

令和 3 年 5 月 11 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H02099

研究課題名（和文）がん - 免疫細胞の相互作用を評価可能な灌流培養型腫瘍 - 間質3次元組織の創製

研究課題名（英文）Construction of flow culture system of 3D-Cancer-stromal Tissues for Evaluation of Interaction Between Cancer cells and Immuncytes

研究代表者

松崎 典弥 (Matsusaki, Michiya)

大阪大学・工学研究科・教授

研究者番号：00419467

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、患者由来がん細胞と免疫細胞の共培養が可能な灌流型3次元腫瘍 - 間質組織の構築を検討した。細胞集積法を用いることで、患者腫瘍由来のがん細胞塊（CTOS）を内包した、脈管を有する腫瘍 - 間質組織体を構築できた。また、末梢血単球由来の樹状細胞を共培養すると、CTOSとの相互作用によるがん細胞の生存率低下が確認された。さらに、ジェランガムを犠牲剤として用いることで、小血管構造の構築と灌流培養が可能であった。薬剤感受性試験の結果、抗がん剤と分子標的薬の相乗効果を評価できることを見出した。以上より、当初の予定通り研究を遂行できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で構築した3次元腫瘍 - 間質組織体は、がん個別化医療における最適治療薬の探索に有用であると期待される。がん細胞は患者一人一人で性質が異なるため、最適な治療方法、治療薬剤を見つけることが困難である。そこで、患者由来がん細胞を用いて本研究で見出された3次元組織体を作製することで、患者がん細胞の性質を反映して培養できるため、最適な治療薬剤のスクリーニングに有用であると期待される。従って、本研究成果の更なる発展により、がん個別化医療の実現が期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, three-dimensional (3D)-cancer-stromal tissues containing immunocytes for flow culture system has been constructed by cell accumulation technology. Cancer tissue-originated spheroid (CTOS) has been embedded in the 3D tissues together with monocyte-derived dendritic cells for evaluation of CTOS-immunocyte interaction. Furthermore, sacrificial gelatin gum allowed construction of small blood vessel structure in the 3D tissues for flow culture. We also found that noteworthy synergistic effect of anticancer drugs and molecular targeting drugs has been evaluated by the 3D cancer-stromal tissues. Accordingly, this study has been successfully achieved as schedule.

研究分野：生体医工学・生体材料学

キーワード：三次元組織 腫瘍 間質 灌流培養

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腫瘍組織は、主に腫瘍細胞とその周辺に存在する線維組織(間質)で構成されており、毛細血管や毛細リンパ管網、免疫細胞は間質組織に存在している。固形腫瘍では、この間質の割合が多く、大量の線維組織を含む場合が多い。従って、膵臓がんの場合、血中に投与された抗がん剤やドラッグデリバリーシステム(DDS)ナノ粒子は、豊富に存在する線維芽細胞やコラーゲンなどの細胞外マトリックス(ECM)線維によってその行く手を阻まれ、腫瘍細胞にたどり着ける分子は極めて少ない。また、がん関連線維芽細胞(CAF)は、細胞増殖因子や血管新生因子を産生することで、腫瘍細胞の増殖や浸潤を促進することが知られている。最近、腫瘍細胞が、間質に存在するTリンパ球とPD-1レセプターを介して相互作用することで免疫逃避機構を発現することや、間質細胞と腫瘍細胞の相互作用によって、侵襲性の高い大腸がんのサブタイプが発生すること、などが報告されている。

このように、間質は、腫瘍細胞の運命を司る存在として、癌治療における新たなターゲットとして脚光を浴びつつある。例えば、間質の毛細血管の抑制を目的とした抗血管内皮細胞増殖因子(VEGF)抗体薬(ベバシズマブ)、腫瘍細胞とTリンパ球の相互作用を阻害する抗PD-1抗体(ニボルマブ)など、既に承認されている薬剤もある。これらの分子標的薬(特にニボルマブ)は、従来の抗がん剤では治療効果がほとんど無かった肺がんや皮膚がんに対して、30~40%の高い治療効果が得られると報告されている。ところが、副作用が課題であり、60~70%の患者には治療効果が無い。これは、患者間での腫瘍細胞の性質の違いやTリンパ球との相互作用の違いだけでなく、間質の構造や形態、細胞種、細胞外マトリクスなどの違いが原因であると言われている。そこで、副作用を軽減し、より高い治療効果を示す薬剤を開発するためには、腫瘍細胞とTリンパ球、および薬剤の相互作用を詳細に評価可能な実験系の確立が重要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、患者の腫瘍組織由来の細胞を用いた灌流可能な血管/リンパ管を有する腫瘍-間質3次元組織の構築である。この目標を達成するため、患者由来がん細胞を用いた腫瘍-間質3次元組織の構築、血管・リンパ管を有する3次元組織体の構築、に取り組んだ。

3. 研究の方法

具体的な研究方法は下記の通りである。

i) CTOSを用いた腫瘍-間質3次元組織体の構築

- i-1) 患者由来の腫瘍組織からのCTOSの作製
- i-2) CTOSとCAFを用いた腫瘍-間質3次元組織体の構築
- i-3) 免疫細胞と毛細血管/リンパ管網を有する腫瘍-間質3次元組織体の構築と組織学的評価

ii) 灌流可能な血管/リンパ管を有する3次元組織体の構築

- ii-1) 犠牲ゲルを用いた灌流可能な小血管構造の作製
- ii-2) 小血管構造を有する腫瘍-間質3次元組織体の構築と組織学的評価
- ii-3) 灌流培養による腫瘍血管構造の解析とがん転移挙動の再現

iii) 再構築腫瘍 - 間質組織体を用いたがん - 免疫細胞の相互作用解析と薬剤感受性試験

iii-1) 再構築腫瘍 - 間質組織体のがん - 免疫細胞の相互作用解析

iii-2) 再構築腫瘍 - 間質組織体を用いた薬剤感受性試験

4 . 研究成果

i-1) 患者由来の腫瘍組織からの CTOS の作製 :

これまで作製してきた大腸癌と膵がん患者組織から回収した CTOS をマウスに移植して増幅し、in vitro で培養を繰り返すことで CTOS の株を作製できた。大腸がんでは 2 種以上の株を作製できた。

i-2) CTOS と CAF を用いた腫瘍 - 間質 3 次元組織体の構築 :

大腸 CTOS を用いて間質線維芽細胞 (CAF) を導入した 3 次元組織を構築した。正常ヒト皮膚線維芽細胞と市販の肺がん CAF を用いて作製した。得られた組織体の組織学的評価と細胞生存率促成では、両者に顕著な差は見られなかったが、共培養時のがん細胞の移動速度を評価した結果、CAF の方が早く、より強い影響を示すことが示唆された。

i-3) 免疫細胞と毛細血管 / リンパ管網を有する腫瘍 - 間質 3 次元組織体の構築と組織学的評価 :

細胞集積法により CTOS と脈管を有する腫瘍 - 間質組織体を構築した。ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) の代わりに他の内皮細胞を用いても可能であった。構築した組織体に抗がん剤を暴露すると、生存細胞数や膜タンパク質の発現量が変化した。また、末梢血単球由来の樹状細胞を共培養すると、CTOS の構造が一部変化する様子が観察された。また、樹状細胞との共培養後に抗がん剤を暴露すると、CTOS の生存率が低下する傾向が得られた。

ii-1) 犠牲ゲルを用いた灌流可能な小血管構造の作製 :

カルシウムイオンに応答してゲル化するジェランガムを用い、血管構造の作製を試みた。直径 500-1000 μm のジェランガムゲルを作製し、3 次元組織に導入後、トリス緩衝液に浸漬することで溶解除去できた。また、HUVEC を内壁に接着させることで内皮化を試みた。その後、ポンプに接続して灌流培養を行うことができた。共焦点レーザー顕微鏡 (CLSM) 観察からもチューブ構造が確認された。

ii-2) 小血管構造を有する腫瘍 - 間質 3 次元組織体の構築と組織学的評価 :

ジェランガムを犠牲剤として用いることで、CTOS 存在下でも小血管構造を作製できた。組織学的評価や CLSM 観察の結果より、内皮細胞の内壁の被覆が確認された。また、蛍光ラベルデキストランを灌流することで、内皮細胞の被覆が無い場合は外部への漏れが確認されたが、内皮細胞の被覆により漏れが抑制される現象が確認された。

ii-3) 灌流培養による腫瘍血管構造の解析とがん転移挙動の再現 :

これまでの知見を基に、灌流培養による各腫瘍由来 CTOS の血管への接着と侵入、移動、出芽という一連の転移挙動を評価した。組織標本の免疫染色解析より、血管へ侵入したがん細胞はがん幹細胞関連マーカーやインテグリンの発現が高く、上皮系マーカーである E-カ

ドヘリンの発現が下がっていることを見出した。従来の動物実験では困難であった、血管内皮細胞との相互作用のリアルタイム解析の可能性を見出した。

iii-1) 再構築腫瘍 - 間質組織体のがん - 免疫細胞の相互作用解析：

樹状細胞を導入した組織体を作製した。予備実験より、CTOS と樹状細胞の相互作用の変化を連続的にとらえることができた。これは、培養皿での平面培養(2D)では確認されなかった現象である。

iii-2) 再構築腫瘍 - 間質組織体を用いた薬剤感受性試験：

再構築した3次元腫瘍 - 間質組織体で各種抗がん剤や分子標的薬を添加した際のIC50を評価した。2次元の平面培養と比較して、3次元モデルでは抗がん剤への高い抵抗性が確認され、IC50値が400倍以上増加した。各腫瘍由来CTOS - 間質細胞(がん細胞・毛細血管・線維芽細胞)の割合を網羅的に変化した結果、薬剤感受性に対しても最も顕著に硬化を示したのは線維芽細胞であった。また、血管内皮細胞増殖因子の分子標的薬ベバシズマブを暴露した結果、抗がん剤と併用することで高いがん細胞毒性が観察された。抗がん剤と分子標的薬の相乗効果のin vitroモデル系を達成できた。

また、新型コロナウイルス感染症の拡大に伴い、発表を予定していた日本化学会春季年会在中止となったため、予定していた研究を中断し、次年度に繰り越した。後日、改めてがん間質組織構築実験を行い、得られた研究成果をオンラインで開催された高分子討論会で発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 12件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Lee Yu Bin, Lee Joong-yup, Byun Hayeon, Ahmad Taufiq, Akashi Mitsuru, Matsusaki Michiya, Shin Heungsoo	4. 巻 10
2. 論文標題 One-step delivery of a functional multi-layered cell sheet using a thermally expandable hydrogel with controlled presentation of cell adhesive proteins	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biofabrication	6. 最初と最後の頁 025001 ~ 025001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1758-5090/aa9d43	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 該当する

1. 著者名 Choi Daheui, Komeda Misaki, Heo Jiwoong, Hong Jinkee, Matsusaki Michiya, Akashi Mitsuru	4. 巻 4
2. 論文標題 Vascular Endothelial Growth Factor Incorporated Multilayer Film Induces Preangiogenesis in Endothelial Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS Biomaterials Science & Engineering	6. 最初と最後の頁 1833-1842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsbmaterials.8b00100	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 該当する

1. 著者名 Su Dongdong, Teoh Chai Lean, Park Sung-Jin, Kim Jong-Jin, Samanta Animesh, Bi Renzhe, Dinish U.S., Olivo Malini, Piantino Marie, Louis Fiona, Matsusaki Michiya, Kim Seong Soon, Bae Myung Ae, Chang Young-Tae	4. 巻 4
2. 論文標題 Seeing Elastin: A Near-Infrared Zwitterionic Fluorescent Probe for In Vivo Elastin Imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem	6. 最初と最後の頁 1128 ~ 1138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chempr.2018.02.016	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 該当する

1. 著者名 Masuda Taisuke, Ukiki Mitsuhiro, Yamagishi Yuka, Matsusaki Michiya, Akashi Mitsuru, Yokoyama Utako, Arai Fumihito	4. 巻 276-277
2. 論文標題 Fabrication of engineered tubular tissue for small blood vessels via three-dimensional cellular assembly and organization ex vivo	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biotechnology	6. 最初と最後の頁 46 ~ 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiotec.2018.04.003	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 Nishiguchi Akihiro, Matsusaki Michiya, Kano Mitsunobu R., Nishihara Hiroshi, Okano Daisuke, Asano Yoshiya, Shimoda Hiroshi, Kishimoto Satoko, Iwai Soichi, Akashi Mitsuru	4. 巻 179
2. 論文標題 In vitro 3D blood/lymph-vascularized human stromal tissues for preclinical assays of cancer metastasis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 144 ~ 155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2018.06.019	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 Lazzari Gianpiero, Nicolas Valerie, Matsusaki Michiya, Akashi Mitsuru, Couvreur Patrick, Mura Simona	4. 巻 78
2. 論文標題 Multicellular spheroid based on a triple co-culture: A novel 3D model to mimic pancreatic tumor complexity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Biomaterialia	6. 最初と最後の頁 296 ~ 307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2018.08.008	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 該当する

1. 著者名 Nishiguchi Akihiro, Gilmore Catherine, Sood Aman, Matsusaki Michiya, Collett Gavin, Tannetta Dionne, Sargent Ian L., McGarvey Jennifer, Halemani Nagaraj D., Hanley Jon, Day Fiona, Grant Simon, Murdoch-Davis Catherine, Kemp Helena, Verkade Paul, Aplin John D., Akashi Mitsuru, Case C Patrick	4. 巻 192
2. 論文標題 In vitro placenta barrier model using primary human trophoblasts, underlying connective tissue and vascular endothelium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 140 ~ 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2018.08.025	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 該当する

1. 著者名 Tanaka Hiroyoshi Y., Kitahara Kentaro, Sasaki Naoki, Nakao Natsumi, Sato Kae, Narita Hirokazu, Shimoda Hiroshi, Matsusaki Michiya, Nishihara Hiroshi, Masamune Atsushi, Kano Mitsunobu R.	4. 巻 192
2. 論文標題 Pancreatic stellate cells derived from human pancreatic cancer demonstrate aberrant SPARC-dependent ECM remodeling in 3D engineered fibrotic tissue of clinically relevant thickness	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 355 ~ 367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2018.11.023	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 Sousa Maria P., Neto Ana I., Correia Tiago R., Miguel Sonia P., Matsusaki Michiya, Correia Ilidio J., Mano Joao F.	4. 巻 6
2. 論文標題 Bioinspired multilayer membranes as potential adhesive patches for skin wound healing	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomaterials Science	6. 最初と最後の頁 1962 ~ 1975
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8bm00319j	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 該当する

1. 著者名 Louis Fiona, Kitano Shiro, Mano Joao F., Matsusaki Michiya	4. 巻 84
2. 論文標題 3D collagen microfibers stimulate the functionality of preadipocytes and maintain the phenotype of mature adipocytes for long term cultures	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Biomaterialia	6. 最初と最後の頁 194 ~ 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2018.11.048	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 該当する

1. 著者名 Matsusaki Michiya, Ikeguchi Haruki, Kubo Chihiro, Sato Hisako, Kuramochi Yuzuru, Takagi Daisuke	4. 巻 in press
2. 論文標題 Fabrication of Perfusable Pseudo Blood Vessels by Controlling Sol-Gel Transition of Gellan Gum Templates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Biomaterials Science & Engineering	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsbmaterials.8b01272	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 Michiya Matsusaki, Misaki Kameda, Simona Mura, Hiroyoshi Tanaka, Mitsunobu R. Kano, Patrick Couvreur, and Mitsuru Akashi	4. 巻 6
2. 論文標題 Desmoplastic Reaction in 3D-Pancreatic Cancer Tissues Suppresses Molecular Permeability	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Adv. Healthcare Mater.	6. 最初と最後の頁 1700057(1-7)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adhm.201700057	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 該当する

1. 著者名 Y. Asano, H. Shimoda, M. Matsusaki, M. Akashi	4. 巻 12
2. 論文標題 Transplantation of Artificial Human Lymphatic Vascular Tissues Fabricated Using a Cell-Accumulation Technique and Their Engraftment in Mouses Tissue with Vascular Remodeling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Tissue Eng. Reg. Med.	6. 最初と最後の頁 e1501-e1510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/term.2570	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 該当する

1. 著者名 Sarah Bertlein, Daichi Hikimoto, Gernot Hochleitner, Julia Huemmner, Tomasz Juengst, Michiya Matsusaki, Mitsuru Akashi, Juergen Groll	4. 巻 14
2. 論文標題 Development of Endothelial Cell Networks in 3D-Tissues by Combination of Melt Electrospinning Writing with Cell-accumulation Technology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Small	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/smll.201701521	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 該当する

1. 著者名 Yoshiya Asano, Tadashi Odagiri, Hiroe Oikiri, Michiya Matsusaki, Mitsuru Akashi, Hiroshi Shimoda	4. 巻 494
2. 論文標題 Construction of Artificial Human Peritoneal Tissue by Cell-Accumulation Technique and Its Application for Visualizing Morphological Dynamics of Cancer Peritoneal Metastasis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 213-219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.10.050	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 該当する

1. 著者名 S. Iwai, S. Kishimoto, Y. Amano, A. Nishiguchi, M. Matsusaki, A. Takeshita, M. Akashi	4. 巻 106A
2. 論文標題 New Analysis of Cell Migration and Invasion in Oral Squamous Cell Carcinoma Cells Using a Three-Dimensional Cultured Tissue Model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Biomed. Mater. Res. Part A	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.a.36319	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 該当する

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Cell-interactive nano/micro biomaterials for biomedical applications
3. 学会等名 ICAPPP2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Nano/micro-biomaterials for biofabrication of in vitro human tissue models
3. 学会等名 CHEM2NATURE（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Nano/micro-biomaterials for in vitro construction of human tissue models
3. 学会等名 ENGE2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Assembly of nano/micro-biomaterials and cells to construct in vitro 3D-tissues
3. 学会等名 TJK2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Cell encapsulation by nanofilms for in vitro construction of 3D-tissue models
3. 学会等名 TERMIS-World 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 3D-Tissues on A Chip for Drug Assessment
3. 学会等名 2017ISOMRM (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Integration of Nano/Micro-Scaffolds and Cells for 3D-Tissue Construction
3. 学会等名 TERMIS-AP (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Control of Cell Interfaces for Construction of 3D-Human Tissue Models
3. 学会等名 IUMRS-ICAM2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松崎典弥
2. 発表標題 臓器チップによる創薬支援技術の開発
3. 学会等名 日本機械学会イノベーション講演会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松崎典弥
2. 発表標題 バイオプリント技術を応用した医療・創薬研究
3. 学会等名 日本金属学会春期講演大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 Cedric Delattre, Fiona Louis, Mitsuru Akashi, Michiya Matsusaki, Philippe Michaud, Guillaume Pierre	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 384
3. 書名 Sustainable Polymer Composites and Nanocomposites	

1. 著者名 松崎典弥, 高木大輔, 瀬尾 学, 宮川 繁, 澤 芳樹, 明石 満	4. 発行年 2018年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 203
3. 書名 再生医療・創薬のための3次元細胞培養技術	

1. 著者名 松崎典弥	4. 発行年 2018年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 293
3. 書名 臓器チップの技術と開発動向	

1. 著者名 M. Matsusaki, K. Fujimoto, Y. Shirakata, S. Hirakawa, K. Hashimoto, M. Akashi	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer-Nature	5. 総ページ数 428
3. 書名 Skin Permeation and Disposition of Therapeutic and Cosmeceutical Compounds	

1. 著者名 M. Matsusaki and M. Akashi	4. 発行年 2017年
2. 出版社 ACS	5. 総ページ数 303
3. 書名 ACS Book on Advances in Bioinspired and Biomedical Materials	

1. 著者名 M. Matsusaki, A. Nishiguchi, C.-Y. Liu, M. Akashi	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Wiley	5. 総ページ数 416
3. 書名 Bioinspired Materials Science and Engineering	

〔出願〕 計5件

産業財産権の名称 細胞外マトリックス含有組成物、三次元組織体形成用仮足場材及び三次元組織体形成剤	発明者 松崎典弥・北野史朗・入江新司	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-087321	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 細胞外マトリックス含有組成物及びその製造方法、並びに三次元組織体、三次元組織体形成剤	発明者 松崎典弥・北野史朗・入江新司	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-087326	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 三次元組織体及びその製造方法、並びに、三次元組織体の形成剤	発明者 松崎典弥・入江新司・北野史朗	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-169834	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 人工脂肪組織及びその製造方法、人工皮膚の製造方法並びに脂肪細胞の培養剤	発明者 松崎典弥・北野史朗・入江新司・ルイス・フィオナ	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-217804	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 異常拍動心筋モデル及びその製造方法、並びに、異常拍動心筋モデルの形成剤	発明者 松崎典弥・北野史朗・入江新司	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-169688	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻 松崎研究室 http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~matsusaki-lab/

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	井上 正宏 (Inoue Masahiro) (10342990)	京都大学・医学研究科・特定教授 (14301)	
研究分担者	西原 広史 (Nishihara Hiroshi) (50322805)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任教授 (32612)	

6. 研究組織（つづき）

	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	狩野 光伸 (Kano Mitsunobu) (80447383)	岡山大学・ヘルスシステム統合科学研究科・教授 (15301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
ポルトガル	Aveiro University			
英国	Bristol University	Leeds University		
フランス	Paris-Sud University			
韓国	POSTEC	Hanyang University	Yonsei University	
ドイツ	Wuerzburg University			
フランス	University of Paris-Sud			