

# ～立体臓器の構築・拡大の基本原理解明を目指す～

国の戦略的募集区分  
臓器立体培養等の再生医療に関する研究

研究テーマ名: 立体臓器の構築と拡大に向けた微小重力下でのYAP-メカノホメオスタークスの解析  
代表研究者: 山口大学大学院医学系研究科 教授 清木 誠

## 背景、目的

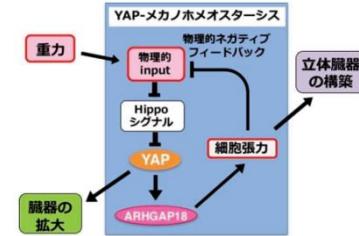
- iPS/ES 細胞から立体臓器の作成を実現し、再生医療に貢献するためには、複数の組織(器官組織や血管組織等)を配置した立体臓器の原基を構築し拡大を図ることが必須である。提案者らは、重力などのメカニカルシグナルは転写活性化因子YAPを活性化し、臓器の立体構築を通して組織の物理特性を維持することを明らかにした(このメカニズムをYAP-メカノホメオスタークスという)。
- YAPは、活性化により正常臓器の大きさを拡大するユニークな能力を持つ。本研究では、重力変化によりYAP-メカノホメオスタークスを介した臓器におけるYAPの活性化をコントロールすることで、ヒトiPS/ES 細胞から立体臓器の構築と拡大を促進するための基本原理を明らかにすることを目指す。そのために、メダカ胚とヒトの肝芽オルガノイド(ミニ臓器)を用いて、宇宙の微小重力がYAP-メカノホメオスタークスシグナルに与える影響について明らかにする。

## 成果の活用、目指すビジョン

「きぼう」の微小重力環境は、細胞間・組織間の相互作用を変化させるには理想的で、大型臓器創出への貢献が期待されている。「きぼう」で臓器形成の仕組みを調べることにより、ヒトiPS/ES細胞から作る臓器原基の構築・拡大のための基本原理の理解につなげ、再生医療の発展に貢献する。

## 研究概要

「きぼう」の微小重力環境を利用し、宇宙での微小重力がYAP-メカノホメオスタークスシグナルに与える影響について、メダカ胚とヒト肝芽オルガノイドを用いて明らかにする。



### (A) YAPの活性化により正常臓器の拡大が可能



### (B)

提案  
宇宙実験

重力変化とどのような操作を行えば持続的なYAPを達成できるのか?

正常重力  
メダカ胚

微小重力

オルガノイド



Q1: 重力変化に対して、YAPメカノホメオスタークス分子ネットワークはどのように応答するのか?

Q2: 生体内と in vitro では違うか?

iPS/ES細胞から複雑な立体臓器構築と拡大を促進する革新的技術の創出

- ヒトiPS/ES細胞からの臓器原基の構築・拡大のための基本原理の理解
- 革新的技術創成と再生医療の発展への貢献

募集区分	国の戦略的研究募集区分 脳器立体培養等の再生医療に関する「きぼう」利用研究
テーマ名	立体臓器の構築と拡大に向けた微小重力下での YAP-メカノホメオスターシスの解析
代表研究者	山口大学大学院医学系研究科 清木 誠
テーマ概要	<p>再生医療に用いるための iPS/ES 細胞からの立体臓器作成を実現するためには、複数の組織（器官組織と血管組織など）を配置した立体臓器の原基を構築し、拡大を図ることが必須である。しかし、重力に抗して組織の3次元化と複数の組織の配置を制御して複雑な立体臓器の構築を行うメカニズムの存在は想定すらされていなかった。提案者らは、重力などのメカニカルシグナルにより臓器が扁平化するメダカ変異体 <i>hirame</i> の解析から、転写活性化因子 YAP がそのようなメカニズムを司ることを見出した。YAP は重力などのメカニカルシグナルによって活性化され、臓器の立体構築を通して組織の物理特性を維持することから、このメカニズムを YAP-メカノホメオスターシスと名付けた。</p> <p>YAP は、活性化により正常臓器の大きさを拡大するユニークな能力を持つ。本研究では、重力変化により YAP-メカノホメオスターシスを介した臓器における YAP の活性化をコントロールすることで、ヒト iPS/ES 細胞から立体臓器の構築と拡大を促進するための基本原理を明らかにすることを目指す。そのために、宇宙の微小重力下でのメダカ胚とヒトの肝芽オルガノイド（ミニ臓器）を用いて、YAP-メカノホメオスターシスの挙動を解析し、重力が YAP-メカノホメオスターシスシグナルに与える影響について明らかにする。</p>
成果の活用、目指すビジョン	「きぼう」の微小重力環境は、細胞間・組織間の相互作用を変化させるには理想的で、大型臓器創出への貢献が期待されている。「きぼう」で臓器拡大シグナルへの重力の作用の仕組みを調べることにより、重力変化によるヒト iPS/ES 細胞から作る臓器原基の拡大のための革新的技術を開発し、再生医療の発展に貢献する。