

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K08506

研究課題名(和文) 脂肪組織由来幹細胞(ASC)を基盤とした三次元積層リンパ管網オートグラフトの確立

研究課題名(英文) Establishment of three-dimensional laminated lymphatic network autografts based on adipose tissue-derived stem cells (ASCs)

研究代表者

浅野 義哉 (Asano, Yoshiya)

弘前大学・医学研究科・講師

研究者番号：50359494

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：自己由来細胞を用いた人工組織による二次性リンパ浮腫再生医療を主眼として、ヒト脂肪組織由来間葉系幹細胞(hASC)を基盤とする人工三次元脈管網組織を構築した。従来の線維芽細胞を基盤とする例に比べ、血管網およびリンパ管網形成の促進を認め、hASCの三次元化による脈管新生関連因子の発現亢進が関与することが示唆された。血管網組織の移植ではhASCのペリサイトあるいは平滑筋様分化を伴う良好な生着が得られた。一方、リンパ管網組織の移植では脈管の退縮を認めたが、マウスリンパ流路再生モデルでは、深部リンパ管と表層リンパ管の吻合と流路形成を示唆する結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、自己由来細胞として低侵襲で採取可能なhASCを用いた人工脈管網組織が移植可能であり、血管網組織については機能的な微小血管床が形成されることを示した。また、リンパ管網組織は脈管の生着は限定的だが、欠損したリンパ管網の吻合に寄与することが示唆され、従来の手法に比べてより有効な治療法を提供しうると考えられる。また、細胞凍結技術を融合した迅速な人工脈管組織構築技術を開発した。これらは、脈管形成過程の基礎研究ならびに脈管組織の再生医療研究に寄与しうる成果である。

研究成果の概要(英文)：Artificial three-dimensional vascular network tissues based on human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells (hASCs) were constructed due to the aim of regenerative medicine for secondary lymphedema. Compared to the previous fibroblast-based cases, the promotion of vascular and lymphatic network formation was observed, and the three-dimensional hASC-based tissue was found to be more effective than the conventional fibroblast-based case in the formation of vascular network. The results suggested that the enhancement of expression of angiogenesis-related factors by hASCs was involved. Transplantation of vascular network tissue resulted in good engraftment with pericyte or smooth muscle-like differentiation of hASCs. On the other hand, transplantation of lymphatic network tissue showed regression of vascular vessels, but the results in the mouse model of lymphatic flow regeneration suggested anastomosis between deep and superficial lymphatic vessels and new channel formation.

研究分野：組織工学による再生医療

キーワード：人工脈管組織 間葉系幹細胞 リンパ管 血管 リンパ浮腫

### 1. 研究開始当初の背景

二次性リンパ浮腫は癌治療に伴うリンパ節郭清や放射線治療後に発症し、リンパ排導路の破綻により罹患者のQOLを著しく低下させる。しかし根本的な治療法はいまだ確立されておらず、リンパ排導能回復に向けた再生医療の実現に期待が寄せられている。近年、培養細胞の三次元組織工学による人工ヒト組織の作製が可能となりつつある。我々は、医工連携の人工組織培養技術である細胞集積法(Fig.1)により機能性人工三次元脈管グラフトの確立を目指した研究を行ってきた。この中で、ヒト線維芽細胞を基盤とした人工組織で生体の血管網・リンパ管網が高度に再現されること(引用文献①)、これらをマウスに移植後生着が可能であることを明らかにした(引用文献②、③)。このうち、人工血管網組織の移植では血液の流入を認め、宿主循環系との吻合を示す結果を得た(引用文献②)。また、人工リンパ管網組織の移植後も生着も認め、さらに血管マーカー陽性の脈管への転化を含むリモデリングを見出し(引用文献③)、マウスモデルにおいてリンパ流路再生誘導を示す結果も得ている(論文投稿中)。これらにより、我々が作製した人工脈管網組織の再生医療における有用性が示唆された。

ヒト培養細胞による人工組織を用いた再生医療では、安全な自己由来細胞の使用が理想的と考えられる。体性幹細胞は自己由来細胞のソースとして再生医療研究および臨床応用が既に盛んに行われ、ヒト人工組織を構築する材料としても注目されてきた。ヒト脂肪組織由来間葉系幹細胞(hASC)は比較的低侵襲で皮下脂肪組織から採取可能であり、細胞移植による組織再生の促進、宿主免疫抑制などが知られている。また、内皮細胞を含む様々な細胞への分化能を持つ。リンパ浮腫治療においても細胞移植によるリンパ管網再生誘導が報告されていたが、人工組織移植によるアプローチについて報告は少なく、臨床応用には至っていない。

### 2. 研究の目的

そこで本研究では、細胞集積法による人工脈管組織を用いた再生医療研究の次のステージとして、自己由来人工脈管組織の確立を目指し、hASCを基盤とした脈管組織の作製と移植による治療効果の検証を目的とした。このため、hASCを用いた際に形成される血管網およびリンパ管網の分子形態学的な解析、線維芽細胞を基盤とした場合との比較、さらに移植後の生着と生体内での成熟についての組織学的解析を行った。また移植後のリンパ流路再生誘導効果を、マウスモデルを用いた *in vivo* イメージングでの可視化により検討した。

### 3. 研究の方法

(1) **ヒト細胞株の培養** 人工組織の材料として全て市販のヒト初代培養細胞を用いた。成人脂肪組織由来間葉系幹細胞(hASC)は間葉系幹細胞増殖専用培地により培養し、10継代以内のものを用いた。新生児皮膚由来線維芽細胞(NHDF)は10%FBSを含む Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM)により培養し、8継代以内の細胞を人工組織構築に用いた。また、ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)およびヒト新生児皮膚由来リンパ管内皮細胞(HDLEC)は内皮細胞専用培地 EGM-2 により培養し、6継代以内の細胞を人工組織構築に用いた。さらに必要に応じて、各細胞にレンチウイルスベクターを用いてEGFPラベルを付与した。

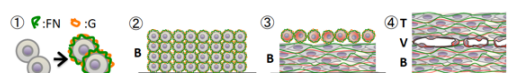


Fig.1 細胞集積法による脈管網組織の構築

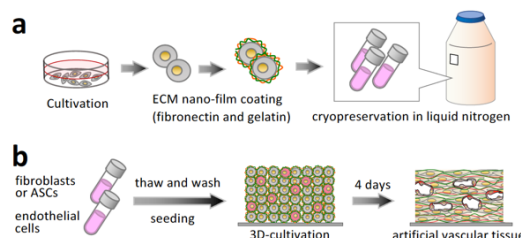


Fig.2 凍結細胞集積法 (CP-CAM)

(2) **細胞集積法によるヒト人工三次元脈管網組織の構築** 各ヒト培養細胞をトリプシン/EDTA処理により培養器から剥離回収後、フィブロネクチンおよびゼラチンによる細胞外基質多層フィルム(ECM nano-film)を形成し(Fig.1)、培養細胞の三次元積層化を可能とした。培養器にはCorningトランズウェルインサートを用いた。三次元脈管組織の作製では、ECM nano-filmを付

与した4層のhASCないしNHDF間に、同様のコーティングを施した内皮細胞を1層積層した。あるいは、ECM nano-filmを付与したhASCないしNHDFと内皮細胞を8:1で混合した。これらを4日間以上共培養し、脈管構造のネットワーク形成を確認した。さらに本研究では、細胞凍結技術を組み合わせた凍結細胞集積法(Cryopreserved cell accumulation method; CP-CAM)も開発した(Fig. 2)。

上記手法により以下に示す人工ヒト三次元脈管網組織を作製した。

NHDF+HUVEC; FbVT    hASC+HUVEC; ASCVT    NHDF+HDLEC; FbLT    hASC+HDLEC; ASCLT

### (3) 人工組織における脈管新生関連因子発現

**プロファイルの解析** トランズウェルインサートにて人工組織を作製後、組織部分を採取し、Protein Profiler Human Angiogenesis Array kit (R&D systems)を用いて脈管新生関連因子55種類の発現を解析した。

**(4) 人工脈管網組織のヌードマウスへの移植** トランズウェルインサートにて人工組織を作製後、組織部分を採取し、麻酔を施したヌードマウス(BALB/c-nu, 6週齢、雌)の背部、臀部、腹部の皮下あるいは筋膜上に移植した。切開部を縫合し、14~28日後に動物を安楽死させ、移植組織を含む宿主組織を採取、固定した後、組織学的な解析を行った。また、マウスリンパ流路再生モデルをFig. 8に示した通り作製し、移植の効果をin vivoイメージングにより可視化した。

**(5) 組織学的解析(光学顕微鏡)** トランズウェルインサートにて組織作製後、移植前の人工脈管組織、あるいは移植後採取した人工脈管組織を含むマウス組織のパラフィン標本を作製した。これらに対して、HE染色、各種マーカーを用いた免疫組織化学染色等を行った。

**(6) 組織学的解析(透過型電子顕微鏡)** 移植前の人工脈管組織、あるいは移植後採取した人工脈管組織を含むマウス組織を2%パラホルムアルデヒド、2.5%グルタルアルデヒド、0.1Mリン酸バッファーで固定後、1%四酸化オスミウムで後固定した。これらを脱水後、標本をEpon812樹脂に包埋した。その超薄切片をウルトラミクロトームにより作製し、酢酸ウランおよびクエン酸鉛による電子染色を行った後透過型電子顕微鏡にて観察を行った。

## 4. 研究成果

### (1) hASCを基盤とした人工脈管組織において血管網およびリンパ管網の形成促進がみられた。

人工組織における血管網およびリンパ管網の脈管構造を比較した結果、hASCを用いた組織ではNHDFを用いた組織に比べ有意に高値の脈管長、分岐数、脈管面積を示した(Fig. 3, FbLTとASCLT)。hASCの積層培養における脈管新生関連因子プロファイルの解析では、NHDFの積層培養に比べVEGF-A、HGFを含む複数の因子でより高い発現を認めた(Fig. 4)。これらより、hASCの積層組織がin vitroでの人工脈管網形成に対してより有効な微小環境を与えていると考えられる。

**(2) ASCVTにおいて傍血管ASCのペリサイト様分化を見出した。** ASCVTの血管網周囲においてhASCがペリサイトマーカーのNG2、desminに陽性を示し、透過型電子顕微鏡像ではアクチンフィラメントに富む構造がみられたことから、ペリサイト様の分化を示す事が分かった(Fig. 5)。リンパ管網

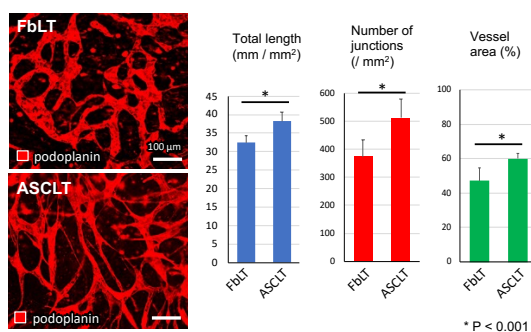


Fig. 3 人工リンパ管網組織(FbLT, ASCLT)における脈管構造の比較

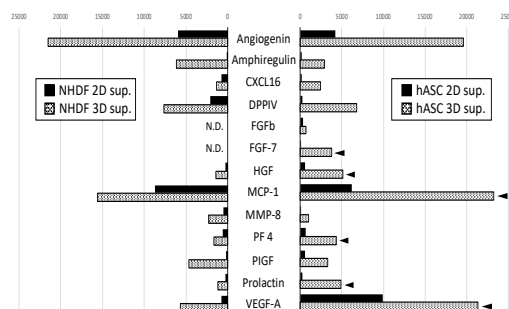


Fig. 4 NHDFおよびhASCの三次元積層培養化において変化がみられた脈管新生関連因子

組織の ASCLT ではこの分化がみられず、血管を形成する HUVEC と近傍の hASC の相互作用によるペリサイト様分化が *in vitro* で生じたと考えられる。また、これらの hASC では CD90 の強い発現を認めた(引用文献④)。CD90 は間葉系幹細胞の分化状態に関連するとの報告があるが、その機能は明らかになっていない。今後 ASCVT を用いた上記メカニズムの解析も予定している。

**(3) ASCVT のマウス皮下移植で小血管様構造を含む機能的な血管の生着を確認した。** ASCVT を移植すると、FbVT に比べ顕著に肥厚した組織を形成し、血流を伴うヒト由来の微小血管床の生着がみられた。また移植 4 週目には、平滑筋層を備えた小血管様構造を認めた(Fig. 6)。これらより、hASC は人工血管網組織移植後の組織構築および脈管構造の成熟に寄与すると考えられる(引用文献④)。

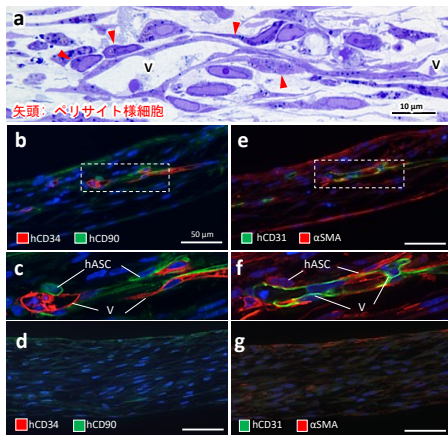


Fig. 5 ASCVT の血管周囲における hASC のペリサイト様分化。hASC との組織化で HUVEC はヒト CD34 および CD31 陽性の血管様構造 (v) を形成し、更にはその近傍では、hASC のヒト CD90 および  $\alpha$ SMA 陽性ペリサイト様細胞への分化を認めた (d と g は HUVEC 無しのコントロール)。

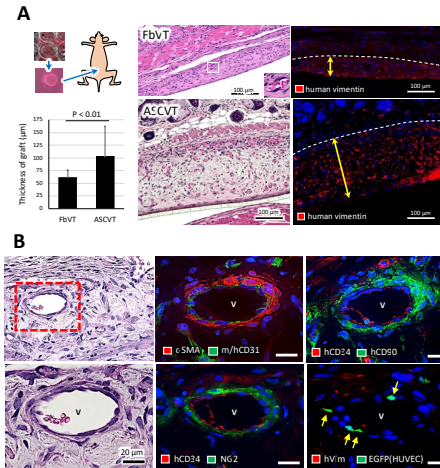


Fig. 6 ASCVT のマウス皮下移植後に生着した血管網組織。A: 移植 2 週間後の組織像。ASCVT は FbVT に比べ厚い血管床を形成する。human vimentin 陽性の部位はヒト由来の組織を示す。B: 移植 4 週間後には、 $\alpha$ SMA、ヒト CD90、NG2 陽性の平滑筋様構造を持つ小血管が形成された。EGFP 陽性(矢印)は、予めラベルされた HUVEC 由来の脈管であることを明示している。

**(4) ASCLT の移植ではリンパ管の生着は限定的だったが、マウスリンパ流路形成モデルにおいて流路形成促進を認めた。** ASCLT の皮下移植では組織の生着はみられるものの、FbLT に比べ少ないヒト由来リンパ管網の生着に留まり、移植 4 週間後までの組織像では退縮の傾向が見られた(Fig. 7)。hASC を基盤とする組織の移植部では線維化の傾向が強くなり、その組織環境が人工リンパ管網の生着を阻害した可能性がある。一方、膝窩リンパ節および腸骨窩リンパ節郭清によるマウスリンパ流路再生モデルへの ASCLT の移植では、インドシアニングリーン(ICG)による流路可視化により、移植無し、あるいは hASC のみの組織の移植によるコントロールに比べ、後肢から臀部にかけての広範なリンパ流路が形成されることを確認した(Fig. 8)。この結果から、移植した ASCLT が宿主リンパ流路の吻合によるリンパ流路形成に寄与していると推察した(論文投稿中)。

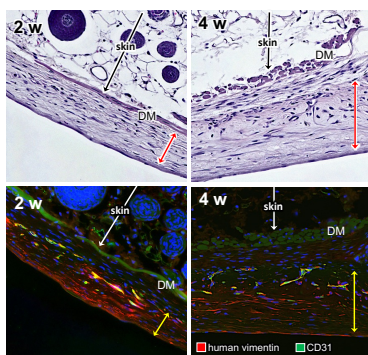


Fig. 7 ASCLT マウス皮下移植後の組織像。移植 2 週間後、ヒト CD31、ヒトビメンチンに共陽性を示す脈管の生着が認められる。4 週間後では移植組織の肥厚を認めるが、ヒト由来脈管は退縮する傾向にある。

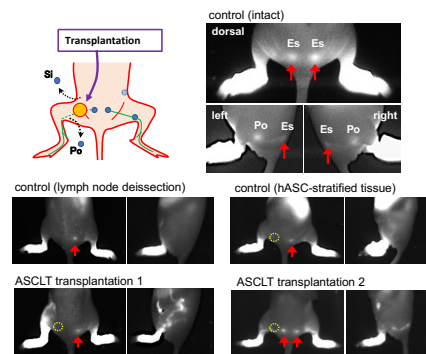


Fig. 8 ASCLT 移植によるリンパ流路形成のマウスモデルを用いた評価。足部から膝窩リンパ節(Po)、外側仙骨リンパ節(Es、矢印)に至るリンパ流路を ICG で可視化した。モデルでは、Po および Si(腸骨下リンパ節)を郭清することでリンパ流路を欠損させ、人工組織移植による変化を live imaging で解析した(移植 3 週間後)。ASC のみから作製した組織の移植では流路再生を認めなかったが、ASCLT の移植では、大腿部から体幹側面にかけての流路形成、あるいは Es への流路再生を確認した。

**(5) ASCLT による上記流路形成は、深部リンパ管と皮膚浅部リンパ管網の吻合によることが示唆された。**

ASCLT の移植により形成されたリンパ流路をさらに解析するため、FITC デキストランの注入により流路をラベルし、組織学的に検討した。この結果、移植部位の深層、浅層双方のリンパ管に FITC 陽性を認め、深部筋膜上にある集合リンパ管の流路が皮膚浅層のリンパ管網に吻合したことを示唆する結果を得た (Fig. 9、Fig. 10、論文投稿中)。今回明らかになった ASCLT のリンパ流路形成促進効果については、さらにリンパ浮腫の病態に近いモデルを用いた治療効果の検証を要すると考えられ、今後解析を進める予定となっている。

\* \* \*

このほか本研究では、マウスでの同種同系移植を目的としてマウス由来 ASC および内皮細胞の分離、ならびに ASC からの内皮細胞分化を試みた。これらについては、マウス由来初代培養細胞の継代数がヒトに比べ限られること、分化の効率が低かったことなどから実現しておらず、今後検討を続ける。

また、ASCLT 移植による治療効果について、リンパ節郭清に X 線照射を加えたマウスリンパ浮腫モデルを用いる予定であったが、X 線照射機器の更新

時期に当たり実施が遅れた経緯がある。2022 年度に新機器が導入されたため、hASCLT によるリンパ流路形成促進がリンパ浮腫治療に実際に寄与するかをさらに検証する予定となっている。

今回の研究では、細胞集積法と細胞凍結技術を組み合わせた新しい手法として CP-CAM を開発した<sup>4</sup>。本手法は細胞の解凍後 4 日間以内に血管網・リンパ管網組織の構築が可能であり、脈管再生医療に寄与する手法であると考えられる。

我々の人工脈管組織を用いた再生医療研究の次のステップとして内皮細胞のソースを検討した結果、末梢血中に存在する内皮コロニー形成細胞 (ECFC) に着目した。本研究で得られた成果を基盤として、ECFC を組み合わせた脈管再生医療の研究を今後さらに進める予定である。

< 引用文献 >

- ① Asano Y, et al. Ultrastructure of blood and lymphatic vascular networks in three-dimensional cultured tissues fabricated by extracellular matrix nanofilm-based cell accumulation technique. *Microscopy (Oxf)*. 2014 Jun;63(3):219-26.
- ② Asano Y, et al. Transplantation of three-dimensional artificial human vascular tissues fabricated using an extracellular matrix nanofilm-based cell-accumulation technique. *J Tissue Eng Regen Med*. 2017 Apr;11(4):1303-1307.
- ③ Asano Y, Shimoda H, Matsusaki M, Akashi M. Transplantation of artificial human lymphatic vascular tissues fabricated using a cell-accumulation technique and their engraftment in mouse tissue with vascular remodelling. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018 Mar;12(3):e1501-e1510.
- ④ Asano Y, Okano D, Matsusaki M, Watabe T, Yoshimatsu Y, Akashi M, Shimoda H. Construction of transplantable artificial vascular tissue based on adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells by a cell coating and cryopreservation technique. *Sci Rep*. 2021 Sep 9;11(1):17989.

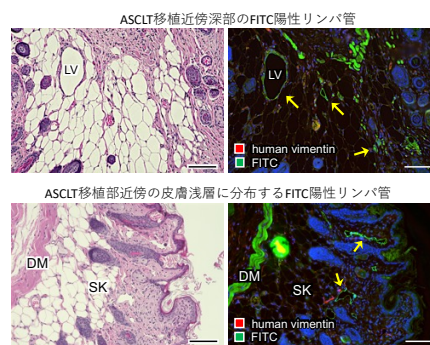
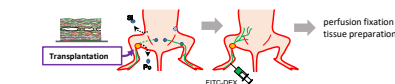


Fig. 9 ASCLT 移植により形成されたリンパ流路形成への FITC 注入後の組織像。FITC 陽性のリンパ管 (矢印) は移植部近傍の深部および皮膚浅層に認められる。体幹においては皮膚浅層のみに認められた (写真未掲載)。

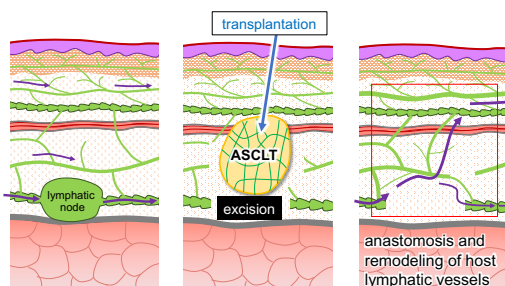


Fig. 10 ASCLT 移植による局所的リンパ管吻合と流路形成

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Asano Yoshiya, Okano Daisuke, Matsusaki Michiya, Watabe Tetsuro, Yoshimatsu Yasuhiro, Akashi Mitsuru, Shimoda Hiroshi  | 4. 巻<br>11              |
| 2. 論文標題<br>Construction of transplantable artificial vascular tissue based on adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells by a cell coating and cryopreservation technique      | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>17989     |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s41598-021-97547-2  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Odagiri T, Asano Y, Kagiya T, Matsusaki M, Akashi M, Shimoda H, Hakamada K.  | 4. 巻<br>261             |
| 2. 論文標題<br>The Cell Line-Dependent Diversity in Initial Morphological Dynamics of Pancreatic Cancer Cell Peritoneal Metastasis Visualized by an Artificial Human Peritoneal Model    | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>journal of surgical research   | 6. 最初と最後の頁<br>351-360   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.jss.2020.12.046   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Shintaro Ishiyama, Yoshiya Asano, Minoru Suzuki, Mitsuru Akashi, Hiroshi Shimoda   | 4. 巻<br>10              |
| 2. 論文標題<br>In Vitro Evaluation System of Pharmacokinetics and Irradiation Effect in Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) Using Three-Dimensional Artificial Human Tumor Tissue Model | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Cancer Therapy  | 6. 最初と最後の頁<br>835-845   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.4236/jct.2019.1010071  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Nishiguchi Akihiro, Matsusaki Michiya, Kano Mitsunobu R., Nishihara Hiroshi, Okano Daisuke, Asano Yoshiya, Shimoda Hiroshi, Kishimoto Satoko, Iwai Soichi, Akashi Mitsuru  | 4. 巻<br>179             |
| 2. 論文標題<br>In vitro 3D blood/lymph-vascularized human stromal tissues for preclinical assays of cancer metastasis  | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Biomaterials   | 6. 最初と最後の頁<br>144 ~ 155 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.biomaterials.2018.06.019  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                        |
|--|------------------------|
| 1. 著者名<br>Fumie Oyama, Yoshiya Asano, Hiroshi Shimoda, Kayo Horie, Jun Watanabe, Yoshihito Yokoyama                                | 4. 巻<br>in press       |
| 2. 論文標題<br>Morphological analysis of peritoneal dissemination of ovarian cancer based on levels of carbonyl reductase 1 expression | 5. 発行年<br>2019年        |
| 3. 雑誌名<br>European Journal of Gynaecological Oncology  | 6. 最初と最後の頁<br>in press |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし   | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>-              |

|  |                        |
|--|------------------------|
| 1. 著者名<br>Hiroe Oikiri, Yoshiya Asano, Michiya Matsusaki, Mitsuru Akashi, Hiroshi Shimoda, Yoshihito Yokoyama  | 4. 巻<br>in press       |
| 2. 論文標題<br>Inhibitory effect of carbonyl reductase 1 against peritoneal progression of ovarian cancer: Evaluation by ex-vivo 3D-human peritoneal model | 5. 発行年<br>2019年        |
| 3. 雑誌名<br>Molecular Biology Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>in press |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし   | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>-              |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Asano Y, Shimoda H, Matsusaki M, Akashi M  | 4. 巻<br>12                |
| 2. 論文標題<br>Transplantation of artificial human lymphatic vascular tissues fabricated using a cell-accumulation technique and their engraftment in mouse tissue with vascular remodelling | 5. 発行年<br>2018年           |
| 3. 雑誌名<br>J Tissue Eng Regen Med   | 6. 最初と最後の頁<br>e1501-e1510 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Asano Y, Odagiri T, Oikiri H, Matsusaki M, Akashi M, Shimoda H  | 4. 巻<br>949           |
| 2. 論文標題<br>Construction of artificial human peritoneal tissue by cell-accumulation technique and its application for visualizing morphological dynamics of cancer peritoneal metastasis | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>Biochem Biophys Res Commun  | 6. 最初と最後の頁<br>213-219 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>浅野義哉、岡野大輔、齊藤絵里奈、明石満、下田浩                  |
| 2. 発表標題<br>間葉系幹細胞を基盤とした三次元人工リンパ管ネットワーク組織の移植とリンパ流路形成 |
| 3. 学会等名<br>第67回 東北・北海道連合支部学術集会                      |
| 4. 発表年<br>2021年                                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>浅野義哉、小田切理、追切裕江、小山文望恵、松崎典弥、横山良仁、袴田健一、明石満、下田浩 |
| 2. 発表標題<br>三次元ヒト人工腹膜組織を用いた癌腹膜播種動態および治療に 関する研究          |
| 3. 学会等名<br>日本解剖学会第66回東北・北海道連合支部学術集会                    |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>浅野義哉、齊藤絵里奈、岡野大輔、松崎典弥、明石満、下田浩 |
| 2. 発表標題<br>間葉系幹細胞を基盤とした三次元人工神経組織の構築     |
| 3. 学会等名<br>第158回弘前医学会例会                 |
| 4. 発表年<br>2021年                         |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>浅野義哉、岡野大輔、齊藤絵里奈、明石満、下田浩         |
| 2. 発表標題<br>ヒト脂肪組織由来間葉系幹細胞を基盤とした三次元組織の構築と応用 |
| 3. 学会等名<br>日本解剖学会第65回東北北海道連合支部学術集会         |
| 4. 発表年<br>2019年                            |



|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>浅野義哉、岡野大輔、齊藤絵里奈、松崎典弥、明石満、下田浩            |
| 2. 発表標題<br>間葉系幹細胞と神経芽腫細胞株SH-SY5Yを用いた人工ヒト脈管神経網組織の構築 |
| 3. 学会等名<br>第125回 日本解剖学会総会・全国学術集会 (誌上開催)            |
| 4. 発表年<br>2020年                                    |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>浅野義哉、野口光司、岡野大輔、松崎典弥、明石満、下田 浩                     |
| 2. 発表標題<br>三次元人工ヒト血管およびリンパ管ネットワーク構築における脂肪組織由来間葉系幹細胞(ASC)の効果 |
| 3. 学会等名<br>第42回日本リンパ学会総会                                    |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>浅野義哉、岡野大輔、松崎典弥、明石満、下田浩                       |
| 2. 発表標題<br>三次元人工ヒト脈管ネットワーク形成における脂肪組織由来間葉系幹細胞(ASC)の動態と効果 |
| 3. 学会等名<br>第18回日本再生医療学会                                 |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>浅野義哉、岡野大輔、畠中大維、松崎典弥、明石満、下田浩       |
| 2. 発表標題<br>脂肪組織由来間葉系幹細胞を主体とした人工ヒト脈管網組織の構築と移植 |
| 3. 学会等名<br>第124回日本解剖学会総会・全国学術集会              |
| 4. 発表年<br>2019年                              |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>浅野義哉 松崎典弥 明石満 下田浩             |
| 2. 発表標題<br>人工三次元ヒトリンパ管網組織の移植によるリンパ流路再生誘導 |
| 3. 学会等名<br>第41回日本リンパ学会総会                 |
| 4. 発表年<br>2017年                          |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>浅野義哉、野口光司、岡野大輔、松崎典弥、明石満、下田浩                              |
| 2. 発表標題<br>ヒト三次元人工組織を用いた、脂肪組織由来間葉系幹細胞(ASC)による血管およびリンパ管ネットワーク構築調節の解析 |
| 3. 学会等名<br>第123回日本解剖学会総会・全国学術集会                                     |
| 4. 発表年<br>2018年   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|           | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                       | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)            | 備考 |
|-----------|---|----------------------------------|----|
| 研究<br>分担者 | 下田 浩<br><br>(Shimoda Hiroshi)<br><br>(20274748) | 弘前大学・医学研究科・教授<br><br><br>(11101) |    |

|           | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                          | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                | 備考 |
|-----------|--|--------------------------------------|----|
| 連携<br>研究者 | 松崎 典弥<br><br>(Matsusaki Michiya)<br><br>(00419467) | 大阪大学・工学研究科・教授<br><br><br>(14401)     |    |
| 連携<br>研究者 | 明石 満<br><br>(Asashi Mitsuru)<br><br>(20145460)     | 大阪大学・生命機能研究科・特任教授<br><br><br>(14401) |    |

6. 研究組織（つづき）

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                       | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                  | 備考 |
|-------|---|--|----|
| 連携研究者 | 河合 佳子<br><br>(Kawai Yoshiiko)<br><br>(10362112) | 東北医科薬科大学・医学部・教授<br><br><br><br>(31305) |    |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|         |         |