

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04435

研究課題名(和文) 血液脳関門模擬チップによる虚血再灌流障害の機序解明と防止技術の開発

研究課題名(英文) Investigation of the mechanism and prevention for ischemia-reperfusion injury by using blood-brain barrier-on-a-chip

研究代表者

船本 健一 (Funamoto, Kenichi)

東北大学・流体科学研究所・准教授

研究者番号：70451630

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：酸素分圧・力学的刺激・化学的刺激を制御できる生体模擬チップ内で、血管内皮細胞と線維芽細胞をフィブリンゲルに混合して共存培養し、3次元微小血管網を形成した。チップ内のガス流路に混合ガスを供給し、定常な常酸素状態(酸素濃度21%)や低酸素状態(酸素濃度0.3%)と、それらの状態を繰り返し生成した。低酸素状態から酸素濃度を増加させた直後は活性酸素の一過性の増加がみられ、微小血管網の物質透過性は低酸素化と再酸素化を繰り返し与えた場合に有意に上昇した。また、血管内皮細胞とペリサイトおよびアストロサイトによるヒト血液脳関門を模擬する微小血管網においても、酸素濃度の変化による物質透過性の増加傾向がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

虚血再灌流は、急性の低酸素負荷と再酸素化、血流による力学的な刺激を血管に作用させ、血管障害や臓器障害を誘発する可能性がある。脳の虚血再灌流障害は高齢者のみならず新生児にとっても深刻な問題であるが、その発生機序は完全には理解されておらず、早急な原因究明と予防法の確立が求められている。本研究は、生体外に形成した微小血管網に対し、酸素濃度制御下の動態および機能の評価を可能にし、再酸素化による微小血管網の物質透過性の増加と活性酸素の関与を示した。活性酸素の発生に対して血管内皮細胞の結合性を維持する対策が重要であることが示唆され、この知見は虚血再灌流障害を防止する技術の確立に寄与する。

研究成果の概要(英文)：Microvascular network was created by culturing vascular endothelial cells and fibroblasts mixed in a fibrin gel placed in a chip with controllability of oxygen concentration and mechanical and chemical stimuli. Gas mixtures were supplied to the gas channels in the chip to generate a steady state of normoxic or hypoxic conditions at oxygen concentration of 21% or 0.3%, respectively, or repeatedly change the two oxygen conditions. Immediately after the reoxygenation from the hypoxic state, reactive oxygen species were produced, and the permeability of microvascular network was significantly increased. The same tendency of the permeability increase by changes of oxygen concentration was observed in the microvascular network that mimicked human blood-brain barrier with vascular endothelial cells, pericytes, and astrocytes.

研究分野：生体工学

キーワード：マイクロ・ナノデバイス 細胞・組織 生物・生体工学 流体工学 ナノバイオ 血液脳関門 微小血管網 虚血再灌流障害

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

虚血状態に陥った生体組織に血液が再灌流する虚血再灌流は、生体組織を構成する細胞群に対し、虚血時には低酸素負荷を、再灌流時には急激な酸素濃度の上昇（再酸素化）と血流による刺激を作用させる。これらの因子が複合的に絡み合い、虚血再灌流は血管内皮細胞傷害と微小循環障害を起こして臓器障害を招く。特に脳内では、脳梗塞や心筋梗塞などにより循環機能が一時的に停止した後に虚血再灌流が発生し、神経細胞を損傷して不可逆的な脳機能障害が発生する。また、胎児仮死・新生児仮死も虚血再灌流を伴い、脳出血・脳性麻痺の原因となる。このように、脳の虚血再灌流障害は高齢者のみならず新生児にとっても深刻な問題であり、超高齢社会に突入し出生率が低下しているわが国においては、早急な原因究明と予防法の確立が求められている。

脳内の血管は、内腔を形成する血管内皮細胞とその周囲に存在するペリサイトおよびアストロサイトが複雑に相互作用し合って血管内皮細胞同士の強固な結合を形成し、血液脳関門（Blood-Brain Barrier (BBB)）を構成する。BBBは血液と脳組織の間の物質交換を制限することで脳組織を保護し、脳機能を維持する重要な役割を担っている。虚血再灌流時には、細胞群の即時的な免疫反応と細胞死が起こることでBBBが破綻するとされるが、その詳細な機序は完全には理解されていない。研究代表者は、これまでに胎児脳の虚血再灌流障害のマウスモデルを、母体の栄養状態の制限（低タンパク食）と、5分間隔の子宮動脈と卵巣動脈の閉塞と開放の繰り返しにより作製した（Funamoto *et al.*, *Front Physiol*, 2017）。しかし、生物種の違いから、ヒトBBBの損傷の機序の解明に対して根本的な問題を有していた。近年、高分子材料のポリジメチルシロキサン（PDMS）を用いて作製したマイクロ流体デバイス内で細胞を3次元培養し、細胞群の環境応答のリアルタイムかつ高解像度の観察が可能になった。研究代表者は、培養した細胞周囲の酸素濃度・力学的刺激（せん断力と圧力）・化学的刺激（化学物質濃度）を制御するマイクロ流体デバイスを開発し（Funamoto *et al.*, *Lab Chip*, 2012）、生体内の低酸素微小環境の再現を可能にした。また、開発したデバイス内に血管内皮細胞の単層を形成して低酸素負荷を与えた場合に、血管内皮細胞間の結合性が弱まり物質透過性が亢進することを明らかにした（Funamoto *et al.*, *Integr Biol*, 2017）。しかし、形成した単層は血管内皮細胞の単一培養で平面的であり、ヒトBBBの機能を有しておらず、物質透過性は実際の脳血管と比較して数十倍高かった。また、デバイス自体の酸素濃度制御性能にも限界を有した。

虚血再灌流障害は、虚血時の酸素濃度と持続期間、再灌流時の酸素濃度の上昇の度合と速度、力学的刺激と化学的刺激に対する細胞群の即時的な環境応答により生じると考えられる。生体外でヒトBBBの機能を有する微小血管網を模擬し、虚血再灌流時の刺激に対する細胞群の即時的な応答からBBBの損傷に至る過程を解明することは、脳機能障害の予防に向けた大きな前進になるとの着想を得た。

2. 研究の目的

本研究では、時間変化する酸素濃度・力学的刺激・化学的刺激に対する微小血管網の動態とBBBの機能の変化を解明する。酸素濃度・力学的刺激・化学的刺激の3つの因子の高速制御が可能な3-in-1生体模擬チップ内で、3次元の微小血管網を構築する。時間変化する酸素濃度と流れを負荷することで、虚血再灌流に対する微小血管網の動態と、細胞内タンパク質の発現の変化を定量評価する。これにより、虚血再灌流時のBBBの機能維持と損傷の機序を解明し、障害の発生を防ぐ方法を探索する。

3. 研究の方法

(1) 3-in-1 生体模擬チップ

本研究では酸素濃度・力学的刺激・化学的刺激の3つの因子を同時に制御し、細胞群の観察を可能にする3-in-1生体模擬チップを用いた（図1(a), Koens *et al.*, *APL Bioeng*, 2020）。本チップ内には、細胞外マトリクスを模擬してハイドロゲルを配置するゲル流路（幅 1,300 μm）を挟むように、培養液で満たすメディア流路（幅 500 μm）が設けられている。また、メディア流

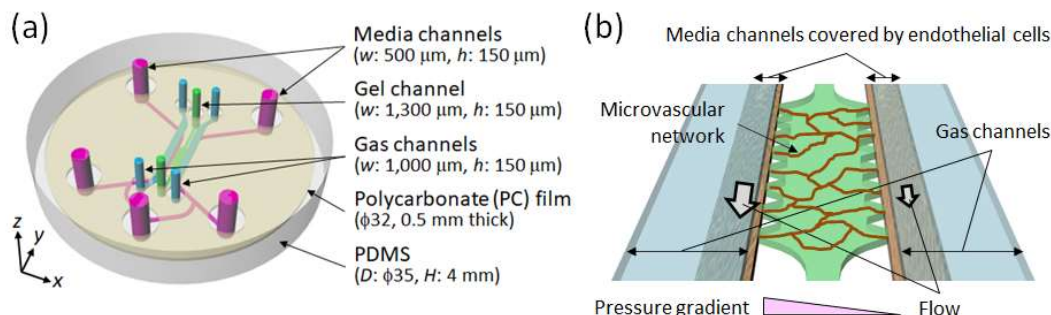


図1 3-in-1 生体模擬チップの(a)概観図と(b)内部の流路構造と実験条件

路の鉛直上方 500 μm の位置にガス流路 (幅 1,000 μm) があり、酸素濃度を調整した混合ガスを供給することで流路間のガス交換により酸素濃度を制御する。チップのサイズは直径 35 mm、高さ 4 mm であり、いずれの流路も高さ 150 μm である。本チップは PDMS (Sylgard 184 Silicone Elastomer Kit, Dow Corning) に流路パターンを転写し、底面にカバーガラスを接着させることで作製した。ここで、PDMS は高いガス透過性を有するため流路間のガス交換が可能である一方、周囲の環境からデバイス内に酸素が流入し易く、酸素濃度制御の障害となり得る。この問題に対し、本デバイスではガス透過性の低いポリカーボネートフィルムを流路の上方、底面から高さ 1 mm の位置に内包し、特にデバイス上面からの酸素の流入を防ぐ工夫をしている。

(2) 3次元微小血管網の形成

本研究では、まず、血管内皮細胞と血管周囲の細胞を共存培養して微小血管網を形成した (図 1(b))。血管内皮細胞としてヒト臍帯静脈内皮細胞 (Human Umbilical Vein Endothelial Cell (HUVEC); CC-2519, Lonza) を用い、線維芽細胞には正常ヒト肺線維芽細胞 (Normal Human Lung Fibroblast (NHLF); CC-2512, Lonza) を用いた。HUVEC と NHLF は、EGM2-MV (CC-3202, Lonza) と FGM-2 (CC-3132, Lonza) をそれぞれ培養液に用いてインキュベーター内 (5% CO_2 , 37°C) で培養し、継代数 3-8 の細胞を実験に使用した。各細胞をコンフルエントの状態に達する前にトリプシン処理して回収し、HUVEC および NHLF の細胞密度が 28×10^6 個/ml および 8×10^6 個/ml となるように、それぞれ EGM2-MV で調整した 100 U/ml のトロンビン溶液 (T4648, Sigma-Aldrich) に氷上で混合して細胞懸濁液を作成した。各細胞懸濁液を 5 μl ずつ取って混合した後、6 mg/ml のフィブリノーゲン溶液 (F8630, Sigma-Aldrich) を 10 μl 混合し、その直後にチップ内のゲル流路に約 8 μl 注入した。HUVEC と NHLF を混合したフィブリンゲルがゲル化した後、ゲル流路に接する両側のメディア流路に EGM2-MV を注入し、インキュベーター内で一晩培養した。次に、50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ フィブロネクチン溶液 (FC010, Millipore) をメディア流路に注入し、細胞の接着性を高めるためのコーティングを行った。左右のメディア流路うち的一方に 2×10^6 個/ml の HUVEC の細胞懸濁液を注入し、チップを 90 度以上傾けて 15 分間静置することで細胞をフィブリンゲル表面に定着させた。続いて、もう一方のメディア流路でも同様に HUVEC を播種することで、フィブリンゲルの左右の界面に血管内皮細胞の単層を形成した。その後、培養液を毎日交換しながらインキュベーター内で 7 日間以上培養することで微小血管網を形成した。

また、脳内の血管を模擬した微小血管網として、人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem (iPS) 細胞) 由来の血管内皮細胞 (iPS-EC; C1114, FujiFilm Cellular Dynamics) と、ペリサイト (Human Brain Vascular Pericytes (PC); 1200, ScienCell)、アストロサイト (Human Astrocytes (AC); 1800, ScienCell) による微小血管網の形成も行った。iPS-EC は EGM2-MV または iPS-EC 培養用の添加剤 (M1019, FujiFilm Cellular Dynamics) を加えた Vasculife VEGF endothelial medium complete kit (LL-0003, Lifeline Cell Technology) を培養液に用い、PC および AC はそれぞれ専用の培養液 (1201 および 1801, ScienCell) を用いて培養し、それぞれ継代数が 3-5 の細胞を実験に用いた。各細胞がコンフルエントの状態に達する前にトリプシン処理して回収し、iPS-EC、PC および AC の細胞密度が 48×10^6 個/ml、 16×10^6 個/ml および 8×10^6 個/ml となるように、それぞれ EGM2-MV で調整した 100 U/ml のトロンビン溶液に氷上で混合して細胞懸濁液を作成した。各細胞懸濁液を 5 μl ずつ取って混合した後、6 mg/ml のフィブリノーゲン溶液を 15 μl 混合し、その直後にチップ内のゲル流路に約 8 μl 注入した。その後は上述の HUVEC と NHLF による微小血管網の形成と同様、iPS-EC をメディア流路に追加播種して培養することで、ゲル流路内に微小血管網を形成した。

(3) 酸素濃度制御下の細胞実験

微小血管網を形成したチップをディスク走査顕微鏡 (IX83-DSU, Olympus) 上に搭載したステージインキュベーター (INUBSF-ZILCS, Tokai Hit) に設置した。チップ内の両側のガス流路に酸素濃度を予め調整した混合ガスを供給することでチップ内の酸素濃度を制御した。本研究では、両側のガス流路に酸素濃度 21% または 0% の混合ガス (5% CO_2 , 残りは窒素を含む) を 18 ml/min の流量で供給することで、常酸素状態 (酸素濃度 21%, 条件 N) または低酸素状態 (酸素濃度 0.3%, 条件 H0) を保持した。さらに、酸素濃度 0% と 21% の混合ガスの供給を定期的 (10 分または 30 分毎) に切り替えることにより、低酸素化と再酸素化を繰り返し与えた (酸素濃度 0.3% と 21% の繰り返し、条件 Cy10H0 または Cy30H0)。実験では、各酸素条件を 1 時間または 3 時間負荷した。以降、酸素条件の後に負荷した時間を括弧書きで示す。

微小血管網を各酸素条件に負荷した後、物質透過性の計測を行った。メディア流路に 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の 40 kDa の蛍光標識デキストラン溶液 (FD40S, Sigma-Aldrich) を注入し、それが微小血管網の血管壁を通過してフィブリンゲル内へと拡散していく様子を顕微鏡観察した。ここでは、ディスク走査顕微鏡を用いてゲル流路の高さ方向 (z 方向) に 5 μm 間隔で約 25 枚の共焦点顕微鏡画像を 5 分毎に 15 分間以上撮影した。それらの最大蛍光強度を水平面上 (xy 平面) に投影した画像を作成し、各時刻における蛍光強度を以下の式に代入することで物質透過率 P を求めた。

$$P = \frac{1}{(I_V^{t-\Delta t} - I_T^{t-\Delta t})} \frac{(I_T^t - I_T^{t-\Delta t}) A}{\Delta t} \frac{A}{L}$$

ここで、 I_V および I_T はそれぞれ血管内外における蛍光標識デキストランの平均蛍光強度、 Δt は

画像を撮影した2つの時刻の差、 A および L は顕微鏡画像における血管内の面積と血管の周囲の長さをそれぞれ表す。

また、酸素濃度を制御したときの微小血管網における活性酸素(ROS)の発生を観察した。EGM2-MVに10 μM の2,7-ジクロロフルオロセイン二酢酸(D6883, Sigma-Aldrich)を添加し、HUVECとNHLFの共培養により微小血管網を形成したチップの左右のメディア流路に50 μl ずつ注入した。インキュベーター内に2時間以上静置した後、培養液で2回洗い流し、チップをステージインキュベーター内にセットした。上述の酸素濃度条件N(1h)、H0(1h)およびCy30H0(1h)を生成し、ディスク走査顕微鏡を用いてゲル流路の高さ方向に1 μm 間隔で約20枚の共焦点顕微鏡画像を5分毎に1時間撮影した。それらの最大蛍光強度を水平面上に投影した画像を作成し、蛍光強度の時間変化を条件間で比較した。

さらに、酸素濃度による微小血管網の物質透過性の変化の機序について考察するために、実験後の細胞を固定し、免疫蛍光染色による顕微鏡観察を行った。細胞の低酸素感知と応答に関与する低酸素誘導因子HIF-1 α と、血管内皮細胞間の接着結合を担うVE-カドヘリン、細胞核を染色した。1次抗体にはHIF-1 α 抗体(ab51608, Abcam)およびVE-カドヘリン抗体(sc-9989, Santa Cruz Biotechnology)を用い、2次抗体にはAlexa Fluor 488 goat Anti Rabbit抗体(A11001, Invitrogen)およびAlexa Fluor 594 goat Anti Mouse抗体(A11032, Invitrogen)を用いた。細胞核の染色にはDAPI(D21490, Thermo Fisher Scientific)を用いた。共焦点レーザー走査型顕微鏡(LSM 800, Carl Zeiss)を用いて高さ方向に1.0 μm のスライス間隔で1本の微小血管をカバーする約15断面の共焦点顕微鏡画像を取得し、最大蛍光強度を水平面上に投影した画像を作成した。VE-カドヘリンの画像と細胞核の画像から、血管と細胞核の位置を示すマスクをそれぞれ作成し、血管内と細胞核のHIF-1 α の蛍光強度を定量化した。HIF-1 α の血管全体の蛍光強度に対する細胞核内の蛍光強度の比を求め、HIF-1 α の核内移行を定量評価した。

いずれの画像解析にも画像解析ソフトウェアImageJ(National Institutes of Health)を用いた。また、酸素濃度条件による結果の評価では、一元配置分散分析を行った後、Tukey-Kramer法による多重比較検定を行い、 $p < 0.05$ の場合に有意差ありと判定した。

4. 研究成果

HUVECとNHLFを用いてフィブリンゲル内に形成した微小血管網に対し、メディア流路に蛍光標識デキストランを注入すると血管内が明るく表示された(図2(a))。このことから、フィブリンゲル内に灌流可能な3次元の微小血管網が形成されたことが確認できた。血管径は均一ではなく、様々な大きさのものが存在していた。時間が経過するにつれて血管外の領域が明るくなり、蛍光標識デキストランが血管壁を通過して血管外に拡散している様子が観察された。酸素条件間でその拡散を比較すると、常酸素状態より低酸素状態において血管外がより明るくなる傾向があった。

各時刻における蛍光標識デキストランの最大蛍光強度の投影画像を解析し、物質透過率を求めた。いずれの酸素条件においても、蛍光標識デキストラン注入直後から5分後までは、左右のメディア流路間の圧力のバランスの影響を受け、物質透過率は大きなばらつきを有していた。そこで、5分後から20分後までの間に得られた物質透過率を平均し、各チップ内の微小血管網の物質透過率として評価に用いた(図2(b))。1時間の実験による微小血管網の物質透過率は、常酸素状態N(1h)の結果が最も低く、10分間隔の繰り返し低酸素状態Cy10H0(1h)、低酸素状態

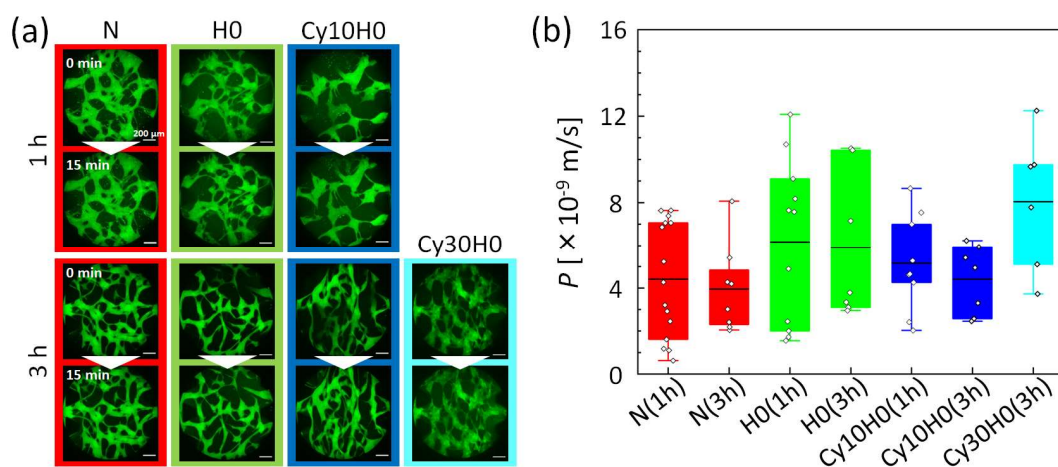


図2 HUVECとNHLFによる微小血管網の酸素濃度制御後の物質透過性の評価：(a)蛍光標識デキストラン溶液を微小血管網に灌流した直後と15分後における z スタックの顕微鏡画像の最大蛍光強度の投影画像と(b)物質透過率. 左から、1時間の常酸素状態(N(1h), $N = 15$), 3時間の常酸素状態(N(3h), $N = 8$), 1時間の低酸素状態(H0(1h), $N = 11$), 3時間の低酸素状態(H0(3h), $N = 7$), 10分間隔の1時間の繰り返し低酸素状態(Cy10H0(1h), $N = 9$), 10分間隔の3時間の繰り返し低酸素状態(Cy10H0(3h), $N = 7$), 30分間隔の3時間の繰り返し低酸素状態(Cy30H0(3h), $N = 6$).

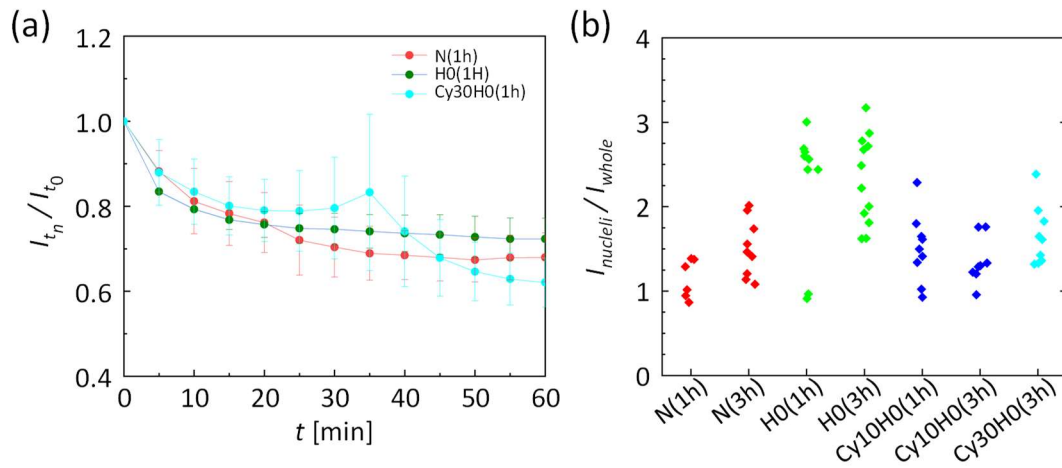


図3 HUVEC と NHLF による微小血管網の各酸素条件における (a) ROS の蛍光試薬の相対蛍光強度の時間変化と (b) HIF-1 α の核内移行率

H0(1h)の順に高くなった。また、3時間の実験においても同様に、物質透過率は常酸素状態 N(3h)、10分毎の繰り返し低酸素状態 Cy10H0(3h)、低酸素状態 H0(3h)の順に増加した。いずれの酸素条件においても3時間の実験の方が1時間の実験よりも、物質透過率の値のばらつきは小さかった。さらに、30分間隔の繰り返し低酸素状態 Cy30H0(3h)における物質透過率は、常酸素状態 N(3h)の2倍、低酸素状態 H0(3h)の1.4倍、10分間隔の繰り返し低酸素状態 Cy10H0(3h)の1.8倍となり、最も大きな値を示した。3時間の酸素濃度制御後の物質透過率の計測結果について酸素条件間の有意差の検定を行った結果、常酸素状態 N(3h)と30分間隔の繰り返し低酸素状態 Cy30H0(3h)の間のみ有意差が確認された。

HUVEC と NHLF による微小血管網に対して酸素濃度を制御したときの ROS の発生を、蛍光試薬を用いて観察した (図 3(a))。いずれの酸素条件においても、計測開始直後からおおよそ 30 分後までは蛍光強度は減少傾向を示した。低酸素状態 H0(1h)では、1時間後の時点で常酸素状態 N(1h)と比較して相対的に高い蛍光強度を示した。また、30分間隔の繰り返し低酸素状態 Cy30H0(1h)では、計測開始から 35 分後の、混合ガス中の酸素濃度を 0%から 21%に切り替えた直後に極大値を示した。これは、酸素濃度が急激に増加した際に、ROS が発生したことを示唆している。

各酸素状態を生成して物質透過性を評価した後、微小血管網を免疫蛍光染色して顕微鏡観察を行った結果、細胞が血管に沿って配向している様子がみられた。定常な常酸素状態 N では HIF-1 α は明瞭には観察されなかったが、定常な低酸素状態 H0 では HIF-1 α の細胞内での蓄積による核内移行が明確に観察された。また、10分間隔の繰り返し低酸素状態 Cy10H0 では HIF-1 α の核内移行はあまり見られなかったが、30分間隔の繰り返し低酸素状態 Cy30H0(3h)では、定常な低酸素状態 H0 と同様に HIF-1 α の核内移行が観察された。HIF-1 α の核内移行率は、常酸素状態、繰り返し低酸素状態、低酸素状態の順に大きくなる傾向があった (図 3(b))。また、実験時間に関して比較すると、HIF-1 α の核内移行率は、特に低酸素状態 H0 において 3 時間後の方が 1 時間後よりも高く、繰り返し低酸素状態では 30 分間隔の場合において増加した。

iPS-EC と AC、PC の共存培養による BBB を模倣する微小血管網は、HUVEC と NHLF の共存培養による微小血管網と比較して細かった (図 4)。1 時間の酸素濃度制御後の物質透過率の計測結果では、HUVEC と NHLF による微小血管網を用いた実験と同様、常酸素状態 N(1h)と比較して低酸素状態 H0(1h)および Cy10H0(1h)において物質透過性が上昇する傾向が見られた。しかし、メディア流路に注入した蛍光標識デキストランが、フィブリンゲル内に直接漏れ入ることが多く、灌流可能な微小血管網の構築にはなお課題を有した。

今後、ゲル内の微小血管網とメディア流路上の血管内皮細胞の単層との接続を確実にする方法の確立、より生体内の状態に近い酸素濃度レベルでの実験、血流による力学的な刺激の作用の考慮、細胞内のタンパク質や遺伝子の発現に対する生化学アッセイによるさらなる検討を行うことで、虚血再灌流による血管障害の発生や深刻化を防止する技術の確立につなげる。

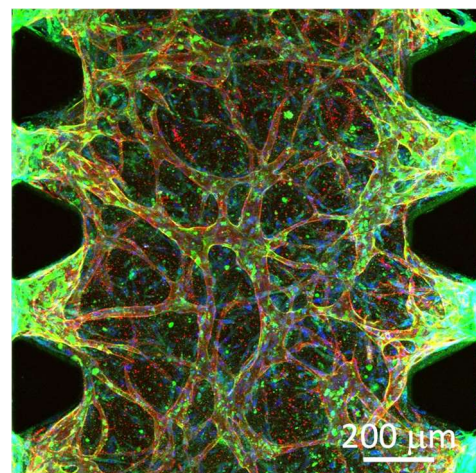


図4 BBB を模倣する微小血管網 (赤色: VE-カドヘリン, 緑色: CD31, 青色: 核)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Satomi Hirose, Yugo Tabata, Kazuki Sone, Naoyuki Takahashi, Daisuke Yoshino, Kenichi Funamoto	4. 巻 15
2. 論文標題 P21-activated kinase regulates oxygen-dependent migration of vascular endothelial cells in monolayers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Adhesion & Migration	6. 最初と最後の頁 272 ~ 284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/19336918.2021.1978368	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 -
1. 著者名 Rei Koens, Yugo Tabata, Jean C. Serrano, Satoshi Aratake, Daisuke Yoshino, Roger D. Kamm, Kenichi Funamoto	4. 巻 4
2. 論文標題 Microfluidic platform for three-dimensional cell culture under spatiotemporal heterogeneity of oxygen tension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 APL Bioengineering	6. 最初と最後の頁 016106-1 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5127069	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 船本 健一	4. 巻 52
2. 論文標題 生体内低酸素微小環境を再現するマイクロ流体デバイス	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 月刊「細胞」	6. 最初と最後の頁 50 ~ 53
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 荒武 聖、船本 健一	4. 巻 54
2. 論文標題 酸素濃度制御マイクロ流体デバイスによる細胞動態の観察	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 月刊「細胞」	6. 最初と最後の頁 47 ~ 50
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9件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 酒巻 祐花、稲垣 舞、佐藤 桃子、船本 健一、立川 正憲
2. 発表標題 マイクロ流体デバイスを用いた灌流性を有する三次元ヒト微小血管網の再構築
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuka Sakamaki, Mai Inagaki, Momoko Sato, Kenichi Funamoto, Masanori Tachikawa
2. 発表標題 Reconstruction of perfusable human 3D microvasculature on a chip as an evaluation model of cancer cell extravasation and drug transport
3. 学会等名 The 21st International Symposium on Advanced Fluid Information (AFI-2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masataka Nikaido, Tatsuya Osaki, Kenichi Funamoto
2. 発表標題 Comparison of permeability of 3D microvascular network model under controlled oxygen concentration
3. 学会等名 The 18th International Conference on Flow Dynamics (ICFD2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Momoko Sato, Mai Inagaki, Yuka Sakamaki, Kenichi Funamoto, Masanori Tachikawa
2. 発表標題 Reconstruction of 3D human brain microvasculature on a chip using brain endothelial cells, astrocytes and pericytes
3. 学会等名 The 18th International Conference on Flow Dynamics (ICFD2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 二階堂 正隆、大崎 達哉、船本 健一
2. 発表標題 繰り返し低酸素負荷による3次元微小血管網モデルの物質透過性の亢進
3. 学会等名 日本機械学会第32回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 船本 健一
2. 発表標題 生体模擬チップを用いた細胞挙動の観察と解析
3. 学会等名 大阪大学MMDSモデリング部門主催ワークショップ「工学と数学の接点を求めて」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 船本 健一
2. 発表標題 酸素濃度制御マイクロ流体デバイスを用いた血管微小環境の動態観察
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 二階堂 正隆、大崎 達哉、船本 健一
2. 発表標題 酸素濃度制御下の3次元微小血管網モデルの物質透過性の評価
3. 学会等名 日本機械学会 第31回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 船本 健一
2. 発表標題 生体内微小環境を再現する血管3次元構築マイクロ流体デバイス
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会（招待講演）
4. 発表年 2019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	立川 正憲 (Tachikawa Masanori) (00401810)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(薬学域)・教授 (16101)	
研究分担者	吉野 大輔 (Yoshino Daisuke) (80624816)	東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授 (12605)	

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		
米国	マサチューセッツ工科大学		