

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：32653

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2011～2015

課題番号：23106009

研究課題名（和文）肝臓等複雑化組織の構築と機能解明

研究課題名（英文）Fabrication of structurally complicated soft tissue such as liver-tissues and understanding its biological function of the fabricated liver-tissue

研究代表者

大和 雅之（YAMATO, MASAYUKI）

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：40267117

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 97,800,000 円

研究成果の概要（和文）：成長因子を固定化可能なヘパリン固定化温度応答性細胞培養表面を新たに開発し、肝細胞シートの作製に応用した。従来よりも少ない成長因子の量で肝細胞シートが作製でき、さらに肝特異的な機能がより長期的に維持されていることも明らかにした。パターン化温度応答性細胞培養表面の作製技術を開発し、神経組織構築ための基盤技術として応用した。また、光照射重合を利用した新規な温度応答性細胞培養表面技術の開発にも成功した。ロボット工学技術を取り入れることで、共培養細胞シート作製や細胞シート移植、積層化を支援するための装置、デバイスこれら技術を組み合わせることで、簡便にかつ高速な軟組織作製への応用が期待できる。

研究成果の概要（英文）：We have newly developed heparin-immobilized temperature-responsive cell culture surface (TRCS), further modifying the surfaces with growth factor to fabricate hepatic-cells sheet. We have demonstrated that hepatic-cells sheet was readily fabricated with growth-factor and heparin complex immobilized surface, maintaining physiological function characteristic of hepatic-tissue for longer period. Micro-patterned TRCS was also developed, being applied to fabricate nerve-tissue. The surface would be expected as base technology for fabrication of nerve-tissue. A facile method of preparation of TRCS without special equipment and reagents were newly developed. We also innovated robotics to create robot, which attained precise and multiple micro-contacting, and devise to transplant and/or carry cell-sheet easily for short time. Rapid and convenient method for fabricating soft-tissue such as hepatic and nerve tissues would be attained, combing those techniques.

研究分野：再生医療、幹細胞生物学

キーワード：細胞シート工学 肝細胞 温度応答性細胞培養表面 共培養 軟組織

1. 研究開始当初の背景

組織・臓器に近い機能を細胞から人工的に再構築する再生医療が世界的に注目されている。我々は、生体組織があたかも細胞でできたシートを積層したような構造であることに着目し、細胞シートの積層化によって組織構造を再構築する「細胞シート工学」に取り組んできた。温度応答性高分子であるポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)(PIPAAm)を20ナノメートルの厚みで均一に固定した温度応答性培養皿表面には、相転移温度(32℃)以上の37℃ではPIPAAmが疎水性を示すため細胞が接着・伸展する。また、温度応答性培養皿上で細胞を単層になるまで培養した後、温度を20℃に低下すると、PIPAAmが水和して細胞底面の細胞外マトリックスと培養皿表面との相互作用が減少し、細胞-細胞間接着を維持したまま細胞シートを回収することができる。さらに、細胞シート底面に細胞外マトリックス(ECM)を保持しているため、別の培養皿や別の細胞シート、生体組織に対して再接着させることができる。加えて、細胞シートを重ねることで3次元の細胞シートを構築することが可能となる。細胞シートを用いた再生治療は、角膜上皮再生の治験が欧州で始まっており、皮膚、食道、心筋ではすでにヒト臨床応用に成功、歯根膜に関しては臨床研究が開始、それ以外にも肺、肝臓、血管、膀胱など様々な組織を対象とした新しい再生治療実現のための技術開発が進んでいる。

高い細胞密度の組織を再構築する上で、細胞シート工学は大変有効な手法である一方、心筋や腎臓、肝臓等の組織・器官は複雑な構造をしており、異なる機能をもつ細胞がパターン状に配列して形成されている。よって、高度な細胞組織の再構成のためには、生体組織構造を模倣した多種類の細胞から成るマイクロメートルスケールの組織化技術が必要不可欠である。近年、フォトリソグラフィをはじめとする微細加工技術を利用し、マイクロスケールで精密に配列された細胞からなる組織・器官の再構築が検討されている。例えば、異種細胞同士がパターン状にマイクロスケールで近接・共培養することで、異種細胞間に働く液性因子などの影響により細胞機能が向上する(Bhatia et al., FASEB J., 1999)。また、10 μmの線状マイクロパターン上で培養した血管内皮細胞は、毛細血管様の中空構造体を形成する(Dike et al., In Vitro Cell. Dev. Biol., 1999)。しかし、生体に生着するような組織・臓器再構成の実現には至っていない。

そこで我々は相転移温度の異なる2種類の温度応答性高分子を、マイクロパターン状に表面固定化した培養皿で温度を変えながら細胞を播種すると、肝実質細胞と血管内皮細胞がお互いに接しながらパターン状に共培養できることをあきらかにした(Tsuda et al., Biomaterials, 2007)。さらに、温度をそ

れぞれの相転移温度以下に低下することで、細胞-細胞間の接着を維持したまま肝-内皮パターン構造を有する細胞シートを剥離、回収することができる。さらに、ポリジメチルシロキサン(PDMS)製マイクロスタンプを使って代表的ECMであるフィブロネクチンを温度応答性培養皿にマイクロパターン転写すると、より高精度かつ迅速に肝-内皮細胞シートの作製および回収することに成功している(Elloumi-Hannachi et al., Biomaterials, 2009)。

このような異種細胞同士のパターン化共培養を行うことで、パターン形状を維持したまま長期にわたって培養することができる(異種細胞間に働く液性因子などの影響により細胞機能が向上するため)。今後、パターン形状、サイズ、細胞の組み合わせなどを検討し、生体臓器に近い機能を発現する共培養細胞シートやin vitro重層化組織の構築が期待される。さらに、細胞シートを基にして構築したin vitro重層化組織は、生体内環境に近いと考えられるため、in vitroにおける細胞機能評価システムとしての応用と同時に、移植が容易なことからin vivo組織評価としても有効な手法であることが期待される。

2. 研究の目的

本研究では細胞シートから成るマイクロパターン化細胞シート、重層化細胞組織、およびA02班が開発する組織構築技術を用いて作製された肝臓等の複雑化組織の機能評価をおこない、複数種の細胞からなる組織が示す高度な機能発現の分子機構を解明する。たとえば肝臓は、きわめて複雑な生合成系を発現する肝実質細胞が90%を占めるが、その機能維持には共存する様々な非実質細胞が重要な役割を担っている。肝実質細胞単独の培養では長期維持が困難であり、上述の生体分子の生合成能はきわめて低い。評価にあたっては、培養系では次世代シーケンサーなどの新規技術を活用して機能分子等の遺伝子発現を定量的に評価する他、共焦点レーザー走査顕微鏡やライブイメージング装置を用いた免疫組織学的検討により、再構築した組織の生体組織との類似性や機能発現を定量的に評価する。さらに、免疫不全マウスないしラットへの移植により、生体内での再構成組織の成熟化、ホスト血管系との接続等を経時的に観察すると共に、再構成組織の機能発現を定量的に評価する。これらの検討から、複数種の細胞からなり、細胞集団が協調して高度な機能を発現するメカニズムを明らかにする細胞社会学とでも呼ぶべき新学問を創成する。

3. 研究の方法

3.1. ヘパリン固定化温度応答性細胞培養表面の作製と肝細胞シート作製への応用

電子線照射重合法を用いて、2-carboxyisopropylacrylamide(CIPAAm)のユニットを含むP(IPAAm-co-CIPAAm)ゲルを

ポリスチレン製組織培養皿(TCPS)の表面に固定化した。固定化後、ペプチドケミストリーを利用しヘパリン分子を固定化し、ヘパリン分子の生体アフィニティーを利用してヘパリン結合性上皮増殖因子(HB-EGF)やEGFを導入し、増殖因子を固定化した新規温度応答性細胞培養表面を作製した。

3.2. 細胞パターンニングのための温度応答性基材の表面修飾

PIPAAm が表面にグラフトされた培養基材表面にポリアクリルアミドをパターンニングすることで細胞非接着領域を作製した。光重合開始剤水溶性カンファキノン(CKN)を混合したアクリルアミド溶液を温度応答性培養基材に塗布し、フィルムマスクを用いて選択的に可視光を照射した。これにより、光照射領域のみでアクリルアミドを重合させ、基材表面にグラフトした。この手法により、細胞接着領域をストライプ状にパターンニングすることを試みた。

3.3. アストロサイトおよび神経細胞のパターンニング

作製したパターン化基材にアストロサイトを播種し、細胞パターンを形成させた。さらに、この細胞パターン状に神経細胞を播種した。これらを共培養状態で3日間培養した後、共培養細胞パターン上にさらにアストロサイトを播種した。この状態で長期間培養を行った後、ニューロフィラメント・GFAP(glial fibrillary acidic protein)などの神経細胞およびアストロサイトに特異的なタンパク質を蛍光染色し、共培養細胞パターンの構造を確認した。

3.4. 低温培養による細胞パターンの回収および転写

細胞パターンを20℃で培養することにより、基材から細胞チューブを剥離させた。回収した細胞チューブを蛍光染色し、組織内部の構造を観察した。さらに、ゼラチンゲルスンプを用いて細胞チューブをパターンニングした状態のまま転写できることを確認した。基材に接着した状態の細胞チューブ上にゼラチンゲルスンプを置き、28℃で30分培養した。その後、20℃で30分低温培養を行った後にゼラチンゲルに接着した状態の細胞チューブを回収した。さらにスンプごと別の培養皿上に移して28℃で30分培養し、細胞チューブを培養皿に接着させた。その後、ゼラチンゲルを37℃で溶解させ、転写した細胞チューブの形状を確認した。

3.5. 3次元組織への細胞チューブの導入

細胞チューブを転写する手法を応用して細胞シート積層組織への導入を試みた。まず、アストロサイトシートを通常温度応答性培養基材にて作製し、ゼラチンゲルスンプを用いて回収した。次に、アストロサイトシートをパターン化温度応答性基材で作製した細胞チューブ上に転写し、細胞シートと細胞チューブを十分に接着させた後に低温培養に

より回収した。最後に、これらを別のアストロサイトシート上に転写することにより、パターン化した神経細胞をアストロサイトシートで挟む状態で組織を作製した。

3.6. チオキサントン系光重合開始剤表面を用いた新規温度応答性細胞培養表面作製方法の開発

チオサリチル酸を20 mMの濃度で濃硫酸に溶解させ、市販のポリスチレン製ペトリディッシュおよびTフラスコへ反応溶液を添加し、室温で1時間静置した後、65℃で3時間加温した。反応後のサンプルは室温で一晩静置して温度を下げ、洗浄・乾燥した。次に光重合開始剤が導入されたポリスチレン表面に、N-methyldiethanolamineを100 mM濃度で溶解させたIPAAm水溶液を2 mL滴下し、低温チャンバー内で405 nmのLEDを照射して光開始重合を行った。FT-IR/ART法による測定から、固定化したPIPAAm量を算出した。ウシ血管内皮細胞(BAEC)、正常ヒト皮膚線維芽細胞(NHDF)、マウス筋芽細胞(C2C12)を播種し、コンフルエントまで培養後、低温処理を行い、温度応答性細胞培養表面としての細胞シート回収能について評価した。さらに、本手法で作製した温度応答性細胞培養表面上に、polyacrylamide(PAAm)のパターン化表面の作製も試みた。

4. 研究成果

4.1. 肝組織の作製・評価

肝細胞を用いた細胞治療・組織工学は、肝臓病など肝疾患の治療のみならず、薬物スクリーニングのための生体組織モデルとしての応用が期待される。しかし、いったん生体内の肝臓から肝細胞を取り出すと、培養時間の経過にともなってその生存率や機能が著しく低下する。肝機能維持のためには、細胞外マトリックスや細胞間接着、増殖因子などの生体内細胞周囲環境を培養系で再現することが必要と考えられる。そこで、肝細胞機能維持された肝細胞シート組織を作製するための次世代型温度応答性培養基材を設計した。

細胞外マトリックスや細胞膜表面に存在するプロテオグリカン、ヘパリン硫酸鎖が増殖因子とアフィニティー結合し、増殖因子の安定性や活性を向上させる。特に、ヘパリン硫酸酸の一種であるヘパリンは、さまざまなヘパリン結合性増殖因子と複合体を形成することによってその活性が維持される。このことに着目し、増殖因子をアフィニティー結合により表面導入するためのヘパリン修飾温度応答性表面を開発した。本報告では、in vitroで機能維持された細胞シート作製および回収を達成するために、ヘパリン結合性上皮増殖因子(HB-EGF)を導入した温度応答性培養表面を用いて、ラット由来肝細胞の培養をおこなった。EGFやHB-EGFなど増殖因子が培地中に含まれない場合、肝細胞は機能維持できず培養時間の経過にともなって肝細胞

の接着細胞数が減少した。一方、HB-EGF 結合ヘパリン温度応答性培養表面を用いると、播種したほぼすべての肝細胞が接着し、培養 4 日後でも接着が維持された。また、肝細胞の代表的な機能であるアルブミン産生能は、HB-EGF 結合ヘパリン温度応答性培養表面上で有意に亢進した。このことから、HB-EGF 結合ヘパリン固定化温度応答性培養表面を用いることによって、肝細胞シートの機能維持を促すことが期待される。

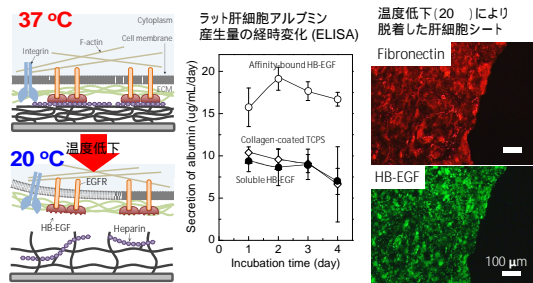
さらに、温度を 45 分間 20 に低下させると、肝細胞が表面から脱着し、HB-EGF と細胞外マトリックスのフィブロネクチンとともにシート状に回収できる。これは、温度を PIPAAm の相転移温度以下の 20 に低下すると、PIPAAm 分子鎖が膨潤、伸展するのとともに、ヘパリン/ヘパリン結合性タンパク質間アフィニティー相互作用が減弱し、脱着する培養細胞とともにヘパリン結合性増殖因子も脱着するためである。回収した肝細胞シートはラット皮下に移植し、in vivo での肝組織機能評価を可能とした。以上のことから、ヘパリン修飾温度応答性表面は、肝細胞の機能維持したまま、低温処理による移植可能な肝細胞シート作製を実現した。機能維持された肝細胞シートを用いることとで、より機能的な生体内での肝組織構築が期待される。

生体外での肝細胞シート組織評価方法として、肝細胞シートの灌流培養システムの構築を行った。具体的には、多孔質の PET 膜上部に肝細胞シートを置き、PET 膜下部が培地を灌流可能なシリコン製マイクロ流路システムを作製した。肝細胞シートを灌流培養システムで培養すると、1 週間に肝細胞の形態を維持していたのに対し、静置培養では細胞数の減少と形態変化が観察された。また、培地中に分泌された産生アルブミンは、灌流培養前後で比較すると、灌流培養後で増加した。これは、灌流培養による肝細胞シートへの酸素・栄養素の供給および老廃物の除去により、肝細胞機能を維持・促進したものと考えられる。上記の肝細胞シート組織の灌流培養システムを用いることにより、薬物応答評価のための生体組織モデルへの応用展開が期待される。

4.2. チューブ状神経組織の創生

4.2.1 表面パターンニング技術による細胞チューブの作製

光重合法により表面修飾した培養皿上でアストロサイトは任意の幅を持つストライプ状にパターンニングされた。さらに、50~200 μm 幅のストライプパターンを形成するアストロサイトは長軸方向に配向していることもわかった。この細胞パターン上に接着した神経細胞は長軸方向に沿ってパターン内に樹状突起を伸長させており、さらにアストロサイトを追加して播種することで神経細胞をアストロサイトが囲んだ状態を形成させることに成功した。さらに、この共培養状態



で細胞チューブを 1 ヶ月程度培養することにより、網目状のネットワーク構造を形成していた神経細胞がより密な束になったバンドル構造に変化していることがわかった。また、この神経細胞が synaptophysin を発現している様子が確認されたことから、この神経細胞はシナプスを形成していることが示唆された。

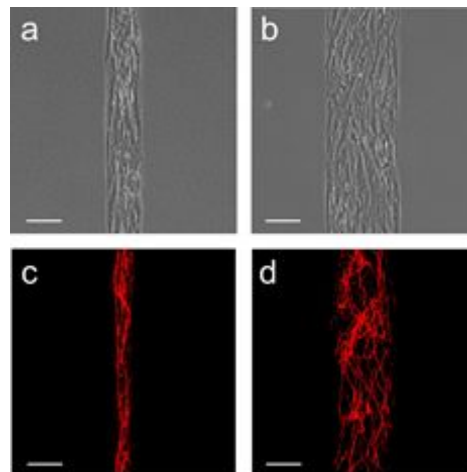


図 1 パターン化基材上に形成したアストロサイトパターン(a: 100 μm, b: 200 μm)とそのパターン上で伸展する神経細胞 (c: 100 μm, d: 200 μm)

4.2.2 温度変化による細胞チューブの回収

細胞チューブを形成しているパターン化培養基材は温度応答性を有していることから、低温培養(20)のみで基材から容易に剥離する様子が確認された。これにより、足場を失うためチューブの幅は若干小さくなる傾向にあるものの、チューブ形状は維持した状態で剥離させることができる。また、蛍光顕微鏡観察から、アストロサイトが神経細胞の周辺を 3 次元的に覆っている構造が剥離後も維持されていることも確認された。そのため、ピンセット等で容易にハンドリングできる程度の強度を持った神経組織になっており、バンドル状の神経細胞を容易に操作できるという重要な特長を持つと言える。

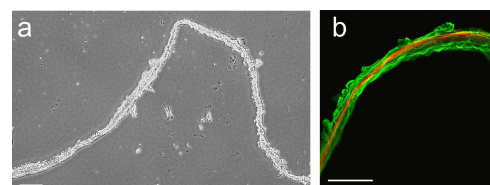


図 2 温度変化によりパターン化温度応答性基材から剥離する神経細胞チューブ(a: 位相差顕微鏡像、b: 蛍光顕微鏡像) (緑: アストロサイト、赤: 神経細胞) スケールバー:

100 μm

4.2.3. 細胞シート積層組織への細胞チューブの導入

本研究において作製された細胞チューブは温度変化に伴い容易に基板から剥離できることから、この技術を応用した3次元組織の作製を試みた。この組織構築技術はパターン化表面で細胞チューブの配置(幅、間隔)を制御できる。したがって、3次元組織内に神経組織を自在に配置できると考えた。まず、スタンプデバイスによって回収した細胞チューブのみを別の培養皿に転写したところ、パターンの配置を維持した状態で基板上に接着させることに成功した。通常の培養基材に転写した後も神経細胞とアストロサイトの構造に変化がないことも確認できた。次に、この手法によりアストロサイトシート間に細胞チューブを挟んだ状態で培養したところ、基板のパターン配置を維持した状態の神経細胞を細胞シート積層組織内に導入することに成功した。

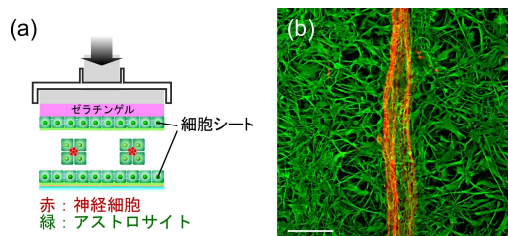


図3 (a)細胞シート積層組織への神経細胞チューブの導入、(b)3次元組織内に配置されたバンドル構造の神経細胞

細胞シート技術と細胞パターンング技術を組み合わせることにより、スキャホールドフリーな状態で精密に神経バンドルを配置した組織を構築することに成功した。これまでスキャホールドを使用せずに脆弱な神経細胞を操作するのは困難であったが、パターン化アストロサイトと共培養することで神経組織に配向性と強度を与えることができ、さらに任意に3次元組織内に配置することを可能にした。組織内部において神経細胞とアストロサイトはスキャホールドに物理的障害を与えられることなく相互作用できると期待されるため、より生体に近い3次元環境での神経細胞の挙動を確認することができる。このような立体組織作製技術は優れた組織モデルを作製するうえで有効であると期待される。

4.3. チオキサントン系光重合開始剤が固定化表面を利用した温度応答性細胞培養表面の開発

チオキサントン系の光重合開始剤のポリスチレン表面の導入に際し、チオキサントン基以外にもスルホン基が導入されることをX線光電子分光により確認した。チオキサントン系

の重合開始剤が固定化された表面を利用した場合、光重合反応によりPSt表面に直鎖状のポリマーが固定化された温度応答性細胞培養表面(PIPAAm-PSt)であることが推察される。仕込みモノマー濃度とPIPAAmの固定化量の評価からモノマー濃度の増加にともない固定化ポリマー量も増加し、仕込みモノマー濃度を1.0 wt%~9.0 wt%と変化させることで、8~60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の固定化密度で変化させられることを確認した。

BAECを用いた細胞接着および細胞シート剥離評価から7.0 wt%で作製した温度応答性細胞培養表面が最も良い細胞接着性および剥離能を示した。その時のPIPAAm固定化量は約40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。市販の温度応答性細胞培養表面(Up Cell、Cell Seed社製)の場合、PIPAAmの固定化量が1.5~2.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であったことから、本手法で作製した温度応答性細胞培養表面は、通常の温度応答性細胞培養表面よりも多いPIPAAm固定化量であることが確認された。電子線照射重合法で作製した場合、PIPAAm層は3次元架橋されたゲル構造で固定化されるのに対し、本手法で作製したPIPAAm層はポリマー鎖状で固定化されている。このPIPAAm層の構造の違いが、PIPAAm固定化量の違いに影響を与えていると推測した。また、作製した温度応答性表面上で、BAEC、NHDF、C2C12の細胞シートが回収可能であることも確認した。

作製した温度応答性細胞培養表面とフォトマスクを用いて、光照射によりPAAm鎖を温度応答性細胞培養表面上にグラフトした、パターン化温度応答性細胞培養表面の作製を試みた(PAAm-PIPAAm-PSt)。細胞接着および蛍光標識したタンパク質の吸着挙動の観察から、PAAm鎖が温度応答性細胞培養表面に固定化され、細胞非接着領域として機能することが示唆された(図4)。従来の論文で報告されているように、これはPAAmの高い親水性に起因すると考えられる。パターン化温度応答性細胞培養表面上に細胞を播種、培養した後、低温処理を行うことで、パターン形状やサイズを反映したマイクロサイズの細胞シートを作製することができた(図4)。本手法で作製したパターン化温度応答性細胞培養表面は、複雑な構造かつ様々な細胞種で構成されるヒト組織構造を模倣した。

これらの結果は共培養細胞シートの作製のみならず細胞接着面積を変化させることで1細胞からオリゴ細胞レベルでの細胞間の生理的な相互作用の解析、評価や組織として機能を発現させるための必要細胞数の評価への展開が期待できる。

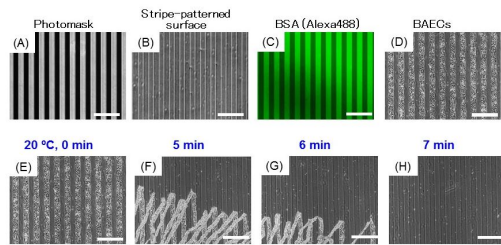


図4 PIPAAm-PS表面上で作製したパターン化 PAAm 表面における位相差顕微鏡および蛍光顕微鏡イメージ。(A)フォトマスク、(B)作製後のパターン化 PAAm-PIPAAm-PS 表面、(C)Alexa488 で標識された BSA 分子の吸着、(D)パターン化 PAAm-PIPAAm-PS 表面への細胞接着挙動(37℃、細胞播種24時間後)、(E)-(H)パターン化 PAAm-PIPAAm-PS 表面における細胞剥離挙動(細胞播種後24時間後に温度を20℃に変化させた)。スケールバー：500 μm。

4.4 軟組織構築のための支援技術開発

ロボット工学的な概念と細胞移植技術を組み合わせることでマイクロコンタクトプリンティング(μCP)を精密に行える装置の開発に成功した。本装置を利用することで、3種類以上のECMのμCPのみならず、精密な細胞シートの積層化が行えることも明らかにした。一方、細胞シート移植のためのデバイス開発(A01班 金子グループ(阪大)との共同研究)にも成功し、従来法よりも超短時間での細胞シート移植を行うことができ、厚い組織構築のための高速細胞シート積層化技術としての応用が期待できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計32件)(全て査読有)

Takahashi H, Shimizu T, Nakayama M, Yamato M, Okano T, Anisotropic cellular network formation in engineered muscle tissue through the self-organization of neurons and endothelial cells. Advanced Healthcare Materials, vol. 4, pp. 356-360, 2015. (Selected as a back cover)

他27件

〔学会発表〕(計32件)(招待講演含む)

一般発表(計19件)

Kobayashi J, Arisaka Y, Ohashi K, Tatsumi K, Kim K, Akiyama Y, Yamato M, Okano T. Surface design of heparin-functionalized thermoresponsive cell culture substrates for maintaining hepatic functions and harvesting cultured hepatocyte sheets. Society For Biomaterials 2015 Annual Meeting and Exposition, Charlotte, USA, Apr. 17, 2015.

他18件

招待講演(計14件)

Kobayashi J. Creation of functional liver tissues by cell-sheet technologies. IEEE Robotics and Automaton Society (ICRA) 2015 Workshop "Hyper Bio Assembler for 3D Cellular System Innovation", Seattle, USA, May 30, 2015.
他13件

〔図書〕(計3件)

Fukumori. K, Takahashi. H, Kobayashi. J, Nakayama. M, Akiyama. Y, Yamato. M., Sociocytology Illuminated by Reconstructing Functional Tissue with Cell Sheet Based Technology, Hyper Bio Assembler for 3D Cellular Systems (Springer)

他2件

〔産業財産権〕

出願状況および取得状況(計0件)

共に該当なし

〔その他〕

該当なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

大和 雅之(YAMATO, Masayuki)
東京女子医科大学・医学部・教授
研究者番号：40267117

(2)研究分担者

秋山 義勝(AKIYAMA, Yoshikatsu)
東京女子医科大学・医学部・講師
研究者番号：20349640
中山 正道(NAKAYAMA, Masamichi)
東京女子医科大学・医学部・講師
研究者番号：00338980
小林 純(KOBAYASHI, Jun)
東京女子医科大学・医学部・講師
研究者番号：20385404
長瀬 健一(NAGASE, Kenichi)
東京女子医科大学・医学部・講師
研究者番号：10439838
高橋 宏伸(TAKAHAHI, Hironobu)
東京女子医科大学・医学部・助教
研究者番号：00710039

(3)連携研究者

清水 達也(SHIMIZU, Tatsuya)
東京女子医科大学・医学部・教授
研究者番号：40318100
坂口 勝久(SHIMIZU, Tatsuya)
早稲田大学・理工学術院・講師
研究者番号：70468867