

## [細胞が作り出す世界：組織をデザインする]

生産技術研究所 統合バイオメディカルシステム国際研究センター

Center for International Research on Integrative Biomedical Systems

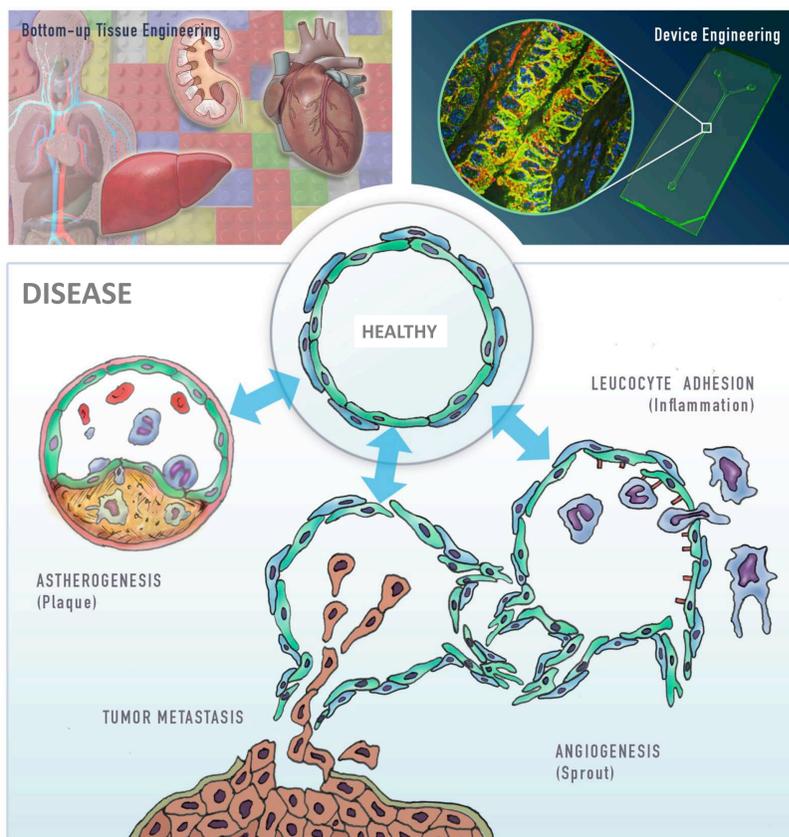
組織工学・臓器チップ

バイオエンジニアリング専攻

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

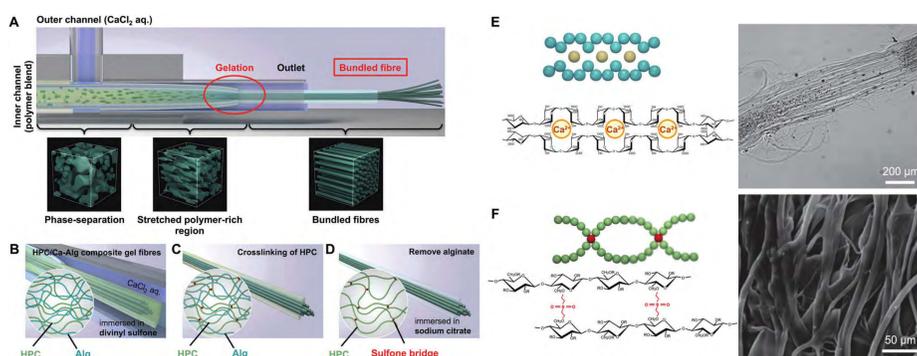
### Overview

松永研究室では、細胞・タンパク質・生体高分子などの生体関連要素を、設計図に基づき人工的に組み立て・配置することで、高次元三次元組織構造を作製する「ボトムアップ組織工学」に関する研究を進めています。ハイドロゲル形成技術、MEMSなどのマイクロ加工技術、分子細胞生物学等を融合して、生体の疾患部位の微小環境を再現・制御し、疾患の解明、効率的治療へと貢献する基盤技術の創出を目指します。



### Bundled gel as cell scaffold

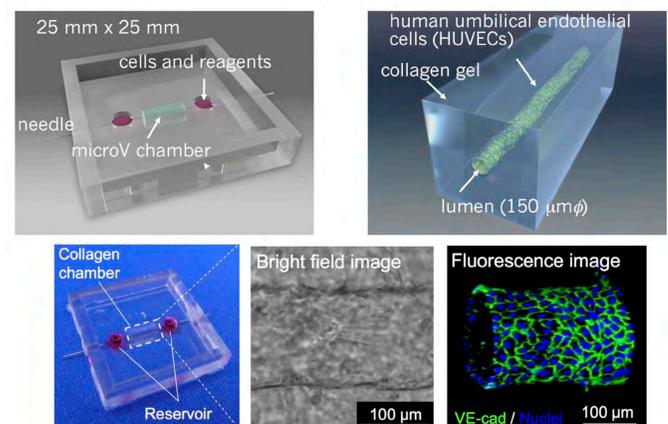
細い繊維が数多くより合わさった束状の構造体は、動植物の体内など自然界で多く見られます。細い繊維が束になった階層構造により、強度や柔軟性に優れたマテリアルを得ることができる為、組織工学分野での利用が期待されています。我々は、マイクロ流体デバイスと液-液相分離した高分子水溶液の高速架橋を組み合わせることにより、束状構造を持つゲルを簡単に作製する技術を開発しました。この束状構造ゲルは、その表面構造や機械的特性を自由に变化させ、表面に接着する細胞の配向性を制御することが可能であり、筋肉や神経の組織再生足場材料への利用が期待できます。



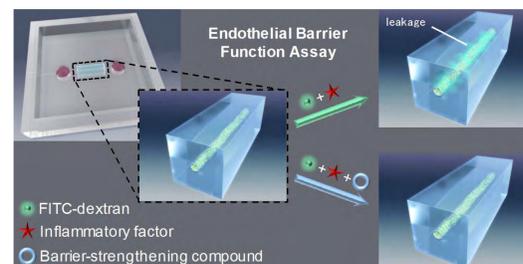
Y.J. Kim and Y. Takahashi et al., *J. Mater. Chem. B*, 3, 8154-8161 (2015), Y.J. Kim et al., *Biomater. Sci.*, 4, 1197-1201 (2016), S. Tachizawa, H. Takahashi et al., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 9(49), 43250-43257(2017)

### 3D microvessel model

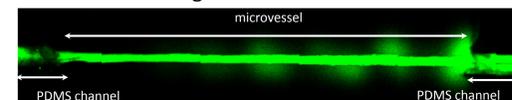
生体外(*in vitro*)で3次的に血管モデルを構築する技術は、血管関連生物学への利用が期待されており、組織工学分野における大きなチャレンジの一つです。生理的な反応をモデル化できる機能的な血管組織を構築するには、中空構造をもつ安定な血管形成と、灌流システムが非常に重要です。我々は、コラーゲンゲル内に形成したマイクロ流路内に血管内皮細胞を集積させ、3次元*in vitro*微小血管モデルを構築しています。この技術により、(i)安定な微小血管の迅速な作製、(ii)簡便で非侵襲的な観察、(iii)複数種の細胞の共培養や、灌流システムとの組み合わせ等の拡張性、が可能となります。



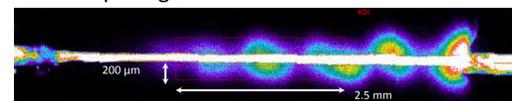
### Vascular permeability assay



#### Fluorescence image



#### Colormap image



J. Pauty et al, *EBioMedicine*, 27, 225-236 (2018)

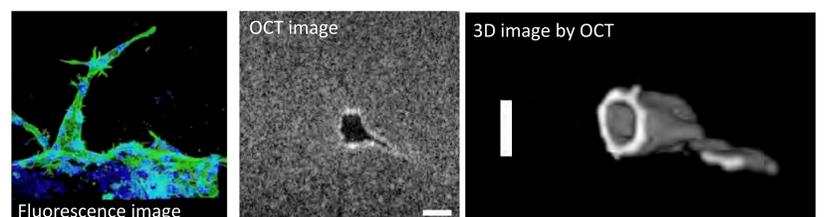
J. Pauty, R. Usuba et al., *Nanotheranostics*, 1, 103-113 (2017).

血管のバリア機能は、血管内皮の重要な機能であり、この機能が失われると多くの疾患に繋がります。このバリア機能は、細胞-細胞間、細胞-細胞外マトリックス間の接着と、トロンピン・ヒスタミン・血管内皮成長因子などの炎症性因子により調節されています。

我々は、この血管のバリア機能と血管の透過性を測定可能な3次元*in vitro*微小血管モデルを構築しました。このシステムを用いることで、バリア機能に関連する機械的な性質の違いを捉えることが出来るほか、バリア機能を高める薬剤のスクリーニングに利用することも期待されます。

### 3D imaging of angiogenesis

既存の血管から新しい血管がうまれる現象は血管新生と呼ばれ、創傷治癒部位やがんの進行部位など、身体中で見られます。多くの疾患に関わることから、血管新生に関する研究は数多く行われていますが、その詳細なメカニズムは未だ明らかになっていません。その原因として、三次元的な血管組織の変化の様子を、顕微鏡を用いて時空間的に観察することが難しいことが挙げられます。我々は、3次元*in vitro*微小血管モデルを用いて、生理的な血管新生の過程をモデル化し、ステージトップ型光干渉トモグラフィー(OCT)システムで生きたまま長時間観察することに成功しました。



H. Takahashi et al., *Sci. Rep.*, 7, 42426 (2017).

E. Lee et al., *J. Mater. Chem. B*, 6, 1085 (2018)