

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H02082

研究課題名(和文)患者由来がん組織を培養可能なデバイスの開発とがん免疫療法の評価法の構築

研究課題名(英文)Development of patient-derived cancer on-a-chip devices for cancer immunotherapy

研究代表者

鳥澤 勇介(Torisawa, Yu-suke)

京都大学・白眉センター・特定准教授

研究者番号：10767354

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、3次元のがん組織を体外で構築・培養可能な新規デバイスの開発を目的とする。体内の腫瘍組織を模倣して、血管網を有する3次元のがん細胞凝集組織を構築し、血管網内にT細胞を灌流することで、がん免疫細胞療法の評価手法を開発した。iPS細胞技術を応用し、HLAを欠損させたiPS細胞から誘導した血管内皮細胞を用いて血管網を構築する事で、血管内でのT細胞の培養が可能となり、血管を介したT細胞の免疫応答が初めて評価可能となった。さらに、摘出した腫瘍組織由来のがん細胞塊を用いても、同様に血管網の構築が可能となり、患者由来のがん組織を用いて、T細胞の免疫応答が評価可能な新規手法の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫細胞療法は、第4のがん治療法として期待が高まる一方で、固形癌に対する効果は未だに限定的であり、メカニズムの解明が急務となっている。本研究で開発した評価手法は、からだの外で、T細胞とがん組織との相互作用が追跡評価でき、T細胞の抗腫瘍機能が評価可能であるため、作製したT細胞が、いかにして腫瘍に作用し効果を発揮するのか、また実際に抗腫瘍効果を示すのかどうか、評価が可能となる。また、患者由来の腫瘍組織を用いても評価が可能であるため、個々の患者に対する免疫細胞療法の効果が予測できる可能性を有しており、基礎学術的に新たな知見が得られるだけでなく、有効性の評価や治療技術の向上などの社会的な意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to develop microdevices to maintain 3D tumor-like tissue constructs. By mimicking the tumor microenvironment, we developed a vascularized cancer-on-a-chip microdevice that allows a vascular network to be connected to a 3D cancer spheroid so immune cells can be perfused through blood vessels. By combining with iPS cell technology, we engineered vascular networks using HLA-knockout human iPSC-derived endothelial cells within microfluidic devices. We demonstrated that T cells could be cultured within the engineered blood vessels. This cancer-on-a-chip microdevice can be used to evaluate immune responses through a vascular network to test anticancer effects of T cells. Furthermore, this device can be used to culture tumor biopsies harvested from patients. Therefore, we have successfully developed a novel platform to culture a 3D tumor-like tissue construct generated from a patient's tumor biopsy, which allows to test the effect of T cells for cancer immunotherapy.

研究分野：生体医工学

キーワード：がん評価モデル マイクロ流体デバイス がん免疫 がんオルガノイド 3次元培養

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

がん免疫細胞療法は、近年目覚ましい治療成績を上げており、血液がんにおいては完全寛解を含む劇的な効果が報告されている。がん抗原を認識するレセプター遺伝子を導入したキメラ抗原受容体 (CAR: chimeric antigen receptor) T細胞 (CAR-T) によるがん免疫細胞療法は、これまで難治であった症例に対しても有効性が示されており、血液がんを対象に日本においても保険適用となっている。このように、第4のがん治療法として、がん免疫細胞療法への期待が急速に高まる一方で、固形がんに対する免疫細胞療法の効果は未だに限定的であり、まだまだ課題が多い現状である。体内を循環している血液がんに対して、固形がんでは特定の場所に局在し、特異的な微小環境を形成している。そのため、T細胞が抗がん作用を示すためには、腫瘍組織まで血管内を遊走し、がん組織内部に浸潤、そして抗原感作刺激により増殖した後、がん細胞障害能力を示す必要があり、多くのステップを要している。また、個々の患者ごとに効果にばらつきが生じる点も重要な課題となっている。そこで、作製した CAR-T 細胞が実際に適応する患者に対して有効に働くのかどうか、またどのような機序で腫瘍に作用しているのかを評価可能な手法の開発が必要不可欠である。現状では、動物を用いた *in vivo* による評価手法が主に利用されているため、*in vitro* で簡便に、目で見て評価ができる手法が構築可能となれば、新たに得られる知見は多く、有効性の高い T 細胞作製技術や、がん治療技術の飛躍的な向上が期待できる。

### 2. 研究の目的

本研究は、3次元のがん組織を体外で構築・培養できる新規な評価デバイスの開発を目的とし、がん免疫細胞療法への応用を目指してモデルの構築に取り組んだ。生体内の腫瘍組織を模倣し、血管網を有する3次元のがん細胞凝集組織を構築して、血管網内でT細胞の培養を行うことで、免疫細胞の抗がん効果が評価可能な新規手法の開発を行った。また、開発したデバイスを応用することで、がん患者より摘出した腫瘍組織が培養可能な評価システムの開発を行った。摘出腫瘍組織から回収したがん細胞塊に血管網を張りめぐらせることで、その機能を保持し、個々の患者の腫瘍に対する抗がん効果が評価可能となる新規なプラットフォームの開発に取り組んだ。

### 3. 研究の方法

(1) がん微小環境の模倣を目的として、がん細胞とストローマ細胞からなる3次元の細胞凝集塊に、血管新生を誘導することで灌流可能な血管網を構築し、3Dがんモデルを開発した(図1)。マイクロ流体デバイスを用い、フィブリンゲルにより細胞凝集塊を流路中央部に固定化し、ゲル内に血管新生を誘導することで血管網の構築を行う[1]。形成した血管網は、流路と繋がっているため、流路内に細胞や試薬を導入することで、血管網を介して細胞塊への灌流が可能となる。

(2) T細胞の評価を目的として、ヒト iPS 細胞由来の血管内皮細胞を用いて灌流可能な血管網の構築を行った。免疫応答の評価において、同種異形 HLA に対する T 細胞の拒絶反応が大きな課題となる。そこで、HLA を欠損させた iPS 細胞から誘導した血管内皮細胞を用いて血管網の構築を行うことで、拒絶反応を回避し、T 細胞の培養、および機能評価を可能とした。

(3) HLA を欠損させた iPS 細胞から誘導した血管内皮細胞を用いて、3Dがんモデルを構築し、血管網内で T 細胞の培養を行うことで、T 細胞の遊走機能・がん細胞塊への浸潤機能の評価を行った。さらに、T 細胞の抗がん作用の評価を行うために、がん抗原 (Glypican-3) を認識可能な CAR-T 細胞と通常の T 細胞とを血管網内に導入して培養を行い、比較により評価を行った。

(4) 開発した培養システムを応用することで、患者由来の腫瘍組織の利用を試みた。肺腺癌の患者より摘出した腫瘍組織から、がん細胞の凝集塊 (スフェロイド) を回収し、マトリゲル内で培養を行うことで、がんスフェロイドの維持を行う[2]。その後、*in vitro* で維持が可能であったがんスフェロイドを用い、ストローマ細胞と混合することでがん細胞凝集塊を形成した後、デバイス内で培養を行うことで灌流可能な血管網を構築し、3Dがんモデルを開発した。

### 4. 研究成果

(1) がん細胞株を用い、ストローマ細胞と混合することでがん細胞凝集塊を形成した。その後、マイクロ流体デバイス内で、ゲルを用いて3次元のがん細胞塊の培養を行い、ゲル内に血管網を構築することで、3次元のがんモデルを開発した(図1)。複数種類のがん細胞株を用いて細胞凝集塊を形成し、ストローマ細胞との混合比を最適化することで、がん細胞塊に血管網を構築した。臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用い、線維芽細胞や間葉系幹細胞、がん関連線維芽細胞を用いて評価を行った結果、どのストローマ細胞でも血管新生の誘導効果が確認できたが、肺線維芽細胞 (LF) を用いた場合に最も効率が高く、灌流可能な血管網

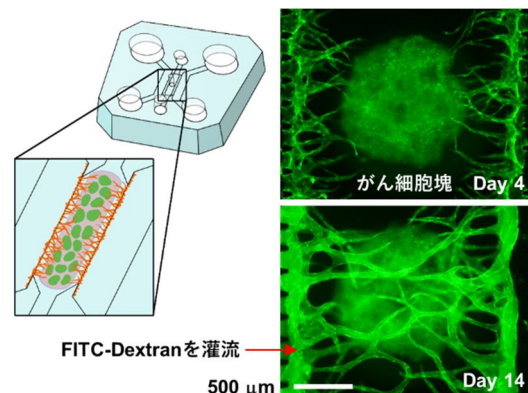


図1. 灌流可能な血管網を備えた3Dがんモデル

が構築可能であった。また、がん細胞塊のサイズによる効果を評価した結果、比較的小さな細胞塊を用いた場合、細胞塊の近傍では HUVEC による血管新生が阻害され、血管網の構築が困難であった（図 2）。従って、500  $\mu\text{m}$  以上のがん細胞塊を用いてモデルを構築した。LF と HUVEC の利用により、ヒト肝癌細胞株（JHH-7）もしくはヒト乳癌細胞株（MCF-7）を用いて、灌流可能な血管網を有する 3 次元のがんモデル（cancer-on-a-chip）の開発に成功した。（図 1 と 2 は、JHH-7、LF、GFP-HUVEC を混合した細胞凝集塊を利用）

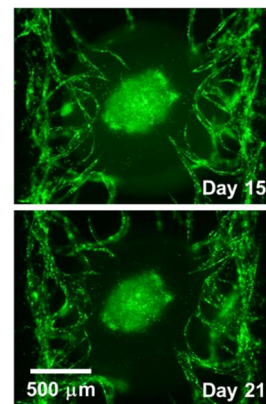


図2. 小さな細胞塊への血管網の導入

（2）ヒト iPS 細胞から血管内皮細胞を誘導し、血管網の構築を行った。既存の手法を用いて血管内皮細胞の誘導を行い[3]、MACS により CD144+ の細胞をソートすることで血管内皮細胞を回収し、デバイス内で培養を行う事で血管網の構築を行った。iPS 細胞を利用することで、遺伝子を改変した細胞の利用が可能となり、HLA を欠損させた血管内皮細胞の利用が可能となった。ヒト iPS 細胞由来の血管内皮細胞を用いても、HUVEC と同様にゲル内に灌流可能な血管網が再現性良く構築可能であった。そこで、T 細胞の培養を行った結果、HUVEC を用いて構築した血管網内では、4 時間程度の培養により T 細胞によって血管網が破壊され、管腔構造を維持する事が困難であった[4]。一方で、HLA を欠損させた iPS 細胞由来の血管内皮細胞を用いた場合、管腔構造が保持されており、T 細胞の培養が可能であった。従って、HLA を欠損させた血管内皮細胞を用いて血管網を構築することで、T 細胞の血管網内での機能評価が初めて実現可能となり、数日間の T 細胞の機能評価が可能となった。

（3）ヒト肝癌細胞株（JHH-7）LF、および HLA を欠損させた血管内皮細胞を用いて、3D がんモデルを構築した。2 週間程度の培養により、がん細胞塊に血管網が構築でき、血液細胞の灌流が可能であった。そこで、JHH-7 の有するがん抗原 Glypican-3 を認識可能な CAR-T 細胞を血管網内に導入して培養を行った結果、CAR-T 細胞が血管網内を遊走してがん細胞塊内部に浸潤する様子がイメージングにより評価可能であった。24 時間程度の培養により、がん細胞塊の内部に CAR-T 細胞が浸潤して蓄積している様子が観察された。そこで、がん細胞塊の内部の T 細胞数を定量的に解析した結果、CAR-T 細胞では、通常の T 細胞のおよそ 2 倍の細胞数が、がん細胞塊の内部に存在しており、顕著な浸潤機能が確認できた。また、CAR-T 細胞の導入数に応じた抗がん効果が確認でき、多くの CAR-T 細胞を導入した場合ほど、顕著な抗がん作用が観察された。従って、本モデルにより、T 細胞の血管を介した遊走機能、がん細胞塊内部への浸潤機能、さらに抗がん作用が評価可能となった。この様な、血管網を組み込んだ 3 次元のがんモデルに対して、T 細胞の免疫応答がリアルタイムで追跡可能な評価手法はこれまでに例が無く、本手法により初めて実現可能となった。

（4）肺癌患者より摘出した腫瘍組織からがん細胞塊を単離し、デバイス培養技術に応用した。摘出腫瘍組織から、既存の手法を用いてがん細胞スフェロイドを単離し[2]、マトリゲル内での培養を行った後、維持が可能であったサンプルを対象に、デバイス内での培養を行った。LF と HUVEC を用いて、患者由来のがん細胞スフェロイドと混合することで細胞凝集塊を形成し、デバイス内で培養を行うことで、血管網を構築した。その結果、摘出腫瘍由来のがん細胞塊を用いても、同様に血管網の導入が可能であり、蛍光試薬や血液細胞が灌流可能な血管網を備えた、がんモデルの構築が可能であった（図 3）。2 週間程度の培養後に細胞塊を取り出して免疫染色による評価を行った結果、細胞塊の内部に CD31+ の血管構造が確認でき、E-cadherin+ のがん細胞の存在が確認できた。3 種類の患者由来のがん細胞スフェロイドを用いて評価を行った結果、いずれの腫瘍サンプルに対しても、血管網が構築可能であり、血管網を介して血液細胞を灌流することが可能であった。従って、患者由来のがん組織を用いて、3 次元のがんモデル（Patient-derived cancer-on-a-chip）の構築に成功した。本デバイスにより、患者由来のがん組織を用いて、T 細胞の免疫応答が評価可能であり、新規なプラットフォームの開発に成功した。

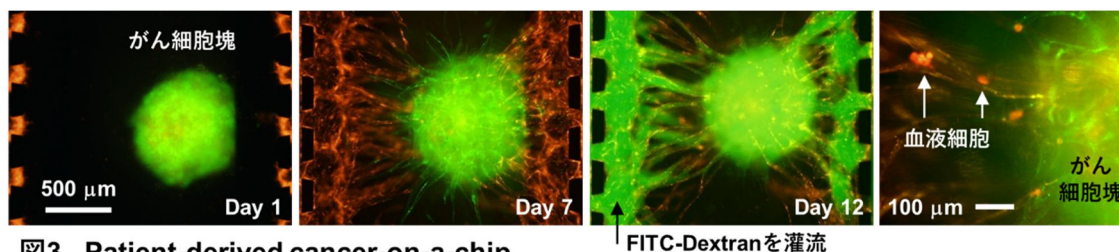


図3. Patient-derived cancer-on-a-chip.

<引用文献> [1] E. Sano et al., *Biomicrofluidics*, 2018, 12, 042204. [2] J. Kondo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, 108, 6235-6240. [3] C. Patsch et al., *Nat. Cell Biol.*, 2015, 17, 994-1003. [4] Y. Torisawa et al., *Impact*, 2019, 2, 33-35, (<https://doi.org/10.21820/23987073.2019.2.33>).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Torisawa Yu-suke, Mishima Yuta, Kaneko Shin	4. 巻 2019
2. 論文標題 Developing thymus-on-a-chip and cancer-on-a-chip for cancer immunotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Impact	6. 最初と最後の頁 33 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.21820/23987073.2019.2.33">https://doi.org/10.21820/23987073.2019.2.33</a>	査読の有無 無
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 Sano Emi, Mori Chihiro, Nashimoto Yuji, Yokokawa Ryuji, Kotera Hidetoshi, Torisawa Yu-suke	4. 巻 12
2. 論文標題 Engineering of vascularized 3D cell constructs to model cellular interactions through a vascular network	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomicrofluidics	6. 最初と最後の頁 042204-1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1063/1.5027183">https://doi.org/10.1063/1.5027183</a>	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 Sano Emi, Mori Chihiro, Matsuoka Naoki, Ozaki Yuka, Yagi Keisuke, Wada Aya, Tashima Koichi, Yamasaki Shinsuke, Tanabe Kana, Yano Kayo, Torisawa Yu-suke	4. 巻 10
2. 論文標題 Tetrafluoroethylene-Propylene Elastomer for Fabrication of Microfluidic Organs-on-Chips Resistant to Drug Absorption	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 793-1 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi10110793	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 Sugimura Ryohichi, Ohta Ryo, Mori Chihiro, Li Alina, Mano Takafumi, Sano Emi, Kosugi Kaori, Nakahata Tatsutoshi, Niwa Akira, Saito Megumu K., Torisawa Yu-suke	4. 巻 22
2. 論文標題 Biomimetic aorta-gonad-mesonephros-on-a-chip to study human developmental hematopoiesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedical Microdevices	6. 最初と最後の頁 34-1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10544-020-00488-2	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 Mammoto Tadanori, Torisawa Yu-Suke, Muyleart Megan, Hendee Kathryn, Anugwom Charles, Gutterman David, Mammoto Akiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Effects of age-dependent changes in cell size on endothelial cell proliferation and senescence through YAP1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 7051 ~ 7069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.102236	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 Torisawa Yu-suke	4. 巻 3
2. 論文標題 Engineering bone marrow-on-a-chip	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microphysiological Systems	6. 最初と最後の頁 2-1 ~ 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/mps.2019.02.01	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 Ueda Tatsuki, Kumagai Ayako, Iriguchi Shoichi, Yasui Yutaka, Miyasaka Tadayo, Nakagoshi Kengo, Nakane Kazuki, Saito Keigo, Takahashi Mari, Sasaki Aki, Yoshida Shinsuke, Takasu Naoko, Seno Hiroshi, Uemura Yasushi, Tamada Koji, Nakatsura Tetsuya, Kaneko Shin	4. 巻 111
2. 論文標題 Non-clinical efficacy, safety and stable clinical cell processing of induced pluripotent stem cell derived anti-glypican 3 chimeric antigen receptor expressing natural killer/innate lymphoid cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1478 ~ 1490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14374	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 Shimomura Masanori, Iwasaki Masashi, Ishihara Shunta, Inoue Masayoshi	4. 巻 2019
2. 論文標題 Volume-Based Consolidation-to-Tumor Ratio Is a Useful Predictor for Postoperative Upstaging in Stage I and II Lung Adenocarcinomas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Thoracic and Cardiovascular Surgeon	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0039-1694061	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 Yoshimura Akihiro, Yamada Tadaaki, Miyagawa-Hayashino Aya, Sonobe Yuta, Imabayashi Tatsuya, Yamada Takahiro, Okada Satoru, Shimamoto Takayuki, Chihara Yusuke, Iwasaku Masahiro, Kaneko Yoshiko, Uchino Junji, Inoue Masayoshi, Konishi Eiichi, Takayama Koichi	4. 巻 137
2. 論文標題 Comparing three different anti-PD-L1 antibodies for immunohistochemical evaluation of small cell lung cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 108 ~ 112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2019.09.012	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 Inoue Masayoshi, Kusumoto Hidenori, Shiono Hiroyuki, Shintani Yasushi, Ose Naoko, Sakamaki Yasushi, Okami Jiro, Higashiyama Masahiko, Takeuchi Yukiyasu	4. 巻 31
2. 論文標題 Feasibility of postoperative adjuvant chemotherapy using carboplatin plus S-1 in completely resected non-small cell lung cancer patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 343 ~ 348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/1120009X.2019.1651002	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 鳥澤勇介	4. 巻 7
2. 論文標題 マイクロ流体デバイス技術を用いたOrgan-on-a-chipの開発	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pharmstage	6. 最初と最後の頁 6 ~ 11
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 鳥澤勇介、梨本裕司、横川隆司	4. 巻 8
2. 論文標題 Organ-on-a-chip: 動物実験に代わる薬物の新たな評価手法の開発	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ぶんせき	6. 最初と最後の頁 349 ~ 356
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 鳥澤勇介	4. 巻 76
2. 論文標題 生体臓器の機能再現に向けたOrgan-on-a-chip技術の開発	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 バイオサイエンスとインダストリー	6. 最初と最後の頁 390 ~ 395
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 鳥澤勇介	4. 巻 3
2. 論文標題 Organ-on-a-chip技術と骨髄模倣デバイスの開発	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 化学とマイクロ・ナノシステム	6. 最初と最後の頁 7 ~ 12
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 鳥澤勇介	4. 巻 138
2. 論文標題 安全性・体内動態評価に向けたOrgan-on-a-chipの開発	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 イルシー	6. 最初と最後の頁 59 ~ 67
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 鳥澤勇介	4. 巻 34
2. 論文標題 マイクロ流体デバイスを用いた血管ネットワークの形成とOrgan-on-a-chipへの応用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Drug Delivery System	6. 最初と最後の頁 268 ~ 277
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 鳥澤勇介、横川隆司	4. 巻 34
2. 論文標題 微小流体デバイスを用いたiPS細胞研究の進展	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 30 ~ 35
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 鳥澤勇介	4. 巻 38
2. 論文標題 マイクロメカノデバイス	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 196 ~ 201
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 Iriguchi Shoichi, Kaneko Shin	4. 巻 2048
2. 論文標題 In Vitro Differentiation of T Cells: From Human Embryonic Stem Cells and Induced Pluripotent Stem Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 59 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-9728-2_6	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 Kawai Yohei, Kaneko Shin	4. 巻 2048
2. 論文標題 Redifferentiation of Adaptive Na <sup>+</sup> ve-Like CTL from T-Cell-Derived iPSC	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 71 ~ 75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-9728-2_7	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 Yasui Yutaka, Hitoshi Yasumichi, Kaneko Shin	4. 巻 2048
2. 論文標題 In Vitro Differentiation of T Cell: From Human iPSCs in Feeder-Free Condition	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 77 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-9728-2_8	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 Minagawa Atsutaka, Kaneko Shin	4. 巻 2048
2. 論文標題 Differentiating CD8 <sup>+</sup> T Cells from TCR-Transduced iPSCs for Cancer Immunotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 81 ~ 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-9728-2_9	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 Ueda Tatsuki, Kaneko Shin	4. 巻 2048
2. 論文標題 In Vitro Differentiation of T Cell: From CAR-Modified T-iPSC	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 85 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-9728-2_10	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 Iriguchi Shoichi, Kaneko Shin	4. 巻 2048
2. 論文標題 In Vitro Differentiation of T Cells: From Nonhuman Primate-Induced Pluripotent Stem Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 93 ~ 106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-9728-2_11	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 Zhang Rong, Kitayama Shuichi, Liu Tianyi, Ueda Norihiro, Tokumitsu Yumi, Mashima Hiroaki, Ohdan Hideki, Kaneko Shin, Uemura Yasushi	4. 巻 2048
2. 論文標題 In Vitro Detection of Cellular Adjuvant Properties of Human Invariant Natural Killer T Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 121 ~ 130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-9728-2_13	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27件 (うち招待講演 18件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Torisawa Yu-suke
2. 発表標題 Engineering of a vascularized 3D cell construct on-chip using human iPSC-derived cells
3. 学会等名 Microfluidic & Organ-on-a-Chip Asia 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Torisawa Yu-suke
2. 発表標題 Development of 3D cell constructs with perfusable vascular networks generated from iPSC-derived endothelial cells
3. 学会等名 17th International Conference on Biomedical Engineering (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Torisawa Y, Mishima Y, Sano E, Waseda M, Takakubo H, Mori C, Iriguchi S, Kaneko S
2. 発表標題 Microfluidic Tissue Engineering of a 3D Vascularized Tissue-on-a-Chip using Human iPSC-derived Cells to Study Cancer Immunotherapy
3. 学会等名 5th Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society World Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Torisawa Y, Mishima Y, Sano E, Takakubo H, Mori C, Kaneko S
2. 発表標題 Engineering of a 3D Vascularized Tissue-on-a-Chip using Human iPSC-derived Cells
3. 学会等名 22nd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kaneko Shin
2. 発表標題 Development of iPSC-based CAR-T cell immunotherapy
3. 学会等名 CiRA 2019 International Symposium -iPSCs Changing the Future of Science and Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kaneko Shin
2. 発表標題 Regeneration of Antigen-specific Cytotoxic T cells with an iPSC Technology
3. 学会等名 IAAO国際フォーラム2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuta Mishima, Masazumi Waseda, Emi Sano, Shoichi Iriguchi, Yutaka Yasui, Shin Kaneko, Yu-suke Torisawa
2. 発表標題 Microfluidic Tissue Engineering of Perfusable 3D Vascular Networks on a Chip Using Human iPS Cells
3. 学会等名 International Society for Stem Cell Research 2017 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Torisawa Y, Mishima Y, Sano E, Mori C, Takakubo H, Kaneko S
2. 発表標題 Development of a 3D vascularized cancer-on-a-chip platform using hiPSC-derived endothelial cells
3. 学会等名 EMBS Micro and Nanotechnology in Medicine Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Torisawa Yu-suke
2. 発表標題 Cell-generated niches for organ-on-a-chip microdevices
3. 学会等名 27th Hot Spring Harbor International Symposium "Frontiers in Stem Cell Research and Reprogramming" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shimomura M, Tsunozuka H, Okada S, Ishihara S, Ishikawa N, Ikebe S, Furuya T, Kameyama K, Kitaoka S, Shimada J, Inoue M
2. 発表標題 Postoperative complications and long-term survival among octogenarians treated surgically for non-small cell lung cancer
3. 学会等名 20th World Congress on Lung Cancer (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okada S, Hattori A, Matsunaga T, Takamochi K, Oh S, Inoue M, Suzuki K
2. 発表標題 Prediction of visceral pleural invasion in c-N0 non-small cell lung cancer
3. 学会等名 20th World Congress on Lung Cancer (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三嶋雄太、早稲田真澄、高久保瞳、王博、佐野給美、森千尋、金子新、鳥澤勇介
2. 発表標題 Engineering of Perfusable 3D Vascularized Tumor-on-a-Chip Using hiPSC-derived Endothelial cells
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Torisawa Yu-suke
2. 発表標題 Engineering of iPSC-based organs-on-chips to model intestinal function
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

1. 発表者名 鳥澤勇介
2. 発表標題 マイクロ流体デバイスによる生体機能の再現
3. 学会等名 第401回CBI学会研究講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鳥澤勇介
2. 発表標題 Organ-on-chipを用いた動物試験代替法の開発
3. 学会等名 神戸再生医療勉強会「オルガノイド研究で繋ぐ未来の医療」（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鳥澤勇介
2. 発表標題 Organ-on-chipによる薬剤効果検証デバイス
3. 学会等名 日本学術振興会 第131委員会第293回研究会「生体適合/非適合 薄膜・表面・界面技術」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鳥澤勇介
2. 発表標題 Organ-on-a-chip技術: 骨髄模倣デバイスの開発
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第36回研究会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鳥澤勇介
2. 発表標題 Organ-on-a-chip技術の開発と骨髄機能の再現への応用
3. 学会等名 第5回細胞凝集研究会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金子新
2. 発表標題 免疫再生治療の実現に向けて
3. 学会等名 NPO法人愛媛がんサポートおれんじの会講演会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子新
2. 発表標題 がん治療への応用を目指した再生T細胞研究
3. 学会等名 第23回日本がん免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子新
2. 発表標題 iPS細胞を用いたがん免疫療法の開発
3. 学会等名 淡路医師会8月の勉強会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子新
2. 発表標題 シングルセルテクノロジーを用いたiPS細胞由来T細胞の解析
3. 学会等名 Single-Cell 2019 OSAKAセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子新
2. 発表標題 iPS細胞の特性を生かしたがん免疫再生治療
3. 学会等名 LINK-Jシンポジウム「がん医療のイノベーション」（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南川淳隆
2. 発表標題 Enhancing T Cell Receptor Stability in Rejuvenated iPSC-Derived T Cells Improves Their Use in Cancer Immunotherapy
3. 学会等名 第15回血液学若手研究者勉強会（麒麟塾）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三嶋雄太
2. 発表標題 iPS細胞とレギュラトリーサイエンス
3. 学会等名 順天堂大学医療の経済学 第10回授業（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田悟、伊東恭子、石原駿太、島田順一、加藤大志朗、下村雅律、常塚啓彰、池部智之、井上匡美
2. 発表標題 頭頸部扁平上皮癌における原発巣と肺転移巣でのPD-L1発現と予後
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池部智之、下村雅律、常塚啓彰、岡田悟、石原駿太、鈴木啓史、石川成美、西村友樹、島田順一、井上匡美
2. 発表標題 Spread Through Air Spacesを生じた肺癌における画像・病理学的浸潤形態の特徴
3. 学会等名 第36回日本呼吸器外科学会学術集会
4. 発表年 2019年



〔図書〕 計3件

1. 著者名 Torisawa Y	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 20
3. 書名 Applications of Microfluidic Systems in Biology and Medicine	

1. 著者名 鳥澤勇介	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 12
3. 書名 歯科再生医学	

1. 著者名 鳥澤勇介	4. 発行年 2018年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 7
3. 書名 臓器チップの技術と開発動向	

〔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	井上 匡美  (Inoue Masayoshi)  (10379232)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授    (24303)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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	金子 新 (Kaneko Shin)  (40361331)	京都大学・iPS細胞研究所・准教授  (14301)	
研究分担者	高山 浩一 (Takayama Koichi)  (50274444)	京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・教授  (24303)	
研究分担者	三嶋 雄太 (Mishima Yuta)  (80770263)	京都大学・iPS細胞研究所・特定研究員  (14301)	