

令和 2 年 5 月 1 日現在

機関番号：10101

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05858

研究課題名（和文）インビトロ系における細胞シートからの3D形態形成

研究課題名（英文）3D morphogenesis of epithelial cell sheets in vitro

研究代表者

芳賀 永（Haga, Hisashi）

北海道大学・先端生命科学研究院・教授

研究者番号：00292045

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 65,800,000円

研究成果の概要（和文）：消化管、呼吸器系など様々な器官の形態は上皮組織の折り畳みによって作られる。本研究はゲル基質を用いて上皮細胞シートを培養シャーレ内で作り出し、境界条件、基質粘弾性、細胞内張力、浸透圧など物理的パラメータを制御することで3D形態を構築させ、その力学的ロジックを数理モデルによって解析した。

本研究では、ゲニピンで架橋したマトリゲル上にイヌ腎尿管上皮細胞（MDCK細胞）の細胞シートを培養し、基底部側を高浸透圧にすることで、上皮細胞シートが自発的に変形しドーム状の3D構造が形成されることを見出した。さらに、球殻状のゲルカプセル培養系を新たに構築し、胚発生初期の形態形成を模倣することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インビトロでの実験は、原理の発見には有効であるが、観察した現象がアーティファクトである可能性がある。本研究では、消化管形成、体節形成などを観察するインビボの計画班と協調し、インビトロとインビボの現象を対比しながら研究を進めることができた。

また、3D形態が形成されるロジックを理解するためには、数理モデルが不可欠である。本研究では、3Dシミュレーションを担当する計画班と連携することで、細胞集団の回転やドーム形成の力学モデルを構築することができた。このように、インビボ、インビトロ、数理の連携によって、一見複雑に見えるインビボでの現象をシンプルで解明する新たなスキームが構築された。

研究成果の概要（英文）：Three-dimensional morphogenesis of epithelial cells plays pivotal roles in many biological events as it is observed in embryogenesis. Mechanical properties of the extracellular substrate such as viscoelasticity and geometrical constraints are known as crucial factors that affect 3D morphogenesis of epithelial sheets. In this study, we found that epithelial cells (MDCK cells) cultured on a Matrigel crosslinked by Genipin exhibit dome formation by both the swelling of extracellular matrix and aquaporin water transport triggered by the basal hypertonic stress. Computer simulation was conducted and revealed that uneven swelling with a positive feedback between extending cell and enhanced water transport induces the dome formation. Moreover, we succeeded to establish a novel spherical substrate for cell culture by using a gelatin gel capsule. Human dermal fibroblasts cultured on the gel capsule made wrinkle-like structures on the spherical substrate, mimicking the early embryogenesis.

研究分野：細胞生物学

キーワード：細胞・組織 上皮細胞シート ゲル基質 アクトミオシン 集団運動

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

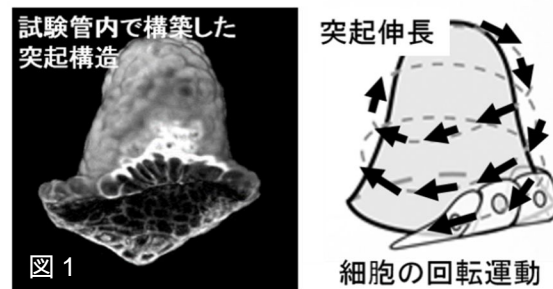
### 1. 研究開始当初の背景

上皮組織は消化器、呼吸器など様々な器官の構築に欠かせない組織であり、実際、ほとんどの臓器・器官の3D構造は、上皮細胞シートの折り畳みとして作られる。胚発生時における遺伝子の発現パターンなどの解析は進んでいるものの、多数の細胞が集団で運動し、3D構造を形成するメカニズムについてはほとんど未解明である。近年、コラーゲンゲルなどの軟らかい基質を用いて細胞を培養することで、生体内に近い環境をインビトロ系で実現し、細胞の分化、増殖、組織形成に関する新しい知見が得られるようになった (Discher, *et al.*, Science, 2005)。

研究代表者は、イヌ腎尿細管上皮細胞 (MDCK 細胞) をコラーゲンゲル上で培養することで、上皮細胞の集団が自発的に協調運動すること (Biophys. J., 2005)、上皮細胞は硬い基盤上で培養すると個々の細胞がランダムな方向に運動するのに対し、軟らかいコラーゲンゲル上で培養すると隣接細胞との接着を維持したまま同一方向に集団で運動すること、大きな葉状仮足を伸ばした細胞 (リーダー細胞) が細胞集団の端から突出し、その後方を後続の細胞集団が次々と追隨することで集団運動が起きること (Scientific Reports, 2015) を明らかにした。

さらに研究代表者は、上記の細胞運動の結果として、3D構造が自律的に構築されることも発見している。上皮細胞シートを軟らかいコラーゲンゲルで上下からサンドイッチすると、辺縁部の細胞が内側に突出し、シート全体が湾曲しながら折り畳まれることで管腔構造が形成されるのである (PLOS ONE, 2014)。ラミニンを主成分とするゲル (マトリゲル) 上で培養すると、さらに興味深い現象が起きる。細胞シートの辺縁部がマトリゲルを包み込むように収縮し、シート全体が回転運動しながら腸管の絨毛のような構造 (チューリップハット様の構造) を形成する (図1)。細胞細胞の回転運動と管形成の間にはどのような因果関係があるのかを解明することで、細胞集団が自律的に3D構造を作るロジックの一端が明らかになるであろう。

インビトロ系は、現実のピボの系とは異なるが、介在する因子が少なく、周囲の組織の影響も無いため、純粋な形態形成の原理を発見できる可能性が高い。インビトロ系における形態形成の原理を明らかにすることは、現在ほとんど解っていない動物の3D形態形成を理解する上で最も基本的かつ重要な知見が得られるものと期待できる。



### 2. 研究の目的

本研究は、ゲル基質を用いて上皮細胞シートを培養し、境界条件、基質粘弾性、細胞内張力、浸透圧など物理的パラメータを制御することで培養シャーレ内に細胞の3D形態を構築させ、その力学的ロジックを3Dの数値モデルによって解析することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) ゲル基質上の上皮細胞シートが引き起こす浸透圧勾配依存性なドーム形成

動物の複雑な体構造は、上皮組織の座屈や折れ曲がり、伸長といった単純な変形が積み重なることにより形成される。上皮組織が折れ曲がる変形のひとつにドーム形成がある。例えば、マウスの腸管の柔毛は、平面上皮細胞シートがドーム状に盛り上がり形成される (Chin *et al.*, Semin. Cell Dev. Biol., 2017; Walton *et al.*, Development, 2016)。また、インビトロ系でも、上皮細胞シートがプラスチックなどの硬い培養基質からはがれて内部に液体を貯め込んだドーム構造を作ることが知られている (Leighton *et al.*, Science, 1969; Ichigi *et al.*, In Vitro Cell Dev. Biol. Anim., 2001; Latorre *et al.*, Nature, 2018)。しかしながら、ドーム形成を引き起こす要因はほとんど分かっていない。先行研究により浸透圧勾配がドーム形成の要因として提唱されているものの、その検証は不十分である。さらに、先行研究で観察されたインビトロ系のドームは、硬い培養基質上で培養されており、生体内の軟らかい環境とはかけ離れている。そこで本研究では、浸透圧勾配によって軟らかいゲル基質上の上皮細胞シートにドーム形成が誘引されるかどうかを検証しその仕組みについて調べた。

#### (2) 球形ゲルカプセル上で観察される細胞シートの形態形成

ゼラチンゲルを紫外線で架橋した球殻状のカプセルを作成し、ゲルカプセルの表面にヒト皮膚繊維芽細胞 (HDF 細胞) を播種することで、初期胚の形態形成を模倣するインビトロモデルの構築を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) ゲル基質上の上皮細胞シートが引き起こす浸透圧勾配依存性なドーム形成

生体内ではドーム形成における浸透圧勾配の影響を検証することが難しい。そのため、本研究は浸透圧勾配がドーム形成を引き起こすかを直接的に検証できるインビトロ系で実験を行なった。生体内において上皮細胞は軟らかい細胞外基質上に接着していることから、軟らかいゲル基質上で上皮細胞シートに浸透圧勾配を与える実験系を作成した。上皮細胞としてはMDCK細胞を、ゲル基質としてはマトリゲルをそれぞれ使用した。ここで、通常のマトリゲル上ではMDCK細胞は穴の空いた細胞シートしか形成しないという問題が生じた。生体内のドーム形成では、上皮細胞シートに穴は空いていない。この問題点を解決するため、本研究では、マトリゲルにゲニピン架橋を施した。ゲニピンは細胞毒性の低い架橋剤であり、ゲル基質の粘弾性を変化させることが知られている (Scientific Reports, 2015; Sundararaghavan *et al.*, J. Biomed. Mater. Res. A, 2008; Tsai *et al.*, J. Biomed. Mater. Res, 2000)。さらに、ゲル基質の粘弾性は、細胞シートの形態に影響を及ぼすことがわかっている (PLOS ONE, 2014; Scientific Reports, 2015)。そこで、ゲニピン架橋したマトリゲルを作成し、MDCK細胞を培養した。その結果、穴のない細胞シートを作成することができた (図2)。これにより、生体内に近い環境で浸透圧勾配の影響を検証できるインビトロの実験系を確立できた。

通常マトリゲル上の細胞シート      ゲニピン処理したマトリゲル上の細胞シート

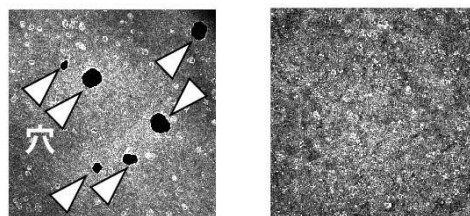


図2

この実験系で細胞に浸透圧勾配 (ゲル基質側が高張圧) を与えると、細胞シートは内部がゲル基質で満たされたドームを形成した (図3)。ドーム形成は、ゲル基質側が高張圧の時のみに生じ、浸透圧の絶対値や溶質の種類には影響されなかった。一方で、浸透圧勾配が小さくなるとドームは形成されなくなった。以上より、浸透圧勾配が細胞シートのドーム形成を誘引する直接的な要因であることが示された。

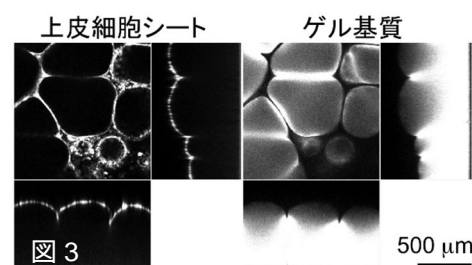


図3

さらに、ゲル基質上のドームは壊れることなく安定的に維持されていた。先行研究の硬い培養基質上のドームは、培養基質からはがれてしまうためか、その構造は不安定で短時間で崩壊する。本研究では、軟らかいゲル基質を用いることにより、生体内で観察されるような安定したドーム構造を再現することに成功した。

次に、浸透圧勾配がドーム形成を起こす仕組みを調べるために、3D ライブイメージングを行った。その結果、ドーム形成時にはゲル基質が不均一に膨潤していることがわかった。ゲルは内部の溶液の塩濃度によって膨潤度が変わる (Quesada-Perez *et al.*, Soft Matter, 2011)。また、細胞の水チャネルであるアキュアポリン (AQP) は水を高張側に輸送する (Verkman, J. Cell. Sci., 2011)。そのため、ドーム形成時は AQP によって水がゲル基質へと輸送されてゲル中の塩濃度が下がり、膨潤が起こっている可能性が考えられる。この可能性を検証するため、まず、実際に水がゲル基質側へ輸送されているかを調べた。実験の結果、浸透圧勾配がある時には、浸透圧勾配がない時に比べて、ゲル基質側への水の輸送能が優位に上昇することがわかった。さらに、AQP 阻害剤である水銀を投与すると、ゲル基質の膨潤が抑制されドーム形成は阻害された (図4)。さらに、ゲル基質単体を純水に浸してゲル中の塩濃度を下げ、膨潤とドーム形成が起こるかを調べた。すると、ゲルは均一に膨潤し、ゲル表面は平らなままだった。このことから、細胞が AQP を介して水を不均一に輸送することがドーム形成に重要であることがわかった。

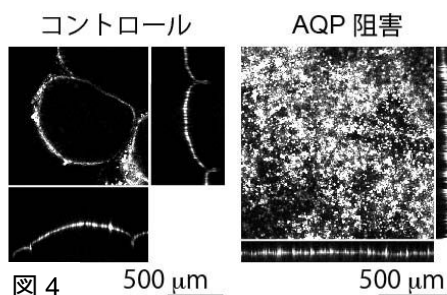


図4

次に、細胞がどのように不均一な水の輸送を行っているかを検証した。ここで、先行研究の硬い基質上のドーム構造では、細胞が薄く伸展されている点に着目した (Latorre *et al.*, Nature, 2018)。別の先行研究により、伸展刺激は AQP-1 の発現を上昇させることが知られている (Baetz *et al.*, Exp. Eye Res., 2009)。さらに、浸透圧勾配を与える前の細胞シート内では、細胞の密度の不均一性が存在していた。比較的細胞密度が高い領域と低い領域とが存在し、細胞密度が高い領域の細胞は背が高く、細胞密度が低い領域の細胞は背が低かった。伸展された細胞は背が低くなることから、本研究では以下の通り仮説を考えた。

- (A) 浸透圧勾配に応答して、背の低い細胞がより多くの水を輸送する
- (B) 背の低い細胞下のゲル基質が局所的に膨潤する
- (C) 膨潤したゲルは、接している細胞を伸展する
- (D) 伸展された細胞は、背が低くなりますますます多くの水を輸送する
- (E) (B) から (D) のポジティブフィードバックにより、不均一な水の輸送が起こる

この仮説を証明するため、本研究ではまず、細胞の背の高さが水の輸送能に影響するかを調べることとした。背の高さが異なる細胞シートを作成し水の輸送能を比較したところ、背の低い細胞

胞シートの方が一細胞あたりの水の輸送能が大きかった。次に、膨潤したゲル部分の細胞が伸展されているかを調べた。ゲル基質上のドームは大きく、一細胞レベルでの形態観察をすることができなかった。そこで、細胞の核を観察し、そこから細胞密度を調べることで伸展が起こっているかを計測した。その結果、ドームの盛り上がり部分の細胞は、浸透圧勾配を与える前およびドームの縁部分の細胞シートに比べて、有意に細胞密度が低い(=細胞が伸展している)ことがわかった。これらの結果から、膨潤したゲルは細胞を伸展してますます水輸送を上昇させる事が唆された。

さらに、秋山チームと協力して3Dの数値モデルにより、仮説(E)のポジティブフィードバックがドーム形成に重要であるかを検証した。検証の結果、細胞の伸展と水輸送能とが互いを増大しあうことによって、基質がドーム状に膨潤する事が示された。

本研究は、浸透圧勾配が安定的なドーム形成をもたらすことを初めて示したものである。本研究の結果から、ドーム形成について以下のことが明らかとなった(図5)。まず、浸透圧勾配を感知した細胞が、細胞の背の高さ依存的にAQPの水輸送を始める。この時、背の低い細胞はより多くの水を輸送する。この不均一な水輸送により局所的なゲルの膨潤が起こる。局所的な膨潤は細胞の伸展を引き起こし、細胞シート内の水輸送の不均一性を増大させる。細胞の進展とゲルの局所的な膨潤とのポジティブフィードバックによりドームが形成される。生体内の形態形成における浸透圧勾配の寄与はほとんど明らかになっていない。本研究の成果は、浸透圧勾配がピボでの形態形成に寄与している可能性を強く提示するものである。

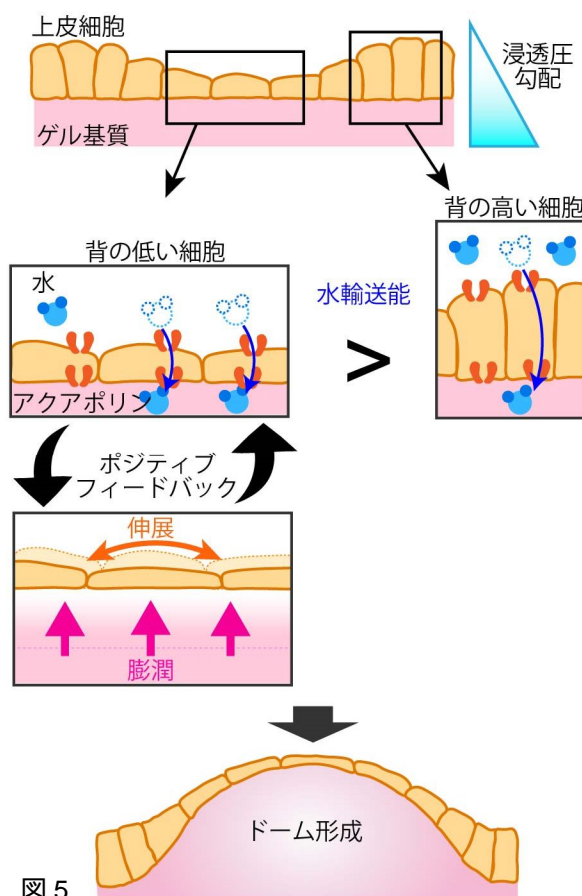


図5

## (2) 球形ゲルカプセル上で観察される細胞シートの形態形成

ゲルカプセルの表面に細胞を播種してから一週間を過ぎたあたりで、カプセルの形状があたかも原腸陥入のように内側に陥没し始め、皺構造が現れることが明らかとなった(図6)。この皺構造の出現が細胞の基質把握力に起因するものなのかどうかを調べるために、基質把握力を弛緩させるミオシン調節軽鎖リン酸化阻害剤(Y-27632)を投与したところ、ゲルカプセル表面の皺構造が消失した。すなわち、ゲルカプセルの変形に伴う皺構造の出現は、細胞が基質に加える力に依るものであることが明らかとなった。本研究によって、初期胚の形態形成を模倣するインビトロ培養系を構築することができた。

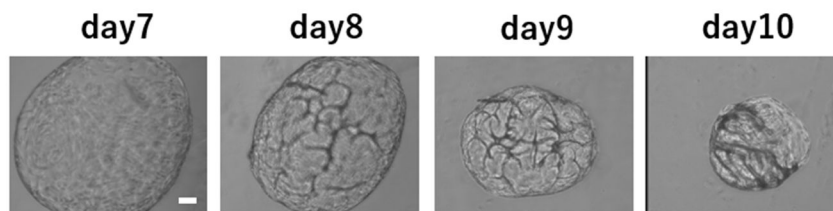


図6. Bar = 100 μm

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Koh Isabel、Furusawa Kazuya、Haga Hisashi	4. 巻 8
2. 論文標題 Anisotropic Multi-channel Collagen Gel (MCCG) Guides the Growth Direction of the Neurite-like Processes of PC12 Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-32156-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Oyama Hiroshi、Takahashi Koji、Tanaka Yoshikazu、Takemoto Hiroshi、Haga Hisashi	4. 巻 43
2. 論文標題 Long-term Culture of Human iPS Cell-derived Telencephalic Neuron Aggregates on Collagen Gel	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Structure and Function	6. 最初と最後の頁 85-94
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1247/csf.18002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 芳賀 永	4. 巻 58
2. 論文標題 基質の軟らかさが誘引する上皮細胞の集団運動と3次元形態形成	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 生物物理	6. 最初と最後の頁 196-199
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2142/biophys.58.196	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 M. Akiyama, T. Sushida, S. Ishida, H. Haga	4. 巻 59
2. 論文標題 Mathematical Model of Collective Cell Migrations Based on Cell Polarity	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Dev. Growth Differ	6. 最初と最後の頁 471-490
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/dgd.12381	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Saki Yahata, Kazuya Furusawa, Kei Nagao, Masahiro Nakajima, Toshio Fukuda	4. 巻 3
2. 論文標題 Effects of three-dimensional culture of mouse calvaria-derived osteoblastic cells in a collagen gel with a multichannel structure on the morphogenesis behaviors of engineered bone tissues	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ACS Biomaterials Science & Engineering	6. 最初と最後の頁 3414-3424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsbmaterials.7b00190	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kazuki Fukao, Takayuki Nonoyama, Ryuji Kiyama, Kazuya Furusawa, Takayuki Kuro	4. 巻 11
2. 論文標題 Anisotropic Growth of Hydroxyapatite in Stretched Double Network Hydrogel	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ACS nano	6. 最初と最後の頁 12103-12110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsnano.7b04942	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mizutani, T., Haga, H., and Kawabata, K.	4. 巻 6
2. 論文標題 Data Set for Comparison of Cellular Dynamics between Human AAVS1 Locus-modified and Wild-type Cells	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Data in Brief	6. 最初と最後の頁 793-798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dib.2015.12.053	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 A. Sakane, S. Yoshizawa, M. Nishimura, Y. Tsuchiya, N. Matsushita, K. Miyake, K. Horikawa, I. Imoto, C. Mizuguchi, H. Saito, T. Ueno, S. Matsushita, H. Haga, S. Deguchi, K. Mizuguchi, H.	4. 巻 27
2. 論文標題 Conformational Plasticity of JRAB/MICAL-L2 Provides 'Law and Order'	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Molecular Biology of the Cell	6. 最初と最後の頁 3095-3108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1091/mbc.E16-05-0332	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 M. Imai, K. Furusawa, T. Mizutani, K. Kawabata, and H. Haga	4. 巻 5
2. 論文標題 Three-dimensional morphogenesis of MDCK cells induced by cellular contractile forces on a viscous substrate	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14208, 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep14208	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Kei, Otomo Kohei, Nemoto Tomomi, Ishihara Seiichiro, Haga Hisashi, Nagasaki Akira, Murakami Yota, Takahashi Masayuki	4. 巻 376
2. 論文標題 Differential contributions of nonmuscle myosin IIA and IIB to cytokinesis in human immortalized fibroblasts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 67-76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2019.01.020	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 Acebedo Alvin R., Suzuki Kentaro, Hino Shinjiro, Alcantara Mellissa C., Sato Yuki, Haga Hisashi, Matsumoto Ken-ichi, Nakao Mitsuyoshi, Shimamura Kenji, Takeo Toru, Nakagata Naomi, Miyagawa Shinichi, Nishinakamura Ryuichi, Adelstein Robert S., Yamada Gen	4. 巻 2
2. 論文標題 Mesenchymal actomyosin contractility is required for androgen-driven urethral masculinization in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-019-0336-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Frauenlob Martin, King Daniel R., Guo Honglei, Ishihara Seiichiro, Tsuda Masumi, Kurokawa Takayuki, Haga Hisashi, Tanaka Shinya, Gong Jian Ping	4. 巻 52
2. 論文標題 Modulation and Characterization of the Double Network Hydrogel Surface-Bulk Transition	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Macromolecules	6. 最初と最後の頁 6704-6713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.macromol.9b01399	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 10件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Hisashi Haga
2. 発表標題 Collective Movement and 3D Morphogenesis of Epithelial Cells Responding to Viscoelastic Substrates
3. 学会等名 Japan-Toronto Morphogenesis Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 芳賀 永
2. 発表標題 多細胞系のメカノバイオロジー
3. 学会等名 CSJ化学フェスタ (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石原 (石田) すみれ、秋山正和、須志田隆道、古澤和也、名黒功、立野浩輝、石原誠一郎、芳賀永
2. 発表標題 浸透圧勾配が引き起こす上皮細胞シートのドーム形成
3. 学会等名 日本生物物理学会北海道支部会例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hisashi HAGA
2. 発表標題 Collective movement and 3D morphogenesis of epithelial cells induced by viscoelasticity of the extracellular matrix
3. 学会等名 Japan-UCI Meeting on 3D Morphogenesis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 芳賀 永
2. 発表標題 Epithelial cell polarity essential for collective migration and 3D morphogenesis of cell sheets
3. 学会等名 The 18th RIES-HOKUDAI International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazuya Furusawa, Saki Yahata
2. 発表標題 Construction of Engineered Bone Tissues with Complex Hierarchical Structures
3. 学会等名 IUMRS-ICAM 2017, The 15th International Conference on Advanced Materials (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazuya Furusawa, Koichi Sugiyama
2. 発表標題 Phase Behaviors of Collagen Solution
3. 学会等名 IUMRS-ICAM 2017, The 15th International Conference on Advanced Materials (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 芳賀 永, 古澤 和也
2. 発表標題 細胞集団に自発的な3次元形態形成を促す培養技術の開発
3. 学会等名 帝人21世紀フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 芳賀 永
2. 発表標題 細胞の集団運動と3次元形態形成
3. 学会等名 AIMaP研究会「反応拡散系と実験の融合」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 芳賀 永
2. 発表標題 細胞の基質牽引力と基質の粘弾性がもたらす上皮細胞の集団運動と3D形態形成
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 芳賀 永
2. 発表標題 細胞外基質の粘弾性に応答する上皮細胞の集団運動と3次元形態形成
3. 学会等名 第54回日本生物物理学会年会(招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hisashi Haga
2. 発表標題 3D morphogenesis of epithelial cells responding to viscoelasticity of the extracellular matrix
3. 学会等名 Japan-Austria joint meeting "Understanding the logic behind developmental dynamics(招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 石原(石田)すみれ、秋山 正和、須志田 隆道、古澤 和也、名黒 功、立野 浩輝、石原 誠一郎、芳賀 永
2. 発表標題 ゲル基質上の上皮細胞シートが引き起こす浸透圧勾配依存的なドーム形成
3. 学会等名 第56回 日本生化学会北海道支部例会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山村 芳央、石原 誠一郎、古澤 和也、芳賀 永
2. 発表標題 球形の細胞シートでみられる細胞張力依存的な変形
3. 学会等名 第56回 日本生化学会北海道支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sumire Ishida-Ishihara, Masakazu Akiyama, Kazuya Furusawa, Isao Naguro, Hiroki Ryuno, Takamichi Sushida, Seiichiro Ishihara, Hisashi Haga
2. 発表標題 Osmotic stimuli triggered the dome formation of epithelial cells
3. 学会等名 北海道大学ライフサイエンスフォーラム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruna Kurosawa, Seiichiro Ishihara, Hisashi Haga
2. 発表標題 Development of collagen gels with adjustable stiffness by genipin crosslinking
3. 学会等名 7th International Life-Science Symposium
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 古澤 和也（分担執筆）	4. 発行年 2018年
2. 出版社 （株）技術情報協会	5. 総ページ数 691（内第6章3節は313ページから322ページまで）
3. 書名 ゲル化・増粘剤の使い方、選び方 事例集（第6章「刺激応答性」ゲルを作製するには？ 第3節 異方性ゲルの作成技術）	

1. 著者名 芳賀 永	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 70
3. 書名 医学のあゆみ	

1. 著者名 石原 誠一郎、芳賀 永	4. 発行年 2019年
2. 出版社 情報機構	5. 総ページ数 197
3. 書名 三次元培養における培養手法と周辺技術動向	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ゲルの製造方法及びコラーゲンゲル	発明者 古澤 和也、芳賀 永、立花 真美	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-007402	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

細胞ダイナミクス科学研究室  
<http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g3>

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	石原 誠一郎  (Ishihara Seiichiro)  (10719933)	北海道大学・先端生命科学研究院・助教   (10101)	
研究分担者	古澤 和也  (Furusawa kazuya)  (00510017)	北海道大学・先端生命科学研究院・助教   (10101)	