

【基盤研究(S)】

総合系（複合領域）

研究課題名 シグナル因子と三次元構造材料を統合する「四次元足場システム」の創製



東京大学・大学院工学系研究科（医学系兼任）・教授 **てい ゆういち 鄭 雄一**

研究課題番号：16H06312 研究者番号：30345053

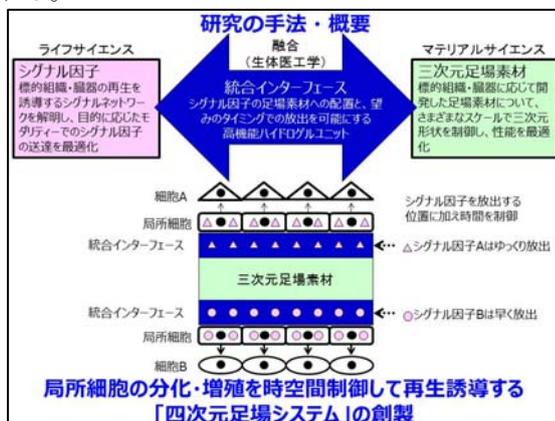
研究分野：複合領域

キーワード：再生医工学

【研究の背景・目的】

近年の幹細胞生物学の進歩により、組織・臓器再生のシグナルネットワークは急速に解明されつつあり、シグナル因子を標的細胞に送達する方法も開発が進んでいる。また、三次元プリンターの登場で、足場素材の三次元形状制御技術が急速に発展している。しかし、これらの要素単独では臨床的な再生を実現するには不十分であり、両者を統合するインターフェースとなるユニットの開発が不可欠である。

本研究では、シグナル因子を保持して足場素材への空間的配置を可能にし、かつ、望みの時間に分解してシグナル因子を標的細胞に最適タイミングで届けることができる高機能ハイドロゲルユニットを開発し、シグナル因子と足場素材を統合することで、局所細胞の分化・増殖を時空間制御し、効率的な再生誘導を行う「四次元足場システム」を新たに創製する。



【研究の方法】

第1に、骨・軟骨再生を誘導するシグナルネットワークと、目的に応じたモダリティーでのシグナル因子の送達を最適化する。第2に、骨・軟骨用足場素材について、様々なスケールで三次元形状を制御し、性能を最適化する。第3に、これまで研究開発してきたハイドロゲルの設計・製造方法に基づき、シグナル因子と足場素材の統合インターフェースとして要求される：①水中での膨潤制御、②水中での力学的強度保持、③網目サイズの制御、④網目サイズの制御と協調した分解性制御、⑤生体適合性という5つの要求特性の全てを満たす高機能ハイドロゲルユニットを新規開発し、細胞の分化・増殖の時空

間制御を可能にする「四次元足場システム」を試作する。第4に、試作した四次元足場システムを骨・軟骨欠損動物モデルに埋植し、その機能を検証するとともに、再生メカニズムの詳細な解析を行う。

【期待される成果と意義】

足場素材の三次元形状制御技術、骨・軟骨再生誘導のためのシグナルネットワークとシグナル因子送達法に関する知見・技術を、高機能ハイドロゲルユニットをインターフェースとして用いて統合することで四次元足場システムを新たに創製する。シグナル因子を放出する三次元的な位置のみならず、時間的要素までも制御することで、局所細胞の分化・増殖を精密に制御する基盤科学技術を構築する。さらに、ゲノムワイド解析を用いて、本法による再生メカニズムを分子生物学・エピゲノムの観点から検証し、従来にはない切り口で、足場材料と生体とのインターフェースで起こる現象に迫り、実用化への有効性と安全性を保障するゲノムレベルの分子基盤も得る。

高機能ハイドロゲルユニットを用いて、足場素材とシグナル因子を統合する四次元足場システムを創製し、骨・軟骨再生で proof of concept を示す計画であるが、このような材料は、他臓器での再生はもちろん、再生に限らず様々な疾患の予防・診断・治療においても、汎用性のある時空間制御の基盤科学技術となることが期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Kondo S, Sakai S, Chung U, 他. Reliable hydrogel with mechanical 'fuse link' in an aqueous environment. *Adv Mater* 27:7407-7411, 2015.

Kanke K, Ohba S, Chung U, 他. Stepwise differentiation of pluripotent stem cells into osteoblasts using four small molecules under serum-free and feeder-free condition. *Stem Cell Rep* 2:751-760, 2014.

【研究期間と研究経費】

平成28年度～32年度 126,600千円

【ホームページ等】

<http://www.tetrapod.t.u-tokyo.ac.jp/>
tei@tetrapod.t.u-tokyo.ac.jp