

生体内ハイブリッド手法による再生血管に関する研究

[1] 組織

代表者：井上 雄介

(東京大学大学院医学系研究科)

対応者：山家 智之

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

阿部 裕輔(東京大学大学院医学系研究科)

白石 泰之(東北大学加齢医学研究所)

三浦 英和(東北大学加齢医学研究所)

磯山 隆(東京大学大学院医学系研究科)

斎藤 逸郎(東京大学大学院医学系研究科)

研究費：物件費19万8,5千円 旅費0万0千円

[2] 研究経過

加齢や疾病により正常に機能しなくなった血管の代わりに、人工血管が日常的に臨床で用いられている。しかし、生体材料だけを用いたものは入手性や耐久性に課題があり、人工材料だけを用いたものは生体適合性に問題がある。生体材料を用いた人工血管には自分の体内から血管を摘出し使用する方法があるが、使用できる血管は有限であり、必要なだけ準備ができるとは限らない。また他人の血管や豚などの他種の血管を利用することも研究されているが、石灰化などの問題があり耐久性に課題を残している。人工材料だけを用いた人工血管は非常に多く用いられており、ポリエステルを用いたダクロンや、延伸テフロンを用いたゴアテックスなどは大血管では非常によい成績を収めている。しかし小口径のものは人工材料では閉塞してしまうため実用化できてない。そこで、本研究では小口径の人工血管を開発するために、人工材料と生体材料の両方を用いるハイブリッド人工血管を作製することで、人工材料の耐久性と、生体材料の生体適合性を併せ持つ新しい人工血管の開発を目標としており、特に本実験では作製したハイブリッド人工血管を、生体に植え込み長期安定性の確保を動物実験により確かめることを目的とする。

生体の本来の血管は中膜と外膜の間にある弾性板が構造を維持しているが、ハイブリッド人工血管では人工材料(ポリエステルペロア)を用いることで耐久性を維持している。筒状のポリエステルペロアを事前に生体の皮下(ヤギ)に植え込み(30日程

度)、生体組織で覆わせる。その後移植後に免疫反応を起こさないように、脱細胞処理を施す。この段階でポリエステルペロアは繊維組織のみで覆われた状態になり、ハイブリッド人工血管として完成する。このハイブリッド人工血管を、東北大学の動物実験施設において、評価する。使用する動物はハイブリッド人工血管を作製した動物種と同じヤギを用いる。ハイブリッド人工血管を頸動脈と代替し、その生体適合性を検討する。実験期間は数時間程度の急性実験から開始する。急性実験では主に急性期の血栓形成、免疫反応等によるショックの有無、血液検査等を行い、人工血管の生体適合性をはかる。急性実験に成功した後に慢性実験を行う。慢性実験では脳梗塞、腎梗塞などの臓器への血栓形成の有無を確認する。また、実験終了後に組織染色を行い、生体血管との癒合・ハイブリッド人工血管の性状・血栓の有無・レシピエント細胞による再細胞化の検討を行い、総合的にハイブリッド人工血管の生体適合性を評価する。

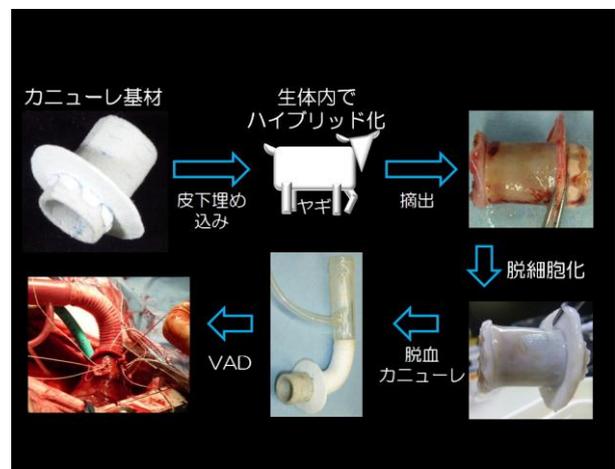


図1. 研究概要

以下、研究活動状況の概要を記す。

研究打ち合わせに関しては、春・秋・冬と各研究者が参加する3度の学会において綿密な研究打ち合わせを行った。これまでに日本生体医工学会(2012年5月10~12日、福岡)、と人工臓器学会(2012年11月22~24日、福岡)と人工心臓と補助循環懇話会(2013年2月1~2日)において、研究の進捗状況・実施内容・方法などを綿密に打ち合わせて、ともに協力して研究を進めた。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、ヤギの皮下でより安定してハイブリッド化する方法を新たに得た。生体内でハイブリッド化させる手法において核となる材料を皮下に植え込み、100日程度の期間を要するが、その核となる材料の大きさから、皮膚を損傷し内包物が体外に露出する問題があった。これを解決するために、本研究ではハイブリッド化のための外型以外に皮膚のテンションを下げるためのプロテクターを開発し、核、外型とともに皮下に植え込みを行った。その結果、植え込みの体積自体は約5倍になったものの、なだらかな角度をもつ形状に変えたため、皮下の内容物などの露出はなく、長期間安定してハイブリッド化を行うことが可能となった。

第2に、これまでのハイブリッド人工血管の核材料として、剛体としてチタンメッシュを、足場材料としてポリエステルベロア布を使用してきた。一般的な大血管として利用する際には0.5mm線径を用いたチタンメッシュは十分な剛力と弾性を示したが、人工心臓用の脱血管として使用する際には、VADにより回復した心臓の収縮力により、チタンメッシュの耐えうる力を超える例が報告されていた。ハイブリッド血管の剛力を改善することを目的として、チタンメッシュから、チタン棒から削りだした各材料に変更した（(株)ミスズ工業 チタンカニューレ Ver.2）。削りだし加工によって、これまで0.5mmであった剛核材部分の肉厚を0.4mmと薄肉化でき、さらに剛力は非常に向上した。

ハイブリッド化させた結果を、病理組織標本を作製し、評価した。組織切片作製は外部に委託し、株式会社日本病理研究所におねがいをした。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究によりハイブリッド化の手法が飛躍的に改善し、より安定して高精度にハイブリッド化をすることが可能になった。

国内学会で2度の発表（日本本生体医工学会（2012年5月10～12日、福岡）、と人工臓器学会（2012年11月22～24日、福岡））を行い、他研究者と非常に密な研究交流を行った。国際学会においても2度の発表を行った（20th Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps（2012年9月20～22日 トルコ イスタンブール）・European Society for Artificial Organs XXXIX（2012年9月26～29日 ドイツ ロストック））。

[4] 成果資料

(2頁以降は、本共同研究で研究された研究成果が掲載されている主要論文リストを、15件程度を掲載してください。)

(1)

井上雄介, 中野英美子, 磯山隆, 齋藤逸郎, 小野俊哉, 石井耕平, 佐藤雅巳, 原信太郎, 呉昇原, 李欣陽, 有吉洸希, 細田享平, 川瀬由希乃, 中川基貴, 中川英元, 関野正樹, 井街宏, 阿部裕輔, ”螺旋流型補助人工心臓用ハイブリッド脱血カニューレの研究” 日本人工臓器学会 Vol.41 No.2 2012, pp156

(2)

井上雄介, 中野英美子, 磯山隆, 齋藤逸郎, 中川英元, 小野俊哉, 石井耕平, 有吉洸希, 細田享平, 井街宏, 阿部裕輔
ハイブリッド型人工材料を用いた補助人工心臓用脱血カニューレの開発. 日本生体医工学会大会, Vol.50, Suppl. P253-254, 2012

(3)

川瀬由季乃, 井上雄介, 磯山隆, 根武谷吾, 稲岡秀検, 小林こず恵, 阿部裕輔, 熊谷寛 “補助人工心臓用ハイブリッド脱血カニューレの足場材料に関する研究” 2012年度北里大学卒業論文

(4)

Y. Inoue, E. Nakano, I. Saito, T. Isoyama, H. Nakagawa, T. Ono, K. Ishii, K. Ariyoshi, K. Hosoda, K. Imachi, Y. Abe, “Development of Hybrid Inflow Cannula for Helical Flow Ventricular Assist Device”, ISRBPP pp17. 2012

(5)

Yusuke I, Emiko N, Itsuro S, Takashi I, Hidemoto N, Toshiya O, Kohei I, Koki A, Kyohei H, Kou I, Yusuke A, “DEVELOPMENT OF HYBRID INFLOW CANNULA FOR VENTRICULAR ASSIST DEVICES”, ESAO pp22, 2012