

Title	血管相互作用を基軸にした三次元コンプレックス組織工学の創生
Sub Title	Development of three-dimensional complex tissue engineering based on vascular interaction
Author	須藤, 亮(Sudo, Ryo) 山下, 忠紘(Yamashita, Tadahiro) 谷下, 一夫(Tanishita, Kazuo) 三高, 俊広(Mitaka, Toshihiro)
Publisher	
Publication year	2023
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2022.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>血管と周囲組織（正常組織や腫瘍組織）の相互作用（血管相互作用）を適切に調節することは、複数の組織が複合化した高次の三次元組織を構築する組織工学（三次元コンプレックス組織工学）において非常に重要である。そこで、本研究ではまず生体外で機能的な血管構造を構築し、これを基軸にして血管相互作用を調べた。次に、血管と肝組織（正常組織）を融合する三次元培養法を確立した。また、血管・リンパ管と胆管がんオルガノイド（腫瘍組織）を近接培養するデバイスを作製し、血管・リンパ管が胆管がんオルガノイドの成長に与える影響を明らかにした。</p> <p>The regulation of vascular interaction, i.e. the interaction between blood vessels and surrounding tissues such as normal and tumor tissues, is crucial for the development of novel tissue engineering to construct a higher-order three-dimensional (3D) tissue combining multiple tissues. Therefore, in this study, we first constructed a functional vascular structure in vitro and investigated the vascular interaction based on it. We then established a 3D culture method that combines blood vessels and normal tissues (e.g. 3D liver tissue). In addition, we developed a culture model for proximal culture of vascular/lymphatic vessels and tumor tissue (e.g. cholangiocarcinoma organoids) and investigated the effects of vascular/lymphatic vessels on the growth of cholangiocarcinoma organoids.</p>
Notes	研究種目：基盤研究 (B) (一般) 研究期間：2019～2022 課題番号：19H04452 研究分野：組織工学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_19H04452seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H04452

研究課題名（和文）血管相互作用を基軸にした三次元コンプレックス組織工学の創生

研究課題名（英文）Development of three-dimensional complex tissue engineering based on vascular interaction

研究代表者

須藤 亮（Sudo, Ryo）

慶應義塾大学・理工学部（矢上）・教授

研究者番号：20407141

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,100,000円

研究成果の概要（和文）：血管と周囲組織（正常組織や腫瘍組織）の相互作用（血管相互作用）を適切に調節することは、複数の組織が複合化した高次の三次元組織を構築する組織工学（三次元コンプレックス組織工学）において非常に重要である。そこで、本研究ではまず生体外で機能的な血管構造を構築し、これを基軸にして血管相互作用を調べた。次に、血管と肝組織（正常組織）を融合する三次元培養法を確立した。また、血管・リンパ管と胆管がんオルガノイド（腫瘍組織）を近接培養するデバイスを作製し、血管・リンパ管が胆管がんオルガノイドの成長に与える影響を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、血管相互作用を基軸として、血管と三次元肝組織（実質組織）、および血管と胆管がんオルガノイド（腫瘍組織）の関係を明らかにすることによって、複数の組織が複合化した高次の三次元組織を構築する組織工学（三次元コンプレックス組織工学）の学術基盤を創生した。三次元組織工学において血管組織と実質組織、および血管組織と腫瘍組織の相互作用（血管相互作用）を解明することは極めて重要な課題であり、立体臓器の再生手法や新たながん治療戦略の立案につながる。

研究成果の概要（英文）：The regulation of vascular interaction, i.e. the interaction between blood vessels and surrounding tissues such as normal and tumor tissues, is crucial for the development of novel tissue engineering to construct a higher-order three-dimensional (3D) tissue combining multiple tissues. Therefore, in this study, we first constructed a functional vascular structure in vitro and investigated the vascular interaction based on it. We then established a 3D culture method that combines blood vessels and normal tissues (e.g. 3D liver tissue). In addition, we developed a culture model for proximal culture of vascular/lymphatic vessels and tumor tissue (e.g. cholangiocarcinoma organoids) and investigated the effects of vascular/lymphatic vessels on the growth of cholangiocarcinoma organoids.

研究分野：組織工学

キーワード：血管相互作用 三次元肝組織 胆管がんオルガノイド

1. 研究開始当初の背景

1993年に組織工学の概念が提唱されて以来、国内外で盛んに研究されてきたが、三次元臓器に関しては未だに組織を構築する手法が確立されていない。その理由の1つとして、生体内の立体臓器を構成する実質組織とその内部に豊富に含まれる毛細血管の相互作用が明らかになっていないことが挙げられる。そこで、三次元臓器を対象とした組織工学の手法を確立するためには、生体内に類似した血管網の培養手法を確立し、血管と実質組織の組織間相互作用を明らかにすることが喫緊の課題である。

研究代表者はこれまでに一貫して血管の組織工学に取り組んできた。当初は、血管内皮細胞のみを使用して血管形成の初期段階に着目していたが (Yamamura et al., *Tissue Eng*, 2007)、最近の研究では、ヒト間葉系幹細胞を加えた共培養を行うことで、血管壁細胞によって安定化された毛細血管を再生できることを見出している (Yamamoto et al., *J Biomech Sci Eng*, 2013)。さらに、内腔が連続しており、長期間培養可能で生体内に類似した毛細血管網を再現できるようになってきた。

血管の組織工学的手法を開発する一方で、研究代表者は組織工学の重要なターゲット臓器である肝臓に着目し、臓器の実質組織を再構築する培養手法の開発にも取り組んできた。たとえば、肝前駆細胞の三次元培養 (Sudo et al., *FASEB J*, 2005) や星細胞との三次元共培養 (Kasuya et al., *Tissue Engineering Part A*, 2011, 2012; *Biomaterials*, 2012; *J Tissue Eng Regen Med*, 2015) を行い、生体内の肝臓に類似した三次元組織を構築する手法を開発してきた。これらの研究成果により、肝臓細胞による三次元組織を構築することが可能になったが、これらの組織には依然として血管が含まれていない。そこで、次のステップとして、肝臓の実質組織と血管組織を融合させるために血管相互作用を解明する課題を認識するに至った。

血管相互作用は正常組織のみならず、腫瘍組織においても重要となる。そこで、研究代表者は、腫瘍組織と血管の相互作用を調べる研究に着手し、マイクロ流体デバイスを用いた肝がん細胞株の培養モデルを構築した (Kalchman et al., *Microfluid Nanofluid*, 2013)。次に、がん幹細胞 (グリオーマ幹細胞) を用いることで、マイクロ流体デバイスにおいてがんの特徴である不均質な細胞集団を再現することに成功した (Chonan et al., *Integr Biol*, 2017)。さらに、現在の研究では、がん患者から樹立したヒト胆管がん幹細胞を用いており、マイクロ流体デバイスで胆管がんオルガノイド (組織様の三次元構造) を構築することが可能になった。以上のように、生体内の腫瘍環境をより忠実に再現する培養技術を開発してきた。次のステップとして、腫瘍組織と血管の相互作用を調べるのが課題になっている。

以上の研究背景より、今後の研究では血管・肝臓・がんといった組織を個別に構築するのではなく、組織間の相互作用を解析することが重要となる。このような解析にはマイクロ流体デバイスを用いた工学的アプローチが適している。マイクロ流体デバイスは、微細加工技術によって作製された培養デバイスであり、微小培養環境を制御することによって、従来の培養よりも生体内の環境を再現した培養ができる。特に、研究代表者らは三次元培養が可能なマイクロ流体デバイスを開発してきた (Chung et al., *Lab Chip*, 2009; *Adv Mater* 2009)。また、間質流を制御することで三次元肝組織を構築し、毛細血管と近接培養させる培養モデルも開発している (Sudo et al., *FASEB J*, 2009)。これらの培養手法は *Nature Protocols* 誌の表紙に掲載され、画期的な培養手法として注目されている (Shin et al., 2012)。

以上より、研究代表者は、マイクロ流体デバイスを用いて血管と正常組織 (三次元肝組織) および血管とがん組織 (胆管がんオルガノイド) の組織共培養を行うことが可能になった。

2. 研究の目的

再生医療・組織工学における喫緊の課題は、三次元臓器の再生手法が確立されていないことである。これまでの組織工学では、血管組織・実質組織・間質組織などがそれぞれ個別に培養されてきたが、これらの組織を融合することで三次元組織を再生する手法の確立には至っていない。特に、血管は三次元組織を構築するために必要不可欠であるため、血管組織と実質組織の相互作用 (血管相互作用) を明らかにすることが三次元臓器の再生手法において鍵となる。従来研究では、血管内皮細胞と正常細胞 (たとえば、肝細胞) の共培養が行われてきたが、このような細胞共培養を行うシンプルな培養系では、細胞間相互作用の一旦を解明するのみにとどまり、三次元組織の構築に至っていない。そこで、細胞共培養でなく、組織共培養を実現する必要がある。このような血管相互作用は、再生医療のみならずがん治療の観点からも重要である。がんの浸潤や転移のメカニズムを調べる培養系では、生体内の腫瘍環境を忠実に再現した三次元培養が求められる。このようながんの組織工学においても血管相互作用を調べる必要がある。従来研究では、血管内皮細胞とがん細胞株の細胞共培養が行われてきたが、腫瘍環境をより忠実に再現するためには、血管組織と腫瘍組織を組み合わせた組織共培養を行う必要がある。以上の観点から、本研究では血管相互作用に着目し、血管と正常組織および腫瘍組織を組み合わせた三次元組織工学 (三次元コンプレックス組織工学) を創生することを目標とした。具体的な目的は以下の2点に集約される。

正常組織においては、肝組織との血管相互作用を明らかにすることで、血管と肝組織が複合化された三次元組織を構築する。

腫瘍組織においては、胆管がんオルガノイドとの血管相互作用を明らかにすることで、胆管がんオルガノイドの浸潤機構を解明する。

3. 研究の方法

本研究では、三次元コンプレックス組織工学に基づいて血管相互作用を包括的に理解することを目指す。そこで、まず血管相互作用の基盤となる血管を構築し、その高機能化を図った。次に、正常組織（三次元肝組織）との相互作用を解析した。また同時に、腫瘍組織（胆管がんオルガノイド）との相互作用を解析した。

血管組織の構築と高機能化

研究代表者らが独自に確立した安定化毛細血管を構築する培養技術を基盤として血管を構築し、さらなる高機能化を図った。まず、マイクロ流体デバイスを用いてヒト血管内皮細胞とヒト間葉系幹細胞の共培養を行い、壁細胞（ペリサイト）に被覆されて安定化した毛細血管網を構築した。生体内の血管網は大血管から毛細血管まで血管径の異なる階層的な組織を構築することで、三次元組織へ効率的な物質輸送を実現している。一方で、現在の培養技術では毛細血管が構築できるだけであり、階層性を有する血管網が構築できていない。そこで、血管径を拡大させる力学的因子および生化学的因子を検討することで、階層性を有する血管網を構築した。

血管 - 正常組織の相互作用

マイクロ流体デバイスによって間質流を制御し、一方のマイクロ流路でラット初代培養肝細胞の三次元組織を構築した。さらに、もう一方の流路から毛細血管網を構築することで、肝組織との複合化を図るが、予備的な実験により、血管を構築するために血管内皮細胞のみを使用すると、肝組織との複合化が難しいことがわかってきた。そこで、ヒト間葉系幹細胞を加えることで肝組織との複合化を試みた。また、将来的に創薬研究へ応用することを鑑み、ヒト iPS 細胞由来肝細胞も使用した。さらに、組織の大型化を目指すため、直径 500 μm 程度の細胞塊（肝細胞スフェロイド）を培養可能にする新たなデバイスを開発した。この実験では、コラーゲンゲル内部に血管内皮細胞を懸濁することによって血管網を形成し、血管網と肝細胞スフェロイドを共存させる培養モデルを作製した。

血管 - がん組織の相互作用

がん患者由来ヒト胆管がん幹細胞を用いてマイクロ流体デバイスで胆管がんオルガノイドを形成し、血管との近接培養を行うことによって胆管がんオルガノイドの浸潤や血管形成・維持に与える影響を明らかにする。胆管がんオルガノイドは、一方の流路で組織様の三次元構造を形成する。そこで、もう一方の流路に血管を構築することによって、血管相互作用を解析する。具体的には、血管の有無によって胆管がんオルガノイドの形態・極性・浸潤がどのように変化するのか、位相差顕微鏡による経日観察や共焦点レーザー顕微鏡による免疫蛍光染色サンプルの三次元的な観察によって明らかにする。また、逆に胆管がんオルガノイドが血管網に与える影響も明らかにする。さらに、臨床的な知見からは、胆管がんは血管よりもリンパ管との相互作用が強いことも予想されている。そこで、血管内皮細胞の代わりにリンパ管内皮細胞も使用して同様の実験を行う。

4. 研究成果

(1) 2019 年度の研究成果

研究実施計画の 1 年目となる 2019 年度は、本研究の基軸となる血管相互作用を調べるうえで重要な血管組織の構築と高機能化について中心的に取り組んだ。具体的には、マイクロ流体デバイスを用いてヒト血管内皮細胞とヒト間葉系幹細胞の共培養を行い、壁細胞（ペリサイト）に被覆されて安定化した毛細血管網を構築した。さらに、階層性を有する血管網を構築するために、血管径を拡大させる力学的因子および生化学的因子を検討した。まず、血管径を拡張させる力学的因子としてせん断応力を検討した。すなわち、本研究で構築した微小血管の内腔に培養液を灌流する実験を行い、微小血管が拡大リモデリングを行うことを立証した。次に、血管径を拡張させる生化学的因子として Apelin を検討し、Apelin を添加することによって培養血管の直径が拡大することを示した。

以上の研究により血管構築手法の基盤を確立し、三次元肝組織（実質組織）および胆管癌オルガノイド（腫瘍組織）との相互作用の検討に着手した。具体的には、マイクロ流体デバイスを用いてヒト iPS 細胞由来肝細胞様細胞の培養法を検討した。また、マイクロ流体デバイスで胆管がんオルガノイドを形成する手法を検討し、マイクロ流体デバイスにおいても従来研究と同様にオルガノイドを形成する手法を確立した。

(2) 2020 年度の研究成果

これまでの研究では、本研究の基軸となる血管相互作用を調べるうえで重要な血管組織の構築と高機能化について中心的に取り組む、安定化した毛細血管網を構築した。さらに、血管径を拡大させる力学的因子および生化学的因子を検討することで、血管径の拡大制御に成功した。これらの研究結果を受けて、さらなる大型血管とリモデリング可能な微小血管を共存させる新たな培養デバイスを開発した。管腔構造を有する三次元ゲルが内蔵された培養デバイスを作製し、

大血管構造と微小血管を同時に構築した。さらに、灌流培養を行うことで、構築した階層的血管構造を安定的に培養することに成功した。実質組織（肝組織）の培養としては、マイクロ流体デバイスを用いてヒト iPS 細胞由来肝細胞様細胞の三次元培養を行い、三次元組織形成を誘導することに成功した。この時、肝細胞の機能が向上することを立証した。血管と胆管がんオルガノイドの相互作用の検討も本格的に開始した。マイクロ流体デバイスで胆管がんオルガノイドを形成し、血管およびリンパ管内皮細胞との近接培養を行うことによって胆管がんオルガノイドの浸潤や極性および血管形成・維持に与える影響を定量的に評価した。その結果、リンパ管との共培養において、血管との共培養よりも胆管がんオルガノイドの浸潤が促進されることを見出した。

(3) 2021 年度の研究成果

これまでの研究で、マイクロ流体デバイスを用いて安定化した毛細血管とそれに接続する大型血管を構築した。しかし、大型血管は血管内皮細胞のみを用いた培養系であるため、新たに血管壁細胞を導入し、大型血管の安定化を図った。また、構築した血管と正常組織（肝組織）およびがん組織（胆管がんオルガノイド）の相互作用の検討を進めた。具体的には以下の知見を得た。

培養デバイスを作製し、ゲルの管腔構造を鋳型とした大血管構造と、ゲル内部に血管内皮細胞を埋め込むことで形成する微小血管を同時に構築した。次に、大血管構造にペリサイトや間葉系幹細胞を導入し、血管構造の安定性の観点からペリサイトが適していることを見出した。マイクロ流体デバイスで胆管がんオルガノイドを形成し、血管およびリンパ管内皮細胞との近接培養を行った。この時、腫瘍環境を再現するために、予め機能不全化を誘導した内皮細胞を用いた。この機能不全化内皮細胞が胆管がんオルガノイドの浸潤に与える影響を定量的に評価したが、通常の内皮細胞と比較して大きな違いは認められないことが分かった。血管相互作用の詳細な解析を可能とする新たな肝細胞組織の形成手法として、微細枠組み構造を利用した三次元培養法を開発し、肝細胞索様組織の構築に成功した。

(4) 2022 年度の研究成果

これまでの研究において、マイクロ流体デバイスを用いて安定化した毛細血管網を構築した。また、大型血管とリモデリング可能な微小血管を共存させる新たな培養デバイスを開発し、階層的な血管を構築するための手法を明らかにした。次の段階として、灌流培養に組み込み、長期培養を検討した。また、構築した血管と正常組織（肝組織）およびがん組織（胆管がんオルガノイド）の相互作用について検討した。その結果、以下の知見を得た。管腔構造を有する三次元ゲルが内蔵された培養デバイスを作製し、ゲルの管腔構造を鋳型とした大血管構造と、ゲル内部に血管内皮細胞を埋め込むことで誘導する微小血管を同時に構築することに成功した。このとき、培養液を灌流することによって、構築された血管の持続性が向上することを見出した。マイクロ流体デバイスで胆管がんオルガノイドを形成し、血管/リンパ管内皮細胞との近接培養を行った。この時、ヒアルロン酸を細胞の足場となるゲルに添加すると、リンパ管内皮細胞が胆管がんオルガノイドの成長を促進することを見出した。血管相互作用の詳細な解析を可能とする新たな肝細胞組織の形成手法として、初代培養肝細胞・繊維芽細胞からなる三次元集合体（スフェロイド）を構築し、血管と融合する三次元培養法を確立した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 WATANABE Masafumi、SUDO Ryo	4. 巻 16
2. 論文標題 Progress and challenges in vascular tissue engineering using self-organization/pre-designed approaches	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanical Science and Engineering	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) 10.1299/jbse.20-00537	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 Namba Naoko、Chonan Yuta、Nunokawa Takehito、Sampetean Oltea、Saya Hideyuki、Sudo Ryo	4. 巻 27
2. 論文標題 Heterogeneous Glioma Cell Invasion Under Interstitial Flow Depending on Their Differentiation Status	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tissue Engineering Part A	6. 最初と最後の頁 467 ~ 478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ten.TEA.2020.0280	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 Tanimizu Naoki、Ichinohe Norihisa、Sasaki Yasushi、Itoh Tohru、Sudo Ryo、Yamaguchi Tomoko、Katsuda Takeshi、Ninomiya Takafumi、Tokino Takashi、Ochiya Takahiro、Miyajima Atsushi、Mitaka Toshihiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Generation of functional liver organoids on combining hepatocytes and cholangiocytes with hepatobiliary connections ex vivo	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-021-23575-1	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 Chonan Yuta、Yamashita Tadahiro、Sampetean Oltea、Saya Hideyuki、Sudo Ryo	4. 巻 28
2. 論文標題 Spatial Heterogeneity of Invading Glioblastoma Cells Regulated by Paracrine Factors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tissue Engineering Part A	6. 最初と最後の頁 573 ~ 585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ten.TEA.2021.0168	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 Sano Hiromu, Watanabe Masafumi, Yamashita Tadahiro, Tanishita Kazuo, Sudo Ryo	4. 巻 12
2. 論文標題 Control of vessel diameters mediated by flow-induced outward vascular remodeling in vitro	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biofabrication	6. 最初と最後の頁 045008 ~ 045008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1758-5090/ab9316	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 Watanabe Masafumi, Sudo Ryo	4. 巻 2206
2. 論文標題 Microfluidic Device Setting by Coculturing Endothelial Cells and Mesenchymal Stem Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 57 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-0916-3_6	査読の有無 無
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 YAMASHITA Tadahiro, NISHINA Takuya, MATSUSHITA Ichiro, SUDO Ryo	4. 巻 36
2. 論文標題 Air-pressure-driven Separable Microdevice to Control the Anisotropic Curvature of Cell Culture Surface	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 1015 ~ 1019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.20A001	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 Ajoudanian Mohammad, Enomoto Keita, Tokunaga Yasuaki, Minami Hiroshi, Chung Seok, Tanishita Kazuo, Kamm Roger D, Sudo Ryo	4. 巻 11
2. 論文標題 Self-organization of hepatocyte morphogenesis depending on the size of collagen microbeads relative to hepatocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biofabrication	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) 10.1088/1758-5090/ab145d	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 Abe Yoshinori, Watanabe Masafumi, Chung Seok, Kamm Roger D., Tanishita Kazuo, Sudo Ryo	4. 巻 3
2. 論文標題 Balance of interstitial flow magnitude and vascular endothelial growth factor concentration modulates three-dimensional microvascular network formation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 APL 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) 10.1063/1.5094735	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 Watanabe Masafumi, Yano Koki, Okawa Koki, Yamashita Tadahiro, Tajima Kazuki, Sawada Kazuaki, Yagi Hiroshi, Kitagawa Yuko, Tanishita Kazuo, Sudo Ryo	4. 巻 95
2. 論文標題 Construction of sinusoid-scale microvessels in perfusion culture of a decellularized liver	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Biomaterialia	6. 最初と最後の頁 307 ~ 318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.actbio.2018.12.042	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 WATANABE Masafumi, SUDO Ryo	4. 巻 14
2. 論文標題 Establishment of an in vitro vascular anastomosis model in a microfluidic device	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanical Science and Engineering	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) 10.1299/jbse.18-00521	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 須藤 亮	4. 巻 60
2. 論文標題 間質流によって生み出される細胞集団のかたち	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生物物理	6. 最初と最後の頁 025 ~ 030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophys.60.025	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 -

1. 著者名 Yamamoto Kyoko, Tanimura Kohei, Watanabe Masafumi, Sano Hiromu, Uwamori Hiroyuki, Mabuchi Yo, Matsuzaki Yumi, Chung Seok, Kamm Roger D., Tanishita Kazuo, Sudo Ryo	4. 巻 25
2. 論文標題 Construction of Continuous Capillary Networks Stabilized by Pericyte-like Perivascular Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tissue Engineering Part A	6. 最初と最後の頁 499 ~ 510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ten.TEA.2018.0186	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37件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 須藤亮、池上直希、植林葵、山下忠紘
2. 発表標題 間質流によって促進されるグリオーマ幹細胞の浸潤とそのメカニズムの検討
3. 学会等名 第60回日本生体医工学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植林葵、池上直希、山下忠紘、須藤亮
2. 発表標題 間質流に誘起されるグリオーマ幹細胞の浸潤におけるマトリックスメタロプロテアーゼの役割
3. 学会等名 日本機械学会 第33回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤慧、金子翼、山下忠紘、須藤亮
2. 発表標題 テンプレート法での培養による肝外胆管形成の検討
3. 学会等名 日本機械学会 第33回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大内良平、菅野隼、山下忠紘、須藤亮
2. 発表標題 テンプレート型デバイスを用いた灌流培養および間葉系幹細胞が内皮細胞の血管形成に及ぼす影響
3. 学会等名 日本機械学会 第33回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤村匠、長南 友太、山下忠紘、須藤亮
2. 発表標題 培養基質および細胞密度がグリオーマ幹細胞の浸潤先端における幹細胞性維持に与える影響
3. 学会等名 日本機械学会 第33回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋尚也、篠原雅侑、山下忠紘、須藤亮
2. 発表標題 脱細胞化肝臓内に形成した微小血管に対するAngiopoietin-1の血管維持効果の検証
3. 学会等名 日本機械学会 第33回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下忠紘、仁科拓哉、松下一郎、須藤亮
2. 発表標題 曲面上での血管平滑筋細胞の振る舞いを解析するマイクロデバイスの開発
3. 学会等名 日本機械学会 第33回バイオエンジニアリング講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須藤亮、渡邊應文、篠原雅侑、高橋尚也、山下忠紘
2. 発表標題 脱細胞化肝臓骨格を用いた臓器スケール血管ネットワークの構築
3. 学会等名 日本機械学会 第33回バイオエンジニアリング講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金子翼、杉本葵、山下忠紘、谷水直樹、三高俊広、須藤亮
2. 発表標題 ラット小型肝細胞と胆管上皮細胞を用いた毛細胆管 胆管接合培養法の検討
3. 学会等名 第28回肝細胞研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 篠原雅侑、高橋尚也、山下忠紘、須藤亮
2. 発表標題 培養液流量の制御による脱細胞化肝臓内における類洞スケールの血管を有する血管網の構築
3. 学会等名 第28回肝細胞研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tsubasa Kaneko, Ryota Kaku, Tadahiro Yamashita, Ryo Sudo
2. 発表標題 Development of an in vitro coculture model connecting bile canaliculi and bile ducts and its miniaturization
3. 学会等名 TERMIS 6th World Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masayuki Shinohara, Masafumi Watanabe, Tadahiro Yamashita, Ryo Sudo
2. 発表標題 Hemocompatibility improvement of a decellularized liver scaffold through construction of vascular networks including sinusoid-scale microvessels
3. 学会等名 TERMIS 6th World Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuta Chonan, Tadahiro Yamashita, Ryo Sudo
2. 発表標題 Process and mechanism of formation of spatially heterogeneous glioblastoma cell populations in a microfluidic device
3. 学会等名 11th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryo Sudo
2. 発表標題 In vitro vascular tissue engineering under the control of microenvironments
3. 学会等名 11th Asian-Pacific Conference on Biomechanics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井菜里、千羽雅大、山下忠紘、齋藤義正、須藤亮
2. 発表標題 肝内胆管がんオルガノイドと内皮細胞の三次元共培養モデルにおける腫瘍成長機序の検討
3. 学会等名 日本機械学会 第32回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 篠原雅侑、高橋尚也、山下忠紘、須藤亮
2. 発表標題 脱細胞化肝臓内における類洞スケールの血管形成を促進する培養液流量条件の検討
3. 学会等名 日本機械学会 第32回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菅野隼、高橋茉由子、山下忠紘、須藤亮
2. 発表標題 テンプレート型血管に壁細胞の被覆した灌流可能な微小血管を組み込んだ血管網の構築
3. 学会等名 日本機械学会 第32回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三場志織、與那覇友裕、山下忠紘、須藤亮
2. 発表標題 長方形メッシュ状足場を用いた肝細胞索様組織構築手法の検討
3. 学会等名 日本機械学会 第32回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金子翼、杉本葵、山下忠紘、須藤亮
2. 発表標題 ラット初代培養細胞を用いた毛細胆管 - 胆管接合組織の構築
3. 学会等名 日本機械学会 第32回バイオフィロンティア講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須藤亮、金子翼、杉本葵、山下忠紘、谷水直樹、三高俊広
2. 発表標題 ラット初代培養細胞を用いた毛細胆管 - 胆管接合組織の構築と細胞配置の検討
3. 学会等名 第21回日本再生医療学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須藤亮
2. 発表標題 三次元培養組織を血管化するための血管ネットワーク制御
3. 学会等名 第19回 日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 仁科 拓哉、松下 一郎、須藤 亮、山下 忠紘
2. 発表標題 培養面の動的な曲率変化に対する血管平滑筋細胞の配向応答の解析
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第42回研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内 翠、渡邊 應文、須藤 亮、山下 忠紘
2. 発表標題 曲面上に存在する組織の張力計測手法の開発
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第42回研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須藤 亮
2. 発表標題 三次元微小血管網を構築するIn vitroプラットフォーム技術
3. 学会等名 電気学会 光・量子デバイス研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 T. Zandrini, M. Watanabe, M. Markovic, M. Lunzer, J. Van Hoorick, A. Dobos, S. Van Vlierberghe, R. Sudo, A. Ovsianikov
2. 発表標題 Microstructured gel engineering of vascular network inside a microfluidic chip
3. 学会等名 11th World Biomaterials Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須藤 亮、原田 雄岬、三谷 成二、高山 和雄、山下 忠紘、水口 裕之
2. 発表標題 マイクロ流体デバイスを用いたヒトiPS細胞由来肝細胞様細胞の三次元組織構築
3. 学会等名 第27回 肝細胞研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松井 菜里、山下 忠紘、齋藤 義正、須藤 亮
2. 発表標題 腫瘍環境を模擬した機能不全化内皮細胞の作製と胆管がんオルガノイドへの影響の検討
3. 学会等名 日本機械学会 関東支部 第27期総会・講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊應文、矢野公規、大川航輝、八木洋、北川雄光、須藤亮
2. 発表標題 脱細胞化肝臓骨格の還流培養による類洞様構造の構築
3. 学会等名 第26回肝細胞研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masafumi Watanabe, Ryo Sudo
2. 発表標題 Engineering of in vitro vascular anastomosis under vascular endothelial growth factor (VEGF) gradients in a microfluidic device
3. 学会等名 TERMIS (Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society)-EU 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 須藤亮
2. 発表標題 肝臓再生や癌転移メカニズムを調べる組織工学
3. 学会等名 慶應義塾大学理工学部創立80年記念イベント 医工連携シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuko Harada, Tadahiro Yamashita, Ryo Sudo
2. 発表標題 Construction of three-dimensional aggregates by human iPS cell-derived hepatocyte-like cells in a microfluidic device
3. 学会等名 IEEE EMBS 41st International Engineering in Medicine and Biology Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kunihiro Hidaka, Tadahiro Yamashita, Toshihide Muramatsu, Yoshimasa Saito, Hidetsugu Saito, Ryo Sudo
2. 発表標題 Development of a 3D coculture model for investigating interactions between endothelial cells and organoid of intrahepatic cholangiocarcinoma in a microfluidic device
3. 学会等名 Cell Symposia, Engineering Organoids and Organs (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryo Sudo
2. 発表標題 In vitro 3D tissue engineering using a microfluidic device
3. 学会等名 Nano LSI Open Seminar
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryo Sudo
2. 発表標題 Microfluidic systems for 3D tissue engineering of cancer and vascular tissues
3. 学会等名 Microfluidics & Organ-on-a-Chip Asia 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大野航平、菅野隼、山下忠紘、須藤亮
2. 発表標題 メソスケールデバイスを用いた灌流による毛細血管網の形態変化の調査
3. 学会等名 日本機械学会第32回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 肥高邦彦、松井菜里、山下忠紘、齋藤義正、須藤亮
2. 発表標題 マイクロ流体デバイスを用いた胆管癌オルガノイドと内皮細胞の三次元共培養モデルの確立
3. 学会等名 日本機械学会第32回バイオエンジニアリング講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田雄岬、井澤泰輝、山下忠紘、須藤亮
2. 発表標題 マイクロ流体デバイスによるヒトiPS細胞由来肝細胞様細胞の三次元組織構築
3. 学会等名 日本機械学会第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〕

慶應義塾大学工学部システムデザイン工学科須藤研究室ホームページ http://www.sudo.sd.keio.ac.jp/
--

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	山下 忠紘 (Yamashita Tadahiro) (00827339)	慶應義塾大学・理工学部(矢上)・講師 (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	谷下 一夫 (Tanishita Kazuo) (10101776)	慶應義塾大学・理工学部（矢上）・名誉教授 (32612)	
研究分担者	三高 俊広 (Mitaka Toshihiro) (50231618)	札幌医科大学・医学部・教授 (20101)	

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