

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02572

研究課題名(和文) 生体リズムを模倣する体内循環システム集積型「ボディ・オン・チップ」の開発

研究課題名(英文) "Body-on-a-chip" integrated recirculation system mimicking human body rhythms

研究代表者

平井 義和 (Hirai, Yoshikazu)

京都大学・工学研究科・講師

研究者番号：40452271

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：ボディ・オン・チップで生体リズムを模倣した培養液の脈動流を形成、それを高精度に測定・制御するためのマイクロ流体制御機能を開発した。また、生体内におけるヒトの生理学的・病理学的状態の再現するために、ヒト多能性幹細胞からより機能的な目的組織へと分化誘導する手法を開発した。さらに細胞アッセイ実験により、ボディ・オン・チップの微小環境で疾患モデルの作成や物理的刺激を印加して生体リズムを模倣するアプローチの優位性を明らかにした。これらの研究成果は、従来の単純な多臓器連結モデルでは解明が難しい多臓器疾患の発生メカニズムの研究に適用できる高度なボディ・オン・チップの開発への新しい道を切り開いた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新規薬剤の開発コストの増大と臨床試験の成功率の低下が顕著である。ヒトの体内システムを部分的に模倣し、動物実験とのギャップを補完する生体外実験モデル「ボディ・オン・チップ」はその解決策として有効なツールである。本研究は、ボディ・オン・チップで体内システムを高度に模倣するための要素技術を、マイクロ工学と幹細胞工学の双方で達成した点に学術的意義がある。これらの要素技術を統合したボディ・オン・チップは、将来的に糖尿病や非アルコール性脂肪性肝疾患の発症メカニズムなどの多臓器疾患の解明研究や創薬基盤技術の構築につながることを期待できる。

研究成果の概要(英文)：We developed fluid control elements (sensors and actuators) to form, precisely measure and control the pressure field of cell medium required to mimic biological rhythms in a body-on-a-chip. In addition, to reproduce human physiological and pathological conditions in vivo, we developed a method to induce differentiation of human pluripotent stem cells into more functional target tissues. Furthermore, cell assay experiments revealed the superiority of mimicking biological rhythms by applying various physical stimuli in the microenvironment of a body-on-chip based on a microfluidic device. These results contribute to the development of advanced body-on-chips that can be applied to research to investigate the mechanism of multi-organ disease progression, which is difficult to analyze with conventional simple organ/body-on-a-Chip models.

研究分野：ナノマイクロシステム

キーワード：Body on a Chip 組織チップ マイクロ流体デバイス 圧力センサ 微細加工 グレースケールリソグラフィ

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

新規薬剤の開発コストの増大と臨床試験の成功率の低下が顕著である。その要因の1つが実験動物を用いた薬効評価や毒性検査などを行う前臨床試験であり、実験動物とヒトとの種差(ギャップ)が原因となっている。そこでヒトの薬物動態と応答を部分的に模倣し、動物実験とのギャップを補完する「生体外実験モデル」の研究が世界中で進んでいる。マイクロ流体技術とヒト由来の組織細胞を使った生体外実験モデルには、肺や肝臓、小腸など個々の臓器機能や構造を模倣した「組織チップ(OoC: Organ on a Chip)」や、複数の臓器チップをチューブやマイクロ流路で連結した「多臓器チップ(BoC: Body on a Chip)」がある(R.-B. Kacey *et al.* DOI: 10.1016/j.stem.2018.02.011)。なかでもマイクロ流体デバイスにマイクロポンプを一括形成したBoCは、従来の細胞培養プレートを用いた実験系で不可能であった薬剤や代謝物を含む培養液の循環・灌流による「臓器間の相互作用」を高度に模倣できる優位性がある。より具体的には、数cm角のマイクロ流体デバイス内で、ヒトの体内システムと同様に臓器が放出する代謝物や成長因子が血管を通して他の臓器に与える影響を模倣できることを意味する。我々の研究グループでは、2017年にヒト由来の肝がん細胞と正常な心筋細胞による「心臓-肝臓がん」モデルのBoCを開発し(図1)、抗がん剤代謝物の心筋への副作用を世界で初めてマイクロ流体デバイスを使って実証した(K. Kamei *et al.* DOI: 10.1039/C7RA07716E)。

この「ヒト体内の臓器間の相互作用」を模倣できるBoCの特長は、複数臓器が関連する多臓器疾患の原因や発症メカニズムの解明研究に向けた新規なアプローチとしても注目されている。一方、既に開発されているBoCでは、デバイス内を流れる培養液の循環速度は一定であるため、多臓器疾患の解明研究に展開するためには、標的臓器を模倣したBoCのデバイス構造と合わせて「高度に生理学的状態を模倣したレベルの流体システム」が必要となる。実際、ヒト体内の血流は「心臓の拍動」に起因する脈動流であり、マイクロ流体デバイス内での細胞培養の状態は、培地の流れや圧力のパターン、すなわち細胞に対する物理的な刺激に依存することも分かっている。したがって、心臓拍動による「生体リズム」を模倣できる新しいBoCは、治療法の確立していない多臓器疾患の発生メカニズムの解明研究やその治療薬の開発につながる必要不可欠なツールとなる。

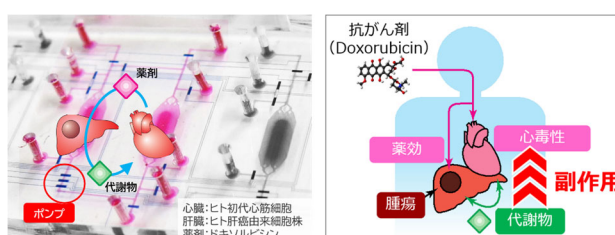


図1 「心臓-肝臓がん」モデルのBoC

2. 研究の目的

ヒトの生理学的状態が模倣できるBoCの実現に向けて、心臓拍動による脈動流で生体リズムを模倣するために必要なマイクロ流体技術を開発する。BoC全体の循環灌流の流れ場を形成するためのマイクロポンプのみならず、(1)流れ場・圧力場の時間変動を測定・制御するための圧力センサ、(2)周期的な脈動流を生成することで細胞に圧力刺激を印加するためのアクチュエータ(機械的コンプライアンス要素)、のオンチップ技術を開発する。また、生体内におけるヒトの生理学的・病理学的状態の再現するために、ヒト多能性幹細胞からより機能的な目的組織へと分化誘導する手法の開発にも取り組む。これらの要素技術が細胞アッセイに適用できることを実証することで、BoCが糖尿病や非アルコール性脂肪性肝疾患の発症メカニズムなどの多臓器疾患の解明研究や創薬基盤技術の構築につなげる。

3. 研究の方法

(1)流れ場・圧力場の時間変動を測定するための圧力センサの開発

①圧力センサの原理と設計

OoCやBoCのデバイス作製技術として、柔軟で透明なPDMS(Polydimethylsiloxane)を成形加工するソフトリソグラフィがある。デバイス作製技術と圧力センサ作製技術の整合性を意識した研究の中で、イオン液体を使った「イオン液体型圧力センサ」は、簡便に流体チップ構造と一括形成できる特長がある。しかし、心臓拍動による脈動流をBoCで制御することを目的にすると、圧力センサに求められる分解能(約20Pa)を既存のアプローチで達成するのは難しい。

そこで本研究は、圧力センサのイオン液体が充填されているマイクロ流路の構造を工夫して高感度化を達成した。まずイオン液体型圧力は、厚さ約20μmのPDMS薄膜(メンブレン)と「電気抵抗」とみなすイオン液体が充填されたイオン液体流路で構成される(図2)。流路交差部のPDMSメンブレンが流れ(圧力)を受けて変形すると、イオン液体流路の断面積が変化するので電気抵抗値が変化する。つまりイオン液体型圧力センサの感度は、PDMS薄膜の変形によるイオン液体流路の断面積の変化で決まるため、デバイス作製のソフトリソグラフィで用いる感光性樹脂(レジスト)製モールドの断面形状を制御して加工した。

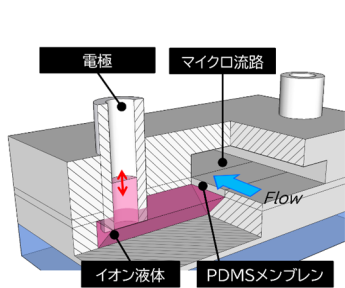


図2 イオン液体型圧力センサ

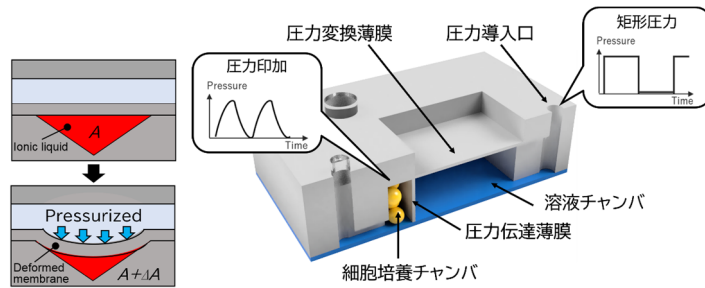


図3 脈動流生成アクチュエータ

②圧力センサの作製プロセス

圧力センサ用のレジストモールドは、三次元微細加工技術の1つであるマスクレス露光装置 (DL-1000GS/KCH、ナノシステムソリューションズ) によるグレースケールリソグラフィで作製した。ここでは、レジストモールドの三次元形状データを入力すると、加工誤差が最も小さくなる最適加工条件 (256 階調のグレースケールマスク、最大露光量、現像時間) を数値解析で導出するプロセスシミュレータ (X. Ma *et al.* DOI: 10.1109/JMEMS.2015.2447548) を使った。

③性能評価

圧力センサから出力される電気的抵抗値の圧力依存性は、圧力コントローラ (OB1 MK3、Elveflow) を使って精密に圧力印加をして測定した。イオン液体流路の断面形状に依存したセンサ感度の評価は、0~20 kPa の範囲で矩形波圧力 (静水圧) を 25 Pa 間隔で印加して計測、また動的応答性は心臓拍動を想定した正弦波の圧力を印加して計測した。なお本実験では、白金電極近傍におけるイオン液体の電荷の偏りや電極界面での電気二重層の形成に起因する電気抵抗値の上昇を防ぐため、駆動電圧には交流電圧 (1 V、5 kHz) を印加してインピーダンスを LCR メータ (IM3536、HIOKI) で測定した。

(2) 周期的な脈動流を生成するためのアクチュエータの開発

①アクチュエータの原理

BoC に流れ場・圧力場の時間変動を形成するアクチュエータの基本原理は、PDMS 製マイクロ流体デバイス内に矩形波圧力を導入すると、デバイス上面に形成された PDMS メンブレンが半円状 (ドーム状) に変形して過渡応答を示すことを利用する。本研究では、所望の脈動流を生成するための PDMS メンブレンを含んだマイクロ流体デバイス構造の設計法と生成した圧力変動が細胞に与える影響を確認するために、図 3 に示すマイクロ流体デバイスを作製した。本デバイスは、外部接続した圧力コントローラで生成した矩形波圧力をマイクロ流体デバイスに導入し、溶液チャンバの圧力変換薄膜における過渡応答を用いて連続的な圧力波形へ変換する。そして、圧力伝達薄膜の微小変形による静水圧として隣接する培養チャンバ内の細胞へ印加する。

②マイクロ流体デバイスの設計

マイクロ流体デバイスに導入した矩形波圧力を所望の圧力波形に変換するため、以下の手順でデバイス内の流体運動や圧力変動を解析した。

1. マイクロ流体デバイスを構成するチューブやマイクロ流路の形状や寸法で決まる流路抵抗や流体イナータンス、機械的コンプライアンス要素の流体キャパシタンスを集中定数回路でモデル化した (J. Wu *et al.* DOI: 10.1002/ecj.12210)。
2. 作成した電気等価回路からマイクロ流体デバイス内における流体の運動支配方程式を導出し、変形した PDMS メンブレンで溶液チャンバ内部に生成される圧力変動を MATLAB R2021a を使った数値解析で求めた。
3. 溶液チャンバ内に生成される圧力変動が目標とする圧力波形になるように、集中定数回路の各パラメータを調整して、マイクロ流体デバイスの主要寸法を決定した。
4. さらに圧力伝達薄膜の変位と細胞培養チャンバ内の静水圧との関係を、COMSOL Multiphysics を使った有限要素解析 (力学-流体連成解析) で求めた。

③性能評価と応用

設計したマイクロ流体デバイス構造は、ソフトリソグラフィで PDMS を成形加工して作製した。作製したマイクロ流体デバイスに PTFE チューブを接続して圧力コントローラ (OB1 MK3、Elveflow) から矩形波圧力 (振幅 10 kPa) を導入し、倒立顕微鏡の観察画像から圧力伝達薄膜の変位を測定して、前述した有限要素解析によって培養チャンバ内の細胞への印加圧力を求めた。さらにその推定圧力の妥当性は、細胞導入口に差圧式圧力センサ (MPS0、Elveflow) を接続して細胞培養チャンバ内の圧力変動を測定することで確認した。

次に流れによる圧力刺激は、細胞機能の成熟や分化・増殖、形態変化、細胞整列などを促すことが報告されている。本研究では、周期的な圧力刺激による肝スフェロイドの機能成熟に着目し、肝機能性マーカーである CYP3A4 (シトクロム P450 3A4) とアルブミンを指標とした実験を行った。また、機能成熟や分化・増殖が生じる要因として、圧力刺激による応答のトリガー物質であるカルシウムイオンの取り込みが変化する現象が指摘されていることから、カルシウムイメージング法によって肝スフェロイドへのカルシウムイオンの取り込みも観察した。

4. 研究成果

(1) イオン液体型圧力センサの性能評価

作製したイオン液体型圧力センサ（イオン液体流路：三角形）のPDMSメンブレン部付近の拡大写真を図4に示す。これら断面形状が矩形（従来のアプローチ）と半楕円形、三角形のそれぞれの圧力センサをそれぞれ作製し、圧力パルスを印加した際の測定結果（印加圧力1 kPa付近）を図5に示す。なお、測定結果を同一基準で比較するため、ここでは圧力印加による電気抵抗値の変化 ΔR と、圧力が印加されていない初期状態でのイオン液体流路流路の電気抵抗値 R_0 の比を用いた。

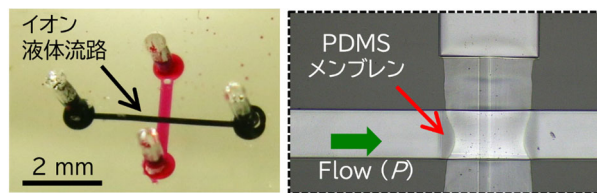


図4 作製したイオン液体型圧力センサ

まず、印加圧力1 kPa付近では、三角形断面の圧力センサのみが圧力パルスの増加を出力変化として明確に確認できた。これよりイオン液体流路の断面形状の制御が、分解能を改善するアプローチとして妥当であることを確認した。次に、印加圧力がヒトの血圧の最大値に近い18 kPa付近では、両方の圧力センサで25 Paの圧力パルスの増加による出力変化を確認した。これらの測定結果を用いて単位圧力当たりの電気抵抗値の変化を感度として定義すると、印加圧力1 kPa付近での半楕円形と三角形のイオン液体流路で得られた感度はそれぞれ1.16、1.15であり、これは矩形の0.77と比較して約1.5倍高い。したがって三次元微細加工を使ってイオン液体型圧力センサの分解能と感度の向上を目指す本研究のアプローチの有用性を確認した。

また、ヒト体内を想定した圧力変動として、振幅4 kPa（オフセット：6 kPa）の正弦波の圧力変動をセンサに印加してイオン液体流路の断面形状に依存した応答特性を測定した。まず三角形断面の圧力センサでは、1.5 Hzと2 Hzの両方で良好な追従性が得られた（図6）。一方、オフセット圧力を増加させた圧力範囲になると、三角形断面の圧力センサでは印加圧力の最大および最小値の近傍で顕著に追従性が低下することが分かった。この追従性の低下の要因は、印加圧力によってPDMS薄膜が変形した際、イオン液体流路とイオン液体の間に働く粘性の影響、またPDMS製イオン液体流路の側壁に接触・吸着した影響が考えられる。特に三角形断面では、圧力印加による変形によって側壁に接触する割合（面積）が他の断面積のものと比較して大きいため、追従性の顕著な妨げになったと考えられる。このPDMS薄膜の流路壁面への吸着は、PDMS表面の疎水化処理を行うことで改善が見込まれる。

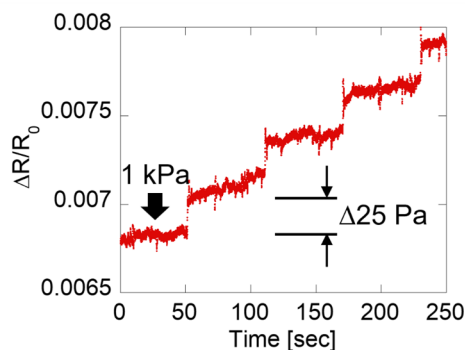


図5 圧力測定の結果（三角形断面）

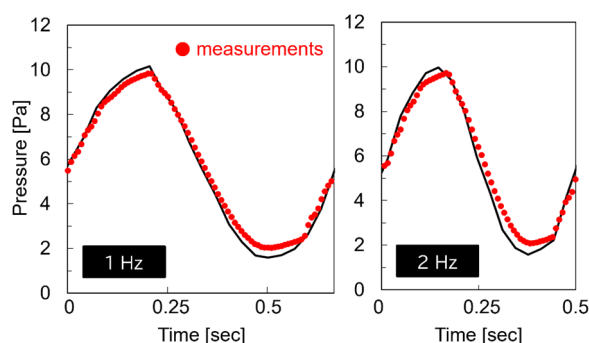


図6 動的応答特性の結果（三角形断面）

(2) アクチュエータを使った細胞アッセイ実験

心臓拍動による脈動流の圧力刺激を再現するデバイス（Heartデバイス）と、圧力変換を行わず矩形波圧力を直接印加するデバイス（Squareデバイス）の2種類を設計して作製した。なお細胞アッセイ実験で直径100~200 μmの複数個の肝スフェロイドを培養チャンバに導入するため、細胞培養チャンバの寸法は1.5 mm×0.8 mm×0.4 mmとした。まず、各マイクロ流体デバイスの溶液チャンバ内に形成される圧力変動の解析結果を図7に示す。Heartデバイスでは、連続的に変化する圧力変動を生成できることがわかる。次に、作製したマイクロ流体デバイスに矩形波圧力（振幅10 kPa、周波数2 Hz）を導入した時の圧力伝達薄膜の変形を動画撮影し、Canny法に基づいた画像処理によって細胞培養チャンバの細胞に印加される圧力変動を推定した（図8）。この圧力伝達薄膜の観察結果から求めた印加圧力と圧力センサを用いた計測結果と比較すると、両者の圧力変動の大きさと波形はほぼ一致することも確認した。

次に、作製したマイクロ流体デバイスに振幅10 kPaと50 kPaの矩形波圧力を導入して、肝臓ヒト肝癌由来細胞株（HepG2）の肝スフェロイドへ圧力印加する細胞アッセイ実験を行った。HeartデバイスとSquareデバイスの違いが肝スフェロイド成熟に及ぼす影響を表1にまとめる。まず、Day 3に実施したカルシウムイメージングでは、印加圧力の振幅増加に伴って局所的な蛍光強度上昇が複数確認された。この蛍光強度上昇は、数分間の継続した圧力印加を実施後に

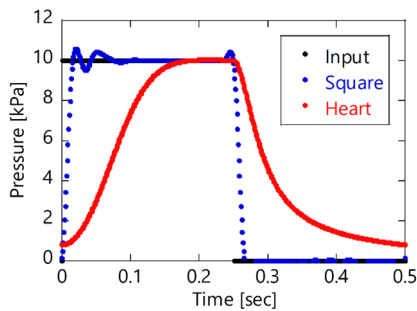


図7 圧力変動の解析結果

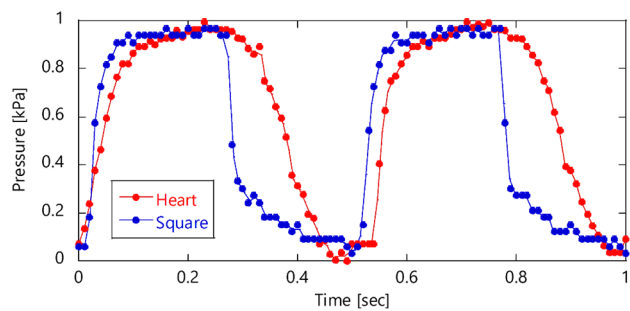


図8 細胞への印加圧力 (推定値)

生じていた。この結果から、カルシウムイオンを取り込むイオンチャネルは、印加圧力の振幅が大きいほど容易に開口することが推察される。また、イオンチャネルの開口は、印加圧力に瞬時に反応するのではなく、数分間の継続した圧力印加によって行われると考えられる。また Day5 に実施した CYP3A4 アッセイ及びアルブミンアッセイでは、心臓拍動による脈動流を模倣した圧力刺激を印加した肝スフェロイドにおいて、2つの指標の発現が上昇する傾向にあった。これは、圧力刺激の制御が肝組織の機能成熟に有効であると推察される。

表1 培養実験で得られた結果

実験	パラメータ	結果
Ca イメージング	心臓拍動	対応なし
	振幅増加	上昇傾向
CYP3A4 アッセイ	心臓拍動	上昇傾向
	振幅増加	対応なし
アルブミン アッセイ	心臓拍動	上昇傾向
	振幅増加	上昇傾向

(3) 細胞の高機能化

多臓器疾患の一例である糖尿病を生体外実験モデルで再現するためには、膵臓だけでなく肝臓も必要であるため、本研究では特に肝臓組織の高機能化に取り組んだ。ここでは、ヒト多能性幹細胞から肝組織分化誘導過程における物理的な環境因子がより高機能な肝組織を獲得するために必要な因子であると考え、細胞への伸展刺激や温度刺激などを印加し、その機能性を評価した。その結果、伸展刺激・温度刺激の双方において肝機能が増強していることを確認した。

特に温度刺激は、ヒト体内における肝臓温度が 39°C 付近であることから、その環境下で分化誘導を行い、従来の細胞培養温度である 37°C で分化誘導したものと機能性の比較実験を行った (図 9)。その結果、39°C で分化誘導した細胞において、肝臓活性 (CYP3A4 などの代謝酵素、アルブミン産生、インドシアニングリーンなどの薬剤取込と排出) などが顕著に向上していることが確認できた。一方で、AFP などの幼熟肝細胞マーカーの発現は減少していることが確認できた。また、RNA シーケンス法 (RNA-seq) による遺伝子発現解析を行ったところ、39°C 培養による細胞外マトリックスタンパク質のリモデリングが起きていることが予想され、免疫細胞染色を行ったところ、コラーゲン IA・IVA の発現が顕著に増加していることが確認できた。したがって本研究の肝臓細胞は、生理学的・病理学的状態を再現するために有用である。このほか BoC 内で培養した肝細胞の疾患モデルを作成するために、炎症誘引物質を添加し、炎症性サイトカイン (TNF- α) や一酸化窒素 (NO) などの放出挙動も評価した。

以上の研究成果は、マイクロ流体デバイスの微小環境で種々の物理的刺激を印加して生体リズムを模倣することの優位性を明らかにするとともに、従来の単純な臓器連結モデルを超える高度な BoC が開発できることを示唆している。今後は、標的臓器や目的に合致したデバイス構造の設計を行うとともに、組織連結と組織機能、及び炎症反応の関連性について BoC を用いて解析する。

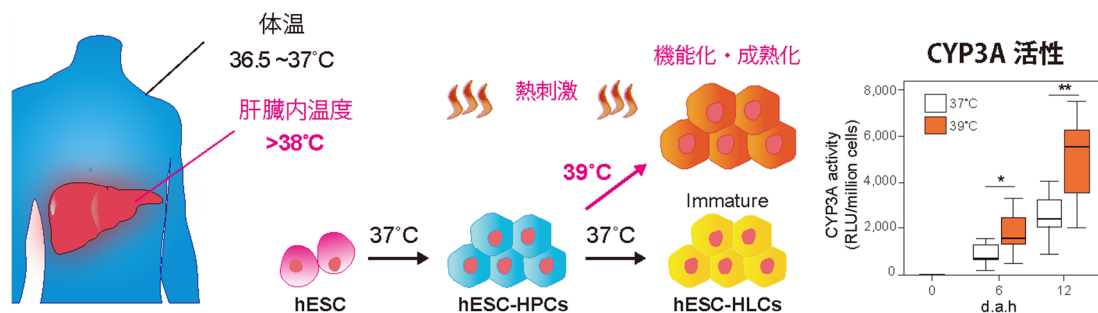


図9 生体内温度環境を模した、肝臓分化誘導法の確立と、肝機能 (CYP3A 活性) 評価

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Wu Jiaxu, Hirai Yoshikazu, Kamei Ken-ichiro, Tsuchiya Toshiyuki, Tabata Osamu	4. 巻 139
2. 論文標題 Novel Microfluidic Device Integrated with a Fluidic-Capacitor to Mimic Heart Beating for Generation of Functional Liver Organoids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 IEEJ Transactions on Sensors and Micromachines	6. 最初と最後の頁 209 ~ 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1541/ieejsmas.139.209	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 Wu Jiaxu, Hirai Yoshikazu, Kamei Ken Ichiro, Tsuchiya Toshiyuki, Tabata Osamu	4. 巻 102
2. 論文標題 Novel microfluidic device integrated with a fluidic capacitor to mimic heart beating for generation of functional liver organoids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Electronics and Communications in Japan	6. 最初と最後の頁 41 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ecj.12210	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 Miyazaki Takashi, Hirai Yoshikazu, Kamei Ken-ichiro, Tsuchiya Toshiyuki, Tabata Osamu	4. 巻 141
2. 論文標題 A Design Method of Organ-on-a-Chip with Highly Accurate Measurement of Trans-Epithelial Electrical Resistance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IEEJ Transactions on Sensors and Micromachines	6. 最初と最後の頁 237 ~ 244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1541/ieejsmas.141.237	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 Miyazaki Takashi, Hirai Yoshikazu, Kamei Ken ichiro, Tsuchiya Toshiyuki, Tabata Osamu	4. 巻 104
2. 論文標題 Design strategy of electrode patterns based on finite element analysis in microfluidic device for Trans Epithelial Electrical Resistance (TEER) measurement	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Electronics and Communications in Japan	6. 最初と最後の頁 e12296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ecj.12296	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 Imamura Satoshi, Yoshimoto Koki, Terada Shiho, Takamuro Kaho, Kamei Ken-ichiro	4. 巻 12
2. 論文標題 In vitro culture at 39? °C during hepatic maturation of human ES cells facilitates hepatocyte-like cell functions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-09119-7	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16件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Yusuke Tsuji, Yoshikazu Hirai, Ken-ichiro Kamei, Toshiyuki Tsuchiya, Osamu Tabata
2. 発表標題 Characterization of Ionic Liquid-Based Pressure Sensor Fabricated by Grayscale Lithography
3. 学会等名 The 14th IEEE International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems (IEEE-NEMS 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jiandong Yang, Yoshikazu Hirai, Ken-ichiro Kamei, Toshiyuki Tsuchiya, Osamu Tabata
2. 発表標題 Integrated Gut-Liver on a Chip for Modelling Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in vitro
3. 学会等名 The 23rd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshikazu Hirai
2. 発表標題 PDMS-integratable Ionic Liquid-based Pressure Sensor for Microphysiological Systems
3. 学会等名 The 5th International Conference on Advanced Electromaterials (ICAE 2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻勇亮, 平井義和, 亀井謙一郎, 土屋智由, 田畑修
2. 発表標題 PDMS製マイクロ流体デバイスへ実装可能な高感度イオン液体型圧力センサ
3. 学会等名 第29回マイクロエレクトロニクスシンポジウム (MES2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jiandong Yang, Yoshikazu Hirai, Ken-ichiro Kamei, Toshiyuki Tsuchiya, Osamu Tabata
2. 発表標題 A Microfluidic Gut-Liver on a Chip for Modeling the Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
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 Yoshikazu Hirai
2. 発表標題 Microfluidic Platform Fabricated by Three-Dimensional Lithography Enables Drug Test and Disease Modeling in vitro
3. 学会等名 The 15th IEEE International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems (IEEE-NEMS 2020) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Dongxiao Zhang, Yoshikazu Hirai, Ken-ichiro Kamei, Osamu Tabata, Toshiyuki Tsuchiya
2. 発表標題 Heart-Liver on a Chip Integrated with a Microelectrode Array to Monitor Extracellular Field Potentials of Cardiomyocytes
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

1. 発表者名 Jiandong Yang, Yoshikazu Hirai, Ken-ichiro Kamei, Marika Trumm, Toshiyuki Tsuchiya, Osamu Tabata
2. 発表標題 In Vitro Modeling of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by IntegratedGut-Liver on a Chip
3. 学会等名 The 2020 MRS Spring/Fall Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 張東暉, 平井義和, 亀井謙一郎, 田畑修, 土屋智由
2. 発表標題 細胞外電位計測を目的としたパリレン製微小電極アレイのボディ・オン・チップへの集積
3. 学会等名 第11回マイクロ・ナノ工学シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 亀井謙一郎, 楊建東, 飯田慶, 寺田志穂, 土屋智由, 田畑修, 平井義和
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝疾患を再現する肝臓-小腸・オン・チップ
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 Jiandong Yang, Satoshi Imamura, Yoshikazu Hirai, Ken-ichiro Kamei, Toshiyuki Tsuchiya, Osamu Tabata
2. 発表標題 Multilayered Microfluidic Device for Controllable Flow Perfusion of Gut-Liver on a Chip
3. 学会等名 The 21st International Conference on Solid-State Sensors Actuators and Microsystems (Transducers 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三浦大知, 平井義和, 亀井謙一郎, 土屋智由
2. 発表標題 心臓拍動を模倣した圧力刺激印加による肝オルガノイド成熟化を目指すマイクロ流体デバイス
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第43回研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 楊建東, 今村聡, 平井義和, 亀井謙一郎, 土屋智由, 田畑修
2. 発表標題 Gut-Liver on a Chip With Controllable Flow Perfusion via Multilayered Microfluidic Device
3. 学会等名 第38回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム
4. 発表年 2021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	亀井 謙一郎 (Kamei Ken-ichiro) (00588262)	京都大学・高等研究院・准教授 (14301)	
研究分担者	田畑 修 (Tabata Osamu) (20288624)	京都先端科学大学・工学部・教授 (34303)	

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