

令和元年6月6日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04571

研究課題名(和文) 微粒子化マトリックスを基盤とする立体的生体組織の再構築プロセス

研究課題名(英文) Reproduction processes of three-dimensional tissues based on particulate matrices

研究代表者

山田 真澄 (Yamada, Masumi)

千葉大学・大学院工学研究院・准教授

研究者番号：30546784

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：コラーゲンなどの細胞外マトリックス成分を、直径数10 μm程度以下の様々な形状を有する微粒子に加工する技術を開発した。得られた微粒子を培養動物細胞と組み合わせたとこ、これらの成分からなる複合型の組織モデルを形成することができ、特に肝細胞の機能を維持・向上できることを明らかにした。また生体の環境における血流を再現した灌流培養系に適用することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

幹細胞技術の飛躍的な向上などを背景として、個々の細胞を組み立てて、機能的な生体組織モデルを作製することの必要性が高まりつつある。そのための激しい技術開発競争が行われているが、本研究で開発した手法は、基本的には細胞を微粒子状のマトリックス成分と混合し培養するだけで、「3次元的で」「細胞密度を制御でき」「機能の高い」生体組織モデルを作製できるため、医療や創薬などの分野における高い応用性を有しているものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We have developed new techniques to transform extracellular matrix components into particulate materials with various morphologies, with sizes of several tens of micrometers or smaller. By combining the particles with mammalian cells, we were able to form composite tissue models, and this process was especially suitable to improve the functions of hepatocytes. Additionally, we performed perfusion culture experiments that can reproduce the blood flow environments in our body.

研究分野：生物化学工学

キーワード：ハイドロゲル 細胞培養 肝細胞 コラーゲン 細胞外マトリックス マイクロ流体デバイス

1. 研究開始当初の背景

肝臓の主要な細胞である肝細胞は、薬物代謝、解毒、血漿タンパク質合成などの様々な生体機能を担っている。そのため、たとえば肝細胞を用いた *in vitro* 試験系は、新薬の開発において不可欠である。また、肝細胞を用いた組織工学は、生体外における灌流型人工肝臓の構築や、肝臓の再生医療において極めて重要である。しかし、肝細胞を肝臓から単離し、平らな基板上で培養すると、その機能や生存率は急速に低下してしまう。このことは他の多くの細胞の場合も同様であり、生体から単離した細胞の機能を長期間維持することは、通常は極めて困難であると言えよう。

生体外での細胞機能維持を可能とする培養法として、近年、様々な 3 次元的培養手法が開発されてきた。これまでに、スフェロイド形成 (Pampaloni, *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007, 839) やハイドロゲル内共培養 (Lee, *Nat Mater* 2011, 877) などが報告されており、細胞 - 細胞間の 3 次元的な相互作用を形成することによって、細胞の機能を維持・向上することができる。しかしながらこれらの手法も、生体内の細胞環境を高度に再現できているとは言い難い。たとえば、生体の細胞は、コラーゲンやラミニンなどの細胞接着の足場となる細胞外マトリックス (ECM) 成分に囲まれており、これらは細胞の生存や機能の発現・維持において重要な役割を果たしている (Flaim, *Nat Methods* 2005, 119 など)。しかし既存の 3 次元的培養手法は、細胞が接着する足場を利用しないものも多いため、培養初期にアポトーシスが起きやすく、また細胞機能を長期にわたって維持することは困難であった。

一方、本申請者らはこれまでに、マイクロ流体工学技術を利用し、直径数 μm の機能性微粒子を作製するための独自手法を開発してきた。たとえば微小な流路内において非平衡状態の液滴を形成し、それをさらに脱水・収縮させることで、直径数 μm の多糖類ゲル粒子やタンパク質微粒子を得ることができる (申請者ら, *Biomicrofluidics* 2013; *Lab Chip* 2015 など)。そしてまた、ECM 成分の一種であるコラーゲンによって構成された直径数 μm の微粒子を作製し、肝細胞のスフェロイドに導入すると、肝細胞の機能が大幅に向上することを示してきた。この結果は、微粒子化したコラーゲンを 3 次元的な細胞培養系に導入すると、それらが「固体状の微小マトリックス」として細胞の機能に好影響を与える、ということを示している。そしてこれらの結果から想定されることは、「もし特定の臓器に特異的な様々な ECM 成分を、様々な形状の微粒子状に加工し、それらを 3 次元組織構築時に導入することができれば、生体の物理・化学的環境をより高度に再現でき、細胞の機能を飛躍的に向上させることが可能となるのではないか」、ということである。

2. 研究の目的

以上の背景をふまえ、本研究では、個々の細胞をならべて立体的な組織モデルを作製するプロセスに対し、「微粒子状に加工した ECM 材料を導入する手法」の有用性を実証することを目的とした。そのための具体的な方策として、まず、(1) 球形、非球形、あるいは繊維状の、様々な ECM 成分からなる微粒子を効率的に作製する手法の確立を目指した。ECM 成分としてコラーゲンやラミニン等を用い、非平衡状態の液滴、あるいは並行多相流を用いることで、直径数 μm 程度の ECM 微粒子を作製し、その評価を行うこととした。そして、粒子の機能化や形状の制御、化学的組成の制御を行いつつ、より効率的に、大量に微粒子を調製するプロセスの確立を目指した。

そして次に、(2) ECM 成分によって構成した微粒子を足場材料として用いる 3 次元細胞培養系の有効性を確認することとした。たとえば肝細胞と血管内皮細胞を組織化することで、毛細血管網を内包する肝組織培養系を構築することができる。そのために、(a) 微小ゲルファイバー (申請者ら, *Biomaterials* 2012; *Soft Matter* 2012 など) を利用した線形組織の作製、(b) 非接着性の培養基材内での細胞の自己組織化による、積層化平面状組織の形成、(c) マイクロチャンバーにおける微粒子存在下での共培養による形状を規定した組織ブロックの作製、などの 3 次元培養手法を利用・開発することとした。ECM 微粒子の成分・サイズ・導入量を制御し、組織形成の効率と機能発現を評価することで、「組織特異的な ECM 成分の添加によって、組織特異的な機能がどの程度向上するか」について、検証を行うことを目的とした。

そして、単位組織を形成した上で、(3) 単位組織を集積化し灌流培養を行うことによって、例えば肝細胞からなる組織体の場合には、薬剤代謝酵素等の機能発現の制御を目指すこととした。肝臓では、血流の方向である門脈→中心静脈の方向に酸素濃度勾配が生じており、薬剤代謝酵素である CYP (シトクロム P450) ファミリーは、低酸素側である中心静脈域に発現している。たとえば、酸素濃度をモニタリングし制御することで、薬剤代謝酵素の発現の最適化・最大化が可能ではないかと考えた。「ECM 成分の導入と制御」に加え「3 次元組織モデルに対する培養条件の精密制御」を行うことで、*in vitro* において、どの程度まで忠実に、生体の環境や細胞機能を再現できるか、明らかにしたいと考えた。

これらの目的に加えて、(4) 上記の技術の他の組織モデルへの拡張として、多層血管組織や膵島組織の作製を行うこととした。血管組織の場合には、コラーゲンなどによって構成された繊維状の微粒子を用い、細胞とマトリックスが適切に配向した、物理的強度の高い血管組織を構築する。さらに、膵島細胞の培養においては、ラミニン微粒子と培養膵島細胞を用いて機能性膵島を作製することとした。立体的組織構築における、微小な生体活性 ECM 粒子を用いた新規アプローチの有効性を示すことを、本研究の当面のゴールとした。

3. 研究の方法

本研究の実施内容・方法を、以下に記述する。

(1) ECM 微粒子の効率的合成

まず ECM タンパク質として、これまでに作製してきたコラーゲン微粒子に加え、ラミニン、フィブロネクチン、マトリゲルを用い、マイクロ流路技術を利用することで、直径数 μm の微粒子作製を試みた。まず、ECM 水溶液からなる非平衡状態の液滴が、連続相である水溶性有機溶媒（例：酢酸メチル）に徐々に溶解する現象を利用して、ECM 成分が濃縮された細胞サイズの微粒子を作製した。また一方で、犠牲層成分（アルギン酸 Ca など）によって形成されたマイクロゲルファイバーに高濃度でタンパク質成分を導入し、犠牲層を分解・除去した後に、得られた線維を断片化することによって、直径数 μm の繊維状タンパク質微粒子を作製する手法の開発を行った。さらに、リン酸塩によるゲル化を利用して断片化コラーゲンファイバーを作製するための手法の検討を行ったほか、内部に細胞を導入できるコラーゲンチューブの作製法も開発した。これらの実験において、流速、タンパク質の種類、化学的架橋処理の有無と種類、などの条件が微粒子の形態（形状、多孔性、密度、サイズなど）や与える影響を評価し、さらに、得られた材料の物理・化学的特性（弾性率、分子の配向状態、化学的安定性など）について評価と解析を行った。なお、立体的な生体組織を構築する上で、 10^8 個オーダーの大量の粒子が必要となるため、粒子合成のスループットを上げる必要もあった。そのために、多孔質膜を利用した膜乳化法や、インクジェットを用いた微粒子作製技術などについても検討し、得られる粒子の特性を含めて評価を行った。

(2) 細胞の 3 次元培養系

まず、得られた粒子が有する細胞接着性および細胞機能向上特性の評価を行った。細胞としては、主に株化細胞（培養ヒト肝細胞、血管内皮細胞、平滑筋細胞、膵 β 細胞など）を利用する一方で、ラット由来初代肝細胞を取得し用いた。ECM 粒子の形状・組成・添加量などが、細胞機能にどのような影響を与えるかについて、ELISA、定量的 PCR、免疫染色等によって評価を行った。肝細胞をターゲットとした培養系については、(a) 線形、(b) 厚みのあるシート状、(c) ブロック状、(d) 両面培養型薄膜状などの複合型単位組織を作製した。(a) については、マイクロ流路を用いた異方的ファイバー作製法を応用した。(b) については、細胞非接着性の培養基材の中に、微粒子と細胞を導入することで、肉厚な平面状組織を作製した。(c) については、微細加工技術を用いて作製したマイクロチャンバー内に細胞と粒子（微粒子あるいは断片化ファイバー）を導入し、立体的組織体を形成させた。(d) については、マイクロステンシルプレートの内部に薄膜を形成する新規手法を提案し、その両面において共培養を行った。これらのプロセスにおいて、あらかじめ ECM 微粒子を接着させた細胞を用いる、あるいは、細胞と ECM 微粒子の混合物を用いることで、内部に一定の割合で ECM 微粒子を含む 3 次元的肝組織体を作製した。さらに、ECM 微粒子、あるいは ECM 材料の存在によって、細胞の増殖および組織化が促進され、ゲルを除去した後も組織体の形状が維持されるかどうかについて、評価を行った。加えて、肝細胞培養系に適した、「内部に連通孔を有する」スポンジ状 ECM ハイドロゲルの作製や、マイクロ流路内におけるコラーゲン材料の微細加工による灌流可能な管腔構造・血管構造の作製についても取り組んだ。

(3) 単位組織の集積化とかん流培養

単位組織を集積化し灌流装置内において灌流培養を行うことによって、かん流培養条件に応じた肝細胞の機能発現の調節を試みた。その試みの一つとして、マイクロファイバー内に形成した線形の肝組織体をファイバーごと束にしてバンドルを形成し、灌流用チャンバーに導入した上で灌流培養を行い、その機能発現を評価した。チャンバーの入口および出口に酸素センサーを取り付け、酸素濃度をモニタリングしつつ初期酸素濃度と流量を調節することで、生体の肝細胞環境を忠実に再現する培養系の構築を目指した。アルブミンなどの肝機能や、薬剤代謝酵素である CYP ファミリーの発現を、主に定量的 PCR を用いて評価した。また、スポンジ状ハイドロゲルの場合には、それらの形状に応じたチャンバー構造を作製し、同様に灌流培養を行った。さらに、肝細胞と血管内皮細胞をコラーゲン微粒子と混合する系、コラーゲン薄膜を用いる形についても、マイクロ流体デバイスとの統合を行い、かん流培養実験を行った。

4. 研究成果

(1) ECM 微粒子の効率的合成とその関連技術

マイクロ流体デバイスを用いた液滴形成手法、膜乳化法、バルク調製法、インクジェット法など、複数の手法を用いて、ECM からなる微小な細胞足場材料を作製することができた。まず微粒子の効率的合成法としては、特にコラーゲン、ラミニン、ゼラチン、マトリゲルなどを主として用い、直径数 μm の微粒子を調製することができた。特に膜乳化を利用したプロセスでは、マイクロ流路を用いた手法と比較して、約 1000 倍の効率で微粒子を調製できることを明らかにしたほか、コラーゲンについては繊維化粒子を調製することも可能であった。

次に、線形の微粒子として、断片化ファイバーを形成する手法についても検討を行った。これまでに開発を行ってきた、マイクロ流体デバイスを用いるアルギン酸ファイバーの作製法を応用し、アルギン酸を犠牲材料として用いることによって、ゼラチンやマトリゲルなどからなる直径 10 μm 程度の ECM タンパク質ファイバーの作製法を実証した。さらに、コラーゲンファイバーについては、ポリカチオンあるいはポリアニオン溶液を用いて酸性コラーゲン水溶液をゲル化させることによって、「一定の長さ」に断片化したコラーゲン微小ファイバーを作製することも可能であった。後者については、マイクロ流路を用いずとも、微小なノズルからゲル化溶液にコラーゲン水溶液を押し出すことによっても、同様の材料を作製できることも明らかにした。

以上の手法において、作製条件が材料のサイズや形状に与える影響を詳細に評価することができた。なおこれらの材料については、作製時に化学架橋が必要なものと、そうでないものがあったが、化学架橋が必要なものについては、その架橋剤の種類を変化させることによって化学・生物学的安定性を変更できることを確認した。

さらに、マイクロステンシルプレートを用いたコラーゲン薄膜の作製については、厚み 1 μm 以下の膜の作製が可能であることを示した。そのほかにも、「共連続水性 2 相系」という新しい溶液の分散現象を利用したゼラチンベースのマイクロポーラスなハイドロゲルスポンジの作製、無機塩を包埋した流路構造を用いたコラーゲンゲルの微細加工技術、多層マイクロ流路を用いたコラーゲンチューブの作製法、などの基盤技術を提案・開発し、それらの有用性を実証した。

(2) ECM 微小材料を用いた細胞培養系とその評価

作製した微小な ECM 材料を用い、特に肝細胞の 3 次元培養系への適用を試みた。特にコラーゲン微粒子については、培養肝細胞・初代肝細胞の両者に対して、それぞれ微粒子を混合させた状態で複合的な組織作製を行った。「細胞非接着性の容器に細胞と粒子を混合し播種する」という簡便な操作によって、たとえばシート状の肉厚な組織を作製することが可能であった。微粒子の大きさ、導入量、化学的架橋法の違いが、組織の形態や細胞機能に与える影響を評価したところ、線維芽細胞、あるいは培養肝細胞の場合には、微粒子導入量が増えるにつれ、細胞の増殖性や生存率が上がり、また機能発現が向上することが確認された。特に HepG2 を細胞として用いた場合には、ゲニピン架橋微粒子を用いた場合に、CYP を始めとする肝細胞機能が向上することが確認された。一方で、初代肝細胞については、微粒子の導入量に適切な比率が存在することを示唆する結果が得られている。現在も一部については条件の検討を継続している段階である。

線形の微小材料として、断片化したコラーゲンファイバーを用いた実験については、特に初代肝細胞を用いた機能評価を行った。数 10 ~ 数 100 μm の長さで断片化した直径 10 ~ 20 μm のコラーゲンファイバーを用い、肝細胞のヘテロ細胞集塊を形成したところ、ファイバーを導入した場合に細胞の生存率が飛躍的に向上し、また機能も上昇することが確認された。これらの結果はコラーゲン微粒子を用いた場合と異なっており、微小 ECM 材料の形態・サイズ・化学架橋の有無が細胞に大きな影響を与えることを示唆するものであった。また、ハイドロゲルの内部に細胞と断片化ファイバーを導入した培養系の構築も試み、その結果として、ファイバーの存在によって組織体の形状が安定に維持できることも確認された。

さらに、膵ベータ細胞として、MIN6 細胞を用いた複合型細胞集塊の形成も試みた。コラーゲン微粒子およびマトリゲル微粒子を用い、そのサイズや導入量を変化させ、さらに 2 種類の細胞の共培養を行ったところ、粒子の種類やサイズによって、細胞集塊の内部の細胞の配置に変化がみられる様子が確認された。さらに、HUVEC を導入し、血管網を内包するヘテロ細胞集塊の形成条件の検討を行ったところ、部分的にはあるものの、管腔状の構造が形成される様子も確認できた。この他にも、アルギン酸ハイドロゲルマイクロファイバーの内部に線形の細胞組織体を作製したほか、共培養系の構築なども行った。

(3) 特に肝細胞培養を目的としたかん流培養系

まず、マイクロファイバー内に形成した線形の肝組織を束ねたうえで、灌流培養チャンバーに導入し、灌流培養を行った。導入流量を変化させ、入口および出口の酸素分圧をモニタリングしたところ、導入流量が十分に高い場合には細胞機能が向上し、一方で流量が低い条件では肝機能発現に変化が見られた。このことから、灌流培養系による酸素分圧の制御によって、細胞機能の調節が可能であることが示唆された。

また、当初の大きな課題の一つであった、コラーゲン微粒子との複合化とかん流培養の組み合わせによる、肝細胞・毛細血管網の構築も行った。一部の研究については現在も実験を継続中であるが、ダム構造を有するマイクロ流体システムに細胞と微粒子を導入し、灌流培養を行ったところ、細胞の機能維持および増殖が確認されたほか、部分的に内皮細胞のネットワークが形成される様子も確認された。コラーゲン微粒子を用いない場合には、細胞が流路内に閉塞してしまい、そもそも灌流培養を行うことが不可能であったことから、直径 10 μm 程度の微粒子を用いることによる、「細胞密度の制御」、「細胞接着を可能とする ECM 成分の導入」、「管腔構造の形成」という高い効果を実証することができた。

さらに、薄膜状のコラーゲン材料の微細加工技術の確立を行い、かん流培養下での肝細胞の共培養を実証した。近年の organs on a chip システムの構築においては、薄膜型の培養系が広く用いられているが、ECM 成分からなる薄膜を組み込んだかん流培養システムの研究例は限られており、とくに厚みが 1 μm 程度以下の ECM 薄膜を用いた培養系については報告例がほぼ皆無であった。I 型コラーゲン薄膜に肝細胞を接着させ、灌流培養を行ったところ、厚みが非常に薄いにも関わらず、安定的な培養が可能であり、細胞の接着・伸展・増殖が確認された。特に共培養系に応用することで、膜を介した物質のやり取りを制御できるシステムに発展できるものと期待される。

加えて、かん流培養可能な、コラーゲンマイクロハイドロゲルの微細加工による血管モデルの作製も行った。特にシリコン樹脂にリン酸塩を導入した基材を用いてマイクロ流路を形成することによって、その内表面にのみコラーゲンマイクロハイドロゲルを体積する手法を提案した。以上を総括すると、微小な生体活性 ECM 材料を作製する種々の新規アプローチを創出することができ、特に肝細胞の 3 次元培養・灌流培養・共培養における有効性を示すことができた。今後は、「より生体の環境を高度に模倣する」ために、最適な材料の設計と選抜、培養プロセスの深化と洗練化を目指した研究に展開させたいと考え、引き続き研究を継続している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

- (1) One-step Formation of Microporous Hydrogel Sponges Encapsulating Living Cells by Utilizing Bicontinuous Dispersion of Aqueous Polymer Solutions, Aruto Hori, Yuki Watabe, [Masumi Yamada*](#), Yuya Yajima, Rie Utoh, and [Minoru Seki](#), ACS Applied Bio Materials, 査読有, in press (2019).
- (2) PDMS Microstencil Plate-supported Fabrication of Ultra-thin, Condensed ECM Membranes for Separated Cell Coculture on Both Surfaces, Hideki Iwadate, [Masumi Yamada*](#), Naoki Kimura, Rina Hashimoto, Yuya Yajima, Rie Utoh, and [Minoru Seki](#), Sensors and Actuators B: Chemical, 査読有, 287, 486–495 (2019).
- (3) Formation of Pressurizable Hydrogel-based Vascular Tissue Models by Selective Gelation in Composite PDMS Channels, Mayu Fukushi, Keita Kinoshita, [Masumi Yamada*](#), Yuya Yajima, Rie Utoh, and [Minoru Seki](#), RSC Advances, 査読有, 9, 9136–9144 (2019).
- (4) Multiphase Microfluidic Processes to Produce Alginate-based Microparticles and Fibers (Review), [Masumi Yamada*](#) and [Minoru Seki](#), Journal of Chemical Engineering of Japan, 査読有, 51 (4), 318-330 (2018).
- (5) Development of a Perfusable 3D Liver Cell Cultivation System via Bundling-up Assembly of Cell-laden Microfibers, Yuya Yajima, Chu Ning Lee, [Masumi Yamada*](#), Rie Utoh, and [Minoru Seki](#), Journal of Bioscience and Bioengineering, 査読有, 126 (1), 111–118 (2018).
- (6) Micropassage-embedding Composite Hydrogel Fibers Enable Quantitative Evaluation of Cancer Cell Invasion under 3D Coculture Conditions, Manami Sugimoto, Yoichi Kitagawa, [Masumi Yamada*](#), Yuya Yajima, Rie Utoh, and [Minoru Seki](#), Lab on a Chip, 査読有, 18 (9), 1378–1387 (2018).
- (7) Collagen Microparticle-mediated 3D Cell Organization: A Facile Route to Bottom-Up Engineering of Thick and Porous Tissues, Yuya Yajima, [Masumi Yamada*](#), Rie Utoh, and [Minoru Seki](#), ACS Biomaterials Science and Engineering, 査読有, 3 (9), 2144–2154 (2017).
- (8) Fabrication of Multilayered Vascular Tissues Using Microfluidic Agarose Hydrogel Platforms, Keita Kinoshita, Masaki Iwase, Yuya Yajima, [Masumi Yamada](#), and [Minoru Seki](#), Biotechnology Journal, 査読有, 11 (11), 1415–1423 (2016).

ほか 4 報

〔学会発表〕(計 55 件)

- (1) Microfluidic Processes to Produce Cell-sized Biomaterials for Bottom-up Tissue Engineering (Keynote 講演), Masumi Yamada, Japan-China Joint Symposium, SCEJ 84th Annual Meeting, 芝浦工業大学 豊洲キャンパス, 2019年3月13~15日
- (2) Microfabrication and Microengineering of Collagen-Based Biomaterials for 3D Cell Cultivation (Keynote lecture), Masumi Yamada, The 10th International Symposium on Microchemistry and Microsystems (ISMM2018), Hanwha Resort Haeundae Tivoli, Busan, Korea, Jun. 19-21, 2018.
- (3) マイクロフルイディクスをベースとするコラーゲン材料の微細加工と応用(招待講演), 山田真澄, 第23回 次世代医工学研究会 東京大学本郷キャンパス 2018年7月6日
- (4) 非平衡状態の液滴を用いるマイクロ流体粒子作製システム(招待講演), 山田真澄, 化学工学会 第49回秋季大会 日韓若手シンポジウム 名古屋大学東山キャンパス 2017年9月20~22日
- (5) 202. Microfluidic Multiphase Processes to Produce Functional Biomaterials (基調講演), Masumi Yamada, Third International Symposium on Multiscale Multiphase Process Engineering (MMPE2017), Toyama International Conference Center, Japan, May. 8-11, 2017.
- (6) マトリックス制御と共培養による肝細胞の in vitro 機能維持, 山田真澄, 日本バイオマテリアル学会 シンポジウム 2016 福岡国際会議場 2016年11月21~22日
- (7) Bottom-up 3D Tissue Engineering Approaches Using Collagen Microbeads as Particulate Scaffolds (招待講演), Masumi Yamada and Minoru Seki, KICChE Fall Meeting 2016, Korea-Japan Biochemical Engineering-materials Division Joint Symposium, Daejeon Convention Center, Oct. 20, 2016.
- (8) Microfluidic Production of Collagen Microparticles and Microfibers for Engineering Functional 3D Tissues (招待講演), Masumi Yamada and Minoru Seki, The 8th International Symposium on Microtechnologies in Medicine and Biology (MMB2016), Seoul National University, Seoul, Korea, Apr. 20-22, 2016.

ほか 47 件

〔産業財産権〕

○出願状況(計 1 件)

名称: コラーゲンチューブの作製方法

発明者: 山田、関、佐伯、鶴頭、榎本、矢嶋

権利者: 国立大学法人 千葉大学

種類: 特許

番号: 特願 2018-093710

出願年: 2018 年

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等 <http://chem.tf.chiba-u.jp/gacb01/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 関 実

ローマ字氏名: Minoru Seki

所属研究機関名: 千葉大学

部局名: 大学院工学研究院

職名: 教授

研究者番号(8桁): 80206622

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 串田 正人

ローマ字氏名: Masahito Kushida

研究協力者氏名: 古澤 和也

ローマ字氏名: Kazuya Furusawa

研究協力者氏名: 鶴頭 理恵

ローマ字氏名: Rie Utoh