

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23360374

研究課題名(和文)セルフリーデバイスの開発と体内バイオプロセスに基づくもう一つの再生医療技術の確立

研究課題名(英文)Development of completely autologous aortic valves by a novel concept of regenerative medicine

研究代表者

中山 泰秀 (NAKAYAMA, Yasuhide)

独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：50250262

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円、(間接経費) 4,230,000円

研究成果の概要(和文)：組織工学技術は循環器移植物の開発に将来重要な役割を果たすであろう。生体外での組織工学による組織体開発のための多くの研究は、足場材料、細胞培養、培養環境に主眼が置かれている。一方、実際の再生医療として、本研究はセルフリーデバイスの開発を行った。完全に自己組織からなる生体内組織工学的組織体には人工物を含まず、生体内組織形成術に基づく。組織形成は設計工学や光工学的なアプローチで促進され、生体適合性は材料設計によって得られた。また、3Dプリンターを用いたデバイスによって弁葉組織体を作製して、生体外機能耐久性評価を行った後、ヤギに移植し、臨床応用の可能性を得た。

研究成果の概要(英文)：Tissue-engineering techniques may play a prominent role in the future development of cardiovascular replacements. Research designed to create in vitro tissue-engineered tissues has focused on the scaffold materials, culturing of cells, and its condition. As a feasible, regenerative medicine approach, this study developed cell-free devices for the preparation of completely autologous in vivo tissue-engineered cardiovascular tissues without any artificial scaffolds by using of in-body tissue architecture technology. The tissue formation process was enhanced successfully by design or photo engineering approaches. The biocompatibility was obtained by material engineering approach. We used a 3D printer to produce cell-free devices. The clinical feasibility of the valve-shaped tissues obtained from the devices was evaluated by their implanting in goats after evaluating their function and durability in vitro.

研究分野：工学

科研費の分科・細目：生物機能・バイオプロセス

キーワード：再生医療 生体内組織形成 バイオリアクター バイオプロセス バイオバルブ バイオチューブ セルフリーデバイス 体内組織工学

1. 研究開始当初の背景

疾患や外傷などによって機能が失われた臓器や組織を修復・回復する再生医療が、これまでの同種臓器移植・人工臓器移植に続く新たな治療の可能性を広げるものとして注目されている。現在一部で実用化されている再生医療は、その大半が培養細胞を主役とし、細胞接着の足場となるスキャホールド材と細胞成長因子を含む培養条件の3者が生体外で組み合わせられた生体外組織工学に基づいており、様々な代用組織を生体外で作製することを可能にしてきた。

細胞としては、古くから自家培養細胞が用いられてきたが、供給に限界があるため、近年では幹細胞が多用され、最近ではES細胞やiPS細胞などの多能性幹細胞に多大な夢が託されている。これらの細胞はほぼ無限の可能性を秘めている反面、現時点では人為的な制御はまだ完全ではなく、がん化を含む安全性や確実性など解決すべき課題も多い。さらにこれらの方法では、組織作製には膨大な時間と費用を要する上に、安全性確保のために特殊な施設・設備が必須であるため、幅広く一般の臨床現場へ普及させる事は非現実的である。

本研究で開発標的とする血管と心臓弁に関する臨床の現状について述べる。高齢化の進行や欧米的な食生活の普及により、すさまじい勢いで動脈硬化性疾患が増加している。慢性閉塞性動脈硬化症患者は、この10年間に約2倍に増加し、推計で60万人を超えているといわれている。これらの閉塞性疾患に対する再建術では、口径5mm以下の場合、人工血管を用いることが出来ないため、患肢を切断するにいたる症例が年間1万件を超えている。小口径代用血管に関しては人工材料からなる人工血管の開発技術は既に限界に達しており、再生医療がブレイクスルーとなる可能性を有している。

一方、心臓弁膜症に対する外科的治療は古くから行われており、様々な人工機械弁、異種生体弁(ブタやウシ由来)同種凍結生体弁(ホモグラフト)などが臨床応用されている。現在用いられているこれらの代用弁は完成度の高いものであるが、それぞれ長所・短所を持つ。例えば、耐久性に優れた機械弁は血栓性が高いため、生涯にわたって抗凝固剤を服用し続ける必要がある(出産に対する制限)。また、ホルマリン固定処理等によって作製された異種生体弁は耐久性の限界や石灰化があり、近年増加している成長期にある小児への適用には限界がある。また、双方で代用弁周囲に度々形成される過剰肉芽形成により弁機能不全に陥る危険がある。加えて感染性心内膜炎などの疾患に理想的な感染抵抗力を持つホモグラフトは深刻なドナー不足である。従って、心臓代用弁に関しても再生医療技術を用いて、自家結合組織からなる移植臓器が作成できれば理想的なグラフトとなる。この様に心臓血管代用臓器に対

するニーズは非常に高い。これらの疾患に対する理想的な代用組織・臓器移植について考えをおよぼすと、他人からの移植に抵抗感の強い日本人にとっては、やはり理想は自己組織・臓器を用いた自家移植である。しかし供給に限界があるため、自家組織移植体を有効かつ安全に作製するためのデバイスの開発並びにバイオプロセスの構築は急務であると考えられる。

生体内では有害菌が高度に制御されており、栄養や酸素などの必須生存因子の供給が常時具備されているため、当然ながら理想的な培養環境といえる。一方生体には、本来様々な治癒能力が備わっており、損傷時に必要に応じて再生あるいは共生能力を発揮する。そこで我々の研究グループでは、特別な施設におけるごく一部の患者だけでなく、幅広い施設で誰しものが平等に受けられる医療技術の実現をめざして、もう一つの再生医療への取り組みとして、生体が有する治癒能力を最大限に引き出して利用する、生体内バイオプロセスを利用する「生体内組織形成術」(in body tissue architecture technology)を世界に先駆けて提唱している。その実現のためには組織体を形作る鋳型となるセルフリーデバイスが必要となる。生体内組織形成術によると、一般に立体構造物を体内に埋入すると、その周囲に集積した線維芽細胞によってコラーゲンが産生され、構造物の外部形状を寸分違わず内部構造に転写した結合組織体が形成されるカプセル化が起こる。

本法は、患者自身の体内で、自己組織のみからなる自分自身への移植体を短期間に作製できる自己完結型の医療技術である。これは、人工臓器、移植臓器、*invitro*組織工学的再生臓器に続く、第4の臓器を提供できる。デバイス一つ有れば既存の治療設備のある病院であれば、最先端再生医療手術を行うことができる。従って、理想的な自家移植を可能とする再生医療技術を早期に広く社会に普及させることが可能である。

2. 研究の目的

不足している自家移植組織(オートグラフト)・同種移植組織(ホモグラフト)に取って代わり、成長期の小児にも適用できる可能性のある自家組織体を開発するために、現在試作段階のセルフリーデバイスを工学的アプローチによって完成させる。具体的な標的組織体として、バイオチューブと名付けた毛細血管などの超小口径管から、大動脈などの大口径管を含む管状構造体、さらにバイオバルブと名付けた心臓弁などの三次元構造体などの開発をめざす。これら循環系領域での基盤構築によって、類似する形状依存型組織体(神経、食道、尿管、膀胱)からなる消化系など他領域の開発への波及効果が予想される。

これまでの予備的な検討から、管状組織体であるバイオチューブ代用血管においては、

移植後3ヶ月でほぼ完全な自己化の獲得と、3年以上にわたる良好な開存性と耐久性が確認できている。

さらに複雑な三次元構造体であるバイオバルブ心臓代用弁においては、3ヶ月の動物移植観察期間内において弁機能の維持が得られ、臨床応用の可能性が示唆されている。

本研究では、工学的(デザイン工学、光工学、細胞生物学、マテリアル工学)技術を駆使して機能性と信頼性の高いセルフフリーデバイスを開発し、組織体の完成度さらに成熟度を飛躍的に向上させ、生体内をバイオリアクターとする革新的バイオプロセスである「生体内組織形成術」に基づく再生医療基盤の構築をめざす。

3. 研究の方法

(1) セルフフリーデバイスの基盤技術の開発

血管組織体、弁葉組織体ともに動物移植実験によって良好な成績が得られているものの、それぞれの組織体を形成させるための基材は未熟であり、必ずしも満足できる完成度は得られていない。今後、本生体内バイオプロセスを一般医療として確立させていくためには組織体を確実に作製するためのプレイクスルーとなる技術革新が必要と考え、以下の様に工学的に要素分割して、基盤技術の開発を計画した。

1 デザイン工学的な組織形成能制御

従来の生体内バイオプロセスでは、形成される組織体の壁厚は0.1mm程度と薄く、動脈に対する耐圧性を有するものの操作性に劣っていた。そこで、デバイス形状の設計を抜本的に見直し、バイオリアクターの作動原理を多角的に同時進行させることで、同一期間内に飛躍的に壁を増強できる組織形成の促進技術に取り組んだ。

これまでに主材の周囲に副材を一体化させたデバイスを予備的に作製したとこと、壁厚を約10倍に高めることに成功した。さらに、副材の積層化の検討を始めており、更なる壁厚の増強も可能と考えられ、組織体の取り扱いならびに移植吻合操作をストレスフリーで行うことが可能になると大いに期待された。

2 光工学的な組織機能化制御

アンチエイジングなどの分野において、体外からの紫外光照射によって皮下組織内でコラーゲンが分解されることで皺が生成するなど老化の機構が報告されている。一方我々は、体内への直接光照射によって皮下組織が弾性線維であるエラスチンを産生し、血管新生を促進することを見いだしている。従来の生体内バイオプロセスで得られる組織体の主構成成分はコラーゲンと線維芽細胞であったが、バイオプロセスに光刺激を併用することで、エラスチンを加えることが可能となり、生体組織と類似の組織成分を構成で

きると考えられる。これまで受動的であったバイオプロセスを人為的に操作することが可能となり、細胞外マトリックスの作り分けの実現をめざした。そのために、光照射波長や照射条件(点灯時間、間隔)を最適化させ、形成組織の機能化に取り組んだ。

3 マテリアル工学的な生体適合化制御

循環器系移植組織体を生体内で機能不全に陥らせる最大の原因は血栓形成である。我々はこれまでの一連の人工臓器開発において、血液適合性材料の有効性を実証してきた。しかし、これまでは人工材料を対象としてきたため、生体組織に対しては設計概念を大きく変更する必要がある。そこで、組織に損傷を与えないために水溶液で処理でき、さらに血液中で剥がれず機能できる感温性表面修飾剤の開発を進めた。

(2) セルフフリーデバイスの完成系の開発

1 デバイス作製技術

デバイスの作製は、3D切削加工機によって金型を作り、シリコンを流し込むことを反復して行う従来の2次生産法に加えて、3Dプリンターによって3D-CAD製図に基づく直接大量作製による1次生産法を新たに開発した。いずれの装置とも現有しており、先の基盤技術開発の際の基材作製にも活用する。得られたデバイスを用いて動物種、部位による組織形成の違いを調べ、体内をバイオリアクターとして利用する最適条件を求める。

さらに、心臓弁など内部に複雑な3次元形状を有する場合には外周にできた結合組織体から内部に埋め込まれた基材を取り除くことが困難である。そこで、結合組織体の内部から基材を分解しながら取出せることができる組立式心臓弁作製用基材の作製も検討する。

(3) 生体外機能の評価

1 流体回路

これまでに生体組織体の機能評価を行うために図に示す生体の生理条件を模擬できる拍動流回路を設計した。ハイスピードカメラによって心臓弁の開閉状態の観察を行った。同時に培養環境下において耐久性試験も行った。また、以前の研究で結合組織体の力学的反復刺激によってコラーゲンの配向化を認めていることから、同回路を用いて、得られた結合組織体に拍動流負荷を与え、生体外での細胞外マトリックス成分の配向化による成熟化にも取り組む。

2 マイクロメカニクス測定

走査型触覚顕微鏡(Scanning Haptic Microscope)を用いると生体組織内の細胞外マトリックスの分布を液中で容易に非侵襲的にマイクロメカニクス測定することが観可能である。本研究で開発する組織体の成熟度の評価に利用した。

(4) 動物移植実験によるバイオプロセスの

有効性の評価

これまでに開発が試みられた生体外で作製された人工組織体による生体代用弁では、動物への移植前には良好な弁葉が形成されていても、移植後にこれらは徐々に退縮し、いずれは消失してしまう可能性が示されている。さらに異種生体弁では石灰化を生じ、機能不全となる可能性が指摘されている。今回の生体内組織工学弁においてもこの現象に関しては細心の検証は不可欠である。そこで、上記の機能評価を行った上で、動物の移植実験モデルを開発し、長期にわたる機能評価によって有効性を調べた。移植対象としてこれまでの予備的実験において実績のあるビーグル犬の肺動脈弁とヤギの大動脈弁への移植を行った。さらに成長速度の早いブタを用いて移植物の形状追従性についても調べた。

一方、管状組織体に関しては、内径 1mm の小口径（ラット腹部大動脈）から 3mm の中口径（ウサギ頸動脈）、10mm の大口径（ビーグル腹部大動脈）に対して置換術を行うことで、少なくとも 1 年の経過観察を行い、先も含めて生じた問題点をデバイス設計に反映させ、生体内バイオプロセスの完成度を高めた。

4. 研究成果

生体内環境をバイオリアクターとして用いて、自家細胞とマトリックス成分から、移植用組織体を自在に設計・誘導・再生するという全く新しい着想に基づいて、細胞を一切用いない、もう一つの再生医療の実現をめざし、バイオプロセスである「生体内組織形成術」を確立することを目的として、人工鋳型「セルフフリーデバイス」の開発を中心に取り組んだ。具体的に以下に示す。

1) デザイン工学的な組織形成能制御

従来の生体内バイオプロセスを見直し、形成される組織体の壁厚を増強できる組織形成の促進化技術の開発を行い、移植操作性を向上できた。

2) 光工学的な組織機能化制御

従来の生体内バイオプロセスで得られる組織体の主構成成分はコラーゲンと線維芽細胞であったが、バイオプロセスに光刺激を併用することで、エラスチンを加えることが可能となり、生体組織と類似の組織成分を構成可能とした。これまで受動的であったバイオプロセスを人為的に操作することが可能となり、細胞外マトリックスの作り分けの実現の可能性を得た。

3) マテリアル工学的な生体適合化制御

組織に損傷を与えないために水溶液で処理でき、さらに血液中で剥がれず機能できる感温性表面修飾剤の開発を行った。

4) デバイスの作製

3D 切削加工機によって金型を作り、シリコンを流し込むことを反復して行う従来の 2 次生産法に加えて、3D プリンターによって 3D-CAD 製図に基づく直接大量作製による 1 次生産法を新たに開発した。得られたデバイスを用いて動物種、部位による組織形成の違いを調べ、体内をバイオリアクターとして利用する最適条件を求めた。

心臓弁など内部に複雑な 3 次元形状を有する場合には外周にできた結合組織体から内部に埋め込まれた基材を取り除くことが困難である。そこで、結合組織体の内部から基材を分解しながら取出せることができる組立式心臓弁作製用基材の作製を行った。

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 20 件)

- 1) Nakayama Y, Takewa Y, Sumukura H, Yamanami M, Matsui Y, Oie T, Kishimoto Y, Arakawa M, Ohnuma K, Kanda K, Tatsumi E, In-body tissue engineered aortic valve (Biovalve type VII) architecture based on 3D printer molding. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 査読有, 2014. in press. DOI: 10.1002/jbm.b.33186.
- 2) Mizuno T, Takewa Y, Sumikura H, Ohnuma K, Moriwaki T, Yamanami M, Oie T, Tatsumi E, Uechi M, Nakayama Y, Preparation of an autologous heart valve with a stent (stent biovalve) using the stent eversion method. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 査読有, 2014. in press. DOI: 10.1002/jbmr.b.33086.
- 3) Sumikura H, Nakayama Y, Ohnuma K, Takewa Y, Tatsumi E, In vitro evaluation of a novel autologous aortic valve (Biovalve) with a pulsatile circulation circuit. Artif Organs, 査読有, 2014. in press. DOI: 10.1111/aor.12173.
- 4) Nakayama Y, Tsujinaka T, Acceleration of robust "biotube" vascular graft fabrication by in-body tissue architecture technology using a novel eosin Y-releasing mold. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 査読有, 2014;102B:231-238. DOI: 10.1002/jbm.b.32999
- 5) Iwai R, Nemoto Y, Nakayama Y, The effect of electrically charged polyion complex nanoparticle-coated surfaces on adipose-derived stromal progenitor cell behavior. Biomaterials, 査読有, 2013;34:9096-9102.

- D0I:10.1016/j.biomaterials.2013.08.027.
- 6 Takewa Y, Yamanami M, Kishimoto Y, Arakawa M, Kanda K, Matsui Y, Oie T, Ishibashi-Ueda H, Tajikawa T, Ohba K, Yaku H, Taenaka Y, Tatsumi E, Nakayama Y, In vivo evaluation of an in-body, tissue-engineered, completely autologous valved conduit (biovalve type VI) as an aortic valve in a goat model. *J Artif Organs*, 査読有, 2013;25:176-184.
D0I: 10.1007/s10047-012-0679-8
 - 7 Iwai R, Haruki R, Nemoto Y, Nakayama Y, Enhanced transfection efficiency of poly(N,N-dimethylaminoethyl methacrylate)-based deposition transfection by combination with tris(hydroxymethyl)aminomethane. *Bioconjugate Chem*, 査読有, 2013;24:159-166.
D0I: 10.1021/bc300317e
 - 8 Moriwaki T, Oie T, Takamizawa K, Murayama Y, Fukuda T, Omata S, Nakayama Y, Surface density mapping of natural tissue by a scanning haptic microscope (SHM). *J Med Eng Technol*, 査読有, 2013;37:96-101.
D0I: 10.3109/03091902.2012.747008
 - 9 Yamanami M, Ishibashi-Ueda H, Yamamoto A, Iida H, Watanabe T, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y, Implantation study of small-caliber "biotube" vascular grafts in a rat model, *J Artif Organs*, 査読有, 2013;16:59-65.
D0I: 10.1007/s10047-012-0676-y
 - 10 Moriwaki T, Oie T, Takamizawa K, Murayama Y, Fukuda T, Omata S, Nakayama Y, Observation of local elastic distribution in aortic tissues under static strain condition by use of a scanning haptic microscope. *J Artif Organs*, 査読有, 2013;16:91-97.
D0I: 10.1007/s10047-012-0674-0
 - 11 Iwai R, Kusakabe S, Nemoto Y, Nakayama Y, Deposition gene transfection using bioconjugates of DNA and thermoresponsive cationic homopolymer. *Bioconjugate Chem*, 査読有, 2012;23:751-757.
D0I: 10.1021/bc2005768
 - 12 Nakayama Y, Hyperbranched polymeric "star vectors" for effective DNA or siRNA delivery, *Acc Chem Res*, 査読有, 2012;45:994-1004.
D0I: 10.1021/ar200220t
 - 13 Nakayama Y, Yamaoka S, Yamanami M, Fujiwara M, Uechi M, Takamizawa K, Ishibashi-Ueda H, Nakamichi M, Uchida K, Watanabe T, Kanda K, Yaku H., Water-soluble argatroban for antithrombogenic surface coating of tissue-engineered cardiovascular tissues. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 査読有, 2011;99:420-430.
D0I: 10.1002/jbm.b.31914
 - 14 Moriwaki T, Oie T, Takamizawa K, Murayama Y, Fukuda T, Omata S, Kanda K, Nakayama Y, Variations in local elastic modulus along the length of the aorta as observed by use of a scanning haptic microscope (SHM). *J Artif Organs*, 査読有, 2011;14:276-283.
D0I: 10.1007/s10047-011-0596-2
 - 15 Nakayama Y, Okuda K, Takamizawa K, Nakayama A, Preparation of well-defined poly(ether-ester) macromers: photogelation and biodegradability. *Acta Biomater*, 査読有, 2011;7:1496-1503.
D0I: 10.1016/j.actbio.2010.11.023
 - 16 Nakayama Y, Yahata Y, Yamanami M, Tajikawa T, Ohba K, Kanda K, Yaku H, A completely autologous valved conduit prepared in the open form of trileaflets (type VI biovalve): mold design and valve function in vitro. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 査読有, 2011;99:135-141.
D0I: 10.1002/jbm.b.31880
- [学会発表](計28件)
- 1 Nakayama Y, In vitro And In Vivo Performance of A Completely Autologous Aortic Valved Conduit (BIOVALVE Type VII) Prepared By In Body Tissue Architecture Technology Using A Novel Separable Mold. American Heart Association 2012, 2012年11月3日, Los Angeles, USA.
 - 2 Nakayama Y, In Vivo-Tissue Engineered Autologous Aortic Valved Conduits (BIOVALVES type VII): Preparation and Evaluation. European Society for Artificial Organs, 2012年9月26-29日, Rostock, Germany.
 - 3 Nakayama Y, Completely autologous biotube vascular grafts: eosin Y significantly promoted in vivo formation of functional biotubes in a short term. European Society for Artificial Organs, 2012年9月26-29日, Rostock, Germany.
 - 4 Takewa Y, Successful aortic valve implantation using an in-body tissue-engineered, completely autologous valved conduit (biovalve) in a goat model. American Heart

- Association Scientific Session 2011. 2011年11月12-16日, Orlando, USA.
- 5 Uechi M, Trancatheter implantation of autologous in vivo tissue-engineered, valved stents (biovalved stents) in the pulmonary position in a beagle model. American Heart Association Scientific Session 2011. 2011年11月12-16日, Orlando, USA.
- 7 Nakayama Y, Development of microporous self-expanding stents grafts for treating cerebral aneurysms - designing microporous to control intimal hyperplasia. 38th ESAO, 2011年10月9-12日, Porto.
- 8 Nakayama Y, Direct in vivo observation of leaflet tissue formation for biovalve. 38th ESAO, 2011年10月9-12日, Porto.
- 9 Nakayama Y, Architecture design of a novel separable mold to obtain autologous tissue heart valves "biovalves" non-invasively. 38th ESAO, 2011年10月9-12日, Porto.
- 10 Yamanami M, Nakayama Y, Successful replacement of beagle pulmonary valves by in vivo tissue-engineered valved-conduits with the sinus of valsalva (biovalves). ESC 2011, 2011年8月27-31日, Paris.

[図書] (計5件)

- 1 中山泰秀, 再生医療叢書、朝倉書店、2012年128-148.
- 2 中山泰秀, 化学工業、化学工業社、2012年35-41.

[産業財産権]

出願状況 (計36件)

- 1 名称: 弁付き管腔形成形状組織形成用基材、管腔形状組織形成用基材、膜状組織形成用基材、生体組織形成観察装置、生体組織変化観察装置、弁付き管腔形状組織の生産方法、管腔形状組織の生産方法、膜状組織の生産方法、及び生体組織の形成方法
 発明者: 中山泰秀、大家智恵
 権利者: 独立行政法人国立循環器病研究センター、新幹工業株式会社
 種類: 特許
 番号: 特願 2011-197657
 出願年月日: 平成 23 年 9 月 9 日
 国内外の別: 国内
- 2 名称: 弁付きステント、弁付きステント形成用基材、及び弁付きステントの製造方法
 発明者: 中山泰秀、大家智恵
 権利者: 独立行政法人国立循環器病研究センター、新幹工業株式会社
 種類: 特許

番号: 特願 2011-197663

出願年月日: 平成 23 年 9 月 9 日

国内外の別: 国内

- 3 名称: 組織体の製造方法及び組織体形成用基材

発明者: 中山泰秀、大家智恵

権利者: 独立行政法人国立循環器病研究センター、新幹工業株式会社

種類: 特許

番号: 特願 2011-233393

出願年月日: 平成 23 年 10 月 26 日

国内外の別: 国内

- 4 名称: 弁付き管腔形状組織形成用基材、弁付き管腔形状組織の生産方法、及び弁付き人工血管

発明者: 中山泰秀、大家智恵

権利者: 独立行政法人国立循環器病研究センター

種類: 特許

番号: PCT/JP2011/76372

出願年月日: 平成 23 年 11 月 15 日

国内外の別: 外国

- 5 名称: Base Material for Forming Valved Lumen Shape Tissue, Method for Producing Valved Lumen Shape Tissue, and Valved Artificial Blood Vessel

発明者: Y. Nakayama, T. Oie

権利者: National Cerebral and Cardiovascular Center

種類: US Patent

番号: 13/390,480

出願年月日: 平成 24 年 2 月 15 日

国内外の別: 外国

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中山 泰秀 (NAKAYAMA Yasuhide)

独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号: 50250262

(2) 研究分担者

武輪 能明 (TAKEWA Yoshiaki)

独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号: 20332405

上地 正実 (UECHI Masami)

日本大学・生物資源科学部・教授

研究者番号: 90296426

神田 圭一 (KANDA Keiichi)

京都府立医科大学・医学研究科・講師

研究者番号: 60295649

渡辺 太治 (WATANABE Taiji)

京都府立医科大学・医学研究科・助教

研究者番号: 20448723