

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H02083

研究課題名(和文) マイクロ流体技術を用いた次世代3次元組織工学の創成

研究課題名(英文) Advanced 3D tissue engineering with microfluidic technology

研究代表者

亀井 謙一郎 (Kamei, Ken-ichiro)

京都大学・高等研究院・准教授

研究者番号：00588262

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、機能的な「立体組織構造体(オルガノイド)」を高効率に再現性良く作製できる方法を開発し、かつ再生医療や創薬に有用な組織形成のメカニズムを解明することである。本研究では、従来のオルガノイド作製法では機能発現が困難であり再現性も低かった肝臓に着目し、本研究で提唱する新規作製法で、これらの問題点を解決し、肝臓の発生機構を解明する。本研究で得られた成果として、

1. 物理的刺激を可能にするマイクロ流体デバイスを開発した。その結果、幹細胞由来の肝臓細胞に物理的刺激(熱・機械的刺激)を印加し、機能性の向上が確認できた。
2. iPS細胞から肝臓細胞への分化誘導・オルガノイド形成法を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、組織形成法は高機能な組織を得る鍵として着目されている。しかし、従来の形成法は細胞が持つ自己組織化能力のみに頼るため低効率や低再現性などが問題となり、実用化には達していない。そこで、新しいオルガノイド作製法が強く望まれている。

本研究では従来の細胞生物学手法だけでなく、マイクロ工学を融合した既成概念にはない斬新なアプローチを取り入れ、高機能な組織形成の人為的な制御を可能にする。本研究を通して得られた知見は、ヒトの初期発生から組織形成の過程を生体外にて再現、研究することを可能にする。更に、発生・組織形成過程における異常が起因する病態などのメカニズム解明にも本研究は非常に重要な役割を果たす。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this research is to develop a method to produce functional organoids efficiently and reproducibly, and to elucidate the mechanism of tissue formation that is useful for regenerative medicine and drug discovery. In this study, we focus on the liver, which has been difficult to produce with conventional organoid production methods and has low reproducibility, and we propose a novel production method to solve these problems and elucidate the developmental mechanism of the liver. As a result of this study,

1. a microfluidic device was developed to enable physical stimulation. Physical stimulations (thermal and mechanical stimulation) were applied to the stem cell-derived liver cells, and the functional improvement was confirmed.
2. the induction of differentiation from iPS cells to liver cells and the formation of organoids was established.

研究分野：幹細胞工学、マイクロ・ナノ工学

キーワード：多能性幹細胞 マイクロ流体デバイス オルガノイド 肝臓 分化

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、細胞から機能的な組織が得られる「3D 組織構造体(オルガノイド)」作製技術 [Lancaster, et al., *Science* (2013); Sasai, *Cell Stem Cell* (2013)] が注目されている。これは浮遊培養中に複数種の細胞が自発的に凝集・組織形成し、高次な組織を作製できる方法である。しかし、この従来のオルガノイド作製法は、マクロな細胞環境下で、かつ細胞任せな方法である。結果、得られるオルガノイドもランダムな組織構造となり再現性が低く、組織形成メカニズムの解明ができない、という重大な問題があった。

細胞は、生体内において 3 次元的な細胞外微小環境にあり、その運命や組織機能を制御されている。その構成因子として、①成長因子などの化学的因子、②圧力や熱などの物理的因子、③細胞間相互作用、が挙げられる。機能的な組織オルガノイドの獲得には、その組織に適した細胞外微小環境が必須である。一方で、従来のマクロな細胞培養法では、時・空間的に厳密に制御された環境構成因子の細胞への印加は不可能であった。例えば初期発生において、心臓の鼓動による周辺臓器の発生における重要性が示唆されているが、それを実証する技術はなかった。また、組織構造の形成には化学的因子の濃度勾配が必要であるが、やはり従来の細胞培養法ではその再現が困難であった。そこで応募者らは、微細加工技術を用いて人工的に細胞外微小環境を創出し、新しいオルガノイド作製法を提案する。

本研究で提案する人工的な細胞外微小環境は、マイクロ流体デバイス (μ FD) 技術 (*Adv. Healthc. Mater.* 2016; *Biomed. Microdev.* 2015) を基にしている。 μ FD は従来のマクロな細胞培養基材と比較して、細胞外微小環境を構成する因子である

①化学的因子：成長因子などの種類・濃度、微小細胞培養液滴 (nL)、液体層流、濃度勾配
②物理的因子：細胞培養用微小流路の 3 次元空間構造 (μ m スケール)、アクチュエータによる組織への圧力印加、ずり応力、温度の異なる液体層流
③細胞間相互作用：同種・異種細胞のパターニング
など、厳密かつ任意に制御できる利点がある。すなわちプログラム化制御された μ FD を用いることで、化学的因子や物理的因子の時間的な on/off 制御などが可能になる。つまり、従来のマクロな実験系では創出できなかった細胞外微小環境を我々が自由に制御して使用可能になるツールを得るため、全く新しいオルガノイド形成実験を行うことが可能になる。

そこで応募者は約 10 年間における「微細加工技術による幹細胞の運命制御」に関する研究実績を基に、本研究の目的として、「 μ FD を用いて人工的に細胞外微小環境を用いた高効率オルガノイド作製法とその形成メカニズム解明」を掲げる。特に本研究では Proof-of-concept として、これまでのマクロな細胞培養では困難であった肝臓の機能的なオルガノイド形成を目指す。

2. 研究の目的

本研究の目的は、 μ FD を駆使し細胞外微小環境を人工的に創出し、高効率に高機能な組織構造体(オルガノイド)作製法の開発と、組織形成メカニズムの解明である。特に本研究では、従来のマクロな細胞培養では困難であった肝臓の機能的なオルガノイド形成を目指す。これを達成するために、本申請では以下に挙げる 3 点に基づいて研究を行う。

- 1) 細胞の 3 次元的配置法の確立
- 2) 細胞外微小環境因子の時・空間制御法の確立
- 3) 細胞外微小環境による組織形成過程のメカニズム解明

3. 研究の方法

1) 細胞の 3 次元的配置法の確立

本項目では、生体内の肝臓における細胞配置を再現するために、 μ m スケールでの 3 次元細胞配置法を μ FD 技術を応用して確立する。

肝機能を発揮する組織単位として肝小葉構造に着目し、細胞培養チャンバはそれを模する構造で設計する。また、そのチャンバに必要な応じた細胞を個別に導入できるように、細胞ごとに対応したマイクロ流路と内臓バルブを設置する。細胞には、肝組織に必要な肝実質細胞・血管内皮細胞・間葉系幹細胞・胆管細胞・クッパー細胞などを用いる。

本研究で作製する μ FD は、共同研究者(田畑、平井)が開発した 3 次元ソフトリソグラフィを用いる。この方法はソフトリソグラフィ技術に数値解析技術を組み合わせた全く新しい概念の加工技術を構築することで、従来のリフローなどの微細加工技術では不可能であった複雑な 3 次元構造を容易に精度良く作製できる。デバイス材料としては、生体適合性・ガス透過性・光透過性が非常に高い polydimethylsiloxane (PDMS) を使用する。

2) 細胞外微小環境の時・空間制御法の確立

本項目では項目 1 で開発した μ FD を基に、細胞のパターニングだけでなく化学的・物理的な細胞外微小環境因子を共に制御する μ FD を開発する。

2-1) 化学的因子

本項目では項目1で開発した μ FDを基に、化学的因子の時・空間的に制御可能な μ FDへと改良する。特に化学的因子の濃度勾配などを創出、生体内では重要だと言われつつも従来の実験法では出来なかった環境下で組織形成試験を行う。

2-2) 物理的因子

本項目では、肝臓の成熟化に関する重要性を示唆されている心臓の鼓動を模倣する μ FDを開発する。特に、周期的な圧縮刺激を長時間にわたり組織に印加できる再現性の良い実験系を構築し、心臓を模倣して心拍数(60~100回/分)と同等の刺激を再現することに重点をおく。 μ FD構造材料としてPDMSを使用しているため、PDMS薄膜の変形を応用した圧力印加アクチュエータを設計する。

3) 細胞外微小環境による組織形成過程のメカニズム解明

本項目では、肝臓オルガノイド形成における各環境因子の作用機構について明らかにする。特に複数の環境因子を印加した場合、それらの因子が活性化するシグナル伝達のカスケードによって、組織形成におけるシナジー効果の有無を明らかにする。

4. 研究成果

(1) ヒト多能性幹細胞由来肝実質細胞の3次元培養法の確立

先述したように、3次元的に細胞を培養することは、その機能家にとって非常に重要であり、本研究では、マイクロ流体デバイスを用いることで、ヒト多能性幹細胞由来肝実質細胞の高機能化を実現することができた(Kamei et al., *Biomed. Microdev.* 2019)。

(2) 「まばたき」を再現した角膜上皮デバイスの開発

目薬は、目の乾燥や充血の改善だけでなく、目の炎症や眼病などを治療するために開発されている。ウサギなどの実験動物では、「まばたき」は1時間に10~12回ですが、ヒトは1時間に1,000回と大きな違いがあり、これが種間差の要因の一つとなっている。

そこで本研究では、角膜における薬剤透過試験や毒性試験を行うことが可能な生体外ヒトモデルを開発するために、ヒト角膜上皮細胞をマイクロ流体デバイスに導入した新しい実験系、「角膜・オン・チップ」を開発した(図3)。

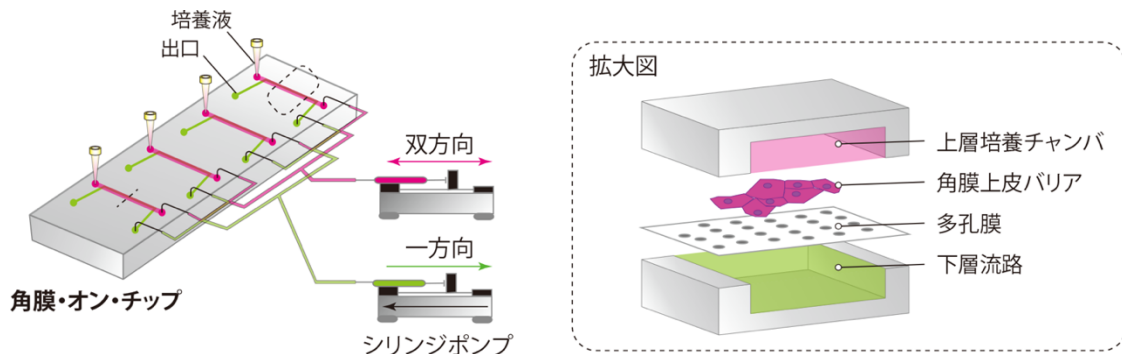


Fig. 1. 本研究で開発した「角膜・オン・チップ」の概念図

このチップでは、① 薬剤の角膜上皮透過性試験、② まばたきによる角膜上皮細胞へのずり応力印加、③ ずり応力による角膜上皮の高機能化、が可能となった。構成材料として、生体適合性が高く、ガス・光透過性も高い Polydimethylsiloxane (PDMS) を使用した。また、マイクロ流体デバイス内に多孔膜を設置し、その上で角膜上皮細胞を培養することで、角膜上皮細胞による膜形成と薬剤透過性の評価を可能にした。更に、まばたきにおけるずり応力を再現するために、双方向に駆動可能なシリンジポンプを使用した。

(3) 熱刺激によるヒト多能性幹細胞由来肝実質細胞の高機能化

生体内において、肝臓は約 39°C という生理的体温を有しており、平均体温と比較して高い環境となっている。そこで本研究では、39°C という細胞培養環境下でヒト多能性幹細胞由来肝実質細胞を培養し、その機能への影響を評価した。その結果、42°C では細胞死が確認できたが、39°C においてその機能が向上していることが確認できた。(Imamura et al., *bioRxiv*, 2020)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Mashimo Yasumasa, Yoshioka Momoko, Tokunaga Yumie, Fockenberg Christopher, Terada Shiho, Koyama Yoshie, Shibata-Seki Teiko, Yoshimoto Koki, Sakai Risako, Hakariya Hayase, Liu Li, Akaike Toshihiro, Kobatake Eiry, How Siew-Eng, Uesugi Motonari, Chen Yong, Kamei Ken-ichiro	4. 巻 139
2. 論文標題 Fabrication of a Multiplexed Artificial Cellular MicroEnvironment Array	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments	6. 最初と最後の頁 e57377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/57377	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Endo Yoshinori, Kamei Ken-ichiro, Inoue-Murayama Miho	4. 巻 31
2. 論文標題 Genetic signatures of lipid metabolism evolution in Cetacea since the divergence from terrestrial ancestor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Evolutionary Biology	6. 最初と最後の頁 1655 ~ 1665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jeb.13361	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kamei Ken-ichiro, Yoshioka Momoko, Terada Shiho, Tokunaga Yumie, Chen Yong	4. 巻 21
2. 論文標題 Three-dimensional cultured liver-on-a-Chip with mature hepatocyte-like cells derived from human pluripotent stem cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomedical Microdevices	6. 最初と最後の頁 73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10544-019-0423-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Abdalkader Rodi, Kamei Ken-ichiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Multi-corneal barrier-on-a-chip to recapitulate eye blinking shear stress forces	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lab on a Chip	6. 最初と最後の頁 1410 ~ 1417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9lc01256g	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Endo Yoshinori, Kamei Ken-ichiro, Inoue-Murayama Miho	4. 巻 0
2. 論文標題 Genetic signatures of evolution of the pluripotency gene regulating network across mammals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2020.04.16.043943	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Imamura Satoshi, Yoshimoto Koki, Terada Shiho, Kamei Ken-ichiro	4. 巻 0
2. 論文標題 39 °C-in vitro culture facilitates hepatic functions of hepatocyte-like cells derived from human embryonic stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2020.03.10.983130	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimoto Koki, Minier Nicholas, Imamura Satoshi, Stocking Kaylene, Patel Janmesh, Terada Shiho, Kamei Ken-ichiro	4. 巻 0
2. 論文標題 Recapitulation of human embryonic heart beating to promote differentiation of hepatic endoderm to hepatoblasts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2020.05.18.103218	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Wen Xiaopeng, Terada Shiho, Yoshimoto Koki, Kamei Ken-ichiro	4. 巻 0
2. 論文標題 Direct synthesis of self-organized blastocyst-like cysts derived from human pluripotent stem cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/831487	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計23件（うち招待講演 14件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Ken-ichiro Kamei
2. 発表標題 Nano/microengineered Environmental Cues for Precise Controls of Stem Cell Functions
3. 学会等名 The 10th International Symposium on Microchemistry and Microsystems (ISMM 2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀井 謙一郎
2. 発表標題 ボディ・オン・チップ： マイクロ・ナノ工学による「ヒト」モデルの開発とその展望
3. 学会等名 第62回システム制御情報学会研究発表講演会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀井 謙一郎
2. 発表標題 ボディ・オン・チップ： マイクロ・ナノ工学による「ヒト」モデルの開発とその展望
3. 学会等名 第90回 大阪大学工業会機械工学系技術交流会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ken-ichiro Kamei
2. 発表標題 Body on a Chip to recapitulate in vivo physiological conditions in a micro chip
3. 学会等名 15th Meeting of Asian-Pacific Society for Neurochemistry (APSN 2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ken-ichiro Kamei, Yoshie Koyama, Christopher Fockenber, Momoko Yoshioka, Shiho Terada, Takafumi Mano and Satoshi Imamura
2. 発表標題 Solving the environmental issues for cells: Towards precise regulation of stem cell functions
3. 学会等名 5th TERMIS World Congress - 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ken-ichiro Kamei
2. 発表標題 Recapitulation of the cellular microenvironments: Towards re-creation of living systems into a chip
3. 学会等名 第1751回 雑誌会 / Zasshikai No. 1751 since 1890 東京大学理学部化学教室 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀井 謙一郎
2. 発表標題 マイクロ・ナノ工学による 生体外「ヒト」モデル開発
3. 学会等名 日本環境変異原学会第47回大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jiaxu Wu, Yoshikazu Hirai, Ken-ichiro Kamei, Toshiyuki Tsuchiya, and Osamu Tabata
2. 発表標題 FLUIDIC-CAPACITOR INTEGRATED MICROFLUIDIC PLATFORM TO MIMIC HEART BEATING FOR GENERATION OF FUNCTIONAL LIVER ORGANIDS
3. 学会等名 MicroTAS 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 呉家旭, 平井義和, 亀井謙一郎, 土屋智由, 田畑修
2. 発表標題 心臓鼓動を模倣する流体キャパシタを集積した肝臓オルガノイド作製用マイクロ流体デバイス
3. 学会等名 第35回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, 電気学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 辻勇亮, 平井義和, 亀井謙一郎, 土屋智由, 田畑修
2. 発表標題 3次元リソグラフィを応用したイオン液体型高感度圧力センサの作製と特性評価
3. 学会等名 第9回マイクロ・ナノ工学シンポジウム, 日本機械学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮崎貴史, 平井義和, 亀井謙一郎, 土屋智由, 田畑修
2. 発表標題 経上皮電気抵抗測定に用いる銀/塩化銀平面電極搭載マイクロ流体デバイスの作製
3. 学会等名 平成30年度電気学会センサ・マイクロマシン部門総合研究会, 電気学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 辻勇亮, 中野優, 平井義和, 亀井謙一郎, 土屋智由, 田畑修
2. 発表標題 Body-on-a-Chipへの搭載を目的としたイオン液体型圧力センサ
3. 学会等名 細胞アッセイ技術の現状と将来, 細胞アッセイ研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮崎貴史, 平井義和, 亀井謙一郎, 土屋智由, 田畑修
2. 発表標題 有限要素解析を用いた経上皮電気抵抗測定マイクロ流体デバイス内電極形状の設計
3. 学会等名 平成31年電気学会全国大会, 電気学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻勇亮, 平井義和, 亀井謙一郎, 土屋智由, 田畑修
2. 発表標題 Micro Physiological Systemsへの集積のためのイオン液体型圧力センサ
3. 学会等名 細胞アッセイ技術の現状と将来, 細胞アッセイ研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎貴史, 平井義和, 亀井謙一郎, 土屋智由, 田畑修
2. 発表標題 経上皮電気抵抗測定マイクロ流体デバイスにおける電極形状の検討
3. 学会等名 細胞アッセイ技術の現状と将来, 細胞アッセイ研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀井謙一郎, 平井義和, 加藤義基, 土屋智由, 田畑修
2. 発表標題 抗がん剤の副作用を再現する生体外ヒトモデルBody on a Chip
3. 学会等名 日本機械学会 第29回バイオエンジニアリング講演会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ken-ichiro Kamei, Yoshiki Kato, Yoshikazu Hirai, Toshiyuki Tsuchiya, Yong Chen and Osamu Tabata
2. 発表標題 Integrated Heart/Cancer on a Chip: Towards recapitulation of side effects
3. 学会等名 IEEE NEMS (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ken-ichiro Kamei
2. 発表標題 Solving the environmental issues for cells: Towards precise regulation of stem cell functions
3. 学会等名 ESACT2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 亀井謙一郎
2. 発表標題 再生医療へ向けたナノ繊維の新展開
3. 学会等名 日本繊維機械学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 亀井謙一郎
2. 発表標題 マイクロ・ナノ微細加工技術による3次元組織工学
3. 学会等名 第90回日本組織培養学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ken-ichiro Kamei, Yoshiki Kato, Yoshikazu Hirai, Toshiyuki Tsuchiya, Yong Chen and Osamu Tabata
2. 発表標題 Solving the environmental issues for cells: Towards precise regulation of stem cell functions
3. 学会等名 IUMRS-ICAM (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 亀井謙一郎
2. 発表標題 Body on a Chip: 生体外ヒトモデルの開発とその応用
3. 学会等名 応用物理学会秋季学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 亀井謙一郎
2. 発表標題 マイクロ・ナノ工学による生体外「ヒト」モデル開発とGood Cell Culture Practiceへの貢献
3. 学会等名 日本動物実験代替法学会第30回大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 亀井謙一郎 (監修 酒井康行, 金森敏幸)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 293
3. 書名 臓器チップの技術と開発動向	

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 マイクロ流体デバイス	発明者 亀井 謙一郎、平井 義和、田畑 修、宮 崎 貴史	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-048928	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 細胞培養チップ	発明者 亀井 謙一郎、山中 誠	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-210066	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 細胞培養チップ及びその製造方法	発明者 亀井 謙一郎、山中 誠	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-210069	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 細胞培養容器	発明者 亀井 謙一郎、平井 義和、田畑 修、福 江 久美子	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-238405	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>The Kamei Group https://ken1kameigroup.org/</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	田畑 修 (Tabata Osamu) (20288624)	京都大学・工学研究科・教授 (14301)	
研究分担者	平井 義和 (Hirai Yoshikazu) (40452271)	京都大学・工学研究科・助教 (14301)	
研究分担者	A B D A L K A D E R R o d i (Abdalkader Rodi) (20839964)	京都大学・高等研究院・特定助教 (14301)	