

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 17 日現在

機関番号：20101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659591

研究課題名(和文)肝小葉モデル型培養装置の開発

研究課題名(英文)Development of the liver lobule-type culture device

研究代表者

三高 俊広(Mitaka, Toshihiro)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：50231618

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：シリコン樹脂を用いて小型肝細胞と胆管上皮細胞の共培養用のデバイスを設計・作成した。酸素透過性があるシリコン樹脂上では培養液のpH維持は良好であることを確認したが、培養皿上でデバイスを用いて流路毎の細胞基質の塗布と両細胞の接触培養法は確立できなかった。マイクロ流体デバイス内で肝細胞と血管内皮細胞を共培養すると内皮細胞はコラーゲンゲル中に毛細血管構造を形成し伸長することを明らかにした。マウス肝芽細胞株を用いて、胆管の管腔形成と維持にはLaminin511/522の存在が必須であり、転写因子のGrhl2がclaudin3/4の発現と局在調節を介して胆管の管腔形成を促進することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We have developed devices made of silicon for the co-culture of rat small hepatocytes (SHs) and biliary epithelial cells (BECs). Cells could proliferate and survive on a silicon-device that oxygen freely passes through. We coated channels of the silicon-device with various ECM to examine their effects on morphogenesis. However, we have not found an optimal condition for that bile ducts (BDs) reconstructed by BECs connect to bile canaliculi of hepatic organoids reconstructed by matured SHs. By using microfluidic platform, we analyzed angiogenesis in 3D cultures in which collagen gel separated rat mature hepatocytes and endothelial cells (ECs), and found that ECs formed vascular sprouts in collagen gels. Laminins 111 and 521 were necessary for hepatic progenitor cells to differentiate into BECs and to form mature duct structures, respectively. A transcription factor Grhl2 enhanced the morphogenesis of BDs by regulating the expression and the location of claudins 3 and 4.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：小型肝細胞 胆管上皮細胞 デバイス シリコン 細胞外基質 毛細胆管 組織形成 内皮細胞

1. 研究開始当初の背景

小型肝細胞は申請者が世界で最初に成熟ラット肝臓から分離した細胞であり、肝細胞への分化が決定されている肝前駆細胞である。肝細胞としての機能は成熟肝細胞より低いが多くの分化機能を維持しながら高い増殖活性を示す。肝非実質細胞である星細胞や肝上皮様細胞との相互作用により分泌された細胞外基質により基底膜様構造が形成されると、小型肝細胞は大型化し、形態学的にも機能的にも成熟する。多層構造を形成し、3 次元的に組織化した類肝組織を形成する。成熟化した小型肝細胞は、2、3 細胞の厚さからなる肝索状構造に類似した形態を呈する組織を形成しながらゆっくり増殖する。また申請者は、成熟ラット肝臓から分離した胆管上皮細胞をコラーゲンゲル上で再構築させ胆管網を形成することに成功している。加えて胎仔肝芽細胞やヒト肝分離細胞由来の胆管上皮細胞からなる嚢胞の形成にも成功している。

肝発生過程や肝障害からの再生過程において、肝小葉構造がどのように形成されていくか、良くわかっていない。肝細胞は1~2細胞の厚さで索状の形態をとり、細胞間には毛細胆管が形成される。毛細胆管は胆汁を胆管へ輸送するのが主要な機能であるが、胆汁が毛細胆管内にうっ滞する状態になると肝細胞に障害を与え、肝機能低下の原因となる。我々は、小型肝細胞が類肝組織を形成し、高い分化機能を発揮するようになると胆汁を蓄積する嚢胞構造が出来ていることに気づいた。このことは培養細胞の肝細胞機能を長期間維持するためには、胆汁の処理が重要であることを示唆している。

マイクロ流体デバイス装置に肝細胞を組み込んで行う研究は米国において多く行われているが、少量の細胞を用いて多検体を高速に解析するハイスループットで薬剤スクリーニングを行うことを指向した研究がほとんどである。

本研究は、ラットなど小動物を用いて行うものであるが、ヒト小型肝細胞の分離培養、組織化も可能なことがわかっているのでヒト細胞への応用も期待できる。

2. 研究の目的

本申請では、肝細胞機能の低下の原因の一つである胆汁うっ滞を防ぐために毛細胆管と胆管を結合し、胆汁成分を嚢胞状構造に誘導し蓄積することで肝細胞機能を維持させるモデル装置の開発である。類肝組織が形成する毛細胆管と胆管、及び嚢胞を分離培養可能で必要な時に共培養できるようなデバイスを開発し、毛細胆管と胆管、胆管と嚢胞が結合する条件を検討する事で肝細胞から胆管、疑似胆嚢が一体化した類肝組織の形成を試みる。

3. 研究の方法

(1) 培養装置の作製

培養皿内に留置可能なシリコン樹脂製のデバイスを作製する。

(2) 小型肝細胞の調整と培養方法

小型肝細胞の初代培養は、我々が確立した方法で行う。

出現した小型肝細胞コロニーを選択的に回収する

回収した小型肝細胞コロニーをデバイスの中で培養する。

(3) 胆管上皮細胞の培養と細胆管形成

成熟ラット胆管上皮細胞の分離と培養は我々が確立した方法で行う。

デバイスの通路にコラーゲンゲルを作成し、胆管上皮細胞を培養する。

胆管上皮細胞培養5~6日目にコラーゲンゲルで細胞を覆い、サンドイッチにする。

(4) マイクロ流体デバイスを用いた小型肝細胞と胆管上皮細胞の共培養

小型肝細胞と胆管上皮細胞の分離方法は上記と同じ。

シリコン樹脂とカバースライドをプラズマ接着する

(5) マイクロ流体デバイスを用いた肝細胞と血管内皮細胞の共培養

シリコンモールドの設計と製作

シリコンモールドを用い、ソフトリソグラフィ法によって鋳型のマイクロ流路パターンをシリコン樹脂に転写した。

3チャンネル型マイクロ流体デバイスを用いてラット肝細胞と血管内皮細胞の共培養をおこなった

(6) 肝芽細胞株を用いた胆管の管腔サイズ調節機能の解明

マウス胎仔(E14.5)肝臓から樹立した肝芽細胞株(HPPL, Hepatic Progenitor Cells Proliferating on Laminin)をMatrigelとtype I collagenを1:1混合したゲル内で培養する

マウス胎仔(E15.5)肝臓の組織切片

4. 研究成果

(1) 培養装置の作製

肝小葉の中で肝細胞索は放射状に広がる索状構造を形成しているが、この構造について微細加工技術を利用して再現することが重要と考え、中心から放射線状に流路を有するデバイスを設計し作成した。市販の60-mm培養皿に接着可能な大きさとした(図1)。流路にラミニンや4型コラーゲン、コラーゲンゲル等を独立して塗布し、中央に播種した小型肝細胞に対する増殖・分化誘導の検討と流路に胆管上皮細胞を播種し、肝細胞の形成する毛細胆管と胆管細胞を結合させる方法の検討を行うことも目的とした。

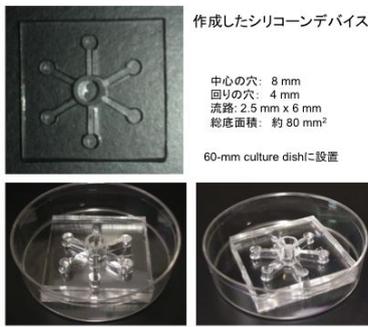


図1 作成したシリコン樹脂製のデバイス

培養皿とシリコンゴムだけでは、培養液が漏れない程度の密着性を維持可能な事はわかったが、当初の計画では、培養皿とシリコンゴムがほぼ密着し流路内に細胞外基質を塗布又はゲル化しても漏れは少ないことを想定していたが、流路内に限定して塗布することが難しく、隣接する流路内に広がってしまう問題点を解決できなかった。またコラーゲンを一定の厚さで均等にゲル化する方法の開発に難渋したため、計画通りに進まなかった。

(2) 小型肝細胞の調整と培養方法

小型肝細胞は成熟ラット肝臓より従来法に則り分離し、10日間培養した。10日目にコロニーのみを cell dissociation solution を用いて分離し、デバイスの中央に $\phi 8$ mm のクローニングリングを配置したデバイス内に播種し、コロニーが生着・増殖することを確認した。

(3) 胆管上皮細胞の培養と細胆管形成

成熟ラット肝臓から胆管上皮細胞を分離し、コラーゲンゲル上に播種し、4~5日後にコラーゲンゲルで被覆し、サンドウィッチにした。播種後7日目から、1% DMSO を添加した培養液に換え、培養を継続すると、既報通りに小型胆管から大型胆管形成できることを確認した。しかしながら、デバイス内にコラーゲンゲルを塗布し、その上で胆管細胞を培養、サンドウィッチ化することが難しく、現在のところデバイス内での胆管形成ができない状態である。

(4) ガス透過性シリコンゴムを用いた小型肝細胞と胆管上皮細胞の共培養

ラットから分離した小型肝細胞と胆管上皮細胞を共培養する際に流路の適切な形状を決める必要がある。またマイクロ流体デバイスはシリコンゴムとカバーガラスから作成されるが、シリコンゴムのガス透過性が培養環境に影響を与えることが予測された。そこで、培養担体とシリコンゴムおよびコラーゲンゲルを用いた簡易な培養装置を作成し、小型肝細胞と胆管上皮細胞の共培養を試みた。シリコンゴムを担体として培養すると、細胞上部の培養液面からの酸素供給だけでなく、培養下面からもシリコンゴムを透過して酸素供給が行われる。このような環境下で小型肝細胞と胆管上皮細胞の共培養を行うと、

カバーガラスを用いた場合と異なり、培養液の pH が生理的な環境に維持されることが分かった。小型肝細胞と胆管上皮細胞の共培養を行う際の培養環境を生理的な状態に維持するためには、培養担体のガス透過性が重要であり、小型肝細胞と胆管上皮細胞の形態形成にも重要な影響を与えることがわかった。

(5) マイクロ流体デバイスを用いた肝細胞と血管内皮細胞の共培養

肝細胞と血管内皮細胞の共培養を行うと、その相互作用により血管内皮細胞が内腔を有する毛細血管網を再生することが分かった。その一方で、予備実験結果から2チャンネル型のデバイスでは肝組織と血管の融合が上手くできなかった。そこで3チャンネル型のデバイスを用いて、3つのマイクロ流路のうちの一つで肝細胞を培養し、間質流のもとで1日間培養した後に、中央の流路で血管内皮細胞を培養した。血管内皮細胞は肝細胞との間にあるコラーゲンゲルばかりではなく、反対側のコラーゲンゲル内にも潜り込み、血管スプラウトを形成した。このスプラウトは毛細血管様構造を形成することがわかった(図2, 3, 論文準備中)。

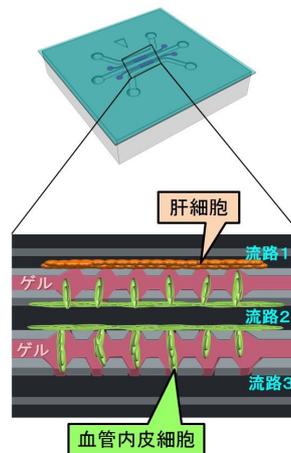


図2 マイクロ流体デバイスにおける共培養の模式図

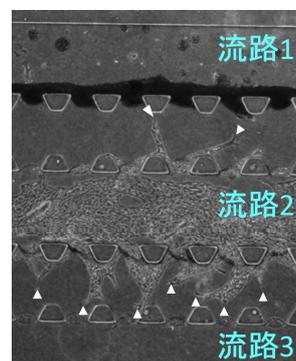


図3 肝細胞(培養6日目)および血管内皮細胞(培養3日目)の位相差顕微鏡像。矢頭は流路2に播種された血管内皮細胞がコラーゲンゲルに潜り込んで形成した血管スプラウト

(6) 肝芽細胞株を用いた胆管の管腔サイズ調節機能の解明

肝組織を再構築するためには、肝細胞が分泌する胆汁の流路である胆管を伴った組織を作る必要がある。また肝細胞と胆管上皮細胞を連結させるためには、最適な管腔サイズの

胆管形成を誘導する必要がある。我々は、胆管上皮細胞と細胞外マトリックスの相互作用および胆管上皮細胞特異的な転写因子の機能に着目して、胆管の管腔サイズ調節機構の解析を行った。その結果、基底膜の主成分である Laminin511/521 は管腔形成と維持に必須であり(図4)、転写因子 Grh12 は claudin-3、4 の発現と細胞内局在調節を介して胆管の管腔形成を促進した(図5, 参考文献 10, 14, 15)。

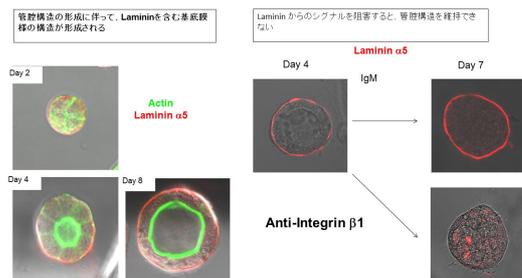


図4 肝前駆細胞は cyst 形成に伴って、laminin α 5 (赤) を含む基底膜用の構造を形成する(左図)。Integrin- β 1 の阻害抗体を加えて laminin との相互作用を阻害すると、管腔構造が破壊される(右図)。

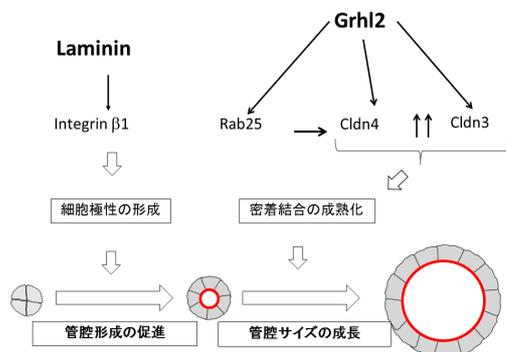


図5 Laminin は管腔の形成と維持に重要であり、Grh12 は tight junction 形成を促すことで管腔サイズを調節している。

肝組織を構築する際には、肝細胞と胆管上皮細胞、それぞれの組織を再構築した後に連結する方法の他に、2分化能を持った前駆細胞を用いて肝細胞と胆管上皮細胞の両方を分化させ、それと並行して組織構造形成を誘導する方法も考えられる。我々は、新生仔の胆管上皮細胞が肝細胞にも胆管上皮細胞にも分化しうる細胞であることを見出した。一方で、新生仔の胆管上皮細胞は成体の胆管上皮細胞と比べると、上皮細胞としての性質が未熟であることも明らかになった(図6)。その一因は、管腔形成に必須の転写因子 Grh12 の発現が低いことにあった(参考文献4 β)。今後は、胆管上皮細胞の構造を形成させたのちに、Grh12 の発現を増強するような培養条件を見出し、前駆細胞を起源として、機能的な胆管構造を伴う肝組織の構築にも取り組む予定で

ある。

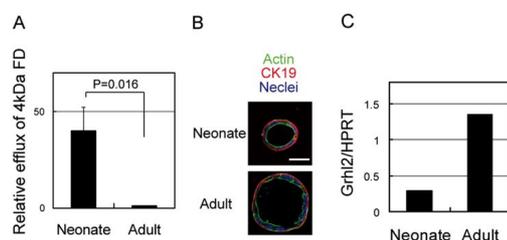


図6 新生仔の胆管上皮細胞は、成体の細胞に比べてバリア機能が低く(A)3次元培養でも管腔形成能が低い(B,C)。上皮細胞として未熟な新生仔の胆管上皮細胞では、Grh12 の発現が低い。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計16件)

1. Takamoto T, Ichinohe N, Tabata Y. Proliferation of Rat Mesenchymal Stem Cells in Collagen Sponges Reinforced with Poly(Ethylene Terephthalate) Fibers by Stirring Culture Method. J Biomater Sci Polym Ed, in press (2014)<査読有>
2. Nakamura Y, Tanimizu N, Ichinohe N, Mitaka T, et al. Preoperative hepatocyte transplantation prevents cirrhotic rats from receiving the fatal damage by a liver resection. Cell Transplantation, in press (2014) <査読有>
3. Kasuya J, Sudo R, Mitaka T, et al. Reconstruction of hepatic stellate cell-incorporated liver sinusoidal structures in small hepatocyte tri-culture using microporous membranes. J Tissue Eng Regen Med (TERMS), in press (2014) doi: 10.1002/term.1630<査読有>
4. Tanimizu N, Mitaka T. Reevaluation of cell supply from liver stem/progenitor cells and the lineage conversion during liver development and regeneration. Organogenesis, 10(2), in press (2014)<Review, 査読有>
5. Sudo R. Multiscale tissue engineering for liver reconstruction. Organogenesis, 10(2), in press (2014)<Review, 査読有>
6. Tanimizu N, Ichinohe N, Mitaka T, et al. Sry HMG box protein 9-positive (Sox9⁺) epithelial cell adhesion molecule-negative (EpCAM⁻) biphenotypic cells derived from hepatocytes are involved in mouse liver regeneration. J Biol Chem, 289(11):7589-7598 (2014) doi: 10.1074/jbc.M113.517243. <査読有>
7. 須藤亮. MEMS 技術を応用した再生工学, 日本機械学会誌, 117 (1142) 24-27, 2014年1月<総説 査読無>
8. Tanimizu N, Ichinohe N, Mitaka T, et al. Hepatic biliary epithelial cells acquire epithelial integrity but lose plasticity to differentiate into hepatocytes in vitro during development. J Cell Sci, 126(Ppt22): 5239-5246 (2013) doi:

- 10.1242/jcs.133082<査読有>
9. Kalchman J, Mitaka T, Sudo R, et al. A three-dimensional microfluidic cancer cell migration assay to screen the effect of anti-migratory drugs and interstitial flow. *Microfluid Nanofluid*, 14(6): 969-981 (2013) doi: 10.1007/s10404-012-1104-6<査読有>
 10. Tanimizu N, Mitaka T. Role of Grainyhead-like 2 in the formation of functional tight junctions. *Tissue Barriers*, 1(1):e23495 (2013) doi: 10.4161/tisb.23495 <Commentaries, 査読有>
 11. 三高俊広. 肝細胞. *Surgery Frontier*, 20(1), 74-76 (2013) <総説 査読無>
 12. Yamamoto K, Sudo R, et al. The stabilization effect of mesenchymal stem cells on the formation of microvascular networks in a microfluidic device. *J Biomech Sci Eng*, 8: 114-128 (2013) <査読有>
 13. Shin Y, Sudo R, et al. Microfluidic assay for simultaneous culture of multiple cell types on surfaces or within hydrogels. *Nat Protoc*, 7(7):1247-1259 (2012) doi: 10.1038/nprot.2012.051.<査読有>
 14. Tanimizu N, Mitaka T, et al. α 1- and α 5-containing laminins regulate the development of bile ducts via β 1-intergrin signals. *J Biol Chem*, 287(34): 28586-28597 (2012) DOI 10.1074/jbc.M112.350488<査読有>
 15. Senga K, Mitaka T, Tanimizu N, et al. Grhl2 regulates epithelial morphogenesis by establishing functional tight junctions through the organization of a molecular network among claudin3, claudin4, and Rab25. *Mol Biol Cell*, 23(15): 2845-2855 (2012) doi: 10.1091/mbc.E12-02-0097<査読有>
 16. Kasuya J, Sudo R, Mitaka T, Ikeda M, Tanishita K. Spatio-temporal Control of Hepatic Stellate Cell-Endothelial Cell Interactions for Reconstruction of Liver Sinusoids in vitro. *Tissue Engineer A*, 18(9-10): 1045-1056 (2012) doi:10.1089/ten.tea.2011.0351<査読有>
4. 市戸義久, 谷水直樹, 三高俊広 「細胞移植におけるレシピエント肝再生機構の解析」(口演) 第 13 回日本再生医療学会総会、2014 年 3 月 6 日(木) 京都、再生医療増刊号、13 巻 Suppl、p249
 5. 谷水直樹, 西川祐司, 三高俊広 .「胆管上皮細胞の時空間的な Heterogeneity」 第 20 回日本肝臓医生物学研究会、2014 年 2 月 15 日、東京
 6. 三高俊広 「肝細胞培養と小型肝細胞：創薬・肝再生医療への応用」(口演) 北海道バイオ産業クラスターフォーラム、2013 年 12 月 19 日(木) 札幌
 7. 谷水直樹, 三高俊広 転写因子 Grainyhead like-2 による上皮細胞の形態形成及び分化可塑性の制御. ワークショップ 3PW5 器官形成・再生過程における上皮細胞による組織構築と修復のメカニズム. 第 36 回分子生物学会年会、2013 年 12 月 5 日、神戸、プログラム p106
 8. 市戸義久, 谷水直樹, 三高俊広 . 「Retrorsine/部分肝切除モデルにおける肝再生機構の解析」(口演) 第 19 回日本肝臓医生物学研究会 2013 年 11 月 30 日、札幌
 9. 谷水直樹 「肝臓の上皮細胞の分化可塑性および組織形成を制御する分子メカニズムの解析」(口演) 2013 年度生化学会・分子生物学会・生物物理学会北海道支部合同シンポジウム「生命現象の分子レベルでの解明」 2013 年 11 月 22 日、札幌
 10. 須藤亮 .「MEMS 技術を利用した血管複合組織の再生」(口演) 第 2 回イノバイオ研究会セミナー「生体組織再生研究の最前線」, 2013 年 10 月 21 日、東京
 11. 市戸義久, 谷水直樹, 三高俊広 .「Thy1 陽性細胞移植における肝再生促進機序の解析」(口演) 第 46 回北海道病理談話会 2013 年 10 月 12 日、札幌
 12. Tanimizu N, Mitaka T. Lineage plasticity of cholangiocytes and hepatocytes (Oral) The 20th Annual Meeting of the Japanese Society for the Research of Hepatic cells. September 26 (26-27), 2013, Osaka
 13. Ichinohe N, Tanimizu N, Mitaka T. Thy1-positive cells transplantation activates the growth of hepatic progenitor cells in recipient rat livers (Oral) The 20th Annual Meeting of the Japanese Society for the Research of Hepatic cells. September 26 (26-27), 2013, Osaka.
 14. 谷水直樹, 三高俊広 .「Grhl2 regulates lineage plasticity of biliary epithelial cells」(口演) 第 86 回生化学会大会 2013 年 9 月 11~13 日、横浜
 15. 市戸義久, 谷水直樹, 今純子, 三高俊広 .

〔学会発表〕(計 29 件)

1. 須藤亮 . 「間質流制御による三次元組織の再生」(口演) 第 13 回日本再生医療学会総会、2014 年 3 月 4~6 日、京都、再生医療増刊号、13 巻 Suppl、p128
2. 須藤亮. 「多孔性薄膜を用いた幹細胞の三次元組織再生」(口演) TETRA in 再生医療学会 2014、2014 年 3 月 4 日、京都
3. 谷水直樹, 市戸義久, 西川祐司, 三高俊広 「細胆管反応を伴うマウス障害肝臓に出現する肝前駆細胞の増殖及び分化能の解析」(口演) 第 13 回日本再生医療学会総会、2014 年 3 月 6 日(木) 京都、再生医療増刊号、13 巻 Suppl、p248

- 「細胞移植によるレシピエント肝再生機構の解析」(口演)第49回日本肝臓学会総会、2013年6月6日、東京、肝臓、54巻Suppl(1), A183
16. 市戸義久, 谷水直樹, 三高俊広. 「肝前駆細胞の分化誘導因子と成熟化能の解析」(口演)第102回日本病理学会総会、2013年6月6日(木) 札幌、日本病理学会誌 第102巻第1号、p312
 17. Mitaka T, Ichinohe N, Tanimizu N, et al. Thyl1-positive cell transplantation activates the growth of small hepatocyte-like progenitor cells in rat livers treated with retrorsine and PH. Experimental Biology 2013, Boston Convention & Exhibition Center, Boston, Apr 20-24 (22, Oral; 23, Poster Discussion)
 18. 若杉美樹, 須藤亮, 他. 「マウス背側皮膚窓による培養小型肝細胞組織移植に伴う血管新生の観察」(口演)日本機械学会 第25回 バイオエンジニアリング講演会、2013年1月10日、つくば.
 19. Tanimizu N, Mitaka T. Hepatic biliary epithelial cells alter the differentiation potential during the development. ASCB2012 (Poster), San Francisco, Dec 15-19, USA
 20. Sudo R, Mitaka T, et al. Three-dimensional liver cancer cell migration assay under interstitial flow in a microfluidic system (Poster). 1st Annual IEEE EMBS Micro and Nanotechnology in Medicine Conference, 2012年12月4日, Ka'anapali, USA
 21. Kasuya J, Sudo R, Mitaka T, et al. Construction of functional *ex-vivo* liver tissues with pericyte-incorporated microvessels using microporous membranes (Oral). 3rd TERMIS World Congress 2012, September 7, 2012, Hofburg congress Centre, Vienna, Austria
 22. Sudo R, et al. Quantitative analysis of interactions between capillary networks and hepatocyte tissues in a microfluidic platform (Poster). 3rd TERMIS World Congress 2012, 2012年9月7日, Vienna (Austria)
 23. 谷水直樹, 三高俊広. シンポジウム I 「マウス正常及び障害肝での肝細胞供給システムの解明」第19回肝細胞研究会、2012年6月29日、札幌、抄録集 p24
 24. 須藤亮, 三高俊広, 他. シンポジウム II 肝細胞の機能発現を制御する環境因子 「小型肝細胞-星細胞-血管内皮細胞共培養モデルにおける肝類洞様構造の再構築と肝細胞機能発現」(口演)第19回肝細胞研究会、2012年6月30日、札幌、抄録集 p26
 25. 若杉美樹, 須藤亮, 牛山明, 谷下一夫. 背側皮膚窓を用いた三次元移植肝細胞組織の細胞動態観察 (ポスター) 第11回日本再生医療学会総会、2012年6月14日、パシフィコ横浜、日本再生医療学会誌 11巻 Suppl. P247
 26. 谷水直樹, 三高俊広. 「肝臓の発生過程における胆管上皮細胞の肝細胞分化能の変化」(口演)第11回日本再生医療学会、2012年6月13日、横浜、日本再生医療学会誌 11巻 Suppl. P205.
 27. 須藤亮, 他. 「肝細胞との共培養が血管内皮細胞の三次元ネットワーク形成に与える影響」(口演)第11回日本再生医療学会総会、2012年6月12日、横浜
 28. Tanimizu N, et al. A transcription factor grainyhead-like 2 regulates epithelial morphogenesis by promoting the formation of the apical lumen. Workshop 2a Cell polarity/Cytoskeletons/Cell migration/Cell motility. (口演)第45回日本発生生物学会・第64回日本細胞生物学会合同大会、2012年5月30日、神戸、Abstracts p215
 29. Kalchman J, Sudo R, et al. A 3D microfluidic cancer cell migration assay to screen the effect of anti-migratory drugs and interstitial flow. (ポスター) 第51回日本生体医工学学会大会、2012年5月11日、福岡
- 〔図書〕(計1件)**
1. Tanimizu N, Kikkawa Y, Mitaka T. In: “Laminins: Structure, Biological Activity and Role in Disease” Demetrius C. Adams and Emil O. Garcia eds. Chapter 6. Roles of laminins in epithelial morphogenesis in the liver. 2013. pp 105-116. Nova Publishers
- 〔その他〕**
札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所 組織再生学部門
http://web.sapmed.ac.jp/canpath/Tissue_Development_%26_Regeneration/Tissue_Devel%26Regen.html
慶應義塾大学理工学部システムデザイン工学科 須藤研究室
<http://www.sudo.sd.keio.ac.jp>
- 6. 研究組織**
- (1) 研究代表者
 三高 俊広 (MITAKA Toshihiro)
 札幌医科大学・医学部・教授
 研究者番号: 50231618
 - (2) 研究分担者
 谷水 直樹 (TANIMIZU Naoki)
 札幌医科大学・医学部・講師
 研究者番号: 00333386
 須藤 亮 (SUDO Ryo)
 慶應義塾大学・理工学部・准教授
 研究者番号: 20407141
 市戸 義久 (ICHINOHE Norihisa)
 札幌医科大学・医学部・研究員
 研究者番号: 80452978