

平成 29 年 5 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26286031

研究課題名(和文) マイクロ・ナノ技術を駆使する組織レベルでの細胞機能制御

研究課題名(英文) Control of cell functions at the tissue level using micro/nanotechnologies

研究代表者

梶 弘和 (Kaji, Hirokazu)

東北大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：70431525

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：マイクロ流体デバイスや自己支持性高分子ナノ薄膜などのマイクロ・ナノ技術を眼科領域に適用し、眼底組織を模倣したオーガニックチップデバイスの開発と、その解析で得られる組織レベルでの細胞機能に関する知見を基盤に細胞デリバリー療法の実現を目指した。網膜色素上皮(RPE)細胞等の神経支持細胞を3次元マイクロ流路デバイス内に配置・培養して、眼底組織機能を再構成し、細胞周囲環境の変化に対する組織レベルでの細胞応答を解析した。また、オーガニックチップデバイスでの検討結果を、自己支持性高分子ナノ薄膜上で培養するRPE細胞の組織機能制御技術に還元し、狭小な網膜下に細胞をデリバリーできる手法を検討した。

研究成果の概要(英文)：Applying micro/nanotechnologies including microfluidic devices and polymeric nanosheets to the ophthalmologic field, an organ on a chip that mimics the ocular fundus was developed. Also, based on findings on cell functions at the tissue level obtained by the analysis of the organ on a chip, cell delivery therapy was investigated. In order to recapitulate the ocular fundus functions, neural supporting cells such as retinal pigment epithelial (RPE) cells were cultured within a three-dimensional microfluidic device, and cell responses at the tissue level to changes in the microenvironment were analyzed. Also, the obtained results were applied to control the tissue functions of RPE cells cultured on the polymeric nanosheets, which was extended to a method to deliver an RPE sheet into the subretinal space.

研究分野：バイオ工学

キーワード：ナノマイクロバイオシステム

1. 研究開始当初の背景

生体機能に近いヒト組織・臓器モデルの開発は、疾患研究や創薬プロセスにおいて非常に重要である。バイオマテリアルやマイクロ流体技術、細胞組織工学の進展により、生体組織・臓器の機能を模倣した新しい3次元培養モデル (Organ-on-a-Chip、オーガンチップデバイス) の開発が盛んに行われている。しかしながら、現在検討されている培養モデルのほとんどが、肺、肝、腸などの消化呼吸器系を対象としており、眼などの特殊感覚器系に関する報告例はほとんど無い。

日本での失明原因の上位は新生血管が出現する糖尿病網膜症や加齢黄斑変性 (AMD)、眼圧以外にも複雑な要因がある緑内障、治療法の存在しない網膜色素変性などがある。糖尿病網膜症や AMD など新生血管の出現は病態として重要であるが、これらの疾患の背景は複雑である。新しい薬剤や治療法の実現には、眼疾患の病態メカニズムを正確に理解することが必須であり、複雑で慢性的な病態を簡単に模倣できる培養モデルが極めて有用である。

一方で、難治性網膜疾患に対して行われる薬剤療法は、基本的に症状の進行遅延を目的としたものであり、自己再生能を有さない網膜組織の疾患の根本的治療策としては、細胞移植が必要となる。近年では、iPS 細胞から作製した RPE 細胞シートを患部に移植する試みも検討されているが、狭小な網膜下に低侵襲かつ効率的に細胞シートをデリバリーする手法の確立が課題である。

2. 研究の目的

マイクロ流体デバイスや自己支持性高分子ナノ薄膜などのマイクロ・ナノ技術を眼科領域に適用し、眼底組織を模倣したオーガンチップデバイスの開発と、その解析で得られる組織レベルでの細胞機能に関する知見を基盤に革新的な細胞デリバリー療法の実現を目指す。網膜色素上皮 (RPE) 細胞等の神経支持細胞を3次元マイクロ流路デバイス内に配置・培養して、眼底組織機能を再構成し、細胞周囲環境の変化に対する組織レベルでの細胞応答を解析する。また、オーガンチップデバイスでの検討結果は、自己支持性高分子ナノ薄膜上で培養する RPE 細胞の組織機能制御技術に還元し、狭小な網膜下に細胞をデリバリーできる手法に発展させる。

3. 研究の方法

(1)眼底組織を模倣するオーガンチップデバイスと(2)自己支持性高分子ナノ薄膜を用いる細胞デリバリーを相互に関連付けながら研究を遂行した。(1)では、眼底構造を模して網膜色素上皮 (RPE) 細胞と血管内皮細胞 (HUVEC) を3次元マイクロ流路デバイス内で共培養して相互作用評価を行った。また、バルジ試験機構による力学刺激による影響も検討した。(2)では、各種医用高分子から成

る自己支持性ナノ薄膜の調製法と物性を検討した後、ナノ薄膜上で RPE 細胞の挙動制御、シリンジ操作による細胞担持ナノ薄膜の安定性評価を行った。さらに、動物モデルを用いて、細胞担持ナノ薄膜の in vivo 機能評価を行った。

4. 研究成果

(1)に関しては、ポラス膜で上層流路と下層流路が隔てられた2層式の流路デバイスを作製し、細胞導入や灌流操作等が問題なく行えることを確認した。さらに、血液内に網膜保護作用のある液性因子の存在が疑われていることから、培地に加え、血漿、全血の灌流を検討したところ、血漿であれば、24時間以上マイクロ流路内を灌流させることができることがわかった。ポラス膜の上下に RPE 細胞と HUVEC をそれぞれ培養し、HUVEC の遊走性、および RPE 層の崩壊度を調査した。コントロール条件下でも HUVEC が RPE 細胞側に遊走し、当該領域での RPE 層の崩壊が観察されたが、RPE 細胞に低グルコース負荷を与えると、RPE 細胞側に遊走する HUVEC 数が増加し、対応して RPE 層の崩壊面積も増加した。さらに、低グルコース負荷に加えて CoCl₂ による擬似低酸素負荷を与えると、両指標ともさらなる増加が観察された。これは、低グルコース負荷、擬似低酸素負荷に対して RPE 細胞が応答して血管内皮成長因子 (VEGF) の分泌量が上昇し、それに対応して HUVEC が RPE 細胞側に遊走して RPE 層を崩壊させたと考えられる。今後、3次元培養した HUVEC を用いることで、脈絡膜新生血管モデルへの展開が期待できる。また、将来的にマイクロ流路デバイスに組み込む細胞への力学刺激負荷機構として、バルジ試験機構を検討した。ポリスチレン等の薄膜とそれに圧力を負荷する流路構造からなるデバイスを作製し、薄膜に圧を負荷することで薄膜を変形させた。モノレイヤー組織を形成した RPE 細胞に刺激を負荷したところ、負荷前に比べ、単位面積当たりの細胞数が減少し、個々の細胞面積が増加していることがわかった。また、刺激負荷後には、VEGF の分泌量が減少した。加齢黄斑変性等の網膜疾患においては、RPE 細胞が扁平、肥大化することが知られているが、今回得られた結果は、力学環境の変化が RPE 細胞の肥大化を誘発する一要因であることを示唆している。

(2)に関しては、スピンコートとスタンプ法あるいはステンシル法を組み合わせることで、数百マイクロからミリメートル径のナノ薄膜を作製することができた。ナノ薄膜の視認性向上のために、磁性微粒子を混合させたナノ薄膜も作製したが、磁性微粒子の有無で平均膜厚に変化はほとんど見られなかった。また、ナノ薄膜直径の半分の径の注射針等の細管でナノ薄膜の吸引・射出が可能であり、射出後もナノ薄膜が元の形状に戻ることを

確認した。細胞担持ナノ薄膜の回収法に関しては、チオール類の自己組織化単分子膜 (SAM) の利用を検討した。金基板上に L-システインの SAM を形成させた金基板上に乳酸・グリコール酸共重合体 (PLGA) のナノ薄膜を張り付け、その上で細胞を培養した。金電極に還元電位を印加し、金表面から SAM を脱離させると、わずかな水流で細胞担持ナノ薄膜が基板から剥離した。水溶性の犠牲層を利用した方法では細胞担持ナノ薄膜を回収するタイミングを制御することに課題があったが、今回開発した手法で細胞担持ナノ薄膜を必要に応じて回収することが可能になった。さらに、電極基板にポラス膜を利用することで、センチメートルレベルの細胞担持ナノ薄膜を 1 分程度で電極基板から脱着可能なことを示した。さらに、回収した RPE 細胞担持ナノ薄膜のラット眼球内への送達を検討したところ、キャピラリーニードルで網膜下に射出することで、当該領域で展開していることが確認された。今後、病態モデル動物を用いた治療効果の検証が期待される。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 19 件)

(1)Taro Kondo, Zhaleh Kashkouli Nezhad, Jin Suzuki, Nobuhiro Nagai, Matsuhiko Nishizawa, Toshiaki Abe, Hirokazu Kaji, “A self-deploying drug release device using polymeric films” J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater. (Epub ahead of print, 2017). 査読有

doi:10.1002/jbm.b.33887

(2)Jin Suzuki, Nobuhiro Nagai, Matsuhiko Nishizawa, Toshiaki Abe, Hirokazu Kaji, “Electrochemical manipulation of cell populations supported by biodegradable polymeric nanosheets for cell transplantation therapy” Biomater. Sci. 5, 216-222 (2017). 査読有

doi:10.1039/c6bm00852f

(3)Serge Ostrovidov, Samad Ahadian, Javier Ramon-Azcon, Vahid Hosseini, Toshinori Fujie, S. Prakash Parthiban, Hitoshi Shiku, Tomokazu Matsue, Hirokazu Kaji, Murugan Ramalingam, Hojae Bae, Ali Khademhosseini, “Three-dimensional co-culture of C2C12/PC12 cells improves skeletal muscle tissue formation and function” J. Tissue Eng. Regen. Med. 11, 582-595 (2017). 査読有

doi:10.1002/term.1956

(4)Nobuhiro Nagai, Eri Koyanagi, Yasuko Izumida, Junjun Liu, Aya Katsuyama, Hirokazu Kaji, Matsuhiko Nishizawa, Noriko Osumi, Mineo Kondo, Hiroko

Terasaki, Yukihiro Mashima, Toru Nakazawa, Toshiaki Abe, “Long-term protection of genetically-ablated rabbit retinal degeneration by sustained transscleral unoprostone delivery” Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 57, 6527-6538 (2016). 査読有

doi:10.1167/iovs.16-20453

(5)Kuniaki Nagamine, Shun Chihara, Hiroyuki Kai, Hirokazu Kaji, Matsuhiko Nishizawa, “Totally shape-conformable electrode/hydrogel composite for on-skin electrophysiological measurements” Sens. Actuator B-Chem. 237, 49-53 (2016). 査読有

doi:10.1016/j.snb.2016.06.076

(6)Nobuhiro Nagai, Satoru Iwata, Hirokazu Kaji, Kaori Sampei, Yuki Katsukura, Hideyuki Onami, Matsuhiko Nishizawa, Toru Nakazawa, Yukihiro Mashima, Toshiaki Abe, “Protective effects of sustained unoprostone delivery against retinal degeneration in S334ter rhodopsin mutant rats” J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater. 104, 1730-1737 (2016). 査読有

doi:10.1002/jbm.b.33522

(7)Yuina Abe, Kuniaki Nagamine, Mayu Nakabayashi, Hiroyuki Kai, Hirokazu Kaji, Takeshi Yamauchi, Kenshi Yamasaki, Matsuhiko Nishizawa, “Minimally-invasive transepidermal potentiometry with microneedle salt bridge” Biomed. Microdevices 18, 55 (2016). 査読有

doi:10.1007/s10544-016-0080-0

(8)Zhaleh Kashkouli Nezhad, Nobuhiro Nagai, Kotaro Yamamoto, Hirokazu Kaji, Matsuhiko Nishizawa, Hideyuki Saya, Toru Nakazawa, Toshiaki Abe, “Application of clotrimazole via a novel controlled release device provides potent retinal protection” J. Mater. Sci. Mater. Med. 26, 230 (2015). 査読有

doi:10.1007/s10856-015-5561-9

(9)Kuniaki Nagamine, Yuina Abe, Hiroyuki Kai, Hirokazu Kaji, Matsuhiko Nishizawa, “Highly stretchable cell-cultured hydrogel sheet” RSC Advances 5, 66334-66338 (2015). 査読有

doi:10.1039/c5ra11059a

(10)Kuniaki Nagamine, Takuya Hirata, Kohei Okamoto, Yuina Abe, Hirokazu Kaji, Matsuhiko Nishizawa, “Portable micropatterns of neuronal cells supported by thin hydrogel films” ACS Biomater. Sci. Eng. 1, 329-334 (2015). 査読有

doi:10.1021/acsbiomaterials.5b00020

(11)Vahid Hosseini, Philip Kollmannsberger, Samad Ahadian, Serge Ostrovidov, Hirokazu Kaji, Viola Vogel, Ali

Khademhosseini, "Fiber-assisted molding (FAM) of surfaces with tunable curvature to guide cell alignment and complex tissue architecture" *Small* 10, 4851-4857 (2014). 査読有
doi:10.1002/sml.201400263

(12) Masato Sasaki, Bijoy Chandapillai Karikkineth, Kuniaki Nagamine, Hirokazu Kaji, Keiichi Torimitsu, Matsuhiko Nishizawa, "Highly conductive stretchable and biocompatible electrode-hydrogel hybrids for advanced tissue engineering" *Adv. Healthcare Mater.* 3, 1919-1927 (2014). 査読有
doi:10.1002/adhm.201400209

(13) Nobuhiro Nagai, Hirokazu Kaji, Hideyuki Onami, Yuki Katsukura, Yumi Ishikawa, Zhaleh Kashkouli Nezhad, Kaori Sampei, Satoru Iwata, Shuntaro Ito, Matsuhiko Nishizawa, Toru Nakazawa, Noriko Osumi, Yukihiko Mashima, Toshiaki Abe, "A platform for controlled dual-drug delivery to the retina: protective effects against light-induced retinal damage in rats" *Adv. Healthcare Mater.* 3, 1555-1560 (2014). 査読有
doi:10.1002/adhm.201400114

(14) Kuniaki Nagamine, Kohei Okamoto, Hirokazu Kaji, Matsuhiko Nishizawa, "Bonding of synthetic hydrogels with fibrin as the glue to engineer hydrogel-based biodevices" *J. Biosci. Bioeng.* 118, 94-97 (2014). 査読有
doi:10.1016/j.jbiosc.2013.12.024

(15) Samad Ahadian, Javier Ramón-Azcón, Haixin Chang, Xiaobin Liang, Hirokazu Kaji, Hitoshi Shiku, Ken Nakajima, Murugan Ramalingam, Hongkai Wu, Tomokazu Matsue, Ali Khademhosseini, "Electrically regulated differentiation of skeletal muscle cells on ultrathin graphene-based films" *RSC Advances* 4, 9534-9541 (2014). 査読有
doi:10.1039/C3RA46218H

(16) Kuniaki Nagamine, Kohei Okamoto, Shingo Otani, Hirokazu Kaji, Makoto Kanzaki, Matsuhiko Nishizawa, "Hydrogel-based bioassay sheets for in vitro evaluation of contraction-dependent metabolic regulation in skeletal muscle cells" *Biomater. Sci.* 2, 252-256 (2014). 査読有
doi:10.1039/C3BM60179J

(17) Serge Ostrovidov, Vahid Hosseini, Samad Ahadian, Toshinori Fujie, S. Prakash Parthiban, Murugan Ramalingam, Hojae Bae, Hirokazu Kaji, Ali Khademhosseini, "Skeletal muscle tissue engineering: Methods to form skeletal myotubes and their applications" *Tissue*

Eng. B 20, 403-436 (2014). 査読有
doi:10.1089/ten.TEB.2013.0534

(18) Toshinori Fujie, Yoshihiro Mori, Shuntaro Ito, Matsuhiko Nishizawa, Hojae Bae, Nobuhiro Nagai, Hideyuki Onami, Toshiaki Abe, Ali Khademhosseini, Hirokazu Kaji, "Micropatterned polymeric nanosheets for local delivery of an engineered epithelial monolayer" *Adv. Mater.* 26, 1699-1705 (2014). (Featured in *Global Medical Discovery*, June 27, 2014). 査読有
doi:10.1002/adma.201304183

(19) Nobuhiro Nagai, Hirokazu Kaji, Hideyuki Onami, Yumi Ishikawa, Matsuhiko Nishizawa, Noriko Osumi, Toru Nakazawa, Toshiaki Abe, "A polymeric device for controlled transscleral multi-drug delivery to the posterior segment of the eye" *Acta Biomater.* 10, 680-687 (2014). 査読有
doi:10.1016/j.actbio.2013.11.004

〔学会発表〕(計 51 件)

(1) 梶 弘和, "マイクロ・ナノ技術の開発と眼科領域における医工連携", みちのく分析科学シンポジウム 2016, 東北大学, 仙台, 2016 年 10 月 22 日

(2) Li-Jiun Chen, Nobuhiro Nagai, Matsuhiko Nishizawa, Toshiaki Abe, Hirokazu Kaji, "In vitro angiogenesis: co-culture model of the retina in microfluidic devices" *PRiME 2016*, Honolulu, Hawaii, USA, Oct. 2-7, 2016.

(3) Jin Suzuki, Taro Kondo, Nobuhiro Nagai, Matsuhiko Nishizawa, Toshiaki Abe, Hirokazu Kaji, "Electrochemical manipulation of living cells supported by polymeric nanosheets" *PRiME 2016*, Honolulu, Hawaii, USA, Oct. 2-7, 2016.

(4) 梶 弘和, "高分子デバイスを用いる薬剤・細胞デリバリー", 日本バイオマテリアル学会東北地域講演会, 東北大学, 仙台, 2016 年 9 月 26 日

(5) Hirokazu Kaji, Jin Suzuki, Matsuhiko Nishizawa, Nobuhiro Nagai, Toshiaki Abe, "Injectable polymeric nanosheets for subretinal cell delivery" *IEEE NANO 2016*, Sendai, Japan, Aug. 22-25, 2016.

(6) Hirokazu Kaji, Taro Kondo, Jin Suzuki, Nobuhiro Nagai, Toshiaki Abe, "Cell delivery system using injectable polymeric films" *10th World Biomaterials Congress*, Montreal, Canada, May 17-22, 2016.

(7) Li-Jiun Chen, Shunich Tsunajima, Matsuhiko Nishizawa, Nobuhiro Nagai, Toshiaki Abe, Hirokazu Kaji, "Microfluidic cell culture model of the ocular fundus" *10th World Biomaterials Congress*, Montreal, Canada, May 17-22, 2016.

(8)Taro Kondo, Zhaleh Kashkouli Nezhad, Li-Jiun Chen, Jin Suzuki, Nobuhiro Nagai, Matsuhiko Nishizawa, Toshiaki Abe, Hirokazu Kaji, “Development of self-deployment and drug release polymeric film device” 10th World Biomaterials Congress, Montreal, Canada, May 17-22, 2016.

(9)梶 弘和 (受賞講演), “マイクロ・ナノ技術を用いた細胞操作と医工領域への展開” 化学とマイクロ・ナノシステム学会第 33 回研究会, 東京大学, 東京, 2016 年 4 月 25, 26 日

(10)鈴木 仁, 近藤太郎, 永井展祐, 西澤松彦, 阿部俊明, 梶 弘和, “細胞担持高分子ナノ薄膜の電気化学的マニピュレーション” 化学とマイクロ・ナノシステム学会第 33 回研究会, 東京大学, 東京, 2016 年 4 月 25, 26 日

(11)Hirokazu Kaji (Invited), “Cell and drug delivery systems for retinal diseases” EMN Meeting on Biomaterials, Phuket, Thailand, April 4-7, 2016.

(12)Hirokazu Kaji (Invited), “Polymeric thin films for cell and drug delivery” IEEE-NANOMED 2015, Honolulu, Hawaii, USA, Nov. 15-18, 2015.

(13)Hirokazu Kaji, Taro Kondo, Nobuhiro Nagai, Toshiaki Abe, “Injectable ultrathin polymeric films for subretinal cell delivery” 2015 BMES Annual Meeting, Tampa, Florida, USA, Oct. 7-10, 2015.

(14)Hirokazu Kaji, Taro Kondo, Yoshihiro Mori, Nobuhiro Nagai, Toshiaki Abe, “Injectable polymeric nanosheets for subretinal cell delivery” 4th TERMIS World Congress, Boston, MA, USA, Sep. 8-11, 2015.

(15)Hirokazu Kaji (Plenary lecture), “Cell manipulation based on micro/nanotechnologies and biomedical application” 7th International Symposium on Microchemistry and Microsystems (ISMM), Kyoto, Japan, June 8-10, 2015.

(16)Li-Liun Chen, Shunichi Tsunajima, Kuniaki Nagamine, Matsuhiko Nishizawa, Nobuhiro Nagai, Toshiaki Abe, Hirokazu Kaji, “A microfluidic cell culture model of the ocular fundus” 7th International Symposium on Microchemistry and Microsystems (ISMM), Kyoto, Japan, June 8-10, 2015.

(17)Hirokazu Kaji, Yoshihiro Mori, Toshinori Fujie, Nobuhiro Nagai, Toshiaki Abe, “Subretinal injection of micropatterned nanosheets for effective cell delivery” 2015 Annual Meeting of the Society For Biomaterials, Charlotte, NC, USA, Apr. 15-18, 2015.

(18)梶 弘和 (招待講演), “マイクロ・ナノ技術を用いた細胞操作と医工領域への展開” 電

気化学会第 82 回大会, 横浜国立大学, 横浜, 2015 年 3 月 15 ~ 17 日

(19)森 好弘, 藤枝俊宣, 永井展裕, 西澤松彦, 阿部俊明, 梶 弘和, “ラット眼球網膜下への細胞担持ナノシートデリバリー” 第 36 回日本バイオマテリアル学会大会, タワーホール船堀, 船堀, 2014 年 11 月 17, 18 日 (ハイライト講演に選定)

(20)Hirokazu Kaji, Shuntaro Ito, Kuniaki Nagamine, Matsuhiko Nishizawa, Nobuhiro Nagai, Toshiaki Abe, “Characterization of retinal pigment epithelial cells and endothelial cells within a microfluidic device towards a retina on a chip” MicroTAS 2014, San Antonio, TX, USA, Oct. 26-30, 2014.

(21)Hirokazu Kaji, Shuntaro Ito, Kuniaki Nagamine, Matsuhiko Nishizawa, Nobuhiro Nagai, Toshiaki Abe, “Development of a cell-based model of the ocular fundus within a microfluidic device” 2014 BMES Annual Meeting, San Antonio, Texas, USA, Oct. 22-25, 2014.

(22)網嶋俊一, 森 好弘, 藤枝俊宣, 永井展裕, 西澤松彦, 阿部俊明, 梶 弘和, “圧力負荷機構を用いた上皮細胞の力学的評価システムの開発” 化学とマイクロ・ナノシステム学会第 30 回研究会, 北海道大学, 札幌, 2014 年 10 月 2, 3 日 (ポスター受賞)

(23)森 好弘, 藤枝俊宣, 永井展裕, 西澤松彦, 阿部俊明, 梶 弘和, “ナノシートを用いる眼内細胞送達システムの開発” 第 30 回日本 DDS 学会学術集会, 慶應義塾大学, 東京, 2014 年 7 月 30, 31 日

(24)Hirokazu Kaji, Toshinori Fujie, Nobuhiro Nagai, Toshiaki Abe, “Local delivery of an engineered epithelial monolayer by micropatterned polymeric Nanosheets” ARVO 2014 Annual Meeting, Orland, Florida, USA, May 4-8, 2014 (Selected as a “Hot Topic” awarded to less than 3% of all papers).

{ 図書 } (計 5 件)

(1)Nobuhiro Nagai, Hirokazu Kaji, Matsuhiko Nishizawa, Toru Nakazawa, Toshiaki Abe, “Transscleral controlled delivery of geranylgeranylacetone using a polymeric device protects rat retina against light injury” In Retinal Degenerative Diseases, C. B. Rickman, M. M. LaVail, R. E. Anderson, C. Grimm, J. G. Hollyfield, J. D. Ash, Eds. (Springer, 2016), pp. 471-477.

(2)Samad Ahadian, Serge Ostrovidov, Toshinori Fujie, Selvakumar Prakash Parthiban, Hirokazu Kaji, Kaarunya Sampathkumar, Murugan Ramalingam, Ali Khademhosseini, “Microfabrication and nanofabrication techniques”, In Stem Cell

Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences, A. Vishwakarma, P. Sharpe, S. Shi, M. Ramalingam, Eds. (Elsevier Publishing, 2015), pp. 207-217.

(3)Toshiaki Abe, Yumi Tokita-Ishikawa, Hideyuki Onami, Yuki Katsukura, Hirokazu Kaji, Matsuhiko Nishizawa, Nobuhiro Nagai, "Intrascleral transplantation of a collagen sheet with cultured brain-derived neurotrophic factor expressing cells partially rescues the retina from damage due to acute high intraocular pressure" In Retinal Degenerative Diseases, J. D. Ash, C. Grimm, J. G. Hollyfield, R. E. Anderson, M. M. LaVail, C. B. Rickman, Eds. (Springer, 2014), pp. 837-843.

(4)Toshinori Fujie, Serge Ostrovidov, Samad Ahadian, S. Prakash Parthiban, Ali Khademhosseini, Hirokazu Kaji, "Bioinspired Muscle Tissue Devices" In Handbook of Biomimetics and Bioinspiration: 3 Volume Set, E. Jabbari, A. Khademhosseini, L. P. Lee, D.-H. Kim, A. Ghaemmaghami Eds. (World Scientific Publishing, 2014), pp. 969-984.

(5)Seila Selimovic, Hirokazu Kaji, Hojae Bae, Ali Khademhosseini, "Microfluidic systems for controlling stem cell microenvironments" In Microfluidic Cell Culture Systems, 2nd Edition, J. T. Borenstein, C. J. Bettinger, S. L. Tao, Eds. (Elsevier Publishing, 2014), pp. 175-203.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 5 件)

(1)名称：細胞・薄膜複合体の製造技術
発明者：梶 弘和，鈴木 仁，永井展裕，阿部俊明

権利者：国立大学法人東北大学

種類：特許

番号：特願 2016-086455

出願年月日：2016 年 4 月 22 日

国内外の別：国内

(2)名称：形状制御されたナノシート及びその製造方法

発明者：岩瀬英治，新保創太，武岡真司，藤枝俊宣，梶 弘和，阿部俊明

権利者：国立大学法人東北大学

種類：特許

番号：PCT/JP2016/56706

出願年月日：2016 年 3 月 4 日

国内外の別：海外

(3)名称：細胞移植治療用の皮下埋め込みデバイス

発明者：阿部俊明，永井展裕，山田慎二，後藤昌史，猪村 梢，梶 弘和

権利者：国立大学法人東北大学

種類：特許

番号：特願 2015-218456

出願年月日：2015 年 11 月 6 日

国内外の別：国内

(4)名称：薬剤徐放デバイス

発明者：梶 弘和，近藤太郎，ジャレ カシユクリ，ネジャド，永井展裕，阿部俊明

権利者：国立大学法人東北大学

種類：特許

番号：特願 2015-110747

出願年月日：2015 年 5 月 29 日

国内外の別：国内

(5)名称：細胞担持パターン化ナノ薄膜

発明者：梶 弘和，藤枝俊宣，森 好弘，西澤松彦，阿部俊明，永井展裕

権利者：国立大学法人東北大学

種類：特許

番号：PCT/JP2014/67852

出願年月日：2014 年 6 月 27 日

国内外の別：海外

取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

6. 研究組織

(1)研究代表者

梶 弘和 (KAJI, HIROKAZU)

東北大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：70431525

(2)研究分担者

阿部 俊明 (ABE, TOSHIAKI)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：90191858

藤枝 俊宣 (FUJIE, TOSHINORI)

早稲田大学・高等研究所・講師

研究者番号：70538735

岩瀬 英治 (IWASE, EIJI)

早稲田大学・理工学術院・准教授

研究者番号：70436559