

HeKKSaGOnファンドプログラム 成果報告書

平成30年11月15日

氏名 (所属・職名)	日本語：鈴木 量 (高等研究院医学物理・医工計測グローバル拠点 ・ 特定助教) 英語：Ryo Suzuki (Institute for Advanced Study ・ Assistant Professor)
相手方担当者 (所属・職名・氏名)	日本語 ハイデルバルク大学・教授・トーマス W. ホルシュタイン 英語 Heidelberg University, Professor, Thomas W. Holstein
出張期間	2018 / 10 / 14 ～ 2018 / 11 / 1
以下の注意点をご 確認の上、 <input checked="" type="checkbox"/> をお願い いたします。	<input checked="" type="checkbox"/> 国際交流WEB等への公開に同意します。(氏名・所属・研究課題・機関・先方受入研究者名・報告書) <input checked="" type="checkbox"/> 報告書には所有権、著作権、肖像権等の問題が生じるものは含まれていません。 <input checked="" type="checkbox"/> 非公開となっている研究内容の詳細は含まれていません。

(成果概要)

これまでは主にヒドラ切片（ヒドラの成体の一部を切りとる）からの再生過程における非平衡形状揺らぎの定量や細胞骨格のイメージングなどを行ってきたが、ヒドラ切片は成体のもつ特徴的な細胞骨格構造（メッシュ構造：外胚葉は体軸に対して平行、内胚葉は体軸に対して垂直）を維持したまま再生するため、そういったメモリーのない実験条件を使用し、再生過程における「対称性の破れ」をより深く理解する必要がある。そのため今回の滞在では、ヒドラを細胞分散させ、再凝集させたメモリーのない「ヒドラオルガノイド」に着目した。初めの24時間では細胞が再配置され、内・外胚葉の2層を形成する。その後、ヒドラ切片と類似した形状揺らぎを見せ、同じ時間帯で対称性の破れを示すという成果が得られた。今後、ヒドラオルガノイドの再生過程における細胞骨格構造の時間変化を定量的に評価していきたい。

ヒドラオルガノイドの非平衡形状揺らぎに着目した実験以外にも、ヒドラオルガノイドのサイズ制御および大量生産する技術開発の予備実験にも関わった。今まではヒドラオルガノイドを一度に数個しか作成することができないのに加えて、大きさも不均一で制御することができなかった。そこで、たこ焼き器のようなマイクロキャビティとマイクロ流路を駆使して、ヒドラオルガノイドのサイズ制御を試みた。まだ開発中で再現性は低く、改良の必要性はあるものの、均一なヒドラオルガノイドを作成可能であり、それらは成体のヒドラへと成長した（図1）。マイクロキャビティの大きさを変化させることにより、再生したヒドラの頭の数を知ることが期待できる。

さらに、ハイデルベルグ滞在中に受入教員であるHolstein教授と数回ディスカッションをする機会を得ることができた。ここでは現在のプロジェクトだけでなく、今後の計画などについても深く議論できた。

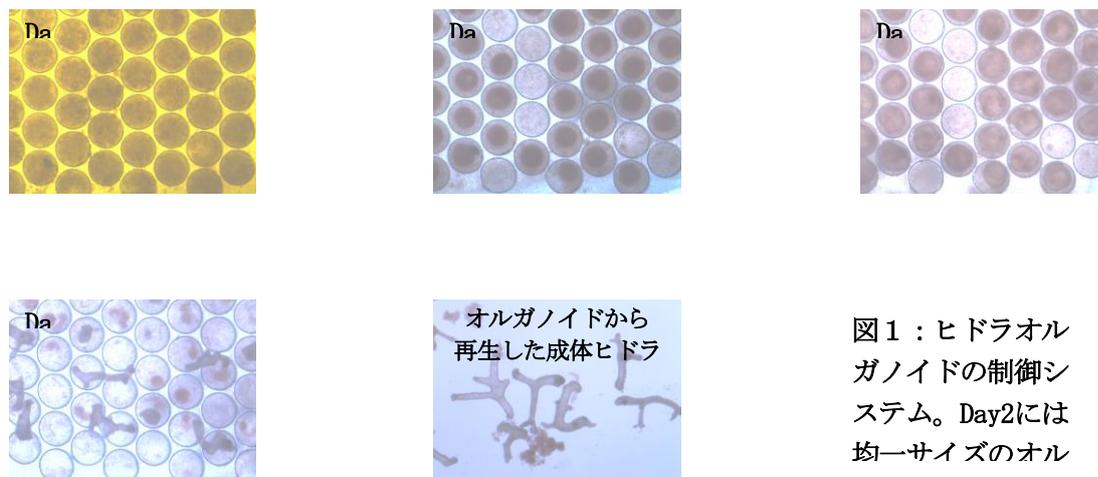


図1：ヒドラオルガノイドの制御システム。Day2には均一サイズのオル

また、この研究で用いる形状揺らぎの定量化手法をヒドラオルガノイドに限定せず、臓器オルガノイドへとさらに発展させていきたいと考え、今回はハイデルベルグの滞在中、ケンブリッジ大学で行われた脳オルガノイドに特化したワークショップに参加した（Cerebral Organoids: Establishment, Culture and Manipulation）。

ここでは脳オルガノイドのプロトコルを確立した第一人者である Madeline Lancaster 氏による講義に加えて、脳オルガノイドの実験実習も行なわれた（図2）。講義は、脳オルガノイドの歴史を踏まえた上で、どのように実験プロトコルが発展してきたか、どういう問題点があり、それをどうやって解決していくかを中心に行われた。さらに、脳の疾患の理解を深めるため、脳オルガノイドがどう貢献できるかといった脳オルガノイド技術の応用についても聞いて、大変勉強になった。また実習は、Lancaster 氏のグループが確立したプロトコルをもとに、一番オルガノイド作成に影響を与えるステップのみを凝縮させたものであり（全行程は10日ほど要する）、実際脳オルガノイドを使った実験を行えたのはとても貴重な経験となった。これら講義と実習以外にも、脳オルガノイドの研究の最前線で活躍している研究者たちとの交流は大変貴重だった。交流を通じて、臓器オルガノイド研究の今後の方向性が見え、とても価値のあるワークショップとなった。この経験を今後の研究に活かしていきたいと考えている。



図2：脳オルガノイドのワークショップ。（左上）全体講義の様子。（中央上）実験実習の様子。（右上）実習で作成した脳オルガノイド。細胞凝集塊を培養用ゲル（Geltrex）内で培養し、ゲルを取り除いた後、オルガノイドへと成長する。（左下）作成した脳オルガノイドの顕微鏡画像。