

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H00665

研究課題名（和文）臨床がんの遺伝子情報維持に必要な物理化学的因子の解明とがん個別化医療への応用

研究課題名（英文）Physicochemical factors required for the maintenance of genetic information in clinical cancer and their application to personalized cancer care

研究代表者

松崎 典弥（Matsusaki, Michiya）

大阪大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：00419467

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 34,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、がん周辺に存在する間質組織の細胞外マトリックスに着目し、その物理化学的および生物学的因子を制御した *in vitro* 三次元培養法を構築し、遺伝子情報の維持に必要な要因の解明に取り組んだ。間質の弾性率と血管内皮細胞増殖因子濃度等の条件を最適化することで3継代まで遺伝子発現が維持されることを見出した。また、96ウェル三次元培養を確立し、抗がん剤や分子標的薬の薬効試験を行った結果、抗がん剤の奏効性を判断可能であることが確認された。さらに、これまで大腸がん細胞を用いて検討を行ってきたが、患者初代腫がん細胞にも同様に展開できる可能性が確認された。以上より、本研究を予定通り遂行することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果より、がん微小環境を制御する間質組織の物理化学的および生物学的因子がどのようにがん細胞の性質維持に重要であるか、遺伝子情報の維持に必要な要因を明らかにすることができた。また、動物実験との比較により薬剤感受性試験に応用できることが確認されたため、がん個別化医療への応用可能性が示された。2023年度より臨床研究を開始するに至ったことは、社会的意義が極めて大きいことを示している。大腸癌以外の癌種への展開も期待される。以上より、本研究で得られた成果は、社会的にも産業的にも有意義であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we focused on the extracellular matrix of the stromal tissue surrounding cancer and established an *in vitro* three-dimensional culture method in which physicochemical and biological factors were controlled to elucidate the factors necessary for the maintenance of genetic information.

They found that gene expression was maintained for up to three passages by optimizing conditions such as the elastic modulus of the stroma and the concentration of vascular endothelial cell growth factor. In addition, they established a 96-well three-dimensional culture and conducted drug efficacy tests of anticancer agents and molecular-targeted drugs, and confirmed that it is possible to determine the response to anticancer agents. In addition, the possibility that the same approach can be applied to patient primary pancreatic cancer cells was confirmed, which has been investigated using colon cancer cells.

Based on the above, we were able to carry out this study as planned.

研究分野：バイオマテリアル

キーワード：がん細胞 三次元培養 物理化学的因子 生物学的因子 遺伝子発現 組織工学 薬物感受性

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がんは、発症に関わる遺伝子変異が多数存在するため、個体間だけでなく腫瘍内のがん細胞間の性質も異なる。この「がんの不均質性」が、根治を困難にしている大きな理由である。がんの個別化医療を実現し、個々の患者に最適な治療法を見つけるためには、患者腫瘍の特徴、特に遺伝子情報を保持した状態で増幅させる必要がある。一般的な培養法では、培養過程で遺伝子変異が起こるため、遺伝子情報を維持した培養は困難である。現在、唯一可能な方法は、高度免疫不全マウスにがん細胞を移植する PDX マウス法である。しかし、PDX マウスは高額で死にやすく、1 個体で 1 条件しか見られないためスループット性が低いという課題を有する。なぜ、一般的な培養法では維持されず、PDX マウスでは維持されるのか。その原因は明らかにされていなかった。

2. 研究の目的

本研究ではがん間質組織の ECM に着目し、「硬さ」、「密度」、「組成」の 3 つの物理化学因子を制御した三次元培養法により、遺伝子情報の維持に必要な因子の解明を目的とした。

3. 研究の方法

本研究では大別して、遺伝子情報維持に必要な間質組織の物理化学的因子の解明、物理化学的因子と生物学的因子の融合による遺伝子情報維持の最適化、遺伝子情報を維持したハイスループット化三次元培養法の創製、の 3 点に取り組んだ。

4. 研究成果

遺伝子情報維持に必要な間質組織の物理化学的因子の解明：

がん間質ECMの主成分はがん関連線維芽細胞が産生するI型コラーゲンである。研究代表者の松崎は、コラーゲンの低い溶解性の課題を解決するため、コラーゲンをホモジナイザーで解繊したコラーゲンマイクロファイバー (CMF) と、CMFを更に超音波処理で解繊したコラーゲンナノファイバー (CNF) を作製した (Fig. 1)。位相差顕微鏡観察より CMF の直径は $5.0 \pm 2.8 \mu\text{m}$ 、透過型電子顕微鏡観察より CNF の直径は $80 \pm 38 \text{ nm}$ であることが確認された。CMF および CNF の濃度を 0.5 ~ 3.0 wt% まで変化させることで、1~80 kPa の幅広い圧縮弾性率を有するコラーゲンゲルの作製に初めて成功した (Fig. 2a)。コラーゲンゲルは、加温に伴う線維間の疎水的な物理架橋により形成される。疎水環境において短波長シフトと蛍光強度の増大を示す 8-ア

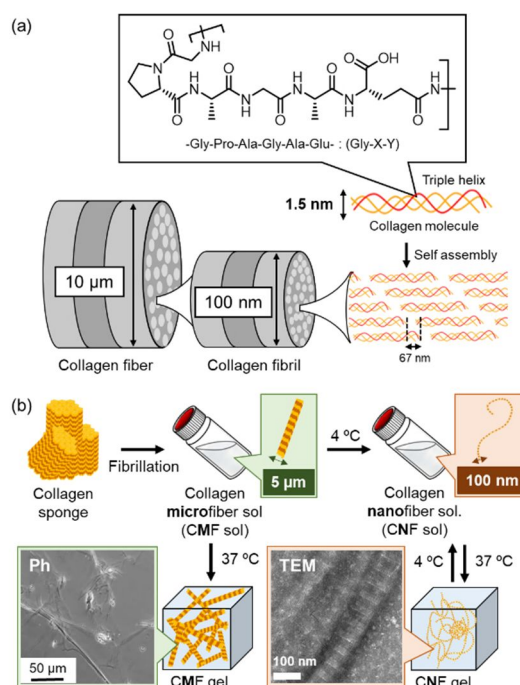


Fig. 1. Schematic illustration of (a) collagen fiber structure and (b) fabrication process of CMF and CNF gels with phase contrast (Ph) and transmission electron microscope (TEM) images.

ニリノナフタレンスルホン酸ナトリウム (ANS-Na)を用いて各ゲル中の疎水環境を評価した。0.5 wt% CMFおよびCNFゲルに1 mMのANS-Naを添加し、励起波長405 nmで共焦点レーザー走査型顕微鏡によりゲル表面を観察した (Fig 2b)。CMFゲルでは幅 $42 \pm 14 \mu\text{m}$ の疎水性ドメインが均一に確認された。一方、CNFゲルでは1 μm 以下の微細なドメインが全体に観察された。次に0.5 wt% CMFおよびCNFゲルに20 μM のANS-Naを添加し、励起波長380 nmで測定した蛍光スペクトルをFig. 2cに示した。CMFおよびCNFゲルはともに510 nmにおいて最大蛍光強度を示し、疎水環境に起因する20 nmの短波長シフトが確認された。また、510 nmにおいてCNFゲルがCMFゲルの2倍の蛍光強度を示したことから、ゲル中により多くの疎水環境が形成されていることが示された。

その表面で患者由来大腸がん株化細胞 (PDC)を培養した。その結果、通常はコラーゲンコート培養皿の上での倍化時間が50時間以上であるのに対し、ある弾性率のゲル表面では倍化時間が劇的に早くなる現象を見出した。その弾性率ががん細胞にどのような影響を与えているか知見を得るため、弾性率の異なるゲル上で培養したがん細胞マーカーの発現量を調べた。その結果、がん幹細胞関連のマーカーの発現量はその弾性率上において増加する傾向を見出した。各弾性率の異なるコラーゲンゲルの内部で3次元培養した結果、ゲル表面での2次元培養とは全く異なる結果が得られた。

また、コラーゲンの弾性率を劇的に変化させ

る手法として遷移金属イオンで架橋されることを見出した。遷移金属イオンをコラーゲン水溶液に混合することで、コラーゲンが5分以内に速やかにゲル化して透明なゲルを形成できるだけでなく、1 MPaを超える弾性率を有することを新たに見出した。遷移金属イオンとコラーゲンの濃度を制御することで、数 kPaから1.8 MPaまで1000倍の幅で弾性率を制御できることが明らかとなった。また、一般的なコラーゲンの架橋剤として知られるグルタルアルデヒドと比較して白金イオンは細胞適合性が高いことが確認された。本ゲル内で大腸がんオルガノイドを培養すると、1 kPaでは何も変化は示さなかったが、160 kPa以上ではオルガノイドがcollective migrationと呼ばれる集団移動挙動を示すことを見出した。本ゲルは、広範囲で弾性率を制御可能なコラーゲンゲルとして応用が期待される。

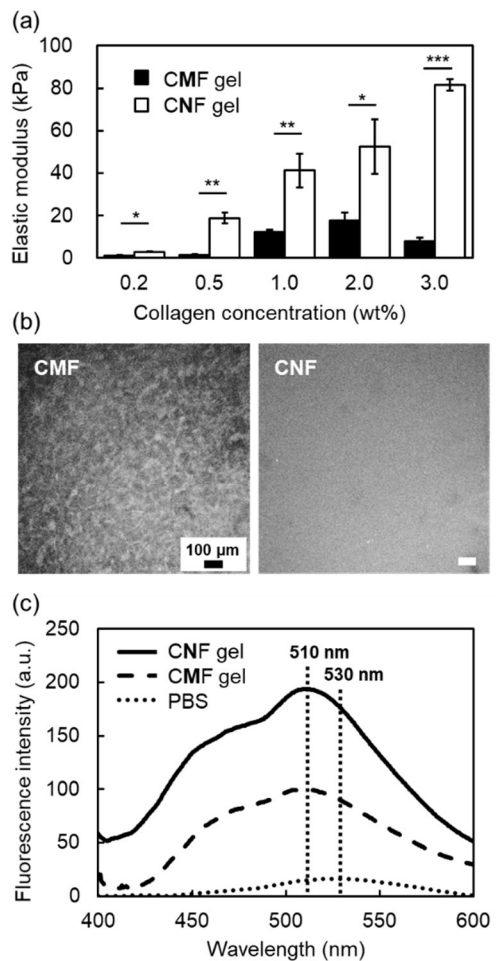


Fig. 2. (a) Comparison of elastic moduli of CMF and CNF gels at room temperature (n=3). Statistical analysis was performed using a two-tailed students t-test. **p* value < 0.05 was considered to be statistically significant, **p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.001. (b) Fluorescence images of 0.5 wt% CMF and CNF gels with 1 mM ANS-Na (c) Fluorescence spectra of 0.5 wt% CMF and CNF gels with 20 μM ANS-Na in PBS at room temperature, excitation wavelength was 380 nm.

物理化学的因子と生物学的因子の融合による遺伝子情報維持の最適化：

細胞増殖因子として血管内皮細胞増殖因子（VEGF）、塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）、肝細胞増殖因子（HGF）の濃度を変えて血管網形成に対する影響を評価した。線維芽細胞存在下では、どの増殖因子も血管密度の向上などの効果を明確に示さなかった。これは、線維芽細胞自身が大量の増殖因子

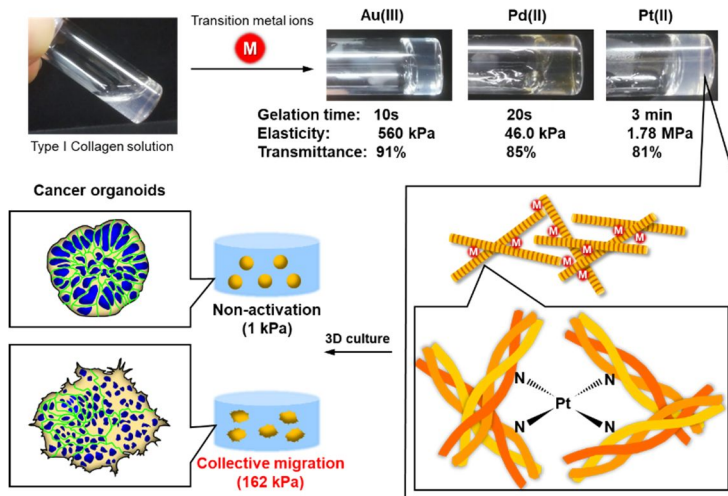


Fig. 3. Schematic illustration of transparent tough collagen gels crosslinked by coordination bonding of transition metal ions. Tough gels only showed collective migration phenomena of cancer organoid cultured inside the gels.

子を産生していたためと考えられる。そこで、血管網密度が減少するくらい線維芽細胞の数を減らすと、VEGFが最も高い血管網密度の増加効果を示した。VEGFによる効果は株化がん細胞や患者由来がん細胞（PDC）存在下でも確認された。

また、物理化学的因子と生物学的因子の融合として、弾性率と血管網形成を評価した。足場材料の弾性率が増加すると血管網の密度分布が低下した。これは細胞が遊走しにくい状態にあったためと考えられる。一方、高い弾性率の方がある方向性をもって血管が形成されやすいことが分かった。これは、等方的な遊走よりも酵素による分解で一方向に異方的に遊走しやすいことを示していた。以上より、弾性率が血管網形成に影響することを見出した。

さらに、弾性率と血管網形成を最適化した条件でPDCを培養すると、遺伝子発現が少なくとも3世代は大きな変化なく維持されることが確認された。これはPDXマウスの3世代による遺伝子発現維持と匹敵する機能であり、スクリーニングアッセイに有効と期待される。

遺伝子情報を維持したハイスループット化三次元培養法の創製：

ハイスループットスクリーニングへ応用する目的で、96ウェル内での弾性率制御がんモデルの構築に関して最適化を行った。CMFの量と細胞数を制御することで、96ウェルの小さな体積でも培養維持できる条件を見つけることができた。そこで、抗がん剤や分子標的薬の薬剤感受性試験を行った。患者が受けた抗がん剤を添加してIC50値を算出した結果、患者の治療成績とIC50値の強弱により抗がん剤の奏効性を判断可能であることが示唆された。以上より、本ハイスループット三次元培養は、がん個別化治療の実現に大きく貢献できると期待される。

また、これまで大腸がん細胞を用いて検討を行ってきたが、患者初代膵がん細胞にも同様に展開できる可能性が確認された。CMFにより弾性率を制御することで、初代膵がん細胞に最適な弾性率の傾向を見出すことができた。現在、8つの膵がん細胞の培養が可能であり、株の樹立と遺伝子発現解析を検討中である。今後、他のがん種にも展開する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計43件（うち査読付論文 43件 / うち国際共著 13件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Itani Ryoto, Mitsuyasu Ryo, Dong-hee Kang, Homma Kenta, Matsusaki Michiya	4. 巻 9
2. 論文標題 Development of -phenylalanine-grafted poly (vinyl alcohol) scaffold for selective capturing of cancer cells	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Talanta Open	6. 最初と最後の頁 100314 ~ 100314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.talo.2024.100314	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 Laowpanitchakorn Panitporn, Zeng Jinfeng, Piantino Marie, Uchida Kentaro, Katsuyama Misa, Matsusaki Michiya	4. 巻 25
2. 論文標題 Biofabrication of engineered blood vessels for biomedical applications	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Science and Technology of Advanced Materials	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) 10.1080/14686996.2024.2330339	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 Phuphanitcharoenkun Suphanun, Louis Fiona, Sowa Yoshihiro, Matsusaki Michiya, Palaga Tanapat	4. 巻 -
2. 論文標題 Improving stability of human three dimensional skin equivalents using plasma surface treatment	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biotechnology and Bioengineering	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) 10.1002/bit.28690	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 Li He, Shang Yucheng, Zeng Jinfeng, Matsusaki Michiya	4. 巻 11
2. 論文標題 Technology for the formation of engineered microvascular network models and their biomedical applications	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nano Convergence	6. 最初と最後の頁 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40580-024-00416-7	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 Zhang Zhuying, Zeng Jinfeng, Li Wei, Matsusaki Michiya	4. 巻 36
2. 論文標題 Fabrication of Fully Negatively Charged Layer-by-Layer Nanofilms with pH-Induced Remarkable Swelling Shrinking Properties	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Chemistry of Materials	6. 最初と最後の頁 1947 ~ 1956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.chemmater.3c02789	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 Yoshida Kazuki, Fujita Satoshi, Matsusaki Michiya	4. 巻 40
2. 論文標題 Analysis of Homo- and Heterotriple Helix Formation of Collagen Model Peptides and Evaluation of Their Stability in a Biological Environment	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 3823-3830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.3c03673	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 Tomioaka Daisuke, Fujita Satoshi, Matsusaki Michiya	4. 巻 9
2. 論文標題 Controlled Release of Oxygen from Calcium Peroxide in a Weak Acidic Condition by Stabilized Amorphous Calcium Carbonate Nanocoating for Biomedical Applications	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 5903 ~ 5910
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.3c09406	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 Borges Joao, Zeng Jinfeng, Liu Xi Qiu, Chang Hao, Monge Claire, Garot Charlotte, Ren Ke feng, Machillot Paul, Vrana Nihal E., Lavalle Philippe, Akagi Takami, Matsusaki Michiya, Ji Jian, Akashi Mitsuru, Mano Joao F., Gribova Varvara, Picart Catherine	4. 巻 13
2. 論文標題 Recent Developments in Layer by Layer Assembly for Drug Delivery and Tissue Engineering Applications	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Advanced Healthcare Materials	6. 最初と最後の頁 2302713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adhm.202302713	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 Asano Yoshiya, Shimoda Hiroshi, Okano Daisuke, Matsusaki Michiya, Akashi Mitsuru	4. 巻 2023
2. 論文標題 Lymphatic Drainage-Promoting Effects by Engraftment of Artificial Lymphatic Vascular Tissue Based on Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stromal Cells in Mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine	6. 最初と最後の頁 1~15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2023/7626767	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 Karanfil Asli Sena, Louis Fiona, Sowa Yoshihiro, Matsusaki Michiya	4. 巻 11
2. 論文標題 ECM proteins and cationic polymers coating promote dedifferentiation of patient-derived mature adipocytes to stem cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomaterials Science	6. 最初と最後の頁 7623~7638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D3BM00934C	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 Suezawa Tomoyuki, Sasaki Naoko, Yukawa Yuichi, Assan Nazgul, Uetake Yuta, Onuma Kunishige, Kamada Rino, Tomioka Daisuke, Sakurai Hidehiro, Katayama Ryohei, Inoue Masahiro, Matsusaki Michiya	4. 巻 10
2. 論文標題 Ultra Rapid and Specific Gelation of Collagen Molecules for Transparent and Tough Gels by Transition Metal Complexation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Advanced Science	6. 最初と最後の頁 2302637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/advs.202302637	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 Xie Zheng-Tian, Zeng Jinfeng, Miyagawa Shigeru, Sawa Yoshiki, Matsusaki Michiya	4. 巻 21
2. 論文標題 3D puzzle-inspired construction of large and complex organ structures for tissue engineering	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Materials Today Bio	6. 最初と最後の頁 100726~100726
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mtbio.2023.100726	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 Shang Yucheng, Zeng Jinfeng, Matsusaki Michiya	4. 巻 674
2. 論文標題 Construction of enzyme digested holes on hydrogel surface inspired by cell migration processes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 69 ~ 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.06.077	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 Shang Yucheng, Piantino Marie, Zeng Jinfeng, Louis Fiona, Xie Zhengtian, Furihata Tomomi, Matsusaki Michiya	4. 巻 21
2. 論文標題 Control of blood capillary networks and holes in blood-brain barrier models by regulating elastic modulus of scaffolds	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Materials Today Bio	6. 最初と最後の頁 100714 ~ 100714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mtbio.2023.100714	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 Tomioaka Daisuke, Fujita Satoshi, Groll Jurgen, Matsusaki Michiya	4. 巻 35
2. 論文標題 Hydroxyapatite Nanocoating on Calcium Peroxide Microparticles for Sustained Oxygen Release	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemistry of Materials	6. 最初と最後の頁 5378 ~ 5391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.chemmater.3c00601	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 Xie Zheng Tian, Zeng Jinfeng, Kang Dong Hee, Saito Shigeyoshi, Miyagawa Shigeru, Sawa Yoshiki, Matsusaki Michiya	4. 巻 12
2. 論文標題 3D Printing of Collagen Scaffold with Enhanced Resolution in a Citrate Modulated Gellan Gum Microgel Bath	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Advanced Healthcare Materials	6. 最初と最後の頁 2301090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adhm.202301090	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 Zeng Jinfeng, Kasahara Nozomi, Xie Zhengtian, Louis Fiona, Kang Donghee, Dekishima Yasumasa, Kuwagaki Setsuka, Sakai Norihito, Matsusaki Michiya	4. 巻 15
2. 論文標題 Comparative analysis of the residues of granular support bath materials on printed structures in embedded extrusion printing	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biofabrication	6. 最初と最後の頁 035013 ~ 035013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1758-5090/acce09	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 Moroishi Kazuki, Nakamoto Masahiko, Matsusaki Michiya	4. 巻 -
2. 論文標題 Fabrication of Molecular Blocks with High Responsiveness to the Cancer Microenvironment by Ursodeoxycholic Acid	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	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) 10.1021/acs.biomac.3c00235	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 Zeng Jinfeng, Xie Zhengtian, Dekishima Yasumasa, Kuwagaki Setsuka, Sakai Norihito, Matsusaki Michiya	4. 巻 44
2. 論文標題 "Out of the box" Granular Gel Bath Based on Cationic Polyvinyl Alcohol Microgels for Embedded Extrusion Printing	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Macromolecular Rapid Communications	6. 最初と最後の頁 2300025
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/marc.202300025	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 Karanfil Asli Sena, Louis Fiona, Matsusaki Michiya	4. 巻 -
2. 論文標題 Biofabrication of vascularized adipose tissues and their biomedical applications	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Materials Horizons	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) 10.1039/D2MH01391F	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 Sasaki Satoko, Suzuki Tomoko, Morikawa Kyojiro, Matsusaki Michiya, Sato Kae	4. 巻 14
2. 論文標題 Fabrication of a Gelatin-Based Microdevice for Vascular Cell Culture	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 107 ~ 107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi14010107	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 Koba Yuki, Nakamoto Masahiko, Matsusaki Michiya	4. 巻 14
2. 論文標題 Fabrication of a Polymeric Inhibitor of Proximal Metabolic Enzymes in Hypoxia for Synergistic Inhibition of Cancer Cell Proliferation, Survival, and Migration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Applied Materials Interfaces	6. 最初と最後の頁 51790 ~ 51797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsami.2c16454	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 Louis Fiona, Sowa Yoshihiro, Irie Shinji, Higuchi Yuriko, Kitano Shiro, Mazda Osam, Matsusaki Michiya	4. 巻 11
2. 論文標題 Injectable Prevascularized Mature Adipose Tissues (iPAT) to Achieve Long Term Survival in Soft Tissue Regeneration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Advanced Healthcare Materials	6. 最初と最後の頁 2201440 ~ 2201440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adhm.202201440	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 Abdul Sisak Muhammad Asri, Louis Fiona, Miyao Tomoyuki, Lee Sun Hyeok, Chang Young-Tae, Matsusaki Michiya	4. 巻 15
2. 論文標題 Mechanism assay of interaction between blood vessels-near infrared probe and cell surface marker proteins of endothelial cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Materials Today Bio	6. 最初と最後の頁 100332 ~ 100332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mtbio.2022.100332	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 Zhang Zhuying, Zeng Jinfeng, Groll Juergen, Matsusaki Michiya	4. 巻 10
2. 論文標題 Layer-by-layer assembly methods and their biomedical applications	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomaterials Science	6. 最初と最後の頁 4077 ~ 4094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2BM00497F	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 Shang Yucheng, Zeng Jinfeng, Xie Zhengtian, Sasaki Naoko, Matsusaki Michiya	4. 巻 95
2. 論文標題 Effect of Extracellular Matrix Density and Cell Number on Blood Capillary Formation in Three-Dimensional Tissue	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 1163 ~ 1168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20220108	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 Louis Fiona, Sowa Yoshihiro, Kitano Shiro, Matsusaki Michiya	4. 巻 7
2. 論文標題 High-throughput drug screening models of mature adipose tissues which replicate the physiology of patients' Body Mass Index (BMI)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioactive Materials	6. 最初と最後の頁 227 ~ 241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bioactmat.2021.05.020	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 Naito Yasuyuki, Yoshinouchi Yuka, Sorayama Yukiko, Kohara Hiroshi, Kitano Shiro, Irie Shinji, Matsusaki Michiya	4. 巻 140
2. 論文標題 Constructing vascularized hepatic tissue by cell-assembled viscous tissue sedimentation method and its application for vascular toxicity assessment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Biomaterialia	6. 最初と最後の頁 275 ~ 288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2021.11.027	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 Louis Fiona, Piantino Marie, Liu Hao, Kang Dong-Hee, Sowa Yoshihiro, Kitano Shiro, Matsusaki Michiya	4. 巻 2021
2. 論文標題 Bioprinted Vascularized Mature Adipose Tissue with Collagen Microfibers for Soft Tissue Regeneration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cyborg and Bionic Systems	6. 最初と最後の頁 1 ~ 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34133/2021/1412542	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 ZENG Jinfeng, MATSUSAKI Michiya	4. 巻 37
2. 論文標題 Analysis of Thickness and Roughness Effects of Artificial Basement Membranes on Endothelial Cell Functions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 491 ~ 497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.20SCP10	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 Tomioka Daisuke, Nakatsuji Hiroataka, Miyagawa Shigeru, Sawa Yoshiki, Matsusaki Michiya	4. 巻 57
2. 論文標題 Development of temperature dependent oxygen releasable nanofilm by modulating oxidation state of myoglobin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 5131 ~ 5134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1CC01545A	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 Abdul Sisak Muhammad Asri, Louis Fiona, Aoki Ichio, Lee Sun Hyeok, Chang Young Tae, Matsusaki Michiya	4. 巻 5
2. 論文標題 A Near Infrared Organic Fluorescent Probe for Broad Applications for Blood Vessels Imaging by High Throughput Screening via 3D Blood Vessel Models	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Small Methods	6. 最初と最後の頁 2100338 ~ 2100338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/smt.202100338	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 Kang Dong-Hee, Louis Fiona, Liu Hao, Shimoda Hiroshi, Nishiyama Yasutaka, Nozawa Hajime, Kakitani Makoto, Takagi Daisuke, Kasa Daijiro, Nagamori Eiji, Irie Shinji, Kitano Shiro, Matsusaki Michiya	4. 巻 12
2. 論文標題 Engineered whole cut meat-like tissue by the assembly of cell fibers using tendon-gel integrated bioprinting	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5059
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-25236-9	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 Sasaki Naoko, Takeuchi Hiroki, Kitano Shiro, Irie Shinji, Amano Atsuo, Matsusaki Michiya	4. 巻 9
2. 論文標題 Dynamic analysis of Porphyromonas gingivalis invasion into blood capillaries during the infection process in host tissues using a vascularized three-dimensional human gingival model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomaterials Science	6. 最初と最後の頁 6574 ~ 6583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1BM00831E	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 Xie Zheng-Tian, Kang Dong-Hee, Matsusaki Michiya	4. 巻 17
2. 論文標題 Resolution of 3D bioprinting inside bulk gel and granular gel baths	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Soft Matter	6. 最初と最後の頁 8769 ~ 8785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1SM00926E	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 Piantino Marie, Nakamoto Masahiko, Matsusaki Michiya	4. 巻 -
2. 論文標題 Development of Highly Sensitive Molecular Blocks at Cancer Microenvironment for Rapid Cancer Cell Death	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Langmuir	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) 10.1021/acs.langmuir.1c02390	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 Marie Piantino, Agathe Figarol, Michiya Matsusaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Three-dimensional In Vitro Models of Healthy and Tumor Brain Microvasculature for Drug and Toxicity Screening	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front. Toxicol.	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) 10.3389/ftox.2021.656254	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 Nakatsuji Hirotaka, Shioji Yudai, Hiraoka Noboru, Okada Yuta, Kato Natsuko, Shibata Sayaka, Aoki Ichio, Matsusaki Michiya	4. 巻 8
2. 論文標題 Cancer-microenvironment triggered self-assembling therapy with molecular blocks	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Materials Horizons	6. 最初と最後の頁 1216 ~ 1221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0MH02058C	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 Hassan Ghmkin, Afify Said M., Kitano Shiro, Seno Akimasa, Ishii Hiroko, Shang Yucheng, Matsusaki Michiya, Seno Masaharu	4. 巻 9
2. 論文標題 Cancer Stem Cell Microenvironment Models with Biomaterial Scaffolds In Vitro	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Processes	6. 最初と最後の頁 45 ~ 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pr9010045	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 Zeng Jinfeng, Correia Clara R., Mano Joao F., Matsusaki Michiya	4. 巻 21
2. 論文標題 In Situ Cross-Linking of Artificial Basement Membranes in 3D Tissues and Their Size-Dependent Molecular Permeability	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 4923 ~ 4932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.0c01155	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 Abdul Sisak Muhammad Asri, Louis Fiona, Hyeok Lee Sun, Chang Young-Tae, Matsusaki Michiya	4. 巻 11
2. 論文標題 Fabrication of Blood Capillary Models for Live Imaging Microarray Analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 727 ~ 727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi11080727	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 Zeng Jinfeng, Sasaki Naoko, Correia Clara R., Mano Joao F., Matsusaki Michiya	4. 巻 16
2. 論文標題 Fabrication of Artificial Nanobasement Membranes for Cell Compartmentalization in 3D Tissues	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Small	6. 最初と最後の頁 1907434 ~ 1907434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/smll.201907434	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 Liu Hao, Kitano Shiro, Irie Shinji, Levato Riccardo, Matsusaki Michiya	4. 巻 4
2. 論文標題 Collagen Microfibers Induce Blood Capillary Orientation and Open Vascular Lumen	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Biosystems	6. 最初と最後の頁 2000038 ~ 2000038
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adbi.202000038	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21件 (うち招待講演 21件 / うち国際学会 18件)

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Smart Design of Cell Microenvironment for Biofabrication
3. 学会等名 TERMIS-AP2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Control of Oxygen and Nutrients in Cell Microenvironments by Smart Biomaterials
3. 学会等名 GPS-K2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Controlling Collective Migration of Cancer Organoids in 3D Culture with Transparent and Tough Collagen Gels
3. 学会等名 16th ISNM (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Nano-Design of Cell Surfaces for Biomedical Applications
3. 学会等名 IPC2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Physicochemical Design of Cell Microenvironments for Fat Tissue Engineering
3. 学会等名 ISOMRM2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Design of Cell Microenvironments for Construction of Three-dimensional Tissue Models
3. 学会等名 27th JFCR- ISCC (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 3D-Bioprinting Fabrication of Lab-grown Structured Wagyu Meat
3. 学会等名 8th ISCCM (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Tissue Engineering Approach to Construct a Vascularized 3D-human Tissue Model
3. 学会等名 TERMIS-AP2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Vascularized 3D-Tissue Models for Infection Assays of Cancer Cells and Bacteria
3. 学会等名 Biofabrication meets Infection Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Development of Blood-Brain Barrier Networks With Open Structures for Screening Assays of Receptor-Mediated Transport
3. 学会等名 7th Int ' I Conference on Tissue Engineering in conjugation with the 5th Int ' I Conference on Regenerative Biomedical Materials (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Tissue Engineering for Construction of Vascularized 3D-Tissues for Therapy and Drug Evaluation
3. 学会等名 ACT02022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松崎典弥
2. 発表標題 Development of Vascularized 3D-Tissues by Nano/Micro-Biomaterials
3. 学会等名 Pacifichem2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松崎典弥
2. 発表標題 Cell Surface Engineering by Nano/Micro-biomaterials
3. 学会等名 Momose's Memorial Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松崎典弥
2. 発表標題 Tendon-gel Assisted 3D-bioprinting for Construction of Structured Wagyu Meat-like Tissues
3. 学会等名 Stem Cell Society Singapore Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松崎典弥
2. 発表標題 化学的細胞デザインによる 医・薬・食産業への展開
3. 学会等名 JACI2021年度戦略提言部会勉強会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松崎典弥
2. 発表標題 組織工学の 医・薬・食分野への応用
3. 学会等名 大塚メディカルデバイス先端医療勉強会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Cellular Microenvironments for Mechanobiology in Tissue Engineering
3. 学会等名 WBC2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Engineering Cell Microenvironment for Tissue Engineering
3. 学会等名 10th ISOMRM (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Cellular Microenvironments for Mechanobiology
3. 学会等名 2020 KSBB Fall Meeting and International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Biofabrication for 3D-Human Tissue Models by Nano/Micro-Biomaterials
3. 学会等名 Link-J UCSD-OU Joint Webiner (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Michiya Matsusaki
2. 発表標題 Polymer/Protein-Assembly Regulates Cell Microenvironment for Tissue Engineering
3. 学会等名 International Webinars on Topics on Cell and Tissue Engineering (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 松崎典弥	4. 発行年 2024年
2. 出版社 Acc. Mater. Surf. Res.	5. 総ページ数 7
3. 書名 細胞表面の物理化学的デザインと組織工学への応用	

1. 著者名 竹内 昌治	4. 発行年 2021年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 322
3. 書名 代替プロテインによる食品素材開発	

1. 著者名 シーエムシー出版編集部	4. 発行年 2020年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 155
3. 書名 植物由来食品・代替食品の最前線	

〔出願〕 計8件

産業財産権の名称 マイクロ流体チップ	発明者 藤田聡史、張蒼亭、 エスバルガー ウィル フレッド、松崎典弥	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-112309	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 薬物徐放性を血小板に付与する細胞デザイナー分子	発明者 松崎典弥、仲本正 彦、片山量平	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-029675	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 生きた三次元組織の深部観察を可能とする透明化ポリマー	発明者 松崎典弥	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-026167	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 細胞にタンパク質付着性を付与する細胞デザイナー分子	発明者 松崎典弥	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-024508	出願年 2023年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 立体組織構造体形成用足場材及び立体組織構造体の製造方法	発明者 北野史朗、松崎典弥、フィオナルイス	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-013166	出願年 2023年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 三次元培養用細胞足場材を調製するための組成物、三次元バイオプリンティングのサポートリングバス、及び三次元組織の製造方法	発明者 出来島 康方、桑垣雪華、酒井紀人、松崎典弥、曾 金鳳	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-205426	出願年 2022年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 3D印刷用支持材料及びその製造方法	発明者 松崎典弥, Zhengtian Xie	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-178638	出願年 2021年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 ゲル組成物	発明者 松崎典弥、櫻井英博、植竹裕太、北野史朗	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-107245	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>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/ 大阪大学大学院工学研究科 先端細胞制御化学（TOPPAN）共同研究講座 http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~matsusaki-lab/joint_research/j11/ 大阪大学大学院工学研究科 培養肉社会実装共同研究講座 http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~matsusaki-lab/joint_research/j12/</p>

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	石井 秀始 (Ishii Hideharu) (10280736)	大阪大学・大学院医学系研究科・特任教授（常勤） (14401)	

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	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）・教授 (32612)	
研究分担者	片山 量平 (Katayama Ryohei) (60435542)	公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター 基礎研究部・部長 (72602)	

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