



## 細胞周りの環境を制御して組織の形を制御する

人間医工学およびその関連分野

研究者所属・職名 : 開拓研究本部・理研白眉研究チームリーダー

ふりがな はぎわら まさや

氏名 : 萩原 将也

主な採択課題 :

- [基盤研究\(B\)「制御-計測-情報の高度融合による組織形成場におけるダイナミクス解析」\(2018-2020\)](#)
- [基盤研究\(B\)「三次元培養環境場の計測・制御プラットフォームによる組織形成ダイナミクス解析」\(2021-2023\)](#)
- [新学術領域研究\(研究領域提案型\)「3D計測・制御プラットフォームによる気管支分岐形成メカニズム解析」\(2018-2019\)](#)

分野 : ティッシュエンジニアリング、Biofabrication

キーワード : オルガノイド、三次元培養、ECM、濃度勾配制御、流体チップ

## 課題

### ●なぜこの研究をおこなったのか？(研究の背景・目的)

ミニ臓器を体外で再構築するオルガノイド形成技術は、再生医療や創薬での応用が期待され、世界中で開発が進んでいる。しかしその培養方法はピペット操作によって行われ、数百の細胞が相互作用する体内の複雑な環境とはかけ離れた場で細胞任せの形づくりが行われているため、その形態は実際の臓器とはかけ離れている。このことは、細胞周りの三次元の微小環境を正確に制御する技術が乏しいことに起因している。そこで本研究では、三次元培養における場の計測・制御可能なプラットフォームを構築し、オルガノイドの形態を制御する技術の創出を目指す。

### ●研究するにあたっての苦労や工夫(研究の手法)

細胞が三次元的に成長するのに必要な空間は、一般的にコラーゲンのようなソフトマテリアルであり、従来の微細加工技術が適応できない空間である。また細胞は時間とともに活性が変化するので、実験系が難しくなりすぎると、大事な細胞からの情報が適切に得られないことになる。細胞が組織へと形態形成するのに重要な要素を抑えつつ、実験系はシンプルに留めながら時空間的に場を制御できるようにした。

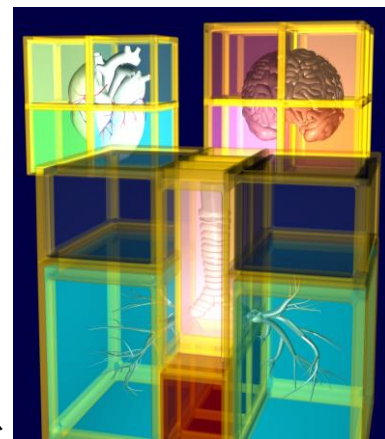


図1 組織の形態制御コンセプト

細胞周りの環境を制御して組織の形を制御する

人間医工学およびその関連分野

## 研究成果

### ●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

私たちがこれまでに開発したCUBE型培養器(Hagiwara et al., Adv. Healthc. Mater., 2016)をオルガノイドのキャリアとして用いることにより、様々な工学技術と統合することができるようになった。まず、CUBE内で培養している細胞が十分成熟した段階で、オルガノイドをCUBEごとピンセットでつまんで流体チップに内包することにより、CUBE内のオルガノイドに対し容易に因子濃度勾配を与え、体軸情報を付与することが可能となった(Koh I., Hagiwara M., Comm. Biol., 2023; [https://www.riken.jp/press/2023/20230324\\_1/index.html](https://www.riken.jp/press/2023/20230324_1/index.html))。

次に、CUBEに複数のL字型フレームを付与し、内包するハイドロゲルとフレームの間の表面張力を上げることで、区分化されたそれぞれの空間に別のゲルを内包することができるようになった。ゲル間は接触しているため、細胞は各空間を行き来できる一方、それぞれの空間で異なる条件を与えることができるようになった。予めゲル内に細胞や成長因子を内包することにより、これら因子の空間局在をCUBE内で与えることができようになった (Suthiwanich K., Hagiwara M., Adv. Mater. Tech., 2023; [https://www.riken.jp/press/2023/20230131\\_1/index.html](https://www.riken.jp/press/2023/20230131_1/index.html))。体内において臓器周辺の細胞外マトリックスは一様ではなく、本技術は体内の複雑環境を体外で設計・制御する際に貢献することが期待できる。

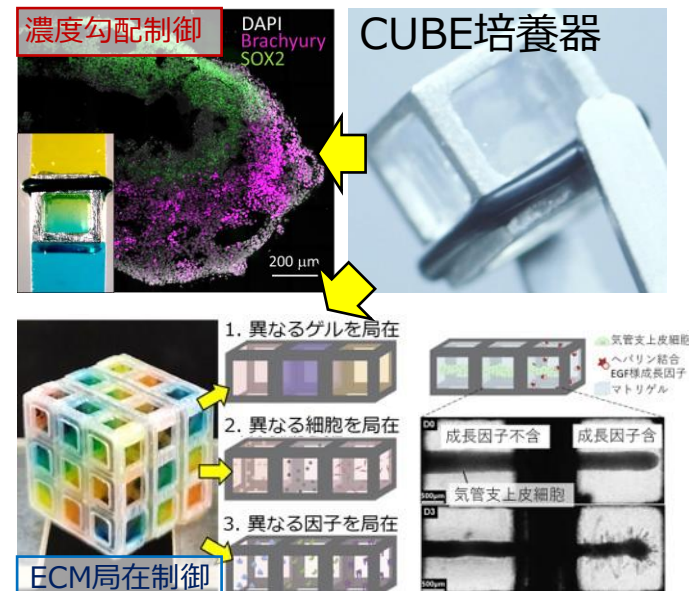


図2 CUBEによる培養環境制御技術

## 今後の展望

### ●今後の展望・期待される効果

オルガノイドの応用先として大きく期待されているのが、非臨床試験において実験動物に代わり創薬スクリーニングを行うことである。そのためには単体の臓器のみならず、臓器間相互作用を体外で再構築するシステムが必要となる。CUBEによりオルガノイドをキャリアとして用いることにより、別々にCUBE内で準備したオルガノイドを流体チップ内で結合し、臓器間相互作用を表現できる系を比較的簡単に再現することで、体内のより複雑な生体システムを体外で再構築することが期待できる。

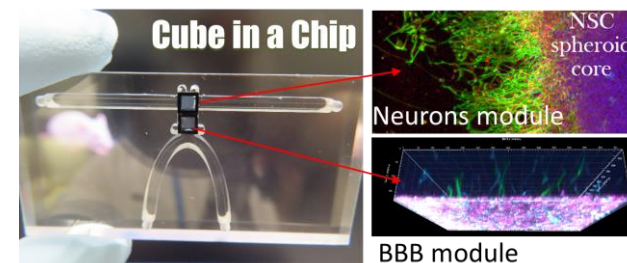


図3 CUBEによる複数オルガノイド相互作用モデル