

「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」
平成 26 年度採択研究代表者

H27 年度
実績報告書

三浦 岳

九州大学大学院医学研究院
教授

からだの外でかたちを育てる

§ 1. 研究実施体制

(1) 三浦グループ(九州大学)

- ① 研究代表者: 三浦 岳 (九州大学大学院医学研究科、教授)
- ② 研究項目
 - 血管網パターン形成の理論モデルの確立
 - デバイス内のリモデリング過程のモデルの開発
 - 流れと血管径の関係のモデル化と実験的検証
 - デバイス内での組織適合性の検討、形成された組織構造の機能解析

(2) 西山グループ(熊本大学)

- ① 主たる共同研究者: 西山 功一 (熊本大学国際先端医学研究機構、特任准教授)
- ② 研究項目
 - マウス由来内皮細胞の単離法、供給体制の確立
 - リモデリング過程に於ける周皮細胞の役割
 - 組織近傍での angiogenesis 過程の解析

(3) 横川グループ(京都大学)

- ① 主たる共同研究者: 横川 隆司 (京都大学大学院工学研究科、准教授)
- ② 研究項目
 - デバイスのデザイン、供給
 - デバイスの灌流機構の開発
 - デバイス内での長期間灌流実験
 - 流れと血管径の関係のモデル化と実験的検証

- 組織導入に最適化されたデバイスのデザイン

§ 2. 研究実施の概要

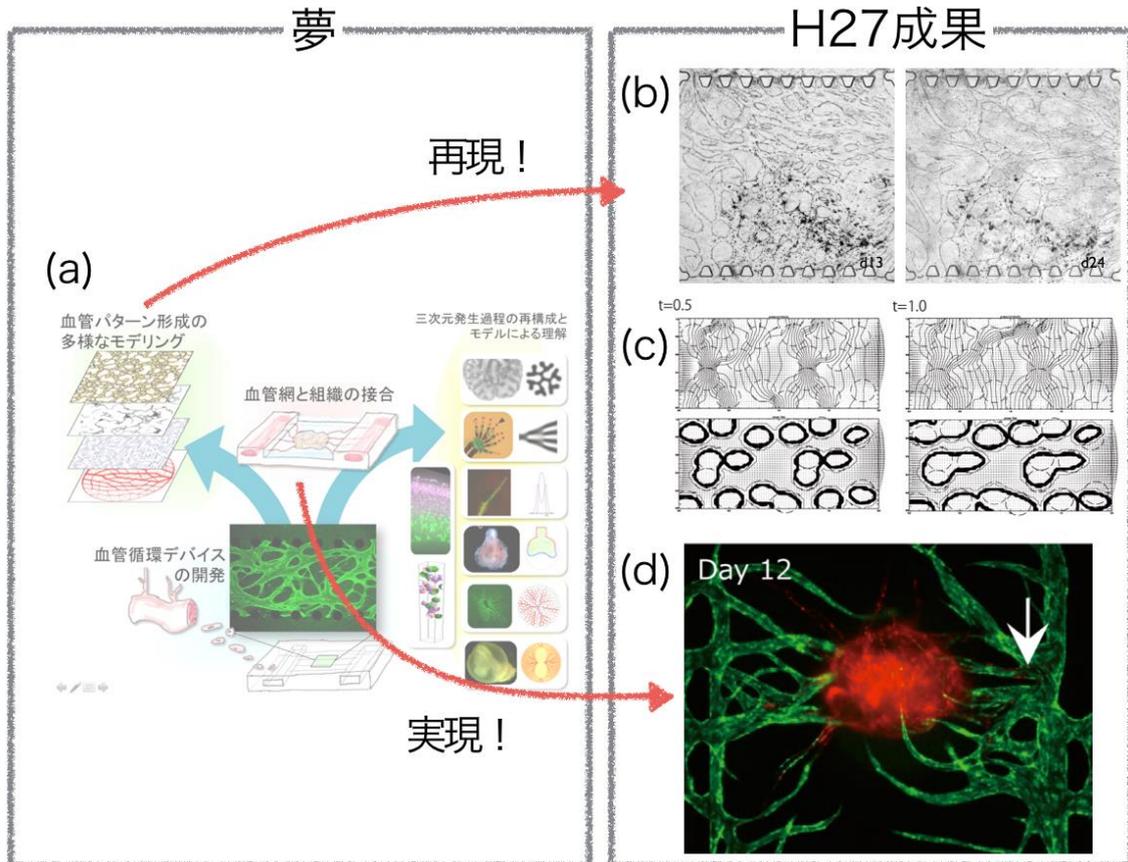


図1:今年度の進捗状況。(a) プロジェクト開始時の全体構想。マイクロ流路デバイス内で毛細血管網を内皮細胞の自己組織化によって形成させる。さらに、この流路系に長期的に灌流させて流路系自体の変化を観察し、数理モデルと比較することでそのメカニズムを解明する。また、流路系内に別種の組織を移植してその血管を結合させることで、毛細血管を持った三次元組織を体の外で作り出す。(b)自己組織化流路系への長期灌流によるパターン変化。(c) 流体シミュレーションとPhase Field 法を組み合わせた、流れによる流路の変化の再現。(d)ヒト肺線維芽細胞(LF、赤)のスフェロイドと、ヒト臍帯静脈由来内皮細胞(HUVEC)の共培養。血管がスフェロイド内の血管と結合して灌流が可能となっている。

本研究では、灌流可能な毛細血管網を内皮細胞から自発的に形成させ、

1. 流れによる血管系自体のパターン形成機構を解明する
2. 自己組織化血管網と移植組織を結合させ、三次元組織の長期培養系を確立する

という2つの目標を掲げている。

1. の血管系自体のパターン形成機構に関しては、デバイス内で長期灌流を行うことが可能になり、流路のパターン変化を実験的に観察できるようになった(図1b)。これまでの研究では数分程度の灌流によって血管網の開通を確認する実験しか行われてこなかったが、我々の実験系では実際に長い期間で血管網のリモデリングが生じることも観察している。

このようなパターンの変化がどのようにして行われるか、計算機モデルを用いて再現も可能になりつつある(図1c)。血管網の中の流れを Stokes 流と仮定して再現し、この流れによるずり応力に対応して血管壁を Phase Field 法を用いて動かすことが可能になった。

2. の共培養系に関しては、特定の細胞種のスフェロイドを流路内で培養し、血管網を結合させて溶液を流すことが可能になった(図1c)。スフェロイド内にも内皮細胞を混合して作成することによって、スフェロイド由来の血管とデバイス由来の血管が結合して腔を形成し、液体を灌流することが可能になった。これによって、三次元の組織を酸欠に陥らせることなく維持できる技術的な基盤が出来上がった。今後、この技術を用いて様々な種類の細胞で血管網付きの組織を培養し、その三次元構造形成過程を観察する予定である。