

領域略称名：バイオアセンブラ
領域番号：2305

平成28年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「超高速バイオアセンブラ」

平成23年度～平成27年度

平成28年6月

領域代表者 大阪大学・基礎工学研究科・教授・新井 健生

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	7
2. 研究領域の設定目的の達成度	9
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	12
4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況	13
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	15
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	18
7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況	23
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	25
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	29
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	30
11. 総括班評価者による評価	31

研究組織 (総括：総括班, 計画：総括班以外の計画研究, 公募：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総括	23106001 総括	平成23年度～ 平成27年度	新井 健生	大阪大学・基礎工学研究科・教授	10
A01 計画	23106002 超高速操作による細胞計測と自律誘導モニタリング	平成23年度～ 平成27年度	新井 史人	名古屋大学・工学研究科・教授	3
A01 計画	23106003 超高速細胞システム特性計測	平成23年度～ 平成27年度	金子 真	大阪大学・工学研究科・教授	3
A01 計画	23106004 循環極少数細胞を標的とする閉鎖系高速細胞解析分離装置の開発	平成23年度～ 平成27年度	中内 啓光	東京大学・医科学研究所・教授	2
A02 計画	23106005 超高速微細操作技術を用いた3次元細胞システム構築	平成23年度～ 平成27年度	新井 健生	大阪大学・基礎工学研究科・教授	7
A02 計画	23106006 ナノスケール超高速細胞選別・操作に基づく3次元細胞システムの超高速アセンブリ	平成23年度～ 平成27年度	福田 敏男	名城大学・理工学部・教授	2
A02 計画	23106007 フルイディクスを駆使する高速細胞アセンブリ	平成23年度～ 平成27年度	関 実	千葉大学・工学研究科・教授	2
A02 計画	23106008 MEMSを利用した細胞の3次元組織構築	平成23年度～ 平成27年度	竹内 昌治	東京大学・生産技術研究所・教授	5
A03 計画	23106009 肝臓等複雑化組織の構築と機能解明	平成23年度～ 平成27年度	大和 雅之	東京女子医科大学・先端生命科学研究科・教授	6
A03 計画	23106010 骨ミネラルリゼーションプロセスの解明と硬組織構築	平成23年度～ 平成27年度	鈴木 治	東北大学・歯学研究科・教授	3
計画研究 計 10 件					

A01 公募	24106501 原子間力顕微鏡による 超高速細胞レオロジー 分離技術の子間力開発	平成24年度～ 平成25年度	岡嶋 孝治	北海道大学・情報科学研究科・教授	2
A01 公募	24106509 細胞アクティブセンシ ングのための実時間マ イクロ PIV システム	平成24年度～ 平成25年度	石井 抱	広島大学・工学研究院・教授	1
A01 公募	24106511 超高速細胞配列化と 高スループット細胞分 化スクリーニング	平成24年度～ 平成25年度	安川 智之	兵庫県立大学・物質理学研究科・准 教授	1
A01 公募	26106701 原子間力顕微鏡による 生体組織力学物性のそ の場分離計測技術の開 発	平成26年度～ 平成27年度	岡嶋 孝治	北海道大学・情報科学研究科・教授	2
A01 公募	26106708 ラベルフリー超高速幹 細胞 4D センシング・マ ニピレーションデバ イスの開発	平成26年度～ 平成27年度	武居 昌宏	千葉大学・工学研究科・教授	2
A01 公募	26106715 ニューロン遊走におけ る核レオロジー解析と 脳皮質 3 次元細胞構築 への展開	平成26年度～ 平成27年度	梅嶋 宏樹	京都大学・物質・細胞統合システム拠 点・研究員	4
A01 公募	26106723 細胞膜表面抗原の免疫 ラベルと誘電現象に基 づく稀少細胞の分離回 収	平成26年度～ 平成27年度	安川 智之	兵庫県立大学・物質理学研究科・准 教授	1
A01 公募	26106724 生態環境を模倣するマ イクロカプセル培養技 術と高速カプセルソー ティング技術の開発	平成26年度～ 平成27年度	鈴木 郁郎	東北工業大学・工学研究科・准教授	1
A02 公募	24106503 がん細胞浸潤の 4 次元 解析に関する研究	平成24年度～ 平成25年度	松井 裕史	筑波大学・医学・医療系・講師	1

A02 公募	24106504 血管構造の高速モールドイングによる三次元骨組織の構築	平成24年度～ 平成25年度	福田 淳二	横浜国立大学・工学研究院・准教授	1
A02 公募	24106505 細胞環境の動的制御手法の確立と3次元細胞システム構築への展開	平成24年度～ 平成25年度	吉川 洋史	埼玉大学・理学部・助教	1
A02 公募	24106512 三次元組織光造形法の開発	平成24年度～ 平成25年度	杉浦 慎治	産業技術総合研究所・幹細胞工学研究センター・主任研究員	4
A02 公募	26106702 ゲル基質の軟らかさと粘性を利用した上皮シートの3次元組織構築	平成26年度	芳賀 永	北海道大学・先端生命科学研究院・教授	1
A02 公募	26106703 マルチチャネルカラーゲンゲルを用いた巨大再生組織の高速構築システムの開発	平成26年度～ 平成27年度	古澤 和也	北海道大学・先端生命科学研究院・助教	1
A02 公募	26106705 酸化ストレスによって引き起こされる細胞システムの形態変化解析とその問題解決	平成26年度～ 平成27年度	池田 豊	筑波大学・数理物質科学研究科・研究員	1
A02 公募	26106709 免疫抑制剤の不要な移植を目指した患者由来細胞と臍島の3次元複合体の創製	平成26年度～ 平成27年度	寺村 裕治	東京大学・工学系研究科・特任准教授	1
A02 公募	26106719 磁気細胞操作技術による高速3次元細胞システム構築	平成26年度～ 平成27年度	井藤 彰	九州大学・工学研究院・准教授	1
A03 公募	24106502 3次元形態形成過程における細胞基質間および細胞細胞間の力学場測定	平成24年度～ 平成25年度	水谷 武臣	北海道大学・先端生命科学研究院・助教	1

A03 公募	24106506 Organ-Explant-Chip におけるバイオニック シミュレータ	平成24年度～ 平成25年度	益田 泰輔	名古屋大学・工学研究科・助教	1
A03 公募	24106507 各種石灰化形成におけ る細胞動態の解析と それを利用した生体外 石灰化モデルの構築	平成24年度～ 平成25年度	木原 隆典	大阪大学・基礎工学研究科・助教	1
A03 公募	24106508 三次元腺（せん）組織の i n v i t r o 作製と組織形態形成に おけるメカニクス理解	平成24年度～ 平成25年度	松本 卓也	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授	3
A03 公募	24106510 ヒト臓器構成プロセス のシームレスなライブ 観察	平成24年度～ 平成25年度	武部 貴則	横浜市立大学・医学研究科・助手	3
A03 公募	26106704 細胞アセンブルに向け た力学場計測	平成26年度～ 平成27年度	水谷 武臣	北海道大学・先端生命科学研究院・ 助教	1
A03 公募	26106711 大脳組織修復をめざす ニューロン・グリア・ 血管内皮細胞の生体外 三次元構築	平成26年度～ 平成27年度	味岡 逸樹	東京医科歯科大学・脳統合機能研究 センター・准教授	1
A03 公募	26106720 顎関節の器官構築に向 けた3次元器官培養法 の開発	平成26年度～ 平成27年度	高橋 一郎	九州大学・歯学研究院・教授	1
A03 公募	26106725 マウス皮膚再構成モデ ルにおける上皮-間葉 細胞のクロストークと 組織幹細胞の機能	平成26年度～ 平成27年度	片岡 健	岡山理科大学・理学部臨床生命科学 科・准教授	1
B01 公募	26106710 マイクロメッシュを用 いた層状細胞構造の構 築と機能発現およびそ の計測	平成26年度～ 平成27年度	鷺津 正夫	東京大学・工学系研究科・教授	2

B01 公募	26106712 血管構造の高速モールドイングによるヒトiPS細胞を用いた肝組織構築	平成26年度～ 平成27年度	福田 淳二	横浜国立大学・工学研究院・准教授	1
B01 公募	26106713 心筋組織、人工リンパ節の3次元アセンブリ	平成26年度～ 平成27年度	中村 真人	富山大学・大学院理工学研究部(工学)・教授	1
B01 公募	26106714 繋ぐ技術で拓く弾性型血管の創生とバイオニックシミュレータ	平成26年度～ 平成27年度	益田 泰輔	名古屋大学・工学研究科・助教	2
B01 公募	26106717 インクジェット LbL 法による多機能性3次元皮膚モデルの高速構築と複合的機能発現	平成26年度～ 平成27年度	松崎 典弥	大阪大学・工学研究科・准教授	2
B01 公募	26106718 3次元外分泌腺組織のin vitro作製と生体組織度評価システムの構築	平成26年度～ 平成27年度	松本 卓也	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授	3
B01 公募	26106721 ヒト iPS 細胞由来機能性臓器の試験管内誘導へ向けた集学的アプローチ	平成26年度～ 平成27年度	武部 貴則	横浜市立大学・医学研究科・准教授 シンシナティール大学小児病院 消化器部門	3
B01 公募	26106722 薬物代謝のリアルタイム評価を可能とするマイクロ構造を備えた肝組織の作製	平成26年度～ 平成27年度	小島 伸彦	横浜市立大学・生命ナノシステム科学研究科・准教授	1
B01 公募	26106726 光分解造形法による灌流可能な血管ネットワークを有する3次元組織体の構築	平成26年度～ 平成27年度	杉浦 慎治	産業技術総合研究所・創薬基盤研究部門・主任研究員	5
公募研究 計 35 件					

1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

【我が国の学術水準の向上・強化】

本研究の目的は、「生体から取り出した細胞から目的の細胞を高速に計測分離し、それらを基盤構造（マトリクス）や血管を含む統制された3次元細胞システムに形成し、組織として機能させるための画期的な方法論（バイオアセンブラ）を創出すること、さらに一つの応用として、次世代培養技術を確立し再生医療に役立てること」である。本研究は、in vitro 環境場における3次元細胞システムの創生が世界初であること、その創生をマイクロ・ナノ超高速計測制御の方法論を進展させることにより実現すること、の両面で極めて革新的であり、我が国の理工学、医学の学術水準を大幅に向上・強化させることを目的とする。

このような目的を達成するため、(1)有用な細胞を超高速に選りすぐる「細胞の特性計測・操作と応用（細胞ソート工学）」、(2)選りすぐった細胞から invitro（体外）で組織を構築する「3次元細胞システム設計論」、(3)細胞集団レベルで個々の細胞機能が協調しあい機能を発現するメカニズムを明らかにする「細胞社会学」、という一連の技術開発と創生の学理を提案し、医工学的に有用で再生治療のために移植可能な機能する人工3次元細胞システムを創生する（図1-1）。また、マイクロ・ナノ超高速計測制御では従来速度の10倍以上の高速化を目指す。

本領域研究はこれらを実現するために、マイクロ・ナノロボティクスを活用した（1）細胞の物理的特性に着目した超高速計測分離技術の開発、（2）単一細胞からロール・積層・折り紙成型等を組み合わせて3次元形状を実現する超高速細胞システム構築技術の開発により、（3）in vitro 環境で細胞の自律的機能発現を促しながら達成するという3点においてチャレンジングである。再生医療に役立つ人工3次元細胞システムを構築し、その方法論を進展させることにより、マイクロ・ナノ理工学と生命科学の進展と体系化を図る。

本領域「超高速バイオアセンブラ」の発展により、活性細胞の超高速計測分離技術、機能する3次元細胞システムの組み立て技術の体系的な方法論が確立され、3次元組織として機能発現するための増殖と分化誘導の原理が明らかにされる。ロボット工学では超高速マイクロ・ナノ計測制御という未開の領域への展開、一方、マイクロ・ナノロボティクスが生命・医学研究へ導入されることにより、3次元細胞システムの様々な特徴の理解と構築技術の確立が図られ、再生医療・診断技術が劇的に進展することが期待できる。これにより、ロボット工学・理工学、医学・薬学・生命科学で学術水準の大幅な向上と強化が実現される。

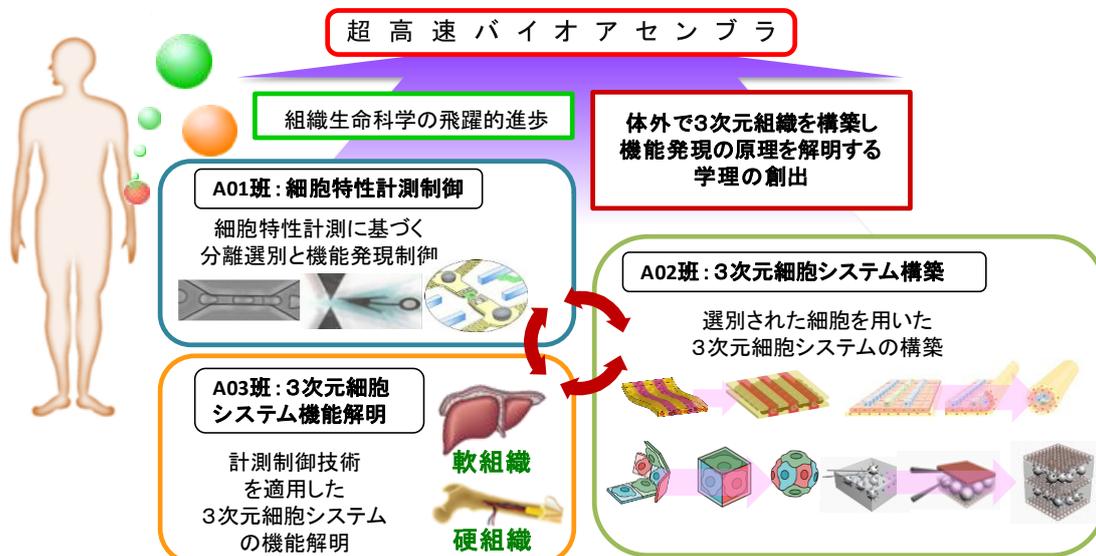


図1-1 超高速バイオアセンブラの学理の創出

【学術的背景】

近年のロボットエンジニアとバイオ・医学研究者との連携により、細胞への力学刺激と応答観察のための多くの要素技術や装置開発が成功し、細胞と環境との力学的相互作用が細胞の増殖と分化の制御に重要なことが示された。しかし、再生医療応用や生命理工学研究のモデル系として単一細胞では全く不十分であり、機能する3次元細胞システムの構築が不可欠であることが明確に認識された。さらに、in vivo 環境における様々な刺激が細胞集団・組織・臓器の形成と機能発現に必須であることが国内外で報告され始め、in vitro での細胞システム構築の阻害要因も明らかになりつつある。ロボティクス分野では、マイクロからナノスケールで様々な計測制御を行う技術が進展し、組織から細胞を扱う技術的環境も十分に整っている。このような状況のもと、本提案では、マイクロ・ナノロボティクスの分野で世界をリードする工学者、多細胞システムの構築を試み機能する組織を目指す生物化学の世界的研究者、並びに、細胞シートの多面的応用やiPS細胞を再生医療に用いることで世界に先駆けている医学研究者を結集した。これにより、バイオアセンブラの諸課題を解決し、学術的にも応用面でも大きな革新ができる体制が整った。

【研究動向の概観】

機械・制御工学と生物医学分野の融合分野の確立は、世界の目指す方向となっている。特に、サイズマッチングの良さのため、マイクロ・ナノロボティクスと細胞・生体組織制御の融合研究は急速に進みつつある。しかし、具体的医療での成果はまだない。その最も大きな理由は、3次元細胞システムを扱う**理工学的方法論の欠如**である。本提案は、細胞の特性を理解して3次元細胞システムを構築し、組織構築への原理を解明し、再生医療の基盤技術の大幅な底上げを図るという極めて明確なターゲットを持っている。それによって、理工学と生物医学の学術面でも、格段の進展を企図するものである。

【領域の取り組みと発展法】

3次元細胞システム構築と利用に関わるバイオアセンブラの革新的学術研究と開発を推進するため3つの研究グループを設定し、さらに、領域内外での共同研究を活発に推進する。

(1) 超高速マイクロ・ナノロボット技術を用いて細胞特性を計測し、3次元細胞システム形成に有用な活性細胞や希少細胞を超高速に分離する手法を開発するグループ（研究項目 A01：細胞特性計測制御）。

(2) 超高速マイクロ・ナノロボット技術を用いて活性細胞を線・面・立体形状に形成し、積層・ロール・折り紙などの手法を適用して多様な3次元細胞システムに組み立て構築する技術を開発するグループ（研究項目 A02：3次元細胞システム構築）。

(3) 再生医療に有用な3次元細胞システムの機能や構造を解明し、作製された3次元細胞システムを動物内の組織に移植して機能化を評価し再生医療を革新するグループ（研究項目 A03：3次元細胞システム機能解明）。

これらの計画研究グループと、方法論やターゲットの多様化を図るための公募研究（若手重視）の充実を図り、相互の連携・融合を促進することにより領域を発展させる。

【研究の対象】

・ **研究対象(2)** 異分野研究者の連携：マイクロ・ナノロボット工学、生物化学工学、組織創生と再生医療関連医学の3分野連携により、細胞システムの挙動を解明して組織構築への活動を誘導する「バイオアセンブラ」という新たな領域の発展を目指す。 **主に領域内の工学、バイオ、医学系の連携。**

・ **研究対象(3)** 多様な研究者による共同研究：工学・理学研究者の共同により細胞システムの3次元構造化・機能化を図るとともに、医学研究者の参加共同により3次元細胞システムの実証実験を実施して再生医療応用の妥当性を検証し、当該領域の飛躍的展開を目指す。 **広く領域外の工学、理学、医学系の連携。**

・ **研究対象(4)** 他研究領域への波及効果：細胞システムの挙動解明と3次元細胞システム構築の成果は、機械工学の底上げと生物化学の精緻化へのフィードバックとともに、再生医療・新薬開発・臨床診断分野への大きな波及効果をもたらす。 **主に産学連携を目指した共同研究。**

2. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記述してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

【領域全体の達成度】

最終目標である「体外で3次元組織を構築し機能発現の原理を解明する学理の創出」に対して、中間評価時までの期間前半では「計測特性制御、3次元細胞システム構築、及び機能解明の3つの項目間の連携を進展させ、それぞれの有望な方法論の確立」を行った。期間後半では、**研究対象(2)に対応する計画研究を中心とした領域内での工学とバイオ/医学の分野連携を図り**、細胞特性計測・分離、細胞システム組立、細胞システム観察と評価の新たな方法論を探索した。公募研究では計画研究を補完するものと同時に、3次元構築から機能発現までを一貫して示す研究も行った。その分野で目立つ超独創的、あるいは超チャレンジングな研究を推進させた。**研究対象(3)に対応して若手研究者を中心に再生医療応用を視野に入れた領域内外の異分野との連携も進展させるとともに、製薬や化学、機械など他分野への波及成果も上げることにより研究対象(4)への対応を図った。**下記表に示す通り、領域内外の多くの連携が実施され新学術領域としての大きな成果が上げられ、あわせて学理の体系化を図ることができ、100%の達成度と自己評価する。なお、各研究対象の連携における位置付けは次の通りである。**研究対象(2)：主に領域内の工学、バイオ、医学系の連携。研究対象(3)：広く領域外の工学、理学、医学系の連携。研究対象(4)：主に産学連携を旨とした共同研究。**各研究対象に該当する学術論文や特許件数、本領域の達成度の自己評価を次表に示す。

目標	領域内外の異分野・多様な研究者の連携により、バイオアセンブラの学理である「細胞の特性計測・操作と応用」、「3次元細胞システム設計論」、「細胞社会学」の確立					
達成状況	領域内外の連携による成果(連携による論文、特許件数など)					達成度
	対象(2)	対象(3)	対象(4)	連携成果総数	その他	
A01	19	18	9	46	専門書発行	100%
A02	15	12	1	28	専門書発行	100%
A03	19	50	3	72	専門書発行	100%
B01	4	41	4	49	軟・硬組織モデルの実現	100%
領域全体	57	121	17	195		100%

【A01 班：細胞特性計測制御の達成度】

計画班、公募班共にすべてのグループが領域内連携を実施し、細胞特性計測に関する様々な計測方法および、細胞を分離する手法が示され、具体的な成果をもたらした。特に研究対象(2)(3)での成果が多く班全体として当初目標を100%以上達成していると自己評価する。(班長：新井史人)

有用な細胞を超高速に選りすぐる「細胞の特性計測・操作と応用(細胞ソート工学)」の基盤確立のため、未開拓であった細胞の物理的特性の計測と超高速分離技術の開発に着手した。マイクロ・ナノロボティクスを活用し、浮遊細胞や接着細胞などの物理的特性を高速かつ連続的に計測し、特定の細胞を分離する技術基盤を確立した(100%)。

計画研究では、新井史 G が浮遊細胞や細胞凝集体の機械的特性をマイクロ流体チップ内で連続的に計測する手法を確立した。液体中で2nmの精度で位置を画像計測する技術やガラス・シリコンからなる高剛性チップの加工技術を開発し、サイズの異なる対象に拡張した。気液界面を用いた世界最高速レベルの細胞の高速分離・分注技術を開発し、細胞ソート工学の基盤を構築した(120%)。金子 G は血球細胞のマイクロ流体チップ内での通過時間に基づく硬さ指標を提案し、機械的特性評価方法を確立した(100%)。本手法に基づき、中内 G は金子 G と共同で末梢血中微量細胞選別のコンセプトを示した。チタニウムを使った人工骨髄で造血幹細胞の増殖を明らかにし、造血幹細胞の骨髄ホーミング能を利用したソーティングの有効性を示した。MEMSによるマイクロ流体システムを用いてiPS細胞からの血小板誘導を促進した(100%)。

公募研究では、岡嶋 G が新しいAFM計測技術により接着細胞の粘弾性特性の分布計測技術の基盤を確立し、細胞シートや組織・胚の計測を行った(100%)。武居 G は非侵襲かつオンラインで細胞濃度断面計測を行い、電極近傍の細胞移動速度から細胞の生死に依存した電気的特性を明らかにした(100%)。梅嶋 G は神経細胞移動における細胞核ダイナミクスおよび牽引力の定量的評価方法を確立し、神経細胞移動に関与する細胞内分子機構の一端を明らかにした(核回転：キネシン、牽引力：アクチン-ミオシン)(100%)。安川 G は誘電泳動を利用し、特定の表面抗原を発現する細胞を迅速、簡便に識別し分離する手法を確立した。細胞-微粒子複合体の作製やウェル内へ導入など超高速分離、一括操作を確立した(100%)。鈴木郁 G は粒

子内に細胞を培養した Cell ball を提案し、「細胞特性計測と分離」技術に貢献した(100%)。

対象(2) 領域内の連携の達成度合い：細胞の力学的特性計測のためのオンチッププローブ開発や細胞変形能の計測分解能を向上した。赤血球の疲労試験手法を開発し剛性のみで変形能を評価する手法を確立した(新井史, 金子)。画像処理による細胞表面の濡れ性の評価手法を確立した。機構学を基に細胞シートを迅速に移植するデバイスを開発した(金子, 大和)。iPS 細胞由来巨核球株からの血小板産生を促進するマイクロデバイスを開発した(新井史, 中内, 福田敏)。新規のメッシュ培養でヒト iPS 細胞から Trophoblast の誘導に成功した(中内, 鷺津)。MSC の自己凝集能により様々な組織の Organ bud 作製に成功した(中内, 武部, 新井健)など, 加工・計測・操作技術を基盤とし, 非常に多くの領域内連携成果を上げた。(達成度 120%)

対象(3) 領域外の連携の達成度合い：血管内での血管内皮障害無しの血小板凝集の可視化に成功した(中内, 東京大学)。1 細胞のレオロジーの分布の定量化とその理論構築に初めて成功した(岡嶋, MIT, ニュルンベルグ大(独))。基板上に抗体固定化領域を作製し, 対応する表面抗原を有する細胞を選択的に捕捉した(安川, 東北大学)など, 数多くの成果をあげた。(達成度 100%)

対象(4) 産学連携の達成度合い：ヒト iPS 細胞から赤芽球株を誘導することに成功した(中内, テルモ(株))。イオンコンダクタンス顕微鏡を用いて神経細胞の形態形成の高分解能観察とその時間発展を明らかにした(岡嶋, NTT 物性基礎研究所)。レドックスサイクルと電荷蓄積法を組み合わせた高感度な電気化学計測システムの開発(安川, パナソニック(株))など, 数多くの成果をあげた。(達成度 100%)

【A02 班：3次元細胞システム構築の達成度】

計画班, 公募班共にすべてのグループが領域内連携を実施し, 超高速のハンドリングや様々な 3 次元組織構築の方法論が示され, 具体的な成果をもたらした。特に研究対象(2)(3)での成果が多く班全体として当初目標を 100%以上達成していると自己評価する。(班長：新井健生)

計画研究では, 新井健 G が「細胞システムを構成する細胞パーツの自動・高速構築」を目標とし, 細胞の世界最速自動ハンドリング, 任意形状の細胞パーツの作製, 細胞特性計測の自動化による高精度化の実現など世界に先駆ける成果を生み出した(110%)。福田敏 G は「マイクロ・ナノメカトロニクスを応用して細胞組織のアセンブリと細胞間ネットワーク構築」を目標とし, ハイドロゲルファイバーによる細胞アセンブリ, 生分解性材料(Gel-Ma)によるマイクロ構造体, iPS 細胞分化の巨核球からの血小板産生デバイス, 自己組織アセンブリによる管状構造体, 肝小葉状細胞構造体のアセンブリなど連携を中心に多様な成果を出した(100%)。関 G は「マイクロ流路技術を用いマイクロメートルサイズで制御された新規機能性材料の高速作製や複合的・機能的な細胞組織の構築」を目標とし, ゲルを利用した灌流培養による血管組織導入の機能的集積化, 肝細胞の共培養・機能維持, 細胞の伸長制御, マイグレーションアッセイ, ECM 材料(粒子・ファイバー・プレート)の作製と応用, フレイディクスによる細胞選抜など多彩な成果をあげた(100%)。竹内 G は「MEMS を用いてプレートを作製し, その上で細胞を培養し, 細胞の牽引力を利用した 3 次元組織構築法」を目標とし, 細胞折り紙技術による立体構造構築, 任意の神経様ネットワーク構築, プレートの 3 次元磁気操作による世界初の高分解能観察などユニークな成果をあげた(100%)。

公募研究では, 古澤 G が細胞足場の構造を分子スケールから足場全体のスケールまで制御, MCCG による広範囲に階層構造を持つ巨大再生組織を構築した(90%)。池田 G は細胞培養環境中の酸化ストレスがミトコンドリアの膜電位に与える影響を解明し, 酸化ストレス消去システムを構築し, 細胞の機能保持を達成した(100%)。寺村 G は細胞表面修飾剤 DNA-PEG 脂質を用いて膝島と異種細胞を組み合わせ, 糖尿病治療の応用可能性を明らかにした(100%)。井藤 G は低酸素センサ細胞の開発と組織構築への応用実証, 交流磁場刺激で遺伝子発現を誘導する遺伝子回路の作製, 磁力による遺伝子導入筋組織の作製を行った(100%)。

対象(2) 領域内の連携の達成度合い：ハイドロゲルファイバーを用いた 3 次元構築(新井健, 関), 任意形状の細胞培養を可能とする可変デバイス(新井健, 大和), マイクロ CT による骨芽細胞観察(福田敏, 鈴木, 益田, 古澤), ハイドロゲルファイバーによる細胞アセンブリ(福田敏, 関), iPS 細胞分化の巨核球からの血小板産生デバイス(福田敏, 新井史, 中内), ゲルを利用した骨組織再生(関, 鈴木), 光分解性ゼラチンを利用した血管組織作製(関, 杉浦), など非常に多くの領域内連携成果を上げた。(達成度 120%)

対象(3) 領域外の連携の達成度合い：ヒドラの発生過程における形態と発生力との相関解明(新井健, ハイデルベルグ大), 毛細血管の腎臓血管モデルとしての応用展開(福田敏, 名大)などが領域外機関との異分野融合連携による成果となった。(達成度 100%)

対象(4) 産学連携の達成度合い：ハイドロゲルファイバー内部での細胞培養技術(関, 大和)に係る特許を出願した。(達成度 80%)

【A03 班：3次元細胞システム機能解明の達成度】

近年, 生命現象の制御を試みるあらゆる学術領域において, 複雑に絡み合う多細胞・組織・器官における協調的システムや, それらを支える場を統合的に理解する重要性が増している。A03 班は, 従来さまざまな学際領域において得られた知見を「細胞社会学」という視点から新たに整理し, 次世代の生命科学の礎となるコンセプトを提案することを目的とし, 100%の達成度と自己評価する。(班長：大和雅之)

「細胞社会を知る」観点で、水谷 G は細胞集団による協調的な運動機構の解明とともに、iPS 細胞由来心筋細胞が拍動する際の力学的エネルギーの定量化を達成した(100%)。木原 G は独自のシミュレータを開発し、様々な細胞種における骨芽細胞分化と石灰化形成に影響するパラメータの抽出することができた(100%)。「細胞社会を設計する」観点で、大和 G は細胞シート工学を駆使した複雑構造を持つ肝・筋組織組織構築とその評価方法を開発した(100%)。武部 G はヒト iPS 細胞から再生器官原基を作製する手法を開発した。「細胞社会を造る」観点で、細胞からの組織・臓器のモデル構築および再生治療への応用を行った。片岡 G はマウス皮膚再構成モデルにおいて、上皮-間葉細胞のクロストークのみならず、免疫細胞の存在が重要であることを見出した。松本 G は生体外における腺組織形成の条件(周囲環境の力学的特性、細胞数、増殖因子等)を決定するための組織モデルの作製を行った。味岡 G は大脳組織修復を実現するためのニューロン・グリア・血管内皮細胞の生体外三次元構築を目的とし、機能発現の最小ユニットであるニューロンの増殖抑制機構解明およびニューロンを生体外で増やすという技術革新を達成した。鈴木 G は合成バイオミネラルを用いた石灰化進展の制御によって、新生骨組織とほぼ完全に置換できる足場材料を開発し、生体外での3次元硬組織構築法を確立した。高橋 G は下顎頭軟骨に見られる層状構造を再現するために、マイクロ流体技術を用いた細胞培養デバイスを設計・開発した。武部 G、松本 G は H26 年度から B01 班にて発展的・統合的な3次元細胞システム構築に取り組んだ。

対象(2) 領域内の連携の達成度合い:細胞シートの非破壊的評価手法の開発と臨床応用への検討(大和, 金子), 細胞シート移植デバイスの開発(大和, 金子), 複合ハイドロゲルファイバーを用いた細胞の長期培養(大和, 関), マイクロ ELISA チップ開発(鈴木, 福田淳), iPS 細胞由来心筋細胞に対する拍動エネルギー計測(水谷, 古澤)など領域内連携が数多く実施され, 当初の目標をほぼ達成した。(達成度 100%)

対象(3) 領域外の連携の達成度合い:大和 G:へパリン固定化型温度応答性細胞培養表面の開発と細胞シート作製への応用, マイクロ流体を利用した温度応答性基材における細胞接着・剥離性の定量方法の開発(東京女子医科大学)鈴木 G:リン酸カルシウム材料の軟骨細胞に対する効果に関する研究(昭和大学)。以上の例のように計画班を中心に領域外連携が実施され, 当初の目標をほぼ達成した。(達成度 100%)

対象(4) 産学連携の達成度合い:鈴木 G: 破骨細胞の活性の定量評価可能な手法の開発((株)PG リサーチ), リン酸カルシウムの性状に及ぼすフッ素含有効果に関する研究(ニプロ(株))。(達成度 100%)

【B01 班 : 3次元細胞システム機能解明の達成度】

本班は当初計画にはなく, A01, A02, A03 の各班の目標を格段に進展させるとともに, 3次元細胞システム構築から機能発現までを一貫して実現することを目標とした。血管構造を有する軟組織モデルの構築や肝臓, 腎臓などの原基の自律的生成に成功するなど, 当初の目標を上回る成果を達成しており, 班全体として 100%以上を達成したと自己評価する。(班長:新井健生)

鷲津 G はマイクロメッシュ培養でヒト iPS が栄養芽細胞に分化すること, 足場構造により細胞の分化制御が可能であることを明らかにし, 継代なしの新しい細胞培養方法を確立した(100~120%)。福田淳二 G はヒト iPS 細胞を用いた肝組織の構築, 血管構造を備えた骨組織の構築, 毛包原基の大量調製法を開発した(100~120%)。中村 G は転写印刷, Mold 法, ゲル Scaffold 法により人工心筋組織のパーツ作製と組立て, 人工リンパ節の3次元構造モデルの構築を達成した(100%)。益田 G は管状組織多層構造体の構築と灌流培養システムとの融合, 外部力学刺激による弾性線維形成機実現の成果を挙げた(100%)。松崎 G は In vitro で機能する人工モデル細胞システム実現の学理を構築し, 複合的機能発現を示す皮膚モデル・がん浸潤モデル・胎盤バリアモデル・iPS 心筋モデルの応用例を示した(120%)。松本 G は MCSF が唾液腺成長に重要で組織内マクロファージが増えること, 骨石灰化は機械的刺激による細胞の破裂が大きく関与していることなど, 新たな生物学的発見した(120%)。武部 G は Organ Bud 形成の原理解明とその拡張性を実証し, ヒト器官原基の細胞内外環境の至適化, その粘弾性評価系を確立と Oxy Chip 下で Liver Bud を高機能化する酸素供給条件を明示し, ヒト器官原基の移植という新しい治療概念を実証した(110%)。小島 G は胆管を備えたスフェロイドの構築と薬物代謝のリアルタイム計測で成果をあげた(100%)。杉浦 G は流路構造を自在に設計可能なハイドロゲル包埋培養系の灌流培養システムの構築で成果をあげ, その材料やデバイスは癌細胞分離や創薬デバイスに大きな波及効果をもたらした(100%)。

対象(2) 領域内の連携の達成度合い:メッシュ培養と RT-PCR 分析(鷲津, 中内), 三次元細胞培養デバイス(福田淳, 鈴木治), 管状組織多層構造体の構築(松崎, 新井史, 益田), ヒト器官原基の機能発現解明と評価(武部, 中内, 新井健), 光分解性ゲルの弾性率をマイクロスケールで自在に制御する技術(杉浦, 水谷)など活発な領域内連携により多くの成果を得た。(達成度 110%)

対象(3) 領域外の連携の達成度合い:筋芽細胞の多層構造を作製し, 筋肉組織へ分化誘導制御した。筋芽細胞の収縮抑制に効果を示す薬剤を共同で発見した。(松崎, Glenoble-INP(仏))(達成度 90%)

対象(4) 産学連携の達成度合い:LbL 法で肝細胞表面にナノ薄膜を形成し, 三次元肝組織を構築して肝機能の評価した。(松崎, 三菱製紙(株))(達成度 100%)

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ以内）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

予想外の事態として、平成27年2月にA03班班長の大和雅之教授が脳溢血で倒れ、7ヶ月間入院する事態となった。この間、大和研究室のスタッフと電子メールやスカイプを利用して常時連絡をとるとともに、領域代表が毎月スタッフとミーティングを行い研究の進捗状況に支障が出ないように努めた。また、A03班の運営管理については同じ班の計画研究代表者である鈴木治教授に班長代理を依頼して実施頂いた。以上の対応により、大和グループの研究の進捗、並びにA03班の活動には特段の支障は生じなかった。

4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況（2 ページ以内）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

<審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況>

対応すべき指摘事項なし。

<中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況>

以下では、所見より指摘事項を項目ごとに抜粋し、それぞれの対応について記載する。

1. 総合所見

【指摘事項 1】

現時点での各計画研究の成果は、その多くが本新学術領域発足前に行われていた個人研究の延長線上にある。今後はそれらの成果を本領域の共通基盤として、領域内での連携を一層強化し、グループ研究としての成果を目指さなければならない。また、各計画研究は、現状では工学的アプローチによるツール開発に重点が置かれている。「超高速バイオアセンブラ」の基礎となる 3 つの学問を構築するためには、それら学問の指導原理や支配法則を明らかにすることが不可欠であり、学問的に深みある基礎研究も遂行していく必要がある。

【指摘事項 1 への対応】

全体会議における研究成果共有や議論を通して領域内連携を強化するとともに、領域代表の強いリーダーシップの下、領域内外の異分野との積極的な連携研究を促した。この結果、融合研究論文数は 220 件となった。

また、軟組織や硬組織など対象を絞った 3 次元細胞システムの実現を目指すタスクフォースを設置し、血管構造を内包した具体的な器官をターゲットとしたモデル細胞システムの構築と機能発現評価を一貫して実施した。さらに学術統合 WG を設け、研究成果の学術的位置づけや原理を議論し明確化した。これらの学術的成果を明確にするため、3 つの研究項目「A01: 細胞特性計測制御」、「A02: 3 次元細胞システム構築」、「A03: 3 次元細胞システム機能解明」の指導原理や支配法則を体系化する成果をまとめ、全 3 巻からなる専門書の出版を計画した。それぞれ各研究項目の班長を編者として、コロナ社より「組織工学ライブラリー—マイクロロボティクスとバイオの融合—」全 3 巻、各巻 B5 判 250 頁前後として、2016 年 8 月より順次 刊行開始を予定している。各巻は、第 1 巻「細胞の特性計測・操作と応用」（編者：新井史人）、第 2 巻「3 次元細胞システム設計論」（編者：新井健生）、第 3 巻「細胞社会学」（編者：大和雅之）となっている。

2. 評価の着目点ごとの所見

(1) 研究の進展状況

【指摘事項 2】

医工連携については、細胞シートなどの提供により医学系から工学系へ向かう連携は活発である一方、工学系から医学系へ向かう連携は端緒に就いた段階と言える。また、計画研究と公募研究間、さらには公募研究間でも多様な共同研究が開始されているが、異分野連携の度合いについては、工学系計画研究間での共同研究を除くと、現時点ではそれほど強くない。

【指摘事項 2 への対応】

異分野連携については、指摘事項 1 への対応でも述べた通り領域内外の積極的な連携を促し、各グループが必ず領域内連携を実施することを強化した。この結果、最終的にはほぼ全グループが連携に取り組み、195 件の連携成果を得た。

工学系から医学系へ向かう連携研究として、培養皿から回収した細胞シートを掬い取り、培養皿や組織・臓器を含む他の表面に容易に移動・移植できる新たなデバイスとしてセルスクーパーを開発した研究がある。従来、移動ロボットに利用された機構を応用しており、その操作の対象物として生体組織を用い、且つ手動方式で術具として扱えるほど小型でプレートに柔軟性を持たせた構造である。セルスクーパーは、熟練者だけでなく初心者でも細胞シート操作を容易に行うことができ、再生医療・組織工学研究を加速する画期的なデバイスである。

学術統合 WG での議論の下に、出口を見据えた連携成果として粘膜細胞を広範囲で移植するデバイスとしてバルーンデバイスを開発した。これはデバイスの先で空気圧によって細胞シートを膨らませ患部に移植する画期的な手法である。真珠腫性中耳炎においてドリルにより切削した穴の側面に粘膜細胞を移植する治療に適用が可能であり、将来の臨床応用が期待されている。

(3) 研究組織

【指摘事項 3】

生体システムにおける自己組織化現象に関する研究者の追加を検討すべきと思われる。

【指摘事項 3 への対応】

平成 26 年度より新たな研究項目「B01：組織構築と機能発現」を設定し、自己組織化現象などへの取り組みも視野に入れて新たな公募研究を募集した。新たに加わった B01 班の小島 G の骨髄様組織の迅速再構築法の研究は、メチルセルロースの自己組織化現象である細胞凝集技術を利用しており、骨髄細胞を迅速に凝集させてそのまま一晚培養することで骨髄様の組織が再構築できることを初めて示した。

同じく B01 班の武部 G は器官原基の自己組織化が iPS 由来細胞の分化時期と培養条件をコントロールすることにより実現できることを見出し、肝原基、腎原基、膵原基、等の器官モデル組織の実現に成功した。

(5) 今後の研究領域の推進方策

【指摘事項 4】

フローサイトメトリーと骨再生に関する連携を強化すべきであるが、これらについては総括班に設置予定のタスクフォースに期待する。なお、タスクフォースは、領域内連携や、具体的な軟組織や硬組織として何を選択し集中するかというような戦略を議論するだけでなく、領域内融合を一層活性化させるために、軟組織研究と硬組織研究の間を橋渡しする役割も同時に担うことが望まれる。

【指摘事項 4 への対応】

フローサイトメトリー基盤の A01 班中内 G とメッシュ細胞培養の B01 班鷺津 G が連携することにより、メッシュのサイズ制御によりヒト iPS 細胞がトロフォブラストに分化することを初めて発見した。軟硬 2 つのタスクフォース間において、骨再生の A03 班鈴木 G と軟組織構築の B01 班福田淳二 G とが連携し、3 次元環境における細胞分化とミネラル成分の関連性を解明し、MSC 株細胞スフェロイドとミネラル相の複合化に成功するとともに、OCP が 3 次元培養細胞を活性化することを明らかにした。

【指摘事項 5】

学理の構築という点では、本領域が構築を目指している 3 つの学問「細胞の特性計測・操作と応用（細胞ソート工学）・3 次元細胞システム設計論・細胞社会学」について、それらに含まれる個々のツールを開発するだけでは不十分であり、各学問に含まれる支配法則の提示や、指導原理の確立が望まれる。

【指摘事項 5 への対応】

指摘事項 1 への対応で示した通り、支配法則や指導原理の成果をまとめた全 3 巻からなる専門書を 2016 年 8 月に刊行する予定である。

【指摘事項 6】

また、組織を作るための自己組織化のみならず、作られた組織が生体内に置かれたときに起きる生体の自己組織化現象との相互作用についての知見が、特に臨床応用を行う場合に必要となるであろう。これについては 4 年目からの新たな公募研究で補うなど、領域内での検討が必要である。

【指摘事項 6 への対応】

B01 班の武部 G が、ヒト器官原基の自己組織的形成原理解明と拡張を試み、ヒト iPS 細胞由来肝臓原基自律的形成には間葉系細胞と最適な硬さ環境が必須であることを明らかにし、それらの移植により機能的な臓器を得る方法の詳細なプロトコールを公表した。また、新たな移植部位や手技の検討により最適な移植手法を見出すことに成功した。

【指摘事項 7】

本領域から出される研究成果が普遍的な学術成果となっていくように、今後の研究の方向性に対する領域代表者の明確なビジョンと力強いリーダーシップが求められる。

【指摘事項 7 への対応】

領域代表のリーダーシップの下、普遍的な学術成果となるように、各研究項目の学術成果をまとめた全 3 巻からなる専門書を、コロナ社より「組織工学ライブラリー-マイクロロボティクスとバイオの融合-」全 3 巻、各巻 B5 判 250 頁前後として、2016 年 8 月 刊行開始予定である。国際的にも、本領域のように異分野、多様な研究者が密に連携する研究プロジェクトは未だ例がなく、本領域の国際的優位性は高いと言える。2015 年の Biofabrication の国際学会で Bioprinting と Biofabrication の再定義が行われ Bioassembly が主要な概念の一つであると認められた。これは Bioassembler が国際的にも新たな学術領域として認められた証と言える。

5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

（3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、**本研究課題により得られたものに厳に限る**こととします。

関連論文は、「6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況」に挙げた研究成果を引用している。

【研究項目 A01：細胞特性計測制御】

高精度オンチップ力計測システムの構築：マイクロ流体チップ内での高精度の細胞の力計測を実現するため、モアレ干渉縞を用いた高精度な位置計測技術を開発した。微細加工技術を用いてマイクロ流体チップのプローブ及びセンサの可動部にモアレ干渉縞のための微細構造を作製し、画像処理を行うことで、位置計測精度を 42 nm に向上させ、精密な力計測を可能とした(図 5-1)。(計画, H.Sugiura ら *Micromachines* 2015[1]) **(領域内連携)**

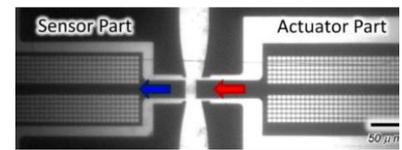


図 5-1. 力計測チップ

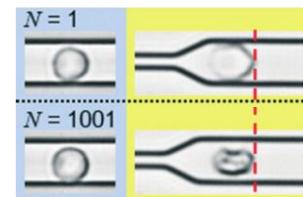


図 5-2. 細胞ストレス試験

超高速細胞マニピュレーションの達成：On-Chip マイクロ流路内の細胞を実時間高速ビジョンで顕微鏡観察し、 piezoelectric アクチュエータにより補償制御するという方法で、最高周波数 130Hz、細胞位置決め精度 250μm を実現した。この制御法を用いて世界で初めて細胞ストレス試験に成功した(図 5-2)。(計画, S.Sakuma ら *Lab-on-a-Chip* 2014[5]) **(領域内連携)**

細胞物性を利用した末梢血中微量細胞検出法の開発：マイクロ流路と超高速カメラ撮影を利用して、細胞の直径とマイクロ流路通過速度の違いによって特定の細胞集団を分離できる可能性を示すことができた。さらに、マウスにおいてヒト有核赤血球を循環させるシステムを構築した。(計画, S.Hirose ら *Stem Cell Reports* 2013[7])

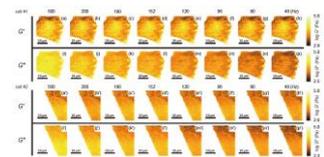


図 5-3. 多重周波数の高速レオロジーマッピング

多重周波数を用いた高速細胞レオロジー計測技術の開発：多重周波数ロックイン技術を用いて、高速に細胞レオロジー空間マッピングを行う新技術を開発した(図 5-3)。細胞内部のレオロジー分布の計測が可能になり細胞の力学選別法として利用できる(公募, R. Takahashi ら *Applied Physics Letters* 2015[11])

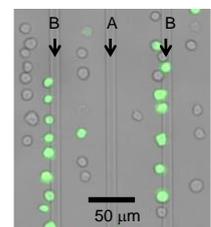


図 5-4. 細胞分離

超高速配列と識別の達成：誘電泳動による細胞の高速配列化技術を開発した。微小流路内でランダムに分散する細胞を 1 秒で配列化した。印加する交流電圧の強度、周波数、位相により配列化位置を制御した。配列位置の変換と免疫反応を融合し、迅速(2 分)で簡便(ラベル化不要)な表面抗原発現細胞の識別を達成し、細胞の分化進行度を計測した(図 5-4)。(公募, T.Yasukawa ら *Anal. Chem.* 2012[15])

【研究項目 A02：3次元細胞システム構築 計画研究】

超高速マニピュレーションの達成：高速な細胞アセンブリのための二本指マイクロハンドを用いた微小対象物の高速マニピュレーション技術を開発した。40-60μm のガラスビーズを対象に平均で位置決めと把持に 840ms で 100%の成功率、搬送と解放に 670ms で 84%の成功率を達成した(図 5-5)。(計画, E.Avci ら *IEEE Transactions on Industrial Electronics* 2015[21])

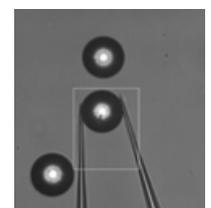


図 5-5. 高速把持

細胞包埋型マイクロ構造体の高速自己組織アセンブリデバイス：マイクロ流体チップ中で作製した細胞包埋型マイクロ構造体を、マイクロ流路の流れを利用して、0.5 layer/sec 以上、90%以上の成功率でチューブ状構造体へアセンブリするデバイスを構築した(図 5-6)。またバルブをデバイス中に組み込むことで、アセンブリした構造体の取り出しを可能とした。(計画, T.Yue ら *Lab. on Chip*, 2014 [24])

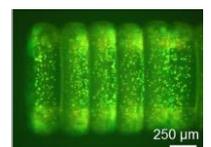


図 5-6. チューブ状細胞構造体

複数種の細胞を配列したハイドロゲル材料の作製：高速かつ正確に複数種の細胞を包埋したハイドロゲル材料を作製するための、マイクロ流体工学システムを開発した。断面異方性のファイバーやシートを作製し、肝細胞共培養系の開発(図 5-7)、神経細胞の伸長方向制御、がん細胞の浸潤アッセイデバイスなどの新規細胞培養系を実証し、その有用性を示した。(計画, M.Yamada ら *Biomaterials* 2012[29]) **(領域内連携)**

細胞折り紙技術による三次元構造の構築：高速な三次元組織構築のためにヒンジ付きのマイクロプレートを開発した。このマイクロプレート上に細胞を播種することで六面体やチューブなどの三次元構造を構築することに成功した (図5-8)。(計画, K.Kuribayashi-Shigetomi ら PLOS ONE 2012[30])



図5-7. 肝細胞ファイバー

磁力を用いた三次元筋組織の構築：高速三次元細胞システムの構築として、磁性ナノ粒子で筋芽細胞を磁気標識することで、磁力を用いて遺伝子導入筋組織を構築し、機能する(強い収縮力を示す)三次元筋組織を構築した。筋分化を促進する IGF-I 遺伝子と、組織内部の低栄養/低酸素状態でのアポトーシスを阻害する Bcl-2 遺伝子を筋芽細胞に共導入することで、高度な筋分化かつ高い細胞密度の三次元筋組織を作製することに成功した。(公募, K. Ikeda ら Regenerative Therapy 2016[38])

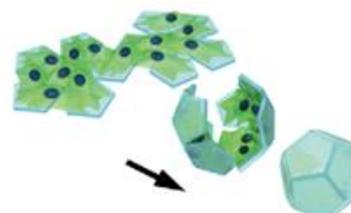


図5-8 細胞折り紙技術

MCCG を用いた再生上皮管腔組織の構築技術の確立：コラーゲン水溶液をリン酸緩衝液中に透析することで生体模倣的な多管構造を持つコラーゲングル(MCCG)を調製することができる(図5-9)。MCCGの多管構造を血管や尿細管などの上皮管腔組織の鋳型として用い、再生上皮管腔組織を構築することに成功した。さらに、MCCGの多管構造の制御技術を組み合わせることで再生組織管腔組織の形態を制御することにも成功した。(公募, K.

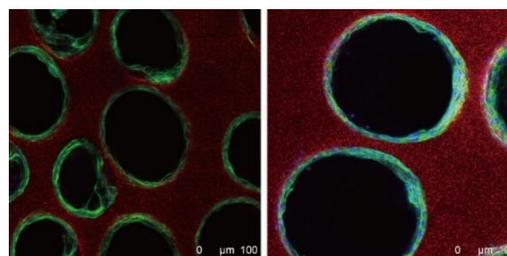


図5-9. MCCG 構造の調製により上皮管腔組織の直径や本数を制御可

Furusawa ら *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2015[34]) **(領域内連携)**

DNA-PEG 脂質を用いたバイオ人工膵臓の開発：レシピエント

由来の細胞を利用して、生きた細胞により膵ランゲルハンス島(膵島)との3次元複合体を構築して、移植後の免疫拒絶反応を抑制できる生体適合性の高いバイオ人工膵臓を開発した。両親媒性高分子である DNA-ポリエチレングリコール結合脂質(DNA-PEG 脂質)を利用して、膵島表面に異種細胞である血管内皮細胞、線維芽細胞などの様々細胞との3次元複合化に成功した。特に、異なる細胞同士の細胞接着を詳細に調べ、細胞を自在に接着制御できる DNA-PEG 脂質の開発に成功した。(公募, Y.Teramura *Biomaterials* 2015[37])

血管構造を備えた骨組織の構築：ゲルビーズに包埋した間葉系幹細胞の牽引力により自発的に凝集し、高い骨誘導効果のあるゲルビーズの作製法を確立した。そして、ゲル内部で血管内皮細胞の自発的な血管新生と骨芽細胞への分化誘導を行うことで、微小な血管構造を備えた骨組織を作製し、小動物を用いて骨欠損の治療効果が高いことを示した(図5-10)。(公募, Y. Kang ら *Acta Biomaterialia* 2015[40])

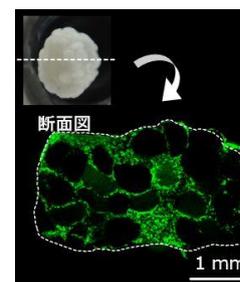


図5-10. 血管を含む骨組織

【研究項目 A03：3次元細胞システム機能解明】

細胞外マトリックス環境を模倣したヘパリン固定化温度応答性細胞培養表面による肝細胞シート・肝組織の作製への応用と評価：増殖因子をアフィニティー結合により表面導入するためのヘパリン修飾温度応答性表面を開発し、ラット由来からの肝細胞を播種することで、従来よりも少ない増殖因子の量で肝細胞シートの作製を実現し、さらにアルブミン等の肝機能を長期的に維持し、皮下移植に耐える肝細胞シートを作製することに成功した(図5-11)(計画, J. Kobayashi ら *J Biomed Mater Res Part A* 2014[43], *Regen Ther* 2016[44]).

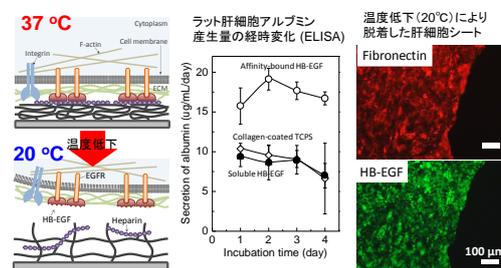


図5-11. ヘパリン固定化型温度応答性細胞培養表面と作製した肝細胞シートの特性

三次元環境における細胞分化とミネラル成分の関連性の解明：酸素透過性スフェロイド培養デバイスにて MSC 株細胞スフェロイドとミネラル相の複合化に成功した((図5-12)。OCP が三次元培養細胞を活性化することを明らかにした(計画, T. Anada ら *Biomaterials* 2012[48]) **(領域内連携)**

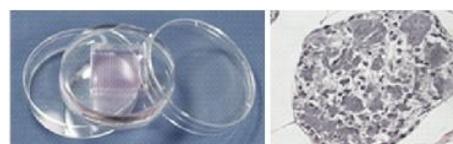


図5-12 MSC 細胞塊とミネラル相複合体

細胞の収縮エネルギー評価法の開発：細胞がゲル基質に発生させている収縮エネルギーを評価することに成功した。iPS 細胞から誘導した心筋細胞を蛍光ラベルしたコラーゲンゲル上に培養し(図 5-1 3),ゲルに生じた変形を観察することで、個々の細胞が発生する収縮エネルギーを評価することに成功した。(公募, T. Mizutani ら *Regenerative Therapy* 2016[49]) **(領域内連携)**

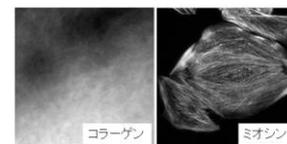


図 5-1 3. ゲル上の心筋細胞

損傷脳再生用バイオマテリアルの開発：基底膜成分を由来とした多孔性マテリアルをニューロンの人工足場として損傷した脳の中核部に移植することで、ニューロンを損傷中心部まで遊走させ、配置させることに成功した。また、ラミニンを材料にして作製したラミニンスポンジにも同様な活性があったことから、ニューロンの遊走活性にはラミニンが重要であることが示唆された(公募, Ajioka ら *Tissue Eng Part A* 2015[50])。 **ヒト器官原基創出技術の確立**：ヒト iPS 細胞から立体的な肝臓原基を自律的に創出する培養手法を確立した。本肝臓原基をマウス生体内へ移植するとヒト血管網を持つ機能的な肝臓へと成長し、早期の段階で血液灌流がおこなわれ、最終的に治療効果が発揮されることを明らかにした(図 5-1 4)。(公募, T.Takebe ら *Nature* 2013[57])。 **【研究項目 B01：組織構築と機能発現】**

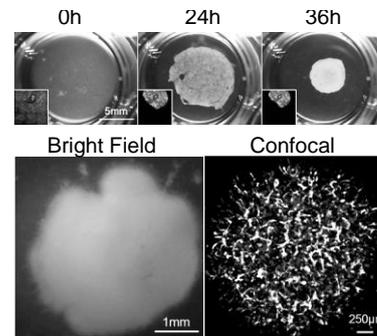


図 5-1 4 ヒト iPS 細胞由来肝臓原基

メッシュ培養法による分化誘導：メッシュのサイズに依存してヒト iPS 細胞がトロフォブラストに分化することを示した(図 5-1 5)。(公募, K.Okeyo ら *Tissue Eng Part C Methods*, 2015[58]) **(領域内連携)**

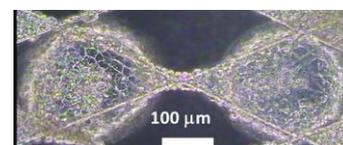


図 5-1 5. 形成されたトロフォブラスト

ヒト iPS 由来肝細胞を用いた血管構造を含む肝組織の構築：電気化学反応を利用した細胞脱離を利用して、送液可能な血管組織の作製法を確立した。そして、送液培養において、さらに微小な毛細血管網を血管内皮細胞に形成させ、ヒト iPS 細胞由来肝細胞スフェロイドと相互作用することで肝機能が向上することを示した(図 5-1 6)。(公募, T.Osaki ら *PLoS ONE* 2015[59])

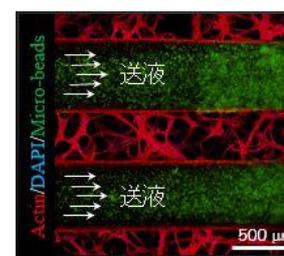


図 5-1 6. 血管を含む肝組織

多機能性 3次元皮膚モデルの構築と複合的機能発現：従来の三次元組織構築法の課題であった高速構築を実現するため、5分以内の処理で容易に三次元組織体が構築可能であり、高い収率と低ダメージを特徴とする新しい組織構築法を開発した。本手法は、連続組織化が可能であり、自動化にも適しているため、新しい高速構築のための良い手法となることが期待される。また、皮膚モデルによる免疫原を補足して活性化した樹状細胞の毛細リンパ管への侵入や(図 5-1 7)、血管壁モデルによるナノ粒子の透過と蓄積の最適化など、様々な組織モデルで複合的機能を確認することができた。(公募, P.Chetprayoon ら *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**, 4461-4466 2016[62])

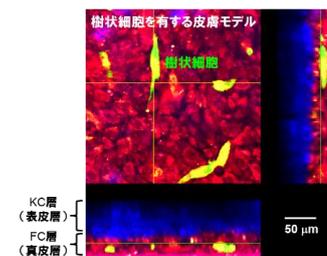


図 5-1 7. 樹状細胞を有する皮膚モデル

iPS 細胞の三次元集合体から骨組織を生成：iPS 細胞の三次元集合塊を作製し、適切な分化誘導をかけることで任意形状、任意サイズの骨組織生成に成功した。また、この組織形成時に血管内皮細胞を介在させることで血管ネットワークを有する骨組織生成にも成功した。(公募, H.Okawa ら *Stem Cells Int*, 2016[63])

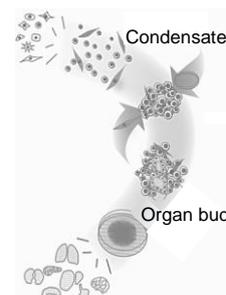


図 5-1 8 自律的な臓器原基創出

ヒト器官原基の形成原理解明と拡張：ヒト iPS 細胞由来肝臓原基創出には、間葉系細胞と最適な硬さ環境が必須であることを明らかにした。また肝臓以外の臓器から分離した細胞からの器官原基創出に成功し尿産生する腎組織や糖尿病治療効果を有する膵組織を生み出すことに成功した(図 5-1 8)。(公募, T.Takebe ら *Cell Stem Cell* 2015, *J Clin Invest*, 2014[64]) **(領域内連携)**

6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

【主な論文:全て査読有】 計画研究 学術論文数計 335 件(A01 : 147 件, A02:116 件, A03:72 件)

公募研究 学術論文数計 260 件(A01 : 51 件, A02:60 件, A03:64 件, B01:85 件)

A01 計画研究 その他含め計 147 件

- ◎▲On-Chip Method to Measure Mechanical Characteristics of a Single Cell by Using Moiré Fringe, *H. Sugiura, S. Sakuma, M. Kaneko, F. Arai, Micromachines, Vol. 6, No. 6, pp. 660-673, 2015. **対象(2) (工学と生物学) (主な研究成果)**
- ◎▲Microfluidic perfusion culture system for multilayer artery tissue models, Y. Yamagishi, *T. Masuda, M. Matsusaki, M. Akashi, U. Yokoyama, F. Arai, Biomicrofluidics, Vol. 8, 064113, 2014. **対象(3) (工学と生物学)**
- ◎▲On-chip microrobot for investigating the response of aquatic microorganisms to mechanical stimulation, *T. Kawahara, M. Sugita, M. Hagiwara, F. Arai, H. Kawano, I. Ishikawa, A. Miyawaki, Lab on a Chip, Vol. 13, Issue 6, pp. 1070-1078, 2013. **対象(3) (工学と生物学)**
- ▲Cell Pinball: Phenomenon and Mechanism of Inertia-Like Cell Motion in a Microfluidic Channel, R. Murakami, *C. Tsai, M. Kaneko, S. Sakuma and F. Arai, Lab on a Chip, vol.15, pp.3307-3313, 2015. **対象(2)**
- ▲Red Blood Cell Fatigue Evaluation based on the Close-encountering Point between Extensibility and Recoverability, *S. Sakuma, K. Kuroda, C. Tsai, W. Fukui, F. Arai and M. Kaneko, Lab on a Chip, vol.14, no.6, pp.1135-1141, 2014. **対象(2) (主な研究成果)**
- ◎▲Splitting Culture Medium by Air-Jet and Rewetting for the Assessment of the Wettability of Cultured Epithelial Cell Surfaces, N. Tanaka, M. Kondo, R. Uchida, M. Kaneko, H. Sugiura, M. Yamato, *T. Okano, Biomaterials, vol.34, no.36, pp.9082-9025, 2013. **対象(2) (工学と医学)**
- Immortalization of erythroblasts by c-MYC and BCL-XL enables large-scale erythrocyte production from human pluripotent stem cells. Hirose S, Takayama N, Nakamura S, Nagasawa K, Ochi K, Hirata S, Yamazaki S, Yamaguchi T, Otsu M, Sano S, Takahashi N, Sawaguchi A, Ito M, Kato T, Nakauchi H, *Eto K. Stem Cell Reports, Dec 5:1(6):499-508, 2013. **(主な研究成果)**
- ◎▲Two differential flows in a bioreactor promoted platelet generation from human pluripotent stem cell-derived megakaryocytes. Nakagawa Y, Nakamura S, Nakajima M, Endo H, Dohda T, Takayama N, Nakauchi H, Arai F, *Fukuda T, *Eto K. Exp Hematol, Aug ;41(8):742-8, 2013. **対象(2) (工学と医学)**
- ▲Multicolor staining of globin subtypes reveals impaired globin switching during erythropoiesis in human pluripotent stem cells. Ochi K, Takayama N, Hirose S, Nakahata T, Nakauchi H, *Eto K. Stem Cells Transl Med, Jul;3(7):792-800, 2014.

A01 公募研究 その他含め計 51 件

- ◎▲ Filamin acts as a key regulator in epithelial defence against transformed cells, M. Kajita, K. Sugimura, A. Ohoka, J. Burden, H. Suganuma, M. Ikegawa, T. Shimada, T. Kitamura, M. Shindoh, S. Ishikawa, S. Yamamoto, S. Saitoh, Y. Yako, R. Takahashi, T. Okajima, J. Kikuta, Y. Maijima, M. Ishii, M. Tada, and *Y. Fujita, Nature Communications, Vol. 5, pp. 4428, 2014. **対象(3) (工学と生物学)**
- ◎▲Mapping power-law rheology of living cells using multi-frequency force modulation atomic force microscopy, R. Takahashi, *T. Okajima, Applied Physics Letters, Vol. 107, pp.173702, 2015. **(工学と生物学) (主な研究成果)**
- ◎▲Spatial Concentration Distribution Analysis of Cells in Electrode-Multilayered Microchannel

- by Dielectric Property Measurement, *J. Yao, T. Kodera, H. Obara, M. Sugawara, and M. Takei, *Biomicrofluidics*, vol.9, pp. 044129, 2015. (工学と医学)
- [13] ▲Development of Three-dimensional Integrated Microchannel-Electrode System to Understand the Particles Movement with Electrokinetics, J. Yao, *H. Obara, Achyut Sapkota, and Masahiro Takei, *Biomicrofluidics*, vol. 10, no.2, pp. 024105, 2016.
- [14] ▲Cell Pairing Using Microwell Array Electrodes Based on Dielectrophoresis, Y. Yoshimura, M. Tomita, F. Mizutani, *T. Yasukawa, *Anal. Chem.*, vol.86, pp.6818-6822, 2014. 対象(3)
- [15] ▲Simple detection of surface antigens on living cells by applying distinct cell positioning with negative dielectrophoresis, *Tomoyuki Yasukawa, Hironobu Hatanaka, Fumio Mizutani, *Anal. Chem.*, 2012, 84(20), 8830-8836. DOI: 10.1021/ac302239k (主な研究成果)
- [16] Induction of long-term potentiation and depression phenomena in human induced pluripotent stem cell-derived cortical neurons, Odawara, A., Katoh, H., Matsuda N., and *Suzuki, I. *Biochem Biophys Res Commun.*(2016), 469(4):856-62.
- [17] ◎▲Quantifying Cell-to-Cell Variation in Power-Law Rheology, P.G. Cai, Y. Mizutani, M. Tsuchiya, J. M. Maloney, B. Fabry, K. J. Van Vliet, *T. Okajima, *Biophysical Journal*, Vol. 105 (2013) 1093-1102. 対象(3) (工学と生物学)
- [18] ◎▲Nanoscale fluctuations on epithelial cell surfaces investigated by scanning ion conductance microscopy, Y. Mizutani, M.-H. Choi, S.-J. Cho, *T. Okajima, *Applied Physics Letters*, Vol. 102 (2013) pp.173703 (4pages). 対象(3) (工学と生物学)
- [19] ▲ A Self-Projected Light-Section Method for Fast Three-Dimensional Shape Inspection, *International Journal of Optomechatronics*, *Hao Gao, Qingyi Gu, Takeshi Takaki, Idaku Ishii : Vol.6, No.4, pp.289-303 (2012)
- [20] ▲Cell Pairing Using Microwell Array Electrodes Based on Dielectrophoresis, Y. Yoshimura, M. Tomita, F. Mizutani, *T. Yasukawa, *Anal. Chem.*, vol.86, pp.6818-6822, 2014. 対象(3)
- A02 計画研究 その他含め計 116 件
- [21] ▲High-Speed Automated Manipulation of Microobjects Using a Two-Fingered Microhand, *E. Avci, K. Ohara, C.N. Nguyen, C. Theeravithayangkura, M. Kojima, T. Tanikawa, Y. Mae, T. Arai, *IEEE Transactions on Industrial Electronics*, vol.62, no.2, pp.1070-1079, 2015. (主な研究成果)
- [22] ▲Automated Construction System for 3D Lattice Structure Based on Alginate Gel Fiber Containing Living Cells, *K. Ohara, M. Kojima, A. Fukushima, S. Onozaki, M. Horade, M. Yamada, M. Seki, Y. Mae, T. Arai, *Journal of Robotics and Mechatronics*, Vol.25 No.4, pp.665-672, 2013. 対象(2)
- [23] ◎▲Design and Fabrication of Changeable Cell Culture Mold, *P. Chumtong, M. Kojima, K. Ohara, Y. Mae, M. Horade, Y. Akiyama, M. Yamato, T. Arai, *Journal of Robotics and Mechatronics*, vol.25, no.4, pp.657-664, 2013. 対象(2) (工学と生物学)
- [24] On-chip self-assembly of cell embedded microstructures to vascular-like microtubes, *T. Yue, M. Nakajima, M. Takeuchi, C. Hu, Q. Huang, T. Fukuda, *Lab on a Chip*, Vol. 14, pp. 1151-1161, 2014 (主な研究成果)
- [25] On-chip Fabrication of Magnetic Alginate Hydrogel Microfibers by Multi-Layered Pneumatic Microvalves, *C. Hu, M. Nakajima, M. Takeuchi, T. Yue, M. Seki, Q. Huang, T. Fukuda, *Microfluidics and Nanofluidics*, Vol. 17, pp. 457-468, 2014 対象(2)
- [26] Nanofork for Single Cells Adhesion Measurement via ESEM-Nanomanipulator System, *M. R. Ahmad, M. Nakajima, M. Kojima, S. Kojima, M. Homma, T. Fukuda, *IEEE Transactions on Nanobioscience*, Vol. 11, pp. 70-78, 2012
- [27] ◎▲Cell-sized Condensed Collagen Microparticles for Preparing Microengineered Composite Spheroids of Primary Hepatocytes, *M. Yamada, A. Hori, S. Sugaya, Y. Yajima, R. Utoh, M. Yamato, and M. Seki, *Lab on a Chip*, vol. 15, no.19, pp.3941-3951, 2015. 対象(2) (工学と生物学)
- [28] ▲Patterned Hydrogel Microfibers Prepared by Using Multilayered Microfluidic Devices for Guiding Network Formation of Neural Cells, Y. Kitagawa, Y. Naganuma, Y. Yajima, *M. Yamada, and M. Seki, *Biofabrication*, vol. 6, no. 3, 035011, 2014.
- [29] ◎▲Controlled Formation of Heterotypic Hepatic Micro-Organoids in Anisotropic Hydrogel Microfibers for Long-Term Preservation of Liver-Specific Functions, M. Yamada, R. Utoh, K. Ohashi, K. Tatsumi, M. Yamato, T. Okano, and *M. Seki, *Biomaterials*, vol. 33, no. 33, pp.8304-8315, 2012. 対象(2) (工学と生物学) (主な研究成果)

- [30] ▲Cell Origami: Self-folding of Three-Dimensional Cell-Laden Microstructures Driven by Cell Traction Force, K. Kuribayashi-Shigetomi, H. Onoe, *S. Takeuchi, PLoS ONE, vol. 7, no 12, p. e51085, 2012 (主な研究成果)
- [31] ◎▲Parylene mobile microplates integrated with an enzymatic release and handling of single adherent cells, T. Teshima, H. Onoe, K. Kuribayashi-Shigetomi, H. Aonuma, K. Kamiya, H. Ishihara, H. Kanuka, *S. Takeuchi, Small, vol. 10, no 5, pp. 912-921, 2014. 対象(3) (工学と医学)
- [32] ◎ ▲ High-Resolution Vertical Observation of Intracellular Structure using Magnetically Responsive Microplates, T. Teshima, H. Onoe, S. Tottori, H. Aonuma, T. Mizutani, K. Kamiya, H. Ishihara, H. Kanuka, and *S. Takeuchi, Small, accepted 対象(3) (工学と医学)
- A02 公募研究 その他含め計 60 件
- [33] ▲Epithelial Sheet Folding Induces Lumen Formation by Madin-Darby Canine Kidney Cells in a Collagen Gel, S. Ishida, R. Tanaka, N. Yamaguchi, G. Ogata, T. Mizutani, K. Kawabata, and *H. Haga, PLOS ONE, 9, e99655, 1-11, 2014.
- [34] ◎▲Application of multichannel collagen gels in construction of epithelial lumen-like engineered tissues, *Kazuya Furusawa, Takemomi Mizutani, Hiromi Machino, Saki Yahata, Akimasa Fukui, Naoki Sasaki, ACS Biomaterials Science & Engineering, 2015, 1, 539-548. 対象(2) (工学と生物学) (主な研究成果)
- [35] ◎▲Development of the evaluation system for barrier functions of engineered epithelial lumens, *Kazuya Furusawa, Takemomi Mizutani, Naoki Sasaki, Regenerative Therapy, 2016, 3, 82-89. 対象(2) (工学と生物学)
- [36] Design of antioxidative biointerface for separation of hematopoietic stem cells with high maintenance of undifferentiated phenotype, Y. Ikeda, T. Yoshinari, H. Miyoshi, *Y. Nagasaki, Journal of Biomedical Materials Research: Part A, in press.
- [37] ◎▲Cell surface modification with ssDNA-PEG-lipid for analysing intercellular interactions between different cells, *Yuji Teramura, Biomaterials, Vol.48, pp.119-128, 2015. 対象(3) (工学と生物学) (主な研究成果)
- [38] ▲Improved Contractile Force Generation of Tissue-Engineered Skeletal Muscle Constructs by IGF-I and Bcl-2 Gene Transfer with Electrical Pulse Stimulation, K. Ikeda, A. Ito, M. Sato, Y. Kawabe, *M. Kamihira, Regenerative Therapy, vol.3, pp.38-44, 2016. (主な研究成果)
- [39] ▲Salt is an oxidative stressor for gastric epithelial cells, M Tamura, *H. Matsui, Yumiko N. Nagano, T Kaneko, H P Indo, H J Majima, I Hyodo, Journal of Physiology and Pharmacology, 2013, 64(1). 89-94
- [40] Engineering a vascularized collagen-β-tricalcium phosphate graft using an electrochemical approach, Y. Kang, N. Mochizuki, A. Khademhosseini, J. Fukuda, *Y. Yang, Acta Biomaterialia, vol.11, pp.449-458, 2015. (主な研究成果)
- [41] ▲Quantitative Evaluation of Adhesion of Osteosarcoma Cells to Hydrophobic Polymer Substrate with Tunable Elasticity, *H. Y. Yoshikawa, J. Cui, K. Kratz, T. Matsuzaki, S. Nakabayashi, A. Marx, U. Engel, A. Lendlein, M. Tanaka, J. Phys. Chem. B, 116 (2012) 8024. 対象(3)
- [42] ◎▲Optical cell separation from three-dimensional environment in photodegradable hydrogels for pure culture techniques, M. Tamura, F. Yanagawa, *S. Sugiura, T. Takagi, K. Sumaru, H. Matsui and T. Kanamori, Sci. Rep., Vol.4, pp.4793, 2014. 対象(2) (工学と医学)
- A03 計画研究 その他含め計 72 件
- [43] ◎▲Surface design of antibody-immobilized thermoresponsive cell culture dishes for recovering intact cells by low-temperature treatment, *Kobayashi, J.; Hayashi, M.; Ohno, T.; Nishi, M.; Arisaka, Y.; Matsubara, Y.; Kakidachi, H.; Akiyama, Y.; Yamato, M.; Horii, A.; Okano, T., J Biomed Mater Res A 102 (11), 3883-93. 2014. 対象(3) (工学と生物学) (主な研究成果)
- [44] ◎ ▲ A heparin-modified thermoresponsive surface with heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor for maintaining hepatic functions in vitro and harvesting hepatocyte sheets, *Y. Arisaka, J. Kobayashi, K. Ohashi, K. Tatsumi, K. Kim, Y. Akiyama, M. Yamato, T. Okano, Regenerative Therapy, vol. 3, pp.97-106, 2016. 対象(3) (工学と生物学) (主な研究成果)
- [45] ◎▲A device for the rapid transfer/transplantation of living cell sheets with the absence of cell damage, *K. Tadakuma, N. Tanaka, Y. Haraguchi, M. Higashimori, M. Kaneko, T. Shimizu, M. Yamato, T. Okano, Biomaterials, vol. 34, pp.9018-9025, 2013. 対象(2) (工学と医学)
- [46] ◎▲Effect of mechanical stress on differentiation of mouse mesenchymal stem cells seeded into an octacalcium phosphate-gelatin scaffold. M Yamada, T Anada, T Masuda, T-T Yamamoto, *O

Suzuki. Sens Actuator B Chem 220: 125-130, 2015. **対象(2)** (工学と生物学)

[47] ◎▲The effect of an octacalcium phosphate co-precipitated gelatin composite on the repair of critical-sized rat calvarial defects. T Handa, T Anada, Y Honda, H Yamazaki, K Kobayashi, N Kanda, S Kamakura, S Echigo, *O Suzuki. Acta Biomater 8:1190-1200, 2012. **対象(3)** (工学と生物学)

[48] ◎▲An oxygen-permeable spheroid culture system for the prevention of central hypoxia and necrosis of spheroids. *T Anada, J Fukuda, Y Sai, *O Suzuki. Biomaterials 33: 8430-8441 2012. **対象(2)** (工学と生物学) (主な研究成果)

A03 公募研究 その他含め計 64 件

[49] ◎▲Heterogeneous Filament Network Formation by Myosin Light Chain Isoforms Effects on Contractile Energy Output of Single Cardiomyocytes Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells, *T Mizutani, K Furusawa, H Haga, Kazushige Kawabata, Regenerative Therapy, Vol.3, pp.90-96, 2016. **対象(2)** (工学と生物学) (主な研究成果)

[50] ◎Enhancement of neuroblast migration into the injured cerebral cortex using laminin-containing porous sponge, *I Ajioka, H. Jinnou, K. Okada, Ma. Sawada, S. Saitoh, and *K. Sawamoto, Tissue Eng Part A, vol.21, pp.193-201, 2015. **対象(3)** (工学と生物学) (主な研究成果)

[51] ▲Tumor necrosis factor- α down-regulates the tumor suppressor gene REIC/Dkk-3 in normal skin keratinocytes, *Kataoka K, Maehara N, Ayabe Y, Murata H, Huh NH, Sakaguchi M, Molecular Medicine Reports (Accepted).

[52] ◎▲Partially photodegradable hybrid hydrogels with elasticity tunable by light irradiation, F. Yanagawa, T Mizutani, *S Sugiura, T. Takagi, K. Sumaru, T. Kanamori, Colloids Surf B Biointerfaces, Vol. 126, pp. 575-579, 2015. **対象(2)** (工学と生物学)

[53] ◎▲Modulation of extracellular conditions prevents the multilayering of the simple epithelium, *T Mizutani, K. Takeda, H Haga, M. Todo, K. Kawabata, Histochemistry and Cell Biology, Vol. 141 no.5, pp. 459-471, 2014. **対象(2)** (工学と生物学)

[54] ◎▲A microfabricated platform to form three-dimensional toroidal multicellular aggregate, *T Masuda, N. Takei, T. Nakano, T. Anada, O. Suzuki, F. Arai, Biomed Microdevices, Vol. 14, 1085-1093, 2012. **対象(2)** (工学と生物学)

[55] ▲Fabrication of in vitro three-dimensional multilayered blood vessel model using human endothelial and smooth muscle cells and high-strength PEG hydrogel, Shinohara S, *Kihara T, Sakai S, Matsusaki M, Akashi M, Taya M, Miyake J, J. Biosci. Bioeng. 2013; 116: 231-234 **対象(3)**

[56] ◎▲Early initiation of endochondral ossification of mouse femur cultured in hydrogel with different mechanical stiffness. GA. Sathi, K. Kenmizaki, S. Yamaguchi, H. Nagatsuka, Y. Yoshida, A. Matsugaki, T. Ishimoto, S. Imazato, T. Nakano, *T. Matsumoto. Tissue Eng Part C Methods, vol. 21 pp. 567-575, 2015 **対象(3)** (工学と生物学)

[57] ▲Vascularized and Functional Human Liver from an iPSC-derived Organ Bud Transplant, *T Takebe, K. Sekine, M. Enomura, H. Koike, RR. Zhang, Y. Ueno, YW. Zheng, N. Koike, S. Aoyama, Y. Adachi, *H. Taniguchi, Nature, no.499, pp.481-484, 2013. (主な研究成果)

B01 公募研究 その他含め計 85 件

[58] ◎▲Cell Adhesion Minimization by a Novel Mesh Culture Method Mechanically Directs Trophoblast Differentiation and Self-Assembly Organization of Human Pluripotent Stem Cells, *Okeyo KO, Kurosawa O, Yamazaki S, Hidehiro O, Kotera H, Nakauchi H, Washizu M., Tissue Eng Part C Methods, 21(10), 1105-1115 (2015) 2015 Apr 27, DOI: 10.1089/ten.TEC.2015.0038 **対象(2)** (工学と生物学) (主な研究成果)

[59] Acceleration of vascular sprouting from fabricated perfusable vascular-like structures, T. Osaki, T. Kakegawa, T. Kageyama, J. Enomoto, T. Nittami, *J. Fukuda, PLoS ONE, vol.10, no.4, e0123735, 2015. (主な研究成果)

[60] ◎▲Bioprinting with pre-cultured cellular constructs towards tissue engineering of hierarchical tissues. *Nakamura M, Mir T A, Arai K, Ito S, Yoshida T, Iwanaga S, Kitano H, Obara C, Nikaido T. International Journal of Bioprinting, Vol.1, no.1, PP.39-48, 2015. **対象(3)** (工学と医学)

[61] ◎▲Microfluidic perfusion culture system for multilayer artery tissue models, Y. Yamagishi, *T Masuda, M. Matsusaki, M. Akashi, U. Yokoyama, F. Arai, Biomicrofluidics, Vol.8, 064113:1-10, 2014. **対象(2)** (工学と生物学)

[62] ◎▲P. Chetprayoon, M. Matsusaki, U. Yokoyama, T. Tejima, *Y. Ishikawa, *M. Akashi, Use of Three-dimensional Arterial Models To Predict the In Vivo Behavior of Nanoparticles for Drug

Delivery, *Angew. Chem. Int. Ed.* 55, 4461-4466 (2016). **対象(3) (主な研究成果)**

- [63] ▲ Scaffold free fabrication of osteoinductive cellular constructs using mouse gingiva-derived induced pluripotent stem cells. H. Okawa, H. Kayashima, J. Sasaki, J. Miura, Y. Kamano, Y. Kosaka, S. Imazato, H. Yatani, T. Matsumoto, *H. Egusa. *Stem Cells Int*, 2016 (2016) ID 6240794. doi:10.1155/2016/6240794 (**主な研究成果**)
- [64] ◎▲ Vascularized and Complex Organ Buds from Diverse Tissues via Mesenchymal Cell-Driven Condensation, *T. Takebe, M. Enomura, E. Yoshizawa, M. Kimura, H. Koike, Y. Ueno, T. Matsuzaki, T. Yamazaki, T. Toyohara, K. Osafune, H. Nakauchi, H-Y. Yoshikawa, H. Taniguchi, *Cell Stem Cell*, vol.16, no.5, pp556-565, 2015. (Selected as Cover Work) **対象(2) (工学と医学) (主な研究成果)**
- [65] ◎▲ Induction of hepatic tissues in multicellular spheroids composed of murine fetal hepatic cells and embedded hydrogel beads, *W. Motoyama, K. Sayo, H. Mihara, S. Aoki, N. Kojima, *Regenerative Therapy*, vol.3, pp.7-10, 2016. **対象(3) (工学と生物学と医学)**
- [66] ▲ A pneumatic pressure-driven multi-throughput microfluidic circulation culture system, *T. Satoh, G. Narazaki, R. Sugita, H. Kobayashi, *S. Sugiura and T. Kanamori, *Lab Chip*, in press, 2016. **対象(4)**

【書籍(専門)】(その他を含め, 5件)

1. Eds. Tatsuo Arai, Fumihito Arai, Masayuki Yamato, "Hyper Bio Assembler for 3D Cellular Systems," *Springer*, July 2015.
2. 編者: 新井健生, 「3次元細胞システム設計論」, 組織工学ライブラリー-マイクロロボティクスとバイオの融合-, 第2巻(全3巻), コロナ社, 各巻 B5 判 250 頁前後, 2016年8月より刊行開始予定.

【ホームページ】「新学術領域超高速バイオアセンブラ」ホームページ <http://bio-asm.jp/>

【シンポジウム, 学会活動など】

領域主催のシンポジウム (その他を含め, 合計 21 件)

1. バイオアセンブラ第10回シンポジウム(2016年3月22日)(東京:参加者68名, 外部企業6社)
2. バイオアセンブラ第4回若手シンポジウム(2015年7月3日)(大阪:参加者103名, うち学生55名)
3. バイオアセンブラ第5回国際シンポジウムをMHS2015と共同開催(2015年11月23-25日)(名古屋)

会議でのオーガナイズドセッション(OS)の開催 (その他を含め, 合計 22 件)

1. 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会2015にてOS:バイオアセンブラ(京都:京都市勧業館「みやこめっせ」), オーガナイザ: 新井健生(大阪大学), 2015年5月18日

会議でのワークショップ(WS)の開催 (その他を含め, 合計 7 件)

1. IROS2015(9月28~10月3日, Hamburg, Germany)にて, WS: Hyper Bio Assembler for 3D Cellular System Innovation, T. Arai, T. Fukuda, F. Arai, M. Kaneko, M. Yamato, 2015年9月28日

学術雑誌でのバイオアセンブラ特集号の発行 (その他を含め, 合計 2 件)

1. *Journal of Robotics and Mechatronics*, Vol.25, No.4, Special Issue of "BioAssembler" Aug. 2013.

【アウトリーチ活動】

一般向け講演会やイベント参加・出展など(その他を含め, 合計 149 件)

1. F. Arai, "未来の医療ロボットを創る! -バイオニックな視点からみた最先端技術の紹介-", Special Lecture, 名大カフェ, 2013年11月21日
2. 新井健生, "超高速バイオアセンブラ -マイクロロボティクスとバイオの融合による再生医療への貢献-", 基礎工学部談話会-再生医療と基礎工学-にて講演, 2013年3月18日
3. 大和雅之, "最新お科学・技術を青少年にアピールする科学・技術フェスタ", 2013年3月16-17日

新聞・雑誌・テレビ報道など (その他を含め, 147 件)

1. 福田淳二, 読売新聞(朝刊)13面, 「工学が担う再生医療や人工臓器の開発」2015.12.26

【国際学会における招待講演・基調講演】(その他を含め, 合計 244 件)

1. T. Arai, "Hyper Bio Assembler for 3D Cellular System Innovation", E-MRS 2015 Spring Meeting, Invited Special ONE DAY Session, Lille, France, May 12, 2015 (Invited Keynote Lecture)
2. F. Arai, "Microrobots in Spotlight for Evolution of Biomedicine", MEMS: 25th International Conference on Micro Electro Mechanical Systems, Paris, France, Jan. 2012. (Plenary)
3. Masayuki Yamato, "Current status of clinical applications of cell sheet engineering for regenerative medicine: Cornea, Heart, Esophagus, and Teeth", The 9th World Biomaterials Congress, Chengdu, China, June. 5 2012. (Invited)

7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況（2ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、総括班研究課題の活動状況も含め、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

【本領域研究の組織】

総括班：総括班は、評価・助言・シンポジウム開催・領域内外との連携の促進・若手育成に注力する。

新井健生 大阪大学 大学院基礎工学研究科 教授（代表・ロボット工学・領域代表および A02 班責任者）

新井史人 名古屋大学 大学院工学研究科 教授（分担・マイクロ・ナノシステム工学・A01 班責任者）

金子 真 大阪大学 大学院工学研究科 教授（分担・ロボット工学・知財担当）

中内啓光 東京大学 医科学研究所 教授（分担・幹細胞生物学・領域外連携担当）

福田敏男 名城大学 理工学部 教授（分担・マイクロ・ナノシステム工学・海外連携担当）

関 実 千葉大学 大学院工学研究科 教授（分担・生物化学工学・アウトリーチ担当）

竹内昌治 東京大学 生産技術研究所 教授（分担・MEMS・若手 WG 主査）

大和雅之 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 教授（分担・再生医療，幹細胞生物学・A03 班責任者）

鈴木 治 東北大学 大学院歯学研究科 教授（分担・石灰化と骨再生・広報 WG 主査）

前 泰志 大阪大学 大学院基礎工学研究科 准教授（分担・ロボット工学・事務担当）

評価委員 藤江正克（早稲田大学 理工学部 教授），片岡一則（東京大学 工学系研究科 教授）

佐藤正明（東北大学 学際科学フロンティア研究所長），松田武久（京都工芸繊維大学 繊維科学センター 特任教授）

計画研究：計画研究は、3次元細胞システムを構築するための方法論の確立と超高速バイオアセンブラの新たな学理の創出を目的とし、密に連携しながら研究を推進する。

研究項目 A01 班「細胞特性計測制御」 マイクロ・ナノロボティクスを駆使して細胞の特性を解明し、有用な活性細胞を超高速選別するための計測・分離手法を確立する。

新井史人（名古屋大学 大学院工学研究科 教授）（A01 班班長）

金子 真（大阪大学 大学院工学研究科 教授），中内啓光（東京大学 医科学研究所 教授）

研究項目 A02 班「3次元細胞システム構築」 活性細胞を用い、様々な3次元形状の細胞システムを成型し組み立てるマイクロ・ナノロボティクス手法を確立するとともに、*in vitro* 環境場の特性を計測する。

新井健生（大阪大学 大学院基礎工学研究科 教授）（A02 班班長）

福田敏男（名城大学 理工学部 教授），関 実（千葉大学 大学院工学研究科 教授）

竹内昌治（東京大学 生産技術研究所 教授）

研究項目 A03 班「3次元細胞システム機能解明」 作製された3次元細胞システムの増殖・分化誘導・形態形成制御と移植応答を解明し、*in vitro* での機能解明と比較検証を行い再生医療への応用を図る。

大和雅之（東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 教授）（A03 班班長）

鈴木 治（東北大学 大学院歯学研究科 教授）

公募研究：公募研究は、方法論と対象とする細胞や3次元構築の多様化を主な目的とし、計画研究と連携して領域の研究推進に資する。 公募研究では、**計画研究の補完、超独創的、超挑戦的なテーマが結集**されている。

H24～H25 年度

【A01 班】岡嶋孝治（北海道大学・教授），石井抱（広島大学・教授），安川智之（兵庫県立大学・准教授）

【A02 班】松井裕史（筑波大学・講師），福田淳二（横浜国立大学・准教授），吉川洋史（埼玉大学・准教授），杉浦慎治（産総研・主任研究員）

【A03 班】水谷武臣（北海道大学・助教），益田泰輔（名古屋大学・助教），木原隆典（北九州市立大学・

准教授), 松本卓也 (岡山大学・教授), 武部貴則 (横浜市立大学・准教授)

H26~H27 年度

【A01 班】岡嶋孝治 (北海道大学・教授), 武居昌宏 (千葉大学・教授), 梅嶋宏樹 (京都大学・研究員), 安川智之 (兵庫県立大学・准教授), 鈴木郁郎 (東北工業大学・講師)

【A02 班】芳賀永 (H27 年 6 月まで) (北海道大学・教授), 古澤和也 (北海道大学・助教), 池田豊 (筑波大学・研究員), 寺村裕治 (東京大学・特任准教授), 井藤彰 (九州大学・准教授)

【A03 班】水谷武臣 (北海道大学・助教), 味岡逸樹 (東京医科歯科大学・准教授), 高橋一郎 (九州大学・教授), 片岡健 (岡山理科大学・准教授)

研究項目 B01 班「組織構築と機能発現」 平成 26 年度から設定した研究項目であり, 肝臓や骨などを具体的なターゲットとし, 医工学的に有用な形態と働きを持つ人工的な 3 次元細胞システムを創生・実証する.

公募研究【B01 班】 鷺津正夫 (東京大学・教授), 福田淳二 (横浜国立大学・准教授), 中村真人 (富山大学・教授), 益田泰輔 (名古屋大学・助教), 松崎典弥 (大阪大学・准教授), 松本卓也 (岡山大学・教授), 武部貴則 (横浜市立大学・准教授), 小島伸彦 (横浜市立大学・准教授), 杉浦慎治 (産総研・主任研究員)

【各研究項目の連携状況】

領域代表と総括班の主導の下に学術統合 WG を設置し, 班間の連携強化と研究成果の学術的位置づけや原理の明確化に努めた. この WG の下に具体的連携を目指す軟組織タスクフォースと硬組織タスクフォースを設け, 班間連携を強化してモデル細胞システムの構築を図った. また, 応用タスクフォースでは構築した細胞システムの医療応用を図るための連携が行われた. H26 年度からは新たな研究項目 B01「組織構築と機能発現」を加え, 肝臓や骨など具体的にターゲットを絞ることにより, 目的達成を明確化した連携研究を推進した. 領域研究の目標達成に向け, 総括班は, 総括班会議, 全体会議, 班会議を定期的に設け, 各班のグループが, 細胞特性評価と目的細胞の分離, 3 次元細胞システムの構築から in vitro, in vivo 評価という「らせん的」方法論探索と原理解明の過程の中で相互に密接有機的に連携するよう努めた.

研究項目に対応する各班の内部での連携研究, 班間ならびに領域外との連携研究の件数を図 7-1 に示す. 班間連携研究は 28 件, 領域外との連携研究は 15 件である. これらの連携研究により得られた研究成果を 9~11 頁の項目 2 にまとめている.

これらの学術的成果を明確にするため, 学術統合 WG の下, 学術体系化タスクフォースが, 3 つの研究項目「A01: 細胞特性計測制御」, 「A02: 3 次元細胞システム構築」, 「A03: 3 次元細胞システム機能解明」の指導原理や支配法則を体系化する成果をまとめ, 全 3 巻からなる専門書を「組織工学ライブラリー-マイクロロボティクスとバイオの融合-」として民間出版社より出版予定である. 各巻は, 第 1 巻「細胞の特性計測・操作と応用」(編者: 新井史人), 第 2 巻「3 次元細胞システム設計論」(編者: 新井健生), 第 3 巻「細胞社会学」(編者: 大和雅之) となっている.

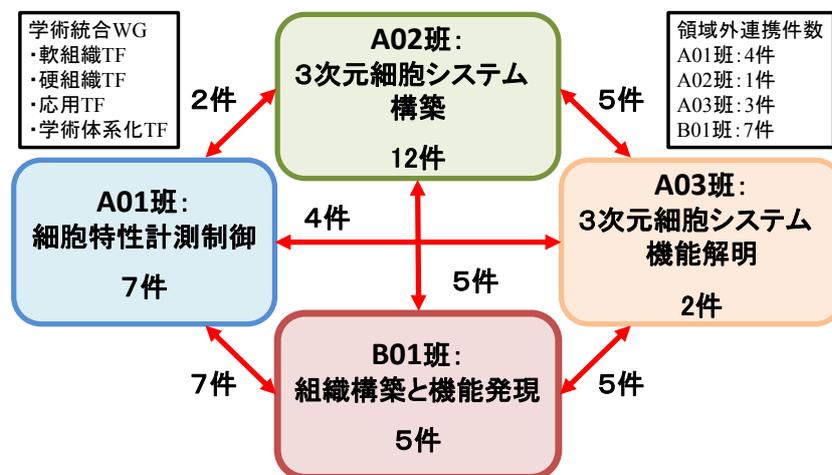


図 7-1. 領域内連携研究

8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む。）（1 ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について記述してください（総括班における設備共用等への取組の状況を含む。）。

総括班の研究方針のもと、名古屋（A01）、大阪（A02）、東京（A03）、仙台（A03）に研究拠点となる共同研究プラットフォームを構築し、円滑な連携研究の推進、研究費の効果的使用を図った。

A01 オンチップロボティクス拠点（名古屋）：A01 新井(史)G ではマイクロ流体チップを製作する技術と環境を整え、細胞を観察するシステムを構築した。購入した高速共焦点観察システムによってマイクロ流体チップ内で細胞の運動を観察し、粘弾性特性を計測することが可能であり、A01 金子 G や A03 益田 G と共同で研究を進め、設備を効果的に使用した。また、A01 中内 G から実験資料である希少な細胞の供給体制が整っており、医工連携による新学術領域研究を推進した。本拠点では、分野横断の研究を効率的かつ円滑に進める環境を整え、A01 金子 G や A03 鈴木 G など、他グループが設計したマイクロ流体チップやマイクロセンサ（ビーズ型、ピラー型）を加工・製作し供給することで設備を有効に活用した。

A02 システム統合化拠点（大阪）：A02 新井(健)G において、微細加工および微細作業（マイクロハンド）設備を導入し、新井健生 G を中心とした連携研究で活用した。微細加工設備は、A02 関 G とのフルイデックスを駆使した高速細胞アセンブリや A01 新井(史)G との微小流路を移動する粒子計測共同研究、微細作業設備は、A02 竹内 G とのマイクロハンドを利用したプレートハンドリングによる 3 次元組織構築の高速化の共同研究に利用した。他に、旋回流を用いたトロイダル形状スフェロイド形成（A03 大和 G）、ロボットアームを用いた血管構造の高速モールドニングの自動化（A02 福田(淳)G）、スフェロイド計測（A03 鈴木 G）、骨硬さ計測（B01 松本 G）、ゲル硬さ計測（A02 吉川 G）や領域外 G との共同研究に活用した。

A03 軟組織モデル拠点（東京）：A03 大和 G において設置している施設（測定機器室、細胞培養室、小動物用のオペ施設等）の共同利用および細胞シート作製の技術指導を行った。具体的には、3 次元プリンタを大和 G を中心とした連携研究、例えば A02 新井(健)G へのマイクロデバイスの作製と提供に活用した。他に、A02 竹内 G への高分子修飾培養表面の作製と提供、中耳再生のための細胞シート移植デバイスのための細胞シート作製とセルシートキャリアーによる細胞シートの移植方法の指導、パリレン表面への温度応答性高分子の固定化とその表面解析や A01 金子 G への細胞シートの特性に関する情報提供と解析、細胞シートの濡れ性評価、セルスクーパーの開発における小動物、大動物への細胞シート移植と評価、A02 関 G との肝臓様組織構築のための手技の指導、A01 岡嶋 G への肝細胞の機能と粘弾性評価、A03 武部 G とのバイオリクター内での肝臓原基の培養、A03 片岡 G への毛のうを有する人工皮膚組織シートの作製を行った。領域外とは幹細胞の網羅的遺伝子解析データの提供（東大領域外 G）、ヒト角膜再生（阪大領域外 G）、ヒト食道組織再生と細胞輸送技術（長大領域外 G）、ヒト中耳再生（慈恵医大領域外 G）、ヒト食道組織再生（カロリンスカ・インスティテュート領域外 G）。

A03 硬組織モデル拠点（仙台）：A03 鈴木 G においてバイオマテリアルの製造装置、バイオマテリアル解析機器、培養デバイス作製装置および細胞解析機器を取得し、連携研究遂行に常時使用した。具体的には、再生骨の組織標本作製用に全自動回転式マイクロトム、細胞の足場としてアセンブリする各種材料のキャラクタリゼーション（真比重測定）用として全自動ピクノメーターを導入し、鈴木 G を中心とした連携研究、例えば A01 新井(史)G、A01 益田 G との人工ミネラル/細胞相互作用解析デバイスの開発や A02 関 G との水和ゲルビーズの開発に活用した。他に、酸素透過性スフェロイド培養の開発（A02 福田(淳)G）、エナメル質再生技術の開発（東北大（歯）領域外 G）、整形領域の骨および骨関連組織再生技術の開発（東北大（医）領域外 G）、口腔外科領域の骨再生技術の開発（東北大（歯）領域外 G）、歯髄再生技術の開発/軟骨再生技術の開発（昭和大（歯）領域外 G）、足場材料上のミネラル結晶成長（東北大領域外 G）、軟骨再生技術の開発（九州大（歯）領域外 G）、ミネラル結晶成長解析（フォーサイス・インスティテュート領域外 G）。

・研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細 (計画研究において購入した主要な物品 (設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。) について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価 (円)	金額 (円)	設置(使用)研究機関
23	フローサイトメーター	3レーザー 8カラーモデル (Becton Dickinson社 FACSVerse)	1	18,742,500	18,742,500	京都大学 iPS細胞研究所
	高速細胞観察装置	オリンパス(株) IX81	1	8,221,500	8,221,500	大阪大学
	汎用小型走査型プロベント顕微鏡ユニット	エスアイアイ・ナノテクノロジー(株) 製 Nanocute	1	8,200,500	8,200,500	大阪大学
	プロセスリアクター一式	DDS-2000A (東京理科大学器械製)	1	4,814,250	4,814,250	東北大学
24	高速共焦点観察システム	横川電機(株) CSU-X1SYS-SP5	1	11,999,925	11,999,925	名古屋大学
	マイクロX線CT SEMアタッチメント	Bruker micro CT	1	11,894,400	11,894,400	名古屋大学
	マクロコンフォーカルシステム	オリンパス(株) MVX10-DSU	1	9,744,000	9,744,000	名古屋大学
	顕微鏡	オールインワン蛍光顕微鏡	1	9,033,150	9,033,150	東京大学
25	インクジェット卓上実験装置	LaboJet-500Bio	1	8,861,475	8,861,475	名城大学
	微細精密加工用サンドブラスト装置	(株)エルフォテック ELP-1TR	1	8,820,000	8,820,000	名古屋大学
	リアルタイム培養細胞観察システム	(株)アステック CCM-1.3 II /C	1	4,899,300	4,899,300	名古屋大学
26		高額物品なし				
27		高額物品なし				

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成23年度】

・旅費

新井健 G: 国際会議 IROS2011(米国) 参加者 3 名 109 万円 (研究成果発表および情報収集)

新井史 G: 国際会議 IROS2011(米国) 参加者 2 名 72 万円 (研究成果発表および情報収集)

・人件費・謝金

竹内 G : 研究者雇用 1 名 293 万円 (3次元細胞システム構築研究の推進)

金子 G: 研究者雇用 1 名 245 万円 (細胞変形能の可観測性を評価する実験装置の構築と実験結果の評価および分析)

鈴木 G: 実験補助員雇用 1 名 57 万円 (実験推進)

・その他

新井健 G: 学会参加費 16 件 68 万円 (研究成果発表)

大和 G: 表面組成分析 50 万円 (研究推進)

【平成24年度】

・旅費

金子 G: 国際会議 ICRA2012(米国) 参加者 2 名 110 万円 (研究成果発表)

大和 G: 国際会議 TERMIS2012(オーストリア) 参加者 1 名 40 万円 (研究成果発表)

・人件費・謝金

新井健 G: 研究者雇用 3 名 1,100 万円 (3次元細胞システム構築研究の推進)

金子 G: 研究者雇用 1 名 506 万円 (細胞変形能の可観測性を評価する実験装置の構築と実験結果の評価および分析)

竹内 G: 技術補佐員雇用 1 名 264 万円 (3次元細胞システム構築研究の推進)

・その他

大和 G: 学会参加費 16 件 80 万円 (研究成果発表および情報収集)

新井健 G: 学会参加費 16 件 50 万円 (研究成果発表および情報収集)

【平成25年度】

・旅費

金子 G: 国際会議 ICRA2013(ドイツ) 参加者 2 名 114 万円 (研究成果発表)

新井史 G: 国際会議 MicroTAS2013(ドイツ) 参加者 3 名 121 万円 (研究成果発表)

・人件費・謝金

新井健 G: 研究者雇用 2 名 1,093 万円 (3次元細胞システム構築研究の推進)

福田 G: 研究者雇用 1 名 546 万円 (3次元細胞システム構築研究の推進)

竹内 G: 研究者雇用 2 名 789 万円 (3次元細胞システム構築研究の推進)

金子 G: 研究者雇用 1 名 509 万円 (細胞変形能の可観測性を評価する実験装置の構築と実験結果の評価および分析)

新井史 G: 技術補佐員雇用 2 名 300 万円 (超高速操作による細胞計測と自律誘導モニタリング実験補佐)

・その他

新井健 G: 顕微鏡レンタル料: 288 万円 (3次元細胞システム構築実験装置)

大和 G: 学会参加費 13 件 90 万円 (研究成果発表および情報収集)

新井健 G: 学会参加費 18 件 36 万円 (研究成果発表および情報収集)

中内 G: FACS Aria II 5 lasers 基本保守契約 180 万円 (血中微量細胞検出法開発)

BD FACS CANTOII フローサイトメトリーシステム保守契約 95 万円 (血中微量細胞検出法開発)

【平成26年度】

・旅費

竹内 G: 国際会議 MicroTAS2014(米国) 参加者 2 名 107 万円 (研究成果発表)

関 G: 国際会議 MicroTAS2014(米国) 参加者 4 名 99 万円 (研究成果発表)

・人件費・謝金

新井健 G: 研究者雇用 2 名 1,060 万円 (3次元細胞システム構築研究の推進)

福田 G: 研究者雇用 1 名 530 万円 (3次元細胞システム構築研究の推進)

竹内 G:研究者雇用 1 名 1,039 万円 (3次元細胞システム構築研究の推進)
新井史 G:技術補佐員雇用 4 名 600 万円 (超高速操作による細胞計測と自律誘導モニタリング実験補佐)
金子 G:研究者雇用 1 名 510 万円 (細胞変形能の可観測性を評価する実験装置の構築と実験結果の評価および分析)
中内 G:事務補佐員雇用 1 名 490 万円 (事務担当), 学術支援専門職員雇用 1 名 370 万円 (血中微量細胞検出法開発)

・その他

新井健 G:顕微鏡レンタル料 207 万円 (3次元細胞システム構築実験装置)
学会参加費 15 件 51 万円 (研究成果発表および情報収集)
中内 G:FACS Aria II 5 lasers 基本保守契約 180 万円 (血中微量細胞検出法開発)
BD FACS CANTOII フローサイトメトリーシステム保守契約 95 万円 (血中微量細胞検出法開発)
大和 G:学会参加費 19 件 75 万円 (研究成果発表および情報収集)

【平成 27 年度】

・旅費

大和 G:国際会議 SFB2015(米国) 参加者 3 名 140 万円 (研究成果発表)
国際会議 FBPS2015(イタリア) 参加者 2 名 100 万円 (研究成果発表)

・人件費・謝金

新井健 G: 研究員雇用 2 名 781 万円 (3次元細胞システム構築研究の推進)
福田 G:研究者雇用 1 名 533 万円 (3次元細胞システム構築研究の推進)
金子 G:研究者雇用 1 名 501 万円 (細胞変形能の可観測性を評価する実験装置の構築と実験結果の評価および分析)
竹内 G:研究者雇用 1 名 911 万円 (3次元細胞システム構築研究の推進)
中内 G:事務補佐員雇用 1 名 490 万円 (事務担当), 学術支援専門職員雇用 1 名 370 万円 (血中微量細胞検出法開発)
新井史 G:技術補佐員雇用 3 名 450 万円 (超高速操作による細胞計測と自律誘導モニタリング実験補佐)

・その他

中内 G:FACS Aria II 5 lasers 基本保守契約 180 万円 (血中微量細胞検出法開発)
BD FACS CANTOII フローサイトメトリーシステム保守契約 95 万円 (血中微量細胞検出法開発)
新井史 G: 装置使用料 150 万円 (超高速操作による細胞計測と自律誘導モニタリング実験)
大和 G:学会参加費 23 件 110 万円 (研究成果発表および情報収集)

(3) 最終年度 (平成 27 年度) の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

繰越しを行った計画研究はない。

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ以内）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

本領域のような異分野の研究者が密に連携している研究プロジェクトの国際的優位性は高く、2015年のBiofabricationの国際学会でボードメンバがBiofabricationを再定義し、Bioassemblyが主要な概念の一つであると認められた。これはBioassemblerが国際的にも新たな学術領域として認められた証である。

研究項目 A01 では、計測対象の力学的特性に応じたマイクロ流体チップの設計論及び加工技術を確立し、位置計測精度の向上を実現した。プローブ顕微鏡を用いて1細胞の動的弾性率を網羅計測する原理や誘電泳動による極めて迅速な「細胞の配列体作製技術」を確立し、細胞診断や細胞材料の選定のための基礎計測の方法論を確立した。細胞の粘弾性の違いから超微量細胞を検出できる原理を示し、胎児診断、ガンの予後の予測などの検査への可能性を拓いた。マイクロ流路により体内血流をin vitroで再現し、iPS細胞由来巨核球株からの効率的に血小板を産生できるシステムの方法論を示した。以上の成果は、細胞やスフェロイドの特性と力学的及び化学的マルチパラメータの関連を明らかにし、組織構築の効率化、高品質化における重要な基盤技術となる。また、材料疲労試験の考え方をバイオ分野に応用し、細胞ストレス試験という方法論を新たに提唱したことは工学・バイオ分野を融合する観点からその貢献は大きい。

研究項目 A02 では、新たな細胞・細胞集団の操作方法の提案、これまで不可能であった生体内を模倣したモデルシステムとしての評価系の構築、3次元生体組織構築のための新規プロセスの原理を示した。例えば、細胞を1秒未満で把持・配置可能な世界最速のマイクロハンドシステムは、組織工学に有用だけでなくロボティクスを応用した高速微細作業として企業からも注目されている。マイクロプレートを用いた3次元構造体の構築法は、接着細胞の任意形状の組立てや3次元的操作を可能とし、細胞の高分解能観察を実現し、他分野にブレイクスルーをもたらした。また、マイクロ流路内の層流パターンの制御により、ハイドロゲル材料中に複数種の細胞を高密度かつ位置制御して配置する手法を開発し、生体内の微細環境を模倣した培養系を実現した。さらに、コラーゲン分子からミニ再生組織の空間的配置までの広範囲で階層構造をもつ3次元再生組織を構築する新たな方法論も確立した。これらの方法によって構築されたモデルシステムは、構造と機能の相関という生理学の重要課題解明に貢献した。臨床応用へ向けた取り組みとして、患者由来の細胞により膝島の3次元複合体の開発に成功し、当該分野に大きな進展をもたらした。

研究項目 A03 では、次世代型の温度応答性細胞培養表面を開発するとともに、肝・神経等の複雑構造、機能を有する組織構築をin vitroで再現するのみならず、長期的にこれを維持させる先駆的な方法論が示された。ロボティクス技術と温度応答性表面、細胞シート工学を融合させることで、生体組織の複雑かつ複数種の細胞外マトリックスパターンを模倣しうる精密なマイクロパターンニング装置の開発や、ヒト臨床現場での細胞シート移植に耐えうる高速細胞シート移植デバイスの開発にも成功し、産業化に向けた共同研究の開始につながった。硬組織の再生においては、3次元細胞システムをin vitroで構築することによりはじめて硬組織由来細胞における3次元の相互作用の影響、酸素そして石灰化相が細胞に示す役割を明らかにした。細胞組織体の構築原理と機能の解明は、組織工学、バイオマテリアルサイエンス、また整形外科学分野をはじめとする医療分野を含む広い学問領域への貢献が期待できる。

研究項目 B01 では、立体組織構築に幅広い波及効果のある細胞の分化を制御する技術、厚みのある骨組織および肝組織を作り出すための送液可能な血管網構造を作製する技術を確立した。微細メッシュ上で細胞の継代培養を要せず長期間の大量培養する原理を見出した。メッシュの大きさの適切な選択により、ヒトiPS細胞がトロフォブラストに分化することを発見し、足場の幾何が分化に明確な影響を与える初の例となった。新たに開発した生体組織光分解造形法は、流路構造を自在に設計可能であり、様々な細胞システムの構築だけでなく癌細胞分離や創薬など他の研究の発展に大きな波及効果をもたらした。さらには、機能性ペプチドで修飾したハイドロゲルが生体組織の成長を促進することを示し、世界に先駆けて生体外で造った組織の形、成長を自在に調整する試みとなった。また、ヒトiPS細胞からの器官原基創出の原理が明らかとなり、本発見は2013年に科学雑誌Scienceにより画期的な発見の上位10件に選ばれ大きなインパクトを与えた。さらに、発表論文(T. TakebeらNature 2013)の引用数は2016年5月で415報(Google scholar)となり国際的な波及効果を示す一例となっている。

これらの本新学術領域研究で明らかにした原理や手法、開発した新材料や新デバイスは、工学、生物学、医学とその融合分野の発展に寄与するのみならず、薬学、農学といった他の新たな分野との融合研究領域の発展にも大きな波及効果をもたらすであろう。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1 ページ以内）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者（※）の研究終了後の動向等を記述してください。

※研究代表者・研究分担者・連携研究者・研究協力者として参画した若手研究者を指します。

【若手研究者の育成に係る取組み】

本領域研究が継続，発展していくため学生も含めた若手研究者の育成に係る次の取り組みを行った。

- 1) **若手 WG による若手シンポジウムの企画，開催**：若手を中心とした WG を組織し，若手シンポジウムの開催などを通し若手研究者間の円滑な情報交換の場とした。
- 2) **領域会議での若手中心としたポスター発表**：若手が発表し議論する場を設けた。
- 3) **領域主催の国際シンポジウム MHS での若手主催の OS**：2011 年から毎年共同主催している国際シンポジウム IEEE International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science(MHS)における若手によるオーガナイズドセッションを企画して，交流を活発化した。
- 4) **領域主催の国際シンポジウム MHS における若手の表彰**：国際シンポジウムにおいて Best Paper Award や Best Poster Award を設けて，優秀な発表を表彰し，若手研究者をエンカレッジした。
- 5) **若手の加速支援**：若手の連携研究が加速するように総括班から支援を行った。
- 6) **若手研究者とシニア研究者との交流会**：シンポジウムや領域内での各種会議において，若手研究者が幅広い年代の研究者と議論しやすい場を積極的に設けた。
- 7) **人材交流の促進**：将来の連携の基礎が構築されるよう若手研究者の国際会議での発表や海外留学，領域内外での人材交流を推奨し，活発な人材交流が実現された。

【若手シンポジウムの開催状況と成果】

若手シンポジウムを毎年開催し，第 1 回平成 24 年 7 月 4 日（参加者 72 名うち学生 30 名），第 2 回平成 25 年 6 月 12 日（参加者 82 名うち学生 45 名），第 3 回平成 26 年 7 月 3 日（参加者 81 名うち学生 44 名）第 4 回平成 27 年 7 月 3 日（参加者 103 名うち学生 55 名）であった。シンポジウムでは若手研究者をエンカレッジするとともに，キャリアパスを考える機会を与えるために第一線で活躍する研究者に招待講演を依頼している。第 1 回は iPS 細胞の発見者である京大の高橋和利先生と様々な分野を渡り歩き 30 代で研究室を主宰した阪大の永井健治先生に，第 2 回では，他分野を渡り歩き今では阪大で研究室を主宰している森島圭祐先生，そして若手女性研究者の代表格である理化学研究所の戎家美紀先生，東大の松永行子先生に講演を依頼した。第 2 回からは若手研究者がお互いの技術を共有し，新しいブレイクスルーの創出を促すべく，「自分の研究についての表現力」に主眼をおいたポスターセッションを設け，参加者の投票により優秀な発表を表彰し，若手研究者をエンカレッジした。第 3 回は「セレンディピティとグローバルサイエンス」について東大の合田圭介先生，「正常上皮細胞と変異細胞の相互作用」について北大の藤田恭之先生に依頼した。第 4 回は「ライフサイエンス研究と社会との関わりを考える」について，**阪大の加藤和人先生**，「iPS 細胞を用いた慢性腎臓病と糖尿病に対する再生医療開発に向けて」について京大の長船健二先生，「『単一』にこだわる計測技術開発」について理研の渡邊朋信先生に依頼した。若手シンポジウムでは，各回ともに若手研究者同士の議論が活発に行われ多様な分野の技術や知識が共有された。研究期間内での若手の飛躍的な成長が顕著であったことから，今後の若手研究の成長も期待される。

研究期間内に数多くの若手の昇進があり，その傾向は研究終了後にも継続している。

【若手研究者の研究終了後の動向】

研究分担者の川原知洋が，九州工業大学大学院生命体工学研究科の准教授に昇進した。（平成 28 年 5 月）

研究協力者の佐久間臣耶が，名古屋大学大学院工学研究科の助教に昇進した。（平成 28 年 4 月）

研究協力者の杉浦広峻が，JSPS 特別研究員 (DC1) に採用された。（平成 28 年 4 月）

研究分担・連携研究者の尾上弘晃が慶應義塾大学の准教授に昇進した。（平成 28 年 4 月）

連携研究者の繁富（栗林）香織が，北海道大学の特任准教授に昇進した。（平成 28 年 4 月）

11. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

総括班評価者 藤江正克（早稲田大学）

本領域の成果は「生物学」「物理学」「化学」を「計測制御工学」が結び付けて、工学を核とした新領域「バイオアッセムブラ」として示したことであり、生物の単位要素である「細胞」を個体としての「臓器」に展開できることを種々の解析・実験により定量的に示すことが出来たことにより、「バイオ」に限定されない当初の計画以上の方法論にまで高めることができたと考えられる。

これは①の3次元細胞特性の定量的把握、②の様々な細胞の三次元構成による臓器の創出、③の血管・肝臓を例にした臓器再生で論理の妥当性をしめすことができた。『細胞計測特性制御、3次元細胞システム構築、及び機能解明の3項目間の連携を進展させ、「それぞれの有望な方法論の確立」を目指し、新学術領域形成に不可欠となる工学とバイオ/医学の分野連携により、細胞特性計測・分離、細胞システム組立、細胞システム観察と評価の新たな方法論を試行した。』と評価した前半から期待通りの結果を完遂した。①②③のグループ間の強力な融合に加えて研究展開の過程で明らかになった検討不足項目を公募研究で充足できたからであろう。

これまでの科学技術研究は人間と人工物の対比の中で取り組まれてきたが、本研究は人間と人工物が同列であつかうことが可能となったという成果により、例えばこれまでIPS細胞に代表される細胞生物学が定量的評価可能な生物臓器に結び付けられる、あるいは病理学の医師の定性的評価に基づくモデル化に基づく手術ロボット研究に展開できりことで産業にもなり得る統合的工学と成る光明が見られた。本研究は上記研究結果で一区切りではなく、昨年末からImPACT「バイオニックヒューマノイドが拓く新産業革命」が多くの本プロジェクト参加研究者も参加する体制で開始されたことでも明らかだと思ふ。

総括班評価者 片岡一則（東京大学）

細胞シートなどに見られる2次元の組織再生技術が臨床での検証を進められているが、依然として臓器などの3次元組織構築に資する確たる技術は存在しない。こうした中で、本領域では医・理・工と異分野の研究者がチームを組むことで、3次元組織構築に向けた基礎原理の解明、ロボティクスに基づく組織構築の方法論の確立、さらには臨床での検証を可能とする体制を築いており、他の既存プロジェクトとは一線を画した有望な新学術領域研究といえる。特に、研究年度の後半においては、領域内での工学、バイオ、医学系の連携に向けた取組が活発化し、連携に基づく学術論文や特許の件数が顕著に増加していることは特筆に値する。

本新学術領域研究では、領域会議、班会議に加え、年数回のシンポジウム、国際ワークショップを通じて、関連分野の研究者との情報交換の場を数多く設けており、領域全体として活発に交流する様子が見られているが、さらに、その活動を活発化する目的で、軟組織や硬組織など対象を絞った3次元細胞システムの実現を目指すタスクフォースを設置し、血管構造を内包した具体的な器官をターゲットとしたモデル細胞システムの構築と機能発現評価を一貫して実施した点は評価される。

具体的な研究としても、ターゲットである軟組織、硬組織の構築に向け、A01班では微小流路内で超高速での細胞特性計測技術を開発し、また、産学連携を活発に展開した。A02班においては、活発な連携研究に基づいて、超高速微細操作技術に基づく細胞操作や様々な3次元組織構築技術が開発されている。A03班では、細胞からの組織・臓器のモデル構築を「細胞社会学」の観点から推し進め、臨床応用への道筋をつけるに至ったことが評価される。また、若手研究者をエンカレッジする機会を多く設けることで、次世代を担う研究者を育成するマネジメントにも成功しているように見受けられる。

このように、領域全体として活気あふれる研究が展開された結果、いずれの研究項目においても当初目標を達成し、さらには当初計画を上回る成果が得られていると判断される。本学術領域研究の実施を通じて、工学、バイオ、医学の領域にまたがる新たな学理の創出が可能となったことは、今後、我が国が人工3次元細胞システム研究で世界的なイニシアティブを取る上で大きな強みとなることであろう。

総括班評価者 佐藤正明（東北大学）

本新学術領域研究においては、大きな目的を表すキーワードとして「3次元細胞システム構築」が挙げられている。この目的に向かって班構成がなされている。いずれの班においても班の目的に沿った研究成果が得られており、個々の研究においては素晴らしい成果も見られる。ところが、組織全体の成果を俯瞰してみると、全体的に成果がばらばらで統一がとれていない印象を受ける。これは、本プロジェクトで対象となった細胞があまりにも多岐にわたり、どこに焦点が当てられたのかわかりにくいためであろう。中間評価においても、総合所見で「現時点での各計画研究の成果は、その多くが本新学術領域発足前に行われていた個人研究の延長線上にある。今後はそれらの成果を本領域の共通基盤として、領域内での連携を一層強化し、グループ研究としての成果を目指さなければならない。」と指摘されている点と密接に関係している。「各研究項目の連携状況」には「A01班は3次元構築に有用な活性細胞の選別と分離、そしてこの細胞の供給を受け、A02班は3次元細胞システムを構築し *in vitro* での計測と評価を推進する。A03班は体内移植実験を実施して *in vivo* 評価を行い、再生医療の視点から有用な情報を他2班にフィードバックし、さらに精緻な3次元細胞システム構築の展開と有用な組織生成の確立に資する。」と記されている。そのためにタスクフォースを設置し、軟組織と硬組織の代表例として肝臓と骨を対象とするとしている。残念ながら、A01班の研究対象細胞として肝細胞、骨細胞は見られない。期待したかったのは、「有用な活性細胞」を超高速な手法により選りすぐり、A02班に供給後、A03班においてどのように3次元構築と機能評価が行われたのか、具体例が記載されていると良かったと思う。特に基礎研究として期待したかったのは、有用な活性細胞の評価基準を何におき（細胞種によって異なって可）、今回開発した計測手法によってどのように評価されたのか、という点である。

所期の目的の視点に立って、評価を記載させて頂きましたが、個別にみれば有用な成果が多く、これを以下にグループとしていかにまとめるかが問われているのだと思う。

総括班評価者 松田武久（京都工芸繊維大学）

本研究領域の到達目標は、再生医療のための1) 主としてマイクロ・ナノロボティクスを活用した理工学的手法による異種細胞による機能組織の構築の基盤技術と、2) これを可能にするバイオマテリアルおよびプロセスによる次世代の培養・組織技術の開発、および3) 三次元組織構築・機能発現の原理を解明する学理の創出である。これを実現するため、有機的に考案・配置された三つの班により、細胞レベルから、組織構築・機能解明など階層的な研究体制で構成されている。各班内では、新しい技術、方法論の提案、プロトタイプ組織の構築がなされ、また班内および班外の極めて効果的な研究ネットワークによる共同研究により期待以上の成果が得られていると評価できる。

再生組織の研究は多様な取り組み方が可能であるが、マイクロ・ナノロボティクスを基本分野に置いた試みは国内外では例を見なく、このような取り組み方の再生医工学により、新奇な技術および方法、材料は近未来の医療の質を高めていくものと期待できる。成果の還元については、国内外の学会・雑誌への報告も多く、また社会への啓蒙的な発信も行われており、新学術領域としての役割を大いに果たしていると考えられる。また、若手研究者も育成されている。

細胞培養技術については、2次元の面に対しては、既に長い歴史と経験があるが、本研究領域がターゲットとしている、異なる形状を有し異種細胞の適正空間配置による3次元立体組織のシステム化は、近未来の再生医療の中核課題であり、これらの技術の開発によって再生医療の理工学的基盤ができることになる。一方、新しい学理・原理の提出に関しては、新しい方法が散見できるが、より一層の深化を期待したい。これらの研究でえられた技術が今後の細胞生物学の研究手段に使われて新しい現象の発見につながれば、生物学と工学の融合した新しい科学の分野が創生されることになり、本研究の意義は極めて高いと評価できる。研究代表者の推敲された目標設定と工程と行程の設定は高く評価される。