

生体内合成によるハイブリッド血管に関する研究

[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：
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)
阿部 裕輔 (東京大学大学院医学系研究科)
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 27 万 4 千円，旅費 2 万 5 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して研究を行った。

以下に研究活動状況の概要を記す。

ハイブリッドを生体内でハイブリッド化するに当たって、東北大学では動物実験の実施と管理を担当し、東京大学では生体組織を誘導するための足場の作製を担当することに決めた。打ち合わせはインターネットを介したテレビ会議や、電話回線による音声通話を通して密に連携をとりながら実施した。打ち合わせの中で、埋め込むためのデバイスの形状、サイズ、個数、埋め込み部位などを改良、決定した。最終的に埋め込む人工血管足場は 3 個とし、1 個の外型の中に 3 個の足場を内挿し埋め込むこととした。埋め込みの際に動物に侵襲が大きくなるように、角を $r=5\text{mm}$ とし、高さを最大限下げて 15mm とするように打ち合わせによって決定した。

3 月 6 日に井上が東北大学加齢医学研究所に出張し、10 時より実施する動物実験について詳細に打ち合わせを行い、最終的な実験に際しての確認を行った。そこで、滅菌方法および、使用する動物の個体、埋め込み部位が確定し、実験実施へと進んだ。

動物実験は東北大学加齢医学研究所の動物実験施設を用いて実施した。実験動物には成ヤギ (日本ザーネン種, 雌, 39kg) を用いた。埋め込み部位および麻酔導入用の頸部の毛刈り、消毒の後、イソフルランによって麻酔を導入した。メスによって皮膚を最小限切開し、デバイス留置用のポケットを皮下に作製した上で、肋骨付近の広背筋の上に人工血管の足場となるデバイスを設置した。皮膚を縫合し、覚醒させて埋め込み手術は無事成功した。デバイスは 90 日程度の埋め込み期間が必要である事がわかっており、生体組織が十分に新生したところで、摘出し、ハイブリッド人工血管として使用する予定である。

[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、ハイブリッド人工血管の足場を得た。チタンメッシュ ($\phi 50\mu\text{m}$, $\#500\mu\text{m}$) にポリエステルベロアを被覆した、核となる足場を作製し、さらに生体内埋め込みの際に必要な外型 (アクリル, $\phi 40\text{mm}$, 高さ 15mm) を作製した。

第2に、足場を生体内に埋め込み、ハイブリッド人工血管の作製を行った。滅菌下で足場を筋層と脂肪層の間に植え込むことで、足場に生体組織を誘導し、ハイブリッド人工血管を得る。

(3-2) 波及効果と発展性など

生体内ハイブリッドハイブリッド手法を用いた人工血管は、これまでは口径が20mm程度の大血管では長期慢性実験を行い、その再細胞化、血栓形成抑制、生体適合性を評価されてきた。しかしながら、頸動脈などの径が10mm以下の血管に関しては、その評価が行われておらず未解明であった。本研究によって、小血管においても、生体内ハイブリッド手法を用いて作製された人工血管が有用であるという結果が示されれば、これまで以上にあらゆる治療に人工血管を選択する幅が広がると考えられる。その結果、手術の方法はより多くの選択肢が考えられるだろうし、手術の対象となる年齢や病状も広がると考えられる。さらに生体内ハイブリッド手法の適用範囲も血管のみならず多くのデバイスに使用可能になる可能性がある。透析などに用いられるブラッドアクセスをよりよい形で作ることも可能になると考えられるし、人工心臓をはじめとするあらゆる人工臓器に

おいてよりよい材料として提案することが可能になると考えられる。

[4] 成果資料

- (1) 中野英美子, 磯山隆, 井上雄介, 斎藤逸郎, 河野明正, 小野俊哉, 杉野礼佳, 阿部裕輔: 補助人工心臓用ハイブリッド型脱血カニューレの作製, 生体医工学, Vol.50 Sup.1, 2011
- (2) 岸垂由美, 磯山隆, 斎藤逸郎, 河野明正, 小野俊哉, 杉野礼佳, 阿部裕輔: 生体内で作る人工臓器ジェリーフィッシュ弁・弁葉, 生体医工学 2007; 45: 267-273.
- (3) Kishi A, Isoyama T, Saito I, Miura H, Nakagawa H, Kouno A, Abe Y: Use of in vivo insert molding to form a jellyfish valve leaflet. Artificial Organs 2010; 34: 1125-1131.

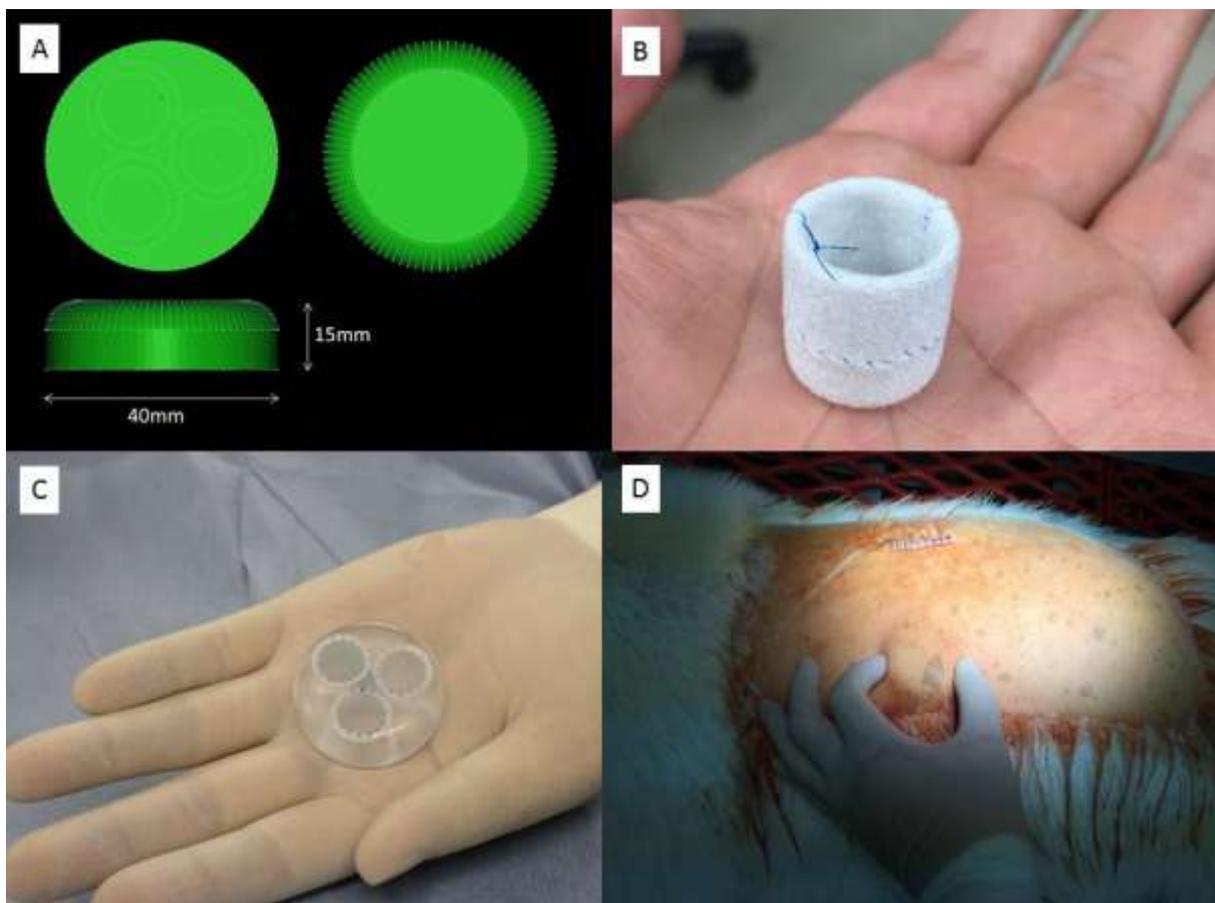


図 1. 本課題で行った実験 (A: 設計した皮下インプラント用外型, B: 生体組織を誘導する核となる足場を有するハイブリッド人工血管, C: 埋込デバイス, D: 皮下埋込時の様子)