様 式 Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９ （共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２６ 年　 ５ 月 １４ 日現在

機関番号：２０１０１
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2011～2013
課題番号：２３５９１９９３
研究課題名（和文）超過冷却プログラムによるヒト小型肝細胞バンクとハイブリットマウス量産に向けた研究

研究課題名（英文）A clinical and basic research for developing human small hepatocyte bank using super-cooling program and generating mass hybrid mouse.

研究代表者
水口 徹（MIZUGUCHI, TORU）

札幌医科大学・医学部・准教授

研究者番号：３０３４７１７４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　3,800,000円、（間接経費）　1,140,000円

研究成果の概要（和文）：肝再生置換の臨床応用に向けた基礎研究とドナー細胞採取の安全性を確保するための臨床研究を行った。基礎研究では、肝細胞移植による肝再生置換モデルを作成した。肝幹細胞と成熟肝細胞による再生置換率は、成熟肝細胞の方が良かった。また、胆管系細胞への影響を細胞生物学的に明らかにした。NASHによる肝硬変モデルの生存率を高めることに成功した。臨床研究では、ドナー細胞の採取法に関する利点と欠点に関して報告した。BTR, ATIII, GSAの臨床意義や様々な肝機能因子をクラスタリングすることで分類を明らかにした。その他、技術的な報告では、右葉切除術を安全に行うための方法を発表した。

研究成果の概要（英文）：We investigated that basic research for applying clinical liver regenerative therapy and clinical research for securing donor cell procurement. In the basic research, we developed a rat model of liver regenerative therapy by hepatocyte transplantation. In this model, we revealed a cell physiology of the transplanted cells which generated bile duct linage cells. In addition, we succeded to increase survival rate in NASH liver cirrhotic model. In the clinical research, we reported a benefit and default of donor cell procurement. We also revealed that a clinical value of BTR, ATIII, and GSA. We classified various liver functional indicators using clustering analysis. Furthermore, in technical reports, we developed a surgical devise for conducting safety right liver hepatectomy (J Am Col Surg : in press).

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：肝臓外科学

１．研究開始当初の背景

近年の肝臓外科手術は基礎学問に基づいた再生現象の理解、オーダーメイド解剖を実現した 3D-CT シュミレーション、高い止血能を安定して得られる凝固機器のデバイス開発とコンピューター制御、グリソン一括血紮法やハンギングマニューバー法に代表される手技の確立(Mizuguchi T, et al. Dig Surg 2006;23:115-8.)などにより飛躍的に安全性が向上してきた。これらの肝臓外科領域の技術革新は、従来では不可能と思われていた腹腔鏡下手術も安全性を担保しながら施行できるようになり、広く一般的に普及し始めている。肝細胞癌の外科療戦略は肝細胞癌の長期予後が肝機能に規定されていることから、腫瘍学的な肝内転移の高危険領域を必要十分に含めることと残存肝機能を最大限に温存することのバランスを考慮することにある。したがって、肝機能の評価方法と改善方法の確立が研究対象となっている。肝機能の評価法には、古典的方法の他に本邦で普及した ICG 検査を加えた肝障害度に肝移植の適応基準として提唱される予後を予測した MELD や PELD スコアが存在する(Mizuguchi T, et al. World J Surg 2004;28:971-6.)。肝硬変における肝再生はウイルス性肝硬変が進行すると類洞周囲に線維化が生じて肝機能の悪化が相関することが知られている。肝硬変の指標としての線維化マーカーとしてはコラーゲン、ヒアルロン酸、HGF、血小板などが報告されている。肝硬変に対する肝切除術では肝再生が不良であり(Kawamoto M, Mizuguchi T, et al. Liver Int 2006;26:203-10.)、これが術後肝不全の病態と考えられている。肝線維化マーカーは、単なる肝硬変の進行を示すのみならず、肝細胞癌の発癌にも関係していると考えている(Kikkawa Y, Mizuguchi T, Hirata K, Mitaka T, et al. Exp Cell Res 2008;314:2579-90.)。HGF は、肝硬変の進行に比例して上昇することが知られており(Kawamoto M, Mizuguchi T, et al. World J Gastroenterol 2006;12:4325-30.)、これが細胞増殖そのものを促進している可能性がある。ヒアルロン酸は、全身で産生され類洞内皮細胞で代謝されることから線維化を反映した類洞内皮細胞障害を反映した指標である。ヒアルロン酸も HGF 同様に肝硬変に比例して上昇するが、ヒアルロン酸受容体は CD44 であり幹細胞の表面抗原マーカーとして知られている(Kon J, Mitaka T, et al. Am J Pathol. 2009;175:2362-71).。したがって、CD44 を介した肝硬変時の肝細胞癌の発癌への関連性が強く示唆される。

一方で、肝硬変に付随した肝線維化を背景とした肝機能悪化例に対しては肝移植以外では有効な治療法がない。また、肝線維化の改善方法も小動物モデルで多くの薬物療法が示されているもののヒト臨床応用されたものはない(Kikuchi H, Mizuguchi T, et al. Wound Repair Regen 2007;15:881-8.)。肝移植時のドナー不足は深刻で、非代償期の肝機能を改善させる治療法の開発や臓器移植に代替えできる安全かつ有効な細胞治療法の開発(Shibata C, Mizuguchi T, et al. Liver Transpl 2006;12:78-87.)が望まれている。

細胞機能の解析、肝線維化治療の開発、細胞治療法の開発を一挙に解決できる方法がヒトキメラハイブリット動物の開発にある。ヒトキメラ動物の応用法は、ヒト肝再生メカニズムの解明、肝線維化治療法の開発、ヒト肝細胞移植の前臨床段階としての有用性評価などを考え、次世代の肝硬変治療や肝細胞癌治療の開発に非常に有効な手段となる。したがって、本研究は、臨床治療に応用することを前提とした前臨床的基礎研究と位置付けられる。

２．研究の目的

今回の研究では、これまでの研究で開発してきたヒト小型肝細胞(Sasaki K, Mizuguchi T, et al. Cell Transplant 2008;17:1221-30.)を使用し、凍結保存方法を確立することによって細胞バンクの登録化を行う。プログラムフリーザーを併用する事で冷却時における組織障害を最小限度にする安定した凍結保存法の開発を行う。次にヒト化ハイブリット肝臓マウスの作製を行う。凍結ヒト小型肝細胞を利用した作製を目的としている。ハイブリットマウスの作製では、使用する免疫不全モデル動物によってドナー細胞によるレシピエント肝臓の再生置換効率に影響があることが分かっている。前回の共同研究の中でその移植手技を確立してきた。今回使用を予定している動物としては NOD/Shi-scid, IL-2Rγ^{null} (NOG) マウスの他にも FAH-/-マウス、NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ (NSG)マウスの使用を考えている。最も再生置換効率の良いモデルを比較検討し、安定したヒト化ハイブリット肝臓マウスの供給を考えている。

ハイブリットマウスが完成した後は、70%肝切除を行なないハイブリット肝臓の再生に関して DNA マイロアレイによる遺伝子変化やマルチプレックス法によるサイトカイン・ケモカインの変化を観察し、ヒト肝細胞とマウス肝細胞の再生分子機序の相違に関して研究したい。臨床試験では末梢血幹細胞移植に伴う、幹細胞採取に使用する G-CSF が幹細胞を骨髄から血中に動員し、SDF-1 の産生により幹細胞の肝臓への動員とホーミングに関係していると考えている。しかしながら、これらの臨床治療では十分な治療効果が得られていないことから、ヒト化ハイブリット肝臓マウスを使用し、G-CSF のヒト肝細胞に及ぼす影響と UTI による過剰な高サイトカイン･ケモカイン血症の制御により、前述の転写因子の発現と増殖シグナルの発現機能解析を行う予定である。

３．研究の方法

概要

ヒト小型肝細胞分離はわれわれが定型化したマイクロ灌流法により行う。分離したヒト小型肝細胞を過冷却凍結法とプログラム凍結法を組み合わせることで得られた安定した凍結法により、凍結ヒト小型肝細胞バンクの構築を行う。凍結ヒト小型肝細胞の臨床細胞治療への有効性の検証のため、ヒト化肝臓ハイブリットキメラマウスを NOG マウスおよび NSG マウスを使用して行う。作製されたヒト化肝臓ハイブリットキメラマウスは、ヒト肝再生の分子機構の解析やヒト肝線維化の治療法開発向けた基礎研究に利用することを目的としている。解析には細胞レベ

ル、蛋白レベル、遺伝子発現レベルで行い、ヒト肝細胞に見られる固有の分子反応や分子機序を解明する。

(1) ヒト小型肝細胞分離方法

感染症を認めない非腫瘍部の組織片を切除し前灌流を行う。確立された方法であるので、概要のみを記載する。ヒト小型肝細胞の分離方法は 0.05%コラゲナーゼ+0.5%ディスパーゼ灌流法により行う。分離灌流は実体顕微鏡下（Zeiss Stereo Zoom Microscope）に,肝切離面に露出する門脈枝に 27G 注射針を挿入して行う。(Sugimoto S, Mizuguchi T, et al. Tissue Eng., 2005; 11: 626-33.)。

(2) 過冷却保存方法

生体肝細胞移植に臨床応用された凍結肝細胞に使用された凍結保存液は 15% DMSO, 85% UW 液とされている(Cell Transplant 2007;16:629-37.)。凍結保存液には mFreSR hESC freezing medium、セルバンカー、CryoSure-DMSO を使用する。凍結温度は、-5 度でプログラムフリーザーに移行する超低温法と凍結温度調節法を組み合わせた新規の凍結法で、至的条件の同定を行う。細胞バンク化された凍結細胞を使用して、ハイブリットキメラマウスの細胞置換効率を比較検討する。

(3) 細胞障害評価

過冷却保存細胞は 37°Cの温浴槽にて急速加熱を行い、細胞の一部を蛍光標識による Dead/Alive cell 検出キットにより生存率を決定する。逸脱酵素の測定と細胞状態の形態学的検討により、もっとも良い条件の凍結保存方法が開発できる。

(4) 凍結・解凍ヒト小型肝細胞培養実験

凍結ヒト小型肝細胞を解凍し培養・薬物代謝酵素の誘導・確認試験を行う。生着率および生存率（細胞障害評価を参照）を検討し、リファンピシンによる Cytochrome P450 の誘導実験を行い、RT-PCR 法および Western blot 法により酵素誘導能を確認する。

(5) ヒト化肝臓ハイブリットマウスの作製

マウスには NOD/Shi-scid, IL-2Rγ^{null} (NOG)マウス、FAH-/-マウス、NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ(NSG) マウスを使用する。

(6) ハイブリット化効率の検証

採取された組織は、イメージ解析による染色領域の面積算出を行なう。また、血清中の hALB 濃度を ELISA 法で算出する。組織タンパク質を抽出し、Western blot 法で hALB を検出し、ハイブリット化率を計測する。DNA からは、hALB 遺伝子を定量 PCR 法により検出し、ヒト DNA とマウス DNA を一定量混合した DNA から定量直線を算出する。

(7) フローサイトーメーターによる細胞周期の解析

肝切除後のハイブリットマウスをフローサイトメーター解析用に各組織採取時間に肝還流を行ない、肝細胞を単離する。単離固定された肝細胞を hALB および Propidium iodide で標識し、マウス由来肝細胞およびヒト由来肝細胞の細胞周期を解析する。

(8) 遺伝子蛋白発現解析・ケモカイン測定

核タンパク質を抽出し、肝特異的転写因子(HNF1α, HNF3□, HNF4, C/EBPα, C/EBPβ)および細胞周期関連タンパク質（Cyclins）の発現を Western blot 法で確認する。

４．研究成果

肝細胞移植に使用される肝細胞の採取においては、肝組織の摘出が必要である。従来の開腹による肝切除術と腹腔鏡による肝切除術を比較し、現在の成績の現状をメタ解析と検出力解析で明らかにした（Surg Today 2011; 41: 39-47.）。ドナー細胞の生着や機能維持にかかる因子としてアミノ酸のバランスに着目した。BTR を測定することで、肝機能と発癌の関係と術後の合併症に関しての関係を明らかにした（J Gastroint Surg 2011; 15:1433-9.）。さらに、肝機能因子をクラスター解析によって新たな部類を考案し発表した（Surgery 2011; 150: 250-62.）。ATIII は、抗凝固因子として重要であるが、その蛋白発現と肝機能との関係を明らかにした。肝組織採取時における熱焼灼デバイスの安全性を検証した（Hepatogastroenterology 2012; 59 :551-7.）。熱焼灼デバイスは、肝切除後の肝再生を遅らせる影響があるが、少量ステロイド投与により影響を排除することに成功した（World J Gastroenterol. 2012; 18: 905-14.）。これに関係する因子としてケモカインの関連性を証明した（World J Gastroenterol. 2012; 18: 905-14.）。ドナー細胞の安全な採取のためにアシアロシンチグラフィーの新規評価法を発表した（J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012; 19: 667-73.）。多種に及ぶ肝機能評価法をレヴューとしてまとめて発表した（Surg Today. 2014; 44: 1-10.）。ドナー採取時の背景肝は術後の合併症と長期予後に影響し、正常肝の場合には技術的な問題に注意が必要である（World J Surg. 2013; 37: 1379-87.）。また、ドナー細胞採取時の全身管理として新たなモニタリング評価法を発表した（Surgery. 2013; 154: 351-62.）。一方で、従来からある乳酸値でも一定のモニタリングが可能であることを追加報告した（J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014 Jan 27.）。新規の安全な肝切除基準を考案した（Hepatogastroenterology 2013：in press）。腹腔鏡による安全な肝切除を行うための新規デバイスを考案した（Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2013：in press）。実際の腹腔鏡による外側区域の臨床成績を発表した（J Liver 2013;2:5）。ドナーの年齢による肝切除の危険性に関してメタ解析を行い、現在の問題点や危険性を明らかにした（Surg Today：in press）。また、解剖学的な採取と非解剖学的な採取を比較し、プロペンシティー解析を追加することで学術的価値を高めた（World J Gastroenterol：in press）。ドナー組織を採取する最大の右葉切除術において、技術的な安全性を高めるための方法を考案し発表した（J Am Col Surg：in press）。肝細胞移植によって肝再生置換モデルを作成し、肝幹細胞と考えている小型肝細胞と成熟肝細胞の生着様式を比較した。成熟肝細胞の方が生着率は高く、今後の移植細胞源にどの細胞を選択していくかに関して新たな課題が生まれた（Hepatology. 2013; 57:1192-202.）。肝細胞移植時の胆管系細胞への影響や細胞生理に関して発表した（J Cell Sci. 2013 Sep 17.）。肝細胞移植によって NASH による肝硬変の肝不全を救命できることと肝細胞置換が起き

ていることを証明した（Cell Transplant. 2013 Jun 13.)。

５．主な発表論文等
（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）
〔雑誌論文〕（計 21 件）

1. Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Okita K, Nishidate T, Furuhata T, Hui TT, Hirata K. Saline injection method for facilitating the liver hanging maneuver during hepatectomy for a large right liver tumor. J Am Col Surg,査読有, (in press)
2. Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Okita K, Ota S, Ishii S, Ueki T, Kimura Y, Furuhata T, Hirata K. The impact of aging on morbidity and mortality after liver resection: a systematic review and meta-analysis. Surg Today, 査読有, (in press).
3. Mizuguchi T, Kawamoto M, Nakamura Y, Meguro M, Harada K, OtaS , Hui TT, and Hirata K. New technique of extracorporeal hepatic inflow control for pure laparoscopic liver resection. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2013, 査読有, (in press).
4. Harada K, Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Ota S, Sasaki S, Miyanishi K, Hatakenaka M, Shinomura Y, Kato J, Hirata K. Prediction of postoperative liver failure and evaluation of modified criteria for liver resection with computed volume analysis Hepatogastroenterology 2013, 査読有, (in press).
5. Ishii S, Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Ota S, Nishidate T, Okita K, Kimura Y, Hui TT, Hirata K. Propensity score analysis demonstrated the prognostic advantage of anatomical liver resection in hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol , 査読有, 2014;20:3335-42. doi: 10.3748/wjg.v20.i12.3335.
6. Meguro M, Mizuguchi T, Kawamoto M, Nishidate T, Ishii M, Tatsumi H, Kimura Y, Furuhata T, Hirata K. Highest intraoperative lactate level could predict postoperative infectious complications after hepatectomy, reflecting the Pringle maneuver especially in chronic liver disease. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 査読有, 2014 Jan 27. doi: 10.1002/jhbp.87.
7. Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Hui TT, Hirata K. Preoperative liver function assessments to estimate the prognosis and safety of liver resections. Surg Today, 査読有, 2014; 44: 1-10. doi: 10.1007/s00595-013-0534-4.
8. Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Ota S, Ishii S, Okita K, Kimura Y, Furuhata T, Hirata K. Left Lateral Sectionectomy Performed Under Minimal Open Access after the Completion of Hand-Assisted Laparoscopic Mobilization. J Liver, 査読有, 2013;2:5. doi: 10.4172/2167-0889.1000141.
9. Tatsumi H, Masuda Y, Imaizumi H, Yoshida S, Goto K, Yama N, Mizuguchi T, Hirata K. Asialoglycoprotein receptor scintigraphy with 99mTc-galactosyl human serum albumin (99mTc-GSA) as an early predictor of survival in acute liver failure. Anaesth Intensive Care, 査読有, 2013; 41: 523-8. URL: http://www.aaic.net.au/Document/?D=20130021.
10. Ichinohe N, Tanimizu N, Ooe H, Nakamura Y, Mizuguchi T, Kon J, Hirata K, Mitaka T. Differentiation capacity of hepatic stem/progenitor cells isolated from D-galactOsamine-treated rat livers. Hepatology, 査読有, 2013; 57:1192-202. doi: 10.1002/hep.26084.
11. Tanimizu N, Nakamura Y, Ichinohe N, Mizuguchi T, Hirata K, Mitaka T. Hepatic biliary epithelial cells acquire epithelial integrity but lose plasticity to differentiate into hepatocytes in vitro during development. J Cell Sci, 査読有, 2013;126:5239-46. doi: 10.1242/jcs.133082.
12. Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Nakamura Y, Ota S, Hui TT, Hirata K. Prognosis and Predictors of Surgical Complications in Hepatocellular Carcinoma Patients With or Without Cirrhosis after Hepatectomy. World J Surg, 査読有, 2013; 37: 1379-87. doi: 10.1007/s00268-013-1989-6.
13. Meguro M, Mizuguchi T, Kawamoto M, Nakamura Y, Ota S, Kukita K, Ishii M, Tatsumi H, Hirata K. Continuous monitoring of central venous oxygen saturation predicts postoperative liver dysfunction after liver resection. Surgery, 査読有, 2013; 154: 351-62. doi: 10.1016/j.surg.2013.04.039.
14. Nakamura Y, Mizuguchi T, Tanimizu N, Ichinohe N, Ooe H, Kawamoto M, Meguro M, Hirata K, Mitaka T. Preoperative hepatocyte transplantation improves the survival of rats with non -alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis after partial hepatectomy. Cell Transplant, 査読有, 2013 Jun 13. doi: 10.3727/096368913X668649.
15. Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Son S, Nakamura Y, Harada K, Shibata T, Ota S, Hirata K. Serum antithrombin III level is well correlated with multiple indicators for assessment of liver function and diagnostic accuracy for predicting postoperative liver failure in hepatocellular carcinoma patients. Hepatogastroenterology, 査読有, 2012; 59 :551-7. doi: 10.5754/hge10052.
16. Shibata T, Mizuguchi T, Nakamura Y, Kawamoto M, Meguro M, Ota S, Hirata K, Ooe H, Mitaka T. Low dose steroid pretreatment ameliorates transient impairment of the liver regeneration due to radiofrequency ablation. World J Gastroenterol, 査読有, 2012; 18: 905-14. doi: 10.3748/wjg.v18.i9.905.
17. Harada K, Mizuguchi T, Katagiri Y, Kawamoto

M, Nakamura Y, Meguro M, Ota S, Sasaki S, Miyanishi K, Sonoda T, Shinomura Y, Hirata K. Area among the hepatic and heart curves of 99mTc-galactocyl-human serum albumin scintigraphy represents liver function and disease progression for preoperative evaluation in hepatocellular carcinoma patients. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 査読有, 2012; 19: 667-73. doi: 10.1007/s00534-011-0486-2.
18. Meguro M, Mizuguchi T, Kawamoto M, Hirata K. The molecular pathogenesis and clinical implications of hepatocellular carcinoma. Int J Hepatol, 査読有, 2011; 2011: 818672. doi: 10.4061/2011/818672.
19. Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Shibata T, Nakamura Y, Kimura Y, Furuhata T, Sonoda T, Hirata K. Laparoscopic hepatectomy: a systematic review, meta-analysis and power analysis. Surg Today, 査読有, 2011; 41: 39-47. doi: 10.1007/s00595-010-4337-6.
20. Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Nakamura Y, Harada K, Kukita K, Hirata K. Prognostic impact of preoperative branched-chain amino acids to the tyrosine ratio level in hepatocellular carcinoma patients after initial hepatectomy. J Gastroint Surg, 査読有, 2011; 15:1433-9. doi: 10.1007/s11605-011-1566-y.
21. Nakamura Y, Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Harada K, Ota S, Hirata K. Cluster analysis of liver functional indicators and preoperative low BTR indicate high risk of early recurrence in analysis of 165 HCC patients after initial hepatectomy. Surgery, 査読有, 2011; 150: 250-62. doi: 10.1016/j.surg.2011.06.001.

〔学会発表〕(計4件)

1. Mizuguchi T, Kawamoto K, S. Ota, M. Ishii, Meguro M, Okita K, Furuhata T, Nobuoka T, Kimura Y, Hirata K. Prognostic Impact of Aldehyde Dehydrogenase 1 Expression in Viral- and Alcohol-Unrelated Hepatocellular Carcinoma. 9th Annual Academic Surgical Congress, Quick shot oral presentation, San Diego, CA, USA, February 4-6, 2014.
2. Meguro M, Mizuguch T, Kawamoto M, Nakamura Y, Kukita K, Ota S, Hirata K. Continuous monitoring of central venous oxygen saturation predicts postoperative liver dysfunction after liver resection. 8th Annual Academic Surgical Congress, Oral presentation, New Orleans, LO, USA, February 5-7, 2013.
3. Nakamura Y, Mizuguchi T, Ohe H, Kawamoto K, Meguro M, Ota S, Mitaka T, Hirata K. Hepatic Progenitor Cell Transplantation for Improving Survival after Liver Resection of Rat Non-alcoholic Steatocirrhotic Liver Model. 7th Annual Academic Surgical Congress, Quick shot oral presentation, Las Vegas, NV, USA, February 14-16, 2012.
4. Mizuguchi T, Kawamoto K, Meguro M, Nakamura Y, Harada K, Nobuoka T, Kimura Y, Furuhata T, Hirata K. Extracorporeal hepatic inflow control method for pure laparoscopic liver resection. 7th Annual Academic Surgical Congress, Quick shot oral presentation, Las Vegas, NV, USA, February 14-16, 2012.

〔図書〕(計1件)

1. Mizuguchi T, Mitaka T, Hirata K. Role of Branched Chain Amino Acids in Cellular and Organ Damage: The prognostic significance of the preoperative branched chain amino acid to tyrosine ratio. In The branced chain amino acids in health and disease. Springer, London, UK 2014 (In press).

〔産業財産権〕

○出願状況(計1件)
意匠出願
名称：医療用結紮テープ保持具
発明者：水口　徹、平田公一、川本雅樹、目黒 誠、岩立力、日置元久
権利者：北海道公立大学法人　札幌医科大学、株式会社　河野製作所
種類：意願
番号：2011-026442
出願年月日：2011 **年** 11 **月** 15 **日**
国内外の別： 国内

6．研究組織

(1)研究代表者
水口　徹(MIZUGUCHI, Toru)
札幌医科大学・医学部・准教授
研究者番号：30347174

(2)研究分担者
平田　公一(HIRATA, Koichi)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号： 50136959

三高　俊広(MITAKA, Toshihiro)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号： 50231618

中村　幸雄(NAKAMURA, Yukio)
札幌医科大学・医学部・研究員
研究者番号： 50516648

川本　雅樹(KAWAMOTO, Masaki)
札幌医科大学・医学部・助教
研究者番号： 70404605

目黒　誠(MEGURO, Makoto)
札幌医科大学・医学部・助教
研究者番号： 50448601

(3)連携研究者

該当者なし