

課題番号 : F-18-HK-0046
 利用形態 : 共同研究
 利用課題名(日本語) : マイクロナノバイオデバイスによって惹起される腫瘍自己組織化誘導の条件検討
 Program Title(English) :
 利用者名(日本語) : 宮武由甲子¹⁾, 繁富(栗林) 香織²⁾, 中畑 和美²⁾
 Username(English) : Y. Miyatake¹⁾, K. Kuribayashi-Shigetomi²⁾, K. Nakahata²⁾
 所属名(日本語) : 1)北海道大学大学院医学研究科 分子病理学分野、2)北海道大学高等教育推進機構
 Affiliation(English) : 1)Department of Pathology, Graduate School of Medicine, Hokkaido University、
 2)Institute for the Advancement of Higher Education, Hokkaido University
 検索キーワード : リソグラフィ・露光・描画装置, 膜加工・エッチング, 膀胱癌, ナノバイオ, 細胞間相互作用, HTLV-1,成人 T細胞白血病

1. 概要(Summary)

本研究の目的は、癌細胞が、自発的に癌細胞立体組織(微小癌)を構築するマイクロ・ナノサイズのパターン基板を開発することである。マイクロサイズのパターン内部にナノサイズの表面粗さを作製する。本研究により、*in vitro* で、より生体内に近い癌組織構造を癌細胞から簡単に再現できる。これにより、これまで実現不可能であった *in vitro* で微小癌を生きのままリアルタイムで観察(ライブイメージング)することが可能になった。

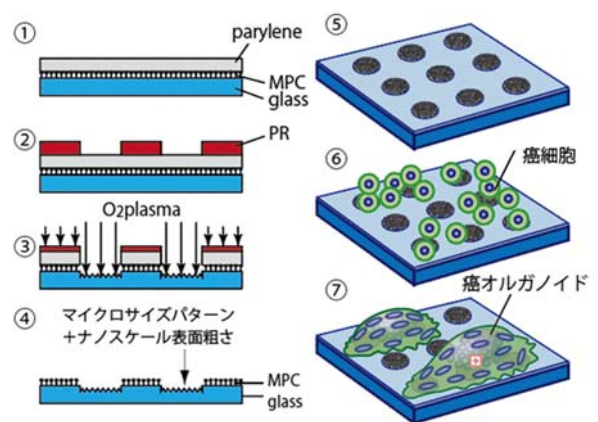


Fig.1 Schematic overview of: (1-4) Preparation of the micro-patterned plate, and (5-7) Cell-culture.

2. 実験(Experimental)

【利用した主な装置】

両面マスクアライナ(ズースマイクロテック社製:MA-6)、ICP加工装置(エリオニクス社製:EIS-700)

【実験方法】

微細加工技術によるマイクロサイズ+ナノサイズの表面粗さがあるパターン(マイクロナノ基板)をフォトリソグラフィ法を用いてガラス基板上に作製した(特許出願済)(図1)。パターン上に細胞を培養するためにガラス基板上に細胞の吸着を防ぐポリマー(2-メタクリロイルオキシメタル・ホスホリルコリンポリマー:MPCポリマー)をコーティングした。さらに、マイクロサイズのパターン内部にナノサイズの表面粗さをつけた。マイクロナノ基板上に膀胱癌細胞を培養し、ライブイメージングおよび、共焦点レーザー顕微鏡を用いた蛍光イメージングによる三次元解析を行った。

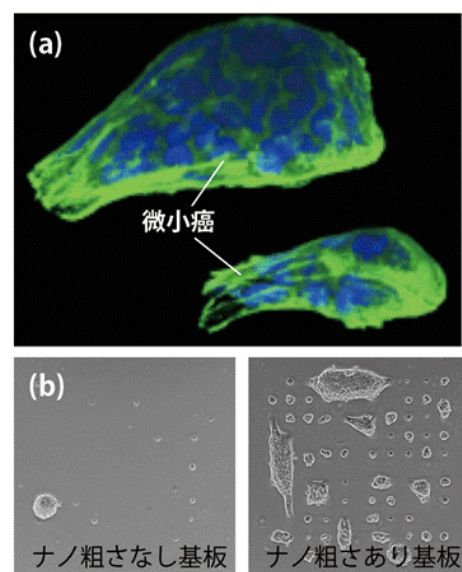


Fig. 2 Microtumors anchored to the micro/nanoplate

3. 結果と考察(Results and Discussion)

マイクロナノ基板は、スフェロイドとは異なるダイナミックな組織運動能を獲得した膵癌の微小癌を *in vitro* で容易に再現できた (図 2)。当該技術はガラス基板上にシンプルな表面加工を施すだけであるため将来の新薬開発への応用展開できるハイスループット化も可能と考えられる。

4. その他・特記事項 (Others)

・共同研究者:

末岡和久:北海道大学大学院情報科学研究科

スバギョアグス:北海道大学創成研究機構

岡嶋孝治:北海道大学 情報科学研究科

5. 論文・学会発表 (Publication/Presentation)

1. Miyatake Y*, Kuribayashi-Shigetomi K*, Ohta Y, Ikeshita S, Subagyo A, Sueoka K, Kakugo A, Amano M, Takahashi T, Okajima T, Kasahara M, “Visualising the dynamics of live pancreatic microtumours self-organised through cell-in-cell invasion”, Scientific Reports 8, Article number: 14054 (2018)
2. Miyatake Y*, Ohta Y, Ikeshita S, Kasahara M, ”Anchorage-dependent multicellular aggregate formation induces a quiescent stem-like intractable phenotype in pancreatic cancer cells”, Oncotarget 9(52) 29845-29856 (2018)
3. 宮武由甲子, “がん組織挙動を簡単に体外で再現-マイクロ・ナノ細胞培養基板の開発-”, バイオ関連研究シーズ公開会 in 北海道, 2019年3月20日
4. 太田悠介, 宮武由甲子, 繁富(栗林)香織, 池下隼司, アグス・スバギョ, 末岡和久, 角五 彰, 天野麻穂, 高橋利幸, 岡嶋孝治, 笠原正典, “マイクロ・ナノ基板を用いた膵癌腫瘍組織のダイナミクスの可視化”, 第4回北海道大学部局横断シンポジウム, 2019年1月25日
5. 宮武由甲子, 繁富(栗林)香織, “マイクロナノバイオデバイスによる膵癌オルガノイドのダイナミクス解析”, 化学とマイクロ・ナノシステム学会主催第38回研究会, 2018年11月1日

6. 太田悠介, 宮武由甲子, 池下隼司, 笠原正典, “膵管腺癌細胞の細胞集団化における遺伝子プロファイルの臨床的関連性の検討”, 第98回北海道医学大会(第51回北海道病理談話会), 2018年10月13日
7. 太田悠介, 宮武由甲子, 笠原正典, “膵管腺癌細胞の足場依存性多細胞凝集塊における遺伝子プロファイルの変化”, 第77回日本癌学会学術総会, 2018年9月28日
8. 太田悠介, 宮武由甲子, 池下隼司, 笠原正典, “膵管腺癌細胞における足場依存性多細胞凝集塊(Ad-MCA)形成による難治性形質の誘導”, 第107回日本病理学会総会, 2018年6月21日
9. 宮武由甲子, “マイクロナノバイオデバイスによって惹起されるがん細胞の自己組織化”, NanoBio 第11回若手ネットワークシンポジウム, 2018年6月15日
10. 宮武由甲子, “マイクロナノデバイスによって惹起される微小癌のダイナミクス”, 第7回蛍光イメージング・ミニシンポジウム, 2018年6月8日

6. 関連特許 (Patent)

宮武由甲子, 繁富 香織, 岡嶋 孝治, 笠原 正典, “特願 PCT/JP2018/014119: 細胞培養基材、がん細胞集合体及び該基材を用いたその製造方法、並びに該がん細胞集合体を用いた薬剤のスクリーニング方法”, 北海道大学, 出願番号:PCT / JP2018 / 014119, 公開番号:WO / 2018/182044, 出願日:02.04.2018, 公開日:04.10.2018, PCT