

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02529

研究課題名(和文)「多孔性」マトリックスの自在加工による複雑生体組織の精密再構成

研究課題名(英文) Precise reconstruction of complex biological tissue by flexible processing of "porous" matrix

研究代表者

関 実 (SEKI, Minoru)

千葉大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：80206622

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では主に、「内部に形成した管腔のサイズや形状を自由自在に制御でき」、「細胞の生存、分化および機能発現を制御する細胞外マトリックス(ECM)成分によって構成され」、「マトリックスの内外に異なる細胞を均一に導入できる」、多孔性ハイドロゲル材料を作製するプロセスを開発した。そして得られた材料を用い、灌流培養による動的な環境制御を必要に応じて活用しながら、肝細胞、血管細胞、神経細胞、間葉系幹細胞などを培養し、それらの細胞の機能・増殖・生存・分化に与える影響を評価した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、細胞培養工学技術の発展にともない、各種幹細胞を始めとした種々のヒト細胞を容易に入手可能な状況となった。しかしながら、生体外において、生体と同等の細胞機能を発現させる技術は未だ発展の途上にある。本研究では、マトリックスの密度・組成を自在に変化でき、さらに内部の細胞に対して効率的な培養液を供給可能な多孔性のバイオマテリアルを形成し応用することで、薬剤の評価や生化学研究、再生医療に資する技術開発を行うこととした。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed new processes to fabricate porous hydrogel materials that "can freely control the size and shape of the inner pores," "are composed of extracellular matrix (ECM) components that control cell survival, differentiation, and functions," and "can uniformly introduce multiple cell types into and out of the matrix". Using the obtained materials, we cultured hepatocytes, vascular cells, nerve cells, mesenchymal stem cells, etc., under dynamic environmental control by perfusion culture, and evaluated the effects on the function, proliferation, survival, and differentiation of these cells.

研究分野：生物化学工学

キーワード：生体組織工学 マイクロ流体デバイス 微細加工 コラーゲン 肝細胞 ハイドロゲル

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

iPS 細胞に代表される幹細胞工学技術は近年劇的に進化しており、「様々な性質をもつヒト細胞を自由に手に入れることができる」時代が近づいている。種々の幹細胞を適切に分化させることで、肝臓や膵臓などの複雑組織を作製する研究例も報告されており、創薬、再生医療、および疾患研究において革新がもたらされるものと期待されている。また、生体から単離された初代細胞の応用も広がりつつある。しかしながら、ヒトを含めた動物細胞の培養・増殖・分化制御は、通常、平面的な培養基材や、直径数 100 μm の細胞集塊など、操作が簡単で系が単純プラットフォームを用いて行われるものがほとんどである。生体組織において観察されるような、「導管として機能する毛細血管網の形成」、「組織や臓器に特異的な酸素分圧」、「適切な細胞密度」、「3 次元的な培養のための適切な細胞外マトリックス (ECM) 成分の存在」、「複数種の細胞の精密な配置」などの物理・化学的要因を再現した細胞の培養系・分化系の開発は、まだその端緒にあると言える。

一方でこれまでに、生体外において 3 次元的な生体組織を再構成するために、シート状組織の積層化や、バイオ 3D プリンターを用いた立体造形など、様々な技術が開発されてきた。中でも、コラーゲンやフィブリンなどの、細胞活性機能を有する ECM 成分によって構成されたハイドロゲルを用いる培養手法は、広く利用されている。ハイドロゲルの内部に、血管網として機能する連続的な管腔構造を形成する技術も報告されつつある。本研究代表者らのグループにおいても、ECM 成分からなる微小材料を簡便かつ精密に加工する技術を開発し、細胞培養において活用してきた。特に、コラーゲン微粒子を用いた細胞の複合化による立体組織形成や、細胞内包ハイドロゲルファイバーの集積化など、「毛細血管網を模倣した細胞培養系」に関するユニークな技術開発を行い、特に創薬支援において有用な肝細胞培養系への応用を行ってきた。しかしながら、たとえば肝組織のような複雑な構造を形成する上で、細胞の状態を増殖から機能発現にスイッチさせるためには、その環境を動的に制御する必要がある。しかしながら本研究の申請時点において、精密に制御された灌流培養を実施する研究に関する報告は限定的であった。その最も大きな理由の一つは、「基材の加工速度・効率」と「加工精度・制御性」はトレードオフの関係にあるため、毛細血管網を模倣する多孔性ハイドロゲル材料の作製が、極めて困難あるいは非効率的であったためであると考えられた。細胞を生きたまま導入できる、多孔性のハイドロゲルを精密かつ簡便に作製する新規手法を開発し、得られた構造に対して灌流培養を実施すれば、より高度に生体環境を模倣でき、細胞培養系に革新をもたらすことができるのではないか、と期待された。

2. 研究の目的

上記の背景をふまえ、本研究ではまず、「複数種の細胞をマトリックス内外に導入できる、多孔性のハイドロゲル材料」を形成する新規プロセスを開発することを目的とした。具体的には、「共連続な水性 2 相分散系」を形成する手法、「犠牲層ファイバー」をハイドロゲルに導入したのちに除去する手法、および、「ECM からなる微粒子」を複合化する手法、を利用あるいは提案し、孔径・多孔度・細胞機能を評価し、プロセスの最適化を行うこととした。本検討を通して、「マトリックスの内部に実質細胞を導入し、かつマトリックスの表面に毛細血管網を形成できる多孔性ハイドロゲル」の自在加工手法の開発を目指した。そして、幹細胞を用いる前段階として、創薬において重要な肝細胞の培養を行うこととした。このような「細胞が精密に配置された」多孔性ハイドロゲルの作製に関する報告例は、これまでに極めて限定的であり、本研究における「生体組織を高度に模倣した組織モデルの構築」のための基盤技術となるものであると考えられた。

そして次に、得られた多孔性ハイドロゲルに細胞を導入する、あるいは ECM 成分からなる微粒子と混合し、培養環境のための灌流培養を行うことで、細胞の増殖・機能発現・分化などを精密に制御することを目的とした。細胞の増殖度合いに応じて、灌流培養における培養液中の酸素分圧、流速、組織形状、細胞導入量などのパラメーターを調節し、血管網の張り巡らされた生体

組織の物理・化学的環境を再現する。特に肝細胞の培養系において、機能発現の最適化・最大化を目指す。そして同時に、多孔性マトリックス中に幹細胞を導入し、添加したマトリックス成分の効果による分化制御・促進を試み、オルガノイドの効率的な形成システムとしての応用を行う。組織形成の場を「動的に」再現しつつ、マイクロメートルスケールの人工的な構造物を提供し、「物理・化学的な」環境要因を整備することで、「幹細胞の分化制御における生体環境模倣の重要性」というこれまでにない観点を実証したいと考えた。さらにこれらの応用として、社会的にニーズの高い応用展開として微小な臓器モデルの作製と organ-on-a-chip デバイス・システムへの展開を行う目指すこととした。肝組織に加えて、癌モデル、血管組織、神経組織、皮膚モデルなどを開発し、薬剤の評価や生物学的研究への応用展開を行うことで、これらの有用性を実証することとした。

3. 研究の方法

本研究では以下の項目について個別あるいは順次実施した

(1) 多孔性ハイドロゲルの作製プロセスの開発

細孔が血管網として機能する「3次元かつ多孔性」の細胞培養系を構築するための新規手法を開発した。そのために、まず「共連続水性2相系」を用いる手法としては、タンパク質（主にゼラチン）rich 水溶液およびポリマー（例：PEG）rich 水溶液からなる、「共連続な水性2相分離系」を利用する手法（Hori, ACS Appl Bio Mater 2019）を改良し発展させ、共培養系に適用した。光架橋性ゼラチンを合成し、共連続状態を形成する混合比率を探索した。また、「犠牲層ファイバー」をハイドロゲルに導入したのちに除去する手法としては、マイクロ流体デバイスあるいは微小ノズルを用いて作製した細胞導入型の犠牲ファイバーを他種のハイドロゲル内部に導入し、その後ファイバーを溶解・除去する手法を提案した。特に、ファイバーを効率的に形成するために、バルクスケールでの攪拌と微小ノズルを用いた手法を提案し、アルギン酸ファイバーの断片長および直径の制御を行った。また、フィブリンからなるハイドロゲルの内部にファイバーを導入した上で、溶解除去することによって内部に連通孔を形成したハイドロゲル材料の形成を試みた。血管内皮細胞を導入し、毛細血管網を形成した。さらに としては、コラーゲン等のECM成分からなる微小材料（粒子、断片化ファイバー、中空系）を形成する手法を開発・改良し、複数種の細胞を組織化する手法を提案した。特に、直径数 100 nm の微小な繊維状のコラーゲン束によって形成された、直径数 10 μm の毛糸玉状の微粒子を用い、細胞と複合化する手法を形成した。また、コラーゲンの微小ファイバーの形成法の開発、ゼラチンからなる微粒子の調製を行った。

(2) 細胞の培養・共培養、灌流培養の実証

上記(1)で開発した材料を利用し、機能および生存率を維持したまま細胞を導入し培養する条件の探索を行った。ゼラチンからなる多孔性ハイドロゲルについては、初代ラット肝細胞あるいはヒト培養肝細胞株を導入し、灌流培養を実施した。細胞の生存率、増殖能、遺伝子発現を中心とした評価を行った。また、フィブリンからなる多孔性ハイドロゲルについては、アルギン酸ファイバーにあらかじめヒト血管内皮細胞を導入し、アルギン酸ファイバーを溶解することによって、毛細血管網を形成した。その際に、フィブリンゲル内にヒト線維芽細胞を導入して共培養を行い、また重力による培養液の送液を行った。また、線維化コラーゲン微粒子と肝細胞を混合して培養する系において、肝細胞機能の評価を行った。さらにこれらの検討に加え、灌流培養を効率的に実施するための、多孔性シリコン材料からなる微小チャンバーの形成を行ったほか、スフェロイド培養における灌流操作の有効性を評価した。特に肝細胞の培養系においては、薬剤代謝酵素ファミリーであるシトクローム P450 (CYP) を中心とした細胞の遺伝子発現を、定量的 PCR によって評価した。さらに、神経細胞の培養系として、PC-12 細胞を導入したコラーゲンファイバーを作製し、ファイバーの太さが神経細胞の機能発現に与える影響を評価した。また、微小ゼラチン粒子をキャリアとする細胞の高効率懸濁培養系の開発も行った。

(3) 幹細胞の分化制御の場としての、多孔性材料の利用

本研究の当初の目的の一つである、幹細胞の培養・分化制御系への適用を行った。特に、線維化コラーゲン微粒子を用いた間葉系幹細胞の軟骨への分化をモデルとして研究を行った。線維

化コラーゲン粒子を導入した細胞集塊を形成し、3週間の培養後、集塊のサイズ評価、断面の細胞形態の観察、凍結切片の作製とトリジンブルー染色による軟骨細胞分化の促進の有無を確認した。

(4) Organ-on-a-chip システムにおける臓器・組織モデルの形成

薬剤や化粧品の評価に適用可能な組織チップシステムの形成を行った。特に、断片化コラーゲンファイバーあるいは多孔性スポンジを利用して、ヒト多層皮膚モデルの形成を行った。これらの組織をマイクロ流路と統合したチャンバー内に形成することによって、真皮を模倣した3次元組織を形成したほか、さらにその上にヒト表皮細胞を播種することによって、多層皮膚モデルを形成した。定量的PCRによって、皮膚細胞特異的な遺伝子発現(コラーゲン合成酵素、ヒアルロン酸合成酵素、など)を解析した。

4. 研究成果

以下に、本研究において実施した実験の主な成果を示す。

(1) スポンジ状ゼラチンハイドロゲルを用いた肝細胞の培養系・皮膚モデルの形成

まず、光架橋性ゼラチンおよび合成ポリマー(主にPEG)からなる「共連続な水性2相分離系」を利用したスポンジ状ゲルの作製について、その形成における再現性および内部孔の制御性を試みた。スポンジ状ゲルの形成において、2種類の水溶液の混合比率が内部孔の連通性に影響を与えることを確認した。肝細胞培養系については、スポンジ状ゲルを充填したチャンバーを連結し灌流培養を実施した結果、酸素分圧の高い上流側において、アルブミンなどの機能発現が上昇することが確認された。また、このスポンジ状ハイドロゲルについては、皮膚モデル作製への適用を行った。スポンジ状ゲルの内部に線維芽細胞を、上面に真皮細胞をそれぞれ導入したところ、高い生存率を維持したまま培養可能であることが確認され、さらに上面においては表皮細胞の層が形成された。

(2) 多孔性フィブリンゲルを用いた毛細血管網の構築

マイクロ流体デバイスの内部において犠牲材料を用いて管腔構造を形成する際の条件検討を詳細に行い、ハイドロゲル材料の種類、犠牲ファイバーの形状や導入量、流路構造のデザイン、などの条件を最適化することで、多孔性のゲルを効率的に形成できる条件を見出した。その検討において、犠牲材料となるファイバー作製法を見直し、バルクスケールでの攪拌と直径100 μm 程度のノズルを組み合わせた手法を確立し、その生産性を100倍程度に高めることができた。その上で、マトリックスに線維芽細胞を、空隙部分に血管内皮細胞をそれぞれ導入したフィブリンハイドロゲルを形成したところ、毛細血管網の迅速かつ緻密な形成が可能であった。特に、ファイバーの形態(主に長さ)を制御することで、血管網構造の均一性が向上することが確認できた。

(3) 線維化コラーゲン微粒子を用いた間葉系幹細胞の軟骨分化

太さ約200nmのコラーゲンファイバーによって形成された、毛糸玉状の線維化コラーゲン微粒子を用い、間葉系幹細胞の集塊培養と軟骨細胞への分化制御を試みた。その結果、線維化コラーゲン微粒子を導入した場合に、直径約500 μm 程度の集塊の内部において、分化領域が均一に形成されていることが確認された。これは、コラーゲン導入という化学的環境の制御、および、細胞集塊中の細胞密度の低下による栄養成分の効率的供給、の複合的要因によって起きたものと示唆された。

(4) 多孔性チャンバーを用いたスフェロイドの灌流培養系

直径約200 μm の微小チャンバーをアレイ状に配置し、さらにそのチャンバーの基材を多孔性のシリコン材料によって形成した。そのチャンバーを上下の流路構造で挟み込むことによって、スフェロイドに対して効率的な培養を行う実験系を構築できた。培養肝細胞株を用いたスフェロイド形成および灌流培養を行った結果、非多孔性の基材を用いた場合と比較して、細胞の増殖率、および、機能発現が変化することが確認された。アルブミンなどの肝機能が向上する一方で、低酸素領域で発現する遺伝子発現が若干減少することが確認されたため、生体環境をより正確に再現できる培養系としての応用可能性を実証できた。

(5) コラーゲンファイバーを用いた肝細胞・神経細胞・皮膚細胞の培養系

断片化あるいは非断片化コラーゲンファイバーを作製し、それらを用いた細胞培養系の有用

性をそれぞれ実証した。まず、初代肝細胞の培養系において、断片化コラーゲンファイバーを導入することで細胞の機能向上が確認された。また、非断片化コラーゲンファイバーの内部に培養神経様細胞（PC-12 細胞）を導入し分化制御を行ったところ、ファイバーの軸方向に軸索を伸長する様子が確認された。さらに、多孔性の皮膚モデルを作製するために、断片化コラーゲンファイバーを用いた新規手法を開発した。特に、ヒト線維芽細胞を用いた真皮模倣組織の形成が可能であることや、細胞外マトリックスの生産および代謝に関する遺伝子発現の向上を示すことができた。また、マイクロ流路の内部に設置したチャンバーの内部において組織を形成したところ、皮膚組織の収縮を抑制できることが確認された。

これらの結果のほかにも、コラーゲンシートあるいはチューブからなる構造を用いた肝細胞培養系の開発、ゼラチン微粒子を用いた懸濁培養系の CHO 細胞への適用、などを行い、その有用性を評価した。本研究で提案した様々な多孔性ハイドロゲル材料、微小 ECM 材料、またそれらを統合したマイクロ流体システムは、血管のような導管を形成し、3 次元的な細胞培養環境を動的に制御できるという観点において有用であることを実証できた。特に、肝細胞の機能向上、幹細胞の分化制御性の上昇などの結果は、細胞培養系の様々な応用分野において有用な知見となるものと期待される。ただし、現時点ですべての細胞機能評価を実施できてはいないため、今後の培養系やバイオマテリアルの更なる改良に期待したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10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 Mai Takagi, Masumi Yamada, Rie Utoh, and Minoru Seki	4. 巻 23
2. 論文標題 A Multiscale, Vertical-flow Perfusion System with Integrated Porous Microchambers for Upgrading Multicellular Spheroid Culture	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Lab on a Chip	6. 最初と最後の頁 2257-2267
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D3LC00168G	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 Yuken Hasebe, Masumi Yamada*, Rie Utoh, and Minoru Seki	4. 巻 135
2. 論文標題 Expansion of Chinese Hamster Ovary Cells via a Loose Cluster-assisted Suspension Culture Using Cell-sized Gelatin Microcarriers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 417-422
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbiosc.2023.02.008	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 -
1. 著者名 Yuri Shimoda, Keigo Yamanaka, Masumi Yamada, Rie Utoh, and Minoru Seki	4. 巻 1
2. 論文標題 Fragmented Collagen Microfiber-assisted Formation of Skin Tissue Models with Tunable Cell/Matrix Densities	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the 26th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2022)	6. 最初と最後の頁 324-325
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 Akihiro Morita, Masumi Yamada, Rie Utoh, Kanta Momiyama, Hideki Iwadate, and Minoru Seki	4. 巻 133
2. 論文標題 Formation of 3D Tissues of Primary Hepatocytes Using Fibrillized Collagen Microparticles as Intercellular Binders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 265-272
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbiosc.2021.11.009	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 -

1. 著者名 Rie Utoh, Sakiko Enomoto, Masumi Yamada, Keigo Yamanaka, Yuya Yajima, Kazuya Furusawa, and Minoru Seki	4. 巻 129
2. 論文標題 Polyanion-induced, Microfluidic Engineering of Fragmented Collagen Microfibers for Reconstituting Extracellular Environments of 3D Hepatocyte Culture	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Materials Science and Engineering: C	6. 最初と最後の頁 112417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.msec.2021.112417	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 -

1. 著者名 Kanta Momiyama, Mai Takagi, Taiga Mitsuda, Masumi Yamada, Rie Utoh, and Minoru Seki	4. 巻 1
2. 論文標題 Dually Connected Double-Capillary Device for Fabricating Vasculature-Mimetic Microtubes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the 25th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2021)	6. 最初と最後の頁 907-908
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 Mai Takagi, Kanta Momiyama, Masumi Yamada, Rie Utoh, and Minoru Seki	4. 巻 1
2. 論文標題 Microfluidic Production of Collagen Sheet-based Cell Envelope for Floating Sandwich Culture of Hepatocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the 25th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2021)	6. 最初と最後の頁 273-274
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 Mizuki Hirata, Masumi Yamada, Rie Utoh, and Minoru Seki	4. 巻 1
2. 論文標題 Accelerated Formation of Capillary Bed Structures Using Fragmented Sacrificial Microfibers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the 25th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2021)	6. 最初と最後の頁 111-112
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 Kotone Saeki, Hisataka Hiramatsu, Ayaka Hori, Yu Hirai, Masumi Yamada*, Rie Utoh, and Minoru Seki	4. 巻 5
2. 論文標題 Sacrificial Alginate-assisted Microfluidic Engineering of Cell-supportive Protein Microfibers for Hydrogel-based Cell Encapsulation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 21641-21650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.0c02385	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 Mai Takagi, Masumi Yamada, and Minoru Seki	4. 巻 1
2. 論文標題 Flow-through Cell Culture System Using Microcavities Embedded in Spongelike PDMS Matrix	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the 24th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2020)	6. 最初と最後の頁 849-850
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30件(うち招待講演 0件/うち国際学会 10件)

1. 発表者名 長谷部友権, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 配向性コラーゲンファイバー束を用いた神経細胞の伸展制御
3. 学会等名 化学工学会第88年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mizuki Hirata, Masumi Yamada, Rie Utoh, and Minoru Seki
2. 発表標題 Rapid preparation of blood capillary networks using fragmented cell-encapsulating hydrogel microfibers as sacrificial material
3. 学会等名 The 27th Symposium of Young Asian Biological Engineers' Community (YABEC 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 初山貴太, 高木真惟, 蜜田大雅, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 連結二重管デバイスを用いたコラーゲンハイドロゲルチューブの作製とその応用
3. 学会等名 化学工学会新潟大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平田瑞季, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 断片化マイクロファイバーを用いるマイクロ流路内毛細血管網の迅速形成
3. 学会等名 化学工学会新潟大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 霜田有里, 山中啓吾, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 コラーゲンファイバーを用いる流体デバイス統合型多層皮膚モデルの作製
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第46回研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuri Shimoda, Keigo Yamanaka, Masumi Yamada, Rie Utoh, and Minoru Seki
2. 発表標題 Fragmented Collagen Microfiber-assisted Formation of Skin Tissue Models with Tunable Cell/Matrix Densities
3. 学会等名 The 26th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mai Takagi, Kanta Momiyama, Masumi Yamada, Rie Utoh, and Minoru Seki
2. 発表標題 Fabrication and Morphology Control of Collagen Tubes as Scaffolds for Cell Culture Using Multilayer Microfluidic Devices
3. 学会等名 15th Asian Congress on Biotechnology in conjunction with 7th International Symposium on Biomedical Engineering (ACB-ISBE 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fumika Sano, Masumi Yamada, Rie Utoh, and Minoru Seki
2. 発表標題 Chondrogenic Differentiation of MSCs Using Fibrillized Collagen Microparticles as an Intercellular Binder
3. 学会等名 15th Asian Congress on Biotechnology in conjunction with 7th International Symposium on Biomedical Engineering (ACB-ISBE 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 霜田有里, 山中啓吾, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 断片化コラーゲンマイクロファイバーを用いる多層ヒト皮膚モデルの形成
3. 学会等名 化学工学会第53回秋季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高木真惟, 初山貴太, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 流路統合型スピナレットを用いる細胞導入コラーゲンチューブの作製
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第45回研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平田瑞季, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 犠牲マイクロファイバーを用いる毛細血管モデルの迅速形成
3. 学会等名 第29回HAB研究機構学術年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高木真惟, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 スフェロイドへの培地供給を効率化するフロースルー多孔性チャンバーの開発
3. 学会等名 第29回HAB研究機構学術年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 初山貴太, 高木真惟, 蜜田大雅, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 二重管連結デバイスを用いた血管模倣コラーゲンマイクロチューブの作製
3. 学会等名 化学工学会第87年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長谷部友権, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 細胞サイズゼラチン微粒子をキャリアとするCHO細胞の振とう培養系
3. 学会等名 化学工学会第87年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平田瑞季, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 断片化マイクロファイバーを利用した毛細血管導入ハイドロゲルの微細加工
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第44回研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長谷部友権, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 セルサイズゼラチン微粒子をキャリアとするCHO細胞の振とう培養系
3. 学会等名 第73回日本生物工学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平田瑞季, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 断片化犠牲マイクロファイバー導入による毛細血管網のマイクロ流路内形成
3. 学会等名 化学工学会第52回秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高木真惟, 初山貴太, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 浮遊型サンドイッチ培養のためのコラーゲンベース細胞包埋シートの作製
3. 学会等名 化学工学会第52回秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高木真惟, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 多孔性基材を組み込んだ微小流路を用いる肝細胞のかん流培養系
3. 学会等名 生物工学若手研究者の集い 夏のセミナー2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高木真惟, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 フロースルー多孔性チャンバーを用いる動物細胞の3次元かん流培養系
3. 学会等名 化学工学会秋田大会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mai Takagi, Masumi Yamada, Rie Utoh, and Minoru Seki
2. 発表標題 Microengineered Porous Culture Chambers for Direct Medium Supply to Multicellular Spheroids of Hepatocytes
3. 学会等名 The 26th Symposium of Young Asian Biological Engineers' Community (YABEC 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mai Takagi, Kanta Momiyama, Masumi Yamada, Rie Utoh, and Minoru Seki
2. 発表標題 Microfluidic Production of Collagen Sheet-based Cell Envelope for Floating Sandwich Culture of Hepatocytes
3. 学会等名 The 25th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kanta Momiya, Mai Takagi, Taiga Mitsuda, Masumi Yamada, Rie Utoh, and Minoru Seki
2. 発表標題 Dually Connected Double-Capillary Device for Fabricating Vasculature-Mimetic Microtubes
3. 学会等名 The 25th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mizuki Hirata, Masumi Yamada, Rie Utoh, and Minoru Seki
2. 発表標題 Accelerated Formation of Capillary Bed Structures Using Fragmented Sacrificial Microfibers
3. 学会等名 The 25th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuken Hasebe, Masumi Yamada, Rie Utoh, and Minoru Seki
2. 発表標題 Gelatin Microparticles Prepared by Solvent Extraction Process for Suspension Culture of Mammalian Cells
3. 学会等名 The 8th Asian Particle Technology Symposium (APT2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高木真惟, 山田真澄, 関 実
2. 発表標題 流路統合型多孔性マイクロウェルを利用した動物細胞の三次元的培養技術
3. 学会等名 化学工学会第51回秋季大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高木真惟, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 フロースルー多孔性チャンバーを利用したスフェロイドの灌流培養技術
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第42回研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高木真惟, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 ポラスマイクロウェル統合型流路を用いる肝細胞の3次元かん流培養系
3. 学会等名 2020年度シンポジウム：細胞アッセイ技術の現状と将来
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山中啓吾, 鶴頭理恵, 山田 真澄, 関 実
2. 発表標題 断片化コラーゲンマイクロファイバーの高効率調製とシート状組織形成への応用
3. 学会等名 化学工学会第86年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mai Takagi, Masumi Yamada, and Minoru Seki
2. 発表標題 Flow-through Cell Culture System Using Microcavities Embedded in Spongelike PDMS Matrix
3. 学会等名 The 24th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

千葉大学 工学部共生応用化学コース バイオプロセス化学研究室
<http://chem.tf.chiba-u.jp/gacb01/>

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	山田 真澄 (Yamada Masumi) (30546784)	千葉大学・大学院工学研究院・准教授 (12501)	

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
---------	---------