

3次元細胞システム設計論

工学博士 新井 健生【編著】

コロナ社

組織工学ライブラリ

—マイクロロボティクスとバイオの融合—

編集委員会

新井 史人 (名古屋大学, 1 巻担当)

新井 健生 (大阪大学, 2 巻担当)

大和 雅之 (東京女子医科大学, 3 巻担当)

(2016 年 7 月現在)

編著者・執筆者一覧

編著者

新井 健生 (大阪大学)

執筆者 (執筆順)

あらい 新井	たつ お 健生	(大阪大学, 1 章)	まえ 前	やす し 泰志	(大阪大学, 3.3, 3.6 節)
ほらぐち 原口	ゆうじ 裕次	(東京女子医科大学, 2.1.1 ~ 2.1.3 項)	こじま 小嶋	まさる 勝	(大阪大学, 3.3, 3.6 節)
ただくまけんじろう 多田隈建二郎		(東北大学, 2.1.4 項)	たけうち 竹内	しょうじ 昌治	(東京大学, 3.4 節)
てらむら 寺村	ゆうじ 裕治	(東京大学, 2.2 節)	しげとみ 繁富	くりばやし かおり (栗林)香織	(北海道大学, 3.4 節)
いとう 井藤	あきら 彰	(九州大学, 2.3 節)	ふくだ 福田	としお 敏男	(名城大学, 3.7, 3.10 節)
かたおか 片岡	けん 健	(岡山理科大学, 2.4 節)	なかじま 中島	まさひろ 正博	(名古屋大学, 3.7, 3.10 節)
ますだ 益田	たいすけ 泰輔	(名古屋大学, 2.5 節)	たけうち 竹内	まさる 大	(名古屋大学, 3.7, 3.10 節)
いけだ 池田	ゆたか 豊	(筑波大学, 2.6 節)	ふるさわ 古澤	かずや 和也	(北海道大学, 3.8 節)
せき 関	みのる 実	(千葉大学, 3.1, 3.5 節)	なかむら 中村	まこと 真人	(富山大学, 3.9 節)
やまだ 山田	ますみ 真澄	(千葉大学, 3.1, 3.5 節)	ふくだ 福田	じゅんじ 淳二	(横浜国立大学, 4.1 節)
わしづ 鷺津	まさお 正夫	(東京大学, 3.2 節)	おおさき 大崎	たつや 達哉	(横浜国立大学, 4.1 節)
			まつさき 松崎	みちや 典弥	(大阪大学, 4.2 節)
オケヨ	ケネディ	(東京大学, 3.2 節)			

(2016 年 7 月現在)

刊行のことば

このたび「組織工学ライブラリー—マイクロロボティクスとバイオの融合—」を3巻のシリーズとして刊行いたしました。著者らが2011年7月から約5年をかけて取り組んだ文部科学省科学研究費補助金新学術領域「超高速バイオアセンブラ（略称：バイオアセンブラ）」プロジェクトが本ライブラリーの原点です。バイオアセンブラとは人工の3次元組織を生体外で構築し、生体としての機能を発現させるという革新的な取り組みです。作られた人工組織は再生医療や薬剤アッセイ、組織を対象とする試験や検査などに応用することができます。組織構築や細胞の計測制御に関わるさまざまなプロセスにマイクロロボティクスの技術が活用されています。微小対象物の計測と制御を得意とするマイクロロボティクスの工学者、細胞や組織の培養や分析に携わる生物学者、そして人工組織を再生医療に活用しようとする医学者の三つの異分野の研究者が連携融合して、生体外で機能する人工3次元組織の構築に挑みました。プロジェクトは2016年3月に終了し、その主要な成果として本ライブラリーを刊行しました。

バイオアセンブラには三つの重要な柱があります。

一番目は、生体外から取り出した単一細胞や細胞群の特性を見極めるということです。組織構築に使える細胞かどうかを判断するために短時間でその特性を計測し、有用な細胞や細胞群を高速により分けるための細胞特性計測と分離が必要です。第1巻では、これを細胞ソート工学と位置づけ、『細胞の特性計測・操作と応用』としてまとめています。

二番目は、単一細胞からさまざまな形状と機能を持つ3次元組織を組み立てるプロセスになります。細胞を紐状^{ひも}につなげて1次元の構造に、面状に並べて2次元に、これらを積み重ねて3次元組織を構築していきます。細胞塊を生体外で培養するとき、そのサイズがある一定以上になると内部の細胞には十分な酸素や栄養が行き届かなくなり壊死^えしてしまいます。酸素や栄養を補給するための適切な補給路、すなわち血管構造が必要となり、これをうまく内部に作りこむ必要があります。第2巻では、このような細胞の3次元組織を構築するためのさまざまな手法やツールを『3次元細胞システム設計論』としてまとめています。

最後の三番目は、上記のように人工的に作成した組織が、組織としての機能や性能を発揮することができるか、あるいはどのような条件で発現するかを見きわめる必要があります。これまでの再生医療や組織構築の研究で、生体内に移植して培養すると元の組織と適切に結合・融合して本来の組織の機能が発揮することが知られています。生体外条件 (*in vitro*)

ii 刊 行 の こ と ば

においていかに生体内条件 (*in vivo*) と同じ条件が作れるか、その培養方法と培養条件がポイントとなります。第3巻では、細胞どうしが協調、共存しあって組織としての機能を発現するという視点で、このような培養方法や機能発現の解明について『細胞社会学』としてまとめています。

プロジェクトでは上記三つの視点でそれぞれの方法論や学理を極めるとともに、これらを統合して計測分離から3次元組織の構築、そして機能発現までを通して実現し、さらにフィードバックするサイクルの検証までを実施しました。後者については、各巻の関連する部分においてそのつながりを示すようにしています。

バイオアセンブラのプロジェクトでは新しい原理の発見や革新的な手法の提案が行われ、数多くの学術成果が出されました。本ライブラリではそれらのエッセンスを示しながら、人工3次元組織の生体外構築に関わる知見と手法をまとめて紹介しています。本ライブラリがライフサイエンスのさらなる発展に寄与することができれば、著者一同望外の喜びです。発刊のお世話になりましたコロナ社の皆様、ならびにプロジェクトのご支援を頂きました文部科学省に謹んでお礼を申し上げます。

2016年6月

編 者 新井 健生
新井 史人
大和 雅之

まえがき

本書は、人工生体組織の構築を目指す工学者、再生医療応用に携わる研究者や技術者の方にお読み頂くことを想定して執筆をいたしました。バイオアセンブラとは、生体から取り出した単一細胞や細胞群の特性を計測して人工組織の構築に最適な細胞を選び出し、それらを使って3次元組織を構築し、目的の機能発現を促し評価する、という一連のプロセスに関わる学問と技術です。「刊行のことば」でも示したとおり、バイオアセンブラは文部科学省科学研究費の大型プロジェクトの略称でもあります。このプロジェクトの元は、バイオ分野に関わっていたマイクロロボットの研究者たちが人工組織を単一細胞からロボットで機械的に組み上げてみたいという興味から始まりました。実際に細胞一つひとつを器用に操るハンドや、マイクロ流路の中に細胞を流してその特性を計測し、加工を施すなどの研究が先駆的に行われていました。一方、バイオ分野ではES細胞やiPS細胞から目的の細胞に分化させ、さらに組織や器官を形成する研究が活発になっています。ロボットや微細技術を応用して組織を構築するというアイデアはバイオ分野の研究者たちにも興味もたれ、異分野融合でこのプロジェクトがスタートした次第です。3次元細胞システム設計論はこのバイオアセンブラの中でも中心的な役割をなす学術分野であり、プロジェクトの中ではさまざまな方法論が研究され、ツールが開発されてきました。

人工組織を作製する取組みは、もちろんこれまでに多くの研究開発が行われてきました。足場を形成しその上に細胞を培養する手法、細胞のみから直接組織を形成する組織再生技術、インクジェットを用いたバイオプリンティングなどが提案されています。本書における取組みは、マイクロロボットが得意とする微小対象物の操作と計測を最大限に活用し、基本的には細胞単体から丁寧なボトムアップにより3次元組織を構成していく方法論を扱っている点が大きな特徴です。単一細胞や細胞凝集体を個別に取り扱うことができるため、このようなことが可能となりました。また、人工組織のサイズを大きくする際に突き当たる壁、すなわち内部への酸素と栄養補給の方法が課題となります。基本的には血管様構造を組織内部に導入しなければなりません。血管様構造の構築法や導入法についてもさまざまな角度から提案をしています。

本書では、目的の構造や機能を有する3次元人工組織のさまざまな構築法やツールについて、プロジェクトで提案された方法論をできる限り体系的にまとめました。本書が今後の組織構築と再生医療の発展に資することを執筆者一同が願っています。

2016年6月

編者 新井 健生

目 次

1. 3次元細胞システム

1.1 3次元細胞システムとは	1
引用・参考文献	3
1.2 3次元細胞システムの構築	3

2. 3次元細胞システムの構築法

～機能オリエンテッド～

2.1 細胞シート技術による3次元細胞システム（3次元組織）の構築および移植用装置セルスカーパの開発	7
2.1.1 細胞シート積層化による3次元組織の構築および再生医療への応用	7
2.1.2 温度応答性培養皿と細胞シート技術による3次元組織の構築	7
2.1.3 細胞シートの積層化プロトコール	10
2.1.4 作製3次元組織の移植法および移植用装置セルスカーパ	14
引用・参考文献	18
2.2 糖尿病治療を目指した生体適合性の高い3次元膵島複合体の構築	24
2.2.1 はじめに	24
2.2.2 高分子による細胞の表面修飾方法	26
2.2.3 細胞の表面修飾方法を利用した細胞膜への短鎖DNAの導入	28
2.2.4 2次元状に細胞を配列する方法	28
2.2.5 3次元状に細胞を配列する方法	31
2.2.6 生細胞で被覆した膵島と糖尿病治療への応用	34
2.2.7 おわりに	35
引用・参考文献	36
2.3 磁気細胞操作技術による3次元細胞組織の構築	38
2.3.1 はじめに	38
2.3.2 機能性磁性ナノ粒子	38
2.3.3 磁力を用いた遺伝子導入法	39
2.3.4 3次元組織様構造の構築	41
2.3.5 骨格筋ティッシュエンジニアリング	42
2.3.6 筋芽細胞シートの作製	43

2.3.7	遺伝子導入筋芽細胞シートの作製	44
2.3.8	筋束様組織の作製	45
2.3.9	おわりに	47
	引用・参考文献	48
2.4	付属器を備えた皮膚の構築	50
2.4.1	皮膚組織の構造と機能	50
2.4.2	表皮幹細胞と組織再生	51
2.4.3	創傷皮膚の組織再生	52
2.4.4	<i>In vivo</i> 皮膚再構成モデル	52
2.4.5	<i>In vitro</i> における自律的組織構築	54
	引用・参考文献	56
2.5	高弾性血管の創生	57
2.5.1	はじめに	57
2.5.2	血管の力学	57
2.5.3	血管の力学パラメーター	59
2.5.4	弾性線維の形成	61
2.5.5	バイオリアクターと高弾性血管の誘導	62
2.5.6	おわりに	64
	引用・参考文献	64
2.6	細胞システムの機能長期保持	66
2.6.1	はじめに	66
2.6.2	細胞の形態に大きな影響を及ぼす因子：酸化ストレス	67
2.6.3	肝機能を長期にわたり発現するスフェロイドシステムの構築	71
2.6.4	おわりに	73
	引用・参考文献	74

3. 3次元細胞システムの構築法

～構造オリエンテッド～

3.1	フルイディクスを駆使したハイドロゲルファイバーの作製	76
3.1.1	はじめに	76
3.1.2	ハイドロゲルの材料	77
3.1.3	ハイドロゲルファイバーの作製法	79
3.1.4	ハイドロゲルファイバーの作製例	81
3.1.5	ハイドロゲルファイバーを用いた線形組織の構築例	83
3.1.6	おわりに	87
	引用・参考文献	87
3.2	マイクロメッシュを用いた層状細胞構造の構築	89
3.2.1	はじめに	89

3.2.2	メッシュを用いた細胞培養法	89
3.2.3	メッシュ培養法を用いた細胞高次構造の構築	93
3.2.4	メッシュ培養法による細胞分化の制御	94
3.2.5	おわりに	97
	引用・参考文献	97
3.3	マイクロアクチュエータアレイによる2次元任意形状の形成	98
3.3.1	はじめに	98
3.3.2	マイクロチップデバイスの作製	99
3.3.3	アクチュエータの変形性能評価	102
3.3.4	多様な形状の細胞パーツの作成	104
3.3.5	おわりに	105
	引用・参考文献	105
3.4	マイクロプレートを用いた3次元組織の構築	106
3.4.1	はじめに	106
3.4.2	細胞培養可能なマイクロプレートの特性	107
3.4.3	細胞培養可能なマイクロプレートの作製法	109
3.4.4	マイクロプレートを用いた3次元組織構造の構築法	111
3.4.5	おわりに	115
	引用・参考文献	116
3.5	フルイディクスを駆使したゲルファイバー	118
3.5.1	ゲルファイバーの2次元・3次元構造への展開	118
3.5.2	ファイバーの集積化による3次元構造の構築	119
3.5.3	並列化流路構造を用いた平面的ハイドロゲルシートの作製	120
	引用・参考文献	122
3.6	ロボットアームを用いたゲルファイバーによる3次元組織の構築	123
3.6.1	はじめに	123
3.6.2	3次元構造構築システム	124
3.6.3	ゲルファイバーの生成法	125
3.6.4	3次元構造の構築	126
3.6.5	3次元格子構造の構築	127
3.6.6	細胞を含んだ3次元格子構造の構築と培養	128
3.6.7	おわりに	129
	引用・参考文献	139
3.7	ゲルファイバー操作による3次元組織の構築	130
3.7.1	はじめに	130
3.7.2	ゲルファイバー巻取りシステム (Gel-FRS) による小口径細胞構造体の アセンブリ実験結果	131
3.7.3	マグネティックゲルファイバーの磁気操作による3次元アセンブリ	134

引用・参考文献	139
3.8 マルチチャネルコラーゲンゲルを用いた3次元再生組織の構築	141
3.8.1 はじめに	141
3.8.2 マルチチャネルハイドロゲルの発見	142
3.8.3 マルチチャネルコラーゲンゲル	143
3.8.4 MCHGの形成機構	144
3.8.5 マルチチャネルコラーゲンゲルを用いた3次元再生組織の構築技術	146
引用・参考文献	154
3.9 バイオプリンティング技術による3次元アセンブリ	156
3.9.1 バイオプリンティングのはじまり	156
3.9.2 バイオプリンティングとは	156
3.9.3 バイオプリンティングの特徴	157
3.9.4 印刷技術のポテンシャル	162
3.9.5 生体組織構成物の実装というコンセプト	165
3.9.6 培養組織というパーツと3次元アセンブリ	166
3.9.7 おわりに	169
引用・参考文献	169
3.10 光硬化性材料を応用した管状細胞構造体の構築	170
3.10.1 はじめに	171
3.10.2 オンチップ加工による2次元細胞構造体の作製	174
3.10.3 3次元マイクロ構造体のオンチップアセンブリによるマイクロチューブの作製	175
3.10.4 血管様マイクロチューブのオンチップ組立て	178
3.10.5 おわりに	179
引用・参考文献	180
4. 3次元細胞システムの応用	
4.1 モールディングによる血管構造を含む立体組織の構築	184
4.1.1 はじめに	184
4.1.2 酸素供給に基づく組織構築の設計論	185
4.1.3 血管構造作製方法	189
4.1.4 電気化学的原理を用いた細胞脱離法	191
4.1.5 電気化学的な細胞脱離を用いた血管様構造の構築	192
4.1.6 血管様構造を持つ3次元肝組織の作製	194
4.1.7 おわりに	195
引用・参考文献	195
4.2 インクジェット交互積層(LbL)法による多機能性3次元皮膚モデル	196
4.2.1 はじめに	196
4.2.2 細胞集積法による毛細血管・リンパ管網を有する皮膚モデルの構築	197

4.2.3 3D プリンターを用いた3D細胞プリントによる3次元構造体構築の現状と課題 200
4.2.4 細胞のインクジェットプリント制御 202
4.2.5 3次元肝組織チップの作製と薬剤毒性評価への応用 204
4.2.6 お わ り に 206
引用・参考文献 206

索 引 209

1.

3次元細胞システム

▶ 1.1 3次元細胞システムとは ◀

3次元細胞システムは、個々の細胞が組み合わさって3次元形状をなす構造体である。本書では、特に、生体外で形成されるものを扱っており、生体内の組織に対応した生物機能を有するものである。

再生医療では人工の組織を生体内で形成する臨床や研究開発が1980年代より活発になった^{1),2)†}。移植医療に代わる新たな治療法として再生医療は大きな期待を集めており、特に、3次元形状を有する臓器の形成方法は、1993年にLangerが提唱した組織工学によって大きく発展した。足場（scaffold）に細胞を播種^はし培養することによりさまざまな形状の組織の形成を実現し、一部は臨床応用にも至っている。

一方で、肝臓や膵臓^{すい}などの臓器は多様な細胞が高い密度で階層化されることで形成されており、このような複雑な臓器・組織の構築法はいまだに確立されていない。現在、iPS細胞などの幹細胞から高効率に臓器の細胞を分化誘導する技術の確立が進められ、すでに手法が確立されつつある臓器・組織さえある³⁾。しかしながら、複雑な臓器・組織の再生医療を実現するためには、このような分化誘導技術に加え、生体外で3次元形状を有する臓器・組織を構築する技術が必要となる。このような背景をふまえ、本巻では、人工の3次元細胞システムを生体外で構築するためのツールや方法論について、体系的に論じた設計論としてまとめている。

細胞は、培養液中で増殖成長する。しかし、一般的には培養器の底に平面上に広がるのみであり、任意の3次元形状とすることは困難である。そこで細胞が空間的に増殖するように「立体的足場」を設け、その足場に沿って3次元形状を構築する方法が考えられてきた。足場を目的の3次元形状に成型する方法、細胞が3次元形状に成長したあとに足場を除去する

† 肩付き数字は、節末の引用・参考文献の番号を表す。

2 1. 3次元細胞システム

方法など難しい課題があった²⁾。本書では微細操作や微細加工を得意とするマイクロロボティクスの方法論を活用し、単一細胞から3次元形状を組み立てていく方法について着目している。

マイクロロボティクスの分野では、微小な対象物をハンドリングしたり組み付けるマイクロマニピュレーション技術や、微小な流路を用いて対象物を搬送したり操作する技術などが開発されてきた。2000年以降はこのような技術を特にバイオ分野に応用することが活発化し、細胞や細胞内を操作するバイオナノ・マイクロマニピュレーション、微小力の計測、マイクロ流路を用いた細胞操作などにより、細胞や組織の解析に役立ってきた。2010年以降は、ハンドリングや計測の超高速化が進み、単一細胞の操作計測、細胞から組織を構築する技術への応用が始まった。

人工組織構築の難しい点は、例えば培養などにより細胞集団が3次元的に一定の大きさを持つようになると、その内部に細胞が必要とする酸素や栄養を適切に補給しなければならないことである。例えば、細胞が球状に集合した細胞塊 (spheroid) では、およそ 100 μm 以上の大きさになるとその内部に十分な酸素と栄養がいきわたらず、内部の細胞が壊死する (necrosis) 現象が生ずる。

図 1.1 は NIH3T3 をモールドして組織状に培養したものを示すが、培養 48 時間後に中央部が壊死を始めている。一方、生体内では血管網が組織内に張り巡らされており、十分な酸素と栄養がいきわたるためこのようなことは起こらない。したがって、3次元形状を作り上げると同時に、内部に血管と同じ役割をする補給路も同時に構築する必要がある。基本的には中空上の管路やチューブ状の細胞システムを組み入れることになる。このように3次元細胞システムは、目的の生物機能を有する細胞群とともに中空構造、またはチューブ状の組織を組み入れることにより構成される。中空状細胞システムを作製するツールや細胞システム内に中空構造を作り込む方法論の詳細も示される。

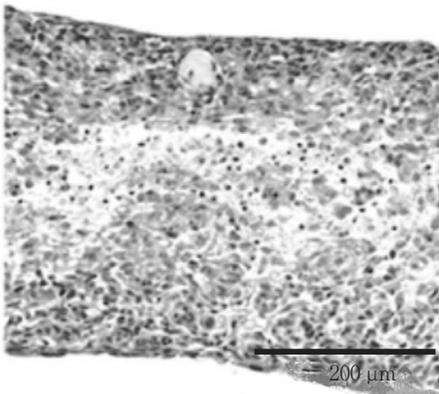


図 1.1 細胞壊死の例。NIH3T3 組織の 48 時間培養結果において中央部の白い部分が壊死を始めている。(Y. Matsunaga, "Advanced material supporting information," 2010. より)

引用・参考文献

- 1) 器官形成研究会 編, “器官形成——発生生物学から臓器工学まで——,” 培風館, 1998.
- 2) 立石哲世, 田中順三編著, “再生医療工学,” 工業調査会, 2004.
- 3) 山中伸弥, 中内啓光編, “再生医療へ進む最先端の幹細胞研究,” 実験医学増刊 (羊土社), vol. 26, no. 5, 2008.

▶ 1.2 3次元細胞システムの構築 ◀

3次元の組織を構築するうえで大きく二つのアプローチが取れる。

一つ目は、3次元の構造体をより低次元の構造体から構成することで3次元化を行うボトムアップアプローチである。例えば、単一細胞（0次元）から線状の1次元細胞システム、面状の2次元を経て、立体構造の3次元化を図っていく方式である。

二つ目は、足場に細胞を播種するトップダウンアプローチであり、上述した組織工学の概念が提案された初期のアプローチである。これは、すでに臨床応用されつつあるが、肝臓や膵臓のような複雑な臓器・組織を構築することは困難であると考えられている。

また、機能的な3次元細胞システムを実現するうえでも、大きく二つのアプローチが取れる。

一つ目は、目標とする細胞システムの構造に着目した、構造的視点に基づいた構築法である。上述したボトムアップ式やトップダウン式の構築手法を駆使して、組織や臓器の構造を再現することにより、機能的な3次元細胞システムを実現するアプローチである。例えば、細胞が培養可能なハイドロゲルを用い、マイクロ流路やバイオプリンティングと組み合わせることにより複雑な構造を再現する取組みがなされている。

二つ目は、初めから目標となる細胞システムの機能に着目し、その機能が発現されやすい方法論を適用して構築するアプローチである。必要な細胞を用意して機能を発現することに主眼があり、必ずしも構造が現実の組織や臓器と同じとは限らない。アッセイ用の細胞システムを組み込んだマイクロチップ、十分な強度を持つ人工的な足場と細胞を組み合わせた人工血管、移植用の小型臓器（臓器原基）などが例として挙げられる。

図1.2は、0次元から目的の3次元構造を作製するツールと方法論をまとめて示したものである。以下に0次元（細胞単体）から1次元、2次元を経て3次元を構築する方式を説明する。

① 0次元から1次元

- ・ゲルファイバー方式 微細加工され内部に流路を有するマイクロノズル先端から細胞

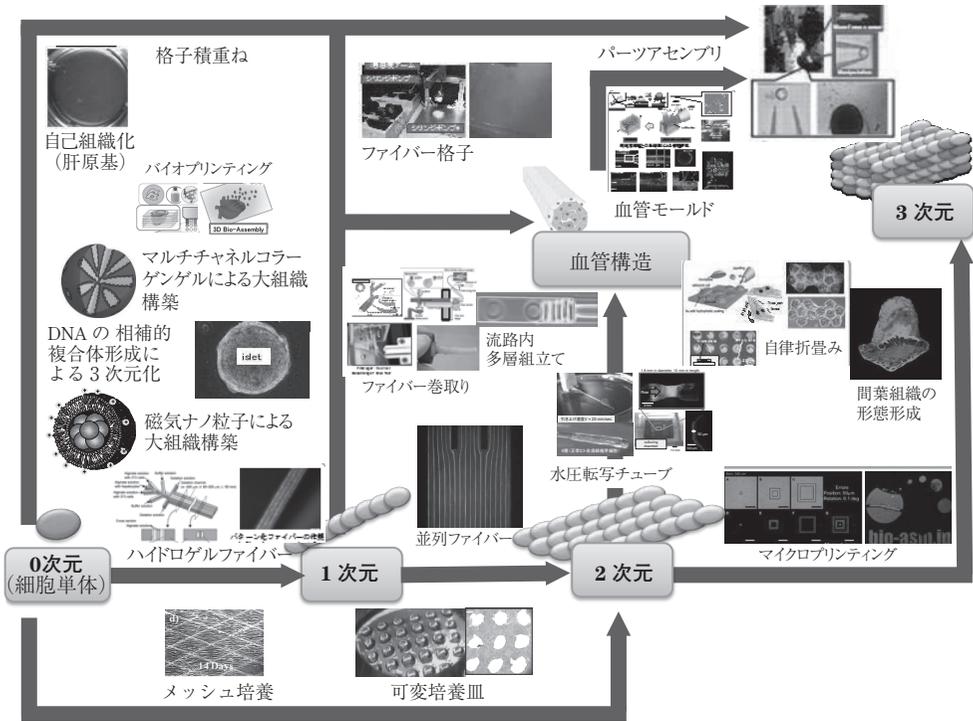


図 1.2 3次元構造作製の各種方法論

を含むゲルを凝固溶液中に放出することにより、細胞が包埋された糸状の細胞システムを構築する。

② 0次元から2次元

- ・ **メッシュ方式** 微細加工されたマイクロメッシュ上に、細胞を播種することにより得られる「培養液中に宙づりになった」細胞のモノレイヤー面状の細胞システムを構築する。
- ・ **温度応答性培養方式** 培養皿底面に境界温度で疎水性と親水性が切り替わる高分子材料を塗布することにより、皿表面の平面上に培養されたシート状の細胞システムを構築する。
- ・ **可変培養式** 半球状の微小メンブレンアクチュエータを2次元平面に配列し、任意の凹凸を培養面に形成して任意の2次元形状を持つ細胞システムを構築する。
- ・ **プリント式** パターンが刻まれた版にフィブロネクチンなどで細胞パターンを塗布し、これを平面上に転写することにより2次元パターンの細胞システムを構成する。

③ 0次元から3次元

- ・ **鋳型方式** 細胞表面に接着性高分子を塗布し、細胞を鋳型に入れて成型することに

より任意3次元構造の細胞システムを構築する。

- ・ **磁気操作方式** 細胞内に磁性ナノ粒子を導入し、外部磁界により個々の細胞を操作し目的の3次元構造を有する細胞システムを構築する。
- ・ **マルチチャンネルコラーゲンゲル方式** 多管構造を有するコラーゲンゲルを用いて血管を配備した球状スフェロイドを作製し、これを配列・集積することで任意3次元構造を有する細胞システムを構築する。
- ・ **自己集積方式** iPS細胞由来の臓器細胞と間葉系幹細胞、血管内皮細胞を適切な環境条件で培養することにより内部に血管を有し、原臓器の機能を有する3次元構造（必ずしも任意の形状ではない）を有する細胞システムを構築する。

④ 1次元から2次元

- ・ **ファイバー並列式** ①に示すマイクロノズルを並列化することにより、シート状の細胞システムを構築する。

⑤ 1次元から3次元

- ・ **格子方式** ファイバーのノズルをロボットアームにより動かし、一筆書きの要領で格子形状を積み上げることにより3次元構造を有する細胞システムを構築する。格子形状は隙間^{すき}があるため培養液が内部に行き届き、壊死を防ぐことができる。

⑥ 1次元からチューブ構造

- ・ **ファイバー巻取り方式** 円筒状の型にファイバーを巻き付けることによりチューブ状の細胞システムを構築する。

⑦ 2次元から3次元

- ・ **プリント積層式** ②のプリント式の平面構造を単純に積層することにより3次元の細胞システムを構築する。
- ・ **セルスクーパ積層式** シート細胞を形を崩さずにくい取り、さらに元の形を崩さずに再度広げることが可能なスクーパによりシートを積層することにより3次元の細胞システムを構築する。
- ・ **パーツ組立て式** 型などにより作成されたスフェロイド状の小型細胞システム（おおむね100 μm程度以下）をマイクロハンドにより操作して複雑な3次元形状を有する細胞システムを構築する。

⑧ 2次元からチューブ構造

- ・ **シート巻取り方式（水圧法）** 細胞シートを培養液中で円筒状の棒ですくい取り、巻き付けることによりチューブ状の細胞システムを構築する。

⑨ 中空の作り込み

- ・ **剣山方式** 金メッキされた剣山状の針の周りに目的の細胞システムを構築し、剣山

索引

【あ】

アクチュエータ ……99
足場 ……1, 159
アドヒージョンスポット ……92
アルギン酸 ……77
アルギン酸ゲル
ファイバー ……125

【い】

鋳型造形 ……163
鋳型方式 ……4
遺伝子導入筋芽細胞
シート ……44
インクジェット
交互積層法 ……196
インスリン療法 ……24

【え】

栄養芽細胞 ……95
エラスチン ……61
エレクトロスピンニング法 ……79

【お】

オーガンプリンティング ……156
オルガノイド ……158
温度応答性培養皿 ……12
温度応答性培養表面 ……7
温度応答性培養方式 ……4
温度応答性ポリマー ……7

【か】

活性酸素種 ……67
可変培養式 ……4
管腔構造 ……192
管腔構造積層細胞体 ……63
肝小葉構造 ……118
肝臓様組織 ……86
肝組織 ……194
還流型バイオリアクター ……13

【き】

機能性マイクロプレート ……115
キャピラリー ……81
筋ジストロフィー治療 ……42
筋束様組織 ……45

筋肉様組織 ……86

【く】

クローラユニット ……14
クーロンの法則 ……136

【け】

血管床 ……13
血管新生 ……45
血管モーディング技術 ……194
血管様構造 ……192
血管様組織 ……84
血管様マイクロチューブ ……178
血管力 ……64
ゲルファイバー方式 ……3
剣山方式 ……5

【こ】

コアシェル型 ……81
コアセルベーション ……62
膠原線維 ……58
格子構造 ……127
格子方式 ……5
高弾性血管 ……57
コンフルエント ……7

【さ】

再生肝がん組織 ……152
再生骨組織 ……149
細胞アレイ ……31
細胞アレイシステム ……72
細胞折り紙 ……112
細胞塊 ……2
細胞外マトリックス ……8, 42, 89
細胞システムの機能
長期保持 ……66
細胞シート技術 ……9
細胞シート工学 ……7
細胞障子 ……92
細胞接着因子 ……108
細胞培養用基板 ……107
細胞プリント ……200
細胞分化の制御 ……94
酸化ストレス ……67
酸素阻害層 ……174
酸素濃度 ……186

【し】

磁気アセンブリ ……134
磁気操作方式 ……5
自己集積方式 ……5
自己組織化 ……186, 189
自己組織化現象 ……142, 179
自己組織組立て ……175
磁性ナノ粒子 ……38
自動化システム ……124
シート巻取り方式 ……5
小口径細胞構造体 ……131
小口径人工血管 ……131
上皮管腔様構造 ……149
小分子抗酸化剤 ……68
常閉型バルブ ……176
磁力を用いたティッシュ
エンジニアリング技術 ……38
心筋細胞シート ……42
神経様組織 ……84
人工血管網 ……150
人工細胞組織 ……172
人工トロボフォラスト ……97
人工皮膚モデル ……197
伸展張力 ……57
真皮層 ……51

【す】

睥島移植 ……34
睥島のカプセル化 ……35
スキャホールド ……159
スタンプ型細胞シート
積層化デバイス ……11
ずり応力 ……57

【せ】

積層化細胞シート ……10
切削加工 ……163
ゼラチンゲル ……11
セルスクーパ ……14
セルスクーパ積層式 ……5
せん断応力 ……57

【そ】

臓器アナログ ……94
臓器原基 ……3

増殖因子 159
 相分離 146
 相分離構造 146
 組織作製プロセス 189
 組織ファクトリー 18
 ソフトリソグラフィ 109
 ソルトリーチング法 132

【た】

多管構造 142
 脱細胞化技術 190
 弾性線維 58
 断面異方性ハイドロゲル
 ファイバー 82

【ち】

中空状ファイバー 84
 チューリングモデル 51
 直交座標型ロボット
 アーム 124

【て】

デジタルファブリ
 ケーション 163
 電気化学的原理を用いた
 細胞脱離法 191
 電気刺激培養 47

【と】

トップダウンアプローチ 3, 172
 トロフォブラスト 95
 トロボエラスチン 61

【な】

内部細胞塊 95
 ナノ薄膜 198

【は】

バイオアクチュエータ 42
 バイオアセンブリ 166
 バイオインク 158
 バイオ界面 68
 バイオ人工臓臓 25
 バイオフィブリ
 ケーション 166
 バイオプリンティング ..3, 156
 バイオリクター 62
 配向網目構造 143
 ハイドロゲルシート 119
 ハイドロゲルファイバー .. 118
 培養細胞の品質管理 66
 培養皮膚 54
 拍動流 63

ハーゲン・ポアズイユ
 の法則 59
 パーツ組立て式 5
 パラクライン効果 9
 パリレン 108
 バルジ領域 51
 パルスインジェクター 203

【ひ】

ビオ・サバルの法則 135
 光硬化性樹脂 90, 173
 光ピンセット 173
 引上げ法 80
 微小血管ネットワーク 193
 微小流体工学技術 77
 皮膚組織 50
 皮膚組織再生 52
 表皮幹細胞 51
 表皮層 50

【ふ】

ファイバー並列式 5
 ファイバー巻取り方式 5
 フィーダー細胞 73
 フィブリリン 62
 フィブリンゲル 11
 フォトリソグラフィ
 76, 97, 109
 フォトリソグラフィ法 29
 付加的製造法 AM 163
 付属器原基 54
 プリント式 4
 プリント積層式 5
 フルイデイクス 76, 118
 フレキシブルモールド
 デバイス 98
 プレハブ工法 167
 プレファブリケーション .. 167
 ブロックポリマー 68

【へ】

並列化流路構造 120
 ヘテロ積層組織チップ 204

【ほ】

ボトムアップアプローチ 3, 172
 ポリエチレングリコール 26

【ま】

マイクロアクチュエータ
 アレイ 98
 マイクロコンタクト
 プリンティング 76

マイクロコンタクト
 プリント法 29
 マイクロピンセット 114
 マイクロフィブリル 62
 マイクロフルイデイクス
 技術 77
 マイクロプレート 107
 マイクロミニ臓器 158
 マイクロメッシュ 89
 マイクロ流体チップ ..136, 170
 マイクロ流路 2, 3, 80, 99
 マイクロロボティクス 2
 マグネタイト 38
 マグネタイトカチオニック
 リボソーム 39
 マグネティックゲル
 ファイバー 134
 マグネットフェクション法 40
 マグヘマイト 38
 マルチチャネル構造 ..142, 143
 マルチチャネルカラーゲン
 ゲル方式 5
 マルチチャネルハイドロ
 ゲル 141

【み】

ミトコンドリア 67
 ミニ再生組織 153

【め】

メカノバイオロジー 64
 メッシュ培養法 93
 メッシュ方式 4

【も】

モールドイング 184

【や】

薬剤毒性評価 204
 薬物送達システム 38
 ヤング率 133

【ゆ】

誘電泳動力 173

【り】

力学刺激 57

【れ】

レトロウイルスベクター 39

【ろ】

ロボットアーム 123

【A】
 additive manufacturing 163

【B】
 bio-ink 158
 blueprint 160

【C】
 CAD 160
 computer-aided
 designing 160

【D】
 DDS 39
 DEP 173
 dielectrophoresis 173
 drug delivery system 39

【E】
 ECM 42
 extracellular matrix 42

【H】
 human-on-a-chip 94

【I】
 IBMIR 25
 ICM 95
in vitro 3次元組織
 モデル 158

in vivo 皮膚再構成
 モデル 53

inner cell mass 95

instant blood mediated
 inflammatory reaction 25

【L】
 LbL法 196

【M】
 magnetic force-based
 tissue engineering 38

magnetite cationic
 liposome 39

magnetofection法 40

Mag-TE 38

MCL 39

microfibrils 62

molding 163

MPC ポリマー 110

【O】
 Organ on a chip 197
 organ printing 156

【P】
 PDMS 101
 PDMS 薄膜 105
 PEG 26
 PET メンブレン 14

polyethylene
 terephthalate
 メンブレン 14

pulsatile flow 63

【S】
 scaffold 1, 159
 spheroid 2
 ssDNA-PEG 脂質 28
 SU-8 90
 subtractive
 manufacturing 163

【T】
 T-Factory 18
 The Body-on-a-chip 197
 tropoelastin 61

【数 字】

1型糖尿病 24

2-メタクリロイルオキシ
 エチルホスホリルコリン
 ポリマー 110

3次元肝組織 194

3次元肝組織チップ 204

3次元格子構造 128

3次元再生組織 146

3次元細胞システム 1

3次元積層造形 159

3次元組織体チップ 202

— 編著者略歴 —

- 1975年 東京大学工学部計数工学科卒業
1977年 東京大学大学院工学系研究科修士課程修了（情報工学専攻）
通商産業省工業技術院機械技術研究所
1986年 工学博士（東京大学）
1997年 大阪大学教授
現在に至る

3次元細胞システム設計論

3D Cell System Design

© Tatsuo Arai 2016

2016年8月26日 初版第1刷発行



検印省略

編著者 ^{あら い たつ お}
新井健生
発行者 株式会社 コロナ社
代表者 牛来真也
印刷所 萩原印刷株式会社

112-0011 東京都文京区千石 4-46-10

発行所 株式会社 コロナ社

CORONA PUBLISHING CO., LTD.

Tokyo Japan

振替 00140-8-14844・電話 (03) 3941-3131 (代)

ホームページ <http://www.coronasha.co.jp>

ISBN 978-4-339-07262-4

(柏原) (製本：愛千製本所)

Printed in Japan



本書のコピー、スキャン、デジタル化等の無断複製・転載は著作権法上での例外を除き禁じられております。購入者以外の第三者による本書の電子データ化及び電子書籍化は、いかなる場合も認めておりません。

落丁・乱丁本はお取替えいたします