

令和 6 年 5 月 17 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03803

研究課題名（和文）がん微小環境の再構築とその場代謝計測系の創出

研究課題名（英文）Reconstruction of tumor microenvironment and in-situ metabolic analysis

研究代表者

梨本 裕司（Nashimoto, Yuji）

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・准教授

研究者番号：80757617

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、がん微小環境中の「その場」代謝計測システムの確立を目指し、走査型電気化学顕微鏡（SECM）とマイクロ流体デバイスを用いた新規プラットフォームの確立を検討した。その結果、マイクロ流体デバイスを用いることで、患者由来のがんオルガノイドの周囲にがん微小環境の重要な構成要素である血管網を構築し、経血管的ながんオルガノイドの刺激、およびその代謝変化を電気化学センサで捉えることに成功した。また、がん周囲の血管網の形質変化に関しても、マイクロ流体デバイス中で評価できる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんの代謝は、古くから注目されている分野であるが、その機序は十分に解明されていない。一因に、複雑性を切り分けることが可能な優れたin vitroモデルが欠如していることが挙げられる。本研究課題では、生体外で生体内のがんの複雑性の一端を担うがん微小環境の構成要素を再構築し、がん代謝への影響を評価するプラットフォームを提案することができた。スループットをはじめ、課題が見られるものの、がん微小環境を細かく有効な分析手法として期待ができる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to establish an in situ metabolic measurement system within the tumor microenvironment and explored the development of a novel platform using scanning electrochemical microscopy (SECM) and microfluidic devices. As a result, by employing microfluidic devices, we successfully constructed a vascular network, which is a critical component of the tumor microenvironment, around patient-derived tumor organoids. This allowed us to stimulate the tumor organoids via the vascular network and capture their metabolic changes using an electrochemical sensor. Furthermore, we demonstrated the potential to evaluate the phenotypic changes of the vascular network surrounding the tumor within the microfluidic device.

研究分野：生体医工学

キーワード：Organ-on-a-chip 生体模倣システム 走査型プローブ顕微鏡 血管

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

次世代シーケンサー、質量分析の発展により、がん細胞の遺伝子の変異は多様だが、代謝の異常は、がん細胞の一貫した特徴であることが分かり、代謝解析によるがん特異的な薬剤開発が期待されている。従来、がん細胞の代謝活動の定量解析には、組織からのがん細胞の単離が必要であった。これは、生体内のがん細胞の周囲には、がん微小環境と呼ばれる間質細胞(繊維芽細胞、血管内皮細胞など)や細胞外マトリクス(ECM)が存在し、解析結果を切り分けることが困難であるからである。しかし、がん微小環境は、生体内のがん細胞の活動を補助する役割をもち、単離されたがん細胞は、急速に代謝パターンを変化させ、解析結果を歪ませてしまう(Cell, 164, 1302 (2016))。すなわち、生体内のがん代謝を理解するためには、がん微小環境「中」での機能評価ツールが必要不可欠である。

この課題に対し、本研究では、定量的な解析が困難な生体内では無く、生体外でがん微小環境を再現し、その場での定量計測を行うというアプローチを取り、検討を行った。

2. 研究の目的

がん微小環境が代謝に与える影響を定量する新規の評価ツールの創出を目的とした。

3. 研究の方法

3.1 電気化学センサ

細胞の状態を把握する方法として、光学顕微鏡による形態観察、免疫染色、ウエスタンブロットによる蛋白質発現解析、qPCR法による遺伝子発現解析などが利用されている。しかし、特に臓器を模して作られた立体的なモデルでは、光や試薬の透過性が低いため、光学顕微鏡での観察が難し。また、細胞機能を評価するための試薬の多くは、エンドポイントの細胞機能しか取得できない。これは、評価時に細胞の固定化、透過処理、破碎操作が必要となるためか、評価試薬が細胞に対して高い侵襲性を持つためである。薬剤の効果発現の時間的な変動を考慮すると、薬剤の投与直後からリアルタイムで細胞機能を評価できることが望ましい。

走査型電気化学顕微鏡(scanning electrochemical microscopy, SECM)は、マイクロ電極を探針として用いる走査型プローブ顕微鏡であり、試料周辺の化学物質の濃度をファラデー電流値として捉え、2次元画像を取得する。探針のマイクロ電極のサイズは細胞(10~20 μm)と同等であり、サンプルを破壊しない非侵襲性を持っているため、三次元細胞の経時的な観察に適している。SECMを用いることで、三次元培養細胞の呼吸活性、分化状態、細胞老化、遺伝子発現の評価が可能である。本実験では、SECMによる酸素代謝計測を実施した。SECMの微小電極に約-0.5 V vs. Ag/AgClの電位を印加すると、電極表面で溶存酸素の還元反応が進行する。溶存酸素の還元電流をモニタリングしながら微小電極を走査することで、無侵襲的に測定対象近傍の酸素濃度分布を把握し、それに基づいて対象の酸素代謝活性を定量評価した。

3.2 マイクロ流体デバイス

血管を統合したスフェロイドにSECMの探針がアクセスできるよう、オープントップのマイクロ流体デバイスを製作した。このマイクロ流体デバイスは、2つの機能を有する。すなわち、(i)電気化学センシングによるがんオルガノイドの代謝計測、(ii)がんオルガノイドに統合した血管網を活用した経血管刺激である。血管網は、マイクロ流体デバイスの下層に設置された。下層は5つのチャネルから構成されている。下層の5つの流路のうち、Ch. 3には緑色蛍光タンパク質が標識されたヒト臍帯静脈内皮細胞(GFP-HUVEC)を、Ch. 1, 5にはヒト肺線維芽細胞(hLF)を培養した。hLFは血管形成をサポートする機能を有し、Ch. 3で流れを付与可能な血管網を形成する。これらの細胞は、細胞外マトリクスであるFibrinゲルに包埋して導入した。対象となるがんオルガノイドは、上層のウェル内で培養し、微小孔上に配置することで、血管との相互作用を促した。

4. 研究成果

本プラットフォームが経血管的な薬剤刺激、およびそれに伴う酸素消費量の変化が可能であるかを確認した。評価対象としては、過去に血管網との統合で実績のある、線維芽細胞のスフェロイドとした。細胞の酸素代謝を刺激する試薬(カルボニルシアニド-p-トリフルオロメトキシフェニルヒドラゾン、FCCP)を経血管的に投与し、酸素代謝の変化を経時的にモニタリングした。

血管が無い場合に比べ、血管が統合された線維芽細胞のスフェロイドでは、FCCP投与後の酸素代謝の増加が顕著であることが確認された。一方、血管を統合しなかったスフェロイドでは、同じ計測時間内に酸素代謝の顕著な増加は観察されなかった。これは、血管の存在により、投与された薬剤が優位に早く対象のミニ組織モデルに送達されること、またその酸素代謝の変化をリ

アルタイムにモニタリング可能であることを示す。しかし、血管網有りの条件において、薬剤投与に伴う酸素代謝の増加に大きなばらつきがあった。これは、血管形成の量の変動に伴う薬剤送達効率の差を反映するものと予想され、今後の安定した評価プラットフォームを目指す上では課題と言える。サンプル間の血管形成量のばらつきを軽減する目的で、がんオルガノイドの評価においては、薬剤投与前後での酸素消費量の増加の割合をサンプル間で比較した。

マイクロ流体デバイス内で、患者由来がんオルガノイドと血管網を統合し、経血管的に薬剤を投与した際の応答を、酸素代謝を指標に評価した。がんオルガノイドのデバイス内の培養液として、がんオルガノイド用培養液：血管内皮細胞用培養液 = 1:7 の混合培養液を用いた。100%の血管内皮細胞用培養液では、がんオルガノイドの表面が数日で断片化した。混合培地では、その影響が軽微であった。本条件下で、患者由来のがんオルガノイド周辺に、血管網が形成される様子が確認でき、また組織切片から、がんオルガノイドは、血管網と近接していることが確認できた。

培養したがんオルガノイド (KUC16) に一定の効果を有することを確認済みのボルテゾミブを、100 nM の濃度でマイクロ流体デバイスに添加した。薬剤投与の翌日の酸素消費量は、血管と統合しなかったがんオルガノイドは増加傾向を示した一方、血管と接続したがんオルガノイドは、増加が殆ど見られなかった。これらの結果は、がんオルガノイドに接続した血管が、薬剤を効果的に送達し、がんオルガノイドの増殖、もしくは酸素代謝活性を抑制したものと考えられる。我々は過去に、経血管的な栄養供給、薬剤投与による影響を、組織切片を用いて検証したが、今回、解析に時間を要する組織切片を用いず、電気化学的なセンサにより「その場」で、薬剤効果を判定することに成功した。

さらに、がん微小環境中で血管網が変質する内皮間葉転換 (EndoMT) の兆候を捉えることにも成功した。

以上、がん微小環境の構成要素の血管を、患者由来のがんオルガノイドと統合し、「その場」代謝計測を行う技術の開発に成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Shibata Shun, Endo Shun, Nagai Luis A. E., H. Kobayashi Eri, Oike Akira, Kobayashi Norio, Kitamura Akane, Hori Takeshi, Nashimoto Yuji, Nakato Ryuichiro, Hamada Hirotaka, Kaji Hirokazu, Kikutake Chie, Suyama Mikita, Saito Masatoshi, Yaegashi Nobuo, Okae Hiroaki, Arima Takahiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Modeling embryo-endometrial interface recapitulating human embryo implantation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eadi4819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.adi4819	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 Nashimoto Yuji, Konno An, Imaizumi Takuto, Nishikawa Kaori, Ino Kosuke, Hori Takeshi, Kaji Hirokazu, Shintaku Hirofumi, Goto Masafumi, Shiku Hitoshi	4. 巻 121
2. 論文標題 Microfluidic vascular formation model for assessing angiogenic capacities of single islets	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biotechnology and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 1050 ~ 1059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bit.28631	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 Utagawa Yoshinobu, Ino Kosuke, Hiramoto Kaoru, Iwase Kazuyuki, Nashimoto Yuji, Honma Itaru, Shiku Hitoshi	4. 巻 95
2. 論文標題 Vasculature-on-a-Chip with a Porous Membrane Electrode for In Situ Electrochemical Detection of Nitric Oxide Released from Endothelial Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 18158 ~ 18165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.3c03684	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 Ostrovidov Serge, Ramalingam Murugan, Bae Hojae, Orive Gorka, Fujie Toshinori, Hori Takeshi, Nashimoto Yuji, Shi Xuetao, Kaji Hirokazu	4. 巻 23
2. 論文標題 Molecularly Imprinted Polymer-Based Sensors for the Detection of Skeletal- and Cardiac-Muscle-Related Analytes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sensors	6. 最初と最後の頁 5625 ~ 5625
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/s23125625	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 Nashimoto Yuji, Shishido Shotaro, Onuma Kunishige, Ino Kosuke, Inoue Masahiro, Shiku Hitoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Oxygen metabolism analysis of a single organoid for non-invasive discrimination of cancer subpopulations with different growth capabilities	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	6. 最初と最後の頁 1184325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fbioe.2023.1184325	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 Hori Takeshi, Ito Yuya, Raut Bibek, Ostrovidov Serge, Nashimoto Yuji, Nagai Nobuhiro, Abe Toshiaki, Kaji Hirokazu	4. 巻 35
2. 論文標題 Three-dimensional-printed Refillable Drug Delivery Device for Long-term Sustained Drug Delivery to Retina	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sensors and Materials	6. 最初と最後の頁 1301 ~ 1301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18494/sam4167	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 Yamashita Kazuya, Ostrovidov Serge, Raut Bibek, Hori Takeshi, Nashimoto Yuji, Nagai Nobuhiro, Abe Toshiaki, Kaji Hirokazu	4. 巻 32
2. 論文標題 Minimally Invasive Sub-Retinal Transplantation of RPE-J Cells on a Biodegradable Composite PCL/Collagen Nanosheet	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Transplantation	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) 10.1177/09636897231165117	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 Nashimoto Yuji, Hori Takeshi, Ostrovidov Serge, Katagiri Sayaka, Kaji Hirokazu	4. 巻 35
2. 論文標題 Engineering Oral Microenvironments Using Microphysiological Systems	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sensors and Materials	6. 最初と最後の頁 1293 ~ 1293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18494/sam4164	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 Kota Nozawa, Xuyang Zhang, Takuo Nakamura, Yuji Nashimoto, Yasufumi Takahashi, Kosuke Ino, Hitoshi Shiku	4. 巻 449
2. 論文標題 Topographical evaluation of human mesenchymal stem cells during osteogenic differentiation using scanning ion conductance microscopy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Electrochimica Acta	6. 最初と最後の頁 142192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.electacta.2023.142192	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 Kazuya Yamashita, Serge Ostrovidov, Bibek Rau, Takeshi Hori, Yuji Nashimoto, Nobuhiro Nagai, Toshiaki Abe, Hirokazu Kaji	4. 巻 32
2. 論文標題 Minimally Invasive Sub-Retinal Transplantation of RPE-J Cells on a Biodegradable Composite PCL/Collagen Nanosheet	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Transplantation	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) 10.1177/09636897231165117	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 Yuji Nashimoto, Takeshi Hori, Serge Ostrovidov, Sayaka Katagiri, Hirokazu Kaji	4. 巻 35
2. 論文標題 Engineering Oral Microenvironments Using Microphysiological Systems	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sensors and Materials	6. 最初と最後の頁 1293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18494/SAM4164	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 Takeshi Hori, Yuya Ito, Bibek Raut, Serge Ostrovidov, Yuji Nashimoto, Nobuhiro Nagai, Toshiaki Abe, Hirokazu Kaji	4. 巻 35
2. 論文標題 Three-dimensional-printed Refillable Drug Delivery Device for Long-Term Sustained Drug Delivery to Retina	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sensors and Materials	6. 最初と最後の頁 1301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18494/SAM4167	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 Kazuya Fujimoto, Scott Erickson, Masamune Nakayama, Hiroki Ihara, Kei Sugihara, Yuji Nashimoto, Koichi Nishiyama, Takashi Miura, Ryuji Yokokawa	4. 巻 23
2. 論文標題 Pericytes and shear stress each alter the shape of a self-assembled vascular network	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Lab on a chip	6. 最初と最後の頁 306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2LC00605G	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 Yuji Nashimoto, Rei Mukomoto, Takuto Imaizumi, Takato Terai, Shotaro Shishido, Kosuke Ino, Ryuji Yokokawa, Takashi Miura, Kunishige Onuma, Masahiro Inoue, Hitoshi Shiku	4. 巻 219
2. 論文標題 Electrochemical sensing of oxygen metabolism for a three-dimensional cultured model with biomimetic vascular flow	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biosensors and Bioelectronics	6. 最初と最後の頁 114808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bios.2022.114808	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 Kaoru Hiramoto, Kazuyuki Iwase, Yoshinobu Utagawa, Yuji Nashimoto, Itaru Honma, Kosuke Ino, Hitoshi Shiku	4. 巻 38
2. 論文標題 Electrochemical microwell sensor with Fe-N co-doped carbon catalyst to monitor nitric oxide release from endothelial cell spheroids	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 1297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s44211-022-00160-0	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 Kosuke Ino, Keika Komatsu, Kaoru Hiramoto, Yoshinobu Utagawa, Yuji Nashimoto, Hitoshi Shiku	4. 巻 415
2. 論文標題 Electrochemiluminescence imaging of cellular adhesion in vascular endothelial cells during tube formation on hydrogel scaffolds	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Electrochimica Acta	6. 最初と最後の頁 140240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.electacta.2022.140240	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 Yoshinobu Utagawa, Kosuke Ino, Tatsuki Kumagai, Kaoru Hiramoto, Masahiro Takinoue, Yuji Nashimoto, Hitoshi Shiku	4. 巻 13
2. 論文標題 Electrochemical glue for binding chitosan-alginate hydrogel fibers for cell culture	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi13030420	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 Rise Akasaka, Kosuke Ino, Tomoki Iwama, Kumi Y. Inoue, Yuji Nashimoto, Hitoshi Shiku	4. 巻 34
2. 論文標題 Electrochemiluminescence imaging based on bipolar electrochemistry using commercially available anisotropic conductive films	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sensors and Materials	6. 最初と最後の頁 3113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18494/SAM3745	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 Kota Nozawa, Xuyang Zhang, Takuo Nakamura, Yuji Nashimoto, Yasufumi Takahashi, Kosuke Ino, Hitoshi Shiku	4. 巻 449
2. 論文標題 Topographical evaluation of human mesenchymal stem cells during osteogenic differentiation using scanning ion conductance microscopy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Electrochimica Acta	6. 最初と最後の頁 142192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.electacta.2023.142192	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 Kazuya Yamashita, Serge Ostrovidov, Bibek Rau, Takeshi Hori, Yuji Nashimoto, Nobuhiro Nagai, Toshiaki Abe, Hirokazu Kaji	4. 巻 32
2. 論文標題 Minimally Invasive Sub-Retinal Transplantation of RPE-J Cells on a Biodegradable Composite PCL/Collagen Nanosheet	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Transplantation	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) 10.1177/09636897231165117	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 Yuji Nashimoto, Takeshi Hori, Serge Ostrovidov, Sayaka Katagiri, Hirokazu Kaji	4. 巻 35
2. 論文標題 Engineering Oral Microenvironments Using Microphysiological Systems	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sensors and Materials	6. 最初と最後の頁 1293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18494/SAM4164	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 Takeshi Hori, Yuya Ito, Bibek Raut, Serge Ostrovidov, Yuji Nashimoto, Nobuhiro Nagai, Toshiaki Abe, Hirokazu Kaji	4. 巻 35
2. 論文標題 Three-dimensional-printed Refillable Drug Delivery Device for Long-Term Sustained Drug Delivery to Retina	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sensors and Materials	6. 最初と最後の頁 1301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18494/SAM4167	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 Kazuya Fujimoto, Scott Erickson, Masamune Nakayama, Hiroki Ihara, Kei Sugihara, Yuji Nashimoto, Koichi Nishiyama, Takashi Miura, Ryuji Yokokawa	4. 巻 23
2. 論文標題 Pericytes and shear stress each alter the shape of a self-assembled vascular network	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Lab on a chip	6. 最初と最後の頁 306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2LC00605G	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 Yuji Nashimoto, Rei Mukomoto, Takuto Imaizumi, Takato Terai, Shotaro Shishido, Kosuke Ino, Ryuji Yokokawa, Takashi Miura, Kunishige Onuma, Masahiro Inoue, Hitoshi Shiku	4. 巻 219
2. 論文標題 Electrochemical sensing of oxygen metabolism for a three-dimensional cultured model with biomimetic vascular flow	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biosensors and Bioelectronics	6. 最初と最後の頁 114808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bios.2022.114808	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 Kaoru Hiramoto, Kazuyuki Iwase, Yoshinobu Utagawa, Yuji Nashimoto, Itaru Honma, Kosuke Ino, Hitoshi Shiku	4. 巻 38
2. 論文標題 Electrochemical microwell sensor with Fe-N co-doped carbon catalyst to monitor nitric oxide release from endothelial cell spheroids	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 1297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s44211-022-00160-0	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 Kosuke Ino, Keika Komatsu, Kaoru Hiramoto, Yoshinobu Utagawa, Yuji Nashimoto, Hitoshi Shiku	4. 巻 415
2. 論文標題 Electrochemiluminescence imaging of cellular adhesion in vascular endothelial cells during tube formation on hydrogel scaffolds	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Electrochimica Acta	6. 最初と最後の頁 140240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.electacta.2022.140240	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 Yoshinobu Utagawa, Kosuke Ino, Tatsuki Kumagai, Kaoru Hiramoto, Masahiro Takinoue, Yuji Nashimoto, Hitoshi Shiku	4. 巻 13
2. 論文標題 Electrochemical glue for binding chitosan-alginate hydrogel fibers for cell culture	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi13030420	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 Rise Akasaka, Kosuke Ino, Tomoki Iwama, Kumi Y. Inoue, Yuji Nashimoto, Hitoshi Shiku	4. 巻 34
2. 論文標題 Electrochemiluminescence imaging based on bipolar electrochemistry using commercially available anisotropic conductive films	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sensors and Materials	6. 最初と最後の頁 3113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18494/SAM3745	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 -

〔学会発表〕 計41件（うち招待講演 11件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 梨本裕司
2. 発表標題 生体模倣システムを用いたがん微小環境モデル内の血管網の作出と介入
3. 学会等名 第97回薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梨本裕司、堀武史、梶弘和
2. 発表標題 走査型イオンコンダクタンス顕微鏡による細胞の超精密穿刺と内容物分取
3. 学会等名 第32回日本コンピューター外科学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梨本裕司
2. 発表標題 血管を場とする生体内現象の模倣とその評価システムの作出
3. 学会等名 日本動物実験代替法学会 第36回大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梨本裕司
2. 発表標題 生体模倣デバイスを用いたがん転移におけるがん微小環境の影響の評価
3. 学会等名 日本動物実験代替法学会 第36回大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤 優輝、梨本 裕司、大杉 勇人、堀 武志、吉田 昭太郎、片桐 さやか、梶 弘和
2. 発表標題 歯肉組織への細菌の浸潤観察を目的とした歯肉上皮および歯肉血管網の模倣
3. 学会等名 日本動物実験代替法学会 第36回大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 堀 武志、安藤 萌、山本 茜、北野 勇、石原 甲平、水田 太郎、吉田 昭太郎、梨本 裕司、梶 弘和
2. 発表標題 インサートカラム型血管網 MPSの開発
3. 学会等名 日本動物実験代替法学会 第36回大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 JIANG BIN、堀武志、岡江寛明、大杉勇人、片桐さやか、梨本裕司、有馬隆博、梶弘和
2. 発表標題 ヒト胎盤オルガノイドの作製と病原体曝露の影響の解析
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第48回研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 柴田蒼大、佐藤優輝、梨本裕司、大杉勇人、堀武志、片桐さやか、梶弘和
2. 発表標題 歯周病原細菌の浸潤評価に向けた3D歯肉上皮モデルの作製
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第48回研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 リージアユンライアン、堀武志、岡江寛明、梨本裕司、有馬隆博、梶弘和
2. 発表標題 マイクロ流体デバイスを用いたヒト胎盤モデルにおける灌流依存的細胞分化の解析
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第48回研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 土屋香碧、梨本裕司、堀武志、吉田昭太郎、高橋和樹、渡部徹郎、梶弘和
2. 発表標題 内皮間葉移行on-a-chip確立に向けた形態・分子生物学的パラメータの解析
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第48回研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安藤萌、堀武志、山本茜、北野勇、石原甲平、水田太郎、吉田昭太郎、梨本裕司、梶弘和
2. 発表標題 灌流可能な人工血管網を作製するためのカラム型デバイスの開発
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第48回研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 許家誠、堀武志、梨本裕司、吉田昭太郎、梶弘和
2. 発表標題 細胞培養肉作製に向けたバイオマスメッシュシートの開発
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第48回研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梨本裕司
2. 発表標題 マイクロ流体デバイスによる血管を備えるがん環境の再現とその電気化学計測システムの作出
3. 学会等名 有機機能材料のリソグラフィ加工コンソーシアム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梨本裕司
2. 発表標題 血流を備える生体模倣システムの作出と探針型デバイスによる「その場」センシング
3. 学会等名 日本薬物動態学会第38回年会 / 第23回シトクロムP450国際会議国際合同大会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梨本 裕司、宍? 昌太郎、小沼 邦重、伊野 浩介、井上 正宏、珠玖 仁
2. 発表標題 ?査型電気化学顕微鏡を?いたがんオルガノイドの?侵襲的な増殖能の識別
3. 学会等名 日本分析化学会第72年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梨本 裕司、今野 杏、今泉 拓斗、西川 香里、伊野 浩介、堀 武志、梶 弘和、新宅 博文、後藤 昌史、珠玖 仁
2. 発表標題 マイクロ流体デバイスを用いた 単一臓島の血管形成能力の評価
3. 学会等名 日本分析化学会第72年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuji Nashimoto, Kao Tsuchiya, Kazuki Takahashi, Takeshi Hori, Serge Ostrovidov, Shotaro Yoshida, Tetsuo Watabe, Hirokazu Kaji
2. 発表標題 Real-time monitoring of the effects of vasculature in a tumor microenvironment
3. 学会等名 MPS World Summit 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 土屋香碧、梨本裕司、堀武志、吉田昭太郎、高橋和樹、渡部徹郎、梶弘和
2. 発表標題 内皮間葉移行を可視化する血管網プラットフォームの構築
3. 学会等名 日本機械学会 第35回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 許家誠、堀武志、梨本裕司、吉田昭太郎、梶弘和
2. 発表標題 Development of a biomass mesh sheet for cell-cultured meat
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第47回研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 稲垣皓介、堀武志、梨本裕司、吉田昭太郎、梶弘和
2. 発表標題 網膜における異常血管新生の模倣に向けたマイクロ流体デバイスの開発
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第47回研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤優輝、梨本裕司、大杉勇人、堀武志、吉田昭太郎、片桐さやか、梶弘和
2. 発表標題 歯周病原細菌の血管浸潤を可視化するプラットフォームの構築
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第47 回研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梨本裕司, 向本励, 今泉拓斗, 寺井崇人, 穴戸昌太郎, 伊野浩介, 横川隆司, 三浦岳, 小沼邦重, 井上正宏, 珠玖仁
2. 発表標題 生体模倣システムを用いたがん周 囲の血管網再構築と「その場」酸 素消費量計測
3. 学会等名 第18回 がんとハイポキシア研究会 in 桐生
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 穴戸昌太郎, 梨本裕司, 伊野浩介, 小沼邦重, 井上正宏, 珠玖仁
2. 発表標題 患者由来がん細胞凝集塊の電気化学測定による 酸素消費量の不均一性の評価
3. 学会等名 第18回 がんとハイポキシア研究会 in 桐生
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梨本裕司
2. 発表標題 探針型デバイスによる電気化学的 バイオセンシングの生体模倣システムへの展開
3. 学会等名 センサ&IoTコンソーシアム 公開シンポジウム2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宇田川喜信, 伊野浩介, 梨本裕司, 珠玖仁
2. 発表標題 多孔電極を用いた細胞代謝物のin situ リアルタイム計測
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 安藤萌, 堀武志, 山本茜, 北野勇, 石原甲平, 水田太郎, 長濱宏治, 吉田昭太郎, 梨本裕司, 梶弘和
2. 発表標題 マイクロメッシュシートを利用した三次元細胞培養法の開発
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 土屋香碧, 梨本裕司, 堀武志, 吉田昭太郎, 高橋和樹, 渡部徹郎, 梶弘和
2. 発表標題 血管網デバイスを用いた内皮間葉移行および口腔癌の転移メカニズムの解明
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第46回研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梨本裕司
2. 発表標題 血管網を備えたがんモデルの構築と その評価システムの開発
3. 学会等名 第8回細胞凝集研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuji Nashimoto
2. 発表標題 Electrochemical Analysis of Vasculature-on-a-Chip and Vascularized-3D-Model-on-a-Chip
3. 学会等名 3D-Bioprinting, Biofabrication, Organoids & Organs-on-Chips Asia 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuji Nashimoto, Yuki Sato, Takeshi Hori, Kosuke Ino, Hitoshi Shiku, Sayaka Katagiri, Hirokazu Kaji
2. 発表標題 Engineering and analyzing organ microenvironment with a perfusable vascular network and its application in oral pathology
3. 学会等名 Interface Summer Seminar 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuji Nashimoto, Rei Mukomoto, Takuto Imaizumi, Kosuke Ino, Hitoshi Shiku
2. 発表標題 Electrochemical analysis of a respiration activity for a three-dimensional cultured model with biomimetic vascular flow
3. 学会等名 9th World Congress of Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梨本裕司, 向本励, 今泉拓斗, 寺井崇人, 穴戸昌太郎, 伊野浩介, 横川隆司, 三浦岳, 小沼邦重, 井上正宏, 珠玖仁
2. 発表標題 生体模倣システムを用いたがん周囲の血管網再構築と「その場」酸素消費量計測
3. 学会等名 第18回 がんとハイポキシア研究会 in 桐生
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 穴戸昌太郎, 梨本裕司, 伊野浩介, 小沼邦重, 井上正宏, 珠玖仁
2. 発表標題 患者由来がん細胞凝集塊の電気化学測定による 酸素消費量の不均一性の評価
3. 学会等名 第18回 がんとハイポキシア研究会 in 桐生
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梨本裕司
2. 発表標題 探針型デバイスによる電気化学的 バイオセンシングの生体模倣システムへの展開
3. 学会等名 センサ&IoTコンソーシアム 公開シンポジウム2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宇田川喜信, 伊野浩介, 梨本裕司, 珠玖仁
2. 発表標題 多孔電極を用いた細胞代謝物のin situ リアルタイム計測
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 安藤萌, 堀武志, 山本茜, 北野勇, 石原甲平, 水田太郎, 長濱宏治, 吉田昭太郎, 梨本裕司, 梶弘和
2. 発表標題 マイクロメッシュシートを利用した三次元細胞培養法の開発
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 土屋香碧, 梨本裕司, 堀武志, 吉田昭太郎, 高橋和樹, 渡部徹郎, 梶弘和
2. 発表標題 血管網デバイスを用いた内皮間葉移行および口腔癌の転移メカニズムの解明
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第46回研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梨本裕司
2. 発表標題 血管網を備えたがんモデルの構築と その評価システムの開発
3. 学会等名 第8回細胞凝集研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuji Nashimoto
2. 発表標題 Electrochemical Analysis of Vasculature-on-a-Chip and Vascularized-3D-Model-on-a-Chip
3. 学会等名 3D-Bioprinting, Biofabrication, Organoids & Organs-on-Chips Asia 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuji Nashimoto, Yuki Sato, Takeshi Hori, Kosuke Ino, Hitoshi Shiku, Sayaka Katagiri, Hirokazu Kaji
2. 発表標題 Engineering and analyzing organ microenvironment with a perfusable vascular network and its application in oral pathology
3. 学会等名 Interface Summer Seminar 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuji Nashimoto, Rei Mukomoto, Takuto Imaizumi, Kosuke Ino, Hitoshi Shiku
2. 発表標題 Electrochemical analysis of a respiration activity for a three-dimensional cultured model with biomimetic vascular flow
3. 学会等名 9th World Congress of Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2022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	珠玖 仁 (Shiku Hitoshi) (10361164)	東北大学・工学研究科・教授 (11301)	

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