

令和 4 年 5 月 16 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06329

研究課題名（和文）次世代三次元組織培養を実現する細胞ファイバ工学の創成

研究課題名（英文）Establishment of Cell Fiber Engineering for Next Generation of 3D Tissue Culture

研究代表者

竹内 昌治（Takeuchi, Shoji）

東京大学・大学院情報理工学系研究科・教授

研究者番号：90343110

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 146,400,000円

研究成果の概要（和文）：基礎的成果としては、細胞ファイバの形状制御やプリンティングへの応用など、これまでの製造方法を拡張した。また、種々の細胞によって経験的に作製していた条件を一般化し、培養環境によるデータベース化した。応用展開としては、筋ファイバがアクチュエータとして利用可能であることを示し、バイオロボティクスなど新たな展開を開拓した。また、レンコン状のファイバによって、1年後も癒着なく取り出せる移植片として応用できることを示すなど、細胞ファイバを用いた新たな工学の基盤となる成果を上げた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞ファイバ技術は、直径を均一に保ち長期間の培養を実現できる画期的な三次元組織構築手法であり、生体内の微小環境を模擬した状態で細胞培養を行えるほか、バイオプリンティング技術などの、より大きな組織形成にも適用可能な工学技術として発展した。また、簡便な細胞ファイバ作製デバイスの開発や、多種類の組織の培養条件の最適化によって、細胞ファイバの汎用性が高まり、基礎生物、創薬、医療、ロボットなど多様な分野に応用できることを示した。

研究成果の概要（英文）：Cell fiber manufacturing methods has been further explored. Shape control (straight, spiral and chain fibers) and 3D-printing of the cell fibers were achieved. We also created a database of the construction and culture conditions for various types of cell fibers. As an application, muscle cell fibers were shown to be used as a bio-actuator, which suggested that cell fiber technology could contribute to bio-robotics. In addition, we showed that lotus root-shaped cell fibers as a graft could be taken out without adhesion even after one year. These achievements have built a new foundation for cell fiber technology.

研究分野：マイクロ流体デバイスを用いた組織構築技術の開発とバイオハイブリッドデバイスへの応用

キーワード：細胞ファイバ技術 マイクロデバイス MEMS 組織工学 三次元組織 臓器チップ 移植

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

体外で三次元組織を形成する技術は、創薬のための疾患モデルや再生医療に加え、細胞・組織を使った環境センサ、ソフトバイオアクチュエータ、培養肉など、幅広く価値が見いだされている。これまで申請者は、マイクロデバイス技術を利用した三次元組織の高速形成技術に関して研究を行ってきた。ここでは、“点・線・面”の微小組織をビルディングブロックとして形成し立体的に組み上げることによって、cm オーダの血管付き三次元組織を作製する方法を考案したのに加え、その有効性を実証してきた。中でも、図 1a に示すコアシェル型構造を持つ“線”のブロックの形成方法は世界初の技術であり、三次元組織培養の新たな基盤技術として注目されている (Nature Materials, 2013)。

これまでの三次元培養は分散した細胞を球状に培養したスフェロイドが主流であった。簡便に用意できるが、長期間培養するとスフェロイドが細胞増殖により肥大化したり、スフェロイド同士が凝集することによって直径が大きくなる。これにより、中まで養分が浸透することができず中心部が壊死してしまうことが問題となっていた (図 1a)。

一方、細胞を線状(ファイバ状)に培養する方法では、細胞がファイバの長軸方向にのみ増殖するので (図 1c)、組織の厚さはファイバ直径を維持した状態となる。これにより、中まで養分が浸透し続けるため、壊死することなく長期培養が実現できる。また、細胞と同時に生体に豊富にある細胞外マトリックス (ECM) も混入できるため、生体に近い環境で培養ができる。

この細胞ファイバ技術によって、申請者は、これまでにファイバ状の組織形成 (図 1e, f) や、ファイバをブロックとして用いた三次元高次構造の形成 (図 1d) のほか、細胞治療のための移植片 (図 1g) としての利用可能性を示すなど、細胞ファイバの概念の初期的な実証実験に成功している。

本技術が広く一般的な工学技術として発展するためには、**ファイバ形成メカニズム**を詳細に理解して再現性高くファイバを作製可能にすることや、**作り上げた細胞ファイバの基礎的な生物学特性 (形態や機能)** について深い知見を得ることが必要である。たとえば、ファイバ内に三次元組織が長期間維持できることはわかったが、それらの三次元組織が、遺伝子やタンパク質発現、物質産生能の点で、他の三次元組織に比べてどの程度異なるかの分析は、課題として残されている。また、応用に関しては、基礎生物学や創薬、細胞治療などへの道筋は現状で成し遂げられたが、さらに具体的に**当該分野の幅広いユーザが躊躇なく使える技術として発展させる必要がある**。そこで、本研究では、これまでの研究をさらに深化させ、製造および培養、応用分野の各専門家を招聘し、細胞ファイバ技術に関する体系的な理解に取り組んだ。これにより、基礎から応用までの一連の流れを明らかにした**「細胞ファイバ工学」なる学術体系を創出すること**を目指した。

2. 研究の目的

本研究では、申請者らが考案した「細胞ファイバ技術」に関して、以下の3つを実現し、細胞組織工学の新たな技術基盤を確立することを目的とした。1. 流体デバイスによるファイバの形成機構を解明し、汎用性の高いファイバ製造法を確立すること。2. ファイバ内で構築した組織の形態と機能を体系的に理解し、最適な培養法を確立すること。3. 本技術を、三次元組織を用いた基礎生物学、薬理、細胞治療分野への基盤技術として展開すること。細胞ファイバ技術は、三次元組織を体外で形成し長期間培養できる世界初の技術である。これまでに線維状の組織形

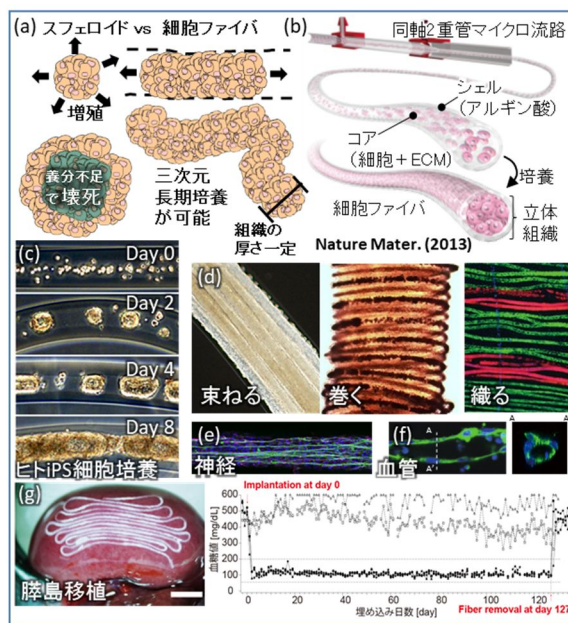


図 1. (a) 「細胞ファイバ」は組織の厚さを一定に保ったまま細胞が増殖し内部に養分が浸透するため、従来のスフェロイドに比べ三次元組織を長期間培養できる。内部に ECM を混入できるため生体内に近い環境で培養できる。(b) 作製法: コアに組織、シェルがハイドロゲルで覆われている。(c) ファイバ内培養の様子。軸方向に成長する。図はヒト iPS 細胞の例。(d) ファイバを利用した高次構造形成が可能。(e) 神経や (f) 血管組織など、ファイバ様組織の形成が可能。(g) 取り出し可能な移植片として応用が可能。写真はラット膵島を内包したファイバをマウス腎被膜下に移植した様子。移植後、血糖値が正常化し、ファイバを取り出すと血糖値が高く戻ることから、移植の効果が示されている。

成や移植医療のツールとしての可能性が示されたが、形成機構の工学的理解や、組織特性の詳細な解析は次の課題であった。そこで、本技術に関する基礎的な理解を深め、汎用技術として体系化し、上記の3分野への有効性を示すことで、「細胞ファイバ工学」なる学術体系を作り上げることを目指した。これにより、工学、生物学、医薬など異分野が融合した学際領域が拓かれるとともに、新たな生体医工学関連産業の創出が期待できる。

3. 研究の方法

まず、ファイバの形成機構の解明と汎用的製造技術の構築については、細胞を含まないアルギン酸ゲルファイバを用いて進め、螺旋状や鎖状など種々の形状の作製条件を明らかにしたほか、精密3Dプリンタを用いた一体型デバイスの開発を行った。さらに、バイオプリンタや正電荷ナノ粒子を用いた、細胞ファイバの積層や接着による大型構造の構築に取り組んだ。次に、細胞ファイバの培養環境の最適化については、これまでに作製した細胞ファイバの培養条件を集約してデータベースを作成した。最後に、これらの培養条件をもとに、筋肉、皮膚、脂肪、膵島などの細胞ファイバ組織を作製して機能を評価し、基礎生物学や創薬への応用可能性を探ると共に、免疫不全マウスに移植することで、移植片としての利用可能性についても検討した。

4. 研究成果

1. 細胞ファイバの汎用的製造技術の構築

細胞ファイバ技術の汎用化を目指し、様々な細胞ファイバの作製・制御・操作方法の確立を行った(図2)。

1.1 作製方法

従来手作業で組み立てていたファイバ作製用デバイスを光造形法で一体成形する方法を確立した。その結果デバイスの再現性が向上しただけでなく、デバイス長を8 cmから2.6 cmまで小さくすることに成功した(図2a, b)。また、一回の造形プロセスで20個のデバイスを作製でき、生産性の向上も確認された。さらに、マイクロピペットで細胞懸濁液をデバイスに充填するデザインを提案し、少量(5 μL)の細胞懸濁液でのファイバ作製に成功した(Biofabrication, 2020)(図2c)。また、空気圧マイクロバルブを利用し、多種類の細胞懸濁液を指定した順番に押し出すシステムの開発にも成功した(Biomicrofluidics, 2020)(図2d)。

1.2 形状制御方法：直線状しか作製できなかった細胞ファイバ技術を拡張し、細胞ファイバの外部形状と内部形状の制御方法を確立した(図2e, f)。外部形状の制御は硬化溶液の粘性と速度の調整によるliquid rope coiling現象により可能になることを明らかにし、螺旋状ファイバ(Sens Actuators B Chem, 2017)や鎖状ファイバ(Micromachines, 2018)の形成を実現した。内部形状の制御はソレノイドを用いた送液量のダイナミックな変化や同軸多層流の形成によって可能になることを見出し、それぞれの方法にて数珠状ファイバや多層ファイバの作製に成功した(Sens Actuators B Chem, 2018)。

1.3 操作・組立方法

細胞ファイバの操作方法を自動化し、ファイバの組立による大型三次元組織の構築方法を確立した。具体的には、螺旋状ファイバの積み上げによるピラー状構造体(直径1.4 2.6 mm、高さ約10 mm)の形成(Sens Actuators B Chem, 2017)や、3Dプリンタの要領によるメッシュ状構造体(15 mm \times 15 mm \times 2 mm)の形成に成功した(MEMS, 2017)。さらに、自動化して組み立てられた大型組織への正電荷を持つナノ粒子の添加により、細胞ファイバ表面のアルギン酸ゲル同士を接着させることで、強固な結合を有する構造体を組み立て可能なことも明らかにした。

2. 細胞ファイバ培養環境の最適化

細胞はその生存・形態・機能において、自身を囲むECMやサイトカイン、周囲の空間形状・酸素濃度といった環境因子に大きく依存し、その最適条件は細胞種によって異なる。そこで、膵島

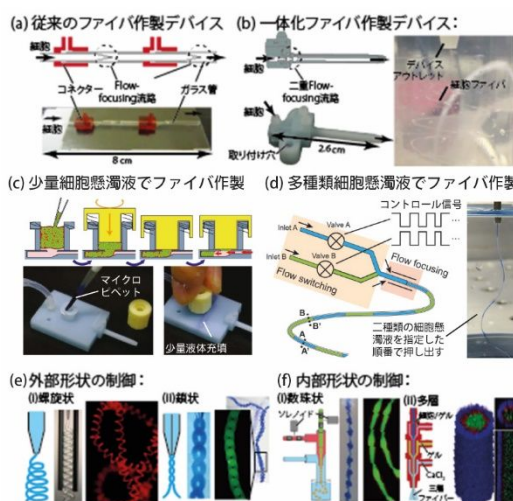


図2. (a)従来のファイバ作製デバイス。(b)光造形で一体成形したファイバ作製デバイスとファイバ作製の実証。(c)少量細胞懸濁液でのファイバ作製法。(d)バルブを利用した多種類の細胞懸濁液を順番に押し出すシステム。(e)細胞ファイバの外部形状制御:(i)螺旋状ファイバ、(ii)シータ管からの硬化溶液の放出による鎖状ファイバ。(f)細胞ファイバの内部形状制御:(i)数珠状ファイバ、(ii)三重同軸デバイスを利用した三層ファイバ。

細胞株Min6m9、ヒト肝癌由来細胞株HepG2、iPS細胞、神経幹細胞NSCなどの、今までに作製した細胞ファイバの培養条件について、22項目にわたり50件以上の調査を行ってデータベースを作成した。得られた情報を解析することで細胞種によってコア部分に使用されるECMのヤング率およびファイバ作製時の細胞数密度に最適な範囲があることや、その最適な範囲の広さが異なることが分かった。細胞の種類によりある程度のクラスタリングが見られることから、これまで細胞ファイバにした経験のない細胞を使用する際にも、このデータベースを参考にすることができる。実際にこの知見を利用して、魚由来の上皮細胞から細胞ファイバを作製することができた。

また、細胞ファイバを用いて培養条件を最適化することで、従来の培養環境におけるヒトiPS細胞由来肝細胞に比べて、高いアルブミン産生や成熟肝細胞マーカーの発現が誘導されることを明らかにし、機能的に高品質なヒトiPS細胞由来肝細胞の培養を実現した (PlosONE, 2020)。さらに、ヒトiPS細胞由来神経幹細胞から分化誘導した神経細胞ファイバを用いて、細胞外環境依存的な細胞内シグナル経路、遺伝子発現やエピジェネティックパターンを解析し、組織特性を精査した。網羅的解析の一環として、神経ファイバ内部の細胞の種類を解析したところ、5種類の神経細胞が存在する事が判明した。遺伝子発現量の変化を経時的に解析したところ、分化誘導後3日程度でβチューブリン(TUJ1)の発現量の増加が開始することを確認した。

3. 細胞ファイバ技術の応用展開

3.1 基礎生物学研究への応用

ヒト骨格筋細胞株を用いて細胞ファイバを作製することで、筋生物学への応用可能性を検証した。作製したヒト筋細胞ファイバはサルコメア構造と収縮運動能を有し、従来の二次元培養法よりも生体筋組織に近いことが示された (Exp Cell Res, 2018) (図3)。この成果は、筋細胞ファイバが骨格筋組織の発生や成熟、再生機構を解析するのに有用であることを示している。さらに、細胞ファイバを束ねて作製した大型骨格筋組織を駆動源利用することで、筋収縮によって関節運動するロボット (Science Robotics, 2018) (図4) や柔らかい運動をするソフトロボット (Advanced Robotics, 2019)、空中で動くロボット (APL Bioengineering, 2020) (図5) の実現に、当初の予定を超えて至っている。

また、培養ツールとしての細胞ファイバの利用可能性についても検討した。iPS細胞 (Sci Rep, 2017) (図6) やマイクロキャリアに接着させた筋芽細胞 (Biotech Progress, 2019) をファイバ内で培養することで、効率的に細胞を増殖させることが可能であった。さらに、細胞ファイバを用いることで、異なる種類の細胞の混濁なく、ファイバ内の細胞の分泌因子を利用した共培養が可能であることを示した (Sci Rep, 2020) (図7)。

3.2 臓器チップへの応用

ヒトiPS細胞由来神経幹細胞より作製した運動神経細胞のファイバとヒト初代筋細胞で神経筋接合部を構築した。本系は薬物応答を観察可能で、骨格筋弛緩剤(クラレ)により、神経刺激により誘発された筋肉の動きが停止することを確認した。また、剣山状固定部材を開発することにより培養液中での細胞ファイバの固定が可能となり、脂肪細胞ファイバに抗肥満薬であるイソプレテロールを添加した際の遊離脂肪酸の放出状況を時系列解析することに成功した (Micromachines, 2019) (図8)。さらにこれまでのファイバ形状制御技術を応用し、線維芽細胞と角化細胞から成る三次元皮膚組織内部に、チューブ状血管構造を構築した (Biomaterials, 2017)。さらにこの三次元組織を伸縮の制御が可能なデバイスに設置してストレッチ刺激を負荷

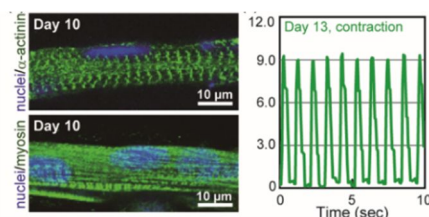


図3. ヒト骨格筋細胞ファイバにおけるサルコメア構造の形成と収縮機能評価。

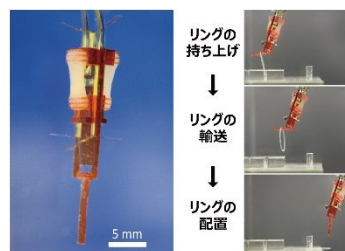


図4. 骨格筋組織の選択的収縮で動くアクチュエータ。



図5. 空中で駆動可能なバイオアクチュエータによるビーズの操作。

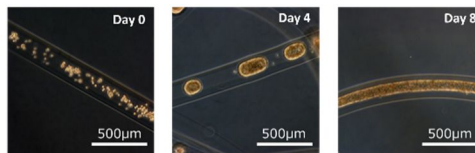


図6. ファイバ内で、4日で14倍に増殖したヒトiPS細胞。

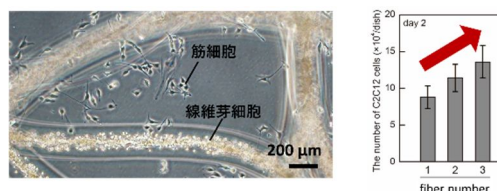


図7. 共培養した線維芽細胞ファイバ数依存的に増殖した筋細胞。

することで、生体組織様の厚みのある表皮構造を有する人工皮膚チップの構築に成功した (Biofabrication, 2019) (図9)。このような皮膚チップは、化学物質が経皮的に血流に移行する薬物動態評価への応用が期待される。

3.3 細胞治療への応用

ラット初代膵島細胞ファイバを免疫不全マウスに移植することで糖尿病治療への応用可能性を検証した。特に、ファイバの太さを最適化することにより、移植時の異物反応を優位に抑制することができることを示した (Biomaterials, 2020)。更に、ヒト幹細胞由来膵島細胞ファイバを用いた、よりヒト臨床に近い研究モデルの構築とその可能性の評価を行った。まず、ヒトiPS細胞から分化誘導し作製された膵細胞を用いて細胞ファイバを作製することに成功した。さらに、ヒトiPS細胞由来膵細胞ファイバの免疫正常マウスへの移植実験から、免疫抑制剤が不要な新規細胞治療への応用実現性を示した。ヒトiPS細胞を膵島細胞供給のソースとすることで、長年の課題であったドナー不足を解消する可能性を示している。免疫正常糖尿病モデルマウスへの移植実験から、ヒトiPS細胞由来膵細胞ファイバにより数か月レベルでの血糖値の正常化に成功しており (図10)、コアシェル型ゲルファイバにカプセル化することで、移植細胞への免疫拒絶反応を抑制することが可能であることを実証した (iScience, 2021)。



図 8. 剣山状固定部材を用いた細胞ファイバの固定およびイソプレテレンールの添加時の遊離脂肪酸放出の観察。

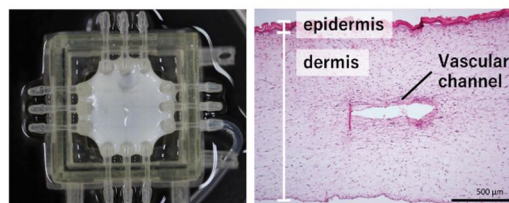


図 9. ストレッチ刺激・灌流培養可能な人工皮膚チップおよび形成された皮膚と血管構造の組織切片像。

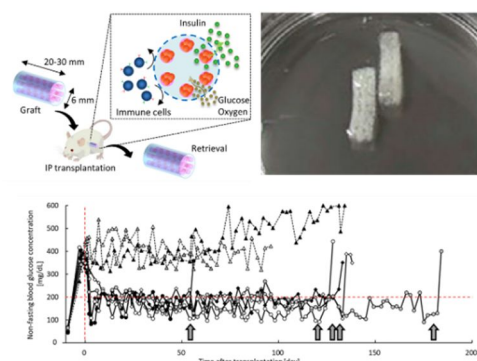


図 10. ヒト iPS 細胞由来膵細胞ファイバによる糖尿病治療の概念図。糖尿病化された免疫正常マウス (C57BL/6) の腹腔内へ移植された膵細胞ファイバと、血糖値の正常化。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計50件（うち査読付論文 42件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Morimoto Yuya, Onoe Hiroaki, Takeuchi Shoji	4. 巻 4
2. 論文標題 Biohybrid robot with skeletal muscle tissue covered with a collagen structure for moving in air	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 APL Bioengineering	6. 最初と最後の頁 26101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5127204	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 Nie Minghao, Nagata Shogo, Aoyagi Hoshimi, Itou Akane, Shima Ai, Takeuchi Shoji	4. 巻 12
2. 論文標題 Cell-laden microfibers fabricated using μ l cell-suspension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biofabrication	6. 最初と最後の頁 45021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1758-5090/ab89cb	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 Nagata Shogo, Ozawa Fumisato, Nie Minghao, Takeuchi Shoji	4. 巻 15
2. 論文標題 3D culture of functional human iPSC-derived hepatocytes using a core-shell microfiber	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0234441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0234441	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 Watanabe Takaichi, Okitsu Teru, Ozawa Fumisato, Nagata Shogo, Matsunari Hitomi, Nagashima Hiroshi, Nagaya Masaki, Teramae Hiroki, Takeuchi Shoji	4. 巻 255
2. 論文標題 Millimeter-thick xenotransplant-laden fibers as retrievable transplants mitigate foreign body reactions for long-term glycemic control in diabetic mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 120162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2020.120162	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 Nie Minghao, Takeuchi Shoji	4. 巻 14
2. 論文標題 Luer-lock valve: A pre-fabricated pneumatic valve for 3D printed microfluidic automation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomicrofluidics	6. 最初と最後の頁 44115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0020531	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 Ozawa Fumisato, Nagata Shogo, Oda Haruka, Yabe Shigeharu G., Okochi Hitoshi, Takeuchi Shoji	4. 巻 24
2. 論文標題 Lotus-root-shaped cell-encapsulated construct as a retrieval graft for long-term transplantation of human iPSC-derived -cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102309	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 Hirata Yusuke, Morimoto Yuya, Nam Eunryel, Takeuchi Shoji	4. 巻 19
2. 論文標題 Portable biohybrid odorant sensors using cell-laden collagen micropillars	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lab on a Chip	6. 最初と最後の頁 1971 ~ 1976
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9LC00131J	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 Yokomizo Akiyo, Morimoto Yuya, Nishimura Keigo, Takeuchi Shoji	4. 巻 10
2. 論文標題 Temporal Observation of Adipocyte Microfiber Using Anchoring Device	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 358 ~ 358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi10060358	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 Shima Ai、Itou Akane、Takeuchi Shoji	4. 巻 10
2. 論文標題 Cell fibers promote proliferation of co-cultured cells on a dish	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-57213-0	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 Nishimura Keigo、Morimoto Yuya、Mori Nobuhito、Takeuchi Shoji	4. 巻 9
2. 論文標題 Formation of Branched and Chained Alginate Microfibers Using Theta-Glass Capillaries	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 303 ~ 303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi9060303	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 Morimoto Yuya、Onoe Hiroaki、Takeuchi Shoji	4. 巻 3
2. 論文標題 Biohybrid robot powered by an antagonistic pair of skeletal muscle tissues	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Science Robotics	6. 最初と最後の頁 eaat4440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scirobotics.aat4440	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 Shima Ai、Morimoto Yuya、Sweeney H. Lee、Takeuchi Shoji	4. 巻 370
2. 論文標題 Three-dimensional contractile muscle tissue consisting of human skeletal myocyte cell line	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 168 ~ 173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2018.06.015	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 該当する

1. 著者名 Morimoto Yuya, Kiyosawa Mahiro, Takeuchi Shoji	4. 巻 274
2. 論文標題 Three-dimensional printed microfluidic modules for design changeable coaxial microfluidic devices	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sensors and Actuators B: Chemical	6. 最初と最後の頁 491 ~ 500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.snb.2018.07.151	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 Mori Nobuhito, Morimoto Yuya, Takeuchi Shoji	4. 巻 11
2. 論文標題 Perfusable and stretchable 3D culture system for skin-equivalent	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biofabrication	6. 最初と最後の頁 011001 ~ 011001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1758-5090/aaed12	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 Ikeda Kazuhiro, Takeuchi Shoji	4. 巻 35
2. 論文標題 Anchorage dependent cell expansion in fiber shaped microcarrier aggregates	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biotechnology Progress	6. 最初と最後の頁 e2755 ~ e2755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/btpr.2755	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 Morimoto Yuya, Onoe Hiroaki, Takeuchi Shoji	4. 巻 33
2. 論文標題 Biohybrid device with antagonistic skeletal muscle tissue for measurement of contractile force	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advanced Robotics	6. 最初と最後の頁 208 ~ 218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/01691864.2019.1567382	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 Ikeda Kazuhiro, Nagata Shogo, Okitsu Teru, Takeuchi Shoji	4. 巻 7
2. 論文標題 Cell fiber-based three-dimensional culture system for highly efficient expansion of human induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-017-03246-2	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 Nie Minghao, Takeuchi Shoji	4. 巻 246
2. 論文標題 Microfluidics based synthesis of coiled hydrogel microfibers with flexible shape and dimension control	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sensors and Actuators B: Chemical	6. 最初と最後の頁 358 ~ 362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.snb.2017.01.157	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 Mori Nobuhito, Morimoto Yuya, Takeuchi Shoji	4. 巻 116
2. 論文標題 Skin integrated with perfusable vascular channels on a chip	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 48 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2016.11.031	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142件(うち招待講演 54件/うち国際学会 82件)

1. 発表者名 Akihiro Sunagawa, Midori Negishi, Minghao Nie, Yuya Morimoto, Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Formation of a neuron muscle construct using neural cell fibers and skeletal muscle tissue
3. 学会等名 MicroTAS 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuya Morimoto
2. 発表標題 Biohybrid robot composed of cultured tissue and artificial device
3. 学会等名 VANJ Conference 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Haruka Futatsubashi, Yuya Morimoto, and Shoji Takeuchi
2. 発表標題 DEFORMABLE 3D-PRINTED SOFT MICROFLUIDIC DEVICES
3. 学会等名 MicroTAS2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 根岸みどり、竹内昌治
2. 発表標題 機能的な3次元神経組織構築のための細胞ファイバ技術
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 / CJK第1回国際会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Cell Fiber Technology for 3D Tissue Construction and Cell Therapy
3. 学会等名 ISCT2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Midori Kato-Negishi, Jun Sawayama, Shoji Takeuchi
2. 発表標題 FIBER-SHAPED 3D TISSUE IN 96 WELL PLATE FOR HIGH-THROUGHPUT DRUG SCREENING
3. 学会等名 microTAS 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Cell fiber technology for cell therapy
3. 学会等名 SelectBIO (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Cell fiber technology for 3D cell culture
3. 学会等名 7th Int. conf. on Stem Cell Engineering (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Emerging technology for Biohybrid Robotics
3. 学会等名 Gordon Research Conference on Robotics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Haruka Oda, Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Fabrication of hand-driven coaxial laminar flow devices
3. 学会等名 IEEE MEMS 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内昌治
2. 発表標題 細胞ファイバ技術が拓く三次元組織工学
3. 学会等名 第26回肝細胞研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 島亜衣, 竹内昌治
2. 発表標題 「細胞ファイバ」を用いた筋細胞と線維芽細胞の共培養
3. 学会等名 日本筋学会 第5回 学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内昌治
2. 発表標題 バイオハイブリッドロボティクス
3. 学会等名 第37回ロボット学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 轟銘真, 長田翔伍, 竹内昌治
2. 発表標題 Bioprinting of cell fiber based 3D construct for regenerative medicine
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第40回研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 根岸みどり, 澤山淳, 川原正博, 竹内昌治
2. 発表標題 ハイスループットスクリーニングのための3次元組織アレイ
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shoji Takeuchi
2. 発表標題 New microfluidic platform for tissue engineering -cell fiber technology-
3. 学会等名 iLiTE workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Cell Fiber technology for regenerative medicine
3. 学会等名 TERMIS 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shogo Nagata, Fumisato Ozawa, Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Improvement of safety for transplantation using cell encapsulation technique
3. 学会等名 TERMIS 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Cell fiber technology for 3D tissue on a chip application
3. 学会等名 SelectoBio Organ on a chip (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Cell fiber technology for 3D cell culture
3. 学会等名 Frontiers in Organoid Medicine Sympo (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shogo Nagata, Fumisato Ozawa, Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Enhancement of iPSC-derived hepatocyte function through 3D culture using cell fiber technique
3. 学会等名 microTAS 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akiyo Yokomizo, Yuya. Morimoto, Shoji Takeuchi
2. 発表標題 3D Fat Fiber on a Chip
3. 学会等名 microTAS 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuya Morimoto, Mahiro Kiyosawa, Midori Kato-Negishi, Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Formation of coaxial hierarchical-layered cell-laden fiber
3. 学会等名 microTAS 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Cell fiber technology for cell therapy and organ on a chip application
3. 学会等名 BioFit (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Cell fiber technology for cell therapy
3. 学会等名 SelectoBio Cell therapy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shogo Nagata, Fumisato Ozawa, Shoji Takeuchi
2. 発表標題 3D hepatic tissue formed by iPSC-derived hepatocytes using a cell fiber technology
3. 学会等名 MEMS 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruka Oda, Shogo Nagata, Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Tough hydrogel tube for long-term cellular graft
3. 学会等名 MEMS 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ai Shima, Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Cell-laden microfiber as growth factor supplier
3. 学会等名 MEMS 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shogo Nagata, Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Fibrous neural organoid using cell encapsulation technique
3. 学会等名 ISSCR's international symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内昌治
2. 発表標題 細胞ファイバ技術による3次元組織培養
3. 学会等名 HAB研究機構学術年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内昌治
2. 発表標題 細胞ファイバ技術による三次元培養と細胞治療
3. 学会等名 iPSビジネス協議会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横溝晃世, 森本雄矢, 竹内昌治
2. 発表標題 細胞ファイバ技術により培養された3次元脂肪組織内での脂肪滴の経時変化観察
3. 学会等名 第39回 日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長田翔伍, 小沢文智, 竹内昌治
2. 発表標題 細胞ファイバ技術を用いたiPS細胞由来肝細胞の3次元培養法の開発
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第38回研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横溝晃世, 森本雄矢, 竹内昌治
2. 発表標題 細胞ファイバ技術を用いた3次元脂肪組織の作製
3. 学会等名 第9回 マイクロ・ナノ工学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内昌治
2. 発表標題 細胞ファイバ技術の開発
3. 学会等名 京都SMI (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Cell fiber technology for cell therapy
3. 学会等名 NYSCF Stem Cell Summit (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Cell fiber technology for in vitro 3D tissue fabrication
3. 学会等名 Biofabrication (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shogo Nagata, Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Therapeutic safety for transplantation of iPSC-derived cells by cell encapsulation
3. 学会等名 MicroTAS 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazuhiro Ikeda, Yuya Morimoto, Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Thickness-controlled microcarrier aggregates for three dimensional expansion of myoblasts
3. 学会等名 MicroTAS 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Cell fiber technology for 3D culture and cell therapy
3. 学会等名 Cell press lablinks symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shoji Takeuchi
2. 発表標題 New microfluidic platform for tissue engineering -cell fiber technology-
3. 学会等名 iLiTE workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村啓吾, 森本雄矢, 森宣仁, 竹内昌治
2. 発表標題 シート管を用いた鎖状ハイドロゲルファイバの作製
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第35回研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西村啓吾, 森本雄矢, 森宣仁, 竹内昌治
2. 発表標題 鎖状アルギン酸ゲルファイバを犠牲材料として用いた微小流路の構築
3. 学会等名 第8回マイクロ・ナノ工学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森本雄矢, 竹内昌治
2. 発表標題 モジュール組み立てによる同軸マイクロ流体デバイスの実現
3. 学会等名 第8回マイクロ・ナノ工学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Minghao Nie, Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Cell-fiber printing using microfabricated printheads
3. 学会等名 第8回マイクロ・ナノ工学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Keigo Nishimura, Nobuhito Mori, Yuya Morimoto, Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Branched Hydrogel Fiber Fabricated by Centrifugation for Vessel-Like Channel
3. 学会等名 MicroTAS 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yuya Morimoto, Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Local Stimulation to Meter-Long Cell-Laden Fiber
3. 学会等名 MicroTAS 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Minghao Nie, Pritesh Mistry, Jinghao Yang, Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Microfluidic Enabled Rapid Bioprinting of Hydrogel μ fiber Based Porous Constructs
3. 学会等名 MEMS 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Keigo Nishimura, Nobuhito Mori, Yuya Morimoto, Shoji Takeuchi
2. 発表標題 Formation of Vessel-like Channel Using Alginate Fiber as a Sacrificial Structure
3. 学会等名 MEMS 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 Yuya Morimoto, Shoji Takeuchi	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Wiley	5. 総ページ数 448
3. 書名 Mechanically Responsive Materials for Soft Robotics, Chapter 16 Biohybrid Robot Powered by Muscle Tissues	

1. 著者名 根岸みどり、森本雄矢、竹内昌治	4. 発行年 2018年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 203
3. 書名 再生医療・創薬のための3次元細胞培養技術, 第6章 細胞ファイバ技術を応用した3次元組織構築	

1. 著者名 Minghao Nie, Shoji Takeuchi	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Royal Society of Chemistry	5. 総ページ数 352
3. 書名 Biofabrication and 3D Tissue Modeling, Chapter 3 Microfluidic Platforms for Biofabrication and 3D Tissue Modeling	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 アレイ及びその使用	発明者 竹内昌治, 吉江悠加, 島亜衣, 長田翔伍	権利者 国立大学法人東 京大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-560862	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 接着剤及びその使用	発明者 竹内昌治, 吉江悠加, 横溝晃世, ニエミン ハオ, 森本雄矢	権利者 国立大学法人東 京大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-202468	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計4件

産業財産権の名称 検出装置及び細胞含有物体	発明者 竹内昌治、森本雄 矢、吉田昭太郎、南 垠列、田畑誠司、平	権利者 国立大学法人東 京大学
産業財産権の種類、番号 特許、特許第6785476号	取得年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 人工三次元組織とその製造方法、人工三次元組織灌流デバイス、人工三次元組織を用いた薬剤評価方法	発明者 竹内昌治、森本雄矢、森宣仁	権利者 国立大学法人東京大学
産業財産権の種類、番号 特許、特許第6933855号	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 人工三次元組織のバリア機能測定システム、人工三次元組織のバリア機能測定方法及び人工三次元組織を用いた薬剤評価方法	発明者 竹内昌治、森本雄矢、森宣仁、小沢文智	権利者 国立大学法人東京大学
産業財産権の種類、番号 特許、特許第6991572号	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 細胞の三次元培養方法、細胞構造体、細胞構造体の製造方法及び細胞の運搬方法	発明者 竹内昌治、池田和弘	権利者 国立大学法人東京大学
産業財産権の種類、番号 特許、特許第7034467号	取得年 2022年	国内・外国の別 国内

〔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	森本 雄矢 (Morimoto Yuya) (60739233)	東京大学・大学院情報理工学系研究科・准教授 (12601)	
研究分担者	長田 翔伍 (Nagata Shogo) (40751441)	慶應義塾大学・医学部・特任助教 (32612)	
研究分担者	大崎 寿久 (Osaki Toshihisa) (50533650)	地方独立行政法人神奈川県立産業技術総合研究所・人工細胞膜システムグループ・サブリーダー (82718)	
研究分担者	根岸 みどり(加藤みどり) (Negishi Midori) (30300750)	武蔵野大学・薬学部・助教 (32680)	2016年度のみ研究分担者として参加
研究分担者	興津 輝 (Okitsu Teru) (10378672)	東京大学・生産技術研究所・特任教授 (12601)	2016年度のみ研究分担者として参加

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