

# 平成25年度 新学術領域研究（研究領域提案型） 中間評価結果（所見）

## 研究領域名

超高速バイオアセンブラ

## 研究期間

平成23年度～平成27年度

## 領域代表者

新井 健生（大阪大学・基礎工学研究科・教授）

## 研究領域の概要

マイクロ・ナノロボティクスを基盤として、*in vitro* 環境で機能する3次元細胞システムを構築する「バイオアセンブラ」の超高速計測操作手法と組織機能発現の原理を解明する。生体から取り出した細胞の物理的特性を超高速で計測し、細胞システム構築に有用な活性細胞を分離する「細胞特性計測制御」、複雑な形状の3次元細胞システムを成型し組み立てる「3次元細胞システム構築」、作製された3次元細胞システムの増殖・分化誘導・形態形成制御と移植応答を解明し、*in vitro* での機能解明と比較検証を行い再生医療への応用を図る「3次元細胞システム機能解明」の3つの研究項目を有機的に連携させ、医工学的に有用な形態と働きを持つ人工的な3次元細胞システムを創生する。

## 領域代表者からの報告

### 1. 研究領域の目的及び意義

#### 【我が国の学術水準の向上・強化】

本研究の目的は、「生体から取り出した細胞から活性細胞を高速に計測分離し、それらを基盤構造（マトリクス）や血管を含む統制された3次元細胞システムに形成し、組織として機能させるための画期的な方法論（バイオアセンブラ）を創出すること、さらに一つの応用として、次世代培養技術を確立し再生医療に役立てること」である。*in vitro* 環境場における3次元細胞システムの創生は世界初であり、その創生をマイクロ・ナノ超高速計測制御の方法論を発展させることにより実現する両面で極めて革新的であり、我が国の理工学、医学の学術水準を大幅に向上・強化させる。

このような目標を達成するため、(1)有用な活性細胞を超高速に選りすぐる「細胞ソート工学」、(2)選りすぐった細胞から *in vitro* (体外) で組織を構築する「3次元細胞システム設計論」、(3)細胞集団レベルで個々の細胞機能が協調しあい機能を発現するメカニズムを明らかにする「細胞社会学」、という一連の技術開発と創生の学理を提案し、医工学的に有用で再生治療のために移植可能な機能する人工3次元細胞システムを創生する。また、マイクロ・ナノ超高速計測制御では従来速度の10倍以上の高速化を目指す。

本領域研究はこれらを実現するために、マイクロ・ナノロボティクスを活用した(1)細胞の物理的特性に着目した超高速計測分離技術の開発、(2)単一細胞からロール・積層・折り紙成型等を組み合わせて3次元形状を実現する超高速細胞システム構築技術の開発により、(3) *in vitro* 環境で細胞の自律的機能発現を促しながら達成するという3点においてチャレンジングである。再生医療に役立つ人工3次元細胞システムを構築し、その方法論を発展させることにより、マイクロ・ナノ理工学と生命科学の進展と体系化を図る。

本領域「超高速バイオアセンブラ」の発展により、活性細胞の超高速計測分離技術、機能する3次元細胞システムの組み立て技術の体系的な方法論が確立され、3次元組織として機能発現するための増殖と分化誘導の原理が明らかにされる。ロボット工学では超高速マイクロ・ナノ計測制御という未開の領域への展開、一方、マイクロ・ナノロボティクスが生命・医学研究へ導入されることにより、3次元細胞システムの様々な特徴の理解と構築技術の確立が図られ、再生医療・診断技術が劇的に進展することが期待できる。

これにより、ロボット工学・理工学、医学・薬学・生命科学で学術水準の大幅な向上と強化が実現される。

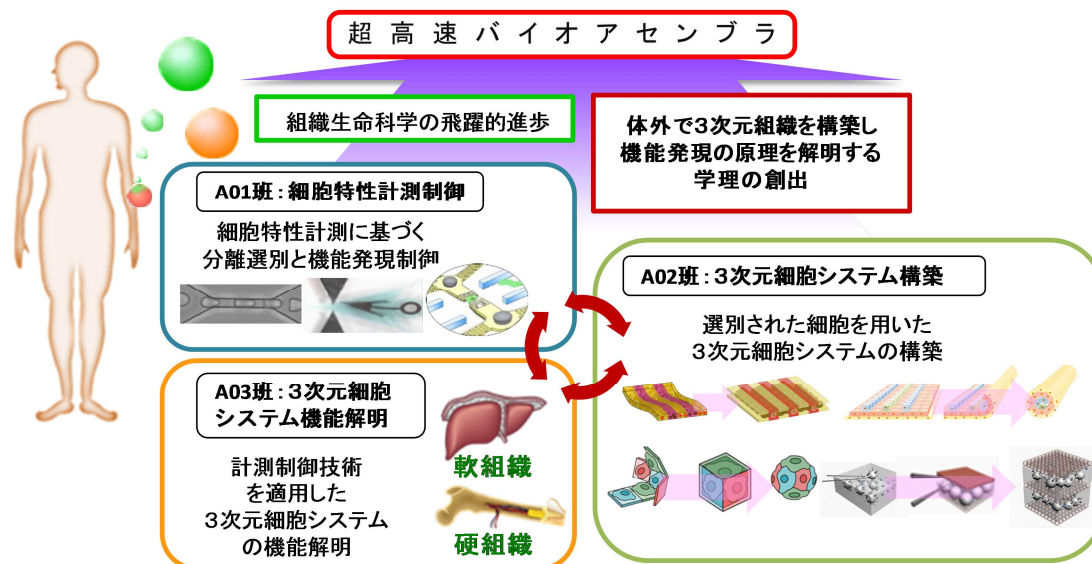


図1 超高速バイオアセンブラの学理の創出

### 【学術的背景】

近年のロボットエンジニアとバイオ・医学研究者との連携により、細胞への力学刺激と応答観察のための多くの要素技術や装置開発が成功し、細胞と環境との力学的相互作用が細胞の増殖と分化の制御に重要なことが示された。しかし、再生医療応用や生命理工学研究のモデル系として単一細胞では全く不十分であり、機能する3次元細胞システムの構築が不可欠であることが明確に認識された。さらに、*in vivo* 環境における様々な刺激が細胞集団・組織・臓器の形成と機能発現に必須であることが国内外で報告され始め、*in vitro* での細胞システム構築の阻害要因も明らかになりつつある。ロボティクス分野では、マイクロからナノスケールで様々な計測制御を行う技術が進展し、組織から細胞を扱う技術的環境も十分に整っている。

このような状況のもと、本提案では、マイクロ・ナノロボティクスの分野で世界をリードする工学研究者、多細胞システムの構築を試み機能する組織を目指す生物化学の世界的研究者、並びに、細胞シートの多面的応用やiPS細胞を再生医療に用いることで世界に先駆けている医学研究者を結集した。これにより、バイオアセンブラの諸課題を解決し、学術的にも応用面でも大きな革新ができる体制が整った。

### 【研究動向の概観】

機械・制御工学と生物医学分野の融合分野の確立は、世界の目指す方向となっている。特に、サイズマッチングの良さのため、マイクロ・ナノロボティクスと細胞・生体組織制御の融合研究は急速に進みつつある。しかし、具体的医療での成果はまだない。その最も大きな理由は、3次元細胞システムを扱う**工学的的方法論の欠如**である。本提案は、細胞の特性を理解して3次元細胞システムを構築し、組織構築への原理を解明し、再生医療の基盤技術の大幅な底上げを図るという極めて明確なターゲットを持っている。それによって、理工学と生物医学の学術面でも、格段の進展を企図するものである。

### 【領域の取り組みと発展法】

3次元細胞システム構築と利用に関わるバイオアセンブラの革新的学術研究と開発を推進するため3つの研究グループを設定し、さらに、領域内外での共同研究を活発に推進する。

(1) 超高速マイクロ・ナノロボット技術を用いて細胞特性を計測し、3次元細胞システム形成に有用な活性細胞や希少細胞を超高速に分離する手法を開発するグループ（研究項目A01：細胞特性計測制御）。

(2) 超高速マイクロ・ナノロボット技術を用いて活性細胞を線・面・立体形状に形成し、積層・ロール・折り紙などの手法を適用して多様な3次元細胞システムに組み立て構築する技術を開発するグループ（研究項目A02：3次元細胞システム構築）。

(3) 再生医療に有用な3次元細胞システムの機能や構造を解明し、作製された3次元細胞システムを動物内の組織に移植して機能化を評価し再生医療を革新するグループ（研究項目A03：3次元細胞システム機

能解明)。

これらの計画研究グループと、方法論やターゲットの多様化を図るための公募研究（若手重視）の充実を図り、相互の連携・融合を促進することにより領域を発展させる。

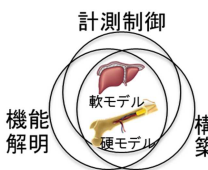
### 【研究の対象】

- ・ **研究対象(2)** 異分野研究者の連携：マイクロ・ナノロボット工学、生物化学工学、組織創生と再生医療関連医学の3分野連携により、細胞システムの挙動を解明して組織構築への活動を誘導する「バイオアセンブラ」という新たな領域の発展を目指す。
- ・ **研究対象(3)** 多様な研究者による共同研究：工学・理学研究者の共同により細胞システムの3次元構造化・機能化を図るとともに、医学研究者の参加共同により3次元細胞システムの実証実験を実施して再生医療応用の妥当性を検証し、当該領域の飛躍的展開を目指す。
- ・ **研究対象(4)** 他研究領域への波及効果：細胞システムの挙動解明と3次元細胞システム構築の成果は、機械工学の底上げと生物化学の精緻化へのフィードバックとともに、再生医療・新薬開発・臨床診断分野への大きな波及効果をもたらす。

## 2. 研究の進展状況及び成果の概要

### 【全体の進展状況】

最終目標である「体外で3次元組織を構築し機能発現の原理を解明する学理の創出」に対して、中間評価時までの期間前半では「計測特性制御、3次元細胞システム構築、及び機能解明の3つの項目間の連携を発展させ、それぞれの有望な方法論の確立」を目指した。この目標を達成するために、**研究対象(2)**に対応する計画研究を中心とした領域内での工学とバイオ/医学の分野連携を図り、細胞特性計測・分離、細胞システム組立、細胞システム観察と評価の新たな方法論を探索した。また、公募研究には計画研究を補完するものを中心に、その分野で目立つ超独創的、あるいは超チャレンジングな研究を推進させた。**研究対象(3)**に対応して若手研究者を中心に再生医療応用を視野に入れた領域内外の異分野との連携も進展させるとともに、製薬や化学、機械など他分野への波及成果も上げることにより**研究対象(4)**への対応を図った。なお、各研究対象の連携における位置付けは次の通りである。**研究対象(2)**：主に領域内の工学、バイオ、医学系の連携。**研究対象(3)**：広く領域外の工学、理学、医学系の連携。**研究対象(4)**：主に産学連携を目指した共同研究。

目標	H23年度～H25年度前半			H25年度後半～H27年度	
	領域内外の異分野・多様な研究者との連携による有望な方法論の確立			モデル細胞システム構築と検証によるバイオアセンブラ学理の確立	
達成状況 実施予定		対象(2)	対象(3)	対象(4)	軟組織モデルタスクフォース、硬組織モデルタスクフォースの設置による領域の集中化。各要素の高度化と併せてバイオアセンブラの体系化を図る。 
	A01	5件 (6件)	1件 (12件)	7件 (8件)	
	A02	4件 (11件)	5件 (12件)	2件 (4件)	
	A03	4件 (10件)	17件 (30件)	5件 (6件)	

(\*数字は共同研究者が連名で発表した論文等の成果の件数を、また括弧内は同様の口頭発表の件数を示す。)

※以下の文中の【数字】は中間評価報告書 項目 8. 研究成果の公表状況 (18頁)における論文番号に対応する。

### 【A01班：細胞特性計測制御】

#### 【研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在どこまで研究が進展しているのか】

A01班では、超高速マイクロ・ナノロボット技術を用いて細胞特性を計測し、3次元細胞システム形成に有用な活性細胞や希少細胞を超高速に分離することを目的としており、細胞を計測して分離する方法論を「細胞ソート工学」として体系化することを目指している。細胞の超高速計測技術としては、計画研究A01-01班の新井(史)Gと計画研究A01-02班の金子Gが浮遊細胞を対象として進めている。公募研究

A01-P1 班の岡嶋 G による超高速 AFM を用いた細胞レオロジー計測技術が加わり、接着細胞の細胞レオロジーの標準偏差（個性）を定量化できるようになり、多様な細胞ソースに対応できるめどがたった。

浮遊細胞を計測対象とする方式では、金子 G は数  $\mu\text{m}$  から数十  $\mu\text{m}$  の細胞の硬さを細胞ソータとの接続を意識し、1000 個/秒で細胞の硬さが評価できる計測システムの構築を目指している。マイクロ流体チップ内の細い流路を赤血球が通過する際の通過時間を計測して評価することで、細胞内の粘性効果を排除し、硬さだけを評価する方式を提案した。マイクロ流体チップに関しては新井（史）G との共同研究成果である[4]。これまで、大きさ 6  $\mu\text{m}$  から 8  $\mu\text{m}$  オーダの赤血球を用いて最大 400 個/秒で硬さが評価できる計測システムを構築し、実験的検証をおこなった。本システムの評価には計画研究 A01-03 班の中内 G が加わり共同研究を進めている。中内 G はこのシステムを用いて、マウス骨髄有核血球細胞は赤血球と異なり、その細胞種にかかわらず細胞径と通過時間に線形の相関がある結果を得た。一方、いくつかの腫瘍細胞株は細胞径、通過時間も正常有核血球細胞とは離れた分布を呈することが示唆され、効率のよい分離法の実現可能性を示した。

金子 G の方式は細胞の力学的特性の超高速計測が売りであり、細胞のパラメータ計測を目的としていない。一方、計画研究 A01-01 班の新井（史）G は、単一細胞の力学的パラメータの連続計測を目的とし、マイクロ流体チップ内にマイクロロボットを組み込んだロボット統合型マイクロ流体チップ（磁気駆動方式）により、流路中を流れるウシ卵子の粘弾性パラメータを連続して計測することに成功した。また、計測速度の高速化を目指し、静電駆動方式によりロボットを高速駆動するシステムを構築した。今後、金子 G の超高速細胞計測システムのキャリブレーション技術として応用する。

金子 G、新井（史）G のシステムでは超高速カメラを用いており、公募研究 A01-P2 班の石井 G の成果を適用できる。石井 G は、マイクロ流路内で変化する細胞位置・形状及び流れ分布の高速実時間計測を実現したフレームストラドリング型 PIV/PTV システムを実現した。これは細胞変形の実時間処理にも適用できる。

分離技術に関してはマイクロ流体チップ内で細胞特性を計測後に個別に分離する手法を新井（史）G が進めている。公募研究 A01-P3 班の安川 G は、誘電泳動セルを用い、セル内の様々な位置に細胞パターンを作製できる技術を確立し、細胞群の中から目的抗原を発現した細胞を分離・回収できることを示した。安川 G の分離技術は組織構築における細胞特性の影響を調査する上で重要な役割を担う。

#### 【研究の対象に照らしてどのよう発展したか】

A01 班では、超高速マイクロ・ナノロボット技術を用いて細胞特性を計測・分離する研究が順調に進んでいる。独創的な方式が提案されており、細胞ソート工学の基盤技術が活発に研究されている。A01 は計画研究と公募研究がそれぞれのミッションを計画通りに進めており、適切に連携を促進し、班および領域の発展に貢献している。今後は iPS 細胞の力学的特性を測り、未分化状態と分化状態を比較するなど行う予定である。また、細胞計測、分離、組織構築をつなぎ、総合評価に向けて他の班とも連携して研究を進めていく。

**研究対象(2)** : 積極的に連携し共同研究を推進することで、細胞ソート工学の基盤を築いている[3][6][7][9]。

**研究対象(3)** : 領域外の研究者と連携することで、計測・構築・医療に向けた研究を進めている。新井（史）G、益田 G は積層細胞の構築(大阪大学: 明石、松崎 G)、血管組織の構築(横浜市立大学 横山 G)を推進した。また、新井（史）G はオンチップマイクロロボットを用いた単一細胞の刺激応答計測(理研 BSI 宮脇 G)[1]、ゲルアクチュエータ(富山工業技術センター 横山 G)[4]、細胞計測・分離チップ(理研 渡邊)に関する研究を推進した。安川 G はナノデバイスにバイオ機能を付加したバイオハイブリッドデバイスの開発(東北大学 西澤 G)、バイオ LSI の応用展開(東北大学 末永 G)、誘電泳動による細胞配列と細胞融合(三重大学 富田 G)、バレルスパッタにより金属被覆した微粒子の誘電泳動解析(富山大学 阿部 G)を進めている。

**研究対象(4)** : 金子 G、新井（史）G が受動的細胞挙動計測に関して、製薬会社と[4]、石井 G が高速ビジョンを用いた実時間マイクロ流れ分布計測に関して、高速度カメラメーカーと、安川 G が超高感度電気化学計測法の開発に関して、企業との共同研究へと発展している。

#### 【A02 班： 3次元細胞システム構築】

【研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在どこまで研究が進展しているのか】

超高速マイクロ・ナノロボット、フルイディクス、MEMS 技術を用いて多様な 3次元細胞システムに組み立て構築する画期的な技術を提案・開発し、「3次元細胞システム設計論」を確立することを目的とする。 これまでに線状・面状・立体状成型を適用した 3次元構築手法を提案し、多様性を持った構築法の実践評価を行った。その結果、高速高精度な 3次元細胞システム構築に向けた要素技術・方法論の創出を体系的に達成した。

In vitro における組織構築実現のためには、細胞のアセンブリによる細胞パーツ、単位組織モデルの構築後、パーツのアセンブリを行う必要がある。細胞のアセンブリにおいて、関 G ではフルイディクスを用いた多様なゲルファイバ・スフェロイド・足場材料形成方法を提案、他班（新井(健)G、福田(敏)G、鈴木 G）に供給した[14]。既にファイバを並列化したシート形成や血管様の環状構造など単位組織モデルの形成にも成功している。竹内 G では細胞を微小なプレート（直径 50 $\mu$ m）上へ細胞ずつ自律的に播種する方法を提案し、本手法を発展させ、折り紙手法による 3次元細胞パーツ形成・十字型プレートによる神経回路の形成を実現させた。

一方、細胞パーツのアセンブリにおいては、新井（健）G では細胞パーツの組み立てに必要な高速二本指マイクロハンド開発に取り組み、従来手法よりも 10 倍高速な 1 秒程度での細胞操作を達成した。特に二本指マイクロハンドを用いた 3次元細胞パーツ組み立てを上記、関 G、竹内 G らと連携して行い、高速かつ多様な組み立てを可能とした。また、ロボット技術を導入した細胞ファイバ、環状スフェロイド、細胞シート形成が可能なシステム開発も行ない、細胞パーツアセンブリに貢献した。福田（敏）G では、関 G と共同でロボット技術によるハイドロゲルファイバの足場への自動集積技術を提案し、細胞を含んだファイバの環状足場への高速集積を実現した。また、光硬化性樹脂による細胞含有パーツ生成とフルイディクスを用いた自律的構造体の形成に成功し、環状構造の高速形成方法を提案した。

細胞パーツのアセンブリにより、大型の組織モデル構築を実現するには血管構造が必須となる。福田(淳)G では電気化学的細胞剥離法を用いることで、環状構造の足場中に細胞播種を行う手法を開発した。本手法によりモルディングによる血管構造形成に成功し、毛細血管が成長していることを確認した。これは大型の組織モデル形成の基礎となりうる成果である。吉川 G では細胞集団が自律的に分化し血管を含む構造体を形成できる条件を足場固さの制御という視点から見いだした。本条件を用いて固さを制御した足場でパターンを描くことにより、自在な形状の血管を含む 3次元細胞システムが実現される。

評価モデル系としての 3次元細胞システム構築という視点から、関 G では癌の浸潤評価モデルとしてのハイドロゲル細胞複合体を提案し、癌細胞浸潤の評価を行い、疾病評価系としての 3次元細胞システムが利用可能であることを示した。また、福田（敏）G では、iPS 細胞分化の巨核球からの血小板産生デバイスを中内 G、新井史人 Gr らと共同で構築し、血管内構造を模したデバイスを用いることで、血小板産生過程の可視化に成功すると共に血小板産生量の増加を確認し、その有用性を実証した[17]。松井 G では癌の浸潤を妨げることを最終目的として癌の遊走制御を試みており、薬剤の効果から、癌の浸潤に関わる遺伝子を明らかにした。3次元細胞システムを本実験系に取り入れることで、より詳細な結果を得られると期待される。

杉浦 G は新規光解離型架橋剤を合成し、これを用いた自在にパターンニングが可能な足場形成法を提案・実現した。本技術は 3次元細胞システム形成における基礎技術であり、他班の研究を補完・加速する。

### 【研究の対象に照らしてどのような発展したか】

A02 班では、In vitro における組織構築を実現する「3次元細胞システム設計論」の確立に向けて、細胞のアセンブリによる細胞パーツ・単位組織モデルの構築、細胞パーツのアセンブリ、それぞれの段階における要素技術の開発、方法論の創出を各班の連携のもと着実に推し進めている。 今後はさらに連携を進め、体系化した方法論を組み合わせ、融合することにより、3次元細胞システム構築を軟組織、硬組織において実証する。

**研究対象(2)**：マイクロスケールの計測制御による組立は福田(敏)G[18]、微細操作ベースの成型は新井(健)G[14-15]、またフルイディクスベースは関 G[21]、MEMS ベースは竹内 G が担当し、ここに公募班を加えて積極的に連携し、「3次元細胞システム設計論」の確立に向けて共同研究を推進している。

**研究対象(3)**：新井(健)G は細胞間相互作用を再現した創薬支援ツールと評価法の開発(大阪大学 境 G)、

福田(敏)G は毛細血管の腎臓血管モデルとしての応用展開 (名古屋大学 丸山 G)、関 G は微細加工技術を利用した細胞模倣りボソームの作製 (東京大学 豊田 G) に関して共同研究を行っている。竹内 G は寄生虫の侵入に関する一細胞観察 (慈恵医大 嘉糠 G)、粘菌細胞の相互作用 (東京大学 澤井 G)、リニアモーターの一分子観察 (東京大学 矢島 G) に関する共同研究を進めている。公募班においても多数の領域外共同研究が推進されている (吉川 G : 海外を中心に 4 件)、(杉浦 G : 1 件)、(福田(淳) : 2 件)。領域内研究を基盤として領域外の研究者と連携することで、計測・構築・医療に向けた研究を飛躍させた。

**研究対象(4) :** 関 G がフルイディスクを利用した細胞分離の研究に関して、化学メーカーと共同研究へと発展している。

#### 【A03 班 : 3次元細胞システム機能解明】

##### 【研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在どこまで研究が進展しているのか】

A03 班では、新規組織構築技術を用いて作製された肝臓、骨等の複雑化組織の機能評価をおこない、複数種の細胞からなる組織が示す高度な機能発現の分子機構を解明することを目的としている。生体の組織、臓器は複数種かつ数多くの細胞がお互いに作用しあうことで生体組織、臓器の機能が発現、維持されている。生体の組織、臓器の高度な機能を模倣するためには、単にその構造を模倣するだけでは限界があると考えている。1細胞やオリゴ細胞群さらには細胞集団レベルで個々の細胞機能がどのように協調しあい、機能を発現するメカニズムを明らかにする『細胞社会学』とでも呼ぶべき新学問の創成を目指している。

A03 班大和 G では、これまでに、精密マイクロコンタクトプリンティングシステムやマスクレス露光装置の応用により、肝臓の規則的構造を模倣したパターン化温度応答性細胞培養表面の作製と評価を行った。また、マイクロ流路デバイスを活用し細胞シート工学によって作製した3次元組織構体に血管網を付与する技術開発にも成功した。A03 班やまもと鈴木 G では、骨再生に理想的な細胞足場である octacalcium phosphate (OCP) を駆使し、OCP によって誘発される骨芽細胞の活性化と破骨細胞への分化機構に関して研究を行い、OCP が骨組織細胞の分化調節に有効であることを示した。また、ゼラチンやコラーゲンと OCP の複合化により、骨再生が促進されることも確認している。他班と連携しながら高酸素透過性を有する細胞培養開発や細胞-基材間の相互作用評価用デバイス開発にも着手し、細胞培養から3次元組織化への効果的なデバイスおよび手法を確立しつつある。

##### 【研究の対象に照らしてどのよう発展したか】

生体様組織構造体を模倣、作製する技術は確立しつつある。一方、公募班が中心行っている作製組織体の新たな評価方法も実験データが蓄積されてきた。これらの研究は proof of concept のステップから始まった研究が多く、本領域内外の研究連携も加わり、従来の手法では評価が困難であった3次元細胞システムの構造特性、機能特性を捉えることが可能となりつつある。また、他班が作製した3次元細胞システムの評価、解析を準備するべく、領域外研究機関との共同で次世代シーケンサによる遺伝子の網羅解析にも着手した。

公募班との連携により当初の計画以上の進展と大きな成果を上げることができた。たとえば公募班の武部 G は、ヒト iPS 細胞から分化誘導した肝実質細胞とヒト血管内皮細胞、ヒト間葉系幹細胞を最適化した共培養条件に供することにより in vitro で作製した肝原基をマウスに移植することで宿主血管系に接続する毛細血管網を有するミニ肝臓を再生させることに成功している(Nature、in press)。その評価を目的として、独自のライブイメージング技術の開発にも成功した。班間の共同研究も順調に進んでおり [33]、それぞれがもちよった技術のシナジー効果が出ていると認識している。

公募班の参加および他研究者との共同研究により、細胞社会としての組織、臓器の重要な構成要素である複数種の細胞、細胞-細胞間接着、細胞外マトリックス、細胞・組織機能の力学的制御、バイオインフォマティクスを駆使した網羅的遺伝子発現解析等の研究手法の確立に大きな進展を見せた。

**研究対象(2) :** 「細胞社会学」の環境構築のための連携として A01 班 金子 G、A02 班 新井(健) G、関 G、竹内 G らと連携し、作製した組織構造体の機能、構造特性や評価について共同で研究を行った [21]。また、「細胞社会学」のメカニズム解明に向けた連携として A03 武部 G と連携し、血管新生を通じた組織、臓器の機能維持、再生について議論を行った。

**研究対象(3) :** 阪大 西田 G、慈恵医大 小島 G、長崎大 江口 G、カロリンスカ・インスティテュート

と連携し、ヒト由来細胞から作製した細胞シートの角膜、中耳、食道組織再生のヒト臨床応用を国内外で展開、推進している。

**研究対象(4)**:大和Gは金子Gと組み、企業と共同で細胞シート移植デバイスの製品化を検討している[7]。大和Gはオリンパス株式会社と生体アフィニティを利用した培養皿開発を共同で実施している。また、武部Gが軟骨の3次元自動培養に関する共同研究に関して、企業との開発へと発展している。

## 審査部会における所見

A (研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる)

### 1. 総合所見

本研究領域は、公募研究を含めた研究組織全体がよく構成されており、一つのモデルケースである。領域内にユニークなアイデアが結集することで、細胞ソートによる3次元構築や、医工連携による動物臨床実験など、本領域内で急速に展開している新しい研究がいくつか見られる。それらは新学術領域を形成することで初めて実施可能な研究であり、新しい学術領域の創成に向けて期待どおりの進展が認められる。また、各計画研究からも着実に成果が出てきており、血管形成に関する研究成果等計画以上の進展も見られると評価できる。

一方で、現時点での各計画研究の成果は、その多くが本新学術領域発足前に行われていた個人研究の延長線上にある。今後はそれらの成果を本領域の共通基盤として、領域内での連携を一層強化し、グループ研究としての成果を目指さなければならない。また、各計画研究は、現状では工学的アプローチによるツール開発に重点が置かれている。「超高速バイオアセンブラ」の基礎となる3つの学問を構築するためには、それら学問の指導原理や支配法則を明らかにすることが不可欠であり、学問的に深みある基礎研究も遂行していく必要がある。

### 2. 評価に当たっての着目点ごとの所見

#### (a) 研究の進展状況

「異分野連携の共同研究」という点については、工学系の計画研究間で共同研究が精力的に進められているほか、工学系とバイオ・医学系の間で医工連携が進展しており、具体的には、ロボット、マイクロ・ナノシステム、幹細胞生物学、生物化学、骨再生という異なる研究分野の間で共同研究が見られる。ただ、この医工連携については、細胞シートなどの提供により医学系から工学系へ向かう連携は活発である一方、工学系から医学系へ向かう連携は端緒に就いた段階と言える。また、計画研究と公募研究間、さらには公募研究間でも多様な共同研究が開始されているが、異分野連携の度合いについては、工学系計画研究間での共同研究を除くと、現時点ではそれほど強くない。

「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進」という点については、工学系計画研究から新視点や手法が多数提案されており、医歯学系計画研究でそれら手法の採用が始まりつつあるほか、工学系と医学系の間で、試作された試料やデバイスの相互提供などが行われている。また、計画研究と公募研究の間でも新しい視点での共同研究が進められている。

「他領域への波及効果」という点については、「バイオアセンブラ」の名前を冠したシンポジウムやワークショップの開催、国際学術雑誌での特集号の発行などが10回以上実施されており、これらを通じて、ロボット工学や再生医療などへの波及効果が期待できる。また、サイエンスカフェやプレス発表も積極的に行われている。若手研究者の育成についても、国際会議発表や人的交流を支援するだけでなく、本領域内外との交流を積極的に推奨している。さらには、工学系中心の新学術領域らしく、製薬会社や化学メーカーとの産学連携や、再生医療機器の製品化なども進められており、これらは経済的波及効果を生む可能性を有している。

#### (b) 研究成果

「異分野連携の共同研究」という点については、フローサイトメトリーと工学系の連携により、良好な試験結果が得られている。今後のさらなる発展が望まれる成果である。研究項目A01とA02の領域内共同

研究からも成果が出されており、マウス細胞を用いた実験により、細胞腫に関係なく細胞径と通過時間の間に線型関係が存在することを見出すとともに、腫瘍細胞と正常細胞を効率よく分離できることを示している。その他、iPS 細胞分化の血小板産出過程の可視化と産出量の増加を実現している。これらも今後の展開が期待できる成果である。

多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究の成果として、マイクロ流体チップ方式による赤血球の粘性効果を排除した硬さ評価法の確立、二本指マイクロハンドによる自動化システムの開発、そのシステムを用いた細胞ファイバー、環状スフェロイド、細胞シート形成が実証されている。また、ハイドロゲルファイバー足場への自動集積技術を提案し高速集積と細胞生育を確認しているほか、細胞含有パーツの生成と自律的構造体の形成に成功しチューブ型構造の高速形成方法を提案するなど、具体的な成果が出されている。

さらに、ヒト由来細胞シートの作成により、角膜、中耳、食道組織再生などのヒト臨床応用に向けた展開が行われており、これらはライフサイエンス分野への波及効果を持つと評価できる。

### (c) 研究組織

研究組織はよく構成されており、領域内の共同研究も進んでいる。今後、総括班に設置される予定のタスクフォースにより、一層異分野連携等が進むことを期待する。また、生体システムにおける自己組織化現象に関する研究者の追加を検討すべきと思われる。

### (d) 研究費の使用

特に問題点はなかった。

### (e) 今後の研究領域の推進方策

フローサイトメトリーと骨再生に関する連携を強化すべきであるが、これらについては総括班に設置予定のタスクフォースに期待する。なお、タスクフォースは、領域内連携や、具体的な軟組織や硬組織として何を選択し集中するかというような戦略を議論するだけでなく、領域内融合を一層活性化させるために、軟組織研究と硬組織研究の間を橋渡しする役割も同時に担うことが望まれる。

学理の構築という点では、本領域が構築を目指している3つの学問「細胞ソート工学・3次元細胞システム設計論・細胞社会学」について、それらに含まれる個々のツールを開発するだけでは不十分であり、各学問に含まれる支配法則の提示や、指導原理の確立が望まれる。

また、組織を作るための自己組織化のみならず、作られた組織が生体内に置かれたときに起きる生体の自己組織化現象との相互作用についての知見が、特に臨床応用を行う場合に必要となるであろう。これについては4年目からの新たな公募研究で補うなど、領域内での検討が必要である。

最後に、本領域から出される研究成果が普遍的な学術成果となっていくように、今後の研究の方向性に対する領域代表者の明確なビジョンと力強いリーダーシップが求められる。

### (f) 各計画研究の継続に係る審査の必要性・経費の適切性

いずれの計画研究も順調、あるいは概ね順調に進行しており、継続に係る審査の必要はない。