

平成 29 年 5 月 21 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462053

研究課題名(和文) 膵島移植成否評価と膵神経内分泌腫瘍早期発見を可能にする新規超音波造影剤の開発

研究課題名(英文) Development of a novel agent for ultrasound which can show engraftment of transplanted islets and early discovery of neuroendocrinal tumor.

研究代表者

坂田 直昭 (Sakata, Naoaki)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：50431565

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：膵島移植は重症糖尿病患者に対して行われる細胞移植療法である。膵島移植の成功には移植された多くの膵島が生着することが重要であるが、移植膵島の状態を直接的に評価する検査法は確立されていない。近年、画像検査により膵島の生着を評価する試みが進められてきた。今回は、膵島の生着と状態を造影超音波検査によって評価できるか検証した。糖尿病マウスに移植されたマウス膵島は造影剤の流入を受けてエコー輝度が上昇すること、膵島のエコー輝度と移植を受けたマウスの膵内分泌機能は相関することが明らかになった。造影超音波検査により移植膵島の生着と状態が評価できると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Islet transplantation is a cellular replacement therapy for severe diabetes mellitus. For the success of islet transplantation, it is important to engraft many transplanted islets. However, there are no examinations to evaluate the conditions of transplanted islets directly. Recently, many trials for evaluating the engraftment of islets using imaging examinations have been done. In this study, we tried to evaluate the engraftment and condition of transplanted islets using enhancement ultrasonography, and clarified that echogenicity of the transplanted mouse islets into diabetic mice was increased after injection of contrast agent, and correlation between the echogenicity and metabolic function of the diabetic mice. These findings revealed the possibility of the enhanced ultrasonography for evaluating the engraftment and condition of transplanted islets.

研究分野：膵島移植

キーワード：膵島移植 超音波検査 膵内分泌腫瘍

## 1. 研究開始当初の背景

膵島移植は膵(ランゲルハンス)島を移植することで糖尿病の根治を図る細胞治療法である。近年、移植された膵島を画像検査で描出し、その生着を評価する研究が進められている。

また、膵神経内分泌腫瘍は肝転移を起しやすく、微小病変の診断が困難で、切除後も再発を繰り返し治療に難渋する。そのため、画像検査により微小病変を同定し、早期診断、早期治療を行うことが治療成績向上には必須である。

今回取り上げた超音波検査は無侵襲であり、簡便かつ頻回に行うことができる画像検査法で、病変を速やかに描出できる利便性は大きい。近年、微小気泡性造影剤が臨床で使用されるようになり、微細な腫瘍を超音波検査で描出できるようになった。

## 2. 研究の目的

上記の背景に基づき、移植膵島や膵神経内分泌腫瘍を特異的に造影する超音波造影剤を試作し、その有効性を明らかにすることを目的として以下の実験を進めた。

## 3. 研究の方法

課題(1) 膵島と膵神経内分泌腫瘍を特異的に造影する微小気泡性造影剤の開発と機能評価

### ① 造影剤の作成

4種類のリン脂質よりポリエチレングリコール(PEG)修飾されたリポソームを作成し、PEG鎖に膵島特異的抗体であるオクトレオチドを結合することで造影剤を作成する。オクトレオチドを結合させない対照の造影剤とともに超音波造影ガスであるパーフルオロプロパンを封入して実験に使用する。

### ② マウスに対する造影超音波検査

正常血糖もしくは糖尿病マウスにこれらの造影剤を投与し、膵臓の超音波検査を行うことで膵島への造影効果を評価する。超音波検査(VEV0770: Visualsonics)の条件はBモード、焦点深度6mm、中心周波数35MHzとする。膵臓を描出した状態で、造影剤(総量100 $\mu$ l)を静脈投与し、投与後からの膵臓の造影効果と膵臓中の膵島の描出イメージを観察し、オクトレオチド造影剤と対照の造影剤とで画像所見を比較する。

課題(2) 膵島移植動物モデルを用いた造影超音波検査による移植膵島の生着評価

① オクトレオチド造影超音波検査による膵島生着と拒絶の評価

糖尿病マウスの門脈に同種同系の膵島を移植し、それぞれ経時的にオクトレオチド造影剤による超音波検査を行い、その画像所見を評価する。同時に血糖値の測定も行い、画像所見との相関を明らかにする。

課題(3) 膵神経内分泌腫瘍に対するオクトレオチド造影剤の有効性評価

膵神経内分泌腫瘍を発生する動物モデルに対し、経時的にオクトレオチド造影超音波検査を行う。

## 4. 研究成果

課題(1) 膵島と膵神経内分泌腫瘍を特異的に造影する微小気泡性造影剤(オクトレオチド造影剤)の開発と機能評価

超音波機器によって可視化できる造影剤の作成に成功した。また、PEG修飾されたリポソームを作成し、オクトレオチドとともにインキュベートすることにより、リポソームのタンパク質重量が増加したことを確認した。

作成したオクトレオチド結合リポソームと無処置のリポソームを用いた高周波超音波検査を正常血糖マウスに対して行い、膵臓の造影効果を評価した。膵臓はリポソーム投与後より1分以内にエコー輝度が上昇し、その後徐々に減少に転じた。その一方で、オクトレオチド結合の有無による膵臓の造影効果の違いはなく、また、オクトレオチド結合超音波造影剤による超音波検査によって膵臓中の膵島を特異的に描出することもできなかった。

また、糖尿病マウスに対しても造影超音波検査による膵臓の造影効果の評価を行ったが、正常血糖マウスの膵臓の造影効果と大差はなかった。膵臓の造影効果は糖尿病の有無によって差異がないものと考えられた。

オクトレオチド結合リポソームにより膵島の造影効果の向上は得られなかったが、これは造影剤が膵臓に流入する際に、抗原抗体反応にて造影剤が膵島と結合する前に血流で膵臓から流出されることによるものと考えられた。

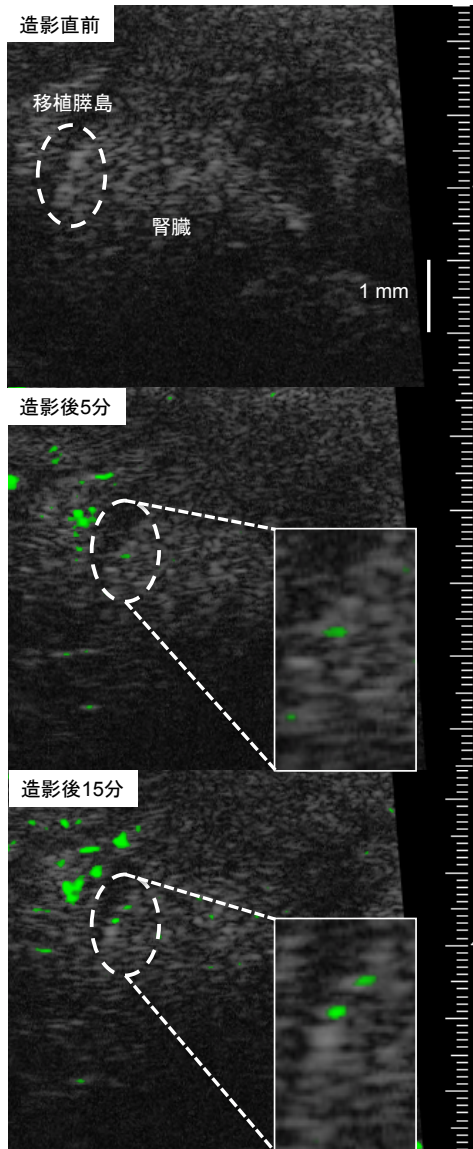
課題(2) 膵島移植動物モデルを用いた造影超音波検査による移植膵島の生着評価

糖尿病マウスに同種同系のマウス膵島500を腎被膜下に移植した。計画の段階では肝臓内への移植モデルを想定していたが、肝臓内に移植された膵島を造影超音波検査で描出することが不可能であったことを予備実験で検証したため、移植膵島の場所を同定し易

い腎被膜下移植のモデルに変更した。

移植を受けたマウスにオクトレオチド結合リポソームを経静脈的に投与し、移植膵島に対する造影超音波検査を行った。造影後の移植膵島は造影されたものの(図1)、オクトレオチド結合の有無による膵島の造影効果の差は認められなかった。

図1. 腎被膜下移植されたマウス膵島。造影剤投与後より造影剤の流入が確認される。

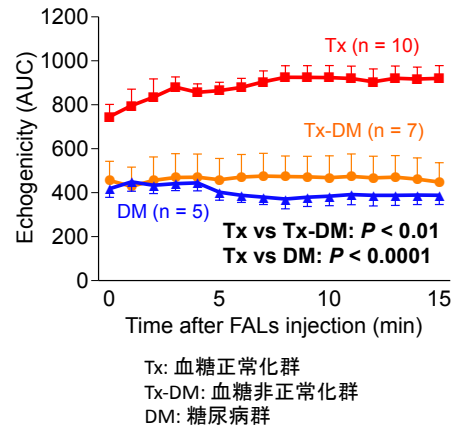


一方で、造影剤投与後の移植膵島のエコー輝度の上昇は、超音波造影剤が移植膵島に流入したことを示す所見である。生着に成功した移植膵島は周囲組織から血流を受けるため、移植膵島のエコー輝度の評価により膵島の状態、言い換えれば膵島移植を受けたマウスの膵内分泌機能を把握することは可能であると考えた。

糖尿病マウスに同種同系のマウス膵島 500 を腎被膜下に移植し、血糖値が正常化した群と正常化しなかった群、さらに対照である無

処置の糖尿病群を設定し、各群のマウスに対して移植後 56 日に造影超音波検査を行った。その結果、血糖が正常化した群において、移植片が造影剤によって強く造影されて高エコー像として確認されたのに対し、血糖の改善効果が不十分であったマウスの移植片は血糖正常化群に比べて低エコー像として捉えられた。エコー輝度の数値化データも血糖正常化マウスの移植片は有意に高値であった(図2)。以上の成果により造影超音波検査により膵島の状態、膵島移植を受けたレシピエントの膵内分泌機能を評価することは可能であると考えられた。

図2. 移植後56日における移植膵島の造影後のエコー輝度の変化。血糖が正常化したマウスにおいて移植膵島は強く造影された。



膵内分泌腫瘍動物モデルに関する実験は研究期間内に達成できなかった。

## 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 14 件)

- ① Hata T, Ishida M, Motoi F, Sakata N, Yoshimatsu G, Naitoh T, Katayose Y, Egawa S, Unno M. Clinical Characteristics and Risk Factors for the Development of Postoperative Hepatic Steatosis After Total Pancreatectomy. *Pancreas*. 査読有、2016;45:362-9.
- ② Naitoh T, Morikawa T, Tanaka N, Aoki T, Ohtsuka H, Okada T, Sakata N, Ohnuma S, Nakagawa K, Hayashi H, Musha H, Yoshida H, Motoi F, Katayose Y, Unno M. Early experience of robotic surgery for type I congenital dilatation of the bile duct. *J Robot Surg*. 査読有、2015;9:143-8.
- ③ Aoki S, Mizuma M, Oyauchi M, Yoshida H, Okada R, Abe T, Sakata N, Nakagawa K, Hayashi H, Morikawa T, Motoi F, Naitoh T, Okada Y, Unno M. A Patient with Three-Year Relapse-Free Survival

- after Surgical Resection for Lung and Liver Metastases of Cholangiocarcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho*. 査読無、2015;42:1573-5.
- ④ Hata T, Sakata N, Yoshimatsu G, Tsuchiya H, Fukase M, Ishida M, Aoki T, Katayose Y, Egawa S, Unno M. Cholestatic Liver Injury After Biliary Reconstruction Impairs Transplanted Islet Viability and Function. *Am J Transplant*. 査読有、2015;15:2085-95.
- ⑤ Sakata N, Sax N, Yoshimatsu G, Tsuchiya H, Kato S, Aoki T, Ishida M, Katayose Y, Egawa S, Kodama T, Unno M. Enhanced ultrasonography using a nano/microbubble contrast agent for islet transplantation. *Am J Transplant*. 査読有、2015;15:1531-42.
- ⑥ Tsuchiya H, Sakata N, Yoshimatsu G, Fukase M, Aoki T, Ishida M, Katayose Y, Egawa S, Unno M. Extracellular Matrix and Growth Factors Improve the Efficacy of Intramuscular Islet Transplantation. *PLoS One*. 査読有、2015;10(10):e0140910. DOI:10.1371/journal.pone.0140910.
- ⑦ Hata T, Sakata N, Yoshimatsu G, Tsuchiya H, Fukase M, Ishida M, Aoki T, Katayose Y, Egawa S, Unno M. Nerve Growth Factor Improves Survival and Function of Transplanted Islets Via TrkA-mediated  $\beta$  Cell Proliferation and Revascularization. *Transplantation*. 査読有、2015;99:1132-43.
- ⑧ Yoshimatsu G, Sakata N, Tsuchiya H, Minowa T, Takemura T, Morita H, Hata T, Fukase M, Aoki T, Ishida M, Motoi F, Naitoh T, Katayose Y, Egawa S, Unno M. The co-transplantation of bone marrow derived mesenchymal stem cells reduced inflammation in intramuscular islet transplantation. *PLoS One*. 査読有、2015;10:e0117561. DOI:10.1371/journal.pone.0117561.
- ⑨ Komatsu H, Egawa S, Motoi F, Morikawa T, Sakata N, Naitoh T, Katayose Y, Ishida K, Unno M. Clinicopathological features and surgical outcomes of adenosquamous carcinoma of the pancreas: a retrospective analysis of patients with resectable stage tumors. *Surg Today*. 査読有、2015;45:297-304.
- ⑩ Ohki R, Saito K, Chen Y, Kawase T, Hiraoka N, Saigawa R, Minegishi M, Aita Y, Yanai G, Shimizu H, Yachida S, Sakata N, Doi R, Kosuge T, Shimada K, Tycko B, Tsukada T, Kanai Y, Sumi S, Namiki H, Taya Y, Shibata T, Nakagama H. PHLDA3 is a novel tumor suppressor of pancreatic neuroendocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 査読有、2014;111:E2404-13. DOI:10.1073/pnas.1319962111.
- ⑪ Aoki T, Motoi F, Sakata N, Naitoh T, Katayose Y, Egawa S, Miyazaki J, Unno M. Somatostatin analog inhibits the growth of insulinoma cells by p27-mediated G1 cell cycle arrest. *Pancreas*. 査読有、2014;43:720-9.
- ⑫ Komatsu H, Tanji E, Sakata N, Aoki T, Motoi F, Naitoh T, Katayose Y, Egawa S, Unno M, Furukawa T. A GNAS mutation found in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms induces drastic alterations of gene expression profiles with upregulation of mucin genes. *PLoS One*. 査読有、2014;9(2):e87875. DOI:10.1371/journal.pone.0087875.
- ⑬ Hata T, Sakata N, Kudoh K, Shibata C, Unno M. The best surgical approach for perforated gastric cancer: one-stage vs. two-stage gastrectomy. *Gastric Cancer*. 査読有、2014;17:578-87.
- ⑭ Sakata N, Aoki T, Yoshimatsu G, Tsuchiya H, Hata T, Katayose Y, Egawa S, Unno M. Strategy for clinical setting in intramuscular and subcutaneous islet transplantation. *Diabetes Metab Res Rev*. 査読有、2014;30:1-10.
- [学会発表] (計 26 件)
- ① 坂田直昭, 大木理恵子, 佐藤英昭, 吉松軍平, 青木 豪, 石田晶玄, 元井冬彦, 内藤 剛, 海野倫明, 角昭一郎: がん抑制遺伝子 PHLDA3 を標的とする膵島移植法確立のための基盤研究. 第44回膵・膵島移植研究会、平成29年3月11日、芝蘭会館(京都)
- ② 坂田直昭, 松永昌之, 川越雅子, 佐藤英昭, 青木 豪, 石田晶玄, 元井冬彦, 内藤 剛, 海野倫明: 輸送後のiPS細胞由来膵島細胞の機能評価. 第16回日本再生医療学会総会、平成29年3月9日、仙台国際センター(仙台)
- ③ 坂田直昭, 大木理恵子, 佐藤英昭, 吉松軍平, 青木 豪, 石田晶玄, 元井冬彦, 内藤 剛, 海野倫明, 角昭一郎: 膵島移植における新規ドナーの開発に向けて: がん抑制遺伝子 PHLDA3 をターゲットとした治療戦略. 第16回日本再生医療学会総会、平成29年3月8日、仙台国際センター(仙台)
- ④ Sakata N, Satoh H, Hirose T, Aoki T, Ishida M, Hayashi H, Nakagawa K, Morikawa T, Motoi F, Naitoh T, Unno M: Fat-covered islet transplantation, a novel experimental transplantation

- method. 40th World Congress of the International College of Surgeons、平成 28 年 10 月 26 日、京都国際会館(京都)
- ⑤ 坂田直昭, 松崎典弥, 吉松軍平, 西口昭広, 佐藤英昭, 廣澤貴志, 大塚英郎, 水間正道, 中川 圭, 林 洋毅, 森川孝則, 元井冬彦, 内藤 剛, 明石 満, 海野倫明: 三次元組織体による血管化膵島の作成とその機能. 第 52 回日本移植学会総会、平成 28 年 10 月 1 日、グランドプリンスホテル新高輪(東京)
- ⑥ Sakata N, Motoi F, Ishida M, Fukase M, Kono M, Shimura M, Takadate T, Maeda S, Ariake K, Masuda K, Aoki T, Fukase K, Mizuma M, Ohtsuka H, Hayashi H, Nakagawa K, Morikawa T, Naitoh T, Egawa S, Unno M: Surgery for chronic pancreatitis, how to deal with total pancreatectomy with islet autotransplantation?. 第 47 回日本膵臓学会大会、平成 28 年 8 月 4 日、仙台国際センター(仙台)
- ⑦ 坂田直昭, 松崎典弥, 吉松軍平, 西口昭広, 青木 豪, 石田晶玄, 元井冬彦, 内藤 剛, 明石 満, 海野倫明: 膵島移植における血管新生の重要性と血管化膵島に対する期待. 第 71 回日本消化器外科学会総会、平成 28 年 7 月 15 日、あわぎんホール(徳島)
- ⑧ 坂田直昭, 元井冬彦, 林 洋毅, 高舘達之, 有明恭平, 前田晋平, 益田邦洋, 石田晶玄, 青木 豪, 深瀬耕二, 大塚英郎, 水間正道, 中川 圭, 森川孝則, 内藤 剛, 海野倫明: 胆管炎の移植膵島に対する影響とそのメカニズム. 第 33 回日本胆膵病態・生理研究会、平成 28 年 6 月 11 日、新大阪ワシントンホテルプラザ(大阪)
- ⑨ 坂田直昭, 吉松軍平, 土屋朗之, 深瀬正彦, 廣澤貴志, 青木 豪, 石田晶玄, 大塚英郎, 水間正道, 中川 圭, 林 洋毅, 森川孝則, 元井冬彦, 内藤 剛, 片寄 友, 江川新一, 小玉哲也, 海野倫明: 血管新生に注目した膵島移植研究. 第 15 回日本再生医療学会総会、平成 28 年 3 月 18 日、大阪国際会議場(大阪)
- ⑩ 坂田直昭, 元井冬彦, 澤田正二郎, 林 洋毅, 水間正道, 深瀬耕二, 五十嵐康宏, 中川 圭, 内藤 剛, 後藤昌史, 海野倫明: 膵全摘術+自家膵島移植症例の経過について. 第 43 回日本膵・膵島移植研究会、平成 28 年 3 月 5 日、ホテルグランヴィア広島(広島)
- ⑪ 坂田直昭, 松崎典弥, 吉松軍平, 西口昭広, 青木 豪, 石田晶玄, 元井冬彦, 内藤 剛, 片寄 友, 明石 満, 海野倫明: 細胞積層法による血管化膵島の開発. 第 43 回日本膵・膵島移植研究会、平成 28 年 3 月 4 日、ホテルグランヴィア広島(広島)
- ⑫ 坂田直昭, 元井冬彦, 林 洋毅, 吉松 軍平, 川口 桂, 益田邦洋, 青木 豪, 石田晶玄, 深瀬耕二, 水間正道, 大塚英郎, 中川 圭, 森川孝則, 内藤 剛, 海野倫明: 自家膵島移植後 5 年間良好な耐糖能を維持している膵動静脈奇形の 1 例. 第 77 回日本臨床外科学会総会、平成 27 年 11 月 27 日、福岡国際会議場(福岡)
- ⑬ Sakata N, Motoi F, Hayashi H, Yoshimatsu G, Tsuchiya H, Sawada S, Naitoh T, Katayose Y, Goto M, Unno M: Cholestatic Liver Injury after Biliary Reconstruction Impairs Transplanted Islet Viability and Function due to Oxidative Stress. the 2015 Joint Congress of the IPITA-IXA-CTS、平成 27 年 11 月 16 日、Melbourne(Australia)
- ⑭ 坂田直昭, 元井冬彦, 林 洋毅, 青木 豪, 石田晶玄, 内藤 剛, 澤田正二郎, 後藤昌史, 海野倫明: 自家膵島移植における術後胆管炎の移植膵島への影響. 第 51 回日本移植学会総会、平成 27 年 10 月 3 日、ホテル日航熊本(熊本)
- ⑮ 坂田直昭, 後藤昌史, 元井冬彦, 林 洋毅, 澤田正二郎, 中川 圭, 水間正道, 深瀬耕二, 五十嵐康弘, 廣田衛久, 岡田恭穂, 森川孝則, 吉田 寛, 内藤 剛, 片寄 友, 正宗 淳, 下瀬川徹, 片桐秀樹, 里見 進, 海野倫明: 当院で施行した膵全摘術および自家膵島移植症例の長期経過. 第 46 回日本膵臓学会大会、平成 27 年 6 月 19 日、名古屋国際会議場(名古屋)
- ⑯ 坂田直昭, 土屋朗之, 青木 豪, 石田晶玄, 益田邦洋, 岡田 良, 藪内伸一, 深瀬耕二, 大塚英郎, 水間正道, 岡田恭穂, 林 洋毅, 中川 圭, 森川孝則, 吉田 寛, 元井冬彦, 内藤 剛, 片寄 友, 江川新一, 海野倫明: 筋肉内膵島移植を成功させるための戦略細胞外基質と成長因子の有効性と超音波検査による移植膵島のモニタリング. 第 101 回日本消化器病学会総会、平成 27 年 4 月 25 日、仙台国際センター(仙台)
- ⑰ 坂田直昭, 小玉哲也, 吉松軍平, 青木 豪, 石田晶玄, 川口 桂, 益田邦洋, 藪内伸一, 深瀬耕二, 大塚英郎, 水間正道, 林 洋毅, 中川 圭, 岡田恭穂, 森川孝則, 吉田 寛, 元井冬彦, 内藤 剛, 片寄 友, 海野倫明: 膵島移植生着を評価するための画像検査-超音波検査を中心に- Imaging examination for evaluating engraftment of transplanted islets -Possibility of ultrasonography-. 第 115 回日本外科学会定期学術集会、平成 27 年 4 月 18 日、名古屋国際会議場(名古屋)
- ⑱ 坂田直昭, 土屋朗之, 青木 豪, 石田晶玄, 川口 桂, 益田邦洋, 岡田 良, 藪内伸一, 深瀬耕二, 大塚英郎, 水間正道, 岡田恭穂, 林 洋毅, 中川 圭, 森川孝

- 則, 吉田 寛, 元井冬彦, 内藤 剛, 片寄 友, 江川新一, 海野倫明: 細胞外基質と成長因子の処置により筋肉内膵島移植の移植効果は劇的に向上する. 第 14 回日本再生医療学会総会、平成 27 年 3 月 20 日、パシフィコ横浜 (横浜)
- ⑱ 坂田直昭, 小玉哲也, Sax N, 片寄 友, 海野倫明: 膵島移植における超音波検査の有用性. 第 14 回日本再生医療学会総会、平成 27 年 3 月 20 日、パシフィコ横浜 (横浜)
- ⑳ 坂田直昭, 嶋 達夫, 土屋朗之, 深瀬正彦, 青木 豪, 石田晶玄, 元井冬彦, 内藤 剛, 片寄 友, 海野倫明: 神経成長因子 Nerve growth factor は血管新生を誘導し膵島移植成績を向上させる. 第 42 回日本膵・膵島移植研究会、平成 27 年 3 月 7 日、新宿京王プラザホテル (東京)
- 21 坂田直昭, Sax Nicolas, 青木 豪, 石田晶玄, 片寄 友, 江川新一, 小玉哲也, 海野倫明: 移植膵島の生着を評価するための超音波検査研究のこれまでの足取り. 第 42 回日本膵・膵島移植研究会、平成 27 年 3 月 5 日、新宿京王プラザホテル (東京)
- 22 坂田直昭, Nicolas Sax, 吉松軍平, 土屋朗之, 嶋 達夫, 深瀬正彦, 青木 豪, 石田晶玄, 岡田恭穂, 林 洋毅, 中川 圭, 森川孝則, 吉田 寛, 元井冬彦, 内藤 剛, 片寄 友, 江川新一, 小玉哲也, 海野倫明: 造影超音波検査は移植膵島の生着/機能評価に有効である. 第 52 回日本人工臓器学会大会、平成 26 年 10 月 18 日、京王プラザホテル札幌 (札幌)
- 23 坂田直昭, Sax Nicolas, 片寄 友, 江川新一, 小玉哲也, 海野倫明: ナノバブル造影剤高周波超音波検査による移植膵島生着機能評価. 第 50 回日本移植学会総会、平成 26 年 9 月 12 日、京王プラザホテル (東京)
- 24 Sakata N, Nicolas S, Yoshimatsu G, Tsuchiya H, Hata T, Katayose Y, Egawa S, Kodama T, Unno M: Enhanced Ultrasonography using Nanobubble Contrast Agent for Islet Transplantation. 2014 World Transplant Congress、平成 26 年 7 月 29 日、San Francisco (USA)
- 25 坂田直昭, 吉松軍平, 土屋朗之, 嶋 達夫, 深瀬正彦, 元井冬彦, 内藤 剛, 片寄 友, 江川新一, 海野倫明: 筋肉内膵島移植の臨床応用に向けて. 第 69 回日本消化器外科学会総会、平成 26 年 7 月 17 日、ホテルハマツ (郡山)
- 26 坂田直昭, 後藤昌史, 元井冬彦, 片寄 友, 江川新一, 下瀬川徹, 里見 進, 海野倫明: Clinical Experiences of Islet Autotransplantation in Tohoku University. 第 45 回日本膵臓学会大会、平成 26 年 7 月 12 日、北九州国際会議場

(小倉)

[図書] (計 1 件)

- ① 坂田直昭, 海野倫明. 総合医学出版社、消化器外科学レビュー、2015、231  
[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称: 移植材料およびその調整法  
発明者: 角昭一郎、大木理恵子、坂田直昭  
権利者: 京都大学、東北大学、大木理恵子  
種類: 特許  
番号: 特願 2014-107529  
出願年月日: 2014 年 5 月 23 日  
国内外の別: 国内

名称: 人工組織及びその製造方法  
発明者: 明石 満、松崎典弥、海野倫明、坂田直昭、吉松軍平  
権利者: 大阪大学、東北大学  
種類: 特許  
番号: 特願 2014-248292  
出願年月日: 2014 年 12 月 8 日  
国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

坂田 直昭 (SAKATA NAOAKI)  
東北大学・大学病院・助教  
研究者番号: 50431565

### (2) 研究分担者

青木 豪 (AOKI TAKESHI)  
東北大学・大学病院・助教  
研究者番号: 10636955

小玉 哲也 (KODAMA TETSUYA)  
東北大学・医工学研究科・教授  
研究者番号: 40271986