

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601
研究種目：若手研究(A)
研究期間：2016～2019
課題番号：16H05972
研究課題名(和文) Unraveling the Mechanism behind Cell Motility Enhancement due to Anisotropic Mechanical Signals in Relation to Cancer and Metastasis
研究課題名(英文) Unraveling the Mechanism behind Cell Motility Enhancement due to Anisotropic Mechanical Signals in Relation to Cancer and Metastasis
研究代表者
久代 京一郎 (Keiichiro, Kushiro)
東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・特任講師
研究者番号：90632539
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,900,000円

研究成果の概要(和文)：転移の際に癌細胞は体内の様々な微小構造中を移動するが、これら構造の影響や関連メカニズムは解明されていない。これまでの研究で、マイクロ溝構造により乳癌上皮細胞等の移動性が変化する「トポグラフィー効果」が報告された。今回そのトポグラフィー効果と様々な刺激(化学勾配、低酸素、流体)を組み合わせたバイオデバイスを作製し、癌細胞の悪性評価や移動制御を試みた。結果の一部として、トポグラフィー効果と様々な刺激の相互作用が分子レベルで解明され、より精密に細胞制御できる事が分かった。これらは癌転移に関わる重要な発見であり、微小構造またはそれに関わるシグナル分子を利用することで転移を阻害できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

接着系細胞は微細構造と機械的に相互作用をしながら存在しており、その影響はがん細胞の転移始め、生体内の様々な重要な細胞移動現象(組織形成、免疫反応)とも深く関わっている。本研究では、微小構造化された生体材料を通して、微細構造と細胞移動に関わる様々な相互作用の仕組みを解明し、それを応用したデバイス・分子技術による癌悪性評価や癌転移の阻止を目的とする。さらに、微細加工技術で作られた構造体を用いた細胞挙動制御法は、機械的シグナル伝達を精密かつ局所的に細胞・組織に伝える手段として、再生医療やバイオデバイスの分野において世界中で取り入れ始められており、我々の研究成果も多分野において注目されている。

研究成果の概要(英文)：During metastasis, cancer cells migrate through various microstructures in the body, but the mechanical influence of these structures or the underlying mechanism have not been clarified. From our previous works, it was shown that microgroove structures can change the motility of various cells like breast cancer epithelial cells, referred to as "topography effect." Here, we combined such topography effect and various stimuli (chemical gradient, hypoxia, fluid motion) to create biodevices for cancer characterization and motility regulation. As one result, the interactions between the various stimuli and topography effect was deciphered at the molecular level, and thus a more precise cell regulation could be realized. These are important discoveries for cancer metastasis, and the potentials for utilizing microstructures or signal molecules associated with them in preventing metastasis was suggested.

研究分野：バイオマテリアル、バイオデバイス、バイオイメージング

キーワード：マイクロトポグラフィー 微小構造 ナノ・マイクロシステム 細胞移動 癌 組織工学 蛍光イメージング 放射線イメージング

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 生体内において、細胞の接着、移動、増殖、分化は、細胞外マトリクス (Extra Cellular Matrix: ECM) や、細胞周囲の微細環境が複雑に相互作用して起こることが知られている。これまで再生医療の発展により、細胞接着・増殖・分化が重点的に調べられてきたが、近年細胞移動の重要性も見出されている。例えば、免疫細胞はリンパ管を通り感染部位へ移動し、骨芽細胞は骨の分解・再構築において破骨細胞が形成したチャンネル内を移動し、癌細胞は転移の過程で原発腫瘍から体内の様々な微細構造を通り他の組織に移動し、癌環境に致命的な二次腫瘍を形成する。このように、生体内における細胞移動の役割や仕様は様々であり、また極めて複雑である。しかし、細胞周囲の環境、特に微細構造が細胞移動に及ぼす影響やその仕組みは、明確に知られていない。

(2) 上記の複雑な相互作用を解明するため、マイクロ加工技術により形成された構造体を組み込んだバイオデバイスを用いて、細胞周囲の微細環境が細胞機能へ与える影響の研究がさかんに行われている。構造体を組み込んだバイオデバイスも多種多様で、化学的性質がマイクロスケールで異なる基板、表面微細構造 (マイクロトポグラフィ) を有する基板、化学物質の濃度勾配を生み出すマイクロ流路システム等が挙げられる。さらに近年、癌の早期発見や診断が重要視されており、癌細胞の補足や評価ができるデバイスが注目されてきているが、従来のデバイスは高価な抗体や複雑な加工が必要、さらには癌の多様性に対応できないため、より安価で簡便、かつ癌の多様性に対応できるデバイスが求められている。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、接着系細胞、特に乳癌や前立腺癌由来の上皮細胞、の細胞移動 (転移現象) が周囲の微細構造にどのように影響されるのかを定量的に調べ、その相互作用に関連する機械的シグナル伝達分子を特定し、その仕組みを解明することで癌転移の理解を高める事を目的とした。さらに、腫瘍環境を模倣するため、低弾性率や低酸素状態や流れ環境下など、様々な条件でこの相互作用の仕組みを調べる。最終的には、体内の転移を阻害するシグナル伝達経路を見出し、癌の治療に繋げたい。

(2) 上記に加え、癌細胞移動を診断・制御できる微細構造を駆使した新たなバイオデバイスの創製を目的とする。今回は特に、鋭角な微細構造や、その他の方向性刺激 (化学勾配、流体、等) を構造体と組み合わせる事で、デバイス機能の向上を目指す。最終的には、安価な材料で簡便に作成できるデバイスを用い、癌患者の体液サンプルから癌細胞を診断・分別できるデバイスや体内で癌を捕らえ転移を阻害するデバイスを目標とする。

3. 研究の方法

(1) 構造体基板の作成方法

二つの異なる物性を持った材料、tetra-(polyethylene glycol) (Tetra-PEG) と polydimethylsiloxane (PDMS) を使用し、三次元溝構造体を作製した。溝構造は SU-8 鋳型や Ni 鋳型 (オプトニクス社製) でそれぞれ Tetra-PEG ハイドロゲルや PDMS の型を取り、RGDC ペプチド 1mg/mL やフィブロネクチン (FN) 10 μ g/mL でコーティングした。鋭角の構造は、60度から120度の壁を有した溝構造の鋳型 (オプトニクス社製) を同様に使用した。弾性率の異なる基板は高分子組成の割合を変え調整し、弾性率を引っ張り試験器で測定した。使用した Tetra-PEG の弾性率は 50kPa - 120kPa 幅、PDMS は 1MPa - 3 MPa 幅である。

(2) デバイスの作成方法

上記の構造体を、アイカムズラボ社のマイクロポンプシステムと組み合わせ、流れ環境を組み込

んだデバイスを作製。2 mL/min の流れ環境やさらに分岐流路を駆使して上皮成長因子 (EGF) の化学勾配 (0 から 30 pg/mL) を溝構造体周囲に設置した。また、低酸素状態の作成にはバイオニクス社製の低酸素細胞培養キットを構造体基板と組み合わせ使用し、5 % および 1 % 酸素濃度の環境を設置した。

(3) 細胞シグナル操作および移動評価

本実験では様々な接着系動物細胞 MCF-10A、MCF-7、MDA-MB231、PC3、さらには癌細胞関連の遺伝子 (APC、RAS) を操作された細胞株を基板に播種し、インキュベーター付き顕微鏡で細胞移動性測定 (スピードや持続長) を測定した。さらに、プレビスタチン (5 μ M) やカリキュリン A (0.1 nM) 等の薬物を使い、ミオシン II 分子の活性を操作した。

(3) バイオイメージング (免疫染色・蛍光イメージング・放射線イメージング)

細胞の免疫染色 (アクチン繊維、接着班分子のヴィンキュリン・パキシリン、ミオシン II 等) にはホルマリンやトリトーン X 等を使った標準的なプロトコルを用い、Zeiss LSM800 共焦点顕微鏡で観察した。また、腫瘍や転移を生体内で観察するため、担癌マウスに放射線グルコース類プローブの F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) を 10 MBq や蛍光グルコース類プローブの 2-デオキシグルコース-750 (2-DG-750) を 100 μ M 投与し、Positron Emission Tomography (PET) や In vivo 光イメージング装置で観察した。

4. 研究成果

(1) 三次元微細溝構造による細胞移動制御

細胞移動の研究において我々は、数十マイクロメートルの寸法で加工された微細な溝構造が導入された基板上で、細胞が特異的な移動挙動を示すことを発見した。特に、上皮細胞が溝構造の直角な壁に接した際に、細胞が非常にコンパクトな形態をとりながら壁に沿って一方向的に伸展し、移動性が劇的に向上する現象がみられた (図 1)。このトポグラフィ効果の仕組みは完全には解明されていないが、細胞骨格の変化、特にアクチン繊維の溝構造の壁に沿った並行化が重要であることが示唆されている (図 1)。アクチン繊維が全て同じ方向に重合され細胞が膜を展開することで、細胞移動の速度や同一方向に移動する長さである持続長が平坦な表面と比べ約三倍以上に増大すると考えられる。さらに、トポグラフィ効果は Tetra-PEG ハイドロゲルや PDMS など、物性が異なる様々なバイオマテリアルで確認されており、表面の接着性リガンドにも依存しないことが分かってきた。細胞が接着して移動できる表面は必要だが、その条件さえ満たされれば、微細溝構造であるトポグラフィによる細胞移動制御は、どのような材料にも附加できることがこれまでの研究で分かってきた。

(2) 微細溝構造デバイスによる癌細胞の特性評価

癌の正確な診断および早期発見がより重要視されていることから、我々は微細溝構造が組み込まれたデバイス上でのトポグラフィ効果を利用して癌細胞と正常細胞を見分け、癌細胞の悪性度などの特性評価に成功した。正常細胞は直角な溝構造に沿って持続的に移動するのに対し、癌細胞は微細構造にとどまらず、壁から離れたり、壁を登ったりなど、癌細胞特有の挙動を示した (図 1 ; 癌細胞)。

この正常細胞と癌細胞の挙動の違いの原因は一概には言えないが、極性化が関わっているのは確かである。正常細胞は先に述べたように、構造体に沿って細胞骨格を展開し、一方向に持続的に進むため、微細溝構造により極端に極性化される。一方、癌細胞は細胞骨格が安定に形成されないため、平坦な表面や構造体に接着しているどんな場面でも、膜状仮足を様々な方向に伸ばすことが確認されている (図 1)。さらに、正常細胞を段階的に遺伝子操作し癌細胞に近づける

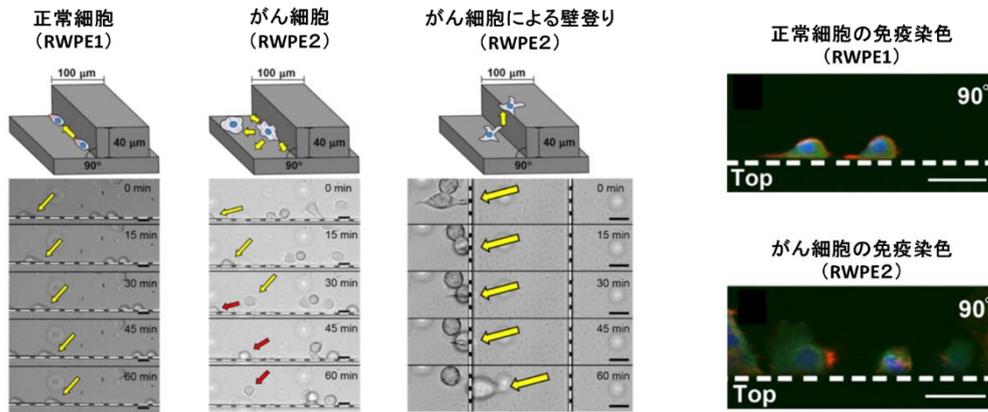


図1 直角の微細構造に面した際の細胞のタイムラプス明視野画像および蛍光画像。正常細胞と癌細胞は異なる挙動を示す。各フレームの矢印は同じ細胞を指す。文献[1]より改変引用。

と、極性化能力が減衰し、それに伴い形態や移動性が癌細胞に類似してくることも確認されている[1]。しかしながら、この癌細胞特有の無極性な多方向への伸展こそ、癌細胞が壁を離れる・登るといった特徴的な挙動に繋がっていると考えられる。言い換えれば、癌性の細胞は、非癌性の正常細胞と比較して構造から受ける影響が小さくなっているため、壁を上ることができる。

今までに、乳腺・前立腺上皮細胞、肺細胞、免疫細胞等、様々な種類の癌細胞で正常細胞に比べて移動速度が早くなるトポグラフィー効果が確認されている。さらに、癌細胞でも細胞種により異なる移動挙動を示した。これらの結果より、癌の多様性により抗体などによる診断が難しくなってきた中、トポグラフィー効果を利用し、癌細胞と正常細胞の移動性のパラメータを比較することで、癌細胞識別の可能性が期待できる。ここで、我々の研究含め、様々な二次元、三次元図形のマイクロ・ナノ構造体は、診断から治療だけでなく、癌転移のような生体現象に関する重要な生理学的知見を得る評価プラットフォームとしての注目度も高いこと[2]、さらには再生医療に欠かせない幹細胞の品質チェックなどにも応用され始めている事にもふれたい[3]。

(3) 微細溝構造の図形・物性の影響

微細溝構造の角度および足場材料の弾性率を変化させ、微細溝構造の影響がそれぞれの細胞でより大きく顕れる条件を探求した。まず、微細溝構造の壁の角度を鋭角に変化させた微細溝構造を利用し、微細溝構造が細胞に与える影響と微細溝構造の基本構造の関係性を調べた。微細溝構造の壁の角度を作成可能な範囲で変化させ、正常細胞と癌細胞の微細溝構造の角度変化に対する応答の違い、および具体的なシグナル因子の寄与を調べ、微細溝構造による細胞移動制御について新たな知見を得ると同時に、正常細胞・癌細胞の違いが明確となる条件を調べた。その結果、壁の角度が鋭角になるほど、正常・癌細胞の移動性の違いが際立ち、特に浸潤性癌細胞が壁に沿って伸展し、移動方向を頻繁に反転する独特な挙動を示した[4]。つまりこの鋭角構造はこの浸潤性の高い癌細胞の持続長を著しく低下させ、構造際に留める効果を示した。免疫染色により、各細胞の移動性の違いは、伸長・接着挙動の違いに由来することが示唆された。特に、細胞と基板の相互作用の起点となる焦点接着の面積や数を調べたところ、鋭角な構造体に閉じ込められた癌細胞は進行方向の前と後ろに強い接着を表した。さらに、細胞内部の機械的シグナル伝達に関わる因子を調べたところ、鋭角の壁に沿った時の浸潤性癌細胞の独特な反転挙動には、ミオシン II の活性が深く関わっていることが示唆された。また、異なる弾性率をもつ微細溝構造体で細胞移動の挙動を調べたところ、Tetra-PEG ハイドロゲルではより柔らかい領域でトポグラフィー効果が向上し、PDMS では逆の傾向が観察された。このことから、細胞種および弾性率幅に依存するが、微細溝構造が細胞移動へ与える影響は構造だけでなく材料の機械的物性によって大き

く変化することがわかってきている。足場材料の機械的物性を変化させることで、微細溝構造に沿った細胞移動性の違いより強調できる点も興味深い。足場材料の弾性率は、細胞の接着・伸展に影響を与える因子でもある。このことから、微細溝構造に沿った細胞の移動性は、細胞の接着・伸展によって支配される現象であると考察できる。

(4) 勾配刺激とトポグラフィー効果の相互作用

バイオデバイス内での細胞移動制御を向上されるため、微細溝構造と方向性のある勾配(EGF 化学勾配、流体)を組み合わせた。EGF は上皮間葉転換 (EMT) を促すことで、細胞の移動性を全体的に向上させたが、逆に EGF が無い状態では、移動性が下がりトポグラフィー効果が確認されなかった。さらに、EGF 勾配が溝構造と並行していても、化学勾配と溝構造の間に相乗効果は確認されず、これらが直角に配置された場合、正常細胞でさえ壁を乗り越える結果となった。また、約 8 dyn/cm² の流体せん断応力下においては、細胞は流れに逆らって移動し、さらに正常細胞は流れの中でも溝構造に沿って移動したが、トポグラフィー効果は減少した。逆に癌細胞では、流れの方向を溝構造と直角に配置することで、癌細胞の壁を登る頻度が約 5 倍に増加することも確認された。総じて、化学刺激は構造体の機械的シグナルを凌駕し、流体によるせん断応力の刺激は、恐らく細胞膜を不安定にさせるため、構造体のトポグラフィー効果を減少させる事が確認された。これらの発見は、細胞移動型バイオデバイスの今後の設計に役立つ。

(5) 低酸素環境とトポグラフィー効果の関連性

腫瘍環境でよくみられる低酸素状態下で、全体的に正常細胞の移動速度は低下したが、一部の癌細胞 (RWPE2 等) は EMT を起こし、移動速度が上がったが、持続長が大幅に減少した。しかしながら、溝構造に面した際の細胞速度へのトポグラフィー効果は通常の 1.5 倍から低酸素状態では 1.1 倍に減少してしまった事から、相乗効果はみられず、やはり低酸素状態による化学的刺激の方が構造による機械的刺激を上回る事が示唆された。この結果は、腫瘍環境を模倣する細胞移動型バイオデバイスにとって重要な知識となる。

(6) 蛍光および放射線プローブによる腫瘍イメージングの比較

上記の構造体の影響を生体内で確認するため、蛍光および放射線糖類プローブで様々な種類の生体内腫瘍をイメージングしたところ、一部の細胞 (SKOV3 等) は蛍光をより取込、他の細胞 (MKN45) は放射線プローブを取り込む傾向がみられた (図 2)。これらの結果はインヴィトロの細胞レベルで測定した取込量と全体的に一致した。ノイズは疎水的な蛍光分子を含む蛍光プローブの方が高く、また細胞内に取り込まれる FDG の方がシグナルの持続性は高かった。今後改良を進め、体内の転移の観察に応用できることが期待される。

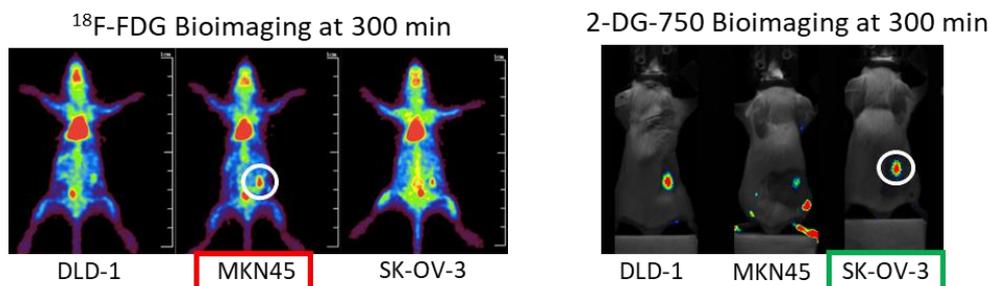


図 2 担癌マウスの PET による放射線イメージング (左) と蛍光イメージング (右) の比較。

<引用文献> [1] K. Kushiro, et al., Scientific Reports, 7: 4244 (2017). [2] P. Beri, et al., Nature Review Materials, 3: 418-430 (2018). [3] E. Ros, et al., Lab on a Chip, 20:958-972 (2020). [4] T. Yaginuma, et al., Scientific Reports, 10:6110 (2020).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 12件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Tomohiro Yaginuma, Keiichiro Kushiro, Madoka Takai	4. 巻 10
2. 論文標題 Unique Cancer Migratory Behaviors in Confined Spaces of Microgroove Topography with Acute Wall Angles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-62988-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Makoto Noiri, Keiichiro Kushiro, Shodai Togo, Ken Sato, Hiroshi Y Yoshikawa, Madoka Takai, Yuji Teramura	4. 巻 175
2. 論文標題 Influence of cell adhesive molecules attached onto PEG-lipid-modified fluid surfaces on cell adhesion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	6. 最初と最後の頁 375-383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.colsurfb.2018.12.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 久代京一郎、高井まどか	4. 巻 38-1
2. 論文標題 マイクロパターン構造を 駆使した正常/がん細胞 移動制御	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 バイオマテリアル学会誌	6. 最初と最後の頁 2-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Carlton FO Hoy, Keiichio Kushiro, Yutaro Yamaoka, Ryo Akihida, Madoka Takai	4. 巻 26
2. 論文標題 Rapid multiplex microfiber-based immunoassay for anti-MERS-CoV antibody detection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sensing and Bio-Sensing Research	6. 最初と最後の頁 100304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.sbsr.2019.100304	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Keiichiro Kushiro, Akihide Ryo, and Madoka Takai	4. 巻 1
2. 論文標題 EFFECTS OF HYPOXIA ON EPITHELIAL CANCER CELL MOTILITY ON TOPOGRAPHY-BASED MICROSISTEMS	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 MicroTAS 2018 22nd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences	6. 最初と最後の頁 1530-1532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tomohiro Yaginuma, Keiichiro Kushiro, and Madoka Takai	4. 巻 1
2. 論文標題 Effects of Obtuse and Acute Wall Angles of 3D Microgroove Topography on Cancer Cell Migration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 MicroTAS 2018 22nd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences	6. 最初と最後の頁 326-328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Karl Olofsson, Valentina Carannante, Mathias Ohlin, Thomas W Frisk, Keiichiro Kushiro, Madoka Takai, Andreas Lundqvist, Bjorn Onfelt, Martin Wiklund	4. 巻 18
2. 論文標題 Acoustic formation of multicellular tumor spheroids enabling on-chip functional and structural imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lab on a Chip	6. 最初と最後の頁 2466-2476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8LC00537K	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 久代京一郎	4. 巻 17
2. 論文標題 マイクロパターン化材料構造を駆使した正常/がん細胞移動制御とそのメカニズムの解明	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 化学とマイクロ・ナノシステム学会誌	6. 最初と最後の頁 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kushiro K, Yaginuma T, Ryo A, Takai M	4. 巻 7
2. 論文標題 Differences in Three-Dimensional Geometric Recognition by Non-Cancerous and Cancerous Epithelial Cells on Microgroove-Based Topography	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-03779-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Carlton F. O. Hoy, Keiichiro Kushiro, Madoka Takai	4. 巻 143
2. 論文標題 Fabrication and assessment of an electrospun polymeric microfiber-based platform under bulk flow conditions with rapid and efficient antigen capture	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Analyst	6. 最初と最後の頁 865-873
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8AN90024H	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 K. Kushiro, A. Ryo, M. Takai	4. 巻 1
2. 論文標題 Influence of Fluid Flow on Microtopography-Guided Cell Migration and Underlying Mechanotransduction	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 MicroTAS 2017 21st International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences	6. 最初と最後の頁 830-831
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 K. Olofsson, V. Carannante, T. Frisk, K. Kushiro, M. Takai, A. Lunduist, B. Onfelt, M. Wiklund	4. 巻 1
2. 論文標題 Single Cell Resolution Analysis of Ultrasound-Produced Multi-Cellular Tumor Spheroids	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 MicroTAS 2017 21st International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences	6. 最初と最後の頁 955-956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kushiro K, Yaginuma T, Ryo A, Takai M	4. 巻 -
2. 論文標題 Differences in Three-Dimensional Geometric Recognition by Non-Cancerous and Cancerous Epithelial Cells on Microgroove-Based Topography	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kushiro K, Lee C-H, Takai M	4. 巻 4
2. 論文標題 Simultaneous characterization of protein-material and cell-protein interactions using dynamic QCM-D analysis on SAM surfaces	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biomaterials Science	6. 最初と最後の頁 989-997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C5BM00613A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kamata H, Kushiro K, Takai M, Chung U, Sakai T	4. 巻 55
2. 論文標題 'Non-Osmotic' Hydrogels: a Rational Strategy for Safely Degradable Hydrogels	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 9282-9286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201602610	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kushiro K, Ryo A, Takai M	4. 巻 -
2. 論文標題 Changes in Cancer Cell Migration Behaviors with Increasing Malignancy on Microgroove Topography	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 MicroTAS 2016 20th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences	6. 最初と最後の頁 463-464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 久代京一郎、高井まどか	4. 巻 71
2. 論文標題 材料の物理的性質と構造による細胞制御 機械的シグナル電タスの新たな知見と応用	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 日本表面科学会 会誌「表面化学」	6. 最初と最後の頁 68 - 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計20件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 15件)

1. 発表者名 Keiichiro Kushiro, Tomohiro Yaginuma, Madoka Takai
2. 発表標題 Effects of Confining Microtopographical Interface on Cancer Migration
3. 学会等名 MRSJ Annual Meeting (Yokohama, JAPAN) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keiichiro Kushiro, Tomohiro Yaginuma, Madoka Takai, Hiroyuki Takahashi
2. 発表標題 Microstructured Biomaterials for Characterizations of Cancer Metastasis and Metabolism in Hypoxic Conditions
3. 学会等名 CCMST (Shanghai, China) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久代京一郎、小林茉莉子、杉山昭、島添健司、高橋浩之
2. 発表標題 Mechanistic Study Comparing Radiolabeled and Fluorescent Glucose Uptakes by Cancer Cells for In Vivo Bioimaging
3. 学会等名 日本原子力学会AESJ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keiichiro Kushiro, Ryo Akihide, Madoka Takai
2. 発表標題 Topography-Based Microsystems with Gradient Cues to Analyze Cancer Cells
3. 学会等名 Japan-Latin America Academic Conference 2018 (Nikko, Ibaraki, JAPAN) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Keiichiro Kushiro, Akihide Ryo and Madoka Takai
2. 発表標題 Combined Effects of Microtopography and Other Directional Stimuli on Cancer Cell Migration
3. 学会等名 International Symposium on Microchemistry and Microsystems (ISMM 2018) (Busan, KOREA) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Keiichiro Kushiro, Akihide Ryo and Madoka Takai
2. 発表標題 EFFECTS OF HYPOXIA ON EPITHELIAL CANCER CELL MOTILITY ON TOPOGRAPHY-BASED MICROSYSTEMS
3. 学会等名 MicroTAS 2018 (Kaohsiung, TAIWAN) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomohiro Yaginuma, Keiichiro Kushiro, and Madoka Takai
2. 発表標題 Effects of Obtuse and Acute Wall Angles of 3D Microgroove Topography on Cancer Cell Migration
3. 学会等名 MicroTAS 2018 (Kaohsiung, TAIWAN) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久代京一郎
2. 発表標題 マイクロパターン化材料構造を駆使した正常/がん細胞移動制御とそのメカニズムの解明
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会 (CHEMINAS 37) (Tsukuba, Ibaraki, JAPAN) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Kushiro, A. Ryo, M. Takai
2. 発表標題 Influence of Fluid Flow on Microtopography-Guided Cell Migration and Underlying Mechanotransduction
3. 学会等名 MicroTAS 2017 (Savannah, Georgia, USA) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 K. Olafsson, V. Carannante, T. Frisk, K. Kushiro, M. Takai, A. Lunduist, B. Onfelt, M. Wiklund
2. 発表標題 Single Cell Resolution Analysis of Ultrasound-Produced Multi-Cellular Tumor Spheroids
3. 学会等名 MicroTAS 2017 (Savannah, Georgia, USA) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 K. Kushiro, A. Ryo, M. Takai
2. 発表標題 TOPOGRAPHICAL SYSTEMS FOR SINGLE-CELL MIGRATION ANALYSIS TO DISTINGUISH NORMAL AND CANCEROUS CELL TYPES
3. 学会等名 AIBBC 2017 (Nairobi, Kenya) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 K. Kushiro, A. Ryo, M. Takai
2. 発表標題 Effect of Biomaterial Surface Structures and Material Properties on Topography-Driven Cell Migration
3. 学会等名 EMN Biomaterials 2017 (Milan, Italy) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Influences of Microtopography and Fluid Flow on Cancer Cell Migration
2. 発表標題 K. Kushiro, A. Ryo, M. Takai
3. 学会等名 IUMRS-ICAM 2017 (京都、京都大学) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柳沼友博、久代京一郎、笠間敏博、三宅亮、高井まどか
2. 発表標題 3Dプリンターで作製した三次元構造体の傾斜の角度と細胞移動の関係性
3. 学会等名 Cheminas 35 (群馬県、桐生市市民文化会館)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Keiichiro Kushiro, Tomohiro Yaginuma, Madoka Takai
2. 発表標題 Effects of Material Elasticity and Surface Adhesivity on Topography-Directed Cell Migration
3. 学会等名 Cheminas 35 (東京、東京工業大学)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kushiro K, Akihide R, Takai M
2. 発表標題 Changes in Cancer Cell Migration Behaviors with Increasing Malignancy on Microgroove Topography
3. 学会等名 MicroTAS 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kushiro K, Takai M
2. 発表標題 Overview of Takai Lab Research: Understanding and Designing Biointerfaces among Biomaterials, Proteins and Cells for Future Medical Care
3. 学会等名 Chile-Japan Academic Forum (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kushiro K, Akihide R, Takai M
2. 発表標題 Evaluating the Progression of Cancer through Microtopography Platforms
3. 学会等名 4th Annual Workshop on Micro- and Nanotechnologies for Medicine: Emerging Frontiers and Applications (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kushiro K, Akihide R, Takai M
2. 発表標題 Effects of Hydrogel Microgroove Microtopography on Cell Motility Behaviors
3. 学会等名 EMN Hydrogel Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 久代京一郎、梁明秀、高井まどか
2. 発表標題 癌細胞の悪性化によるマイクロ溝構造における移動性の変化
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会 (CHEMINAS 33) (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>高井研究室ホームページ http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/takai/article/index.html</p> <p>謝辞 この度は約8年間に及ぶ本研究をJSPSを通して御支援頂いた皆様に心より御礼申し上げます。</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	酒井 崇匡 (Sakai Takamasa) (70456151)	東京大学・大学院工学系研究科・特任准教授 (12601)	
研究協力者	島添 健次 (Shimazoe Kenji) (70589340)	東京大学・大学院工学系研究科・特任准教授 (12601)	
連携研究者	高井 まどか (Takai Madoka) (40287975)	東京大学・大学院工学系研究科・教授 (12601)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	高橋 浩之 (Takahashi Hiroyuki) (70216753)	東京大学・大学院工学系研究科・教授 (12601)	
連携研究者	梁 明秀 (Ryo Akihide) (20363814)	横浜市立大学・大学院医学研究科・教授 (22701)	