

機関番号：84404

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20300172

研究課題名（和文） 細胞外マトリックス模倣型合成スキャホールドを用いた神経組織の再生
 研究課題名（英文） Surface modification of poly(L-lactic acid) nerve conduits with oligo(D-lactic acid)-bioactive-peptide conjugates

研究代表者

山岡 哲二（YAMAOKA TETSUJI）

独立行政法人国立循環器病研究センター・生体医工学部・部長

研究者番号：50243126

研究成果の概要（和文）：オリゴ-D-乳酸と神経再生誘導性で構成される両親媒性結合体を、ポリ乳酸製組織再生用デバイスの修飾プローブとして開発・作成した。このプローブとポリL-乳酸を溶液系で混合して電界紡糸法などの急速な脱溶媒を伴う加工法により、直径約 1.2mm 長さ 14mm のラット坐骨神経欠損モデル用神経誘導管を作成し、in vitro および in vivo 似て評価したところ、本プローブはポリ乳酸と分子分散し、疎水性相互作用あるいはステレオコンプレックス形成に基づいて、ポリL-乳酸基材中へと安定に固定化されることが明らかとなった。本プローブで修飾したポリL-乳酸フィルム上でのPC12細胞（ラット副腎髄質由来褐色細胞腫）の挙動から、主食により、細胞の分化が顕著に促進されることが明らかとなった。また、ラット坐骨神経欠損モデル治療実験では、移植6ヶ月に於いてコントロールに用いたポリ乳酸性神経誘導管の2～4倍の神経再生効果が確認された。

研究成果の概要（英文）： One of the attractive alternatives to the common therapeutic technique for autologous nerve grafting is the use of artificial nerve conduit. Poly (L-lactic acid) (PLLA) is widely used as a substrate for artificial nerve conduit because it is readily biodegradable. In the present project, we developed a PLLA nanofibrous nerve conduit, modified with a conjugate of oligo (D-lactic acid) (ODLA) and the neurite outgrowth, thereby promoting peptide such as IKVAV or AG73 to improve the nerve regeneration. PLA/ODLA-peptide modified nanofibrous conduit was fabricated by electrospinning and then transplanted at the 10 mm gap of rat sciatic nerve. After six months, electrophysiological evaluation revealed that it achieved better functional reinnervation than the silicone conduits or unmodified PLLA nanofibrous conduits.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成20年度	10,600,000	3,180,000	13,780,000
平成21年度	2,400,000	720,000	3,120,000
平成22年度	2,400,000	720,000	3,120,000
総計	15,400,000	4,620,000	20,020,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：再生医工学材料

1. 研究開始当初の背景

欠損した神経組織の修復には、古くから、ポリエチレンやシリコンなどの生体非分解性材料製のガイドチューブが利用されて

きたが、近年、生体吸収性材料の利用が精力的に進められている。しかしながら、ポリグリコール酸（PGA）やポリ乳酸（PLA）で作製されたスキャホールドの組織再生能力は

十分に満足できるものではなく、コラーゲンやラミニン、あるいは、細胞などの利用が試みられている。このように、本来、生体内での組織修復を進めている細胞外マトリックスの利用が極めて効果的であることは既に実証済みである。しかしながら、これらの動物由来細胞の利用は、その安全性確保の実証にさらに多くの時間を費やすのが問題点であろう。

一方、細胞外マトリックスのこの優れた組織再生能力は、含まれる特殊なペプチド配列に基づくことが多い。また、これらの配列は、化学合成が可能のために安全性の確保も容易である。RGDなどの細胞接着リガンドは有名であるが、その他にも、多くの配列が報告されている。本研究では、ラミニンに含まれており、神経細胞の成熟化やアクソン成長などを亢進すると期待されているIKVAV配列、および、AG73配列に注目した。しかしながら、これらのペプチド配列は、極めて水溶性が高く、ポリ乳酸などの複合化は容易ではない。これまでに、ペプチドによるスキャホールド表面修飾法として、物理コート法や、アルカリ処理に続く化学結合法などが報告されているが、それぞれ、リガンドの溶出やバルク特性（機械的強度）の低下が問題である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、生体の細胞外マトリックス（ECM）が有する組織修復能力を、ポリ乳酸性スキャホールドに付与するための新たな修飾方法を開発し、この技術を利用した生体吸収性神経誘導管を実現することである。具体的には、（1）ペプチド配列によるポリ乳酸スキャホールドの新たな修飾法の開発、（2）上記ペプチド配列で均一に修飾された、神経誘導管の成形加工システムの構築、さらに、（3）作製した神経誘導管の、*in vitro*、*in vivo* 評価と結果のフィードバックを計画した。

3. 研究の方法

ポリ乳酸スキャホールドの強度低下を伴わずに様々な多孔質体成形方法に対応できる新たな修飾方法の開発が必須である。また、エレクトロスピンニング法、凍結乾燥法、スピンコート法など多くのスキャホールド成形方法に対応するために、ペプチド成分含有分子を成形加工前にポリ乳酸溶液に添加する方法を目指して、オリゴ乳酸とペプチド配列とを結合させた両親媒性コンジュゲート修飾分子を開発した（図1）。ポリ乳酸は結晶性

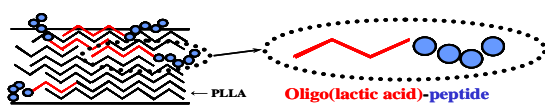


図1 ポリ乳酸スキャホールドを修飾する両親媒性ペプチド

高分子であり、コンジュゲートしたオリゴ乳酸部分がポリ乳酸の結晶領域に取り込まれることによって、スキャホールド表面に存在するペプチドの水溶液中への溶出を抑制すると期待される [特願2007-238434/2007年9月13日出願済]。実際に、ポリ乳酸製神経誘導管を修飾するためのIKVAV配列コンジュゲートの構造を図2に示した。得られた、コンジュゲート体をポリ乳酸溶液に約1%混合した後に多孔質体に成形加工する。

様々な成形加工法の中から、電界紡糸法により作成できるナノ繊維構造体からなる神経誘導管を主に選択した。なぜなら、電界防止法やスピンコート法などの、脱溶媒速度の極めて早い手法に於いて、上記コンジュゲート体がマトリックス中に均一に配置されることが明らかとなったからである。得られた、オリゴ乳酸-機能性ペプチド複合体で修飾した、生体吸収性神経誘導管の、組織再生誘導管を、従来と同様のラット座骨神経欠損モデルを用いて検討し、半年の成績までを検証した。

3. 研究の方法

A) L-乳酸（あるいは、D-乳酸）を攪拌しながら大気圧で3時間、引き続き減圧調節器、真空ポンプと連結し、100mmHgで2時間、30mmHgで1時間、20mmHgで3時間、段階的に減圧して、150℃で減圧脱水重縮合を行なった。生成したオリゴ-L-乳酸（OLLA）に対して1等量の無水酢酸で、760mmHgで10分間、330mmHgで1時間、130mmHgで1時間、30mmHgで30分間、段階的に減圧していき130℃で反応させた。生成物をジエチルエーテルで再沈殿することでオリゴ乳酸分子を得た。

B) 各オリゴペプチドの合成は全てFmoc固相合成法により、大気下手合成にて行なった。5merのオリゴペプチドIKVAV、7merのオリゴペプチドIKVAVKK、その他、これらのタンデム配列を合成した。Fmoc-PAL-PEG-PS樹脂をDCMで膨潤させ、各カップリング過程は、20%ピペリジン/DMFによる脱Fmoc、樹脂に対し3倍等量の各Fmoc-アミノ酸、活性化剤として、同3倍等量のHOBt、HBTU、6倍等量（1.50mmol）のDIPEA、溶媒としてDMFにて実施した。得られたオリゴペプチド付き樹脂の一部を分取しHPLCにより配列の確認を行なった。

C) エレクトロスピンニング不織布は自作装置を用いて作成した。溶媒には、ポリ乳酸、および、ペプチドコンジュゲートの共溶媒であるヘキサフルオロイソプロパノール（HFIP）を用い、ポリマー溶液（20w/v%）から紡糸した。このポリマー溶液をガラスシリンジに取り、13kV印加下で、3mL/hの速度で押

し出し、ステンレスターゲット上に紡糸した（針先-ターゲット距離：10~15cm）。ターゲットには、直径1.19mmφのステンレス棒を用いて、チューブ状の神経誘導管を作製した。強度や微細構造は、引っ張り試験器、および、SEMにより評価した。実際の神経誘導管の内腔部には、IKVAV コンジュゲート入りの相を約20マイクロメートル作製し（約30秒）、その外層には続いて、ポリ乳酸/ポリエチレングリコール（PEG）（9/1）の混合紡糸を行い、180マイクロメートル厚の相（約10分）を作製した

D) ラット（Wister rat、メス、8週齢、180-210g）をネンプタール（50mg/kg）で麻酔する。左肢坐骨神経を10mm長切除。14mmのガイドチューブに神経末端を2mm挿入し、3-5で作製したガイドチューブと神経末端を縫合した（神経断端間距離：10mm）。1週間ごとにtoe pinch測定（1~6ヶ月）を行った後、4、8、12週間後、電気生理学的検討を行った後に屠殺して、組織切片を抗体染色した。

4. 研究成果

神経誘導管内部では、（1）神経断端から染み出す体液による内腔の充填、（2）フィブリンの凝集、断端間架橋、（3）チューブ内への細胞遊走（シュワン細胞、繊維芽細胞など）、（4）軸索伸長（近位側→遠位側）、および、（5）シュワン細胞の軸鞘化のように組織が再生する。

従来の材料では組織再生活性に乏しく、また、外部との物質交換能が不十分であることから、新たな神経誘導管として物質透過性を有するナノファイバー製で生理活性も有する神経誘導管を検討している。今回作成した、オリゴ乳酸-ペプチド結合体は、ポリ乳酸ナノファイバーにより構築された生体吸収性神経誘導管に対して、1989年Tashiroらによって、ラミニン内から見出されたIKVAV配列を効率よく固定化することを可能にした。蛍光標識したOLA-IKVAVは電界紡糸ナノファイバー中で均一に分布しており、電界紡糸法では相分離を効率よく抑制できることが示された。

さらに、雌性ウイスターラット坐骨神経欠損モデルに適応した4週間後、組織を取り出し、パラフィンで固定化後、軸索を蛍光免疫染色により評価した結果、OLA-IKVAVで修飾した神経誘導管において、未修飾のPLA神経誘導管よりも顕著に軸索が再生し、OLA-IKVAV複合化ポリ乳酸ナノファイバー膜神経誘導管の優れた神経誘導能が示された。さらに、AG73配列を用いても同様に活発な神経誘導の様子が組織学的に確認された。

これらの、新規ポリ乳酸ナノファイバー修

飾方は神経再生のみならず、血管の内皮化や筋肉組織のリモデリングなど広範な組織再生技術への応用が期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計12件）

- ① S. Kakinoki, S. Uchida, T. Ehashi, A. Murakami, T. Yamaoka, Surface modification of poly(L-lactic acid) nanofiber with oligo(D-lactic acid)-bioactive-peptide conjugates for peripheral nerve regeneration, *Polymers*, 査読有, in press (2011)
- ② T. Ehashi, A. Nishigaito, T. Fujisato, Y. Moritan, and T. Yamaoka, Peripheral nerve regeneration and electrophysiological recovery with CIP-treated allogeneic acellular nerve, *J. Biomat. Sci.* 査読有, 22, 627-640 (2011)
- ③ S. Kakinoki, S. Uchida, T. Ehashi, A. Murakami, and T. Yamaoka, Peripheral nerve regeneration using PLA nanofiber conduit modified with neurite outgrowth promoting peptide-oligo(lactic acid)conjugates in the rat, *Peptide Science*, 査読有, 2009, 409-410 (2010)
- ④ A. Miskon, A. Mahara, H. Uyama, and T. Yamaoka, A suspension induction for myocardial differentiation of rat mesenchymal stem cells on various ECM proteins, *Tissue Engineering Part C*, 査読有, 16, 979-987 (2010)
- ⑤ S. Kakinoki and T. Yamaoka, Stable modification of poly(lactic acid) surface with neurite outgrowth-promoting peptides via hydrophobic collagen-like sequence, *Acta Biomaterialia*, 査読有, 6, 1925-1930 (2010)
- ⑥ D. Ishii, T. Hui Ying, T. Yamaoka and T. Iwata, Characterization and Biocompatibility of Biopolyester Nanofibers, *Biocompatibility of Materials*, 査読有, 2, 1520-1546 (2009)
- ⑦ S. Kakinoki, S. Uchida, T. Ehashi, A. Murakami, and T. Yamaoka, Modification of PLA Scaffolds Using Bioactive Peptide-Oligo(Lactic Acid) Conjugates, *Peptide Science*, 査読有, 2008, 449-450 (2009)
- ⑧ D. Ishii, T. Hui Ying, A. Mahara, S. Murakami, T. Yamaoka, W. Lee, and T. Iwata, In Vivo Tissue Response and Degradation Behavior of PLLA and Stereocomplexed PLA Nanofibers, *Biomacromolecules*, 査読有, 10(2), 237-242 (2009)
- ⑨ A. Miskon, T. Ehashi, A. Mahara, H. Uyama, and T. Yamaoka, Beating behavior of primary neonatal cardiomyocytes and cardiac-differentiated P19CL6 cells on

different extramatrix components, Journal of Artificial Organs, 査読有, 12, 111-117 (2009)

- ⑩ A. Miskon, T. Yamaoka, S-H. Hyon, M. Kodama, and H. Uyama, Preservation of Porcine Hepatocytes in 3D Bioreactor at Room Temperature using Epigallocatechin-3-gallate, Tissue Engineering, 査読有, 15(3), 345-353 (2009)
- ⑪ T. H. Ying, D. Ishii, A. Mahara, S. Murakami, T. Yamaoka, K. Sudesh, R. Samian, M. Fujita, M. Maeda, and T. Iwata, Scaffolds from electrospun polyhydroxyalkanoate copolymers: Fabrication, characterization, bioabsorption and tissue response, Biomaterials, 査読有, 29, 1307-1317 (2008)
- ⑫ S. Kakinoki, A. Panitch, D. A. Tirrell, and T. Yamaoka, Fundamental Studies on Genetically Engineered Elastin Model Peptides for Biomaterials, Peptide Science, 査読有, 2007, 427-428 (2008)

[学会発表] (計 40 件)

- ① 柿木佐知朗、 β -シート型 In situ ペプチドハイドロゲルの設計とその評価、第 59 回高分子学会年次大会、2010/5/28、横浜
- ② 柿木佐知朗、PLA nanofiber conduit modified by the conjugates composed of neurite outgrowth promoting peptide-oligo lactic acid for peripheral nerve regeneration、第 49 回日本生体医工学会大会、2010/6/25、大阪
- ③ 柿木佐知朗、神経再生を目指した温度応答性細胞外基質の遺伝子工学的合成とその評価、第 39 回医用高分子シンポジウム、2010/7/27、東京
- ④ 柿木佐知朗、人工タンパク質によるポリ乳酸系スキャホールドの機能化と神経再生への応用、第 42 回日本結合組織学会・第 57 回マトリックス研究会合同学術集会、2010/8/19、秋田
- ⑤ 山岡哲二、皮下に埋入したバイオマテリアル界面に対する生体応答の遺伝子網羅解析、第 32 回日本バイオマテリアル学会大会、2010/11/30、広島
- ⑥ 柿木佐知朗、Construction of elastin-like peptide expression vector using Bbs I restriction enzyme for neural regeneration、5th International peptide symposium(47th Japanese peptide symposium)、2010/12/8、京都
- ⑦ 山岡哲二、Cell adhesion and tissue regeneration on poly(lactic acid) -based scaffolds modified with oligo(lactic acid) -oligo peptide amphiphilic conjugates、5th International peptide symposium(47th Japanese peptide symposium)、2010/12/9、京都
- ⑧ 山岡哲二、バイオイナー表面に対する能動的な生体応答の可能性、第 10 回日本再生医療学会総会、2011/3/1、東京
- ⑨ 山岡哲二、動的特性を導入した親水性表面との接触による血小板活性化挙動の評価、第 10 回日本再生医療学会総会、2011/3/2、東京
- ⑩ 柿木佐知朗、両親媒性オリゴ乳酸-神経再生性ペプチド複合体によるポリ乳酸ナノファイバーの機能化と神経誘導管への応用、日本化学会第 91 春季年会、2011/3/11、講演予稿集
- ⑪ 柿木佐知朗、Biosynthesis of Thermoresponsive Artificial ECM Composed of Elastin-like Repetitive Sequence (VPGIG)_n and the Laminin-derived Sequence、8th International Symposium of Frontiers in Biomedical Polymers、2009/5/20-23、静岡
- ⑫ 江橋 具、Analysis of Host Response against Different Surface Materials for Tissue Regeneration、国際シンポジウム "Immune Regulation: Present and Future"、2009/05/25、大阪
- ⑬ 柿木佐知朗、生理活性配列を有する構造タンパク質様ペプチドを用いたポリ乳酸系スキャホールドの機能化、第 58 回高分子学会年次大会、2009/5/27、神戸
- ⑭ 山岡哲二、Effect of Extracellular Matrix Components on Beating Behavior of Cardiomyocytes and Differentiation Behavior of Stem Cells in vitro、2nd Asia Biomaterial Congress (2st ABMC)、2009/6/26、シンガポール
- ⑮ 柿木佐知朗、遺伝子工学的手法を用いた神経再生性マトリックスの作製、日本バイオマテリアル学会 第 4 回 関西若手研究発表会、2009/8/7、大阪
- ⑯ 江橋 具、Different Host Responses To Hydrophobic or Hydrophilic Scaffolds For Tissue Engineering、TERMIS-WC 2009、2009/09/02、ソウル
- ⑰ 山岡哲二、細胞外マトリックスにおける間葉系幹細胞から心筋細胞への分化誘導制御、第 7 回生活支援工学系学会連合大会 第 25 回ライフサポート学会大会 第 9 回日本生活支援工学会大会、2009/09/25、高知
- ⑱ 柿木佐知朗、Peripheral nerve regeneration using PLA nanofiber conduit modified with neurite outgrowth promoting peptide-oligo (lactic acid) conjugates in the rat、第 46 回ペプチド討論会、2009/11/5、北九州
- ⑲ 柿木佐知朗、Bioactive interface

- composed of ECM-like peptides on PLA scaffolds for nerve regeneration、ISBN2009、2009/11/9、東京
- ⑳ 柿木佐知朗、神経突起伸長活性ペプチド修飾ポリ乳酸ナノファイバチューブの神経再生能評価、第47回日本人工臓器学会大会、2009/11/13、新潟
- 21 江橋 具、パターン化された有孔材料に対する生体応答の解析、第47回日本人工臓器学会大会、2009/11/13、新潟
- 22 柿木佐知朗、神経突起伸長活性ペプチドによるポリ乳酸表面の機能化、第31回日本バイオマテリアル学会大会、2009/11/16、京都
- 23 江橋 具、スキャフォールド材料に対する生体応答の遺伝子網羅的解析、第31回日本バイオマテリアル学会大会、2009/11/16、京都
- 24 柿木佐知朗、Design of bioactive interface on PLA scaffold by ECM-like peptides adsorption、第19回日本MRS学術シンポジウム、2009/12/8、横浜
- 25 山岡哲二、ポリ乳酸ナノファイバーの機能化と組織再生、平成20年度繊維学会年次大会、2008/6/20、東京
- 26 柿木佐知朗、ラミニン様人工細胞外基質の合成と評価、第54回高分子研究発表会、2008/7/18、神戸
- 27 山岡哲二、ポリ乳酸ナノファイバー表面特性の機能化と組織再生、第37回医用高分子シンポジウム、2008/7/28、東京
- 28 柿木佐知朗、ラミニン生理活性配列を有する人工細胞外基質の合成と評価、第37回医用高分子シンポジウム、2008/7/28、東京
- 29 山岡哲二、Surface Modification of Poly(lactic acid)-based Nerve Conduit with Oligo(lactic acid)-Oligo peptide Amphiphilic Conjugates、Society For Biomaterials 2008、2008/09/12、アトランタ
- 30 江橋 具、脱細胞化神経移植による運動機能の回復、第6回生活支援工学系学会連合大会、2008/9/17、山口
- 31 柿木佐知朗、ラミニンの機能を付与した人工細胞外基質の設計と評価、第57回高分子討論会、2008/9/24、大阪
- 32 江橋 具、生体由来スキャフォールド移植による神経の機能再生、第57回高分子討論会、2008/9/24、大阪
- 33 柿木佐知朗、MODIFICATION OF PLA SCAFFOLDS USING BIOACTIVE PEPTIDE-OLIGO (LACTIC ACID) CONJUGATES、第45回ペプチド討論会、2008/10/30、東京
- 34 山岡哲二、Novel biomaterials for cell transplantation、TERMIS-AP 2008、2008/11/7、台北
- 35 柿木佐知朗、ラミニンの生理活性配列を付与した構造タンパク質の合成と評価、バイオマテリアル学会シンポジウム 2008、2008/11/18、東京
- 36 江橋 具、軟組織再生用マテリアルに対する生体応答、バイオマテリアル学会シンポジウム 2008、2008/11/18、東京
- 37 江橋 具、埋入した人工臓器材料に対する免疫応答、第46回日本人工臓器学会大会、2008/11/28、東京
- 38 柿木佐知朗、Fundamental Studies of Artificial Extra Cellular Matrix Composed of Laminin-derived sequence、The TERMIS-NA 2008 Annual Conference & Exposition、2008/12/9、サンディエゴ
- 39 山岡哲二、抗体固定化界面による間葉系幹細胞の分離と機能評価、文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究 第1回公開シンポジウム、2009/1/27、東京
- 40 江橋 具、組織再生用移植材料に対する初期生体応答、第8回日本再生医療学会総会、2009/3/6、東京
- 〔図書〕(計9件)
- ① 山岡 哲二、「機能性バイオマテリアルの設計と評価」、特集 医療を支える機能性高分子材料と成形加工、成形加工、23(5)、244-250 (2011)
- ② 山岡哲二、特集 平成22年度日本バイオマテリアル学会・学会賞、「水溶性ポリマーの分子特性解明に基づくバイオマテリアル科学の創成」、バイオマテリアル<生体材料>、29巻1号、17-26 (2011)
- ③ T. Fujiwara, T. Yamaoka, and, Y. Kimura, Thermo-responsive biodegradable hydrogels from stereocomplexed poly(lactide)s, in Biomedical Applications of Hydrogels Handbook (Kinam Park and Teruo Okano eds.) 2010, Part 2, 157-177
- ④ 山岡哲二、「ナノファイバー膜への細胞親和性の付与と神経誘導管への応用」、膜 (MEMBRANE)、35(3)、128-133 (2010)
- ⑤ 山岡哲二、「再生医療用スキャホールドゲル」、ゲルコントロールゲルの上手な作り方とゲル化の抑制—、情報機構、第1章 第1節 第6項、63-70 (2009)
- ⑥ 山岡哲二、「新たな機能性を発揮する再生医療スキャホールド」、工業材料、56巻2号、70-73 (2008)
- ⑦ 江橋 具、山岡哲二、特集 異分野融合のためのバイオマテリアルの基礎PART4「血液の細胞：宿敵か救世主か」、バイオマテリアル<生体材料>、26巻1号、47-54 (2008)
- ⑧ 馬原 淳、山岡哲二、「幹細胞分離法とピュレーション解析」、次世代医療のため

の高分子材料工学、シーエムシー出版、
168-177 (2008)

- ⑨ 山岡哲二、橘 洋一、人工臓器—最近の進歩 「細胞移植と分子イメージング」、人工臓器、37 卷 3 号, (2008)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 2 件)

名称：神経誘導管

発明者：山岡哲二、加藤 聡

権利者：

種類：特許

番号：特開 2009-66227

公開年月日：2009 年 4 月 2 日

国内外の別：国内

名称：ポリビニルアルコールとポリ (γ -グルタミン酸) 塩との複合ゲルの製造方法

発明者：宇山 浩、単 錦宇、山岡 哲二

権利者：

種類：特許

番号：特開 2009-225853

公開年月日：2009 年 10 月 8 日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山岡 哲二 (YAMAOKA TETSUJI)

国立循環器病センター研究所

生体工学部・部長

研究者番号：50243126

(平成 22 年 4 月より改組所属名変更)

(独) 国立循環器病研究センター研究所

生体医工学部・部長

(2) 研究分担者

馬原 淳 (HAMARA ATSUSHI)

国立循環器病センター研究所

生体工学部・室員

研究者番号：80416221

(平成 22 年 4 月より改組所属名変更)

(独) 国立循環器病研究センター研究所

生体医工学部・研究員

村瀬 剛 (MURASE TSUYOSHI)

大阪大学大学院医学研究科・助教

研究者番号：50335361

(H20 年度)

(3) 連携研究者

村瀬 剛 (MURASE TSUYOSHI)

大阪大学大学院医学研究科・助教

研究者番号：50335361

(H21-22 年度)

田中 啓之 (TANAKA HIROYUKI)

大阪大学大学院医学研究科・医員

研究者番号：00432542