

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		ダイナミックな力学的ストレスを用いた間葉性・多能性幹細胞の増殖と分化制御			
研究テーマ (欧文) AZ		Control of Proliferation and differentiation of Mesenchymal and Pluripotent Stem Cells Using Dynamic Mechanical Stimuli			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	タナカ	モトム	研究期間 B	2013 ~ 2015 年
	漢字 CB	田中	求	報告年度 YR	2015 年
	ローマ字 CZ	Tanaka	Motomu	研究機関名	京都大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		京都大学 物質-細胞統合システム拠点・特定拠点教授			
概要 EA (600字~800字程度にまとめて下さい。)					
<p>本研究は、刺激応答性のヒドロゲルを用いて、幹細胞の増殖や分化を時間軸で自在に制御できる基盤技術を確認することを中心目標としている。具体的には、幹細胞が力学的刺激を受けてから特定の細胞への分化を決める過程を非平衡緩和過程として一般化し、細胞の意思決定のダイナミクスを</p> <p>(1) 刺激を受けてから特定の分化を決定する時間軸上での”point of no-return”はあるか、 (2) 分化を変えられなくなるような弾性率変化幅 (ΔE^*) はあるか、そして (3) 幹細胞の増殖を抑え未分化性もしくは静止状態を保つような力学的刺激の周波数 (f^*) は存在するか、</p> <p>という3つの観点から解明することを目指す。細胞システムとしては、間葉系幹細胞から多機能性幹細胞へと展開を計画したが、本研究期間中は間葉系幹細胞に。</p> <p>化学的に架橋されたゲルを用いた従来の実験手法の基本的な問題点として、細胞の力学的微小環境は決して時間的・空間的に一定ではない、ということが挙げられる。特に幹細胞の微小環境 (Niche) は非常にダイナミックであることが知られており、実際幹細胞の Stemness は外部からのストレスによって活性されることも指摘されている。そこで、幹細胞を特定の細胞に分化させ、その集合体を臓器モデルとして応用するには、ある特定の段階で基盤培地の力学的刺激 (ストレス、もしくは分化コマンド) を与えることができるような系が望ましい。日本では岡野・大和ら (東京女子医大) が PNIPAAm の熱応答性を用いて細胞シートを基板から脱着し、これを再生医療に用いているが、これはあくまでシートを収穫する際の一方的なもので、この手法で幹細胞に動的かつ周期的な力学摂動を与えることは不可能であった。</p> <p>本研究は、幹細胞に時間依存的な力学ストレスを与えることで、幹細胞機能を制御するような新たな材料・技術基盤の創出を目指したもので、これまで誘導因子などに頼ってきた幹細胞の機能制御のためにも重要な知見が得られた。</p>					
キーワード FA	幹細胞制御	刺激応答材料	非平衡緩和過程	対称性の破れ	

(以下は記入しないで下さい。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Quantifying Adhesion Mechanisms and Dynamics of Human Hematopoietic Stem							
	著者名 ^{GA}	A. Burk, et al.	雑誌名 ^{GC}	Scientific Reports					
	ページ ^{GF}	9370	発行年 ^{GE}	2	0	1	5	巻号 ^{GD}	5
雑誌	論文標題 ^{GB}	Frequent mechanical stress suppresses proliferation of mesenchymal stem cells from human bone marrow without loss of multipotency							
	著者名 ^{GA}	V. Frank, et al.	雑誌名 ^{GC}	Scientific Reports (under review)					
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}	Live Cell Tracking of Symmetry Break in Actin Cytoskeleton Triggered by Abrupt Changes in Micromechanical Environments							
	著者名 ^{GA}	S. Inoue, et al.	雑誌名 ^{GC}	Biomaterials Science					
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}	2	0	1	5	巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

In the first paper, we defined the binding strength between human hematopoietic stem cells (HSC) and the bone marrow niche models based on planar lipid membranes with precisely defined concentrations of specific ligands. The relative significance of HSC adhesion via SDF1 α -CXCR4 and N-cadherin axis was quantified by (a) the fraction of adherent cells, (b) the area of tight cell contact, and (c) the critical force for cell detachment.

In the second paper (currently under review), we demonstrate frequency-dependent regulation of the fate of human mesenchymal stem cells (hMSCs) derived from bone marrow by using a novel surrogate substrate, which is based on physically cross-linked hydrogels comprising stimulus-responsive triblock copolymer micelles. In contrast to the more widely used chemically cross-linked polyacrylamide gels modified with type I collagen, our hydrogel substrates maintain multipotency of hMSCs over 20 d, irrespective of the substrate elasticity. On exposure to the corresponding induction media, hMSCs can undergo adipogenesis and osteogenesis without requiring cell transfer onto other substrates. Moreover, we succeeded in the suppression of hMSCs proliferation by up to 90 % without losing the multipotency simply by increasing the frequency of mechanical stresses to every 2 d. Such “dynamic surrogates” can be used not only for the understanding dynamic functions of bone marrow niche but also for the synchronized differentiation of adult stem cells to a designated lineage.