

二国間交流事業 共同研究報告書

令和5年4月9日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[日本側代表者所属機関・部局]
大阪大学・大学院工学研究科
[職・氏名]
教授・松崎 典弥
[課題番号]
JPJSBP 120213505

1. 事業名 相手国: ドイツ (振興会対応機関: DAAD) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) 細胞コート法と MEW 法の統合による疑似血管網を有する三次元間葉系幹細胞組織の構築

(英文) Development of 3D-MSCTissues with Pseudo-Blood Capillary by Combination of Cell Coating and Melt Electrospinning Writing (MEW) Techniques

3. 共同研究実施期間 2021年4月1日 ~ 2023年3月31日 (2年 ヶ月)

【延長前】 年 月 日 ~ 年 月 日 (年 ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

University of Wuerzburg, Professor, GROLL Juergen

5. 委託費総額(返還額を除く)

| | | |
|-----------------|----------|-------------|
| 本事業により執行した委託費総額 | | 3,800,000 円 |
| 内訳 | 1年度目執行経費 | 1,900,000 円 |
| | 2年度目執行経費 | 1,900,000 円 |
| | 3年度目執行経費 | - 円 |

6. 共同研究実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

| | |
|----------|-----|
| 日本側参加者等 | 24名 |
| 相手国側参加者等 | 7名 |

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

| | 派遣 | | 受入 |
|------|-----|-----|------|
| | 相手国 | 第三国 | |
| 1年度目 | 0 | 0 | 0(0) |
| 2年度目 | 4 | 0 | 1(0) |
| 3年度目 | | | () |

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣:委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入:相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流の概要・成果等

(1)研究交流概要(全期間を通じた研究交流の目的・実施状況)

従来の 3D 細胞プリントには、細胞をゲルと混合してプリントするディスペンサーが主に用いられてきた。しかし、ディスペンサーはノズル径が大きく、分解能は約 1 mm 以上あり、生体組織に類似の微細構造を描画することは困難であった。一方、松崎は、より分解能の高いインクジェットプリントを用いることで、1 細胞レベルの細胞プリント制御と 3D-組織チップを報告してきた。ゲルを用いないため、細胞間の相互作用を阻害することが無い。また、細胞集積法により細胞表面にナノ薄膜を形成することで細胞をシアストレスから保護することが期待される。

一方、従来の 3D 細胞プリントで得られた組織体は、ゲルが主成分であるため力学強度が低いことも課題であった。Groll らは、3D-メルトプリント法で作製した PCL スキャホールドを骨格としたゲルの補強を初めて報告した。また、感熱応答性ポリ(2-エチル 2-オキサゾリン)(PEOx)の MEW ファイバーの作製と溶解除去も報告している。

これら両者の技術を組み合わせることで、ナノ薄膜コートが細胞を保護し、細胞集積法で 3D 組織体を構築、PCL ファイバーによる補強効果、PEOx ファイバーの除去空孔により、ファイバー形状の擬似血管を有する 3D-MSC 組織体の作製が期待される。以上のように、本研究は全く新しい戦略に基づいて立案され、本研究実現のために必要な各分野を代表する若手研究者によるグループが編成されており、競合する国際共同研究は無いと考えられる。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

本研究では、細胞表面を交互積層ナノ薄膜で保護することで、今後の医療分野にて重要となる 3D 細胞プリントにおける課題「シアストレスからの細胞保護」を解決する方法を明らかにした。また、組織体の強度を補強する PCL プリントと溶解除去により擬似血管構造を提供する PEOx プリント、3D 細胞プリントを使い分けることで、再生医療分野における最重要課題「栄養と酸素を供給する血管網の構築による大きな組織体の構築」を解決する基礎知見を得ることができた。本国際共同研究により再生医療分野の未解決問題が解決され、達成が渴望されてきた「生体外での臓器の再構築」の実現に大きく貢献できると期待される。

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

本共同研究では、3D バイオプリント技術の確立と配向血管構造を有する 3D-MSC の構築を目的に設定した。本二国間事業により、日本側代表者の松崎がナノ薄膜形成による細胞の保護、細胞集積法による 3D-MSC 組織体の構築を担当し、ドイツ側代表者の Groll が PCL と PEOx の 3D-MEW スキャホールドの作製と配向擬似血管網を有する 3D-MSC 組織体の作製を担当した。両国の研究者が協力して学術交流を行うことで、ナノ薄膜形成による細胞保護方法だけでなく、ナノ薄膜の種類によって血管を構築する血管内皮細胞と平滑筋細胞を区画化できることを見出した。従来の組織工学の課題の一つが様々な種類の細胞の 3D 区画化制御であったため、本研究ではそれに対する解決方法を明らかにすることができた。本事業終了後も共同研究を継続することで、目標であった生体外での大型臓器の再構築に取り組んでいる。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

現在、iPS細胞やMSC由来細胞シートの移植に関する臨床研究は世界的に推進されており、ヒトへの応用可能性が見出されている。しかし、重篤な疾患に関しては、生体組織に類似した複雑な組織・臓器を再現し、移植する手法が必要である。これを実現するためには、「3Dバイオプリント技術」を確立することが必要であるが、分解能や細胞膜ダメージ、強度などの課題を解決する必要がある。本研究の成果によりこれらの課題を解決し、3Dバイオプリント技術を実現できれば、今後の再生医療研究への多大なる貢献が期待され、大変意義深い。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取組、成果)

本共同研究は、両国の若手研究者で構成されており、若手研究者の養成に積極的に取り組むことができた。新型コロナウイルスの影響で2021年度は対面での交流は実現できなかったが、オンラインでのシンポジウムを開催し、両国の博士課程学生や若手研究者が相互に研究内容を発表し、英語でディスカッションすることで研究と技術、人的交流を行うことができた(図1)。また、アーヘン工科大学-大阪大学のオンラインジョイントシンポジウムを行い、松崎とGrollも共に参加することで交流を深めることができた。

2022年度の下期には海外への渡航が再開されたため、日本側研究者がウルツブルグ大学を訪問し、現地で対面でのシンポジウムと共同研究の進捗に関するディスカッションを行うことができた(図2)。また、日本人研究者はウルツブルグ大学の3D-MEWプリント法を学ぶことができた(図3)。さらに、ドイツ側研究者が大阪大学を訪問で細胞集積法や組織学的評価法を学んだ。本事業で研究分野間の交流を行うことで、バイオナノテクノロジー分野で国際的に活躍できる若手研究者を育成し、密接な研究協力体制を構築することができた。

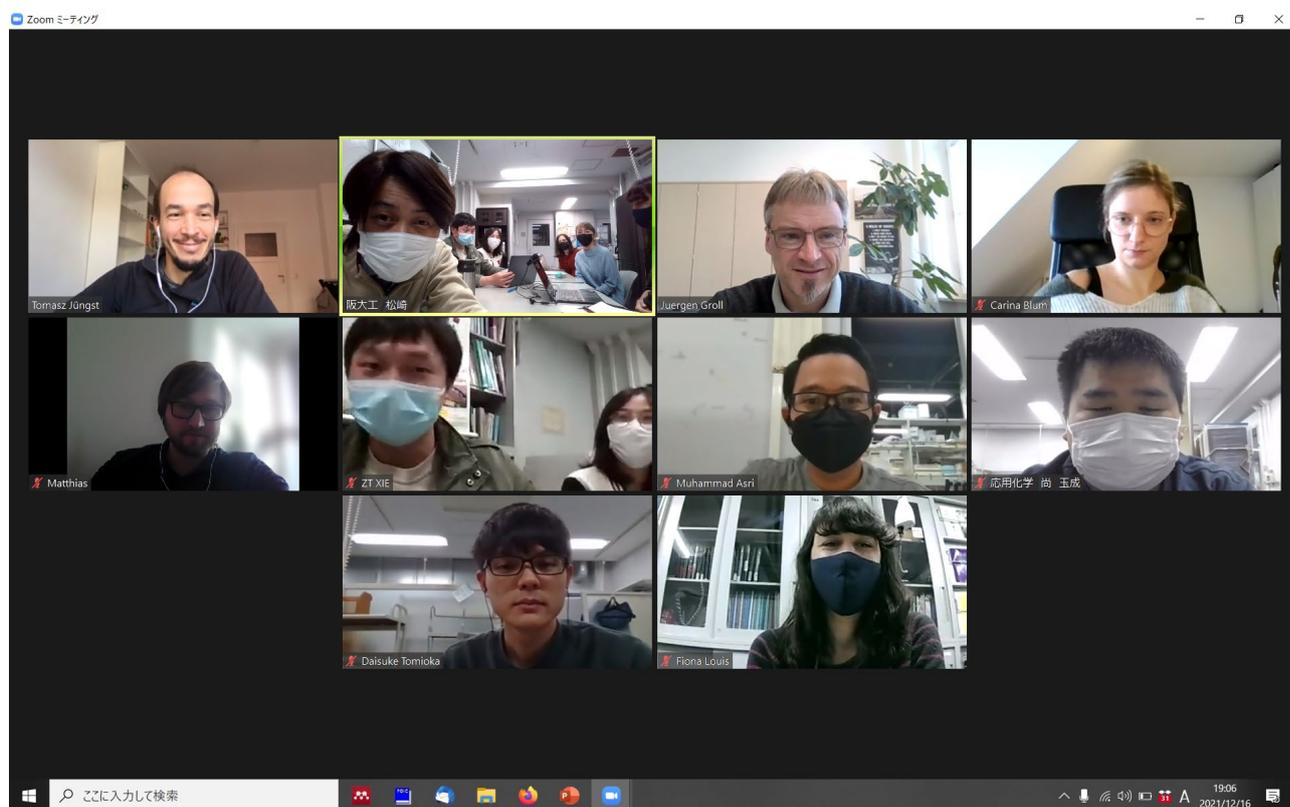


図1. オンラインシンポジウムの様子(2021年12月16日)。



図 2. ウルツブルグ大学での集合写真(左)とシンポジウムの様子(右)(2022年11月26日)。



図 3. ウルツブルグ大学の 3D-MEW プリンターの写真(2022年11月26日)。

(6)将来発展可能性(本事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

将来的には、本研究と iPS 細胞との融合による創薬分野への応用も期待される。iPS 細胞の一つの大きな目標は創薬スクリーニングへの応用である。特に、遺伝的疾患要素のある患者から作製した疾患特異的 iPS 細胞を用いて疾患特異的な三次元組織体を構築することで、難病、希少疾患の発症機構の解明だけでなく、テーラーメイド治療薬の開発への貢献も期待される。また、特許期限切れ薬剤の新たな治療効果のスクリーニング評価などへの応用も期待される。

(7)その他(上記(2)~(6)以外に得られた成果があれば記載してください)

- Best Oral Presentation Award, Marie Piantino, Symposium of Biofabrication Meets Infection, Nov. 25th, 2023, Germany.

- ハイライト発表、仲本正彦、第 44 回日本バイオマテリアル学会大会、2022 年 11 月 22 日、東京

- 優秀研究ポスター賞、松尾朋弥、第 44 回日本バイオマテリアル学会大会、2022 年 11 月 22 日、東京

- 優秀研究ポスター賞、宮本光彩、第 44 回日本バイオマテリアル学会大会、2022 年 11 月 22 日、東京

- SYIS Oral Presentation Award, Kazuki Moroishi, TERMIS-AP2022, Oct 12th, 2023, Korea

- SYIS Poster Presentation Award, Zeng Jinfeng, TERMIS-AP2022, Oct 12th, 2023, Korea
- SYIS Poster Presentation Award, Daisuke Tomioka, TERMIS-AP2022, Oct 12th, 2023, Korea