

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03464

研究課題名(和文) 膵液応答架橋性を有する新規膵液瘻防止材料の開発

研究課題名(英文) Development of a new pancreatic fistula prevention material via pancreatic fluid-responsive crosslinking

研究代表者

伊藤 大知 (Ito, Taichi)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・准教授

研究者番号：50447421

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：PEG-SH(チオール化PEG)とPEG-AC(アクリレート化PEG)のマイケル付加反応を用いたハイドロゲルを開発し、3分岐PEG-SHと4分岐PEG-ACのゲルがより架橋密度が向上することを確認した。膵液瘻防止材料の重要な性能の一つは、ゲルによって膵液成分であるトリプシンやキモトリプシンなどの酵素の漏出を抑制することにある。ゲルから凍結乾燥法によって緻密なゲル網目を持つスポンジを作製したところ、膵分泌酵素であるトリプシンの透過を遮断した。特にゲル材料については、ラットCommon duct離断モデルにおいて、コントロール群と材料投与群で腹水量に低下の傾向が見られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

年々増え続ける膵臓がんの患者数は、日本で年間4万人弱、そのうち手術適用は30%程度と言われている。さらに海外での膵臓がん死亡者数は年間33万人と推計されている。外科的切除の適用拡大が望まれるが、現状では約1カ月に渡る術後管理が困難で、手術のリスクを押し上げている。この原因が、膵液瘻である。消化酵素を含む膵液が膵臓切除部の縫合部より、膵液が消化器の外の空間である腹腔に漏出すると、周囲の組織や血管を溶解し、重篤なケースは死に至る。膵臓切除術を安全に行うためには、膵液瘻防止材料が必要不可欠である。本研究では、膵液瘻防止材料の開発と、ドラッグデリバリーシステムに関する基礎的知見を得た。

研究成果の概要(英文)：We have developed a hydrogel using the Michael addition reaction of PEG-SH (thiolated polyethylene glycol) and PEG-AC (acrylated polyethylene glycol). It was confirmed that the 3-branched PEG-SH and 4-branched PEG-AC gels have a higher crosslink density. One of the important performances of pancreatic fistula-preventing material is to suppress leakage of enzymes such as trypsin and chymotrypsin, which are contained in pancreatic juice. In addition to the injectable gel, a PEG-SH / PEG-AC gel was lyophilized to produce a sponge with a dense gel network, which blocked permeation of the pancreatic secretory trypsin. We administrated the hydrogel into a rat common duct transection model, the volume of ascites in the gel group tended to decrease compared to that in the control group.

研究分野：医用化学工学

キーワード：医用化学工学 バイオマテリアル 膵臓がん ハイドロゲル 膵液

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

年々増え続ける膵臓がんの患者数は、日本で年間 4 万人弱、そのうち手術適用は 30% 程度と言われている。膵臓の切離後の術後管理は患者、医療従事者双方に大きな負担を強いるものであり、その最大の原因が膵液瘻である。膵液瘻とは、膵臓の縫合部から腹腔内へ膵液が漏出することを指す。漏出した膵液中に豊富に含まれるタンパク質分解酵素(膵プロテアーゼ)は腹腔内臓器や血管を傷害し、腹腔内出血や敗血症、急性腹膜炎をはじめとする重篤な術後合併症を引き起こす(図 1)。膵液瘻の発症率は 30% 程度と非常に高確率であり、その結果患者が死亡することもあるため、膵液瘻発症の有無が膵臓外科手術の成否に大きく関わる。そのため、これまで膵液瘻防止のための様々な対策が取られてきた。

膵液瘻防止策のひとつが、医療材料による膵縫合部のシーリングである。シーリングにより膵液の漏出を抑制することで、膵液瘻防止の実現を試みた報告が多数存在する。フィブリン糊やネオプレン、シアノアクリレートなど、様々な材料が膵縫合部へ投与されてきたが、十分な膵液瘻防止効果を得るには至っていない。我々は新しい材料開発のアプローチとして、膵液の pH は体液では珍しいアルカリ性であることに着目し、膵液応答架橋性ハイドロゲルが有効であると考えた。そこで pH が高いほど反応速度が増加するマイケル付加反応を利用した膵液瘻防止材料の開発を試みる。

さらに、臨床では膵液瘻防止に有効であるとされる薬剤の持続的な静脈投与が行われている。用いられる薬剤の種類としては、プロテアーゼ阻害剤や膵液分泌阻害薬、抗菌薬などが挙げられる。特にプロテアーゼ阻害剤は膵液瘻の主な原因と考えられている膵プロテアーゼに対する阻害効果を持つことから、その膵液瘻防止効果が期待されている。

2. 研究の目的

本研究では、材料内の物質拡散挙動に着目した新たな膵液瘻防止材料の開発を行う。膵液瘻を防止するために、(1)マイケル付加反応を架橋反応として利用し、(2)シーリング材料による膵液の漏出防止および膵プロテアーゼの腹腔内への拡散防止と、(3)膵液漏出部位局所における持続的なプロテアーゼ阻害剤の送達の実現を目標とする。以上 3 点を達成するために、緻密な架橋構造を持つ生分解性ハイドロゲルを開発し、その膵液瘻防止材料としてのアプリケーションを目指す。

3. 研究の方法

材料作製には多分岐かつ低分子量のポリエチレングリコール(PEG)を用いた。各末端がチオール基で修飾された 3 分岐 PEG(PEG-SH)とアクリル基で修飾された 4 分岐 PEG(PEG-AC)をそれぞれ pH7.4、150 mM のリン酸緩衝生理食塩水(PBS)中に溶解し、それらを混合することで生分解性高架橋密度 PEG ハイドロゲルを得た(図 2)。

材料内部での物質拡散挙動をより詳細に調べるために、PEG ハイドロゲルを凍結乾燥したスポンジも作成した。PEG スポンジは膜状であるため拡散試験用のチャンバーにセットしやすいほか、水に浸漬することで復水しゲルに戻ることから、ゲルの物質拡散制御性能の評価に使用可能である。拡散試験は、PEG スポンジを 2 つの拡散チャンバーで挟んで行った。カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム(CCSS)($M_w = 364$)、ピタミン B₁₂($M_w = 1355$)、ローダミン修飾ライソザイム($M_w = 14000$)を水または PBS 中に溶解した各水溶液を Feed チャンバー内に、拡散物質未溶解の水または PBS を

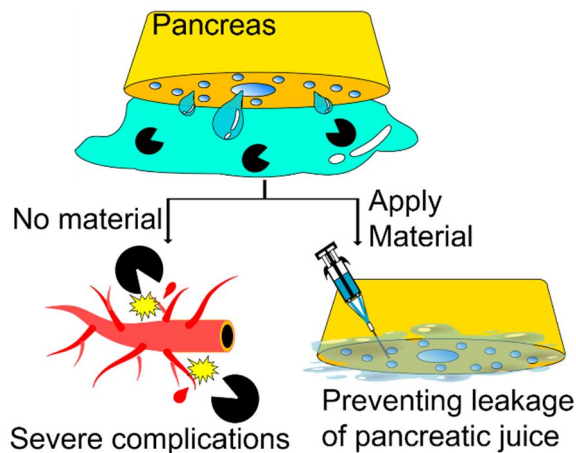


図 1. 本研究のコンセプト図

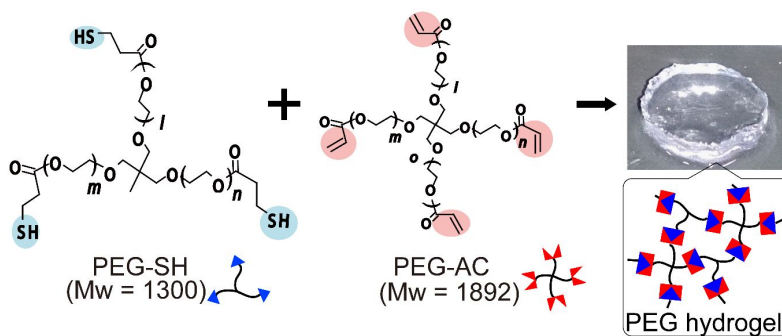


図 2. 3 分岐 PEG(PEG-SH)とアクリル基で修飾された PEG(PEG-SH)とアクリル基で修飾された 4 分岐 PEG(PEG-AC)の分子構造と、形成されたハイドロゲルの外観

Permeate チャンバーに入れ、1週間にわたり拡散制御性能の評価を行った。

さらに、PEG-SH、PEG-AC 各水溶液中にプロテアーゼ阻害剤を溶解し、各水溶液を混合することで、プロテアーゼ阻害剤封入 PEG ハイドロゲルを作製した。さらにそれらをスポンジ化し、プロテアーゼ封入 PEG スポンジの作製も行った。封入するプロテアーゼ阻害剤は、膵炎および膵液瘻治療に用いられるガベキサートメシル酸塩(GM, $M_w = 417$)、ナファモスタットメシル酸塩(NM, $M_w = 539$)、ウリナスタチン(UT, $M_w = 67000$)の3種類を使用した。PBS 中にこれらの薬物担持ゲルまたはスポンジを浸漬し、その薬物徐放挙動に関する検討を行った。

最後に、ラットの膵管(common duct)を離断することで動物膵液瘻モデルを作製し、これに対して *in situ* で PEG ハイドロゲルを投与した。膵管離断部位の PEG ハイドロゲルを用いたシーリングによる膵液瘻防止効果を評価した。具体的には、腹腔の様子を観察や生存曲線、腹水量の比較により膵液瘻防止効果を検討した。

4. 研究成果

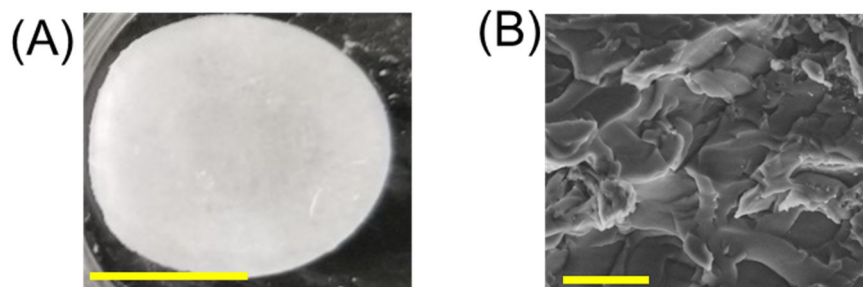


図3. (A)PEG スポンジの外観. (B) PEG スポンジ断面の SEM 像($\times 1000$).スケールバーは(A)で 5 mm、(B)で 20 μm .

図3(A)に PEG スポンジの外観を示した。均一な外観をしており、凍結乾燥により PEG スポンジの作製に成功した。また、これらの内部構造を観察するため、PEG スポンジの離断面を走査型電子顕微鏡(SEM)により観察した(図3(B))。1000 倍の倍率で観察を行ったが、目立った孔は観察されず、低分子量かつ多分岐の PEG 同士の架橋による緻密な網目構造の形成が示唆された。作製された PEG スポンジを用いて、拡散試験を行った。

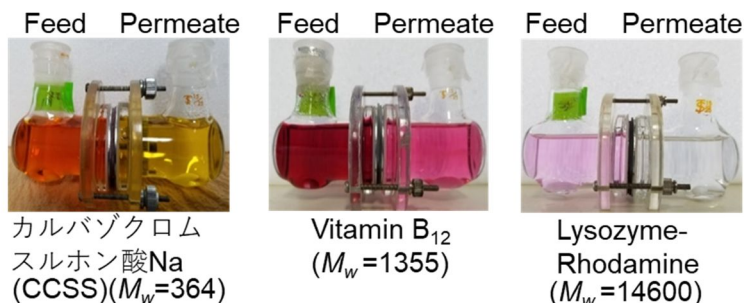


図4. 拡散試験開始7日目の様子。

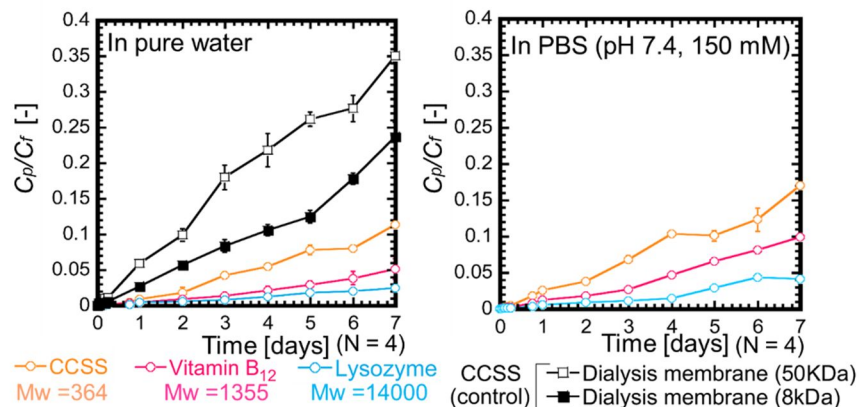


図5. PEG スポンジを用いた拡散試験の結果。

図4に拡散試験開始後7日での Feed、Permeate 両チャンバーの様子を溶質ごとに示した。PEG スポンジは向かい合った2つのチャンバーに挟まれており、それを通して Feed チャンバーから Permeate チャンバーに各溶質が拡散していることが分かる。図5は、Feed チャンバー内

の溶質濃度を C_f 、Permeate チャンバー内の溶質濃度を C_p とし、その比の経時変化を示したものである。溶媒が純水の場合のみ、PEG スポンジに対する比較対象として分画分子量 50 または 8 kDa の透析膜の拡散試験を、CCSS を溶質に用いて行った。拡散試験の結果から、本研究で作製された PEG スポンジは比較対象の透析膜と比較して優れた物質拡散制御効果を持つことが明らかとなった。さらに、溶質の分子量依存性に物質拡散を制御可能であることが分かり、特に膵プロテアーゼに近い分子量を持つライソザイムの拡散を効果的に防止していることが分かった。したがって、復水した PEG スポンジ(PEG ハイドロゲル)は、内部の密な架橋構造により膵プロテアーゼの拡散を防止することで、膵液瘻防止効果を持つことが期待された。

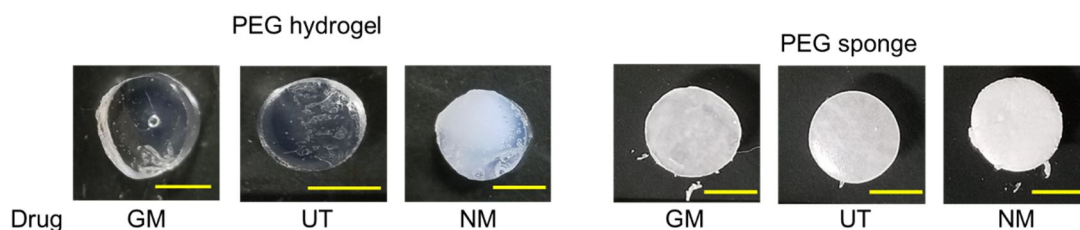


図 6. 薬物封入 PEG ハイドロゲル、PEG スポンジの外観. スケールバーは 5mm.

続いて図 6 に、プロテアーゼ阻害剤封入後の PEG ハイドロゲルと PEG スポンジの外観を示した。いずれの条件においてもプロテアーゼ阻害剤封入 PEG ハイドロゲルを作製することに成功し、それらを凍結乾燥することでプロテアーゼ阻害剤封入 PEG スポンジを作製することにも成功した。図 6 に示したように、NM を封入した PEG ハイドロゲルは白濁した。これは、PEG の溶媒である PBS 中のリン酸と NM がリン酸塩を形成したためであると考えられる。

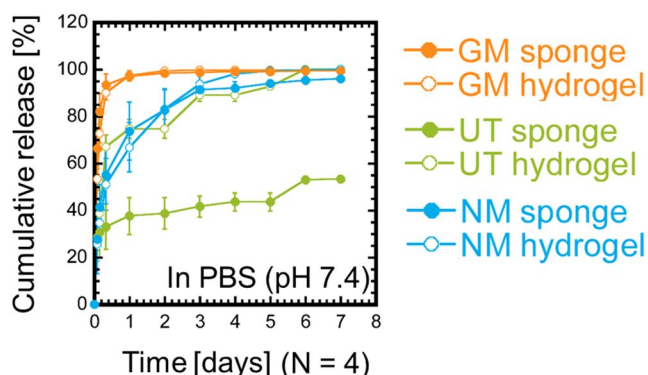


図 7. PBS 中における PEG ハイドロゲルと PEG スポンジからの薬物徐放試験の結果.

図 7 にプロテアーゼ阻害剤を封入した PEG ハイドロゲルまたはスポンジの薬物徐放試験の結果を示した。生体の環境に近い条件である PBS 中でのゲルまたはスポンジの浸漬により、プロテアーゼ阻害剤の 1 週間以上の徐放が可能であることが示された。膵縫合部位と大網の癒着は 4 日程度で完成し、縫合部の再生が完了するとされている。そのため、今回は最低 4 日間の徐放期間を目指していたが、その目標を達成することができた。UT は分子量が 67,000 と高いため、PEG ハイドロゲルまたはスポンジ中の緻密な架橋構造により拡散を制御された結果、持続的な徐放が実現されたと考えられる。NM は GM と同程度の分子量にもかかわらず 4 日程度の徐放に成功した。これは、図 6 で示したように NM がゲル中でリン酸塩を形成したことが関係していると考えられる。すなわち、NM リン酸塩が材料中の架橋構造中を拡散できず材料内部にとどまり、徐々にリン酸塩から NM が溶解していったことで徐放に成功したと考えられる(図 8)。

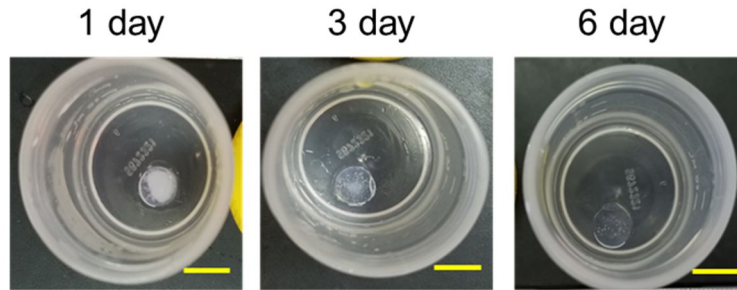


図8. NM PEG ハイドロゲルからの NM 徐放の様子. スケールバーは 5 mm.

PEG ハイドロゲルおよび PEG スポンジは PBS 中にいずれも 3 週間にわたり残存し、その後完全に分解した。この結果から、高架橋密度 PEG ハイドロゲルおよび PEG スポンジの生分解性が示された。また、高架橋密度であるがゆえに 10 日間はほぼ膨潤度は変化しておらず、部分的なゲルの崩壊なども見られなかった。このことから、PEG ハイドロゲルまたは PEG スポンジは架橋構造が密な状態を 10 日間保持可能であると考えられる。この緻密な架橋構造の維持が、UT や NM リン酸塩の材料内部での保持、もしくは物質拡散制御による持続的な薬物徐放に寄与した可能性が示唆された。

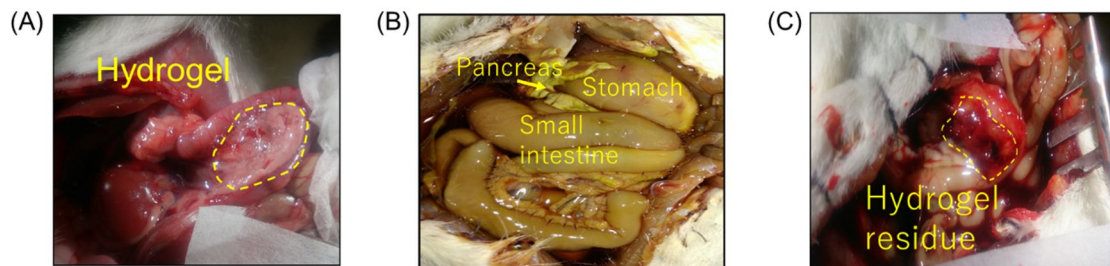


図9. ラット膵液瘻モデルを用いた膵液瘻防止実験の様子. (A)手術当日のラット膵液瘻モデルへの PEG ハイドロゲル投与、(B)術後 1 日でのハイドロゲル未投与群の腹腔内の様子. (C)術後 2 日でのハイドロゲル投与群の腹腔内の様子.

最後に、ラット膵管離断部のシーリングによる PEG ハイドロゲルの膵液瘻防止効果に関する検討を行った。図 9 (A)にラット膵液瘻モデルへの PEG ハイドロゲル *in situ* 投与の様子を示した。PEG ハイドロゲルは膵管離断部を覆うように投与された。図 9 (B)に PEG ハイドロゲル未投与ラットの術後 1 日での腹腔内の様子を示した。感染症の合併が疑われ、腹腔内組織が膵液とともに漏出した胆汁により黄色く染まり、膵臓をはじめ腹腔内臓器が壊死していた。図 9 (C)に PEG ハイドロゲル投与ラットの腹腔内の様子を示した。こちらは腹腔内の組織の状態は良好であった。

PEG ハイドロゲル投与ラットと未投与ラットの生存曲線の比較を行った結果、PEG ハイドロゲル投与ラットでは、未投与のラットと比較して高い生存率を示した。さらに、ラットの腹水量の 2 群間での比較を行った。その結果、PEG ハイドロゲル投与群では腹水量が減少した。したがって、膵管離断部のシーリングにより、膵液の漏出量を低減した可能性が示唆された。

以上の結果から、生分解性高架橋密度 PEG ハイドロゲルによる膵管離断部のシーリングは膵液の漏出を抑制可能であることが示唆され、有効な膵液瘻防止材料として期待がもてる結果となった。今後、ラット膵液瘻モデルに投与したゲル内部に拡散したプロテアーゼ量の定量により、高架橋密度 PEG ハイドロゲルの *in vivo* におけるプロテアーゼ拡散防止効果の検討や、薬物封入 PEG ハイドロゲルおよび PEG スポンジからのプロテアーゼ阻害剤徐放による膵液瘻防止効果の *in vivo* における検討を行うことで、膵液瘻防止材料としてのさらなる性能向上が期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Megumu Sakoda, Makoto Kaneko, Seiichi Ohta, Pan Qi, Shigetoshi Ichimura, Yutaka Yatomi, and Taichi Ito	4. 巻 19(8)
2. 論文標題 An Injectable Hemostat Composed of a Polyphosphate-Conjugated Hyaluronan Hydrogel	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 3280-3290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI:10.1021/acs.biomac.8b00588	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 Pan Qi, Shinsuke Ohba, Yuichi Hara, Masaya Fuke, Takayuki Ogawa, Seiichi Ohta, Taichi Ito	4. 巻 189
2. 論文標題 Fabrication of calcium phosphate-loaded carboxymethyl cellulose non-woven sheets for bone regeneration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Carbohydrate Polymers	6. 最初と最後の頁 322-330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI:10.1016/j.carbpol.2018.02.050	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 Yuki Amano, Pan Qi, Yoshiyuki Nakagawa, Katsuhisa Kirita, Seiichi Ohta, and Taichi Ito	4. 巻 4(9)
2. 論文標題 Prevention of peritoneal adhesions by ferric ion-crosslinked hydrogels of hyaluronic acid modified with iminodiacetic acid	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS Biomaterials Science and Engineering	6. 最初と最後の頁 3405-3412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1021/acsbiomaterials.8b00456	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 Yuki Amano, Yoshiyuki Nakagawa, Seiichi Ohta and Taichi Ito	4. 巻 137(14)
2. 論文標題 Ion-responsive fluorescence resonance energy transfer between grafted polyacrylic acid arms of star block copolymers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Polymer	6. 最初と最後の頁 169-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI:10.1016/j.polymer.2018.01.010	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 Seiichi Ohta, Shota Hiramoto, Yuki Amano, Shigenobu Emoto, Hironori Yamaguchi, Hironori Ishigami, Joji Kitayama, and Taichi Ito	4. 巻 14
2. 論文標題 Intraperitoneal delivery of cisplatin via a hyaluronan-based nanogel/in situ crosslinkable hydrogel hybrid system for peritoneal dissemination of gastric cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 3105-3113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.7b00349	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 Yoshiyuki Nakagawa, Seiichi Ohta, Akira Sugahara, Masashi Okubo, Atsuo Yamada, and Taichi Ito	4. 巻 50
2. 論文標題 In Vivo Redox-Responsive Sol-Gel/Gel-Sol Transition of Star Block Copolymer Solution Based on Ionic Cross-Linking	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Macromolecules	6. 最初と最後の頁 5539-5548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI:10.1021/acs.macromol.7b01020	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 Ito K, Kawaguchi Y, Sakamoto Y, Arita J, Hasegawa K, Kokudo N.	4. 巻 35
2. 論文標題 Predictors of Postoperative Non-Chylous Massive Discharge after Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Digestive Surgery	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000479341.	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 伊藤 大知	4. 巻 17
2. 論文標題 薬物徐放ゲルのニーズ-要求特性と応用例	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 MATERIALSTAGE	6. 最初と最後の頁 40-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Kentō Mitsuhashi, Rihito Nagata, Seiichi Ohta, Junichi Arita, Kiyoshi Hasegawa, Taichi Ito
2. 発表標題 Development and application of in situ crosslinking poly ethylene glycol hydrogel for prevention of pancreatic fistula
3. 学会等名 Biomaterials International 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Pan Qi, Shinsuke Ohba, Yuichi Hara, Masaya Fuke, Takayuki Ogawa, Seiichi Ohta, Taichi Ito
2. 発表標題 Bone regeneration facilitated by calcium phosphate-loaded carboxymethyl cellulose non-woven sheets
3. 学会等名 Biomaterials International 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中野剛志・太田誠一・伊藤大知
2. 発表標題 ポリロタキサン/ゼラチンからなる伸縮性を有した新規in situ架橋ハイドロゲルの開発
3. 学会等名 化学工学会室蘭大会 2018 (3支部合同大会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Taichi Ito, Yoshiyuki Nakagawa, Seiichi Ohta, Makoto Nakamura
2. 発表標題 3D Inkjet Printing of Ionically Cross-linked Star Block Copolymer Hydrogels
3. 学会等名 5th TERMIS World Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuichiro Oki, Seiichi Ohta, Shinsuke Ohba, and Taichi Ito
2. 発表標題 Osteogenic differentiation induced by in situ conjugation of BMP-2 mimetic peptide to microcapsule
3. 学会等名 NCRM-NICHE, Shibaura Institute of Technology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大木悠一朗・太田誠一・大庭伸介・伊藤大知
2. 発表標題 マイクロカプセル培養下での生理活性ペプチドのin situ conjugation
3. 学会等名 40回日本バイオマテリアル学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 天野由貴・戚幡・中川慶之・切田勝久・太田誠一・伊藤大知
2. 発表標題 イミノ二酢酸修飾ヒアルロン酸鉄イオン架橋ハイドロゲルによる腹膜癒着防止効果の検討
3. 学会等名 東京大学医学部附属病院先端医療シーズフォーラム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤大知
2. 発表標題 バイオマテリアルを用いた再生医療 -injectableゲル材料・シート材料の応用-
3. 学会等名 日本医工学治療学会第35回学術大会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大木悠一朗・太田誠一・上平正道・伊藤大知
2. 発表標題 エレクトロスプレー法による細胞封入アルギン酸カプセルのモルフォロジー制御と細胞機能評価
3. 学会等名 化学工学会 第84年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大木悠一朗・太田誠一・大庭伸介・伊藤大知
2. 発表標題 Dynamic Control of ECM by In Situ Conjugation of Bioactive Peptides in Capsule Culture
3. 学会等名 第84年会 日中化工シンポジウム(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三橋健斗・長田梨比人・太田誠一・有田淳一・長谷川潔・伊藤大知
2. 発表標題 腓液瘻防止を目指したポリエチレングリコールin situ 架橋ゲルの開発
3. 学会等名 化学工学会 第83年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shota Hiramoto, Seiichi Ohta, Yuki Amano, Shigenobu Emoto, Hironori Yamaguchi, Hironori Ishigami, Joji Kitayama, Taichi Ito
2. 発表標題 Intraperitoneal delivery of cisplatin via hyaluronan-based nanogel/in situ cross-linkable hydrogel hybrid system for peritoneal dissemination of gastric cancer
3. 学会等名 The 14th US-Japan symposium on drug delivery systems(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 太田誠一・平本翔大・天野由貴・江本成伸・山口博紀・石神浩徳・北山丈二・伊藤大知
2. 発表標題 腹膜播種治療のためのヒアルロン酸ナノゲル/in situ架橋ゲルハイブリッドの開発
3. 学会等名 化学工学会 第49回秋季大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中川慶之・太田誠一・伊藤大知
2. 発表標題 酸化還元応答性鉄イオン架橋スターブロックコポリマーゲルの開発
3. 学会等名 化学工学会東京大会2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 迫田龍・太田誠一・伊藤大知
2. 発表標題 抗線溶薬封入ヒアルロン酸ゲルのプラスミン阻害による抗線溶効果の検討
3. 学会等名 化学工学会東京大会2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Arita J, Sakamoto Y, Akamatsu N, Kaneko J, Hasegawa K, Kokudo N
2. 発表標題 Postoperative complication after pancreatoduodenectomy with artery-first approach
3. 学会等名 第25回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2017)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 伊藤大知	4. 発行年 2018年
2. 出版社 (株)エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 864
3. 書名 刺激応答性高分子ハンドブック 第6章 その他の応答 第3節 癒着防止用インジェクタブルゲル	

1. 著者名 伊藤大知	4. 発行年 2019年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 608
3. 書名 次世代のポリマー・高分子開発, 新しい用途展開と将来展望 - 生分解, 自己修復, 生物模倣, 刺激応答, 超分子, 医療用途など - 第7章 「医療用高分子・ポリマーの設計, その応用と可能性 第1節 スターブロックコポリマーを用いたinjectable医用ハイドロゲル材料の開発」	

1. 著者名 伊藤大知	4. 発行年 2019年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 420
3. 書名 再生医療の開発戦略と最新研究事例集 第3章 「再生医療用足場材料に期待される素材の研究と製品化 第4節 ハイドロゲルの再生医療用足場材料への応用」	

1. 著者名 伊藤大知	4. 発行年 2017年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 465
3. 書名 生体吸収性材料の開発と安全性評価 内視鏡手術に有望な吸収性止血材の材料とその評価	

1. 著者名 Vincenzo Piemonte (Editor), Angelo Basile (Editor), Taichi Ito (Editor), Luigi Marrelli (Editor)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Wiley	5. 総ページ数 256
3. 書名 Biomedical Engineering Challenges: A Chemical Engineering Insight	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>伊藤研究室ホームページ http://www.cdbim.m.u-tokyo.ac.jp/itolab/publications.html 東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター医療材料・機器工学部門 http://www.cdbim.m.u-tokyo.ac.jp/itolab/index.html</p>
--

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	酒井 康行 (Sakai Yasuyuki) (00235128)	東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・教授 (12601)	
研究分担者	長谷川 潔 (Hasegawa Kiyoshi) (20292906)	東京大学・医学部附属病院・教授 (12601)	
研究分担者	浦野 泰照 (Urano Yasuteru) (20292956)	東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・教授 (12601)	

