

令和 2 年 5 月 11 日現在

機関番号：34310

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03150

研究課題名(和文) 圧電材料を用いた神経ネットワーク再生用三次元力学・電磁場刺激バイオリアクタの開発

研究課題名(英文) Piezoelectric Material Aided Electromagnetic and Mechanical Stimulation Bioreactor for Regeneration of Three Dimensional Nerve Network System

研究代表者

仲町 英治 (NAKAMACHI, EIJI)

同志社大学・生命医科学部・教授

研究者番号：60099893

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、電磁場、ひずみ場および圧電材料を用いた電場・ひずみ場ハイブリッド負荷による神経細胞活性が可能な三次元力学・電磁場刺激バイオリアクタの開発を行った。神経細胞としてPC12およびラット由来大脳皮質細胞を用いた。設計・製作したバイオリアクタにおいて、直流電場、交流磁場、繰返し引張りひずみ場の個別の負荷、さらに、生体適合圧電材料MSOおよび圧電ポリマーPVDFを用いた力学・電場ハイブリッド負荷を行い、神経軸索伸展促進に対する有意な効果を確認した。ひずみと電場の強度を設計変数とし、軸索伸展と神経ネットワーク形成率を目的関数とする最適条件探索が可能なFECAシミュレーション法の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、iPS細胞などを用いた神経再生用バイオリアクタの開発が強く望まれている。脳灰白質や海馬などの中枢神経ネットワーク再生用バイオリアクタの開発においては、再生用細胞、細胞活性用薬剤、足場材料、細胞周辺環境が主要課題となる。申請者らは、過去9年間の科研費補助による力学・電磁場負荷刺激に関する研究の結果から、足場材料・構造および細胞周辺環境が軸索伸展速度を飛躍的に増大させることができると結論付けた。そこで、交流電圧による繰返し磁場刺激および圧電薄膜設置と繰返しひずみ負荷による力学・電界刺激の重合による神経細胞活性が可能な三次元力学・電磁場刺激バイオリアクタの開発は社会的意義が大きいと考えた。

研究成果の概要(英文)：We developed 3D bioreactors for enhancement of axonal outgrowth and nerve network regeneration using stimulations of DC electric field (DCEF), AC magnetic field (ACMF), cyclic tensile strain field (Stretch) and piezoelectric induced electric-strain hybrid field (Piezo: MSO and PVDF sheets). First, 3D bioreactors were designed using finite element analyses and fabricated for uniform stimuli. Next, we measured axonal outgrowths of PC12 cells and cerebral cortex (Primary) cells using the multi photon excitation fluorescence microscope and evaluated stimulation effects on axonal outgrowths of PC12 and primary cells. We found maximum enhancement effects of four stimulation conditions using the response surface method, such as 43 mV/mm and 6.2 h/day for DCEF, 4.20 micro T, and 50 Hz for ACMF, 2.3%, 1 Hz and 0.17(million times) for Stretch, and 0.1% and 0.76 mV/mm for Piezo. We found the optimal conditions for achieving the enhancement of axonal outgrowth and quick nerve network generation.

研究分野：医用生体材料工学

キーワード：三次元バイオリアクタ 神経軸索伸展促進 神経ネットワーク形成 力学刺激 電磁場刺激 圧電効果 コラーゲン足場 神経再生

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本申請の研究協力者である同志社大学生命医科学部萩原明朗教授はビーグル犬を用いた抹消神経再生において神経ガイドチューブの有効性を検証した。しかし、抹消神経および中枢神経ネットワーク再生のためには軸索伸展の加速による再生速度の飛躍的な増加が要求されており、再生用細胞および細胞活性化薬剤の開発に並んで、足場および細胞周辺環境に関する系統的な研究が必要とされている。中でも Blackman らによる交流磁場刺激および Haq らによる繰返しひずみ負荷により神経軸索伸展の加速が可能となるとする実験結果に触発され、神経ネットワーク再生用力学・磁場刺激バイオリアクタの開発が進んでいる。仲町・森田は9年間にわたる科研費補助により、足場としての PLLA ナノファイバー、新規生体適合圧電材料 MSO および  $\text{BaIn}_2\text{Ta}_2\text{O}_9$  を用いた疑似神経細胞 PC12 の神経軸索伸展加速実験、さらに、二次元ポールピース型交流磁場刺激による軸索伸展加速および伸展方向制御に成功した。2016 年度には、コラーゲンゲルを足場材料とした PC12 細胞の三次元培養実験を行い、神経ネットワーク形成の予備実験に成功した。現在、京大高橋教授らを含めた多くの研究チームが神経難病に対する iPS 細胞を用いた細胞移植療法の開発を進めている。また、交通事故などの災害による抹消神経組織の損傷に対しては、人工足場を用いた神経チューブによる自家神経細胞移植が行われている。しかし、自家神経移植には健全神経採取に伴う知覚の欠如、採取量の限界、合併症の発症など多くの課題を抱えている。そこで、人工足場と他家移植細胞を用いた神経再生用バイオリアクタの開発が強く望まれるようになった。現在、臨床実験において、抹消神経についてはある程度の成果を上げているものの、脳黒質・灰白質や海馬などの中枢神経ネットワーク再生に関してはほとんど成果を上げていないことから、系統だった神経ネットワーク再生の研究が必要とされている。神経ネットワーク再生用バイオリアクタの開発においては、再生用細胞、細胞活性化薬剤、足場材料・構造、細胞周辺環境が主要な検討課題となる。申請者らは、過去9年間の科研費補助による力学・電磁場負荷刺激に関する研究の結果から、足場材料・構造および細胞周辺環境が軸索伸展速度を飛躍的に増大させることができると結論付けた。医工学の神経再生医療への貢献が期待できる研究領域と考えた。そこで、交流電圧による繰返し磁場刺激および圧電薄膜設置と繰返しひずみ負荷による力学・電界刺激の重合による神経細胞活性が可能な三次元力学・電磁場刺激バイオリアクタの開発を目指すことにした。

### 2. 研究の目的

本研究は、疑似神経細胞 PC12 およびラット大脳皮質錐体細胞（初代細胞）を用い、軸索伸展促進および神経ネットワーク再生早期化を目指し、力学、磁場、電場および圧電材料を用いた力学・電場ハイブリッド負荷が可能な三次元バイオリアクタの開発を行うものである。足場としてコラーゲンゲルを用い細胞を三次元チャンバー内に均等配置する手法を開発し、繰返しひずみ負荷による力学刺激、積層珪素鋼板を用いた Yoke・ポールピース構造による交流磁場刺激、交流磁場刺激、直流電場刺激、および圧電薄膜を底面に設置し、繰返しひずみを加えることで力学刺激および電界刺激を同時に負荷することが可能なバイオリアクタの設計製作および検証実験を目指した。力学刺激としての細胞に対するひずみ負荷量を設計変数とし、軸索伸展と神経ネットワーク形成率を目的関数とする最適条件探索が可能な有限要素法・セルラーオートマトン法 (FECA) 融合シミュレーション手法の開発を行い、力学刺激負荷のための三次元バイオリアクタの設計に利用する。細胞の形態観察には三次元計測が可能な多光子顕微鏡 MPM を採用し、軸索伸展およびネットワーク形成の時系列変化の観察を行うことで、力学・磁場・電場刺激の軸索伸展促進効果の高精度評価を行うための定量的評価手法の開発を目指した。

### 3. 研究の方法

本研究は三年間を期限として力学、磁場、電場および圧電材料を用いた力学・電場ハイブリッド刺激が可能な三次元バイオリアクタの開発を行い、神経軸索伸展促進および神経ネットワーク形成高速化に及ぼす影響を系統的に検証することを目指すものであり、以下に、**主要5課題の研究方法を示す。**(1) **三次元神経ネットワーク形成予測シミュレーションプログラムの開発**：力学刺激下における神経軸索伸展予測のための大規模シミュレーションが可能な CA 法と有限要素法の融合によるハイブリッドコンピュータシミュレーション手法の開発を行う。(2) **三次元バイオリアクタ足場用コラーゲンゲルおよび生体適合ポリマーゲルの選択および細胞配置制御装置**：バイオリアクタ用足場材料の選定と実験検証を行う。メンブレンフィルターを介してチャンバー内に足場材料・細胞の混合体の注入後、三方向から PZT 圧電板・ステンレス振動板による高周波振動負荷を行うことで細胞体の一様格子状配置を実現する。(3) **新規圧電材料を用いた力学・電場刺激装置の開発**：圧電材料を用いた力学・電場ハイブリッド刺激が可能なバイオリアクタの開発を行う。(4) **三次元交流磁場刺激装置の開発**：交流磁場創生デバイスの開発と PC12 およびマウス由来の大脳皮質細胞を用いた磁場刺激の軸索進展への影響の実験検証を行う。(5) **三次元力学・電磁場刺激バイオリアクタによるマウス由来の大脳皮質神経細胞を用いた神経ネットワーク再生の検証実験**：本研究の統合として力学・電磁場刺激が可能な三次元バイオリアクタによる神経活性・軸索伸展促進および神経ネットワーク形成・再生の検証実験を行う。疑似神経細胞 PC12 およびマウス由来の大脳皮質神経細胞に対して力学・電場・磁場刺激を負荷による軸索伸展促進およびネットワーク形成・再生の加速に及ぼす影響を定量評価する。

#### 4. 研究成果

本研究では、電磁場、引張りひずみ負荷および圧電材料を用いた電場・ひずみ場ハイブリッド負荷による神経細胞活性が可能な三次元力学・電磁場刺激バイオリアクタの開発を行った。設計・製作したバイオリアクタにより、交流磁場、直流電場、繰返し引張りひずみ場の個別の負荷、さらに、生体適合圧電材料 MSO および圧電ポリマー PVDF を用いた力学・電場ハイブリッド負荷により、神経軸索伸張促進に対する効果を有することが検証された。ひずみおよび電界の強度を設計変数とし、軸索伸張と神経ネットワーク形成率を目的関数とする最適条件探索を行うことが可能な FECA シミュレーション手法の開発に成功した。研究では、まず交流磁場、直流電場、繰返し引張りひずみ場負荷の個々の刺激による軸索伸張効果の定量的評価を行った。また、研究の初期段階においては新規セラミックス系圧電材料 MSO などによるひずみ・電界刺激による細胞活性・軸索伸張促進効果の検証を行ったがその効果が顕著でなかったことから、2019 年度においては生体適合圧電ポリマー PVDF を採用することでひずみ・電界ハイブリッド刺激可能なデバイス設計・製作を行い細胞活性と軸索伸張促進効果の定量的評価を行った。三次元バイオリアクタの再生用足場材料として、コラーゲンゲル、ポリマーゲルおよび生体由来の低分子アミノゲルを採用し、チャンバー内に播種した PC12 およびマウス由来の大脳皮質初代細胞に対する磁場、電場、力学場刺激による軸索伸張促進効果を確認した。研究を遂行する中で軸索伸張に対する影響因子として細胞間距離が支配因子であることを見出し、三次元バイオリアクタ内に播種する細胞間距離の均一化を目指した高周波振動負荷システム的设计製作を行った。これにより力学・電場・磁場刺激が細胞間距離に依存することを確認することができた。以下に、主要 5 課題の研究成果を示す。

(1) **三次元神経ネットワーク形成予測シミュレーションプログラムの開発**：三次元バイオリアクタチャンバー内に播種した擬似神経細胞 PC12 に単軸方向引張りを負荷した場合の細胞・細胞周辺の変形・ひずみ・応力の有限要素解析 (FEM) を行った。さらに、は、細胞体を基地として軸索を伸張させることでネットワークを構築すると考える。つまり、神経ネットワークの形成・再生の素過程として神経軸索伸張と定義し、この軸索伸張を誘起する要因を、細胞体から放出される NGF (神経成長因子) および力学刺激とし、応力・ひずみ場が伸張速度および方向の制御に効果があるとするルールを CA 法に導入した。最終的に三次元バイオリアクタ内の神経ネットワーク形成予測可能な FEM・CA ハイブリッド法シミュレーション手法を構築した。実際の三次元バイオリアクタの PC12 細胞の配置を多光子顕微鏡 (MPM) によって観察し、周期性を満足する微視構成単位である代表体積要素 (RVE) を導出した。この RVE を用いて、複数個の細胞体によるネットワーク形成過程のシミュレーションを行った。まず、細胞が一様配置された場合の細胞間距離の相違による細胞外基質および細胞に生じるひずみ・応力場を求め、細胞の活性に寄与する力学刺激の定量評価を行った。また、RVE 内に配置された 6 個の細胞に生じる相当応力を求め、細胞間距離および軸索の伸張方向と形状が応力の集中に及ぼす影響を定量評価した。結論として、細胞間距離が小さいほど、軸索伸張方向が引張り負荷方向に近いほど大きな応力を生じ、伸張速度も大きいことが示唆され、実験によってもその傾向が確認された。昨年度に引き続き、力学刺激下での神経軸索伸張の大規模シミュレーションが可能な CA 法と有限要素法による CAFE (Cellular Automaton Finite Element) ハイブリッドコンピュータシミュレーション手法の開発を行った。これにより、力学刺激に対応した神経細胞の形態変化解析を行うことが可能となった。次に、PC12 による実験結果を用いてパラメータ同定を行い軸索伸張の高精度予測が可能であることを確認した。周期性を満足する細胞体の配置を採用したユニットセル (代表体積要素 RVE) を定義し、軸索伸張およびネットワーク形成のシミュレーションが可能であることを確認した。ここで、神経細胞は 4.5 kPa の相当応力により刺激され、軸索伸張を促進していることが示唆された。最後に、神経細胞を三次元配置したシミュレーションを行い細胞間距離の影響を評価した。その結果、力学刺激環境下において細胞間距離 50  $\mu\text{m}$  が軸索伸張促進効果を最大にし、神経ネットワーク再生の高速化に寄与することが示唆された。

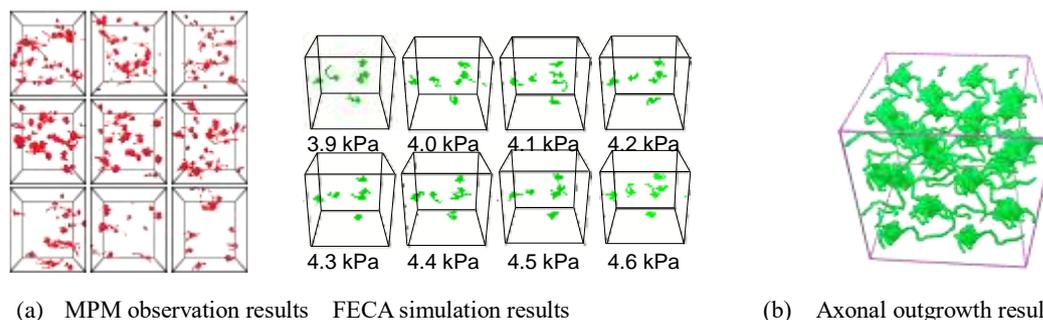


Figure 1. MPM observation and FECA simulation results under various mechanical stimulations. FECA simulation result under optimum stimulation condition.

(2) **三次元バイオリアクタ足場用コラーゲンゲルおよび生体適合ポリマーゲルの選択**：本研究

により、コラーゲンゲルが最も安定した軸索伸展および神経ネットワーク形成に効果があることを検証した。低分子アミノ構造ゲルの効果も検討したが、顕著な効果を示さなかった。また、接着誘引要素としてラミニンおよびレジンの添加を行うことで細胞死を防ぎ、接着強度の増加、さらには軸索伸展の加速を可能にすることが確認できた。PC12 および海馬大脳神経細胞による神経ネットワーク形成用バイオリアクタに使用する足場材料の検討を行った。コラーゲンゲルの濃度、細胞体の三次元初期配置、軸索伸展に関する基礎データを取得し、試作したバイオリアクタ内での培養液循環、神経成長因子 (NGF) の供給、および PC12 とマウス由来海馬の軸索伸展が可能であることを確認した。初期細胞体配置 (密度、細胞体間隔、対面角) を自在に行う三次元バイオリアクタ用チャンバー壁の外側に設置した PZT 板を用いた高周波振動負荷装置を作成し、コラーゲンゲル内に播種した PC12 細胞を任意の間隔で格子状配置することに成功した。

**(3) 新規圧電材料を用いた力学・電場刺激装置の開発：**研究の初頭において新規圧電材料 MSO を底面に配置することで力学・電磁場のハイブリッド刺激が可能な三次元バイオリアクタの開発を試みたが、発生する電界が微小であることおよび三次元バイオリアクタのチャンバー内で一様な電場を創生することが困難であることが判明した。そこで、高圧電特性を有する生体適合圧電ポリマーである PVDF を採用することにした。PVDF を用いた繰り返し引張りひずみ負荷が可能なひずみ・電界ハイブリッド負荷装置の設計製作を行い、PC12 による軸索伸展促進効果の検討を行った。結果として、ハイブリッド刺激負荷がない場合に対して伸展促進効果があることを確認した。三次元バイオリアクタの開発には PVDF 圧電シートの効果的配置に関する研究が必要であると考えた。

**(4) 三次元交流磁場刺激装置の開発：**自作した三次元磁場負荷装置を用い、神経ネットワーク形成のための最適磁場刺激条件の探索を行い、磁場強度と細胞間距離の軸索伸展への影響に関して、細胞間距離に関しては閾値 ( $100\ \mu\text{m}$ ) があることを見出し、それ以上の距離においては磁場 ( $4\ \mu\text{T}$ ) 刺激に伴い軸索伸展が加速することを見出した。ただし、軸索伸展の配向性については顕著でなく、ネットワークの配向制御は不可能であることがわかった。結果として、細胞間距離が短いほど軸索伸展が促進されると共に磁場刺激を加えることで伸展促進に対して相乗効果を示すことが確認された。

本研究により三次元磁場負荷装置を用い、神経ネットワーク形成のための最適磁場刺激条件の探索を行い、磁場強度と細胞間距離の軸索伸展への影響に関して、細胞間距離に関しては閾値 ( $100\ \mu\text{m}$ ) があることを見出し、それ以上の距離においては磁場 ( $4\ \mu\text{T}$ ) 刺激に伴い軸索伸展が加速することを見出した。三次元磁場負荷装置を用い、神経ネットワーク形成のための最適磁場刺激条件探索および MPM 観察による細胞体配置と軸索伸展の関係を定量評価する。本年度は一様磁場が創生可能な Yoke (型枠) 構造を持つ三次元交流磁場負荷装置を設計製作し、PC12 細胞の神経軸索伸展および神経ネットワーク形成の高速化が可能な最適磁場刺激条件の探索を行った。磁場負荷装置の設計には、磁場有限要素解析プログラム ANSYS を用いた。本研究では、Yoke 構造を採用することで、任意の磁場強度を持つ三次元磁場負荷装置の設計製作を行い、一様磁場の確認および MPM (多光子顕微鏡) による  $500\ \mu\text{m}$  立方体領域細胞観察が可能であることを確認した。PC12 による軸索伸展およびネットワーク形成の観察を行った。直方体バイオリアクタ内で  $4.2\ \mu\text{T}$  の一様磁場を確認し、軸索伸展促進効果とネットワーク形成促進効果があることを確認した。

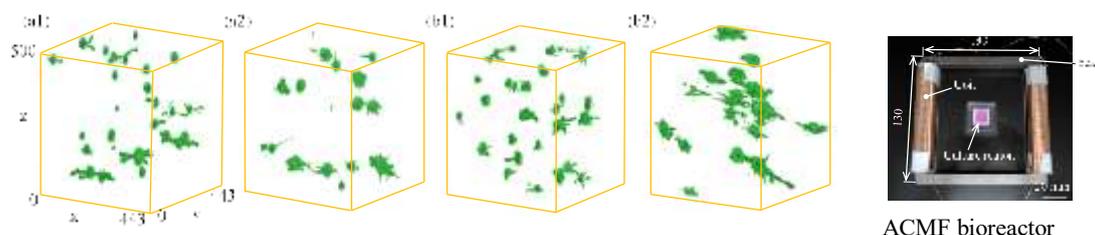


Figure 2. 3D images of PC12 cells created by image treatment software MIMICS (units:  $\mu\text{m}$ ); (a1) Control at 2 days, (a2) Control at 7 days, (b1) ACMF at 2 days, (b2) ACMF at 7 days. Photo of bioreactor.

**(5) 三次元力学・電磁場刺激バイオリアクタによる PC12 およびマウス由来の海馬大脳神経細胞を用いた軸索伸展促進および神経ネットワーク再生の実験検証。**主に、力学刺激および電場刺激の結果について報告する。**(A) 力学刺激：**同時に 4 つのストレッチチャンバーに繰り返し引張刺激を負荷可能な三次元バイオリアクタの開発を行った。培養領域内のコラーゲンゲルに一様なひずみ  $E_{11}$  負荷を可能にした。有限要素解析により培養領域内の負荷ひずみ一様化を実現可能なストレッチチャンバーの形状を決定した。PC12 細胞を包埋したコラーゲンゲルに、ひずみ 2.0%, 4.0%, 6.0% の各条件で繰り返し引張刺激を周期 1 Hz で 0 回,  $1.0 \times 10^5$  回,  $2.0 \times 10^5$  回,  $3.0 \times 10^5$  回負荷した結果、引張刺激量が軸索伸展に影響を与えることを確認し、応答曲面法を用いて PC12 細胞の軸索伸展を促す最適引張刺激条件を求めた。ひずみ 2.3%, 周期 1 Hz, 刺激回数  $1.7 \times 10^5$  回であった。PC12 細胞を用いて探索した最適引張刺激が中枢神経系の再生促進に有効であるか検証するため、ラット大脳皮質由来錐体細胞に最適引張刺激を負荷した結果、刺激を負荷していない Control と比較して有意な軸索伸展の促進を確認した。また、 $200\ \mu\text{m}$  以上伸展した軸索が引張

方向である  $X_1$  方向に配向する傾向にあることを確認した。

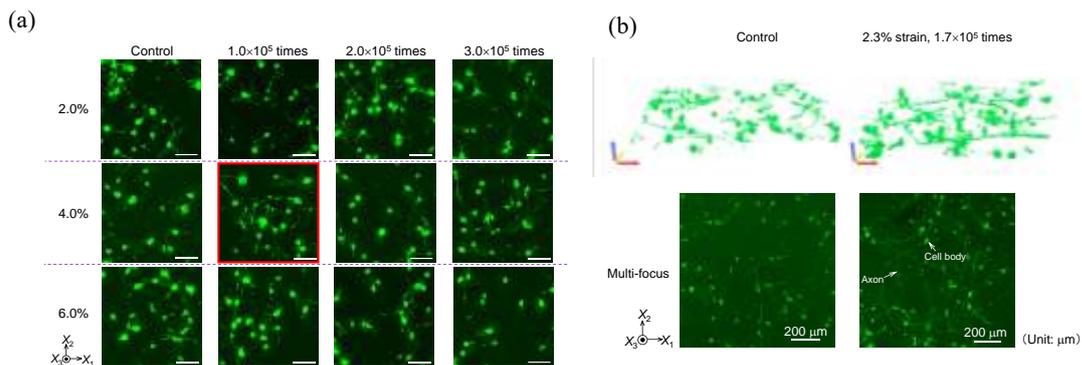


Figure 3. (a) Multi focus image of PC12 cells: 2, 4 and 6% stretch stimulations. (white bar 100  $\mu\text{m}$ )  
 (a) 3D image (left) and multi focus image (right) of cerebral cortex cells.

**(B) 電場刺激:** 三次元直流電場刺激バイオリアクタの開発: 有限要素解析により, Agar salt bridge 法に基づいたバイオリアクタ内の神経細胞を包埋する三次元スキャホールド内に  $X_1$  軸正方向に 一様な直流電場刺激を負荷可能なバイオリアクタの設計および作製を行った. 一様な刺激を長時間負荷可能な直流電場刺激バイオリアクタを開発することに成功した. 神経細胞の軸索伸展促進および方向制御が可能な最適刺激条件の探索: 作製したバイオリアクタを用いて PC12 細胞の培養を行い, 軸索伸展促進および伸展方向に対する最適刺激条件を求め, 軸索伸展促進に対して 43 mV/mm, 6.2 h/day が最適であり, Control と比較して 34.5% の有意な軸索伸展促進効果を得られることを確認した. また, 軸索伸展方向制御に対して 90 mV/mm, 24 h/day の刺激条件が最適であり, 92% の軸索がアノード側に配向することを明らかにした. 加えて, 軸索伸展促進および方向制御を同時に達成可能な条件を探索するために多目的最適化を行い, 70 mV/mm, 7.9 h/day の刺激条件が最適であることを明らかにした. この多目的最適化条件において, PC12 細胞およびラット大脳皮質錐体細胞の軸索伸展促進および方向制御が可能であることが示された.

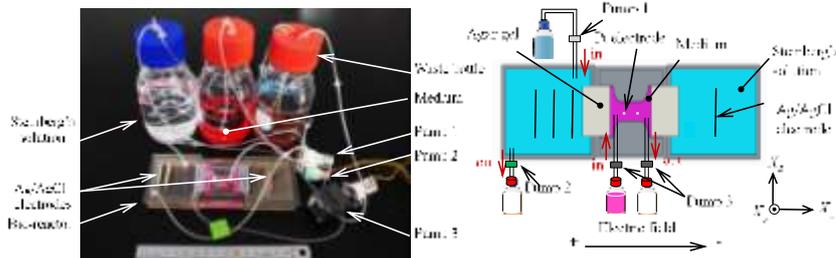


Figure 4. Photo and schematic view of 3D bioreactor for DC electric stimulation.

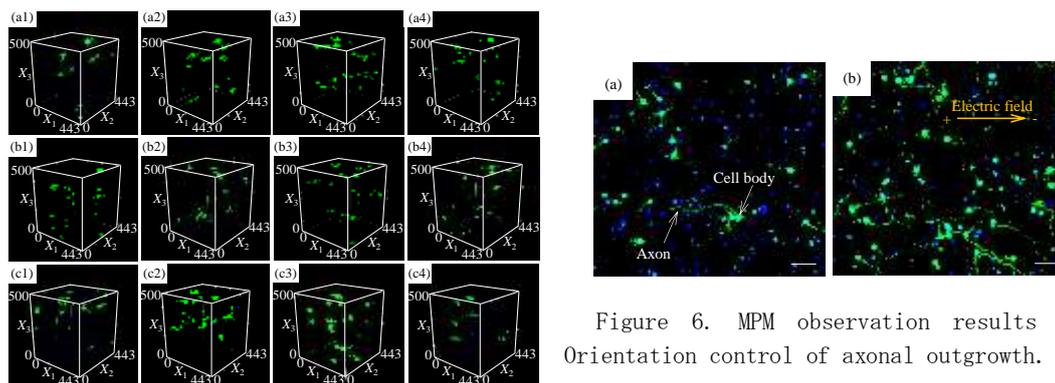


Figure 5. 3D images of axonal extension in PC12 cells (green: cell body and neurite, blue: nucleus, Unit 50  $\mu\text{m}$ ); (a1) Control-6.0 h/day, (a2) 30 mV/mm-6.0 h/day, (a3) 60 mV/mm-6.0 h/day, (a4) 90 mV/mm-6.0 h/day, (b1) Control-15 h/day, (b2) 30 mV/mm-15 h/day, (b3) 60 mV/mm-15 h/day, (b4) 90 mV/mm-15 h/day, (c1) Control-24 h/day, (c2) 30 mV/mm-24 h/day, (c3) 60 mV/mm-24 h/day, (c4) 90 mV/mm-24 h/day.

まとめ: 以上により, 力学・磁場・電場および圧電材料を用いたひずみ・電場の各刺激負荷による PC12 およびラット大脳皮質錐体細胞の軸索伸展促進が可能な三次元バイオリアクタの開発に成功したと考える。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 6.Nakamachi, E., Tanaka, S., Yamamoto, K., Morita, Y. and Okita, M.	4. 巻 15
2. 論文標題 Development of a three-dimensional direct current electric field stimulation bioreactor to enhance the axonal outgrowth and control the axonal orientation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanical Science and Engineering, J-STAGE Advance Publication date : 22 January	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1299/jbse.19-00480	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 Haccho, T., Kanno, A., Ichikawa, H., Yamamoto, K., Morita, Y. and Nakamachi, E.	4. 巻 9-2
2. 論文標題 Enhancement of PC12 neurite extension via plasmaactivated medium by non-thermal atmospheric-pressure plasma-bubbling system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Plasma Medicine	6. 最初と最後の頁 129-146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1615/PlasmaMed.2020033059	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 Nakamachi, E., Nakayama, A., Yamamoto, T., Morita, Y., Sakamoto, H.	4. 巻 7-3
2. 論文標題 Development of a novel simulation code to predict three-dimensional neurogenesis by using multilayered cellular automaton	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int. J. Comp. Meth. Exp. Meas.	6. 最初と最後の頁 201-211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2495/CMEM-V7-N3-201-211	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 Nakamachi, E., Sakiyama, R., Tanaka, S., Yamamoto, K., Morita, Y., Hidetoshi Sakamoto	4. 巻 14-2
2. 論文標題 Enhancement of nerve axonal extension by an AC magnetic field stimulation bio-reactor using three-dimensional culture	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanical Science and Engineering	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1299/jbse.19-00041	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 Nakamachi, E., Matsumoto, K., Sakiyama, R., Yamamoto, K. and Morita, Y.	4. 巻 13-2
2. 論文標題 Enhancement of PC12 axonal extension via hybrid electromagnetic and mechanical stimulation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanical Science and Engineering	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1299/jbse.18-00024	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 Fujimoto, Y., Nakamachi, E. Morita, Y.	4. 巻 43
2. 論文標題 Biocompatible Aurivillius-like layered ferroelectric BaIn <sub>2</sub> Ta <sub>2</sub> O <sub>9</sub>	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ceramics International	6. 最初と最後の頁 7278 ~ 7281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ceramint.2017.03.024	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

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Kanno, A., Haccho, T., Yamamoto, K., Morita, Y., Nakamachi, E.
2. 発表標題 Non-Thermal Atmospheric Pressure Plasma Irradiation for PC12 Activation, Proceedings of Tissue Engineering & Regenerative
3. 学会等名 TERMIS-AP: Tissue Engineering & Regenerative Medicine International Society - AP Chapter and the 7th Asian Biomaterials Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamada, S., Imura, M., Nakamachi, E.
2. 発表標題 Evaluation of Mechano-stimulation Effects on Injury/Repair of PC12 Cells
3. 学会等名 TERMIS-AP: Tissue Engineering & Regenerative Medicine International Society - AP Chapter and the 7th Asian Biomaterials Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakamachi, E., Sakiyama, R., Morita, Y., Yamamoto, K.
2. 発表標題 Development of magnetic stimulation Bio-reactor for nerve network regeneration
3. 学会等名 VIII Int. Symposium on Brain Death and Disorders of Consciousness (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeda, S., Tomita, Y., Nakamachi, E.
2. 発表標題 Cellular Automaton and finite element hybrid simulation to predict axonal extension enhancement of nerve cell under mechanical stimulation
3. 学会等名 ASME 2018 International Mechanical Engineering Congress & Exposition, IMECE2018-86653 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Imura, M., Sakiyama, R., Yamamoto, K., Morita, Y., Nakamachi, E.
2. 発表標題 Development of stretch stimulation device for three-dimensional culture of PC12 cells
3. 学会等名 ASME 2018 International Mechanical Engineering Congress & Exposition, IMECE2018-86643 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tanaka, S., Sakiyama, R., Yamamoto, K., Morita, Y., Nakamachi, E.
2. 発表標題 Development of three-dimensional DC electric field stimulation bio-reactor for axonal outgrowth enhancement
3. 学会等名 ASME 2018 International Mechanical Engineering Congress & Exposition, IMECE2018-86637 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakamachi, E., Matsumoto, K., Yamamoto, K., Morita, Y., Sakamoto, H.
2. 発表標題 Electromagnetic-Mechanical Stimulation on PC12 for Enhancement of Nerve Axonal Extension
3. 学会等名 ICBM 2018 : 20th International Conference on Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Eiji Nakamachi, Hirotaka Koga, Yusuke Morita, Koji Yamamoto, Hidetoshi Sakamoto,
2. 発表標題 Development of dielectrophoresis MEMS device for PC12 cell patterning to elucidate nerve-network generation
3. 学会等名 SPIE conference vol. 10456, Nanophotonics Australasia (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sakiyama, R., Matsumoto, K., Yamamoto, K., Morita, Y. and Nakamachi, E.
2. 発表標題 Development of AC Magnetic Field Stimulation Bio-Reactor for Three-Dimensional Culture of PC12 Cells
3. 学会等名 ASME Biomedical and Biotechnology Engineering Congress & Exposition, IMECE2017-70878 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	山本 浩司  (Yamamoto Koji)  (70536565)	同志社大学・生命医科学部・准教授    (34310)	

