

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：3 2 6 1 2

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：2 2 K 2 0 4 1 7

研究課題名（和文）適応的機械刺激による癌の自律的サイズ増加の制御システム

研究課題名（英文）Control system for autonomous cancer growth by adaptive mechanical stimulation

研究代表者

森倉 峻（Morikura, Takashi）

慶應義塾大学・理工学研究科（矢上）・特任助教

研究者番号：5 0 9 6 3 8 6 5

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000 円

研究成果の概要（和文）：近年、三大疾病の一つである癌の新たな治療法として、機械刺激によって癌細胞群の制御を試みる治療法“癌メカノメディスン”が注目されている。癌メカノメディスンの実現には、時間変動する癌細胞群のダイナミクスを制御可能な機械システムの確立が不可欠である。

本研究では、適応的な機械刺激の印加による生体外三次元癌モデルのサイズ制御システムを具現化し、癌メカノメディスンの実現可能性を実証することを試みた。具体的に、研究実施期間内において、三次元癌モデルを対象とした閉ループ系機械制御培養システムを構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現代社会における三大疾病の一つである癌に対して、これまで化学療法や分子標的療法など様々な治療法が確立されてきた。一方で、化学物質に起因する副作用を克服することは長年の課題であった。そこで近年、化学物質を用いた治療法ではなく、力学的刺激を用いて癌細胞の生化学応答を制御しようと試みる“癌メカノメディスン”が注目されてきた。しかし、従来法はフィードフォワード型システムであり、生体内の外乱に対する耐性に限界があると考えられる。本研究では、比較的外乱に強いフィードバック型システムの構築を目指した。“癌メカノメディスン”の社会実装を押し進めるための重要な基盤技術となることが期待される。

研究成果の概要（英文）：In recent years, “cancer mechanomedicine,” a therapy that attempts to control cancer cell populations by mechanical stimulation, has attracted attention as a new treatment for cancer, one of the three major diseases of the world. To realize cancer mechanomedicine, it is essential to establish a mechanical system that can control the dynamics of time-varying cancer cell populations.

In this study, we attempted to demonstrate the feasibility of cancer mechanomedicine by realizing a size control system for an in vitro three-dimensional cancer model by applying adaptive mechanical stimuli. Specifically, we constructed a feed-back mechanically controlled culture system for the size of three-dimensional cancer model during the study period.

研究分野：メカノバイオロジー

キーワード：三次元癌モデル 並列実験可能な機械的刺激印加培養装置 ラベルフリー細胞数計測技術 データ駆動型PID制御器

## 1．研究開始当初の背景

近年，三大疾病の一つである癌の新たな治療法として，機械刺激によって癌細胞群の制御を試みる治療法“癌メカノメディスン”が注目されている．従来の癌治療法は身体への負担や副作用の強さが課題であるが，機械刺激に対する細胞の生化学応答を利用する癌メカノメディスンはこれら課題を克服する可能性を秘めている．

癌メカノメディスンの実現には，時間変動する癌細胞群の挙動を制御対象とした機械制御システムの確立が不可欠である．しかし，癌メカノメディスンの実現には未だ多くの学術的な課題が残されている．具体的に，癌細胞群の挙動は非線形性や時変性を示すため，時間的に変化する制御対象に対して制御入力を適応的に変化させるには適応制御システムの確立が必要である．このためには，制御対象の状態の時間変化をリアルタイムに計測する計測部が必要であるが，生体組織の強い光散乱性によって三次元癌細胞群形状を計測する従来法は断層撮像を必要としリアルタイム計測は難しい．この計測困難さから，従来のメカノメディスン技術は計測部を必要としない開ループ制御システムにならざるをえず，閉ループ制御システムを必要とする癌メカノメディスンの実現は不可能である（図 1）．また，時間変化する癌細胞群挙動の非線形数理モデルを厳密に求めることは一般的に困難であり，制御部の構築が難しい．以上のような，生体材料特有の計測困難さや制御困難さから当該システムに関する実験的検討は全く進んでいなかった．

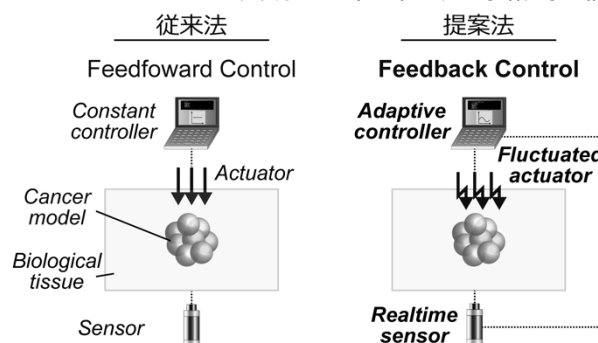


図 1. 提案法の概念図

## 2．研究の目的

本研究では，適応的な機械刺激の印加による生体外三次元癌モデルのサイズ制御システムの構築を目指す．

具体的に，メカノメディスン領域に高度な計測工学および制御工学を適用することで，癌細胞群に対して機械刺激を適応的に印加する全く新しい適応制御システムを具現化し，「変動する癌サイズを機械刺激によって制御できるか」という学術的な問いを解き明かすことで，メカノメディスンの実現可能性を検証する．

## 3．研究の方法

本研究の目的を達成するため，次の 2 項目の計画を段階的に達成する．

### (1) 閉ループ系の適応制御システムの開発

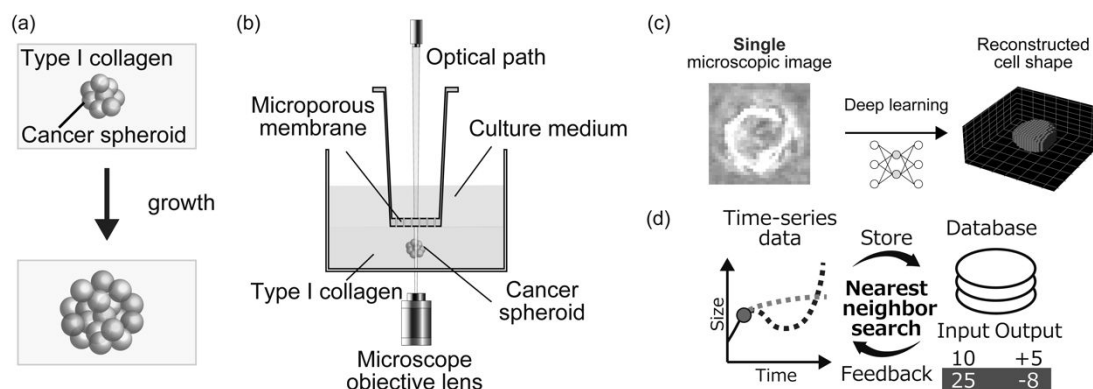


図 2. 閉ループ系の適応制御システムを構成する要素技術の概念図

### 生体内の癌挙動を再現する三次元癌モデルおよび培養装置

球状の癌細胞凝集体を I 型コラーゲンゲルに包埋することで，生体内の癌挙動を再現する三次元癌モデルおよび培養装置を構築する（図 2.a）．

## 適応的な機械刺激を印加可能な自動制御アクチュエータ

機械刺激を自動制御可能な機械式アクチュエータを開発する。光路および酸素、栄養確保を目的としてアクチュエータは円筒構造とし、片方の底面は光透過性多孔質膜で構築する(図 2.b)。

## 三次元癌モデル形状のリアルタイム計測を可能とするセンサ

符号理論と深層学習を用いて癌モデルの三次元形状をシングルショットで計測する計算顕微鏡法を開発することで、リアルタイム計測可能なセンサを構築する(図 2.c)

## 数理モデルの厳密な同定を必要とせずに適応制御を実現可能なコントローラ

実験データから制御パラメタを適応的に調整することのできるデータ駆動型 PID 制御器を構築する(図 2.d)。

## (2) 細胞培養実験による適応制御システムの制御性能評価

本適応制御システムの制御性能を細胞培養実験によって評価し、癌メカノメディスンの実現可能性を実験的に検証する。

## 4. 研究成果

研究実施期間の前半では要素技術の開発に取り組んだ。に関して、ハンギングドロップ法を用いて自己組織化させた三次元癌スフェロイドを、生体組織を模倣した Type I コラーゲンゲルに包埋することで三次元癌モデルを構築した。に関して、図 2.d に示すアクチュエータ機構を主軸として、並列実験を実施するためのラチェット機構ベース並列周期的圧縮培養装置機構を考案した。に関して、1 枚の位相差顕微鏡像から三次元細胞形状をシングルショットで計測する、深層学習ベースの計算顕微鏡法の開発および改良を進めた。また、蛍光標識を用いずに三次元領域内の細胞数を計測可能な、画像処理および統計処理ベースのラベルフリーセンサを構築した。に関して、数値シミュレーションを用いてデータ駆動型 PID 制御器を構築し、癌モデルのサイズを減少させる刺激を適応的に印加することで、目標とするサイズに制御可能であることを数値的に示した。

研究実施期間の最終年度では、これらの要素技術を統合した機械制御培養システムを構築することで、三次元癌モデルのサイズ制御システムを具現化した。一方で、当該研究期間内において、制御培養システム上で三次元癌モデルを培養することが困難であったため、細胞培養実験による癌メカノメディスンの実現可能性を実験的に検証するに至らなかった。現時点で、炭酸ガス濃度や培養温度の制御を実施できない構成になっているため、これらの課題を解決することで細胞培養試験による実験的検証を今後進めていく。

# 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1 . 発表者名 吉田 莉子 , 原田 慧吾 , 森倉 峻 , 宮田 昌悟
2 . 発表標題 周期的せん断刺激および圧縮刺激が悪性黒色腫モデルの進展に及ぼす影響
3 . 学会等名 日本機械学会 2022年度年次大会
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Takashi Morikura, Shogo Miyata
2 . 発表標題 Dynamic Electronic Speckle Interference Microscopy Using Dielectrophoretic-Induced Stress Wave for Observing Cells Located Deep within in Vitro Three-Dimensional Hydrogel Culture
3 . 学会等名 6th International Conference on Materials and Reliability ( 国際学会 )
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 森倉 峻、田中 龍一郎、坂口 勝久、清水 達也
2 . 発表標題 浮遊攪拌培養系を対象とした、自家蛍光現象を利用したロバストなラベルフリー細胞数計測法
3 . 学会等名 第22回日本再生医療学会総会
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Takashi Morikura, Yuta Tokuoka, Takahiro G. Yamada, Shun Itai, Tatsuho Nagatomo, Keigo Harada, Norihisa Miki, Hiroaki Onoe, Akira Funahashi, Shogo Miyata
2 . 発表標題 Label-free four-dimensional computational microscopy to overcome temporal resolution limitation
3 . 学会等名 9th World Congress of Biomechanics ( 国際学会 )
4 . 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 マイクロキャリア上に接着した細胞のラベルフリー細胞数計測法	発明者 森倉 峻、坂口 勝久、田中 龍一郎、清水 達也	権利者 学校法人慶應義塾大学，学校法人東京女子医科
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-15183	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------