

## 萩原生体模倣システム理研白眉研究チーム

理研白眉研究チームリーダー 萩原 将也 (Ph.D.)



### (0) 研究分野

分科会: 生物、工学

キーワード: 体外組織形成、組織イメージング、臓器チップ、培養環境制御

### (1) 研究背景と研究目標

当研究室では細胞周りの微小環境を制御した実験プラットフォームを構築することで、創薬や発生メカニズム解明に繋がる生体機能を体外で再現するための研究を行っています。特に気管支にターゲットを当て、あの複雑な形状がどのようにして自律的に形づくることができるのか、実験とモデルをフィードバックしながら体外で人為的に誘導することで明らかにしようとしています。また、組織間の連関が解析可能な臓器チップの開発も同時に行っており、従来の動物実験を凌ぐ実験解析系の構築を目指しています。

### (2) 2019年度成果と今後の研究計画(中長期計画2025年度まで)

上記目的を達成するためには、体外で細胞から組織を再構築するための設計・制御理論を創出することが必須である。本年度は気管支上皮細胞を用いて細胞が集団として固有の組織パターンを形成するためのシステム解析を、*in vitro*での計測データから特徴量抽出および数理モデルへのフィードバックによるシミュレーション高精度化を進めている。細胞集団の行動データの取得にあたって、細胞集団の初期分布をフォトリソグラフィにより厳密に制御することで、細胞行動の再現性を高め、何万という得られた膨大な量の細胞行動データから特徴量抽出により細胞挙動の定量化を行うことで、実験とシミュレーションの類似性を評価している。

また生体内の循環システムを模倣した、オルガノイドとOrgan on a Chipシステムを繋ぐ新規*in vitro*構築を目指している。Cube型培養器を用いることで、複数の組織やオルガノイドをマイクロ流体チップ内にて容易に結びつけることができようになり、臓器連関システムのプラットフォームとして構築することを目的としている。その第一段階のモデルとして血液脳関門モデルの構築および実証データの取得を行っている。本研究テーマは2年後の事業化を目指しており、現在ベンチャーキャピタルとともに製薬会社ヒアリングや市場調査を実施しながら事業戦略の検討も併せて進めている。

今後の予定としては、三次元での組織形成時において細胞行動を計測するためのイメージング技術の確立を行う。顕微鏡下に配置したCube状の培養器を経時的に自動回転させ、多面からタイムラプス観察を行うことにより、低倍レンズを用いた大域高解像イメージングの取得を行う。確立した実験系を用いて、気管支上皮細胞が三次元分岐形成時に集団内でどのような動きをしているのか計測を行うことで、分岐メカニズム解析を進めていく。また、前年度までに確立したマイクロ流体チップの実験系を用いて、血液脳関門同様にバリア機能を有する、血液網膜関門、皮膚、腸管といった*in vitro*モデルの構築を行い、薬物動態試験に適応可能な実験系の構築を行う予定である。

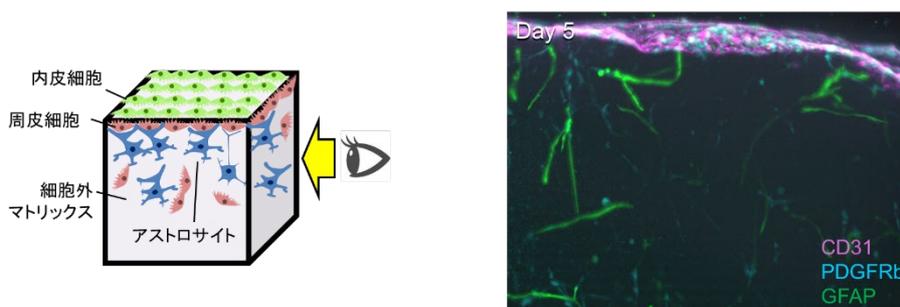


図1 Cube培養器内における三次元血液脳関門モデル

(3) 研究室メンバー

(2019年度)

(理研白眉研究チームリーダー)

萩原将也

(特別研究員)

Isabel Siew Yin Koh

(テクニカルスタッフ)

片岡礼音

(研修生)

山口明日香

(アシスタント)

有光いずみ

(4) 発表論文等

1. M. Hagiwara, I. Koh, “Engineering approaches to control and design the in vitro environment towards the reconstruction of organs”, *Dev. Growth Differ.*, doi.org/10.1111/dgd.12647, 2020.
2. 萩原将也, “制御・計測・情報技術が繋ぐ多細胞システム解析”, *生物物理*, 60, pp19-24, 2020.
3. S. Mori, E. Sakakura, Y. Tsunekawa, M. Hagiwara, T. Suzuki, M. Eiraku, “Self-organized formation of developing appendages from murine pluripotent stem cells”, *Nat. Comm.*, 10, 2019.
4. M. Hagiwara, “Cube in a Chip: One touch 3D tissue integration and removal system for body on a chip platform”, *The 23rd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences*, 2019.
5. A. Yamaguchi, M. Akiyama, I. Nakase and M. Hagiwara, “In vitro-in silico interface platform: bridging the gap between experiment and theory by information system to elucidate cellular behaviour system”, *The 23rd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences*, 2019.

Laboratory Homepage

[https://www.riken.jp/research/labs/hakubi/hum\\_biomimetic/index.html](https://www.riken.jp/research/labs/hakubi/hum_biomimetic/index.html)