

厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
(総合)研究報告書

小児心不全への心臓内幹細胞自家移植療法の第1相臨床試験に関する研究

研究代表者 王 英正 岡山大学病院教授

研究要旨

複雑心奇形である機能的単心室症に対する修復術後遠隔期における循環不全は、従来の治療法では救命が期待できない重篤な心疾患である。2009年7月に成立した改正臓器移植法により、国内での小児心臓移植の実施が可能となったが、慢性的なドナー不足は世界規模で深刻であり、新たな治療法の開発が注目されている。本研究では、末期小児心不全に対する心臓内幹細胞を用いた自家細胞移植療法の臨床研究の実施することを目的とする。

研究分担者：

佐野 俊二

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

心臓血管外科教授

伊藤 浩

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

循環器内科教授

社会背景のもと、心筋再生医療が実用化され、重篤な心不全を改善させることができれば、心臓移植適応となる小児症例を減少させ、切実な臓器提供者不足の問題を解消し、国民医療費においても大きな国家財政の負担軽減となる。

心臓内自己幹細胞を用いた細胞治療法は、心不全の予防から健康寿命の延伸に寄与する画期的な医療技術である。2009年に米国より実施開始された虚血性心不全患者を対象とした心臓内自己幹細胞の冠動脈内注入法による第I相臨床試験 (SCIPPIO試験及びCADUCEUS試験)により、安全性をはじめとして、細胞治療による梗塞サイズの縮小と局所壁運動の改善効果が示唆されているが(Lancet 378:1847; 2011, Lancet 379: 895;2012)、小児心不全への治療効果は不明である。

A. 研究目的

本邦における小児重度心不全に対する医療背景として、小児の海外渡航による心臓移植医療に大きく依存し、それに関わる費用は1億円を超えている。また、心臓移植を必要とする治療抵抗性の心不全の予後は、一年生存率が50%以下と不良であり、心不全治療に関連する入院費や薬物治療費は国民医療費の約20%以上を占める。このような

申請者らは、これまでにマウス及びヒト心臓内における心臓内幹細胞の存在と大型動物での細胞移植効果について報告してきた (*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:12313, *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1858)。

また、申請者らが報告した小児心臓における自己幹細胞の存在量と増殖能力が成人症例より高いという結果から、本細胞移植技術の小児心不全への臨床的有用性は十分に期待できる (*Biochem Biophys Res Commun* 352:635; 2007)。さらに、先天性心疾患患者からのiPS細胞の樹立に関する報告も皆無であることから、本研究内容は極めて独創的で、最先端の開発研究といえる。

本研究では患者本人の心臓内幹細胞を用いた心筋再生医療として、小児心不全を対象とする第I相臨床試験 (TICAP試験) の実施により、本治療法の安全性を検証し、将来の標準治療化に向けた基盤技術の確立を目指す。

本臨床研究の推進により、再生医療技術の社会還元及び国民の健康増進に対して着実に寄与できると考える。

B. 研究方法

1. 右心負荷モデルへの細胞治療の前臨床試験

第1相臨床試験の成果検証とともに、有効性試験への準備を行う。第2相臨床試験においては、冠動脈内に注入する自己幹細胞数を決定することが重要である。このため、中型動物であるラットモデルを用いて、以下のような前臨床試験を行った。

小児心不全の主たる病態である右心室負荷はラットの肺動脈を絞扼せることで動物実験モデルとして作成し、大量培養した心臓内幹細胞を冠動脈内に直接注入する。自家細胞移植に必要な細胞数として、30万個/kgと60万個/kgの2つの細胞数を

2群に分けて注入し、無移植群に比べ心機能の改善度を検証し、移植に必要な最小細胞数を決定する。

2. 小児心不全への心臓内幹細胞自家移植療法

世界初となる小児心不全への細胞治療法の第1相臨床試験は、平成23年1月に「ヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する指針」に則り、厚生科学審議会にて実施承認後、同年3月より岡山大学病院で2年間かけて合計7症例に対し細胞移植の登録実施を行う。

対象は0から6歳までの機能的単心室性の心不全症例とし、目標症例数は7例とする。通常の外科的修復術時に右心耳または右流出路から心臓組織 (100mgから250mg) を採取し、自家心臓幹細胞株を樹立する。約2-3週間で移植に必要な細胞数 ($3 \times 10^5/\text{kg}$) まで幹細胞を増殖させ、心臓手術後評価のための心臓カテーテル検査時に、冠動脈内に直接注入することで移植する。細胞移植後1年まで追跡調査し、安全性の評価を行う。

プロトコルの主要エンドポイントに従い、心不全、致死性不整脈、蛋白漏出性腸症、感染症、造腫瘍作用などを含む重篤な有害事象の発生有無に最大限の注意と経過観察を行う。

治療法の安全性と有効性を確認するために、第3例が術後6ヶ月経過した段階で、独立モニタリング委員会において、心不全の悪化、致死性不整脈、血圧低下、心拍数の低下などの有害事象の発生等を評価し、臨床研究の続行に問題がないかを審議する。

有効性の評価項目は術後3ヶ月、1年目における心不全の臨床症状、BNP値ならびに心エコー法、心MRI、心室造影による心駆出率の改善度とし、また、心臓カテーテル検査による心室拡張末期圧、肺動脈圧、肺動脈圧格差、肺血管抵抗値を計測し、標準治療群の7症例と比較検証する。

3. 第2相臨床試験のプロトコル作成と承認申請

第1相臨床試験の安全性確認を踏まえ、有効性検証目的となる第2相臨床試験では、第1相臨床試験の成果を踏まえ、細胞治療の有効性を検出する必要最小限の症例数を算出する必要がある。7対7症例の第1相臨床試験において得られた細胞移植後の心機能改善度を解析し、同群間のみならず異群間での心機能改善度を統計学的に有意に検出できる実施症例数を算出する。

作成した第2相臨床試験プロトコルは学内の倫理委員会での審議承認を経て、厚生科学審議会に提出し、承認申請を行う。第2相臨床試験はより科学的な有効性の判定を行うため、試験設計は無作為割り付けによる比較対照試験とする。また、有害事象に関するデータモニタリングを実施するため、eClinical/Electronic Data Capture (EDC) による登録症例の適応基準の判定、コンピューターによる無作為の群別割り付けや細胞治療前後の臨床経過の追跡を行う内容にする。

(倫理面への配慮)

1. ヒト心臓組織の心筋生検による採取は、岡山大学医学部の倫理委員会にて審査承認された臨床研究プロトコル(承認番号766)に従順して行い、「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について(平成10年厚生科学審議会答申)」を遵守する。
2. 各関係者は臨床研究を遂行にあたり、「臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)」を遵守して行う。
3. 臨床研究プロトコルはヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成18年告示第425号)を遵守して作成し、外部倫理委員会を含

めた体制で審査される。

4. 各関係者は臨床研究を遂行にあたり、「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年厚生労働省告示第415号)を遵守して行う。ヒト心臓内幹細胞は、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(平成22年告示第380号)を遵守して、岡山大学病院内に整備したGMP基準の細胞調節施設内で精製する。
5. 臨床研究に参加する患者さんへのインフォームドコンセントを徹底して行い、危険性の説明と研究内容に関する理解を得る。同意書原本は説明文書と共にカルテに添付して岡山大学病院で保管する。
6. 有害事象発生時には、試験責任/分担医師は「重篤な有害事象発生時対応マニュアル」に沿って対応し、一次、二次と最終報告を行う。

C. 研究結果

1. 第1相臨床試験プロトコルの承認

第1相臨床試験への動物検証実験として、冠動脈注入法による細胞治療の安全性確認をSprague Dawleyラットにおける右心室圧負荷モデル用いて検証した。30匹のラットを2群に分け、18ゲージの針用いて、肺動脈に狭窄病変を作成した。術後1週間目において、手術による急性期死亡を免れたラット22匹についてさらに、細胞移植群(n=12)と非移植群(n=10)に分けて移植検討を行った。方法は10分間隔で、上行大動脈と肺動脈を同時に20秒間閉塞させ、その間に1mLに希釈した 1×10^5 個のラット心臓内幹細胞を合計3回に分けて大動脈幹内に注入し、冠動脈内に投与した。非細胞移植群は同量の生理食塩水を注入した。

安全性の検証においては、細胞移植群12匹中1匹、非細胞移植群10匹中1匹が細胞移植前の再麻

酔中で死亡したため解析対象から除外した。細胞移植群のうち5匹、非細胞移植群のうち4匹をそれぞれ移植前のコントロールとして解析した。移植手技を完結した細胞移植群6匹及び非細胞移植群5匹とも細胞移植後4週間まで生存し、病理組織学的検討を行った。冠動脈注入法においても、右室内血管周囲及び心内膜側にドナー細胞の生着を認め、約3～5%が心筋細胞に分化した。もう一つ重要で期待された効果として、右室圧負荷によって、惹起された右室心筋での線維化領域が細胞移植によって有意に縮小した。

また、細胞移植群、非細胞移植群とも全例において、冠動脈注入時に心電図モニターによる監視を行い、両群とも虚血性変化や有害不整脈の発生は認められなかった。

2. 実施終了の第1相臨床試験のデータ解析(安全性検証)

平成23年度から平成24年度にかけて移植実施した全7症例の安全性検証について、移植直後から1年間にかけて長期にわたって観察し各種評価法により定量化した。移植後急性期より、冠動脈内注入法による細胞移植で虚血や不整脈の惹起を認めず、移植後1年間を通じて、死亡、心不全発症や感染症の併発などの事象は起こらなかった。もっとも重要なこととして、細胞移植した全7症例において、移植した心臓部位を含め腫瘍形成作用を認められなかった。

3. 第1相臨床試験の有効性検証

本臨床研究では、7症例の細胞移植群と7症例の標準治療群(非細胞移植群)の比較試験を行い、心臓内幹細胞自家移植の有効性について検証した。細胞移植後1週間前後にて、全7症例とも軽快退院となり、3か月目および1年目での心機能評価を各種パラメーターを用いて解析した。

細胞治療の有効性について、細胞移植後3か月目より1年目にかけて、心エコー、心臓カテーテル、心臓MRI検査によって評価し、心室駆出率と心係数の継続的改善を示した。興味深いことに、細胞治療群は移植後心収縮能のみならず、拡張能の改善ならびに三尖弁の弁輪径の縮小を認めた。

D. 考察

本第1相臨床試験で実施した全7症例において冠動脈内注入法による細胞治療法の安全性を確認した。治療有効性に関しては、今後34人から構成される無作為割り付けした第2相臨床試験において平成25年度より検証していく。

E. 結論

左心低形成症候群7症例を対象に、小児心不全における心臓内自己幹細胞を用いた冠動脈内注入による移植法の安全性を確認した。体重が3キロ以上で、年齢が生後6か月以降なら、カテーテル操作を伴う冠動脈造影や細胞注入は技術的に充分実施可能でかつ安全である。具体的には、細胞移植後1年目までの観察期間において、細胞注入による急性心筋虚血、催不整脈作用はなく、心不全や死亡事例も生じなかった。長期的観察期間における細胞起因性の腫瘍形成や感染症の発症も認めなかった。

また、細胞治療群の7症例は非細胞治療群の7症例に比し、心室収縮能および拡張能の改善を有意に認め、移植後1年目まで継続したこれらの有効性を示唆する所見は、今後合計34人まで症例数を増やしたランダム化対照比較試験を登録実施することによって注意深く検証していく予定である。

F. 研究発表

論文発表

1. Yoshida M, Oh H. Stem Cell Engineering for Cardiac Tissue Regeneration. *Cardiology* 115:191-193 (2010).
2. Isodono K, Takahashi T, Imoto H, Nakanishi N, Ogata T, Asada S, Adachi A, Ueyama T, Oh H, Matsubara H. PARM-1 is an Endoplasmic Reticulum Molecule Involved in Endoplasmic Reticulum Stress-induced Apoptosis in Rat Cardiac Myocytes. *PLoS ONE* 18(5):e9746(2010).
3. Rodriguez G, Ueyama T, Ogata T, Czernuszewicz G, Tan Y, Dorn GW 2nd, Bogaev R, Amano K, Oh H, Matsubara H, Willerson JT, Marian AJ. Molecular genetic and functional characterization implicate muscle-restricted coiled-coil gene (MURC) as a causal gene for familial dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011;4(4):349-58.
4. 樽井 俊、佐野俊二、王 英正 小児心不全への細胞治療 Medical Science Digest 特集;37:439-442 (2011)
5. 王 英正 小児心不全への細胞治療の現状と展望 呼吸と循環 60:S14-S16 (2012)
6. 王 英正 テロメア生物学から心筋再生医療の実用化へ 岡山医学会雑誌 124;27-34(2012)
7. 小林純子、佐野俊二、王 英正 先天性心疾患に対する心筋再生医療 循環器内科 71(4):360-368 科学評論社 (2012)
8. Transplantation of autologous human cardiosphere-derived stem cells innovated via hydrogel surgical approach; the first-in-man clinical trial. *XX World Congress of International Society for Heart Failure*, 114:P-1-37-2 (2010.5).
2. 王 英正 小児心不全への細胞治療の開発 第16回西日本小児がんセミナー 大阪 (2010. 2)
3. 王 英正 心筋再生医療が描く現在と未来 2010 年循環器エキスパート合同ミーティング 岡山 (2010.4)
4. 王 英正 小児心不全への細胞治療の現状と展望 重症心不全治療フォーラム 岡山 2011.10.22
5. 王 英正 心不全の心筋再生医療 岡二会 岡山 2012.1.28
6. Oh H. Cardiac progenitor-based therapy and reprogramming in patients with congenital heart disease, *Cardiac Development Symposium*, Munich (2012.3)
7. Direct induction of human cardiac progenitor cells to functional cardiomyocytes by defined factors. Tarui S, Kobayashi J, Hirata M, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, Sano S, Oh H. *American Heart Association Suppl.* (2011).
8. Insulin-like growth factor-2 receptor controls human cardiac progenitor proliferation and differentiation in children with congenital heart malformation. Yoshida M, Kobayashi, Tarui S, Hirata M, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, Ito H, Sano S, Oh H. *American Heart Association Suppl.* (2011).
9. Direct reprogramming of human cardiac

学会発表

1. Takehara N, Tsutsumi Y, Amano K, Oh H, Yaku H, Tabata Y, Matsubara H,

- progenitor cells towards functional cardiomyocytes. Tarui S, Kobayashi J, Hirata M, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, Sano S, Oh H. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. Suppl. p213 (2011).
10. Generation and functional analysis of induced pluripotent stem cells in patients with congenital heart disease. Kobayashi J, Tarui S, Hirata M, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, Sano S, Oh H. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. Suppl. p172 (2011).
 11. Heterokaryon-based reprogramming of human cardiac progenitor cells into functional cardiomyocytes. Hirata M, Kobayashi J, Tarui S, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, Sano S, Oh H. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. Suppl. p352 (2011).
 12. Mechanical stretch promotes reprogramming of human cardiac progenitors into functional cardiomyocytes by defined factors. Tarui S, Kobayashi J, Hirata M, Yoshida M, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, Ito H, Sano S, Oh H 第75回日本循環器学会総会学術集会 *Circulation Journal*
 13. Reprogramming of human cardiac progenitors into pluripotency in patients with congenital heart disease. Kobayashi J, Yoshida M, Tarui S, Hirata M, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, Ito H, Sano S, Oh H 第75回日本循環器学会総会学術集会 *Circulation Journal*
 14. 王 英正 心不全の心筋再生医療 岡二会 岡山 (2012.1.28)
 15. 王 英正 小児心不全と細胞治療 先天性心疾患シンポジウム 岡山 (2012.5.27)
 16. 王 英正 左心低形成症候群に対する心臓内幹細胞自家移植療法 第7回 岡山心移植心不全研究会 岡山 (2012.9.4)
 17. 王 英正 第15回遺伝子治療推進産学懇話会 小児心不全への再生医療の可能性 京都大学東京オフィス (2012.9.25)
 18. 王 英正 Mending and Modeling the Congenital Heart Diseases by Patient-Specific Cardiac Progenitors 東京女子医科大学 第3回最先端研究開発支援プログラム(FIRST)セミナー 東京 (2012.10.05)
 19. 王 英正 重度心臓病に対する心筋再生医療 オープンフォーラム 2012 岡山 (2012.10.27)
 20. 王 英正 心筋再生医療の臨床試験と研究開発状況 技術情報協会セミナー 東京 (2012.11.20)
 21. 王 英正 疾患特異的幹細胞およびiPS細胞を駆使した希少小児心疾患に対する細胞治療と病態解明 消化器研究セミナー 岡山大学 (2013.1.10)
 22. 王 英正 橋渡し研究加速推進ネットワーク シンポジウム 小児心不全に対する細胞治療の中間報告と疾患特異的iPS細胞の樹立による次世代心臓再生法の開発 岡山 (2012.7.7)
 23. 王 英正 岡山心臓血管外科カンファレンス 小児心不全への細胞治療法の可能性 岡山 (2012.7.21)
 24. Oh H. Mending and Modeling the Congenital Heart Diseases by Patient-Specific Cardiac Progenitors. Symposium at Texas Heart Institute

- (2012.11.4)
25. Oh H, Tarui S, Ohtsuki S, Sano S. Cardiac progenitor cell infusion in patients with hypoplastic left heart syndrome: a prospective phase 1 clinical trial. Japanese Heart Failure Society (2012,12.2)
 26. Oh H. iPS 細胞を用いた心疾患の新たな診断法と治療開発 岡山大学サイエンスカフェ (2013.2.8)
 27. 王 英正 希少難治性心不全に対するヒト幹細胞移植療法の長期的エビデンス 第 12 回日本再生医療学会 (2013.3.21)
 28. Oh H. Cardiac progenitor-based therapy and reprogramming in patients with congenital heart disease, *Cardiac Development Symposium*, Munich (2012.3)
 29. Patient-specific induced pluripotent stem cells from cardiac progenitors recapitulate the models for cardiac chamber disorder. Kobayashi J, Yoshida M, Tarui S, Hirata M, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, K Takahashi, K Naruse, Sano S, Oh H *International Society of Stem Cell Research* (2012)
 30. Mechanical stretch modulates calcium handling during direct cardiac reprogramming of resident progenitor cells in human heart. Tarui S, Kobayashi J , Hirata M, Yoshida M, Tateishi A, Arai S, Kasahara S,Ito H, Sano S, Oh H *International Society of Stem Cell Research* (2012)
 31. Transition of cardiogenic to angiogenic potential of human cardiac progenitor cells occurs with age. Yoshida M, Tarui M, Kobayashi J , Hirata M, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, Ito H, Sano S, Oh H. *International Society of Stem Cell Research* (2012)
 32. Mechanical stretch modulates calcium handling during direct cardiac reprogramming of resident progenitor cells in human heart. Tarui S, Kobayashi J , Hirata M, Yoshida M, Tateishi A, Arai S, Kasahara S,Ito H, Sano S, Oh H *European Society of Cardiology* (2012)
 33. Patient-specific induced pluripotent stem cells from cardiac progenitors recapitulate the models for cardiac chamber disorder. Kobayashi J, Yoshida M, Tarui S, Hirata M, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, K Takahashi, K Naruse, Sano S, Oh H *European Society of Cardiology* (2012)
 34. Hedgehog interacting protein controls age-dependent angiogenic activity in human cardiac progenitor cells through insulin-like growth factor-1 receptor signaling Yoshida M, Kobayashi, Tarui S, Hirata M, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, Ito H, Sano S, Oh H. *American Heart Association Suppl.* (2012).
 35. Patient-specific induced pluripotent stem cells for modeling hypoplastic left heart syndrome. Kobayashi J, Yoshida M, Tarui S, Hirata M, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, K Takahashi, K Naruse, Sano S, Oh H *American Heart Association Suppl.* (2012).
 36. Factors-based human cardiomyocytes differentiation exhibits defective maturation and excitation through aberrant calcium handling proteins. Tarui S, Kobayashi J , Hirata M, Yoshida M,

- Tateishi A, Arai S, Kasahara S, Ito H, Sano S, Oh H *American Heart Association Suppl.* (2012).
37. Mechanical stretch promotes reprogramming of human cardiac progenitors into functional cardiomyocytes by defined factors. Tarui S, Kobayashi J, Hirata M, Yoshida M, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, Ito H, Sano S, Oh H 第76回日本循環器学会総会学術集会 *Circulation Journal* (2012)
38. Reprogramming of human cardiac progenitors into pluripotency in patients with congenital heart disease. Kobayashi J, Yoshida M, Tarui S, Hirata M, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, Ito H, Sano S, Oh H 第76回日本循環器学会総会学術集会 *Circulation Journal* (2012)
39. 先天性心疾患患者由来の心臓内幹細胞を用いた疾患特異的ヒトiPS細胞の樹立と機能解析. 小林純子, 樽井俊, 平田昌敬, 川畑拓也, 黒子洋介, 立石篤史, 吉積功, 新井禎彦, 笠原真悟, 佐野俊二, 王英正 小児循環器学会 (2012)
40. Heterokaryon-based reprogramming of human cardiac progenitor cells into functional cardiomyocytes. Hirata M, Kobayashi J, Tarui S, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, Sano S, Oh H. 小児循環器学会 (2012)
41. 疾患特異的ヒトiPS細胞を用いた左心低形成症候群の実験モデル化と病態解析 小林純子, 樽井俊, 平田昌敬, 川畑拓也, 黒子洋介, 立石篤史, 吉積功, 新井禎彦, 笠原真悟, 佐野俊二, 王英正 日本胸部外科学会 *Gen Thorac Cardiovasc Surg. Suppl.* 439 (2012)
42. 人工ヒト心筋細胞の成熟化におけるカルシウムイオンポンプの重要な役割 樽井俊, 小林純子, 平田昌敬, 高橋賢, 入部玄太郎, 成瀬恵治, 笠原真悟, 佐野俊二, 王英正 日本胸部外科学会 *Gen Thorac Cardiovasc Surg. Suppl.* 440 (2012)
43. Aberrant calcium handling inhibits functional maturation and excitation in factors-based human cardiomyocytes differentiation. Tarui S, Kobayashi J, Hirata M, Yoshida M, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, Ito H, Sano S, Oh H 日本心不全学会 YIA (2012).
44. 先天性心疾患の疾患特異的iPS細胞の樹立と左心低形成症候群の心臓発生異常の解明 小林純子, 樽井俊, 平田昌敬, 川畑拓也, 黒子洋介, 立石篤史, 吉積功, 新井禎彦, 笠原真悟, 佐野俊二, 王英正 日本心臓血管外科学会 (2013)
45. Modeling and dissecting hypoplastic left heart syndrome by patient-specific induced pluripotent stem cells Kobayashi J, Tarui S, Hirata M, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, Sano S, Oh H. 第77回日本循環器学会総会学術集会 *Circulation Journal* (2013)
46. Engineering human bioartificial heart with three-dimensional extracellular matrix materials. Hirata M, Kobayashi J, Tarui S, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, Sano S, Oh H. 第77回日本循環器学会総会学術集会 *Circulation Journal* (2013)
47. Heterokaryon-based reprogramming of human cardiac progenitor cells into functional cardiomyocytes. Hirata M,

Kobayashi J, Tarui S, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, Sano S, Oh H. 日本心臓血管外科学会 (2013)

吉積 功, 新井禎彦, 笠原真悟, 佐野俊二, 王 英正 日本外科学会 Young Researcher Award (2013)

48. ハーフクリップ法によるラット右心圧負荷モデルの作製 Okuyama M, Hirata M, Kobayashi J, Tarui S, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, Sano S, Oh H. 日本心臓血管外科学会 (2013)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

49. 疾患特異的 iPS 細胞の樹立と左心低形成症候群の心臓発生異常の解明 小林純子, 樽井 俊, 平田昌敬, 川畑拓也, 黒子洋介, 立石篤史,

3. その他

該当なし。