

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料  
〔平成31年度（2019年度）研究進捗評価用〕

平成28年度採択分  
平成31年3月12日現在

次世代三次元組織培養を実現する細胞ファイバ工学の創成

Establishment of Cell Fiber Engineering  
For Next Generation of 3D Tissue Culture



課題番号：16H06329

竹内 昌治 (TAKEUCHI SHOJI)

東京大学・生産技術研究所・教授

研究の概要

三次元組織構築および長期培養技術として、申請者が開発した「細胞ファイバ技術」において、細胞ファイバの形成機構や組織特性の理解を深め、基礎生物学、薬理、細胞治療分野の基盤技術として展開することで、「細胞ファイバ工学」なる学術体系を確立する。これにより、工学、生物学、医薬など異分野融合の学際領域が拓かれ、生体医工学関連産業の創出が期待できる。

研究分野：ナノ・マイクロ科学、組織工学

キーワード：マイクロデバイス、細胞ファイバ技術、三次元組織、臓器チップ、移植

1. 研究開始当初の背景

体外で三次元組織を形成する技術は、創薬のための疾患モデルや再生医療に加え、細胞・組織を使った環境センサ、ソフトバイオアクチュエータ、培養肉など、幅広く価値が見いだされている。そのためマイクロデバイス技術を利用した三次元組織の高速形成技術に関する研究が世界中で進められているが、特に申請者が開発した「細胞ファイバ技術」は、紐状の三次元組織構築が可能な世界初の技術であり、組織工学の新たな基盤技術として注目されている(**Nature Materials, 2013**)。すでに、細胞ファイバを用いた三次元高次構造の形成や、細胞治療のための移植片としての応用可能性を示す初期的な実証実験に成功しているが、本技術が広く一般的な工学技術として発展するためには、ファイバ形成機構を詳細に理解し、再現性高くファイバを作製可能にすることや、作製した細胞ファイバの基礎的な生物学特性（形態や機能）について深い知見を得ることが求められている。それにより、基礎生物学や創薬、細胞治療分野の幅広いユーザが躊躇なく使える技術として発展させる必要がある。

2. 研究の目的

これまでの細胞ファイバ技術を用いた研究をさらに深化させ、細胞組織工学の新たな技術基盤の確立を目的とする。そのために、流体デバイスによるファイバ形成機構の解明、および汎用性・再現性の高いファイバ作製法の確立を行う。さらに、ファイバ内で構築した三次元組織の形態と機能を体系的に

理解し、最適な培養法を確立することで、本技術を、三次元組織を用いた基礎生物学、薬理、細胞治療分野への基盤技術として展開する。これにより、基礎から応用までの一連の流れを明らかにした「細胞ファイバ工学」なる学術体系の創出を目指す。

3. 研究の方法

以下の3つの研究項目を実施することで、細胞ファイバ技術の体系的理解を推進する。

**項目1「汎用性の高い細胞ファイバ作製技術の確立」**では、細胞ファイバ形成機構を理解して、様々な種類の細胞ファイバの作製・制御・操作法を開発することで、汎用的な技術として確立する。具体的には、ファイバの3Dプリンティングや積層化技術などの開発を行う。

**項目2「細胞ファイバ培養環境の最適化」**では、各種細胞ファイバ培養の最適条件を明らかにし、種々の生物種、細胞種のファイバについて、細胞外基質(ECM)の種類やファイバ作製時の細胞密度についてのデータベースを構築する。さらに、三次元組織における遺伝子発現などを評価し生物学的特性を明らかにする。

**項目3「細胞ファイバ技術の応用展開」**では、基礎生物学、創薬、医療分野についての応用可能性を示す。それぞれ、細胞ファイバ技術による三次元組織の生体類似性の評価、各種ヒト細胞ファイバから成る薬剤評価試験可能な臓器チップの開発、iPS細胞由来機能細胞ファイバの疾患モデル動物への移植による治療効果の実証を行う。

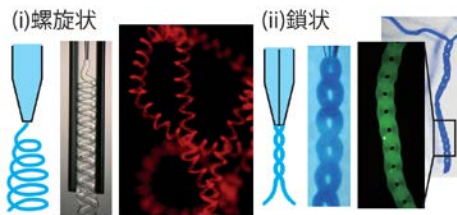


図 1. ファイバ形状の制御技術の開発

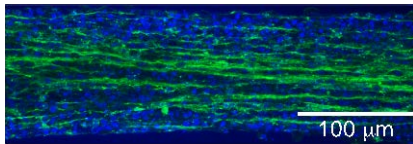


図 2. ヒト iPS 細胞由来神経細胞ファイバ作製条件の確立と組織特性の評価

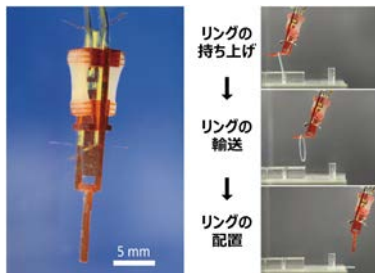


図 3. 骨格筋細胞ファイバを用いたアクチュエータ構築

#### 4. これまでの成果

項目 1 では、様々な細胞ファイバの作製・制御・操作方法の確立を行った。従来の直線状ファイバ作製技術を拡張し、細胞ファイバ形状の制御方法を確立した(図 1) (**Sens Actuators B Chem, 2018**)。また、3D プリンティング技術を応用した細胞ファイバの組立てによる、大型三次元組織の構築法を確立した(**Sens Actuators B Chem, 2017**)。

項目 2 では、今までに作製した細胞ファイバの培養条件を 22 項目にわたり 50 件以上の調査を行い、細胞ファイバデータベースの構築および解析を行った。それにより、各種細胞ごとに、ファイバ内部における ECM のヤング率や細胞密度に最適な範囲があることが分かった。また、ヒト iPS 由来神経細胞ファイバ(図 2)において、遺伝子発現解析などに基づき、ECM や細胞密度と三次元組織特性との関係を精査した(論文投稿中)。

項目 3 では、上記項目を駆使することで、①基礎生物学のツールとしての応用、②細胞ファイバを利用した臓器チップの開発、③細胞治療への応用展開の 3 点について研究を推進してきた。①では、ヒト骨格筋細胞ファイバの筋生物学への応用可能性を検証した。筋細胞ファイバ内では骨格筋線維が効率的に形成しており、高い生体類似性を示すことが分かった(**Exp Cell Res, 2018**)。さらに、束ねた筋細胞ファイバを屈筋と伸筋としてロボット骨格上に設置することで、関節構造が可動するアクチュエータ構築を実現した(図 3) (**Science Robotics, 2018**)。②では、薬剤応

答性が評価可能な神経筋接合部モデルの構築、脂肪細胞ファイバの作製、チューブ状血管構造を有する三次元人工皮膚組織の構築 (**Biofabrication, 2019**)などに成功している。③では、糖尿病化免疫正常マウスへヒト iPS 細胞由来膵β細胞ファイバを移植することで、数か月レベルでの血糖値の正常化に成功しており、免疫抑制剤が不要な新規細胞治療法への応用可能性を実証した(論文投稿中)。

#### 5. 今後の計画

当初の予定通り順調に研究が進行しており、今後は更なるデバイスの改良に取り組み、細胞ファイバ形成機構の解明と汎用化を目指す。さらに、各種細胞ファイバの詳細な特性解析を進め、データベースの充実化に取り組む。また、細胞ファイバ技術の基礎生物学、創薬、医療分野への更なる応用可能性を探る。

#### 6. これまでの発表論文等(受賞等も含む) 発表論文(下記を含む計 18 編)

- 1) Nobuhito Mori, Yuya Morimoto, Shoji Takeuchi, Perfusable and stretchable 3D culture system for skin-equivalent, *Biofabrication* 11: 11001, 2019
- 2) Yuya Morimoto, Mahiro Kiyosawa, Shoji Takeuchi, Three-dimensional Printed Microfluidic Modules for Design Changeable Coaxial Microfluidic Devices, *Sensors and Actuators B: Chemical* 274: 491-500, 2018
- 3) Yuya Morimoto, Hiroaki Onoe, Shoji Takeuchi, Biohybrid robot powered by an antagonistic pair of skeletal muscle tissues, *Science Robotics* 3: eaat4440, 2018
- 4) Kazuhiro Ikeda, Shogo Nagata, Teru Okitsu, Shoji Takeuchi, Cell fiber-based three-dimensional culture system for highly efficient expansion of human induced pluripotent stem cells, *Scientific Reports* 7: 2850, 2017
- 5) Minghao Nie, Shoji Takeuchi, Microfluidics based synthesis of coiled hydrogel microfibers with flexible shape and dimension control, *Sensors & Actuators: B. Chemical* 246: 358-362, 2017

#### 招待講演(下記を含む計 42 件)

- 1) Shoji Takeuchi, Microfluidics for Biofabrication, Nobel Symposium on Microfluidics, 2017
- 2) Shoji Takeuchi, Cell fiber technology for cell therapy, SelectoBioCelltherapy, 2018

#### 7. ホームページ等

<http://www.hybrid.iis.u-tokyo.ac.jp/>