

物理化学視点から解明する 器官原基の形成原理

東京医科歯科大学 統合研究機構 教授 横浜市立大学先端医学研究センター 教授 米シンシナティ小児病院 准教授

武部 貴則

(お問い合わせ先) TEL: 03-5803-5795 E-MAIL: ttakior@tmd.ac.jp



研究の背景

近年、細胞が自律的に複雑な組織を形成する「自己組織化」のアプローチにより、器官原基（臓器の芽）を作製する研究に注目が集まっています。しかし、自己組織化が生じるメカニズムには未解明な点が多く存在しています。本研究では、物理・化学分野における現象とのアナロジーを使って、多細胞の自己組織化のメカニズムに迫るとともに、それらを活用した器官原基の創出手法の確立を試みました。

研究の成果

私たちは、「マトリゲル」という細胞外マトリクス基板上で、未分化な3種類の細胞（内胚葉細胞、間葉系細胞、血管内皮細胞）を共培養して、数ミリサイズの巨大な3次元細胞集合体が自発的に生じる現象を発見しました。本研究では、この細胞集合体形成過程の細胞動態が、粘弾性体の挙動に類似していることに着目しました。具体的には、粘性と弾性の特徴量に相当するパラメータとして、細胞-ゲル間 ($F_{cell-gel}$) および細胞-細胞間 ($F_{cell-cell}$) の可能性を考えました。

まず、 $F_{cell-cell}$ の最も強い細胞種を同定するために、3つの細胞の組み合わせを変更して培養したところ、間葉系細胞の細胞間相互作用が最も強いことを発見しました（図1）。次に、 $F_{cell-gel}$ がゲルの硬さによって調整可能

であることに着目し、力学強度を制御可能なハイドロゲル基板を埼玉大学の吉川博士らと共同で合成しました。その結果、細胞集合体の形成は、比較的軟らかいゲル基板上で ($E \sim 10kPa$)、効率的に誘導されることがわかりました（図2）。また、力学的な相互作用を最適化した細胞培養系の構築により、さまざまな臓器に由来する器官原基の作製が可能であることを示しました。

今後の展望

本研究により、図2に示すような力学的相互作用の競争に基づく物理モデルが自己組織化に重要であることが示唆されました。今後、さらに複雑な物理化学モデルを導入して、生体内で生じる複雑な臓器発生過程に迫ることにより、いっそう高度な秩序を生み出す手法の開発につなげていきたいと考えています。

関連する科研費

- 2016-2018年度 基盤研究 (B) 「器官形成を誘導する分子・細胞・力学要素の時空間構造の解明」
- 2015-2017年度 若手研究 (A) 「ヒトiPS細胞由来臓器原基移植操作技術の最適化」
- 2014-2015年度 新学術領域研究 (研究領域提案型) 「ヒトiPS細胞由来機能性臓器の試験管内誘導へ向けた集学的アプローチ」

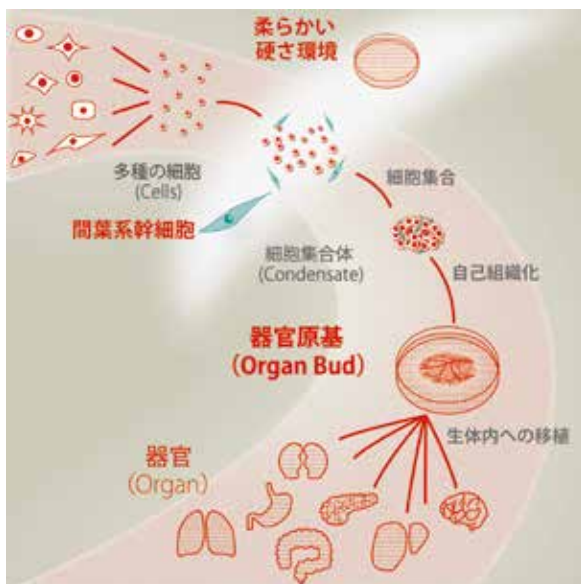


図1 器官原基形成過程のイメージ図

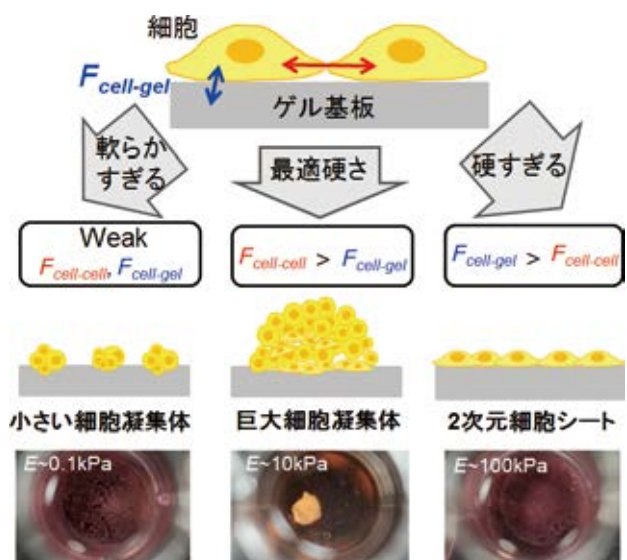


図2 物理視点からの細胞集合体形成原理