

---

仮想人体構築学  
チップ上に再現した臓器からみる  
全身代謝の分子ネットワーク

---

領域略称名：仮想人体構築学  
領域番号：20B205

令和2年度～令和4年度  
科学研究費助成事業（科学研究費補助金）  
（学術変革領域研究（B））  
研究成果報告書

令和5年6月

領域代表者 杉本 昌弘

東京医科大学 医学部・教授

## はしがき

### 本研究の学術的な背景

#### 【システムズバイオロジーの歴史】

生体内の様々な分子の相互作用を数理モデル化し、細胞内外で同時に起こる多数のイベントがどのような相互作用を経て表現型に現れるかを予測する計算システム生物学（またはシステムズバイオロジー）は 20 年前ごろから認知され、生化学に情報工学を融合した画期的な考え方として様々な取り組みが行われてきた (Kitano et al, Nature, 2002)。この考え方を実践するには、計算アルゴリズムなどを実装したシミュレータと、実際の生体情報を模擬したモデルの両輪の開発が必要である。国内においては、E-Cell、CadLIVE、Cell illustrator など開発が行われて、世界をリードしてきた。

#### 【開発されてきた生体モデル】

同時にこれらのシミュレータ上で動作する数多くのモデルの開発もされてきた。初期モデルの例として、仮想的な単細胞の代謝を更に簡略化して代謝 Pathway と関与する 127 の遺伝子のモデル化 (Tomita et al,

Bioinformatics,

1999)などが報告されている。一方近年では、扱う因子が増大し、代謝だけでなく mRNA やタンパク質などマルチ・オミックスデータも考慮してマイコプラズマ菌の 80%の必須遺伝子(遺伝子 525 個)と、大規模な変数を取り込んだモデルの報告もある (Karr et al, Cell, 2012)。

#### 【ヒト個体の数理モデル化の課題】

先の例のように、1 細胞でのモデルの精密化は進むものの実際の人体ではヘテロに様々な細胞が存在し、同一細胞でも局在によって周辺の微小環境が異なる。これらの要因を考慮して各臓器ではどのような機能を達成しているか、更に臓器間ではどのような相互作用で個体としてホメオスタシスを実現しているか等を理解しなければならない。

ヒトの臨床検体の観測や動物実験では、介入試験に限界があり相関はわかるものの因果関係の解明には限界がある。更に、様々な分子を含んだサンプルでは測定にも限界があり、臓器間の微量な情報伝達物質がノイズに埋もれて特定できな

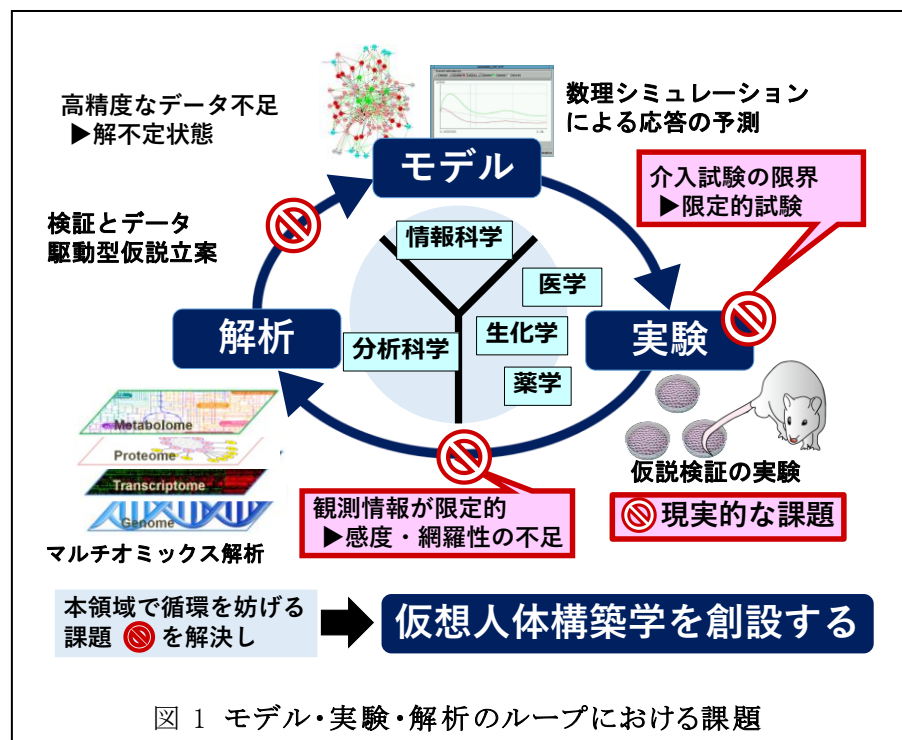


図1 モデル・実験・解析のループにおける課題

い可能性もある (図1)。数理モデルも検証まで行っている例は少なく、様々な仮定をおいて臨床的に既知の現象を定性的に表現できること程度のものが多く、個体レベル理解のレベルには大きなギャップが存在し、あくまでも計算科学の中に閉じた成果しか得られていない。

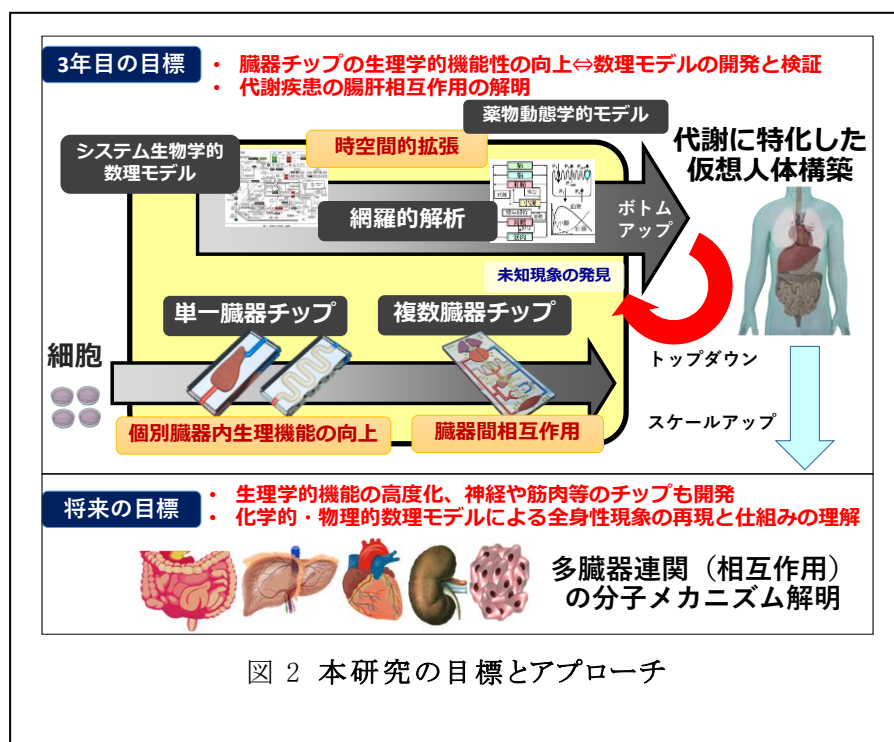


図2 本研究の目標とアプローチ

### 本研究の目的

本研究では、先のギャップを埋めるため、単臓器チップを利用して人体の生理的な機能をチップ状で再現し、モデル上の仮想実験との比較検証を行うことにより、モデルの検証を行うとともに、臓器として達成している様々な外因的・内因的刺激に対する恒常性

の機能維持や、進化の過程で獲得してきた生化学的な合理性を化学プラントのようなシステムとして理解することを目指した (図2)。更に複数臓器チップによる還流培養を利用して、臓器間で代謝活性の変化を起こす因子の特定を行い、新規総合作用因子探索の可能性を最大化し、更に実験によって検証を行う。これらのプロセスの繰り返しにより最終的には仮想人体を構築し、例えば動物実験の代替ツールの構築や、代謝の個体差をとらえて治療方法の最適化ができるような臨床応用も目標とした。このような理工学系の集学的な組織により、数理モデルと実証実験により精度の高いモデルを開発し、個体の理解を目指す研究例は世界になく、体系的に新しい学問が形成できると考えた。

### 本研究の実施内容

本研究領域において最終的に開発すべき仮想人体には、力学的なあらゆる臓器の再現が理想的ではあるが、3年間の目標として代謝の化学的な現象、肝臓と腸の臓器とこれらの相互作用に絞る。例えば、肝臓に関しては門脈近くと静脈近くでの酸素濃度の勾配から HIF-1 $\alpha$  などの様々な遺伝子の発現量の違いが見られ、同一代謝軽度でも逆向きの解糖系と糖新生が動くという特殊な zonation 構造をしている。E-Cell のモデルとしてモデル内変数の勾配の有無を仮想実験することによって、臓器全体としては勾配によって少ないエネルギー (ATP) の消費でアンモニアから尿素を生成するという生体の合理性を発見した例が報告されている (Ohno et al, *Artificial Life*, 2008)。本尿素回路を対象としてアンモニア以外の外因物質の

解毒の仕組みのモデル開発 (Fu et al, *PloS One*, 2018) だけでなく、*in vivo* での検証として、アンモニアの還流試験で比較検証 (Schliess et al, *Hepatology*, 2018)、グルコースの移動と血流による比較検証 (Berndt et al, *PloS Comput Biol*, 2018) などが報告されている。しかし、動物実験では介入と観測項目に限界があり一部の限定的情報のみでのモデルの評価となる。変数の多いモデルでは解不定問題となるために、何らかの抽象化あるいは一定のルールを用いた推測が発生する。例えば時系列を考慮しない代謝フラックス解析では細胞の成長速度を最大化するなどの前提とした変数推定をして、そのモデルを用いた生体の合理性解析とやや不自然ところがある (Lewis et al, *Nat Rev Microbiol*, 2012)。そこで他の計画班の実験と以下の分担で具体的に研究を進めた。

### (1) 2つのアプローチによるモデルの開発

代謝反応などの部分的な機構がわかっている仕組みをボトムアップ式に積み上げていき、代謝全体の仕組みを再現する数理モデルを開発する。一方、網羅的にみられる測定データからネットワークを構築するなど、新しい代謝の制御関係が見られないかトップダウン式のモデリングも行う。同一対象を別のアプローチでモデル化し、それぞれから得られた新しい制御関係などの仕組みの検証を試みる。

### (2) メタボローム測定の実験の改良

代謝物を網羅的に測定する技術としてキャピラリー電気泳動・質量分析装置 (CE-MS) や液体クロマトグラフィー・質量分析装置 (LC/MS) を使うが、現状ではこれらで測定できる範囲は一部の Pathway のみであり、感度も不十分である。例えば CE-MS ではイオン性代謝物の測定 (解糖系・TCA 回路・PPP・尿素回路・アミノ酸等) が得意であるが、脂質等は測定できない。一方 LC/MS は例えばリン酸基が多い物質 (エネルギー関連物質 ATP など) は不得意である。定量性の再現性を高めるためにイオンサプレッション等の影響を最小化して、一方測定注入量を増やして感度を向上させる等、サンプル処理や測定方法の最適化を行う。前処理や検体保存も最適化して回収率を高めて定量値の再現性を上げる (Tomita et al, *Sci Rep*, 2018) 等も行い極力多くの Pathway を低濃度でも測定できる系を開発する。

### (3) A02 班 (単臓器チップ)、A03 班 (多臓器チップ) の実験との比較検証

単臓器チップ班では、時間的に変化する刺激を与えて時系列的に変化する実験を行う。短い時間の代謝変動を考慮して、短時間にサンプリングを行い、時系列データを採取する。細胞内外の初期濃度等はモデルに入れる、実測した時系列データと予測時系列データの差分を評価関数として評価値を最小化するようにモデル中の未知パラメータを、大域的最適化手法を用いて推定する。ただし、現実的にはこの最適化が最大の問題であり、大規模な Pathway のモデルで多数のパラメータを推定するには試行錯誤が必要である。例えば代謝酵素の動力学的な未知パラメータが多いことが問題であるため、分担者の前田が開発してきた配列情報からの機械学習による推測手法 (Maeda et al, *IP SJ Bioinfo*, 2018) も用いる。また、代謝物の時系列だけでなく、代謝の流れ (flux) も観測情報とし入れると推定すべきパラメータ空間を効果的に小さくでき、最適化問題を軽減できる (Kitayame et al, *TBMM*, 2006)。

上記のように、数理モデル化・高感度オミックス・生理学的機能を高めた培養技術による実験検証の三位一体となった研究を行うとともに、単臓器・副臓器モデルを利用して臓器レベルや・臓器間の相互作用の理解を目指す。

## 研究組織

領域代表者 杉本 昌弘（東京医科大学・医学部・教授）

### （総括班）

研究代表者 杉本 昌弘（東京医科大学・医学部・教授）

研究分担者 酒井 康行（東京大学・大学院工学系研究科（工学部）・教授）

研究分担者 福田 淳二（横浜国立大学・大学院工学研究院・教授）

### （A O 1 班）

研究代表者 杉本 昌弘（東京医科大学・医学部・教授）

研究分担者 斎藤 輪太郎（慶應義塾大学・政策・メディア研究科（藤沢）・特任教授）

研究分担者 前田 和勲（九州工業大学・大学院情報工学研究院・助教）

### （A O 2 班）

研究代表者 福田 淳二（横浜国立大学・大学院工学研究院・教授）

研究分担者 遠山 周吾（慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任講師）

研究分担者 大久保 佑亮（国立医薬品食品衛生研究所・毒性部・主任研究官）

研究分担者 西川 昌輝（東京大学・大学院工学系研究科（工学部）・講師）

### （A O 3 班）

研究代表者 酒井 康行（東京大学・大学院工学系研究科（工学部）・教授）

研究分担者 杉浦 慎治（国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・上級主任  
研究員）

研究分担者 荒川 大（金沢大学・薬学系・助教）

## 交付決定額（配分額）

	合計	直接経費	間接経費
令和2年度	55,770,000円	42,900,000円	12,870,000円
令和3年度	51,350,000円	39,500,000円	11,850,000円
令和4年度	51,350,000円	39,500,000円	11,850,000円
総計	158,470,000円	121,900,000円	36,570,000円

## 研究発表

## 雑誌論文

1. Ishikawa S, Hiraka T, Kirii K, Sugimoto M, Shimamoto H, Sugano A, Kitabatake K, Toyoguchi Y, Kanoto M, Nemoto K, Soga T, Tomita M, Iino M., Relationship between Standard Uptake Values of Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Salivary Metabolites in Oral Cancer: A Pilot Study., *J. Clin. Med.*, 査読あり, 9(12), 2020, 3958
2. Shimizu H, Usui Y, Asakage M, Nezu N, Wakita R, Tsubota K, Sugimoto M, Goto H., Serum Metabolomic Profiling of Patients with Non-Infectious Uveitis., *J. Clin. Med.*, 査読あり, 9(12), 2020, 3955
3. Udo R, Katsumata K, Kuwabara H, Enomoto M, Ishizaki T, Sunamura M, Nagakawa Y, Soya R, Sugimoto M, Tsuchida A., Urinary charged metabolite profiling of colorectal cancer using capillary electrophoresis-mass spectrometry., *Sci Rep.*, 査読あり, 10(1), 2020, 21057
4. Sugimoto M., Salivary metabolomics for cancer detection. Expert review of proteomics., 査読あり, 17(9), 2020, 639-648
5. Umemura N, Sugimoto M, Kitoh Y, Saio M, Sakagami H., Metabolomic profiling of tumor-infiltrating macrophages during tumor growth., *Cancer Immunol Immunother.*, 査読あり, 69(11), 2020, 2357-2369
6. Sugimoto M, Ota S, Kaneko M, Enomoto A, Soga T., Quantification of Salivary Charged Metabolites using Capillary Electrophoresis Time-of-flight-mass Spectrometry., *Bio-Protocol*, 査読あり, 10(20), 2020, e3797
7. Zhang Z, Niwa O, Shiba S, Tokito S, Nagamine, K, Ishikawa, S, Sugimoto, M., Electrochemical enzyme biosensor for carnitine detection based on cathodic stripping voltammetry., *Sensors and Actuators B: Chemical*, 査読あり, 321, 2020, 128473
8. Tanosaki S, Tohyama S, Fujita J, Someya S, Hishiki T, Matsuura T, Nakanishi H, Ohto-Nakanishi T, Akiyama T, Morita Y, Kishino Y, Okada M, Tani H, Soma Y, Nakajima K, Kanazawa H, Sugimoto M, Ko MSH, Suematsu M, Fukuda K., Fatty Acid Synthesis Is Indispensable for Survival of Human Pluripotent Stem Cells., *iScience.*, 査読あり, 23(9), 2020, 101535
9. Sakaguchi W, Kubota N, Shimizu T, Saruta J, Fuchida S, Kawata A, Yamamoto Y,

- Sugimoto M, Yakeishi M, Tsukinoki K., Existence of SARS-CoV-2 Entry Molecules in the Oral Cavity., *Int J Mol Sci.*, 査読あり, 21(17), 2020, 6000
10. Chiba N, Sunamura M, Nakagawa M, Koganezawa I, Yokozuka K, Kobayashi T, Hikita K, Ozawa Y, Okihara M, Sano T, Tomita K, Tsutsui R, Sugimoto M, Kawachi S., Overexpression of hydroxyproline via EGLN/HIF1A is associated with distant metastasis in pancreatic cancer., *Am J Cancer Res.*, 査読あり, 10(8), 2020, 2570-2581
  11. Scheidecker B, Shinohara M, Sugimoto M, Danoy M, Nishikawa M, Sakai Y., Induction of in vitro Metabolic Zonation in Primary Hepatocytes Requires Both Near-Physiological Oxygen Concentration and Flux., *Front Bioeng Biotechnol.*, 査読あり, 8, 2020, 524
  12. Hikichi S, Sugimoto M, Tomita M., Correlation-centered variable selection of a gene expression signature to predict breast cancer metastasis., *Sci Rep.*, 査読あり, 10(1), 2020, 7923
  13. Tadokoro H, Hirayama A, Kudo R, Hasebe M, Yoshioka Y, Matsuzaki J, Yamamoto Y, Sugimoto M, Soga T, Ochiya T., Adenosine leakage from perforin-burst extracellular vesicles inhibits perforin secretion by cytotoxic T-lymphocytes., *PLoS One.*, 査読あり, 15(4), 2020, e0231430
  14. Chen R, Sugiyama A, Kataoka N, Sugimoto M, Yokoyama S, Fukuda A, Takaishi S, Seno H., Promoter-Level Transcriptome Identifies Stemness Associated With Relatively High Proliferation in Pancreatic Cancer Cells., *Front Oncol.*, 査読あり, 10, 2020, 316
  15. Fuse S, Sugimoto M, Kurosawa Y, Kuroiwa M, Aita Y, Tomita A, Yamaguchi E, Tanaka R, Endo T, Kime R, Hamaoka T., Relationships between plasma lipidomic profiles and brown adipose tissue density in humans., *Int J Obes (Lond).*, 査読あり, 44(6), 2020, 1387-1396
  16. Sugimoto M, Sugawara T, Obiya S, Enomoto A, Kaneko M, Ota S, Soga T, Tomita M., Sensory properties and metabolomic profiles of dry-cured ham during the ripening process., *Food Res Int.*, 査読あり, 129, 2020, 108850-108850
  17. Ishikawa S, Sugimoto M, Edamatsu K, Sugano A, Kitabatake K, Iino M., Discrimination of oral squamous cell carcinoma from oral lichen planus by salivary metabolomics., *Oral Dis.*, 査読あり, 26(1), 2020, 35-42
  18. Kawashima M, Tokiwa M, Nishimura T, Kawata Y, Sugimoto M, Kataoka TR, Sakurai T, Iwaisako K, Suzuki E, Hagiwara M, Harris AL, Toi M., High-resolution imaging mass spectrometry combined with transcriptomic analysis identified a link between fatty acid composition of phosphatidylinositols and the immune checkpoint pathway at the primary tumour site of breast cancer., *Br J Cancer.*, 査読あり, 122(2), 2020, 245-257
  19. Ishibashi Y, Harada S, Takeuchi A, Iida M, Kurihara A, Kato S, Kuwabara K, Hirata A, Shibuki T, Okamura T, Sugiyama D, Sato A, Amano K, Hirayama A, Sugimoto M,



- Soga T, Tomita M, Takebayashi T., Reliability of urinary charged metabolite concentrations in a large-scale cohort study using capillary electrophoresis-mass spectrometry., *Sci Rep.*, 査読あり, 11(1), 2021, 7407-7407
20. To M, Sugimoto M, Saruta J, Yamamoto Y, Sakaguchi W, Kawata A, Matsuo M, Tsukinoki K., Cognitive dysfunction in a mouse model of cerebral ischemia influences salivary metabolomics., *J Clin Med.*, 査読あり, 10(8), 2021, 1698-1698
  21. Saito R, Sugimoto M, Hirayama A, Soga T, Tomita M, Takebayashi T., Quality assessment of untargeted analytical data in a large-scale metabolomic study., *J Clin Med.*, 査読あり, 10(9), 2021, 1826-1826
  22. Sakagami H, Nakatani S, Enomoto A, Ota S, Kaneko M, Sugimoto M, Horiuchi M, Toeda K, Oizumi T., Multi-omics analysis of anti-inflammatory action of alkaline extract of the leaves of sasa sp., *J Clin Med.*, 査読あり, 10(10), 2021, 2100-2100
  23. Senda N, Kawaguchi-Sakita N, Kawashima M, Inagaki-Kawata Y, Yoshida K, Takada M, Kataoka M, Torii M, Nishimura T, Kawaguchi K, Suzuki E, Kataoka Y, Matsumoto Y, Yoshiyoshi H, Yamagami K, Tsuyuki S, Takahara S, Yamauchi A, Shinkura N, Kato H, Moriguchi Y, Okamura R, Kan N, Suwa H, Sakata S, Mashima S, Yotsumoto F, Tachibana T, Tanaka M, Togashi K, Haga H, Yamada T, Kosugi S, Inamoto T, Sugimoto M, Ogawa S, Toi M., Optimization of prediction methods for risk assessment of pathogenic germline variants in the Japanese population., *Cancer Sci.*, 査読あり, 112(8), 2021, 3338-3348
  24. Kumar N, Hoque MA, Sugimoto M., Kernel weighted least square approach for imputing missing values of metabolomics data., *Sci Rep.*, 査読あり, 11(1), 2021, 11108-11108
  25. Kuroiwa M, Hamaoka-Fuse S, Sugimoto M, Kurosawa Y, Aita Y, Tomita A, Anjo M, Tanaka R, Endo T, Kime R, Hamaoka T., Correlation of plasma amino acid and anthropometric profiles with brown adipose tissue density in humans., *J Clin Med.*, 査読あり, 10(11), 2021, 2339-2339
  26. Yatsuoka W, Ueno T, Miyano K, Enomoto A, Ota S, Sugimoto M, Uezono Y., Time-course of salivary metabolomic profiles during radiation therapy for head and neck cancer., *J Clin Med.*, 査読あり, 10(12), 2021, 2631-2631
  27. Nakasuka F, Tabata S, Sakamoto T, Hirayama A, Ebi H, Yamada T, Umetsu K, Ohishi M, Ueno A, Goto H, Sugimoto M, Nishioka Y, Yamada Y, Tomita M, Sasaki A T, Yano S, Soga T., TGF- $\beta$ -dependent reprogramming of amino acid metabolism induces epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancers., *Commun Biol.*, 査読あり, 4(1), 2021, 782-782
  28. Zhu LM, Shi HX, Sugimoto M, Bandow K, Sakagami H, Amano S, Deng HB, Qing YY, Gai Y, Xin XL, Xu ZY., Feiyanning formula induces apoptosis of lung adenocarcinoma cells by activating the mitochondrial pathway., *Front Oncol.*, 査読あり, 11, 2021, 690878-690878
  29. Igarashi K, Ota S, Kaneko M, Hirayama A, Enomoto M, Katumata K, Sugimoto M,

- Soga T., High-throughput screening of salivary polyamine markers for discrimination of colorectal cancer by multisegment injection capillary electrophoresis tandem mass spectrometry., *J Chromatogr A.*, 査読あり, 1652, 2021, 462355-462355
30. Li Gao R, Chen R, Sugimoto M, Mizuta M, Kishimoto Y, Omori K., The impact of m1A methylation modification patterns on tumor immune microenvironment and prognosis in oral squamous cell carcinoma., *Int J Mol Sci.*, 査読あり, 22(19), 2021, 10302-10302
  31. Chen C, Yamanaka Y, Ueda K, Li P, Miyagi T, Harada Y, Tezuka S, Narumi S, Sugimoto M, Kuroda M, Hayamizu Y, Kanekura K., Phase separation and toxicity of C9orf72 poly(PR) depends on alternate distribution of arginine., *J Cell Biol.*, 査読あり, 220(11), 2021, e202103160
  32. Li Gao R, Chen R, Sugimoto M, Mizuta M, Zhou L, Kishimoto Y, Huang X, Omori K., The RNA methylation modification 5-methylcytosine impacts immunity characteristics, prognosis and progression of oral squamous cell carcinoma by bioinformatics analysis., *Front Bioeng Biotechnol.*, 査読あり, 9, 2021, 760724-760724
  33. Takamori S, Ishikawa S, Suzuki J, Oizumi H, Uchida T, Ueda S, Edamatsu K, Iino M, Sugimoto M., Differential diagnosis of lung cancer and benign lung lesion using salivary metabolites: A preliminary study., *Thorac Cancer.*, 査読あり, 13(3), 2021, 460-465
  34. Kato H, Sugimoto M, Enomoto A, Kaneko M, Hara Y, Saito N, Shiomi A, Ohnuki H\*, Izumi K., Metabolomic alteration of oral keratinocytes and fibroblasts in hypoxia., *J Clin Med*, 査読あり, 10(6), 2021, 1156
  35. Fukushima A, Sugimoto M, Hiwa S, Hiroyasu T., Bayesian approach for predicting responses to therapy from high-dimensional time-course gene expression profiles., *BMC Bioinformatics.*, 査読あり, 22(1), 2021 132
  36. Seo J, Kim KS, Park JW, Cho JY, Chang H, Fukuda J, Hong KY, Chun YS., Metastasis-on-a-chip reveals adipocyte-derived lipids trigger cancer cell migration via HIF-1 $\alpha$  activation in cancer cells., *Biomaterials.*, 査読あり, 269, 2021, 120622
  37. Someya S, Tohyama S, Kameda K, Tanosaki S, Morita Y, Sasaki K, Kang MI, Kishino Y, Okada M, Tani H, Soma Y, Nakajima K, Umei T, Sekine O, Moriwaki T, Kanazawa H, Kobayashi E, Fujita J, Fukuda K., Tryptophan Metabolism Regulates Proliferative Capacity of Human Pluripotent Stem Cells., *iScience.*, 査読あり, 24(2), 2021, 102090
  38. Inamori G, Kamoto U, Nakamura F, Isoda Y, Uozumi A, Matsuda R, Shimamura M, Okubo Y, Ito S, Ota H., Neonatal wearable device for colorimetry-based real-time detection of jaundice with simultaneous sensing of vitals., *Sci Adv.*, 査読あり, 7(10), 2021, eabe3793
  39. Maeda K, Boogerd FC, Kurata H., RCGAToolbox: A Real-coded Genetic Algorithm Software for Parameter Estimation of Kinetic Models., *IPJS Transactions on*

- Bioinformatics, 査読あり, 14, 2021, 30-35
40. Torizal FG, Choi H, Shinohara M, Sakai Y., Efficient High-Density hiPSCs Expansion in Simple Dialysis Device., *Methods Mol Biol.*, 査読あり, 2454, 2021, 83-94
  41. Moritoki Y, Furukawa T, Sun J, Yokoyama M, Shimono T, Yamada T, Nishiwaki S, Kageyama T, Fukuda J, Mukai M, Maruo S., 3D-Printed Micro-Tweezers with a Compliant Mechanism Designed Using Topology Optimization., *Micromachines (Basel)*., 査読あり, 12(5), 2021, 579
  42. Choi H, Shinohara M, Ibuki M, Nishikawa M, Sakai Y., Differentiation of Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Endocrine Progenitors to Islet-like Cells Using a Dialysis Suspension Culture System., *Cells*., 査読あり, 10(8), 2021, 2017
  43. Danoy M, Jellali R, Tauran Y, Bruce J, Leduc M, Gilard F, Gakière B, Scheidecker B, Kido T, Miyajima A, Soncin F, Sakai Y, Leclerc E., Characterization of the proteome and metabolome of human liver sinusoidal endothelial-like cells derived from induced pluripotent stem cells., *Differentiation*., 査読あり, 120, 2021, 28-35
  44. Shinha K, Nihei W, Nakamura H, Goto T, Kawanishi T, Ishida N, Yamazaki N, Imakura Y, Mima S, Inamura K, Arakawa H, Nishikawa M, Kato Y, Sakai Y, Kimura H., A Kinetic Pump Integrated Microfluidic Plate (KIM-Plate) with High Usability for Cell Culture-Based Multiorgan Microphysiological Systems., *Micromachines (Basel)*., 査読あり, 12(9), 2021, 1007
  45. Zhu D, Cathcart GA, Ihida S, Toshiyoshi H, Tixier-Mita A, Sakai Y, Komori K., Toward the development of a label-free multiple immunosensor based on thin film transistor microelectrode arrays., *J Micromech Microeng.*, 査読あり, 31, 2021, 115002
  46. Okubo Y, Ohtake F, Igarashi K, Yasuhiko Y, Hirabayashi Y, Saga Y, Kanno J., Cleaved Delta like 1 intracellular domain regulates neural development via Notch signal-dependent and -independent pathways., *Development*., 査読あり, 148(19), 2021, dev193664
  47. Komori K, Usui M, Hatano K, Hori Y, Hirono K, Zhu D, Tokito F, Nishikawa M, Sakai Y, Kimura H., In vitro enzymatic electrochemical monitoring of glucose metabolism and production in rat primary hepatocytes on highly O<sub>2</sub> permeable plates., *Bioelectrochemistry*., 査読あり, 143, 2022, 107972
  48. Watanabe K, Iida M, Harada S, Kato S, Kuwabara K, Kurihara A, Takeuchi A, Sugiyama D, Okamura T, Suzuki A, Amano K, Hirayama A, Sugimoto M, Soga T, Tomita M, Kobayashi Y, Banno K, Aoki D, Takebayashi T., Metabolic profiling of charged metabolites in association with menopausal status in Japanese community-dwelling midlife women: Tsuruoka Metabolomic Cohort Study., *Maturitas*., 査読あり, 155, 2022, 54-62
  49. Saito R, Hirayama A, Akiba A, Kamei Y, Kato Y, Ikeda S, Kwan B, Pu M, Natarajan L, Shinjo H, Akiyama S, Tomita M, Soga T, Maruyama S., Urinary Metabolome

- Analyses of Patients with Acute Kidney Injury Using Capillary Electrophoresis-Mass Spectrometry., *Metabolites.*, 査読あり, 10(11), 2021, 671
50. Seo J, Yun JE, Fukuda J, Chun YS., Tumor-intrinsic FABP5 is a novel driver for colon cancer cell growth via the HIF-1 signaling pathway., *Cancer Genet.*, 査読あり, 258-259, 2021, 151-156
  51. Fu X, Ohta S, Kawakatsu T, Kamihira M, Yasuyuki Sakai Y, Ito T., Bioinspired Perfluorocarbon-Based Oxygen Carriers with Concave Shape and Deformable Shell., *Adv Mater Tech.*, 査読あり, 7(3), 2022, 2100573
  52. Torizal FG, Lau QY, Ibuki M, Kawai Y, Horikawa M, Minami M, Michiue T, Horiguchi I, Nishikawa M, Sakai Y., A miniature dialysis-culture device allows high-density human-induced pluripotent stem cells expansion from growth factor accumulation., *Commun Biol.*, 査読あり, 4(1), 2021, 1316
  53. Tani H, Tohyama S, Kishino Y, Kanazawa H, Fukuda K., Production of functional cardiomyocytes and cardiac tissue from human induced pluripotent stem cells for regenerative therapy., *J Mol Cell Cardiol.*, 査読あり, 164, 2022, 83-91
  54. Kouji Y, Himeno M, Mori Y, Nakano Y, Saijou E, Tanimizu N, Kamiya Y, Anzai H, Maeda N, Wang L, Yamada T, Sakai Y, Nakato R, Miyajima A, Kido T., Development of human iPSC-derived quiescent hepatic stellate cell-like cells for drug discovery and in vitro disease modeling., *Stem Cell Reports.*, 査読あり, 16(12), 2021, 3050-3063
  55. Ishikawa S, Sugimoto M, Konta T, Kitabatake K, Ueda S, Edamatsu K, Okuyama N, Yusa K, Iino M., Salivary metabolomics for prognosis of oral squamous cell carcinoma., *Frontiers in Oncology.*, 査読あり, 11, 2022, 789248-789248
  56. Sakurai T, Katsumata K, Udo R, Tago T, Kasahara K, Mazaki J, Kuwabara H, Kawakita H, Enomoto M, Ishizaki T, Nemoto Y, Osaka Y, Nagakawa Y, Sugimoto M, Tsuchida A., Validation of urinary charged metabolite profiles in colorectal cancer using Capillary electrophoresis-mass spectrometry., *Metabolites.*, 査読あり, 12(1), 2022, 59-59
  57. Torizal FG, Kim SM, Horiguchi I, Inamura K, Suzuki I, Morimura T, Nishikawa M, Sakai Y., Production of homogenous size-controlled human induced pluripotent stem cell aggregates using ring-shaped culture vessel., *J Tissue Eng Regen Med.*, 査読あり, 16(3), 2022, 254-266
  58. Yan L, Kageyama T, Zhang B, Yamashita S, Molino PJ, Wallace GG, Fukuda J., Electrical stimulation to human dermal papilla cells for hair regenerative medicine., *J Biosci Bioeng.*, 査読あり, 133(3), 2022, 281-290
  59. Kanno S, Okubo Y, Kageyama T, Yan L, Fukuda J., Integrated fibroblast growth factor signal disruptions in human iPS cells for prediction of teratogenic toxicity of chemicals., *J Biosci Bioeng.*, 査読あり, 133(3), 2022, 291-299
  60. Kawai Y, Tohyama S, Arai K, Tamura T, Soma Y, Fukuda K, Shimizu H, Nakayama K, Kobayashi E., Scaffold-Free Tubular Engineered Heart Tissue From Human

- Induced Pluripotent Stem Cells Using Bio-3D Printing Technology *in vivo.*, *Front Cardiovasc Med.*, 査読あり, 8, 2022, 806215
61. Kanno S, Okubo Y, Kageyama T, Yan L, Kitajima S, Fukuda J., Establishment of a developmental toxicity assay based on human iPSC reporter to detect FGF signal disruption., *iScience.*, 査読あり, 25(2), 2022, 103770
  62. Miyajima K, Sudo Y, Sanechika S, Hara Y, Horiguchi M, Xu F, Suzuki M, Hara S, Tanda K, Inoue K, Takada M, Yoshioka N, Takebayashi H, Mori-Kojima M, Sugimoto M, Sumi-Ichinose C, Kondo K, Takao K, Miyakawa T, Ichinose H., Perturbation of monoamine metabolism and enhanced fear responses in mice defective in the regeneration of tetrahydrobiopterin., *J Neurochem.*, 査読あり, 161(2), 2022, 129-145
  63. Danoy M, Poulain S, Scheidecker B, Jellali R, Tauran Y, Leduc M, Bruce J, Gilard F, Gakiere B, Arakawa H, Kato Y, Kim SH, Kido T, Miyajima A, Sakai Y, Leclerc E., Influence of CPM-dependent sorting on the multi-omics profile of hepatocyte-like cells matured in microscale biochips., *Biochem Eng J.*, 査読あり, 181, 2022, 108408
  64. Yamane M, Seo J, Zhou Y, Asaba T, Tu S, Nanmo A, Kageyama T, Fukuda J., Effects of the PI3K/Akt signaling pathway on the hair inductivity of human dermal papilla cells in hair beads., *J Biosci Bioeng.*, 査読あり, 134(1), 2022, 55-61
  65. Goudo M, Sugimoto M, Hiwa S, Hroyasu T., The usefulness of sparse k-means in metabolomics data: An example from breast cancer data., *bioRxiv.*, 査読なし, 2022
  66. Gunes S, Aizawa Y, Sugashi T, Sugimoto M, Rodrigues PP., Biomarkers for Alzheimer's disease in the current state: A narrative review., *Int J Mol Sci.*, 査読あり, 23(9), 2022, 4962-4962
  67. Panneerselvam K, Ishikawa S, Krishnan R, Sugimoto M., Salivary metabolomics for oral cancer detection: A narrative review., *Metabolites.*, 査読あり, 12(5), 2022, 436-436
  68. Tango R, Koeda A, Nagamine K, Tokito S, Niwa O, Ishikawa S, Sugimoto M., Development of a highly sensitive Prussian-blue-based enzymatic biosensor for L-carnitine employing the thiol/disulfide exchange reaction., *Anal Sci.*, 査読あり, 38(7), 2022, 963-968
  69. Kuwabara H, Katsumata K, Iwabuchi A, Udo R, Tago T, Kasahara K, Mazaki J, Enomoto M, Ishizaki T, Soya R, Kaneko M, Ota S, Enomoto A, Soga T, Tomita M, Sunamura M, Tsuchida A, Sugimoto M, Nagakawa Y., Salivary metabolomics with machine learning for colorectal cancer detection., *Cancer Sci.*, 査読あり, 113(9), 2022, 3234-3243
  70. Saeki Y, Takenouchi A, Otani E, Kim M, Aizawa Y, Aita Y, Tomita A, Sugimoto M, Matsukubo T., Long-Term mastication changed salivary metabolomic profiles., *Metabolites.*, 査読あり, 12(7), 2022, 660-660
  71. Wada Y, Okano K, Sato K, Sugimoto M, Shimomura A, Nagao M, Matsukawa H,

- Ando Y, Suto H, Oshima M, Kondo A, Asano E, Kishino T, Kumamoto K, Kobara H, Kamada H, Masaki T, Soga T, Suzuki Y., Tumor metabolic alterations after neoadjuvant chemoradiotherapy predict postoperative recurrence in patients with pancreatic cancer., *Jpn J Clin Oncol.*, 査読あり, 52(8), 887-895
72. Yoshizawa M, Sugimoto M, Tanaka M, Sakai Y, Nishikawa M., Computational simulation of liver fibrosis dynamics., *Sci Rep.*, 査読あり, 12(1), 2022, 14112-14112
73. Maeda K, Hagimori S, Sugimoto M, Sakai Y, Nishikawa M., Simulation of the crosstalk between glucose and acetaminophen metabolism in a liver zonation model., *Front in Pharmacol.* 査読あり, 13, 2022, 995597
74. Tamura N, Mizuno K, Suzuki R, Sugimoto M, Enomoto A, Ota S, Kaneko M, Sakagami H, Takeshima H., Effect of underwater exercise on salivary metabolites of older persons with disability., *In Vivo.*, 査読あり, 36(6), 2022, 2678-2688
75. Iwamoto H, Okihara M, Akashi I, Kihara Y, Konno O, Kawachi S, Sunamura M, Sugimoto M., Metabolomic profiling of plasma, urine, and saliva of kidney transplantation recipients., *Int J of Mol Sci.*, 査読あり, 23(22), 13938-13938
76. Matsumoto T, Fukuzawa M, Itoi T, Sugimoto M, Aizawa Y, Sunamura M, Kawai T, Nemoto D, Shinohara H, Muramatsu T, Suzuki Y, Kagawa Y, Suguro M, Uchida K, Koyama Y, Madarame A, Morise T, Yamaguchi H, Sugimoto A, Yamauchi Y, Kono S, Naito S., Targeted metabolomic profiling of plasma samples in gastric cancer by Liquid chromatography-mass spectrometry., *Digestion.*, 査読あり, 104(2), 2023, 97-108
77. Nakayama Y, Hanada M, Koda H, Sugimoto M, Takada M, Toi M., Breast cancer detection using volatile compound profiles in exhaled breath via selected ion-flow tube mass spectrometry., *J Breath Res.*, 査読あり, 17(1), 2022 016006-016006
78. Adachi T, Kawanishi N, Ichigaya N, Sugimoto M, Hoshi N, Kimoto K., A Preliminary Pilot Study: Metabolomic analysis of saliva in oral candidiasis., *Metabolites.* 査読あり, 12(12), 2022, 1294-1294
79. Kasuya K, Imura S, Ishikawa T, Sugimoto M, Inoue T., Relationship between Urinary Metabolomic Profiles and Depressive Episode in Antarctica., *Int J Mol Sci.*, 査読あり, 24(2), 2023, 943-943
80. Nose D, Sugimoto M, Muta T, Miura S., Salivary Polyamines Help Detect High-Risk Patients with Pancreatic Cancer: A Prospective Validation Study., *Int J Mol Sci.*, 査読あり, 24(3), 2023, 2998-2998
81. Sugimoto M, Hikichi S, Takada M, Toi M., Machine learning techniques for breast cancer diagnosis and treatment: a narrative review., 査読あり, 7, 2023, 7-7
82. Tani H, Tohyama T., Human Engineered Heart Tissue Models for Disease Modeling and Drug Discovery., *Front Cell Dev Biol.*, 査読あり, 10, 2022, 855763
83. Kameda K, Someya S, Fujita J, Fukuda K, Tohyama S., Protocol for enhanced proliferation of human pluripotent stem cells in tryptophan-fortified media., *STAR*

- Protoc., 査読あり, 3(2), 2022, 101341
84. Tanosaki S, Akiyama T, Kanaami S, Fujita J, Ko MSH, Fukuda K, Tohyama S., Purification of cardiomyocytes and neurons derived from human pluripotent stem cells by inhibition of de novo fatty acid synthesis., STAR Protoc., 査読あり, 3(2), 2022, 101360
  85. Morita Y, Kishino Y, Fukuda K, Tohyama S., Scalable manufacturing of clinical-grade differentiated cardiomyocytes derived from human-induced pluripotent stem cells for regenerative therapy., Cell Prolif., 査読あり, 5(8), 2022, e13248
  86. Kanno S, Mizota K, Okubo Y, Kageyama T, Yan L, Fukuda J., Luciferase assay system to monitor fibroblast growth factor signal disruption in human iPSCs., STAR Protoc., 査読あり, 3(2), 2022, 101439
  87. Isano Y, Fujita H, Murakami K, Ni S, Kurotaki Y, Takano T, Isoda Y, Matsuda R, Nakamura F, Nishitai Y, Ochirkhuyag N, Inoue K, Kawakami H, Okubo Y, Ueno K, Fujie T, Ota H., Transparent and Breathable Ion Gel-Based Sensors toward Multimodal Sensing Ability., Adv Mater Tech., 査読あり, 7(11), 2022, 2200209
  88. Suzuki K, Hiroi Y, Abe-Fukasawa N, Nishino T, Shouji T, Katayama J, Kageyama T, Fukuda J., Cell-repellent polyampholyte for conformal coating on microstructures., Sci Rep., 査読あり, 12(1), 2022, 10815
  89. Sugiura S, Satoh T, Shin K, Onuki-Nagasaki R, Kanamori T., Perfusion culture of multi-layered HepG2 hepatocellular carcinoma cells in a pressure-driven microphysiological system., J Biosci Bioeng., 査読あり, 134(4), 2022, 348-355
  90. Nanmo A, Yan L, Asaba T, Wan L, Kageyama T, Fukuda J., Bioprinting of hair follicle germs for hair regenerative medicine., Acta Biomater., 査読あり, 165, 2023, 50-59
  91. Kageyama T, Shimizu A, Anakama R, Nakajima R, Suzuki K, Okubo Y, Fukuda J., Reprogramming of three-dimensional microenvironments for in vitro hair follicle induction., Aci Adv., 査読あり, 8(42), 2022, eadd4603
  92. Arakawa H, Nagao Y, Nedachi S, Shirasaka Y, Tamai I., Evaluation of Platinum Anticancer Drug-Induced Kidney Injury in Primary Culture of Rat Kidney Tissue Slices by Using Gas-Permeable Plates., Biol Pharm Bull., 査読あり, 45(3), 2022, 316-322
  93. Kageyama T, Akieda H, Sonoyama Y, Sato K, Yoshikawa H, Isono H, Hirota M, Kitajima H, Chun YS, Maruo S, Fukuda J., Bone beads enveloped with vascular endothelial cells for bone regenerative medicine., Acta Biomater., 査読あり, 165, 2023, 168-179
  94. Danoy M, Scheidecker B, Arakawa H, Esashika K, Ishida N, Ito H, Yanai H, Takahashi J, Nishikawa M, Kato Y, Sakai Y., Cryopreserved human hepatocytes culture optimization on polymethylpentene oxygen permeable membranes for drug screening purposes., Fundam Toxicol Sci., 査読あり, 9(4), 2022, 135-144
  95. Kageyama T, Anakama R, Togashi H, Fukuda J., Impacts of manipulating cell sorting on in vitro hair follicle regeneration., J Biosci Bioeng., 査読あり, 134(6), 2022,

96. Sugiura S, Shin K, Kanamori T., Perfusion culture of endothelial cells under shear stress on microporous membrane in a pressure-driven microphysiological system., *J Biosci Bioeng.*, 査読あり, 135(1), 2023, 79-85
97. Sugimoto M., Computational Simulation of Tumor-Induced Angiogenesis, *Methods Mol Biol.*, 査読あり, 2553, 2023, 275-283
98. Maeda K, Hatae A, Sakai Y, Boogerd FC, Kurata H., MLAGO: machine learning-aided global optimization for Michaelis constant estimation of kinetic modeling., 査読あり, 23(1), 2022, 455
99. Kobayashi H, Tohyama S, Kanazawa H, Ichimura H, Chino S, Tanaka Y, Suzuki Y, Zhao J, Shiba N, Kadota S, Narita K, Naito T, Seto T, Kuwahara K, Shiba Y, Fukuda K., Intracoronary transplantation of pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: Inefficient procedure for cardiac regeneration., *J Mol Cell Cardiol.*, 査読あり, 174, 2023, 77-87
100. Matsuta R, Yamamoto H, Tomita M, Saito R., iDMET: network-based approach for integrating differential analysis of cancer metabolomics., *BMC Bioinformatics.*, 査読あり, 23(1), 508
101. Limjanthong N, Tohbaru Y, Okamoto T, Okajima R, Kusama Y, Kojima H, Fujimura A, Miyazaki T, Kanamori T, Sugiura S, Ohnuma K., Gravity-driven microfluidic device placed on a slow-tilting table enables constant unidirectional perfusion culture of human induced pluripotent stem cells., *J Biosci Bioeng.*, 査読あり, 135(2), 2023, 151-159
102. Essaouiba A, Jellali R, Gilard F, Gakière B, Okitsu T, Legallais C, Sakai Y, Leclerc E., *Metabolites.*, 査読あり, 12(12), 2022, 1270
103. C Umei TC, Tohyama S, Fukuda K., Metabolism-based cardiomyocytes production for regenerative therapy., *J Mol Cell Cardiol.*, 査読あり, 176, 2023, 11-20
104. Seo J, Yan L, Kageyama T, Nanmo A, Chun YS, Fukuda J., Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  promotes trichogenic gene expression in human dermal papilla cells., *Sci Rep.*, 査読あり, 13(1), 2023, 1478
105. 荒川大, 腸肝臓器間相互作用による薬物動態変動の観測と分子メカニズムの解明, *YAKUGAKU ZASSHI*, 査読あり, 143(2), 2023, 101-104
106. Hirano S, Kageyama T, Yamanouchi M, Yan L, Suzuki K, Ebisawa K, Kasai K, Fukuda J., Expansion Culture of Hair Follicle Stem Cells through Uniform Aggregation in Microwell Array Devices., *ACA Biomater Sci Eng.*, 査読あり, 9(3), 2023, 1510-1519
107. Masuda A, Itai S, Kurashina Y, Tohyama S, Onoe H., Controlling Firing Point of Microfiber-Shaped Hips-Cell-Derived Cardiac Tissue with Localized Electrical Stimulation Device., *IEEE Xplore.*, 査読あり, 2023(MEMS), 2023, 305-308
108. Arakawa H, Kato Y., Emerging Roles of Uremic Toxins and Inflammatory



- Cytokines in the Alteration of Hepatic Drug Disposition in Patients with Kidney Dysfunction., *Drug Metab Dispos.*, 査読あり, 51(6), 2023, DMD-MR-2022-000967
109. Danoy M, Poulain S, Jellali R, Scheidecker B, Tauran Y, Leduc M, Bruce J, Kim SH, Kido T, Miyajima A, Sakai Y, Leclerc E., Transcriptomic and proteomic studies suggest the establishment of advanced zonation-like profiles in human-induced pluripotent stem cell-derived liver sinusoidal endothelial cells and carboxypeptidase M-positive liver progenitor cells cocultured in a fluidic microenvironment., *Hepatol Res.*, 査読あり, Early View, 2023

## 学会発表

1. 谷葵衣、杉本昌弘、佐々木貴規, 酵母の胞子形成の時系列マイクロアレイデータに対する効果的な非階層的クラスタリング手法開発の検討, 第 58 回日本生物物理学会年会, 2020 年
2. 水越優介、杉本昌弘、佐々木貴規, ディープラーニング及びオートエンコーダーを用いた乳癌組織中の DEGs からの特徴抽出と予後予測, 第 58 回日本生物物理学会年会, 2020 年
3. 長谷部拓弥、杉本昌弘、佐々木貴規, 遺伝子発現データからの幾何学的特徴抽出を用いたアトピー性皮膚炎発症における関連遺伝子群の調査, 第 58 回日本生物物理学会年会, 2020 年
4. Sugimoto M, Machine learning-enabled breast cancer detection using salivary metabolomics., *Annual Congress on Advances in Biotechnology*, 2020 年
5. 脇田遼、杉本昌弘, メタボロミクスを用いた眼内リンパ腫と眼サルコイドーシスにおける血清代謝物の解析, 第 125 回日本眼科学会総会, 2021 年
6. 杉本昌弘, データ駆動型サイエンスとメタボロミクス, 第 28 回クロマトグラフィーシンポジウム (CS28), 2021 年
7. 相田泰子、富田淳美、脇田遼、相澤有美、杉本昌弘、臼井嘉彦、後藤浩, LC-MS を用いた水溶性代謝物の一斉分析法 による眼関連疾患のメタボローム解析, 第 28 回クロマトグラフィーシンポジウム (CS28), 2021 年
8. Sugimoto M, Shimizu H, Aizawa Y, Wakita R, Usui Y, Goto H., *Metabolomics and machine learning for ophthalmic diseases.*, METABOLOMICS 2021 ONLINE, 2021 年
9. 山野 恵美、杉本 昌弘、曾我 朋義、渡辺 恭良、片岡 洋祐, 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群におけるメタボロミクス研究, 第 17 回日本疲労学会総会・学術集会, 2021 年
10. 倉田博之、松崎英美子、羽賀雅俊、川西潤、吉澤美沙、前田和勲、杉本昌弘, ヒト全身代謝シミュレーションの最前線, 2021 年日本バイオインフォマティクス学年年会・第 10 回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP2021), 2021 年
11. 杉本昌弘、富田淳美、相田泰子、脇田遼、臼井嘉彦、後藤浩, 機械学習と代謝プロファイルを用いた IgG4 関連眼疾患と眼窩 MALT リンパ腫の識別, 第 15 回メタボロームシンポジウム, 2021 年

様式 C-18

12. 杉本昌弘, 数理モデルと生体模倣システム (MPS) による仮想人体構築に向けた取り組み, CBI学会 2021年大会, 2021年
13. 福田淳二, 化学物質の *in vitro* 細胞アッセイ法の開発, CBI学会 2021年大会, 2021年
14. Aramaki E, Kataoka M, Matsumoto Y, Kubota K, Maeda I, Sugimoto M., AI (General), AI (Radiology), AI (Pathology)., Best of SABCS Kyoto, 2021年
15. 荒川大, 腸肝連結型 *microphysiological system* を用いた薬物動態の臓器関連研究, 第20回日本再生医療学会総会 シンポジウム「Organ on a chipの新展開、異なる立場からの考察」, 2021年
16. 酒井康行, 細胞大量培養の発展の経緯と再生医療への展開, 第20回日本再生医療学会総会 シンポジウム「バイオリアクター アップデート/Post Printing Processの効率化を目指して」, 2021年
17. 崔峴鎮、西川昌輝、河井義和、神林昌、堀川雅人、林寿人、南昌孝、酒井康行, 中空糸透析膜と機能性ポリマーを用いたヒト iPS 細胞の超高密度浮遊培養系の設計と構築, 第20回日本再生医療学会総会, 2021年
18. 近藤貴都、稲村恒亮、Danoy Mathieu、西川昌輝、酒井康行, 腸内細菌と腸管上皮細胞の共培養デバイスの設計及び機能評価, 化学工学会第86年会, 2021年
19. 鈴木優正、稲村恒亮、Danoy Mathieu、西川昌輝、酒井康行, ヒト小腸 *in vitro* モデルを用いたマイクロプラスチックの透過・蓄積の評価, 化学工学会第86年会, 2021年
20. Danoy M, Tauran Y, Arakawa H, Araya K, Kido T, Kato Y, Miyajima A, Sakai Y, Leclerc E, Improvement of hiPSCs-derived liver cells maturation in a fluidic microenvironment., 化学工学会第86年会, 2021
21. 荒川大, UDP-グルクロン酸転移酵素活性を制御する小胞体膜トランスポーターの機能解析, 日本薬学会第141年会, 2021年
22. 遠山周吾, 細胞内代謝の基礎知識と応用, 第85回日本循環器学会学術集会 ミート・ザ・エキスパート, 2021年
23. 遠山周吾, Cardiac Regenerative Therapy with Human Pluripotent Stem Cells for Heart Failure, 第85回日本循環器学会学術集会 プレナリーセッション, 2021年
24. 前田和勲, 動力学シミュレーションを使った生化学システムの理解と設計, 第2回サイバネティクス・第46回分子ロボティクス定例研究会, 2021年
25. 杉本昌弘、富田淳美、相田泰子、脇田遼、臼井嘉彦、後藤浩, 械学習と代謝プロファイルを用いた IgG4 関連眼疾患と眼窩 MALT リンパ腫の識別, 第15回メタボロームシンポジウム, 2021年
26. 遠山周吾, 代謝機構に基づくヒト iPS 細胞由来心筋細胞の製造, 幹細胞のための培養法・培養工学に関するコンソーシアム」第5回シンポジウム, 2021年
27. 遠山周吾, Metabolism-Based Cardiac Regenerative Therapy Using Human iPSCs, 第38回国際心臓研究学会日本部会 (ISHR), 2021年

様式 C-18

28. 遠山周吾, 代謝機構に基づくヒト iPS 由来心筋細胞の製造と再生医療への応用, 浜松医科大学先端医学シンポジウム 「再生医学の進歩と再生医療の未来」, 2022 年
29. 杉本昌弘, MPS と数理モデルを用いた生体ネットワークの理解に向けて, 細胞アッセイ研究会シンポジウム 2021, 2022 年
30. 遠山周吾, ヒト iPS 細胞を用いた心筋再生治療法の確立, 第 52 回日本心臓血管外科学会学術総会, 2022 年
31. 前田和勲, Fred C. Boogerd, 倉田博之, RCGAToolbox: 動力学モデルのパラメーター推定のための実数値遺伝的アルゴリズムソフトウェア, 情報処理学会第 69 回バイオ情報学研究会, 2022 年
32. 福田淳二, 組織工学的手法を用いた個別臓器オルガノイドの構築, 第 21 回日本再生医療学会総会 仮想人体構築学シンポジウム, 2022 年
33. 杉浦慎治, 複数臓器デバイスを用いた臓器間相互作用の観測, 第 21 回日本再生医療学会総会 仮想人体構築学シンポジウム, 2022 年
34. 西川昌輝, 肝・腎マイクロ臓器デバイスの開発, 第 21 回日本再生医療学会総会 仮想人体構築学シンポジウム, 2022 年
35. 荒川大, 胆汁うっ滞時における腎毒性誘発薬物の腎動態変動, 第 21 回日本再生医療学会総会 仮想人体構築学シンポジウム, 2022 年
36. 齋藤輪太郎, CE-MS を用いた急性腎障害患者の尿メタボロームの解析, 第 21 回日本再生医療学会総会 仮想人体構築学シンポジウム, 2022 年
37. 杉本昌弘, 仮想人体構築のための数理モデル化, 第 21 回日本再生医療学会総会 仮想人体構築学シンポジウム, 2022 年
38. 酒井康行, マイクロフィジオリジカルシステムの現在と未来, 第 21 回日本再生医療学会総会, 2022 年
39. 福田淳二, 毛髪再生医療のための工学的アプローチ, 第 21 回日本再生医療学会総会, 2022 年
40. 遠山周吾, 代謝制御に基づくヒト iPS 細胞由来心筋細胞の作製と再生医療への応用, 第 21 回日本再生医療学会総会, 2022 年
41. 遠山周吾, 代謝機構を基盤としたヒト iPS 細胞由来心筋細胞の製造と再生医療への応用, 日本化学会 第 102 春季年会, 2022 年
42. 沖中勇輝, 後藤俊志, 片岡洋祐, 相澤有美, 杉本昌弘, 影山進, 河内明宏, メタボローム解析を用いた癌関連疲労バイオマーカーの探索, 第 18 回日本疲労学会, 2022 年
43. 杉本昌弘, 肝臓のヘテロな代謝と線維化における動的変化, 第 16 回メタボロームシンポジウム, 2022 年
44. 杉本昌弘, 唾液から見える全身の代謝, 第 57 回神奈川歯科大学学会総会, 2022 年
45. 杉本昌弘, サリバテクノロジーシンポジウム 唾液と癌検査, 第 1 回日本唾液ケア研究会, 2022 年
46. 杉本昌弘, メタボローム解析によるリキッドバイオプシーの開発, 第 7 回

様式 C-18

Liquid Biopsy 研究会, 2023 年

47. 杉本昌弘, 肝臓のヘテロな代謝と線維化における動的変化, 第 16 回メタボロームシンポジウム, 2022 年
48. 遠山周吾, ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の大量製造と心不全治療への応用, 第 70 回日本心臓病学会学術集会, 2022 年
49. 福田淳二, 3 次元組織モデルを搭載した薬剤評価チップデバイス, 第 60 回日本人工臓器学会, 2022 年
50. 酒井康行, 臓器連関の観測・解析を可能とするマイクロフィジオロジカルシステム(MPS), 第 60 回日本人工臓器学会, 2022 年
51. 酒井康行, 酸素透過膜プレートによるインビトロ培養の抜本的改善, 第 35 回日本動物実験代替法学会 ランチョンセミナー, 2022 年
52. Dhimas Kurniawan, 稲村恒亮, Mathieu Danoy, Sylvia Leo, 稲松 睦、船岡 創平、相原大知、佐倉武司、荒川大、加藤将夫、松木智昭、江刺家勝弘、西川昌輝、白木伸明、糸昭苑、木村啓志、酒井康行, オンチップ灌流・直接酸素供給マイクロフィジオロジカルシステムを用いた *in vitro* における肝-小腸薬物代謝関連クロストークの解明, 第 35 回日本動物実験代替法学会, 2022 年
53. 西川昌輝、吉澤美沙、杉本昌弘、田中稔、酒井康行, 肝臓のホメオスタシス破綻と線維化を表現する *in silico* モデルの開発, 第 35 回日本動物実験代替法学会, 2022 年
54. 荒川大、樋口大智、高橋越史、根立志帆、近藤昌幸、神保陽一、玉井郁巳、三次元培養ヒト初代近位尿細管上皮細胞を用いた薬物腎毒性の評価手法の構築, 第 35 回日本動物実験代替法学会, 2022 年
55. 杉本昌弘, 唾液から見える全身の代謝, 第 57 回神奈川歯科大学学会総会, 2022 年
56. 杉本昌弘, 唾液を用いたがん検査, 第 1 回日本唾液ケア研究会学術集会, 2022 年
57. Sakai Y, Kojima H, Kanda Y, Hatao M., Latest activities of JSAAE toward establishment of Asian Federation., 21st International Congress of the European Society of Toxicology In Vitro, 2022 年
58. 酒井康行, 生体模倣システム (MPS) 開発研究の最新動向と実用化, 第 96 回日本薬理学会年会, 2022 年
59. 酒井康行, Toward ideal prediction of human responses based on physiological *in vitro* systems, 2022 年
60. Tokito F, Nakazono Y, Danoy M, Choi H, Arakawa H, Tamai I, Nishikawa M, Sakai Y., Development of an *in vitro* liver culture system for continuous bile recovery., 3rd Asian Congress of Alternatives to Animal Experiments, 2022 年
61. 遠山周吾, 重症心不全に対するヒト心室筋組織球移植法の開発, 第 52 回日本心臓病学会学術集会, 2023 年
62. Tohyama S., Human iPSC-Based Cardiac Regenerative Therapy for Severe Heart Failure., 第 87 回日本循環器学会学術集会, 2023 年

図書

1. R.L. Fournier (著)、酒井康行 (翻訳)、麻倉書店、生体内移動論、2021、756  
ページ

## 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

### <出願>

なし

### <取得>

なし

## 研究成果

### (1) 主な成果

本研究の成果として数理モデルの開発、分析技術の改良、生理学的に高機能な培養技術を開発するという3点が中心となる。これに付随して、生体情報を取得するセンサーやオルガノイドの開発なども含まれる。数理モデルは肝臓を中心として様々な抽象度のモデルを開発でき、培養実験や動物実験との比較検証も行った。分析技術はメタボローム解析の高感度化や様々な生体試料に対して最適な処理方法などを開発して実際に分析実績も多数創出している。培養技術では、肝臓や大腸にてヘテロな細胞が混在する状態の装置の開発した。

### (2) 本研究領域により得られた成果

#### 研究項目 A01 仮想人体構築のための数理モデル化

数理モデルは A02 班や A03 班と協力して肝小葉内における代謝のヘテロな肝細胞の代謝をボトムアップ的に既知の代謝反応を結合させた数理モデルを開発した。薬理代謝とエネルギー代謝を含む代謝系を対象としたが、すべての代謝反応を微分方程式とするのではなく、律速部分のみを微分方程式、それ以外を短時間で定常状態になる Flux 解析を混在させる方法のモデル化を実施した。門脈近くと静脈近くで絶食時や接触時の代謝の違いを示し、幼児や肥満成人での薬物代謝異常のシミュレーションを行った (Maeda et al, *Front Pharmacol*, 2022)。このような代謝シミュレーションでは代謝反応の動的反応のパラメータを収集することが大きな課題となるが、機械学習を使ってこのパラメータを予測する手法も開発した (Maeta et al, *bioRxiv*, 2021)。また、肝臓の繊維化は様々な種類が混在するなかで免疫系細胞がサイトカイン等に反応して移動し、コラーゲンの生成や肝細胞の再生等を行う。これをエージェントベースモデリング (ABI) の手法を用いてモデリングし、動物実験による繊維化との比較も実施した (Yoshizawa et al, *Sci Rep*, 2022)。また、がんの微小空間では化学的な変化と同時に血管と腫瘍の位置などの物理的な変化が伴うことが知られている。これらを偏微分法意識を利用した数理モデルを開発した (Sugimoto et al, *Methods in Molecular Biology*, 2022)。

またメタボローム解析に関しては、血液 (Kuroiwa et al, *Journal of Clinical Medicine*, 2021)・尿 (Sakurai et al, *Metabolites*, 2022, Kasuya et al, *International Journal of Molecular Science*, 2023)・唾液 (Yatsuoka et al, *Journal of Clinical*

*Medicine*, 2021, Ishikawa et al, *Front Oncol*, 2022, Saeki et al, *Metabolites*, 2022, Kuwabara et al, *Cance Science*, 2022, Nose et al, *International Journal of Molecular Science*, 2023)、組織検体(Wada et al, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2022)や培養細胞(Sakavami et al, *Journal of Clinical Medicine*, 2021)などの生体試料の測定を多数実施してきた。同時にハイスループットな測定方法(Igarashi et al, *Journal of Chromatography A*, 2021)、データ解析方法(Kumar et al, *Sci Rep*, 2021)、長期的に品質を一定化する方法 (Saito et al, *Journal of Clinical Medicine*, 2021、Ishibashi et al, *Scientific Reports*, 2021)、測定方法をまとめたプロトコル論文(Sugimoto et al, *Methods in Molecular Biology*, 2022, 2件)、関連する研究をまとめたレビュー論文(Panneerselvam et al, *Metabolites*, 2022)などを報告してきた。

### 研究項目 A02 組織工学的手法を用いた個別臓器オルガノイドの構築

肝臓や大腸など生体内の様々な形状のオルガノイド開発に取り組んできた。毛髪再生医療のための毛包細菌のバイオプリンティング技術の開発(Nanmo et al, *Acta Biomaterialia*, 2022)、In vitro における、毛包誘導のための三次元微小環境の再プログラミングの解明 (Kageyama et al, *BioRxiv*, 2022)、低酸素誘導因子である HIF1- $\alpha$  が、ヒト毛乳頭細胞における発毛原性遺伝子発現を促進することを示した (Seo et al, *Sci Rep*, 2023)。関連した培養技術の開発を多数創出した。心筋細胞に関して、再生治療のためのヒト人工多能性幹細胞からの機能的な心筋細胞および心臓組織の作製 (Tani et al, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2022)、多能性幹細胞由来心筋細胞の冠動脈内移植も実施した (Kobayashi et al, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2023)。ヒト iPSC における線維芽細胞成長因子シグナル破壊をモニタリングするルシフェラーゼアッセイシステム(Kanno et al, *SART Protocols*, 2022)。生体内の情報をモニタリングする様々なセンサーも開発した。例えば、局所的な電気刺激を適応して心臓の心電位の正確に解析をするデバイス (Masuda et al. *International Conference on Micro Electro Mechanical Systems*, 2023)。なお、心筋細胞の培養技術に関するレビュー(Tani et al, *Frontiers in Cell and Development Biology*, 2022, Tanokisaki et al, *STAR Protocols*, 2022)等も出版している。

### 研究項目 A03 複数臓器チップによる臓器間相互作用の観測と解明

生理学的な機能の高い培養技術の開発と、還流培養による異なる臓器の相互作用の解明に取り組んできた。透析浮遊培養システムを用いたヒト誘導多能性幹細胞由来(hiPSC)由来内分泌前駆細胞の膵島様細胞への分化(Cho et al, *Cells*, 2021)。透析浮遊培養システムにおいて、培地の精製により培地交換頻度を低減することで、hiPSC 由来内分泌前駆細胞から膵島様細胞への分化において増殖因子の使用量を3分の1に削減できることを実証した。また、フラットパネル技術に由来する薄膜トランジスタ微小電極アレイを使用したラベルフリー免疫センサーを開発した(Zhu et al, *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 2021)。肝

機能の指標である HAS のリアルタイムな変化の測定を可能とした。培養技術としては、小型透析培養装置により、高密度な状態でヒト人工多能性幹細胞の増殖を可能とする技術を開発した (Torizal et al, **Communication Biology**, 2021)。ヒト人工多能性幹細胞 (hiPSC) からの静止肝星細胞 (qHSC) 様細胞の生成と、これらの細胞の活性化のモニタリング (Koui et al, **Stem Cell Reports**, 2021) も可能とした。複数臓器の相互作用を調べるために、圧力駆動微小生理学的システムにおける多層 HepG2 肝細胞癌細胞の灌流培養技術の開発も実施した (Sugiura et al., **J Bioscience and Bioengineering**, 2022)、マルチオミックス (トランスクリプトームとプロテオーム) のトランスクリプトームおよびプロテオミクス研究は、流体微小環境で共培養されたヒト人工多能性幹細胞由来肝類洞内皮細胞で帯状組織を再現した (Danoy et al., **Hepatology Research**, 2023)。酸素透過性の高いプレート上のラット初代肝細胞におけるグルコース代謝と産生の *in vitro* 酵素電気化学モニタリング手法の開発 (Komori et al, **Bioelectrochemistry**, 2022) 等も実施した。これは、生理学的機能性の高い培養装置において電気化学分析を用いて *in vitro* での肝臓のグルコース代謝とその生産動態のプロファイリングができる技術である。

### (3) 今後の計画

本研究の究極の目的はヒト個体を丸ごとモデル化することであるが、本研究期間では、代謝や一部の臓器に限定したモデル化の開発や、基盤技術の開発に特化して実施してきた。臓器レベルでの数理モデルや、臓器間連携を調べる培養技術も、他の臓器 (または他の臓器間の組み合わせ) に展開して汎用的な技術とするとともに、ここの技術を連動させてスケールアップしていくことが必要となる。注目した現象も消化器の代謝を中心としたが、神経・筋肉・肺など様々な機能や臓器に展開することが必要となる。壮大な内容ではあるが、今後は特定の臓器または臓器間で起きる疾患の再現やその病因の解明など具体的な中間目標を定め、数理モデルと実験系の開発を進めていく予定をしている。