

# 新規還流型培養チップによる血管化オルガノイド連結モデルの開発

田村 彰 吾 [北海道大学大学院保健科学研究所 / 准教授]

## 背景・目的

本研究はオルガノイドの血管化を達成するための新たな3次元血管流路モデルを開発する。現在、オルガノイドの開発は組織の血管化が大きな課題になっている(図1)。現状のオルガノイド開発は多くのケースで血管化を無視して開発が進められるが、オルガノイドが大型化するに伴い組織中心部の栄養・酸素不足が生じ、組織の壊死が起こる。この問題を解決するために、本研究では、血管とオルガノイドを有機的に接続し、恒常的に培養液を供給(還流)できる、「オルガノイドの血管化と組織内循環を達成する新しいデバイス(培養チップ)」を開発する(図2)。

## 研究の成果

主血管内部を基底膜抽出物であるマトリゲルでコーティングすることで血管内皮細胞の一種であるHUVECの生着とコラーゲンポケットに向かう疑似血管形成に成功した(図3)。また、コラーゲンポケットについては、HUVECを1型コラーゲンとマトリゲルの混合ゲル溶液で3次元培養するこ

とにより、立体的な脈管構造を構築することに成功した。しかし、これらの管腔は数日の培養で構造が壊れていき、1週間以上の長期間培養は困難であることがわかった。そこで、培養デバイス開発を手掛ける東京大学大学院工学系の西川昌輝准教授との共同研究体制を構築し、現行の培養チップのデザインと改良点について意見交換を行った。意見交換の結果、現行デザインでは細胞への酸素到達率低下は避けられず細胞の長期間培養は難しいことなどが明らかになった。現在、上記問題点を克服するための新たな培養チップデザインを考案し、開発を進めている。

## 将来展望

本研究で開発する技術・デバイスは特定の組織・臓器に対象を限定せず、全ての組織・臓器オルガノイドの血管化に応用可能な設計を目指している。本研究の成功で人工組織への恒常的な栄養素・薬剤・さらには細胞の供給を実現する技術の創出が期待できる。また、オルガノイドに機能血管を接続して組織内に安定的に培養液を循環させることは、複数オルガノイドの血管接続による「多臓器オルガノイドモデル」を可能にする。複数オルガノイドの血管接続に癌オルガノイドを組み込めば、「臓器・組織への血行性癌転移」モデルの構築も可能になる。癌転移モデルは既存薬剤や新規化合物の癌転移抑制作用の薬効評価を実施できる臨床マテリアルの開発につながり、オルガノイド研究の応用・発展性の飛躍的拡大が期待される。

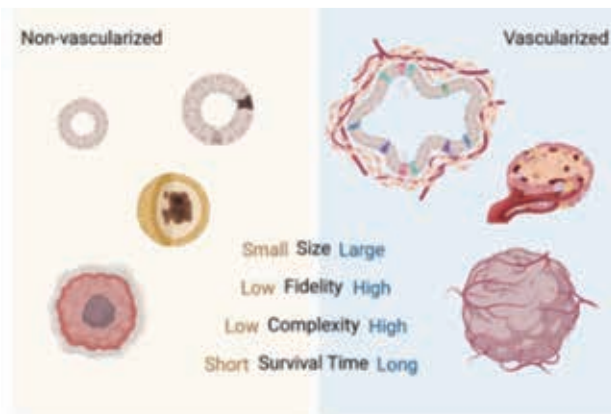


図1:オルガノイド開発の課題である「血管化」

オルガノイドの大型化、組織の忠実性・複雑性、長期生存を達成するためには血管化技術が不可欠(Xiaojing et al., Vascular Biology, 2022. より引用)

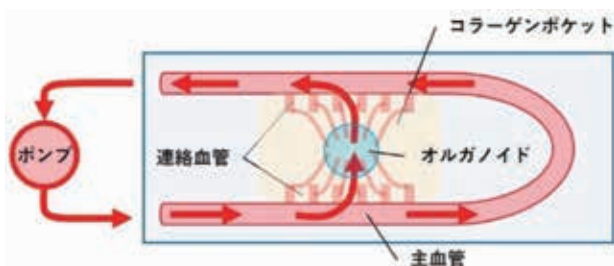


図2:培養チップの開発コンセプト

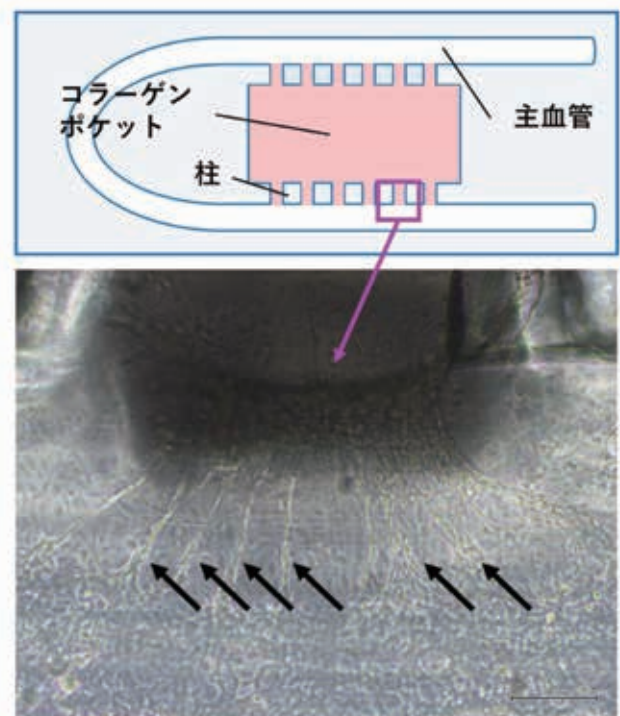


図3:主血管への血管内皮細胞の生着と疑似血管形成  
矢印: コラーゲンポケットに向かう疑似血管