

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26282123

研究課題名(和文) 生体内組織形成技術を用い人工物を使用せずに作成する循環器領域への代用組織の開発

研究課題名(英文) Development of cardiovascular grafts constructed by in vivo tissue engineering

研究代表者

渡辺 太治 (Watanabe, Taiji)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・特任助教

研究者番号：20448723

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：生体内組織工学により患者皮下でシリコン基材の周囲に形成される結合組織膜を、小口径代用血管・心血管補填組織として使用するための技術開発を行った。動物実験を繰り返し、2015年には小児心臓血管外科領域で臨床応用を開始した。更なる応用拡大を目指して、自家のみならず、同種・異種組織の移植についての試みも開始した。様々な化学処理・脱細胞化処理などを行って、得られた組織の力学的特性評価を行い、更にパイロットスタディーで動物移植実験を行ったが、自家移植に遜色ないグラフトとして機能することが明らかになりつつある。今後更に研究を進め臨床応用を目指す予定である。

研究成果の概要(英文)：We developed a technology to use connective tissue membranes formed around the silicone substrate under the skin of the patient by tissue engineering in vivo as a small-diameter substitute blood vessel / cardiovascular substitutes. After repeat animal experiments, we began clinical application in the field of pediatric cardiovascular surgery in 2015. We also began attempting to transplant not only autologous but also allogenic and xenogeneic tissues aiming for further application extension. We carried out various chemical treatments / decellularization treatment, evaluated the mechanical properties of the obtained tissue, and conducted an animal transplantation experiment as a pilot study. It became obvious that they function as grafts comparable to autograft. We plan to further advance research and aim for clinical application in the future.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：生体内組織工学 同種移植 異種移植 代用血管 脱細胞処理

## 1. 研究開発当初の背景

### 小口径代用血管への取り組み

冠状動脈や膝以下の下肢遠位バイパスなどに適用できる小口径の人工血管の開発はこれまで先人たちの多大な労力と資金が投じられてきたにも関わらず、そのほとんどが閉塞の壁をうち破ることなく断念され、未だ実用化されたものは無い。晩期閉塞の主たる原因である吻合部における内膜肥厚・パンヌス形成などを回避するためこれまでの多々の研究が行われてきた。例えば力学的ストレス負荷を組み込んだ細胞工学的手法を駆使し、自家血管壁細胞を用いた人工血管の *in vitro* における形成技術の開発などである。

しかしこの方法は膨大なコストと時間を要するため、実際の臨床現場への導入には大きな問題がある。この様な背景から我々は更に簡便な方法を用いて同様の管状組織体を形成する技術に注目し、小口径代用血管の開発研究を開始した。体内に異物を埋入するとカプセル状の組織体で被膜化されることは古くから知られている。これは生体に侵入した異物を隔離しようとする生体防御反応の一つである。我々は生体のもつこの自己修復力に注目し、宿主体内で形成される自家結合組織代用血管を開発してきた。ウサギ、ビーグル犬頸動脈への自家移植実験ではそれぞれ2年、6年の長期開存を得ている。ウサギのモデルにおいては、組織学検討において、しっかりと形成された内弾性板の上を完全な内皮細胞層が覆っており、新生中膜内にはエラスチンと平滑筋細胞、さらには円周方向に配向したコラーゲンを認め、生体血管に近似した構造変化を認めた。

## 2. 研究の目的

本研究では、自己の体をバイオリクターとし自家細胞とマトリックス成分からなる自らの移植臓器を自在に設計・誘導・再生するという、再生医療工学的に全く新しい着想に基づく移植医療技術の開発を行う。これは人工臓器、移植臓器、*in vitro* ならびに *in vivo* 組織工学的臓器に続く次世代型臓器として位置づけることができる。

我々は、自家組織を用いて移植用組織をほぼ無尽蔵に提供できる生体内組織工学により心血管領域に用いる血管をはじめとした代用臓器を患者に最適なサイズ、形態で作成するオーダーメイド再生医療を提供する。

まずはこれまで行ってきた自家移植について追加実験を行い更に、臨床応用プロトコル作りを行って、臨床応用を目指す。

更に後述する同種・異種移植を目指してグラフトの処理方法・保存方法を開発し動物への移植実験の段階にまで引き上げる事を到達目標とした。

## 3. 研究の方法

### A. 自家移植実験についての追試験

ビーグル犬を用いて皮下で作成したバイ

オチューブを自家移植し、研究期間内での変化を評価する。

### B. 力学的刺激の重要性と *in vitro* におけるバイオチューブの物理的評価・機能改善

植え込み前のバイオチューブは非常に薄く脆弱な組織である。得られた組織の力学的特性評価を行い、組織の形成方法・処理方法にフィードバックし、機能改善をおこなう。

### C. 前臨床試験に基づいた臨床応用プロトコル作りと臨床応用。

自家移植実験モデルを完成させ、これらの動物移植実験を着実に継続し、前臨床実験としてのデータ収集を行い、協力施設間でそれらの結果に基づき、厳格な適応決定の下臨床応用を目指す。

### D. 異種・同種組織応用及び保存技術の開発

バイオチューブ形成には現時点では約1ヶ月間を要するため、保存グラフトとしての応用の可能性を求め、自家凍結保存グラフト、同種移植用凍結グラフト、更に 架橋剤固定を行った他種保存グラフトにも取り組む。各種処理を施した異種・同種保存グラフトを用いて、縫合のハンドリング・サイズ・強度などの評価を行い、移植後急性期に形態学的評価を行う。

## 4. 研究成果

### A. 自家移植実験についての追試験

研究期間内で以前より行っていた移植実験の経過観察を含め、5年以上の評価を行い安全性が確認された。

### B. 力学的刺激の重要性と *in vitro* におけるバイオチューブの物理的評価・機能改善

バイオチューブを作成するためにシリコン・テフロンなどの様々な合成基材を用いて周囲に形成された組織を力学的に比較検討したが、顕著な差は認められず医療用として広く使用され、安全性の高いシリコン基材を用いた基材作製を基盤に置く事になった。臨床応用の際には現在臨床に用いられている医療用シリコン製ドレーンなどの活用が現実的であり、最も近道であると考えられた。

そのため臨床応用についてのプロトコル作りでは基材として医療用シリコン製ドレーンを用いる事を前提に研究計画を作成することとした。

今後の展開としては医療用シリコンを提供している会社で既に安全性を確認済みの材料を用いて、応用部位に応じた形状に特別注文で試作するのが現実的であると考えた。

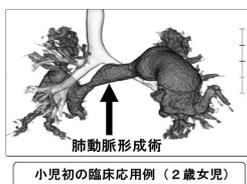
### C. 前臨床試験に基づいた臨床応用プロトコル作りと臨床応用。

実際の臨床応用を想定して冠動脈バイパス術モデルを作成した。ミニプタを使用し、全身麻酔下に径 3 mm のバイオチューブを用いて心拍動下に左前下行枝 (LAD) へ 8-0

Prolene 系にてバイパスを作成した。技術的にバイオチューブが冠動脈バイパス用グラフトとして移植可能である事を確認出来た。

加速耐久性試験として高流量の動静脈シャントモデルとしては、ビーグル犬およびミニプタを用いて、総頸動脈 - 外頸静脈間にバイオチューブを端側吻合した。実験モデルとしては問題なく機能したが、バイオチューブと静脈との吻合部付近に吻合部内膜肥厚と狭窄が観察された。高シャント流量に誘導される過度のずり応力が原因と考えられたが、シャントグラフトとしてバイオチューブを応用する上で新たな課題となった。

上述の移植実験モデルの結果に基づき様々な予想される事項を想定して、最終的に当施設初の臨床応用としては低圧系（肺動脈循環）における血管パッチ形成術が適していると判断した。臨床試験プロトコル作りを行い、本学倫理委員会審査後 2015 年に小児心臓外科領域で肺動脈形成術に用いる事により臨床応用を開始した。術後 3 年となるが経過は良好であり、小児心臓外科領域における血行再建の代替組織として第一選択とされる自己心膜に匹敵する材料として非常に有望であると考えられた。

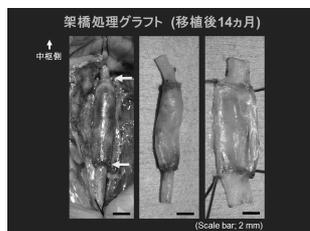


#### D. 異種・同種組織応用及び保存技術の開発

実際の臨床応用の際には、組織形成能の低下している乳幼児や高齢者におけるバイオチューブ形成が課題であると考えられたため異種・同種移植についても検討した。

27年度よりラット腹部大動脈、ウサギ総頸動脈、ビーグル総頸動脈などを用いた自家動脈移実験モデルを作成しつつ、Shelf Ready Graft としての異種・同種組織の応用技術・保存技術の開発を進めた。

臨床応用における最終目的はブタなどの動物で作製したバイオチューブをヒトに植え込む事であるので、今回のモデルでも異種移植モデルとして、ビーグル犬で作製したチューブをラットに異種移植する実験を開始した。



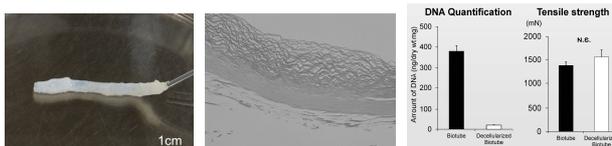
異種組織の抗原性処理のために、複数の種類と濃度・処理時間を比較検討したが、既に広く応用されているグルタルアルデヒド処理を今回は用いた。ビーグル犬由来のバイオチューブを 0.5%グルタルアルデヒド溶液で 20 分間処理した後、生理食塩水で十分に洗浄し凍結保存した。これを解凍してラットの腹部大動脈に異種移植した。結果として 1 年以上の開存が得られ、内皮化も良好に行われた。

但し組織化は自家組織由来のバイオチューブよりは遅れる傾向にあった。内皮化が完成するまでの抗凝固処理の導入や、動静脈シャントなどの高流量システムへの移植により、早期の開存性を確保する事が出来れば、

自家組織由来のバイオチューブに近い結果が得られる可能性が示唆された。

異種・同種グラフトの処理方法としても、現在用いているグルタルアルデヒドは、細胞毒性も有し、長期移植例での石灰化などの報告も行われているため、新たな処理方法を検討する必要があると考えられた。

そこで化学架橋処理では無く、組織工学的にもひろく導入されつつある脱細胞化についても応用を拡げる試みも開始した。



(上図) 脱細胞化バイオチューブの肉眼所見・組織所見・DNA 定量および物性試験

パイロットスタディーとして、実際にビーグル犬由来のバイオチューブに脱細胞処理を加え、異種グラフトとしてビーグル犬に移植し、自家組織と同様に良好に機能することが確認できた。

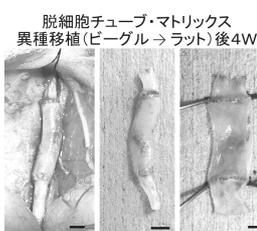
更にプタ・ビーグル犬などで脱細胞処理同種グラフト移植を開始し、4週以内の短期であっても既に良好な組織治癒過程が確認出来た(論文執筆中のためデータ非公開)。

また、最終年度では力学的特性評価についても力を入れた。これまでのバイオチューブ壁についての評価を行いつつ関西大学工学部の指導の下、京都府立医大施設内に組織に高耐圧評価設備をカスタムメイドで作成、様々な化学処理を施した組織についての強度測定を行った。また最近の研究では組織が乾燥すると強度が変化することも明らかとなったため、生理食塩水を満たした水槽内の環境下で、引っ張り強度を測定できるシステムも設置して、得られた組織を測定した。

化学処理により組織強度が向上し、グラフトの信頼性を高めることが出来る可能性が示唆された(論文執筆中のためデータ非公開)。

臨床応用を想定した場合、組織形成能の低下している乳幼児や高齢者におけるバイオチューブ形成は困難であると考えられるため、今後は自家移植だけでは無く、上述の保存異種移植グラフトの開発を含めた基礎研究を更に推進しつつ、想定される疾患に応じた臨床応用プロトコルの作成を行って、臨床応用を進める予定である。

本法は、*in vitro* 細胞培養技術や遺伝子学的手法を用いた通常の再生医療技術に比較すると簡便且つ経済的であるため、高額になり続ける医療コスト節減の意味からも革新的なブレイクスルーをもたらすことが期待される。



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 10 件)

1. One year Rat Study of iBTA-induced "Microbiotube" Microvascular Grafts With an Ultra-Small Diameter of 0.6 mm. Ishii D, Enmi JI, Iwai R, Kurisu K, Tatsumi E, Nakayama Y. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018 Jun;55(6):882-887. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.03.011. Epub 2018 Apr 13. PMID: 29661648 (査読有)
2. Wall thickness control in biotubes prepared using type-C mold. Terazawa T, Nishimura T, Mitani T, Ichii O, Ikeda T, Kosenda K, Tatsumi E, Nakayama Y. J Artif Organs. 2018 Mar 30. doi: 10.1007/s10047-018-1035-4. [Epub ahead of print] PMID: 29603026 (査読有)
3. Implanted In-Body Tissue-Engineered Heart Valve Can Adapt the Histological Structure to the Environment. Takewa Y, Sumikura H, Kishimoto S, Naito N, Iizuka K, Akiyama D, Iwai R, Tatsumi E, Nakayama Y. ASAIO J. 2018 May/Jun;64(3):395-405. doi: 10.1097/MAT.0000000000000769. PMID: 29517511 (査読有)
4. First Successful Clinical Application of the In Vivo Tissue-Engineered Autologous Vascular Graft. Kato N, Yamagishi M, Kanda K, Miyazaki T, Maeda Y, Yamanami M, Watanabe T, Yaku H. Ann Thorac Surg. 2016 Oct;102(4):1387-90. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.06.095. PMID: 27645948 (査読有)
5. Development of in vivo tissue-engineered microvascular grafts with an ultra small diameter of 0.6 mm (MicroBiotubes): acute phase evaluation by optical coherence tomography and magnetic resonance angiography. Ishii D, Enmi J, Moriwaki T, Ishibashi-Ueda H, Kobayashi M, Iwana S, Iida H, Satow T, Takahashi JC, Kurisu K, Nakayama Y. J Artif Organs. 2016 Sep;19(3):262-9. doi: 10.1007/s10047-016-0894-9. Epub 2016 Mar 22. PMID: 27003431 (査読有)
6. Kawajiri H, Mizuno T, Moriwaki T, Iwai R, Ishibashi-Ueda H, Yamanami M, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y. Implantation study of a tissue-engineered self-expanding aortic stent graft (bio stent graft) in a beagle model. J Artif Organs. 2015 Mar;18(1):48-54.(査読有)
7. Kawajiri H, Mizuno T, Moriwaki T, Ishibashi-Ueda H, Yamanami M, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y. Development of tissue-engineered self-expandable aortic stent grafts (Bio stent grafts) using in-body tissue architecture technology in beagles. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2015 Feb;103(2):381-6. (査読有)
8. Nakayama Y, Takewa Y, Sumikura H, Yamanami M, Matsui Y, Oie T, Kishimoto Y, Arakawa M, Ohnuma K, Tajikawa T, 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. 2015 Jan;103(1):1-11. (査読有)
9. Preparation of an autologous heart valve with a stent (stent-biovalve) using the stent eversion method. Mizuno T, Takewa Y, Sumikura H, Ohnuma K, Moriwaki T, Yamanami M, Oie T, Tatsumi E, Uechi M, Nakayama Y. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2014 Jul;102(5):1038-45. doi: 10.1002/jbm.b.33086. PMID: 24323669 (査読有)
10. In vitro evaluation of a novel autologous aortic valve (biovalve) with a pulsatile circulation circuit. Sumikura H, Nakayama Y, Ohnuma K, Takewa Y, Tatsumi E. Artif Organs. 2014 Apr;38(4):282-9. doi: 10.1111/aor.12173. PMID: 24237157 (査読有)

[学会発表](計 26 件)

1. 山南 将志、河崎 貴宣、上 大介、渡辺 太治、神田 圭一、五條 理志、夜久 均。脱細胞化生体由来結合組織膜の動脈パッチ移植への応用 第 17 回 日本再生医療学会総会。2018 年 3 月 21 日-23 日；横浜。
2. 山南 将志、河崎 貴宣、上 大介、渡辺 太治、神田 圭一、五條 理志、夜久 均。脱細胞化結合組織膜の動脈パッチ移植実験 第 17 回 日本心臓血管外科再生治療研究会 2018 年 2 月 19 日；三重県。
3. M Yamanami, T Kawasaki, D Kami, T Watanabe, K Kanda, S Gojo, H Yaku. Application of the xenogeneic decellularized tube matrix produced by in vivo tissue engineering to the 'off-the-shelf' small-caliber vascular graft. ESAO 2017. 2017 Sep 6-9; Vienna, Austria.
4. Yamanami M, Kawasaki T, Kami D,

- Watanabe T, Kanda K, Gojo S, Yaku H. The Development of Xenogeneic, Self-Organizing Small-Caliber Vascular Grafts. TERMIS European Chapter Meeting 2017. 2017 Jun 26-30; Switzerland.
5. Shuhei Fujita, Masaaki Yamagishi, Takako Miyazaki, Yoshinobu Meda, Satoshi Taniguchi, Hisayuki Hongu, Masashi Yamanami, Keiichi Kanda, Hitoshi Yaku. First Clinical Application Of The Human Bio tube To The Congenital Heart disease. Third International Symposium on Vascular Tissue Engineering. 2017 Jun 4-8; Ohio, USA.
  6. Yamanami M, Kawasaki T, Kami D, Watanabe T, Kanda K, Gojo S, Yaku H. Development Of In Vivo Tissue Engineered Xenogeneic Vascular Graft. Third International Symposium on Vascular Tissue Engineering. 2017 Jun 4-8; Ohio, USA.
  7. 山南 将志、河崎 貴宣、上 大介、渡辺 太治、神田 圭一、五條 理志、夜久 均. 異種由来自己再生型小口径代用血管の開発血管の開発. 第 16 回日本心臓血管外科再生治療研究会. 2017 年 2 月 27 日 ; 東京.
  8. 山南 将志、河崎 貴宣、上 大介、渡辺 太治、神田 圭一、五條 理志、夜久 均. 異種由来自己再生型小口径代用血管「バイオチューブ・マトリックス」の開発. 第 16 回日本再生医療学会総会. 2017 年 3 月 7 日 3 月 9 日 ; 仙台
  9. Masashi Yamanami, Takanori Kawasaki, Daisuke Kami, Taiji Watanabe, Keiichi Kanda, Satoshi Gojo, Hitoshi Yaku. The Development Of Xenogeneic, Self-Organizing Small-Diameter Vascular Graft Using Biotube Matrix. ESAO 2016. 2016 Sep 14-17; Warsaw. Poland
  10. いつでも使用可能な異種由来自己再生型小口径代用血管『バイオチューブ・マトリックス』の開発 山南 将志, 河崎 貴宣, 上 大介, 渡辺 太治, 神田 圭一, 五條 理志, 夜久 均 人工臓器学会 第 54 回日本人工臓器学会. 2016 年 11 月 23 日-25 日 ; 鳥取.
  11. 『バイオチューブ・マトリックス』を活用した異種由来自己再生型小口径代用血管の開発 山南 将志, 河崎 貴宣, 上 大介, 渡辺 太治, 神田 圭一, 五條 理志, 夜久 均 第 44 回日本血管外科学会学術総会. 2016 年 5 月 25 日 - 27 日 ; 東京.
  12. Watanabe T, Kanda K, Yamanami M, Yaku H. In Vivo Tissue Engineered Small Diameter Vascular Graft; Application To Off-pump CABG In The Porcine Model. American Heart Association Annual Meeting 2015, Orland, USA. 2015/11/7-11
  13. Takewa Y, Kanda K, Nakayama Y, Tatsumi E. Development of a novel autologous bioprosthesis for a tailor made valve surgery. European Association of Artificial Organs Annual Meeting 2015.Leuven, Belgium. 2015/9/2-5
  14. Yamanami M, Watanabe T, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y. Development of shelf-ready xenogeneic vascular grafts; xenobiotubes. European Association of Artificial Organs Annual Meeting 2015.Leuven, Belgium. 2015/9/2-5
  15. Y. Takewa, Y. Nakayama, H. Sumikura, N. Naito, K. Kanda, T. Tajikawa, T. Tanaka , E. Tatsumi. A tailor made valve surgery with a novel autologous bioprosthesis. European Society of Cardiology Annual Meeting. London,UK. 2015/8/29-9/2
  16. R. Iwai, M. Yamanami, Y. Namoto, Y. Nakayama. Rapid in vivo maturation of BIOTUBE vascular grafts by giant drops patching of adipose-derived stromal cells (ADSCs). European Society of Cardiology Annual Meeting. London,UK. 2015/8/29-9/2
  17. Kawajiri H, Kanda K, Watanabe T, Yaku H, Nakayama Y. Development and Implantation of Tissue Engineered Self-expandable Aortic Stent Grafts. American Heart Association Annual Meeting 2014, Chicago, USA. 2014/11/15-19
  18. Watanabe T, Yamanami M, Kanda K, Yaku H. Autologous Connective Tissue Membrane (Bio-Sheet) as a Substitute for Self-Pericardium. European Association of Artificial Organs Annual Meeting 2014. Roma, Italy. 2014/9/17-20
  19. Kawajiri, Yamanami M, Kanda K, Yaku H. Development and Implantation of Tissue Engineered Selfexpandable Aortic Stent Grafts (Bio Stent Grafts) using in-body Tissue Architecture Technology in Beagles. European Association of Artificial Organs Annual Meeting 2014. Roma, Italy. 2014/9/17-20
  20. Yamanami M, Watanabe T, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y. Long-term Auto-implantation of autologous tissue small caliber vascular grafts (Bio-tubes). European Association of Artificial Organs Annual Meeting 2014. Roma, Italy. 2014/9/17-20

21. Y. Takewa, Y. Nakayama, H. Sumikura, N. Naito, K. Kanda, T. Tajikawa, T. Tanaka, E. Tatsumi. A tailor made valve surgery with a novel autologous bioprosthesis. European Society of Cardiology Annual Meeting. Barcelona, Spain. 2014/8/30-9/3
22. M. Yamanami, H. Kawajiri, T. Mizuno, R. Iwai, J. Enmi, H. Iida, T. Watanabe, K. Kanda, H. Yaku, Y. Nakayama. Long-term performance of autologous tissue ultra-small-caliber vascular grafts (biotubes) in a rat abdominal aorta replacement model. European Society of Cardiology Annual Meeting. Barcelona, Spain. 2014/8/30-9/3
23. Y. Takewa, Y. Nakayama, H. Sumikura, S. Kishimoto, K. Date, R. Wieloch, K. Kanda, T. Tajikawa, T. Tanaka, E. Tatsumi. Key factors to develop histogenesis in a novel autologous heart valve implantation. European Society of Cardiology Annual Meeting. Barcelona, Spain. 2014/8/30-9/3
24. H. Kawajiri, T. Mizuno, T. Moriwaki, M. Yamanami, K. Kanda, H. Yaku, Y. Nakayama. Development and implantation of tissue engineered self-expandable aortic stent grafts (bio stent grafts) using in-body tissue architecture technology in beagles. European Society of Cardiology Annual Meeting. Barcelona, Spain. 2014/8/30-9/3
25. K. Kanda, T. Watanabe, M. Yamanami, H. Kawajiri, O. Sakai, H. Yaku, T. Tajikawa, T. Oie, N. Takewa, T. Mizuno, M. Uechi, Y. Nakayama. Development of in vivo tissue-engineered cardiovascular prostheses. International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery. 2014/4/24-27. Nice, France.
26. M. Yamanami, H. Kawajiri, T. Mizuno and R. Iwai, T. Watanabe, K. Kanda, H. Yaku, Y. Nakayama. Long-term results of autologous tissue extremely small-caliber vascular grafts (biotubes) in a rat abdominal aorta replacement model. International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery. 2014/4/24-27. Nice, France.

取得状況 (計 0 件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

渡辺 太治 (Watanabe Taiji)  
京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・特任助教  
研究者番号: 20448723

### (2) 研究分担者

神田 圭一 (Kanda Keiichi)  
京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師  
研究者番号: 60295649

坂井 修 (Sakai Osamu)  
京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教  
研究者番号: 10298432

山南 将志 (Yamanami Masashi)  
京都府立医科大学・医学部附属病院・専攻医  
研究者番号: 30438204

中山 泰秀 (Nakayama Yasuhide)  
国立研究開発法人国立循環器病研究センター・生体医工学部・室長  
研究者番号: 50250262

田地川 勉 (Tajikawa Tsutomu)  
関西大学・システム理工学部・准教授  
研究者番号: 80351500

夜久 均 (Yaku Hitoshi)  
京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授  
研究者番号: 50295648

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)