と折りパターンの幾何学的な計算とコンピュータによるシミュレーション技術の融合によって達成されたものである。近年、折り紙の折り畳み技術は、数学、情報科学、材料工学、構造工学、建築、デザインなど様々な分野において、「折紙工学-Origami Engineering」として、国内外で盛んに研究が行われるようになってきている<sup>(1)~(6)</sup>。医療や再生医療への応用も、微細加工技術や3D プリンティング技術との組合せにより、目覚ましく発展してきている<sup>(7)~(9)</sup>。

折り紙の折り畳みの代表的な特長は、折ることで、簡単に1枚の基板（二次元形状）から立体（三次元形状）が作り出せること、立体的な形状をコンパクトに折り畳

み収納できることである。これらの特長を生かし、折り畳み技術の応用を目指した研究・開発も行われている。代表例として、宇宙で使用するアンテナや太陽パネルのデザインへの応用である。「ミウラ折り」と呼ばれる折りパターンを利用したアンテナや太陽パネルは、ロケット内では小さく畳まって収納され、宇宙空間内では簡単に展開できる構造になっている<sup>(4)</sup>。自然界の中の折り畳み構造から効率的な収納を学ぼうとするバイオミメティックの研究も行われている<sup>(5),(6)</sup>。植物は、春になり暖かくなると、小さなつぼみに折り畳まれていた葉が成長し始め、最終的には大きな平面へと展開する。このような自然界で工夫されている折り畳みを利用することで、より効率的に収納できる構造物を作製することができるのではないかと考えられている。

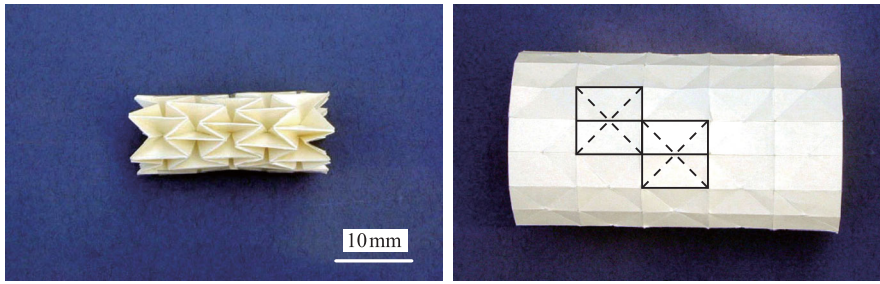
本稿では、筆者がこれまで行ってきた折紙工学の医療分野への応用研究に関して、特に、ステントグラフトという医療器具への応用と、細胞の立体構造を作製し、再生医療に応用する研究に関して紹介したいと思う。私たち日本人が親しんできた折り紙が医療分野に応用できることを知って頂けたら幸いである。

## 2. 折り紙の医療への応用

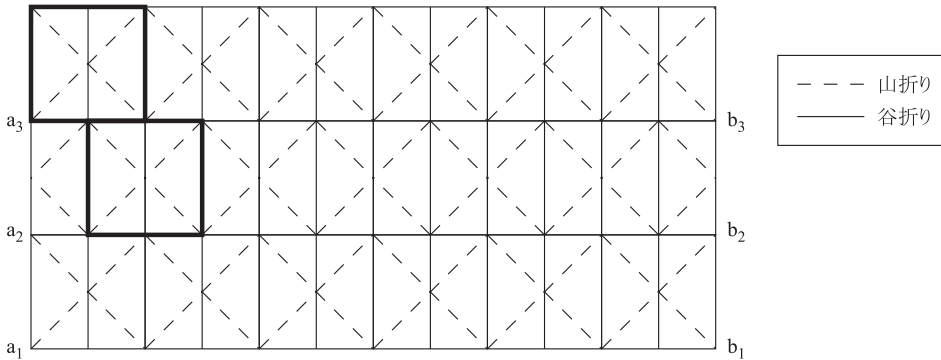
### 2.1 ステントグラフトへの応用

折り紙の医療器具への応用として、動脈硬化で詰まっ

繁富（栗林）香織 北海道大学高等教育推進機構  
E-mail kaorik@ist.hokudai.ac.jp  
Kaori KURIBAYASHI-SHIGETOMI, Nonmember (Institute for the Advancement of Higher Education, Hokkaido University, Sapporo-shi, 060-0814 Japan).  
電子情報通信学会誌 Vol.102 No.4 pp.335-341 2019年4月  
©電子情報通信学会 2019



(a) 紙モデル



(b) 折りパターン

図1 折り紙ステントグラフトの紙モデルと折りパターンの詳細 a-bをつなぎ合わせて円筒形を作製する。

た血管を広げたり、動脈瘤により弱った血管の破裂を防ぐ治療に用いられるステントグラフトについて紹介する。

ステントグラフトは、一般的に、ステント（メッシュ状のチューブ）の外に医療用の布（グラフト）を被覆したものである。近年、動脈硬化、動脈瘤等の治療では、肉体的負担の少ない治療として、足の付け根に鍵穴ほどの穴を開け、カテーテルを用いて、ステントやステントグラフトを体内に挿入し狭さく箇所を選び血管を拡張させ血流等を確保したり、弱っている血管を保護する治療が行われている<sup>(10)</sup>。しかしながら、これまでのステントグラフトでは、ステントとグラフトの展開過程が異なり、展開時に、グラフトが破壊されてしまう問題が指摘されてきた<sup>(11)</sup>。このような問題点を解決するため、筆者は、ステントとグラフトを一体化させた円筒チューブ状の新しいタイプのステントグラフトを考案し「折り紙ステントグラフト」と名付けた（図1）<sup>(7)</sup>。図1のように、山、谷の折りパターンを円筒チューブに付けることで、特に直径を小さくするように折り畳むことができ、ステントグラフトを体内に簡単に挿入することができるようにした。この折りパターンは、「パイナップルパターン」、「ナマコ」、「マジックボール」という名前で知られている三角形のユニットを基本とする折りパターンを応用した。

## 2.2 折り紙ステントグラフトの作製法

折り紙ステントグラフトは、TiNi系形状記憶合金のシートを用いて試作した。形状記憶合金はこれまでのステントグラフトに用いられている材料であり、体温で自己展開することができる利点がある。ケミカルエッチング法を用いて、形状記憶合金のシートの両面に山折り・谷折りの折り畳みパターンの形成を作製する<sup>(7)</sup>。その後、ステントグラフトの形状回復温度が体温と同じ程度になるように、更に、その回復温度で、ステントグラフトが円筒形に戻ることができるように形状を記憶させるため、熱処理（773 K、40時間）を行った。作製された折り紙ステントグラフトの直径は、大動脈瘤等の治療に用いるものと同程度（25～30 mm）になるようにした。

試作したステントグラフトをカテーテルを模擬したアクリルチューブに折り畳み、体温で自己展開の様子を観察した（図2）。作製した折り紙ステントグラフト（展開径：25.4 mm）は、カテーテルを模擬した直径13 mmのアクリルチューブに折り畳まれた後、大動脈を模擬した直径25 mmのアクリルチューブに簡単に押し出すことができた（図2(a), (b)）。その後、形状記憶効果により、ステントグラフトは次第に展開した（図2(c)～(i)）。ステントグラフトは、アクリルチューブから押し出され、ステントグラフトの直径はまず弾性により拡張する。その後、形状記憶効果により、次第に拡張

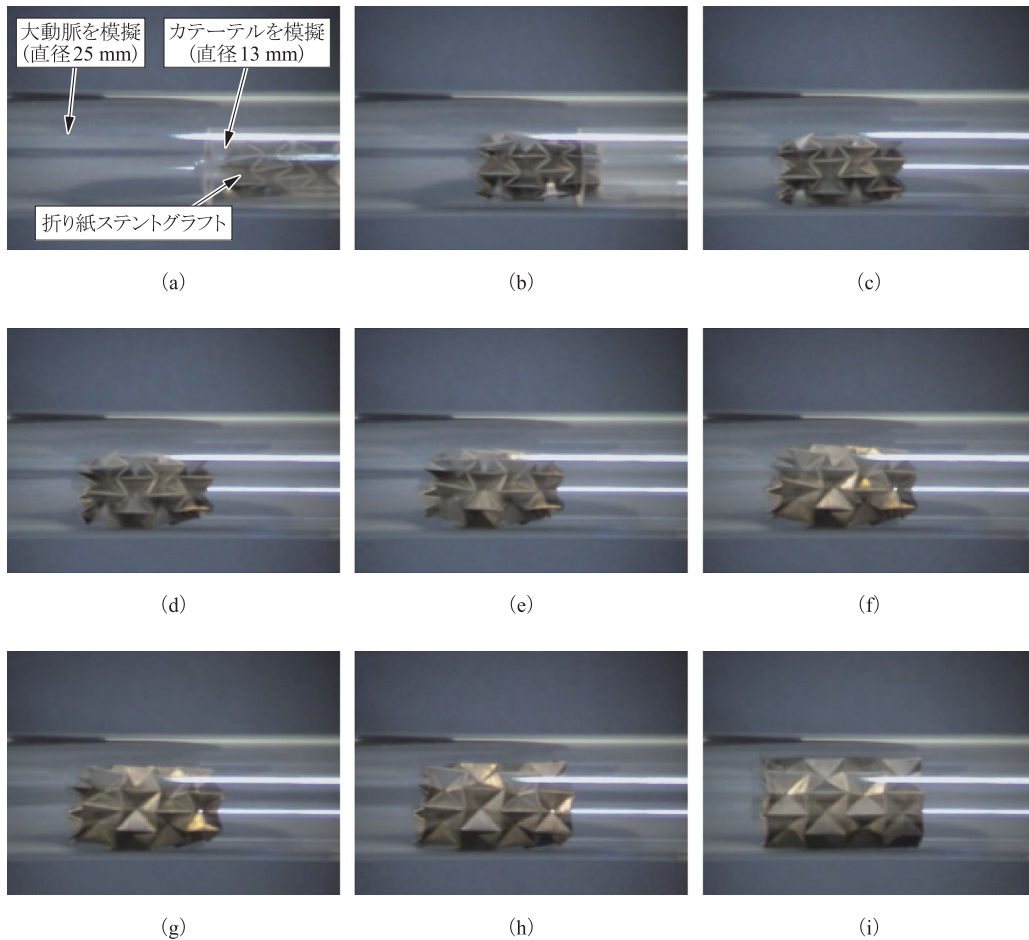


図2 形状記憶合金で作製された折り紙ステントグラフトが体温で広がっていく様子

し、ステントグラフトの最終展開直径は、約 22 mm になった。最終直径は、折り畳む前の直径の約 90% だった。元の直径に完全に戻らないのは、折り畳んだ際に、折り目のひずみが、本研究で使用したシートの形状記憶が可能な最大ひずみ値 3%<sup>(12)</sup> を超えたためだと考えられる。今後、折り畳みパターンの改善やエッチングの深さや折り目幅を調節するなどの工夫が必要である。本研究では、形状記憶合金シートを用いて、ステントとグラフトが一体になった新しいタイプの自己展開型ステントグラフトを作製した。形状記憶合金と折り紙の折りパターンによる自己展開構造を組み合わせた医療器具の開発は、今後、血管内手術や内視鏡手術といった低侵襲治療技術の進歩を支える重要な技術になると考えられる。デザインや素材は異なるが、この折り紙ステントグラフトから発展して作られたステントグラフトは、現在、英国で臨床応用に進んでいる。

これまで紹介した「折り紙ステントグラフト」では、折り紙の小さく折り畳むことができるという特長を用いた。一方、次に紹介する「細胞折り紙」は、折り紙の“折る”ことで、簡単に平面から立体構造を作製できる特長を利用し、二次平面上に培養された細胞を折り紙の

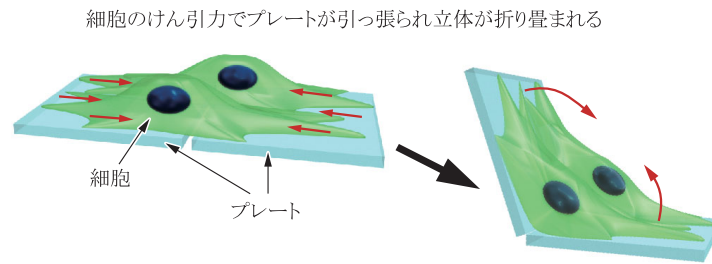
ように折り、細胞の立体構造を作製し、再生医療に応用しようというものである。

### 3. 折り紙の折り畳み技術の再生医療への応用

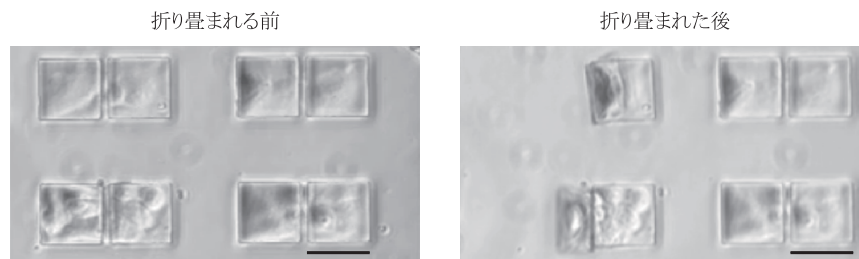
#### 3.1 折り紙で再生医療とは

再生医療とは、事故や病気によって失われた身体の細胞、組織や臓器の再生や機能回復を目的とした医療である。義手、義足、人工関節などの人工の材料で作られたものを用いた治療や、皮膚移植、臓器移植といった治療がこれまでの広い意味での再生医療として挙げられる。人工材料や臓器の移植による拒絶反応をなくすることができるように、今後は、自分の細胞を使い組織や臓器などの再生や機能回復を補う治療が行われるようになると考えられている。細胞は通常培養すると平面状になる。しかしながらより生体に近い環境にするためには、細胞を立体的に培養し三次元的な組織を人工的に構築する技術が必要である。そこで、細胞の三次元の立体構造をいかに簡単に構築するかが課題であった。

そこで、筆者は、簡単に立体的構造を作製する手法として、これまでのように平面上に培養された細胞を折る



(a) 細胞折り紙技術の概略図



(b) マイクロプレートが細胞のけん引力により折り畳まれる様子

図3 細胞折り紙技術 (スケールバー: 50  $\mu\text{m}$ )

ことにより、立体構造を作製できないかと考えた。私たちの体の中には、食道、血管や肺胞などの中空の構造がたくさんあり、このような中空の構造は、折り紙が得意とする形である。

### 3.2 細胞折り紙—細胞のけん引力を用いた立体構造の作製—

細胞のような小さな立体構造を折るためには、構造を折り畳むための駆動源が重要である。従来のマイクロサイズの構造を折り畳む技術では、折り畳む駆動源として熱場、電界、磁界、光などを用いて、マイクロサイズのプレートを立ち上げるにより、小さな立体構造を組み立ててきた<sup>(13)~(15)</sup>。しかしながら、これらの駆動源では、細胞にダメージを与えてしまう問題があった。筆者は、細胞に影響がない生体に適応な折り畳みの駆動力として、細胞自身が持っているけん引力を用いることを考えた。細胞には、形状を維持したり体内を移動するために、細胞の内部には縮まろうとするけん引力が働いている。

そこで、細胞を隣り合ったマイクロプレートにまたがるように選択的に培養し、細胞がプレート上に広がった時点で、プレートを基板から剥がすことができれば、細胞のけん引力によりプレートが折り畳まれると考え(図3(a))、細胞のけん引力と折り紙の折り畳み技術、そしてMEMS (Micro ElectroMechanical System) の微細加工技術を組み合わせて、細胞の三次元立体構造を作製する「細胞折り紙」技術を確立した<sup>(9)</sup>。

### 3.3 マイクロプレートの作製と折り畳み法

微細加工技術によりガラス基板上にマイクロプレートを作製した<sup>(9)</sup>。マイクロプレート上に細胞が選択的に培養されるように、細胞接着因子であるフィブロネクチン(FN)をプレート上にコートし、プレート以外のガラス部分には、細胞・たん白質の接着を阻害するMPC (2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン) ポリマー<sup>(16)</sup>をコートした。更に、マイクロプレートがガラス基板から剥がれやすくするために、マイクロプレート下に犠牲層として、細胞の培養温度下(37 $^{\circ}\text{C}$ )で溶けるゼラチン層や酵素で溶けるアルギン酸をコートした。

### 3.4 様々な形状の細胞の立体構造の作製

大きさ50  $\mu\text{m}$   $\times$  50  $\mu\text{m}$  の隣接するマイクロプレート上に二つのマイクロプレートがけん引力で畳まれる様子を図3(b)に示す。プレートは基板から剥がれるとすぐにけん引力によりプレートが引き寄せられ、その後持ち上げられ折り畳まれた。

同様に、マイクロプレートの形状と配置を変えることにより、細胞から成る立方体、正十二面体を作製することに成功した(図4(a), (b))。プレートを平行四辺形にしてひも状に連ねて端からプレートが剥がれることでらせん状に巻き上がり円筒の構造を作製することができた(図4(c))。筒の直径は、プレートの大きさや形状を変えることで簡単に変わることができる。正常ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC: Normal Human Umbilical Vein Endothelial Cells)を用いて、人工血管のような構造も作製することができた。

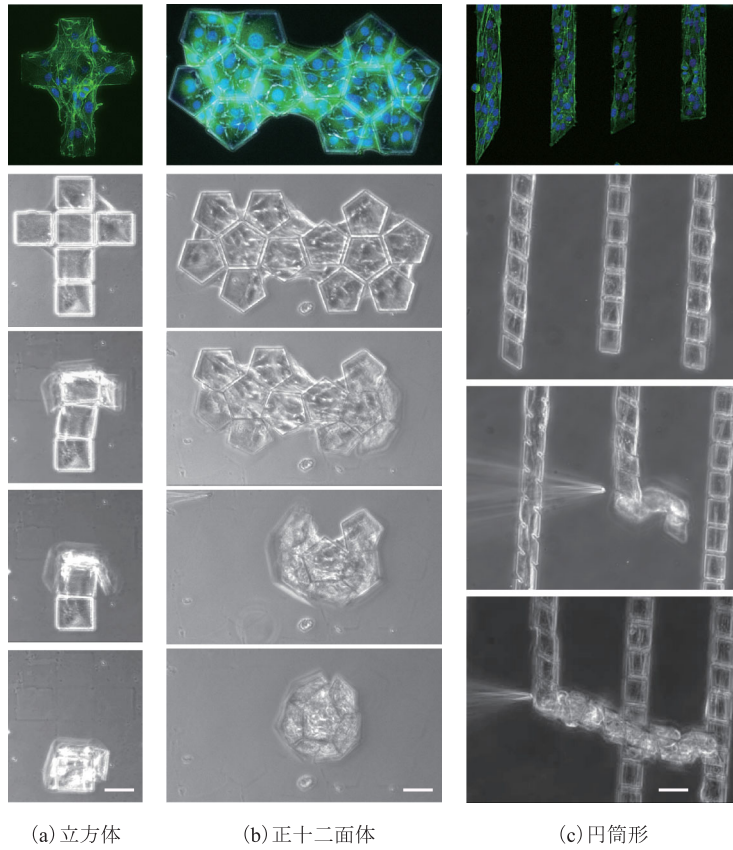
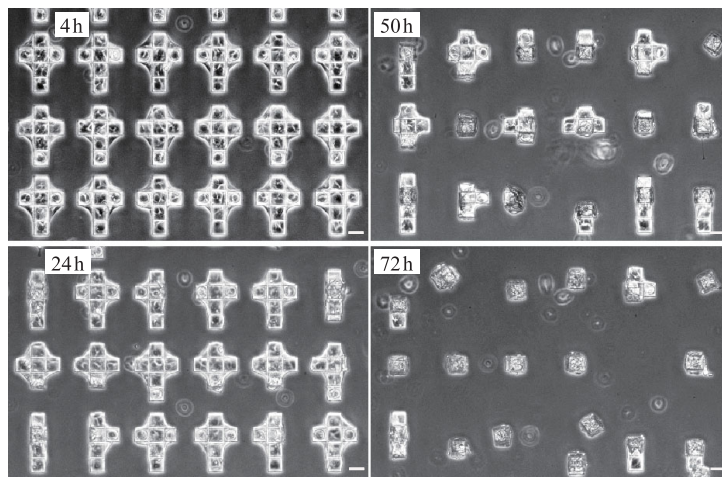
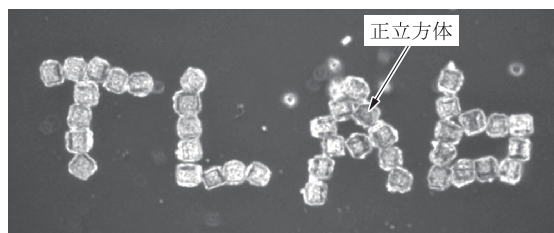


図4 細胞折り紙技術を用いて立体構造が作製される様子 (スケールバー: 50  $\mu\text{m}$ )

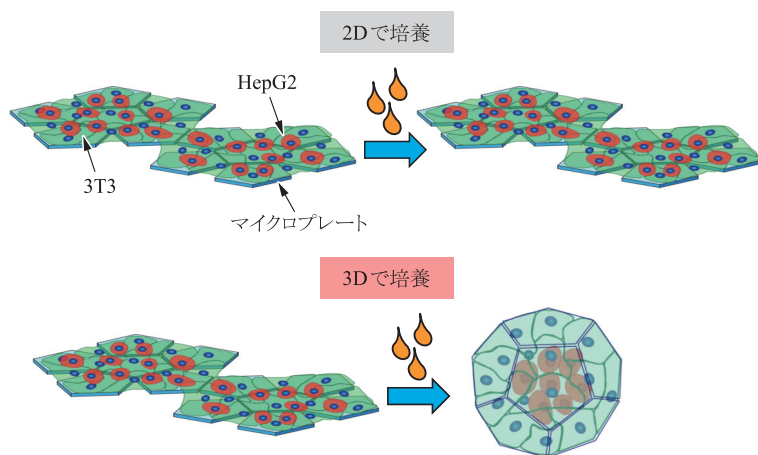


(a) 一度に多数の立方体がプレートが折り畳まれ立方体ができる様子

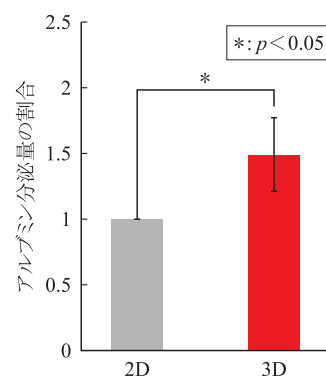


(b) 細胞の立体構造をブロックのように組み立て更に大きな構造体を作製

図5 細胞折り紙技術を用いた立体構造の作製 (スケールバー: 50  $\mu\text{m}$ )



(a) 多種細胞 (3T3-繊維芽細胞とHepG2-ヒト肝がん細胞) を平面 (2D) と立体的 (3D) で培養する模式図



(b) 培養七日後のアルブミン分泌量の割合

図6 細胞機能 2Dで培養した場合に比べて3Dに培養した場合、HepG2による生成されるアルブミン量が増加していることが分かった(b).

一度に大量の立体構造体を作製することに成功している。細胞のけん引力で、自動的に数千もの立体構造 (1,200 立体構造/cm<sup>2</sup>) を同時に折り畳むことができた (図5(a))。作製された細胞の立体構造では、細胞はプレートに包まれていることから、細胞にダメージなく、立体構造を移動することが可能である。図5(b)は、マニピュレータを用いて、作製された立体構造を並べたものである。同様に、立体構造を積み重ねることも簡単に行うことができる。よって、細胞の立体構造を「部品」として扱い、組み立てることで、より大きな構造体を作製することも可能である。

最新の研究結果では、単一の細胞だけではなく、より生体の環境に近い多種細胞の三次元立体構造を作製することに成功した。更に、二次平面状 (2D) で培養した場合に比べて、三次元 (3D) で培養した場合は、アルブミン生成量が1.5倍になっており細胞機能が向上していることを確認した (図6)<sup>(17)</sup>。

### 3.5 細胞折り紙技術の今後

iPS細胞などを用いた再生医療においては、細胞で狙った立体構造を安価に大量に作る必要がある。その手法と本稿で紹介した「細胞折り紙」技術が応用可能だと考えている。細胞折り紙の技術を用いることで、管や袋構造など、体内にあるような中空の細胞組織を簡単に作製することが可能である。

細胞折り紙技術は、一つ一つの細胞を自在に折り曲げ、細胞の形を立体的に制御することが可能であり、細胞の変形に応じた細胞の状態と機能を一細胞レベルで調べることができると考えている。細胞の形は体内の細胞の状態や機能と密接に関わっており、これらの関係を解

明する新たな細胞生物学的な実験が行える可能性があると考えている。

折り紙には数多くの展開図があり、その中から「細胞から見て良い展開図」を定量的に評価する指標が必要であり、計算折り紙の手法が有望であると考えている。

## 4. おわりに

本稿では、日本の伝統の折り紙の折り畳み技術の応用として、折り紙ステントグラフトと細胞折り紙技術を紹介させて頂いた。日本では、折り紙というと子供の遊びのイメージが強く、アカデミックで折り紙という言葉を使うことを敬遠していたが、海外に目を向けると、米国、欧州においては、Origami Engineering の分野に数十億円予算がついており、様々な分野への応用研究が行われている。DNAを用いたナノサイズの折り紙ロボットの研究も盛んに行われている<sup>(18),(19)</sup>。「DNA折り紙」と言われる技術を用いて、ナノサイズの折り紙の箱 (カプセル) の中に薬品を格納し、必要なときにカプセルを開けることができるDNA折り紙ロボットが開発されている。このロボットには鍵がついていて、特定の分子と出会ったときのみ、鍵がほどけて中に格納されていた薬品が放出される仕組みになっている。白血病細胞の表面にある分子に反応して鍵が外れるDNA折り紙ロボットを設計し、中に白血病細胞を破壊する薬品を入れ、数百万に複製したロボットを白血病患者の体内に注入したところ、三日後には白血病細胞の半分を破壊し、正常な細胞には影響がないことが報告されている。標的細胞だけを狙い、より効果的に、しかも副作用を抑えて病気に立ち向かうことができるスマートな医薬品への応

用が期待されている。折り紙の医療分野への展開はますます拡大されると考えられる。

## 文 献

- (1) T. Tachi, "Origamizing polyhedral surfaces," IEEE Trans. Vis. Comput. Graphics, vol. 16, no. 2, pp. 298-311, 2010.
- (2) Z. Merali, "'Origami engineer' flexes to create stronger, more agile materials," Science, vol. 332, no. 6036, pp. 1376-1377, 2011.
- (3) 野島武敏, 萩原一郎, 折紙の数理とその応用, 共立出版, 2012.
- (4) K. Miura, "Concepts of deployable space structures," Int. J. Space Struct., vol. 8, no. 1-2, pp. 3-16, 1993.
- (5) H. Kobayashi, M. Daimaruya, and J.F.V. Vincent, "Folding and unfolding of tree leaves with corrugation creases," Theoretical and Applied Mechanics, vol. 50, pp. 81-89, 2002.
- (6) 小林秀敏, 臺丸谷政志, 栗林香織, "フキの葉の脈系パターンとその力学的寄与," 材料, vol. 49, no. 12, pp. 1318-1323, 2000.
- (7) K. Kuribayashi, K. Tsuchiya, Z. You, D. Tomus, M. Umemoto, T. Ito, and M. Sasaki, "Self-deployable origami stent grafts as a biomedical application of Ni-rich TiNi shape memory alloy foil," Mater. Sci. Eng., vol. A419, no. 1-2, pp. 131-137, 2006.
- (8) A. Azam, K.E. Laflin, M. Jamal, R. Fernandes, and D.H. Gracias, "Self-folding micropatterned polymeric containers," Biomed. Microdevices, vol. 13, no. 1, pp. 51-58, 2011.
- (9) K. Kuribayashi-Shigetomi, H. Onoe, and S. Takeuchi, "Cell origami : Self-folding of three-dimensional cell-laden microstructures driven by cell traction force," PLoS One, vol. 7, no. 12, pp. e51085, 2012.
- (10) B.L. Dolmatch and U. Blum, Stent-Grafts/current clinical practice, Thieme, 2000.
- (11) T. Jacobs, J. Won, E. Gravereaux, P. Faries, N. Morrissey, V. Teodorescu, L. Hollier, and M. Marin, "Mechanical failure of prosthetic human implants : A 10-year experience with aortic stent graft devices," J. Vasc. Surg., vol. 37, no. 1, pp. 16-26, 2003.
- (12) D. Tomus, K. Tsuchiya, M. Inuzuka, M. Sasaki, D. Imai, T. Ohmori, and M. Umemoto, "Fabrication of shape memory TiNi foils via Ti/Ni ultrafine laminates," Scr. Mater., vol. 48, no. 5, pp. 489-494, 2003.
- (13) P.W. Green, R.R.A. Syms, and E.M. Yeatman, "Demonstration of three-dimensional microstructure self-assembly," J. Microelectromech. Syst., vol. 4, no. 4, pp. 170-176, 1995.
- (14) E. Iwase and I. Shimoyama, "A design method for out-of-plane structures by multi-step magnetic self-assembly," Sens. Actuators, vol. A127, no. 2, pp. 310-315, 2006.
- (15) T.G. Leong, C.L. Randall, B.R. Benson, A.M. Zarafshar, and D.H. Gracias, "Self-loading lithographically structured microcontainers : 3D patterned, mobile microwells," Lab Chip, vol. 8, no. 10, pp. 1621-1624, 2008.
- (16) K. Ishihara, Y. Iwasaki, S. Ebihara, Y. Shindo, and N. Nakabayashi, "Photoinduced graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on polyethylene membrane surface for obtaining blood cell adhesion resistance," Colloids Surf., vol. B18, no. 3-4, pp. 325-335, 2000.
- (17) Q. He, T. Okajima, H. Onoe, A. Subagyo, K. Sueoka, and K. Kuribayashi-Shigetomi, "Origami-based self-folding of co-cultured NIH/3T3 and HepG2 cells into 3D microstructures," Scientific Reports, vol. 8, no. 4556, 2018.
- (18) P.W.K. Rothmund, "Folding DNA to create nanoscale shape and pattern," Nature, vol. 440, pp. 297-302, 2006.
- (19) S.M. Douglas, I. Bachelet, and G.M. Church, "A logic-gated nanorobot for targeted transport of molecular payloads," Science, vol. 335, no. 6070, pp. 831-834, 2012.

(平成 30 年 11 月 17 日受付 平成 30 年 11 月 28 日最終受付)



しげとみ くりばやし かおり  
繁富 (栗林) 香織

平 16 英国オックスフォード大・エンジニアリングサイエンス博士課程了 (D. Phil)。同年東大生産技術研究所博士研究員。平 19 JSPS (SPD)。現在, 北大高等教育推進機構特任准教授。Bio-MEMS, Bio-Origami Engineering が専門。平 25 "25 Women in Robotics you need to know about 2013", 平 26 Young Faculty Presentation, IEEE Engineering in Medicine & Biology Society など。