

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H04167

研究課題名(和文)流動性足場・曲面足場設計に基づくオルガノイドの精密誘導技術の開発

研究課題名(英文)Development of precision induction of organoids based on biomaterial design of fluidic and curved extracellular matrix

研究代表者

木戸秋 悟(Kidoaki, Satoru)

九州大学・先端物質化学研究所・教授

研究者番号：10336018

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,200,000円

研究成果の概要(和文)：人工小臓器の芽構造であるオルガノイドを培養環境にて再現よく高効率に発生・誘導する技術と学理を開拓することを目的とし、オルガノイドの培養足場材料の粘弾性特性および形状誘導に係る曲面特性の各パラメーター効果を系統的に調べた。従来のオルガノイド作製で汎用されるマトリゲルのレオロジー特性を、追加架橋および機械的切断操作により調節しオルガノイド形成の最適動的粘弾性値を見出した。シンプルな合成高分子PEGにポリペプチドを修飾した物理架橋マトリックスを作製し、ラミニンを導入した系においてそれら粘弾性特性を設定することでマトリゲルの系よりも安定した肝オルガノイドの誘導に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オルガノイド形成のための足場材料の力学物性と形状特性の影響に関する基礎研究は関連分野で近年注目が集まっている。また実用的な観点でも、生物由来材料であるマトリゲルを合成高分子マトリックスに置き換えてオルガノイドを高効率かつ安定して誘導可能な足場材料の開発は強く望まれている状況にある。本研究ではオルガノイドの再現性の高い高効率誘導を可能とするマトリックスの粘弾性特性を特定し、合成高分子マトリックスにおいてその物性を導入することでマトリゲルの代替材料の学理と実際の材料構築に成功し、学術的および社会的意義の両面において本質的な成果を得ている。

研究成果の概要(英文)：To develop a technique and basic understandings for high reproducible and efficient preparation of organoids, i.e., the budding structures of artificial small organs formed in a culture environment, we systematically investigated the effects of parameters of viscoelastic properties and shape-inducing curvature of scaffolds for organoid culture. The rheological properties of Matrigel, which is commonly used in conventional organoid culture, were modulated by additional cross-linking and mechanical fragmentation of the matrix to determine the optimal viscoelastic property of the matrix for organoid formation. A simple synthetic polymer, PEG, was physically crosslinked with modified polypeptides, and the determined optimal viscoelastic properties were introduced to a laminin-loaded system through regulating the strength of physical crosslinking. This synthetic polymer matrix successfully produced liver organoids more stable than in the Matrigel system.

研究分野：医用生物物理工学

キーワード：オルガノイド 流動性足場 局面足場 メカノバイオロジー

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体器官の構築・再生は人工臓器工学および再生医工学の究極の目標の一つである。この目標に応える重要な基盤技術としてこれまでにオルガノイド培養法が開拓され、近年大きく発展している。オルガノイドとは、一種類の幹細胞から分化した細胞群もしくは複数の器官構成細胞群から成る細胞集合体であり、分化した種々の細胞が時空間的に自己秩序局在化をなした生体器官の類似構造体と定義される[1]。オルガノイドは生体器官の有する複合組織構造と生理学的機能を再現しており、器官再建のための要素構造、あるいは器官構築のための芽状構造(器官原基)となり得る。この構造は器官発生や疾病を調べるモデル系となるとともに、薬物評価系や臓器工学への応用が強く期待されている。これまでに数々の先駆的な研究が行われ、腸管、肝臓、脳、眼杯、腎臓などのオルガノイドが作製されてきた[2]。

種々のオルガノイド構築が実験的に成功しつつある一方、オルガノイド研究においては学術的および技術的両観点からみて未確立の重要課題が残されている。それはオルガノイド発生を誘導する最適培養環境条件に関する、培養環境の力学的場の問題およびオルガノイド形態の時間発展と動的に適合する立体形状場の問題である。従来のオルガノイド研究では EHS 肉腫由来の細胞培養材料であるマトリゲルがよく使用されている。その構成成分であるラミニンからの細胞に対する生物学的シグナルはもちろん重要だが、まず前者の力学場問題に関してその流動性や粘弾性挙動がオルガノイド形成に重要な影響を及ぼすことも指摘されている[3]。生体における器官発生過程においても、構成細胞の接着性と運動性・流動性が秩序構造構築の鍵を握るが、流動性足場のレオロジー特性とオルガノイド形成の関係について系統的な知見は確立されていない。後者の立体形状の問題も重要である。従来手法で作製されているオルガノイド形態は正常な器官形態と異なり不規則である。形状の制御に大きな課題があることが指摘されるが、そのための原理的アプローチとして考えるべきことは培養環境の立体形状、特に、曲面足場による細胞移動・集合の制御である。生体は様々な曲率の曲面があふれており、器官の形態は曲面の幾何学的組み合わせにより成立している。特に実質臓器と異なり管腔臓器の三次元的形態を適切に誘導する上では、場の曲面条件の設計指針の拡充は欠かせない課題と言える。

2. 研究の目的

以上の課題を踏まえて本研究では、足場マトリックスの粘弾性特性および曲面特性の設計からオルガノイド形成の最適化の学理と技術を開拓することを目的とした。その具体的な目標としてまず第一に、再現性が高く安定した高効率のオルガノイドの形成誘導を可能とする培養マトリックスのレオロジー特性を系統的に調べ、その最適化されたレオロジー特性を反映して従来材料であるマトリゲルの代替人工マトリックスを構築することを目指した。第二に、足場の曲率条件がオルガノイド形成細胞の移動制御に与える影響を系統的に調べ、オルガノイド形状の設計指針の抽出に取り組んだ。

3. 研究の方法

(1) 粘弾性調節マトリゲルを用いた肝オルガノイド形成誘導の評価

従来、オルガノイドの作製にはラミニンに富んだ天然の細胞外マトリックスであるマトリゲルが広く用いられてきたが、4℃以上でゲル化するこの生体由来材料の粘弾性特性に関しては系統的な定義や制御が難しく、オルガノイドの高効率形成や再現性の確保のための最適足場物性を有しているのかどうかは未確立である。そこで粘弾性特性を系統的に調節した場合のオルガノイド形成応答を評価するため、細胞毒性の著しく低い天然の蛋白質架橋剤であるゲニピンを用いてマトリゲルマトリックス分子間の化学架橋の導入、および超音波処理によるマトリゲルマトリックス分子の部分的切断と物理架橋の減弱処理を施した。ゲニピン濃度および超音波処理時間を変えて作製した粘弾性調節マトリゲルについて原子間力顕微鏡(AFM)及びレオメーターによる動的粘弾性測定を行った。粘弾性調節マトリゲルに対して、iPS細胞から誘導した原始腸管スフェロイドを包埋して14日間培養し、肝オルガノイド形成誘導について評価を行った。

(2) 足場材料の曲面曲率条件に依存した間葉系幹細胞の運動方向制御の解析

オルガノイドの作製における複合的組織構造の設計のため、間質組織の基体育成の役割を期待して間葉系幹細胞(MSC)を血管内皮細胞やiPS細胞と共培養する系が開発されている。MSCの生体内での局在に関しては骨髄や全身臓器の血管周囲に存在することが知られており、もともと血管周囲に存在する周皮細胞との類似性、および発生学的起源との関連が議論されてきた。特にMSCおよび周皮細胞は血管に巻きつくように局在していることなどが知られており、生体内での管状足場との相互作用の重要性が推察される。管腔型オルガノイドの三次元形態を適切に構築するには、形態を動的に導くガイドとなる足場が必要である。自発的に構築される形態を導くには、その集合運動に沿ったなめらかな曲面立体形状の設計が重要と考えられる。オルガノイドの形状制御を考慮する際、MSCの動的局在制御は重要課題の一つであるため、本検討項目では足場曲率条件がMSCの運動方向や局在制御に与える影響を調べた。先端に向かって細くなるよう加工したガラス管(向先端曲率勾配: 曲率半径変化 $\Delta 1 \mu\text{m}$ /沿長軸距離 $5 \mu\text{m}$)を作製し、フィブロネクチンで表面処理を行った後にMSCを播種し、足場曲率に対するMSCの動態を解

析した。

(3) マトリゲル代替人工マトリックスによる肝オルガノイドの作製

研究項目(1)の結果として得られた、オルガノイド形成誘導に適するマトリックスの動的粘弾性値の条件を満たす新規マトリックスの開発のため、ポリエチレンオキシド(PEO)及びペプチド修飾四分岐ポリエチレングリコール(PEG)より成る粘弾性可変混合物理架橋ゲル(図1)を作製した。マトリックス主鎖として分子量4,000,000の長鎖PEOを用い、この主鎖マトリックスをダブルネットワーク的に物理架橋するためのマイクロゲルを、末端にポリリジン(分子量3,000)とポリグルタミン酸(分子量3,500)を修飾した四分岐鎖PEG(分子量40,000)間の静電相互作用により構成した。また、オルガノイド形成に欠かせないラミニンを混合した。PEOおよびPEGの混合比を系統的に変えて動的粘弾性をレオメーターにて測定し、目標の粘弾性値を設定したのちiPS細胞より誘導した原始腸管スフェロイドを包埋して14日間培養し肝オルガノイドの形成を評価した。

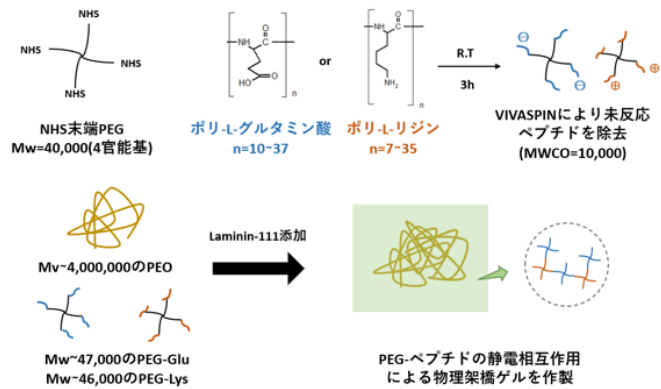


図 1. PEO-PEG 混合ゲル作製スキーム

4. 研究成果

(1) 粘弾性調節マトリゲルを用いた肝オルガノイド形成誘導の評価

0 - 0.50 mMのゲニピンで架橋したマトリゲルの微視的粘弾性についてAFMを用いて測定したところ、貯蔵弾性率(G')は10~100 Pa、損失弾性率(G'')は5~25 Paの範囲でゲニピン濃度依存的に増加する傾向を示した(図2a,b)。 G' と G'' の比である損失正接の値はゲニピン濃度増加につれ0.4から0.2程度へと減少し(図2c)、ゲニピン添加に伴う化学架橋導入により弾性成分を増強したマトリゲルを調製できた。

また、ゾル状態のマトリゲルに10分及び15分超音波処理を施したのちレオメーターを用いてひずみ分散測定(0.01~5%)をおこなった、超音波処理を行った条件では大きなひずみをかけなければ弾性応答が現れず、ひずみ1%での G' は81~5.1 Paと処理時間が長くなるにつれて大幅に低下し(図2d)、一方 G'' は8.1~3.0 Paの範囲でほぼ一定であった。超音波処理によって組成を変えずに粘性流動を強めたマトリゲルを調製できた。

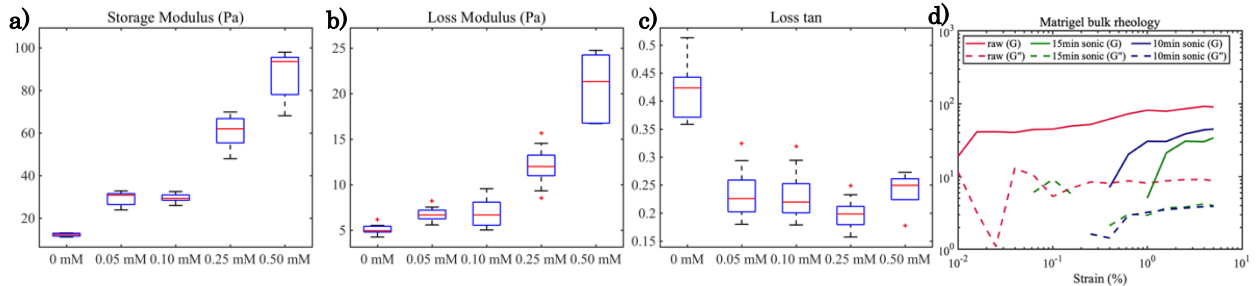


図 2. 粘弾性調節マトリゲルの動的粘弾性測定。(a-c)ゲニピン濃度を変えて作製した化学架橋マトリゲルの貯蔵弾性率(a)、損失弾性率(b)、損失正接(c)。(d)超音波処理10分および15分を施したマトリゲル粘弾性の歪み分散測定。

コントロールであるゲニピン無添加マトリゲルに包埋したスフェロイドは、培養と共に典型的な肝オルガノイド発生過程における内腔拡張を示し、100 μm 程度の囊胞状構造へと成長した(図3a)。この囊胞構造体はアルファ・フェトプロテイン(AFP)を発現しており、肝オルガノイドへと誘導されている(図4)。一方、ゲニピン添加によって弾性成分を強めたマトリゲルではゲニピン濃度に依らず培養日数と共にスフェロイドの崩壊する様子が観察された(図3b,c)。ゲニピンの細胞毒性は極めて低いため、この応答は細胞活性低下によるものではないと考えられる。ゲニピン無添加マトリゲルで最も多くの

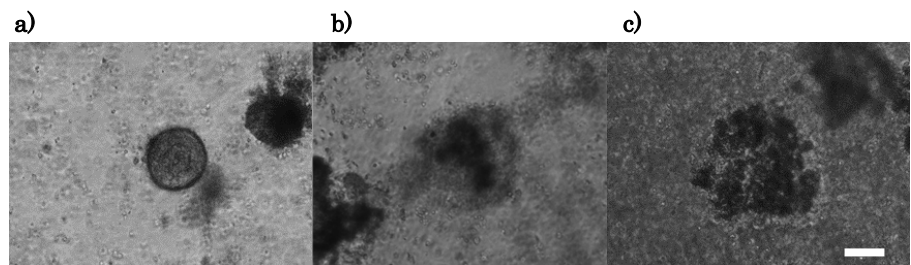


図 3. ゲニピン架橋マトリゲルに包埋した肝オルガノイド形態比較 (a) 無添加, (b) 0.25 mM条件, (c) 0.50 mM条件 (scale bar:100 μm , 培養日数 14日)

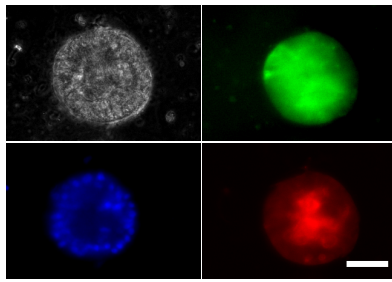


図4. オルガノイド免疫染色位相差(左上), 核(右上), actin(左下), AFP(右下) (scale bar: 100 μ m)

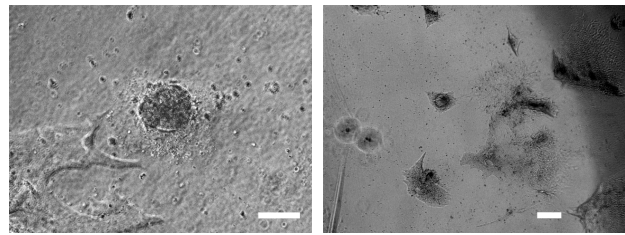


図5. 超音波処理マトリゲルに包埋した肝オルガノイド形態. (a) 内腔拡張したスフェロイド, (b) 沈降したスフェロイド (scale bars...100 μ m, 培養日数 2 日)

囊胞構造体が形成されたものの、培養経過とともにプレート底面に沈降して構造が崩れ、プレート面上で接着分散してしまうものが4割ほど見られた。一方、ゲニピン添加マトリゲルではプレート底面に沈着したスフェロイドは観察されなかった。15分間の超音波処理によって弾性成分を弱めたマトリゲル条件では、内腔拡張しているスフェロイドも一部存在した(図.5左)ものの、培養2日後の時点で半数以上のスフェロイドがプレート底面に沈降し、培養7日後時点で9割以上の細胞塊がプレート底面で接着分散している様子が観察され(図.5右)、Matrigel原液条件よりも早い段階で細胞塊が沈降しオルガノイド誘導に適さないことがわかった。

マトリゲル原液や超音波処理を施した条件ではスフェロイド浮遊を保持する弾性が不足しており、ゲニピン添加条件ではスフェロイドの浮遊は保持できるものの化学架橋による結合が強すぎてスフェロイドの内腔拡張を妨げてしまいオルガノイド形成を阻害していた。これらの結果からオルガノイドの安定形成のために必要な足場条件として、スフェロイドの浮遊保持とともに、スフェロイドを構成する細胞の分化進行に伴う囊胞形成の細胞運動を妨げないことを両立する必要があるものと推察された。

オルガノイド形成を導く新規マトリックスの設計要件としてマトリゲル原液よりやや高い弾性を有しつつ、弱い架橋を持つことが必要であると分かった。

(2) 足場材料の曲面曲率条件に依存した間葉系幹細胞の運動方向制御の解析

オルガノイド形成の際に間質細胞として導入されるMSCが血管周囲を伝って組織構築運動を示す際の曲面応答性を調べるため、先鋭化しフィブロネクチンコートをしたガラスピペット

上でのMSCの接着および運動を8時間おき観察した(図6)。MSCの接着形態は、管径50 μ m以下の領域では管の長軸方向に対し接着長軸は平行であり、管径50 μ m以上の領域ではランダムに配向していた。運動特性において、経時的に管径50 μ m以下の管先端領域により選択的に集積する傾向がみられ、より小さな曲率領域ではランダムな運動のみが観察された(図7)。MSCは管状曲面足場に沿った運動において、曲率半径が25 μ m以下の領域へと指向性を示すに曲率感受性を有する可能性が示唆された。

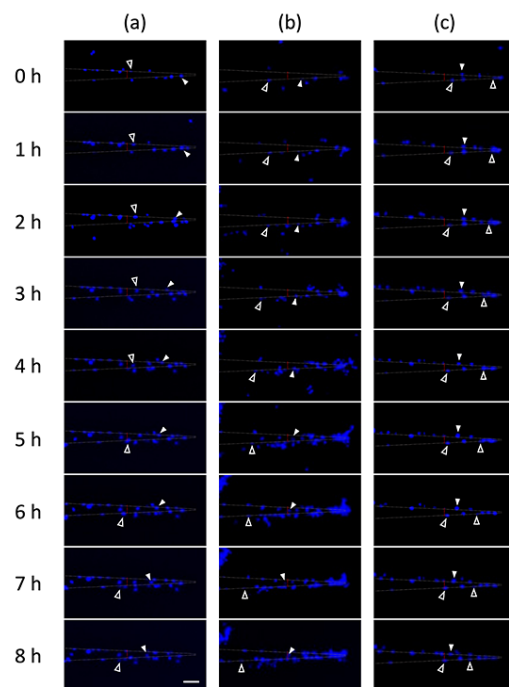


図6. 管状足場上での間葉系幹細胞の運動観察 Scale bar: 100 μ m

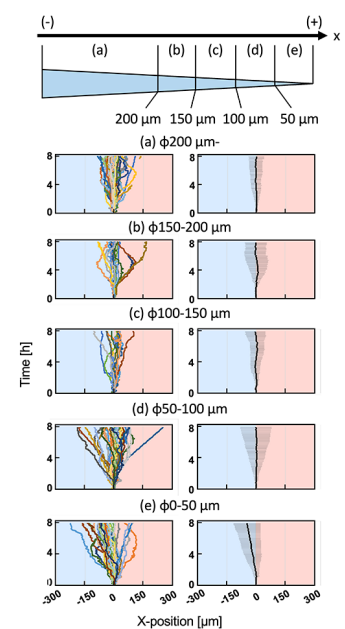


図7. 管状足場上での間葉系幹細胞の運動軌跡. a~e: 管径 200, 150, 100, 50 μ m の各領域における軌跡ローズプロット.

(3) マトリゲル代替人工マトリックスによる肝オルガノイドの作製

まず基体マトリックスを構成する長鎖PEO濃度は 5~10 μ M (in chain)PEO水溶液に対しレオメーターを用いてひずみ分散測定(0.01~1%)を実施し(図8)、 G' が110 PaとMatrigelに近い弾性率を示すPEO7 μ Mに設定した。次に長鎖PEOマトリックスを物理的に架橋するマイクロゲルを構成するペプチド修飾四分岐PEG濃度を決定するために、最終濃度7 μ MのPEO溶液にPEG-グルタミン酸

及びPEG-リジンをそれぞれ0.1~0.5 mM (in chain)混合しひずみ分散測定(0.01~5%)を実施した。低濃度のPEG添加によってG'の値が大きく上昇し流れやすいゲルとなったがPEGペプチドの濃度を0.5 mMまで増やすとPEGペプチド同士の物理架橋が強くなったことで損失正接が0.5程度にまで減少した(図9)。これだけではマトリゲルに比べても流れやすいゲルとなっているが、

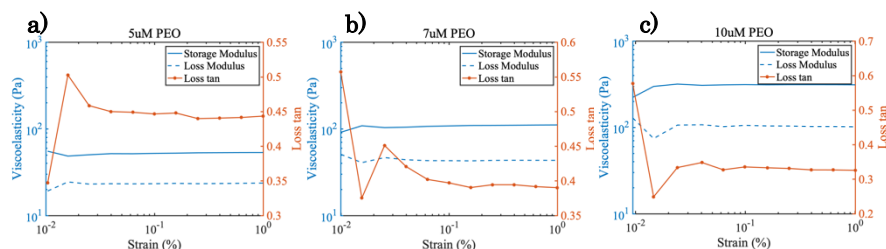


図 8. PEO 水溶液の動的粘弾性測定. a) 5 μM , b) 7 μM , c) 10 μM .

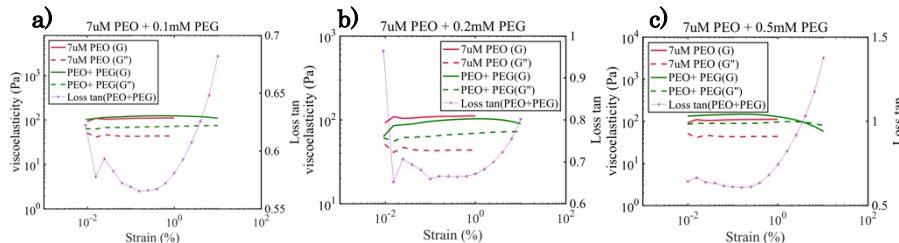


図 9. PEO-PEG 混合水溶液の動的粘弾性測定. PEG 濃度: a) 0.1 mM, b) 0.2 mM, c) 0.5 mM

ことでペプチド修飾PEGとラミニン間相互作用により弾性成分の増大が予想されるため、ペプチド修飾PEG濃度は0.5 mMに設定した。

決定した7 μM PEO、0.5 mM ペプチド修飾PEGの濃度条件に加え最終濃度が0.2 mg/mlとなるようにラミニン111を添加したゲルを作製しひずみ分散測定(0.01~5%)を実施したところ、ラミニンを添加したことで予想通りG'が170 Pa程度まで上昇し、損失正接も0.4程度とマトリゲル表面と近い流動性を有するゲルとなった(図10)。さらに一度ひずみ分散測定を実施したサンプルに対し測定終了直後に同条件で再測定したところ、一度ひずみによって崩壊したにもかかわらず同様のひずみ応答を回復ことから(図10)、ラミニンを添加したことでひずみによるゲル崩壊後も数秒で架橋が再形成される物理架橋の導入に成功した。

上のラミニン導入PEO-PEGゲルについて、iPS細胞から肝オルガノイドを誘導したところ、培養10日後には肝オルガノイド嚢胞の形成が観察され(図11)、プレート底面に沈降し接着分散した細胞塊も観察されなかった。静電相互作用によって弱い物理架橋を導入しスフェロイド浮遊を保持する弾性率を有しつつ、細胞運動を阻害しない流動性を確保するよう設計した新規マトリックスに原始腸管スフェロイドを包埋することで肝オルガノイドの作製が可能となった。

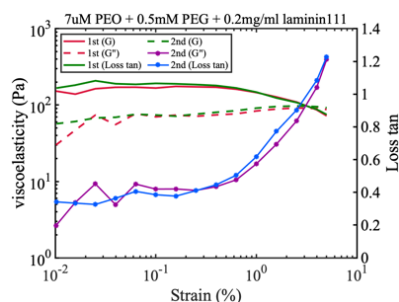


図 10. ラミニン混合 PEO-PEG 水溶液の動的粘弾性測定.

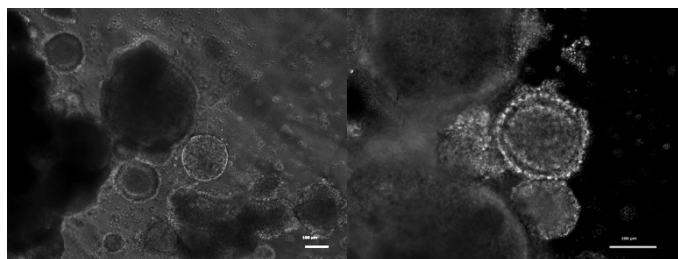


図 11. 新規ゲルにより培養した肝オルガノイド (培養 10 日) scale bar: 100 μm

5. 結論

原始腸管スフェロイドから肝オルガノイド形成を導く足場粘弾性条件として、iPS細胞スフェロイドをマトリックス内で浮遊させ得る弾性特性、および細胞の分化に伴う空間配置移動を妨げない流動性の両者の確保が必要であることを定量的に明らかとした。それらの条件を満たす新規マトリックスとしてPEO-ペプチドPEG-ラミニン混合による粘弾性可変物理架橋ゲルを作製し、iPS細胞から肝オルガノイド誘導を可能とするマトリゲル代替システムの開発に成功した。

<引用文献>

1. Lancaster MA, Science 345, 1247125, 2014
2. Kretzschmar K, Dev.Cell, 38, 590, 2016
3. Takebe T, Cell Stem Cell, 16, 556, 2015

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Daoxiang Huang, Yu Nakamura, Aya Ogata, Satoru Kidoaki	4. 巻 52
2. 論文標題 Characterization of 3D matrix conditions for cancer cell migration with elasticity/porosity-independent tunable microfiber gels	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Polymer Journal	6. 最初と最後の頁 333-344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41428-019-0283-3	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 -

1. 著者名 Saori Sasaki, Satoru Kidoaki	4. 巻 52
2. 論文標題 Precise design of microwrinkles through the independent regulation of elasticity on the surface and in the bulk of soft hydrogels	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Polymer Journal	6. 最初と最後の頁 515-522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41428-019-0299-8	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 Hiroyuki Ebata, Kousuke Moriyama, Thasaneeya Kuboki, Satoru Kidoaki	4. 巻 203
2. 論文標題 General cellular durotaxis induced with cell-scale heterogeneity of matrix-elasticity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 119647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2019.119647	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 D. Huang and S. Kidoaki	4. 巻 55
2. 論文標題 Stiffness-optimized drug-loaded matrix for selective capture and elimination of cancer cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Drug Deliv. Sci. Technol.	6. 最初と最後の頁 1414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jddst.2019.101414	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 T. Kuboki, H. Ebata, T. Matsuda, Y. Arai, T. Nagai, S. Kidoaki	4. 巻 45
2. 論文標題 Hierarchical development of motile polarity in durotactic cells just crossing an elasticity boundary	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Struct. Funct.	6. 最初と最後の頁 33-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.19040	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 M. Iwashita, H. Ohta, T. Fujisawa, M. Cho, M. Ikeya, S. Kidoaki and Y. Kosodo	4. 巻 9
2. 論文標題 Brain-stiffness-mimicking tilapia collagen gel promotes the induction of dorsal cortical neurons from human pluripotent stem cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 3068
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-38395-5	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 K. Moriyama and S. Kidoaki	4. 巻 未定
2. 論文標題 Cellular durotaxis revisited: Initial-position-dependent determination of the threshold stiffness gradient to induce durotaxis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.8b02529	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13件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 郭 奮、辻ゆきえ、木戸秋 悟
2. 発表標題 S1P修飾ハイドロゲルを用いたMuse細胞ホーミング及び力学場応答性の解析
3. 学会等名 第56回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木 沙織, 木戸秋悟
2. 発表標題 細胞培養ハイドロゲル表面リンクルの精密マルチスケール制御
3. 学会等名 日本機械学会 第 30 回バイオフロンティア講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江端宏之、森山幸祐、久保木タツサニーヤ、木戸秋悟
2. 発表標題 細胞スケール不均一弾性場におけるデュロタクシスの一般挙動
3. 学会等名 第一回メカノバイオロジー研究会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江端 宏之, 森山幸祐, 久保木タツサニーヤ, 木戸秋 悟
2. 発表標題 弾性バタニング場におけるドメインサイズ依存的な硬領域指向性細胞運動
3. 学会等名 日本物理学会2019秋季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 王 夢繁、木戸秋悟
2. 発表標題 iPS cells show mechanotactic accumulation, enhanced proliferation and higher expression of stemness marker in optimal region of matrix elasticity
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 郭蕾、木戸秋悟
2. 発表標題 Homing and mechano-response of Muse cells analyzed on S1P-modified hydrogel with tunable elasticity
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 政池彩雅、木戸秋悟
2. 発表標題 Evaluation of cell mechanotransduction regulation via matrix with lateral deformation characteristics
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 "木戸秋 悟、森山 幸祐、久保木 タッサニーヤ、澤田 留美、辻 ゆきえ、江端 宏之、佐々木 沙織、山本 安希、田中 和沙、河野 健 "
2. 発表標題 非一様弾性場・非定住遊走による間葉系幹細胞のエクササイズ培養
3. 学会等名 第68回高分子討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoru Kidoaki, Kouske Moriyama, Thasaneeya Kuboki, Rumi Sawada, Yukie Tsuji, Hiroyuki Ebata, Saori Sasaki, Aya Yamamoto, Ken Kono, Kazusa Tanaka
2. 発表標題 Exercising mesenchymal stem cells through nomadic culture on heterogeneous field of matrix elasticity
3. 学会等名 Cell Physics 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoru Kidoaki
2. 発表標題 Heterogeneous field of matrix elasticity to exercise mesenchymal stem cells through their nomadic migrations
3. 学会等名 Okinawa Colloids 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木戸秋 悟
2. 発表標題 微視的培養力学場設計に基づく細胞操作技術
3. 学会等名 日本動物実験代替法学会 第32回大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Ebata, Satoru Kidoaki
2. 発表標題 "Traction force dynamics of mesenchymal stem cells on micro-elastically patterned hydrogels "
3. 学会等名 2nd G'L'owing Polymer Symposium in KANTO (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 政池 彩雅、木戸秋 悟
2. 発表標題 細胞形態振動を誘起する接着海面の垂直/水平変形特性の動的制御
3. 学会等名 第32回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

新規PEO-PEG-Lamininゲルによる肝オルガノイド誘導の研究は、新型コロナウイルス感染症対策のための研究活動制限の期間に行われ、論文化に必要なデータを取得するのに遅れが生じたため、現在論文作成中である。

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
連携研究者	久保木 タッサニーヤー (Kuboki Thasaneeya) (20526834)	九州大学・先導物質化学研究所・助教 (17102)	

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
---------	---------