

平成30年5月30日

再生医学・再生医療の先端融合的共同研究拠点
平成29年度共同研究報告書

京都大学ウイルス・再生医科学研究所長 殿

研究代表者（申請者）

所属： 慶應義塾大学理工学部

職名： 准教授

氏名： 須藤 亮

下記のとおり共同研究課題の実施結果について報告します。

記

1. 研究課題：細胞外基質の力学的特性が多細胞の三次元動的プロセスに与える影響
2. ウイルス・再生医科学研究所共同研究者： 安達泰治、須長純子、仲尾信彦
3. 研究期間：平成29年4月1日～平成30年3月31日
4. 研究経過及び研究成果：

本研究では胆管上皮細胞による管腔構造形成プロセスやグリオーマ幹細胞の三次元浸潤プロセスなどに見られる多細胞の動的なふるまいが、ゲルの弾性率によって制御される仮説に基づき研究を進めてきた。平成29年度はウイルス・再生医科学研究所安達泰治教授との共同研究によってゲル弾性率の測定を中心に研究を進めた。具体的には原子間力顕微鏡のカンチレバー先端に細胞と同程度の大きさである直径 $20\mu\text{m}$ のガラスビーズを接着したカンチレバーを作製し、これを用いてゲルを押し込んだ際のフォースカーブを取得した。このフォースカーブを解析することでゲルの弾性率を算出した。その結果、濃度および pH を変えた際にコラーゲンゲルの弾性率が異なることを定量的に評価した。また、コラーゲン・ラミニン・ヒアルロン酸の混合ゲルにおいてヒアルロン酸濃度に依存した弾性率の変化を明らかにした。さらに、これらのゲルを用いた際にグリオーマ幹細胞の浸潤プロセスが変化することを見出した。たとえば、弾性率の小さなコラーゲンゲルではグリオーマ幹細胞が単一細胞レベルで浸潤し、最大浸潤到達距離が大きいのに対して、弾性率の大きなコラーゲンゲルでは細胞集団を形成しながら浸潤し、浸潤距離が抑制されることがわかった。一方、胆管上皮細胞の培養では、ゲルの弾性率によって

二次元培養において形成されるコロニーの面積が異なることがわかった。以上のように、細胞外基質の力学的特性がグリオーマ幹細胞の浸潤プロセスや胆管上皮細胞のコロニー形成を支配する重要な因子の 1 つであることを明らかにした。今後の研究では、グリオーマ幹細胞の浸潤プロセスにおいて細胞がゲル弾性率に応答するメカニズムを明らかにする必要がある。一方、胆管上皮細胞の培養では、二次元培養におけるコロニー形成を評価するだけでなく、三次元培養における胆管形成プロセスに着目して解析を進めることが今後の課題である。

5. 研究成果の公表

※発表論文リスト（掲載予定、プレプリントを含む。準備中も可）、学会発表、特許取得等

【学会発表】

長南友太，多木壮太郎，須藤亮，血管内皮細胞が不均質なグリオブラストーマ細胞集団の浸潤に与える影響，日本機械学会 第 28 回バイオフィロンティア講演会，2017 年 10 月 28～29 日，徳島大学工学部（徳島県徳島市）

Ryo Sudo, Bioengineering approaches to the 3D tissue engineering, The first joint conference on sophisticated coupling and integration of genius kernel technologies in Grenoble and Keio, 2017 年 11 月 23～24 日，MINATEC, Grenoble, France

須藤亮，バイオエンジニアリングに基づく 3 次元組織工学，日本機械学会 第 30 回バイオエンジニアリング講演会，2017 年 12 月 14～15 日，京都大学 百周年時計台記念館（京都府京都市）

長南友太，大田和知輝，須藤亮，細胞外基質が不均質な glioblastoma 細胞集団の浸潤形態に与える影響，日本機械学会 第 30 回バイオエンジニアリング講演会，2017 年 12 月 14～15 日，京都大学 百周年時計台記念館（京都府京都市）

須藤亮，マイクロ培養プラットフォームを用いた三次元組織形成と細胞診断，第 20 回日本医工ものづくりコモンズシンポジウム，2018 年 1 月 12 日，高度技術社会推進協会 会議室（東京都港区）

須藤亮，三次元ハイドロゲルにおけるがん細胞浸潤プロセスの解析，第 33 回 バイオレオロジー・リサーチ・フォーラム，2018 年 3 月 1 日，関西大学東京センター（東京都千代田区）

Ryo Sudo, Three-dimensional tumor cell migration assays using a microfluidic device, 第 33 回 バイオメカニクスセミナー，2018 年 3 月 16 日，京都大学ウイルス・再生医科学研究所（京都府京都市）