

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K18969

研究課題名（和文）材料・プロセス・デバイスの革新による3次元肝血管組織の構築と機能発現

研究課題名（英文）Construction and functional expression of 3-dimensional vascularized liver tissue models by innovations in materials, processes, and devices

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） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：肝細胞は薬物代謝、血液浄化、血清タンパク質生産など、生体において重要な役割を担っており、例えば創薬研究に置いて重要である。しかしながら、肝細胞を生体外において単離すると、その機能は急速に低下してしまう。本研究では、生体外において肝細胞の機能を最適化するために、血管網を構築した3次元組織モデルを作製することを目的とした。そのために、「灌流培養可能な多孔性ハイドロゲルなどの新規材料」を開発し、「フローによるプロセス制御」を行い、さらに「細胞環境を制御する微小流体デバイス」を用いることで、肝臓組織工学に革新をもたらすいくつかの技術開発を開発することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、細胞を生きたまま導入できる多孔性のハイドロゲル材料を作製するための新規手法を開発したほか、コラーゲンなどのタンパク質成分からなる細胞培養用基材に対して微細加工を施すことによって、導入する肝細胞の機能や生存率を向上できることを明らかにした。また、酸素や栄養分の供給を向上するための灌流培養プロセス、またそれを実現するためのマイクロ流体デバイスの開発を行った。これらの結果を通して、生体において肝細胞を取り囲む環境を、生体外において再現するための技術を駆使することの重要性を示すことができた。本研究において得られた結果は、特に肝細胞をベースとする創薬研究に適用可能であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Hepatocytes play vital roles in our body, including drug metabolism, blood purification, and production of serum proteins, and hence, hepatocytes are important in drug discovery research. However, when hepatocytes are isolated from the liver and cultured in vitro, their functions are rapidly degraded. In this study, we attempted to create a three-dimensional tissue models with vascular networks in order to optimize the function of hepatocytes in in vitro culture. To achieve this purpose, we developed novel materials such as porous hydrogels that can be applicable to perfusion culture, techniques to control the flow of medium and oxygen supply, and microfluidic devices that control the cell environment, and developed several key technologies that will potentially revolutionize liver tissue engineering.

研究分野：生物化学工学

キーワード：生体組織工学 肝細胞 マイクロ流体デバイス バイオマテリアル 生物化学工学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝臓は人体における最大の臓器であり、薬物代謝、血液浄化、血清タンパク質生産など、「生体の化学工場」として極めて重要な役割を担っている。そのため、たとえば新薬の開発において、肝細胞を用いた *in vitro* 試験系は不可欠であり、ヒト肝細胞を用いた試験も日常的に行われている。さらにまた、肝不全の患者の肝機能を一時的にサポートする、体外循環式のバイオ人工肝臓の研究開発も行われている。しかしながら、「肝細胞を肝臓から単離して平面的な環境において培養すると、その機能や生存率は急速に低下してしまう」という大きな課題があった。そのような課題を克服するために、個々の細胞を組み立てて人工的な 3 次元肝臓組織を作製する手法も数多く提案されてきたが、多くの場合、酸素や栄養分を効率的に供給できる「微細な血管網」を内部に形成することは困難である、という致命的な問題点があった。生体外において肝細胞の機能を最大減に発現させるためには、(i) 細胞が 3 次元的に配置され、(ii) 複数種の細胞が適切に相互作用を形成し、(iii) 細胞が細胞外マトリックス (ECM) 成分に囲まれ、さらに (iv) 微細な血管網によって細胞に対して酸素や栄養分が効率的に供給される、という、生体の肝臓における微細な構造を再構築する必要があると考えられた。

これまでに、これら要素技術を実現するための様々な培養系が報告されてきた。例えば (i) の例としては、スフェロイド形成による 3 次元培養手法が挙げられ、平面培養系と比較して肝機能の向上が可能であることが示されている。また (ii) については、線維芽細胞、血管内皮細胞、肝星細胞などとの共培養系、(iii) についてはコラーゲンからなるハイドロゲルを用いたサンドイッチ培養系やコラーゲン微粒子を用いた培養系、(iv) については脱細胞化臓器を足場とする細胞培養系、など、先進的な試みが多数行われており、それぞれ利点が存在する。しかしながら、これらの要素すべてを同時に満たす培養系については、本研究者が知る限りこれまでにほとんど報告例はなかった。これらの要素すべてではなくとも、いくつかを同時に実現することができれば、「生体外における肝細胞の機能維持」を実現できるものと考えられるが、そのような研究例についても、本研究を開始した当初は極めて限定的であった。

2. 研究の目的

そこで本研究では、上記のような肝臓における要素について、少なくともいくつかを同時に満たす細胞培養系を開発し、その有用性を実証することを目的とした。より具体的には、これまでに前例のない、血管網として機能する細孔を内部に有し、「マトリックスの内外に異なる種類の細胞を生きたまま導入」できる多孔性のハイドロゲル材料を簡便に作製する手法を確立することとした。そして次に、プロセス工学手法に基づき、灌流培養によって細胞に酸素や栄養素を供給し、さらにそれらの供給量を制御することで、「フローリアクター」として適正に機能する肝臓組織の生体外における構築を目指した。特に、複数種の細胞によって構成された 3 次元的な「複合型肝臓組織」の作製を目指し、生体外において肝細胞機能の長期維持が実現されるかについて明らかにすることとした。なお、多孔性のハイドロゲル材料の作製以外にも、コラーゲンからなる微小な粒子やファイバーを用いたボトムアップ式組織学的手法の開発、ハイドロゲルの精密加工法の開発とマイクロ流路構造への統合、など、異なるいくつかのアプローチについても同時並行的に研究を進めることとした。作製した 3 次元肝臓組織については、その機能発現・維持が実現された際には、たとえば近年研究開発が活発化している「organs-on-a-chip デバイス」における肝臓モジュールとして利用し、他の臓器モジュールと統合することによって、「複数の臓器が関与する薬物代謝を *in vitro* において再現する」微小モデルの開発へと応用できる可能性もある。以上の取り組みを通して、本研究で提案する「灌流培養可能な多孔性ハイドロゲルなどの新規材料」、「フローによるプロセス制御」、「細胞環境を制御する微小流体デバイス」を同時並行的に開発することによって、肝臓組織工学に革新をもたらす技術開発を行うことを目指した。

3. 研究の方法

以上の目的を実現するために、本研究では、以下のような材料・システム・技術を順次開発することとした。

(1) 「共連続な水性 2 相分散系」を利用する多孔性ハイドロゲル材料の作製

タンパク質 (たとえばゼラチン) rich 水溶液およびポリマー (例: ポリエチレングリコール: PEG) rich 水溶液からなる、ユニークな水性 2 相分離系に着目した。これらの 2 相を適切な比率で適切に混合すると、「共連続な」分散状態を形成することができるのではないかと考えた。そしてタンパク質 rich 相を急速にゲル化すれば、特殊な装置・手法を必要とせず、「細胞をマトリックスの内部に導入可能な、灌流可能な多孔性のハイドロゲル材料」を、ワンステップに形成す

ることができるのではないかと、というアイデアを提案した。このような相分離現象を利用した多孔質ハイドロゲル材料の作製は、本申請者が知る限り、これまでに報告例は皆無であった。なお、ハイドロゲルの材料としては、主に光架橋性のメタクリレート基を修飾した「光架橋性ゼラチン」を用いることとし、肝細胞としては培養肝細胞を主として用いることとした。

そして次に、肝細胞を多孔質ハイドロゲルのマトリックス内部に導入し培養を行い、その機能を評価した。さらに、非実質細胞（血管内皮細胞あるいは繊維芽細胞）をマトリックスの外側に接着させる、あるいはマトリックスの内部に肝細胞とともに導入した。また、形成した組織を流体デバイスに導入・保持し、灌流培養を行うことによって、生体の肝臓組織を高度に模倣した複合型肝組織の作製を行った。灌流培養における培養液中の酸素分圧、流速、組織形状、細胞導入量などのパラメーターを調節し、特に肝細胞に大きな影響を及ぼす酸素濃度をモニタリング・制御しながら培養を行い、肝細胞の機能発現を主に定量的 PCR によって評価した。

（２）溶解性のファイバーを犠牲材料として用いる多孔性ハイドロゲルの作製

上記手法では、多孔性ハイドロゲル材料をワンステップで作製できるという利点があるものの、その最高のサイズや密度を厳密に制御することは困難であった。そこで、マイクロ流体デバイスを用いて作製した直径 10～30 μm 程度のアルギン酸 Ca ゲルからなる微小ファイバーを作製し、それを犠牲材料として光架橋性ゼラチンハイドロゲルに導入し、溶解する手法を提案した。ゼラチンハイドロゲルのマトリックス中に肝細胞を包埋し、その増殖性や生存率の評価を行ったほか、犠牲ファイバーの中にあらかじめ血管内皮細胞を導入することによって、内腔に血管内皮細胞が付着・伸展した組織の形成を試みた。

（３）線維化コラーゲン微粒子を用いた肝細胞の 3 次元組織化

多孔性の細胞培養環境を形成する上で、相分離を利用する方法、犠牲材料を利用する方法に加え、微粒子状のマトリックスと肝細胞を組み立てて組織化する微粒子ベースのボトムアップ手法についても検討を行った。これまでに、細胞サイズのコラーゲン微粒子を用いた肝細胞スフェロイドの形成とその機能向上については報告していたが、今回新たに、太さ数 100 nm の繊維状のコラーゲンからなる毛糸球状の微粒子（線維化コラーゲン粒子）を用いた 3 次元組織化を試み、肝細胞の機能評価を行った。本実験では主にラット由来初代肝細胞を用い、ELISA などによる肝機能発現を直接的に定量評価した。

（４）マイクロ流路内コラーゲンゲルパターン化手法の開発

マイクロ流路の内部に細胞を内包したコラーゲンゲルのパターンを形成するための新規手法を開発し、肝細胞の灌流培養を行った。具体的には、ポリジメチルシロキサン（PDMS）からなるマイクロ流路の内部に、リン酸塩微粒子を混合した PDMS からなるピラー構造を形成した。その流路構造に対して酸性のコラーゲン水溶液を導入することで、ピラー周囲の溶液が中和され、ピラーの周囲にコラーゲンゲルが形成される、という手法である。酸性コラーゲン水溶液の pH、リン酸塩の種類と濃度などを最適化し、さらにダメージを与えずに細胞をコラーゲンゲルの内部に導入できる条件を探索した。また培養肝細胞を導入した状況で、灌流培養を行い、細胞の生存率の評価を行った。

4. 研究成果

（１）「共連続な水性 2 相分散系」を利用する多孔性ハイドロゲルの作製

光架橋性ゼラチンを合成し、PEG-光架橋性ゼラチンからなる 2 相の混合状態を形成できることを実証した。さらに、光重合開始剤を混合することで、多孔性のハイドロゲルを形成できることを確認した。特に、2 相の体積混合率を最適化することによって、これら 2 層の両者が連続した「共連続状態」を形成できることを明らかにした。このような相分離現象を利用するスポンジ状のバイオマテリアルの作製は、本研究者が知る限りこれまでに報告例がないものであった。次に、細胞を生きたままマトリックスに導入した多孔性ハイドロゲルの作製を行った。共存するイオンの種類によって、細胞を PEG 相とゼラチン相のどちらか一方に分配する条件を見出した。そして、培養肝細胞を導入したところ、多孔性のハイドロゲルでは、細胞の生存率、増殖能力（Ki67 の免疫化学染色による評価を実施）、および機能（リアルタイム PCR による肝細胞特異的遺伝子発現の解析を実施）が、均一なハイドロゲルと比較して大幅に上昇することが確認され、細胞培養における本材料の有効性が確認された。そしてさらに、作製した多孔性ハイドロゲルを、肝細胞の灌流培養および共培養系に適用した。灌流培養においては、フィードの培地供給流量を制御しながら酸素分圧のモニタリングを行ったところ、流量調節によって特に下流域における酸素分圧を制御できること、また、低酸素条件において発現量が上昇する遺伝子が存在すること、などの知見が得られた。また共培養系においては、肝細胞と繊維芽細胞を混合した培養系の優位性を確認することができた。これらの結果は、材料・プロセス・デバイスの 3 つの要素の精密な制御が、肝細胞培養において重要であることを示すものであった。

（２）溶解性のファイバーを犠牲材料として用いる多孔性ハイドロゲルの作製

上記手法は、たとえばバイオ 3D プリンターのような複雑なデバイスやプロセスを用いることなく、マイクロメートルスケールの連通路を簡単に形成できる優れた手法であると言えるが、連通路の径や密度を厳密に制御することは困難であった。そこで、連通路形態の制御性の向上を目的として、アルギン酸ハイドロゲルからなる微小なファイバーを犠牲材料として利用する新規手法を開発した。まず、マイクロ流体デバイスを用いることで、必要に応じて細胞を包埋した、直径 10~30 μm 程度のハイドロゲルファイバーを作製した。そしてそれらを 1~2 mm 程度に断片化した上で、光架橋性ゼラチンゲルの内部に導入し、キレート剤を用いることでファイバーを溶解したところ、ハイドロゲルの内部に連通路を形成することができた。またこの手法は、フィブリンなどの他の種類のハイドロゲルに対しても適用可能であることを示した。さらに、光架橋性ゼラチンの内部に肝細胞を導入したところ、生存率を維持しながら細胞を包埋できることが確認されたほか、ハイドロゲルファイバーの内部にあらかじめ血管内皮細胞を導入することで、連通路の内表面に血管内皮細胞を接着させることができ、部分的ではあるものの血管ネットワークの形成が確認された。現在は引き続き、このようにして得られた組織体に対して灌流培養を行うことによって、細胞機能の向上が可能であるかどうか検討を進めている段階である。

(3) 線維化コラーゲン微粒子を用いた肝細胞の 3 次元組織化

先行研究 (Matsuhashi, 2015) を参考にし、バルクスケールの乳化技術を用いて I 型コラーゲンからなる線維化微粒子を調製したところ、細胞サイズ、あるいはそれよりもやや大きい粒子 (直径 30 μm 程度) が得られた。この粒子は、直径 100~200 nm の比較的太いコラーゲン線維によって形成されており、その形態は毛糸球状であった。この粒子を、ラット由来初代肝細胞と混合し、セルカルチャーインサートに播種したところ、3 次元的なシート状の組織が形成された。コラーゲン微粒子を利用しない場合には細胞が凝集し小さい集塊を形成したが、コラーゲン微粒子を利用することによって細胞の凝集が抑制された。組織内部には適度な空隙が形成されており、細胞に対する酸素供給が向上することが期待された。細胞の機能や生存率を評価するために、アルブミン産生能、ウレア合成能、およびミトコンドリア活性を測定したところ、線維化コラーゲン粒子を用いた場合には、これらの値がいずれも大幅に向上することが確認された。本手法は、特にシート状に加工した組織を形成する上で有用な手法となりえるため、肝細胞を用いた薬剤評価のみならず、移植医療に対しても適用可能であると考えられる。

(4) マイクロ流路内コラーゲンゲルパターン化手法の開発

リン酸塩を混合したマイクロピラーを用いることで、流路の内部にコラーゲンゲルのパターンを形成できることを明らかにした。特に、ピラーに導入するリン酸塩粒子のサイズおよび濃度、またコラーゲンゲルの pH が、ゲル形成の均一性に大きく影響を与えることを明らかにした。また、培養肝細胞を生きたままゲルの内部に導入することもでき、灌流培養を行った結果細胞の増殖が確認された。本研究は、バルクスケールのゲルと比較して、内部の細胞を取り囲む環境を一定に保つことが容易になるため、細胞機能の発現を最適化・最大化する上でも効果的であると考えられた。

なおこれらの手法に加えて、断片化コラーゲンファイバーを用いた初代肝細胞スフェロイドの機能化、フロースルーチャンバーを用いた肝細胞培養における酸素供給の向上、などの副次的な研究成果を上げることができた。これらの実験結果は、生きたまま細胞を導できる、あるいは細胞同士の密度を厳密に制御できる新規バイオマテリアルを用い、それらをマイクロ流体デバイスに統合した上で、さらに流量を制御したかん流培養のプロセスを最適化することが、肝細胞培養および生体外における肝細胞組織モデル形成において有用であることを示唆するものである。なお、上記の方法はいずれも、通常の 3 次元組織モデルでは困難であった血管様構造の効率的な形成を可能とするものであるが、生体の肝組織において観察されるような、バリア機能を有する毛細血管の構築には至っていない。そのため、今後もより生体組織の形態を高度に模倣する材料・プロセス・デバイスの開発を継続する予定である。また、創薬への応用を目指した、organs-on-a-chip 系への適用についても引き続き実証したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Aruto Hori, Yuki Watabe, Masumi Yamada, Yuya Yajima, Rie Utoh, and Minoru Seki	4. 巻 2
2. 論文標題 One-step Formation of Microporous Hydrogel Sponges Encapsulating Living Cells by Utilizing Bicontinuous Dispersion of Aqueous Polymer Solutions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Applied Bio Materials	6. 最初と最後の頁 2237-2245
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acsabm.9b00194	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 Yoshimasa Minoda, Aruto Hori, Rie Utoh, Masumi Yamada, and Minoru Seki	4. 巻 -
2. 論文標題 Fabrication of Continuous Micropores in Cell-encapsulating Hydrogels Using Densely-packed Microengineered Fibers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the 23rd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2019)	6. 最初と最後の頁 326-327
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Mayu Fukushi, Keita Kinoshita, Masumi Yamada, Yuya Yajima, Rie Utoh, and Minoru Seki	4. 巻 9
2. 論文標題 Formation of Pressurizable Hydrogel-based Vascular Tissue Models by Selective Gelation in Composite PDMS Channels	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 9136-9144
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/C9RA00257J	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 Aruto Hori, Yuki Watabe, Yuya Yajima, Rie Utoh, Masumi Yamada, and Minoru Seki	4. 巻 -
2. 論文標題 Fabrication of Microchannel Network Embedding Hydrogel Sponges for 3D Perfusion Culture of Mammalian Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the 22nd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2018)	6. 最初と最後の頁 1428-1430
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Kotone Saeki, Hisataka Hiramatsu, Ayaka Hori, Yu Hirai, Masumi Yamada, Rie Utoh, and Minoru Seki	4. 巻 5
2. 論文標題 Sacrificial Alginate-assisted Microfluidic Engineering of Cell-supportive Protein Microfibers for Hydrogel-based Cell Encapsulation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 21641-21650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.0c02385	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 Mai Takagi, Masumi Yamada, and Minoru Seki	4. 巻 -
2. 論文標題 Flow-through Cell Culture System Using Microcavities Embedded in Spongelike PDMS Matrix	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the 24th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2020)	6. 最初と最後の頁 849-850
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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14件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Yoshimasa Minoda, Aruto Hori, Rie Utoh, Masumi Yamada, and Minoru Seki
2. 発表標題 Fabrication of Continuous Micropores in Cell-encapsulating Hydrogels Using Densely-packed Microengineered Fibers
3. 学会等名 The 23rd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aruto Hori, Masumi Yamada, Rie Utoh, and Minoru Seki
2. 発表標題 Preparation of Microporous Hydrogel Sponges for 3D Perfusion Culture of Mammalian Cells
3. 学会等名 The 18th Asian Pacific Confederation of Chemical Engineering Congress (APCChE 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 袁田義将, 堀 有音, 鶴頭理恵, 山田真澄, 関 実
2. 発表標題 光架橋性ゼラチンを用いた多孔性ハイドロゲルの微細加工と細胞培養
3. 学会等名 化学工学会第85年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀 有音, 鶴頭理恵, 山田真澄, 関 実
2. 発表標題 ハイドロゲルスポンジを利用する肝細胞の3次元かん流培養系
3. 学会等名 2019年度シンポジウム：細胞アッセイ技術の現状と将来
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 袁田義将, 堀 有音, 鶴頭理恵, 山田真澄, 関 実
2. 発表標題 犠牲ファイバーを利用した細胞内包多孔性ハイドロゲルの作製と細胞機能評価
3. 学会等名 第71回日本生物工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田真澄
2. 発表標題 薬剤アッセイを目指したバイオマテリアルの精密加工と肝細胞培養
3. 学会等名 日本分析化学会第68年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aruto Hori, Yuki Watabe, Yuya Yajima, Rie Utoh, Masumi Yamada, and Minoru Seki
2. 発表標題 Preparation of Cell-encapsulating Hydrogel Sponges Using Bicontinuous Dispersion of Aqueous Polymer Solutions
3. 学会等名 1st G'L'owing Polymer Symposium in KANTO (GPS-K 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Aruto Hori, Yuki Watabe, Yuya Yajima, Rie Utoh, Masumi Yamada, and Minoru Seki
2. 発表標題 Preparation of Microvasculature-embedding Porous Hydrogels for 3D Cell Culture
3. 学会等名 29th 2018 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Aruto Hori, Masumi Yamada, Yuki Watabe, Yuya Yajima, Rie Utoh, and Minoru Seki
2. 発表標題 Facile Preparation of Cell-Embedding Hydrogel Sponges for 3D cell culture
3. 学会等名 24th Symposium of Young Asian Biological Engineer 's Community (YABEC 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Aruto Hori, Yuki Watabe, Yuya Yajima, Rie Utoh, Masumi Yamada, and Minoru Seki
2. 発表標題 Fabrication of Microchannel Network Embedding Hydrogel Sponges for 3D Perfusion Culture of Mammalian Cells
3. 学会等名 The 22nd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀 有音, 渡部有紀, 矢嶋祐也, 鶴頭理恵, 山田真澄, 関 実
2. 発表標題 共連続水性 2 相系を利用する多孔性ハイドロゲルの作製と 3 次元細胞培養
3. 学会等名 化学工学会室蘭大会 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mai Takagi, Masumi Yamada, and Minoru Seki
2. 発表標題 Flow-through Cell Culture System Using Microcavities Embedded in Spongelike PDMS Matrix
3. 学会等名 The 24th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高木真惟, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 ポラスマイクロウェル統合型流路を用いる肝細胞の3次元かん流培養系
3. 学会等名 2020年度シンポジウム: 細胞アッセイ技術の現状と将来
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高木真惟, 山田真澄, 関 実
2. 発表標題 流路統合型多孔性マイクロウェルを利用した動物細胞の三次元的培養技術
3. 学会等名 化学工学会第51回秋季大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

バイオプロセス化学研究室HP
<http://chem.tf.chiba-u.jp/gacb01/>

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
研究協力者	関 実 (Seki Minoru)		
研究協力者	鶴頭 理恵 (Utoh Rie)		

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