

Normo 弁の長期生体適合性に関する動物モデル評価

[1] 組織

代表者：梅津 光生
(早稲田大学・先端生命医科学センター)

対応者：白石 泰之
(東北大学加齢医学研究所)

山家 智之
(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

岩崎 清隆(早稲田大学・先端生命医科学センター)

八木 高伸(早稲田大学・先端生命医科学センター)

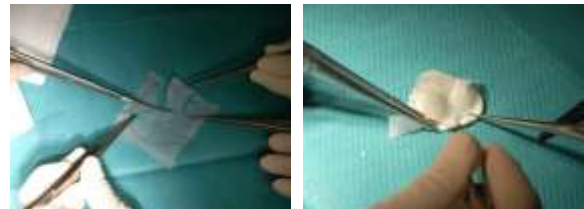
研究費：物件費 135,000 円，旅費 25,000 円

[2] 研究経過

心臓弁膜症の手術症例数は超高齢社会を迎えた現在、増加する傾向にあり、弁膜症治療のニーズは今後もますます増大する。申請者らは、榊原記念病院心臓血管外科加瀬川医師の考案した、ヒト僧帽弁構造に類似したステントレス僧帽弁 (Normo 弁) を開発している。本研究で対象とする Normo 弁は、自己心膜により形成する自己組織生体弁であるが、本共同研究では、健常モデル動物 (ヤギ) を用いて、心膜採取によるモデル動物組織の長期評価の有用性と Normo 弁の力学的負荷が作用する条件下での長期体内適合性を評価することを目標として基礎検討を行った。

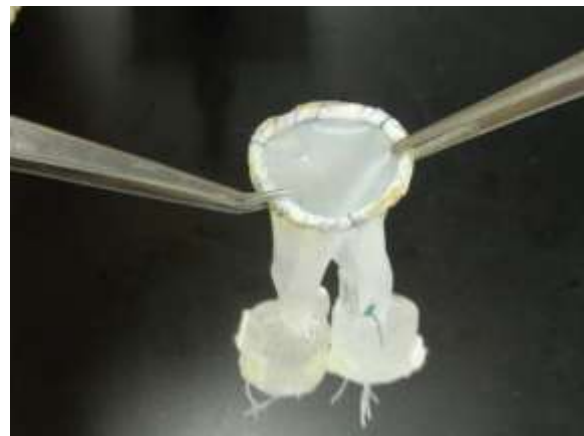
僧帽弁は、解剖学的には左室内乳頭筋と接合し、心筋収縮と機能的に連携しながら開閉挙動を実現している。従来の心臓弁膜症治療手技に用いられる人工弁の選択肢には、機会弁、生体弁があるが、前者ではワルファリンコントロールが必要となり、また後者では機械弁より弁葉支持構造が複雑なため相対的に流路弁口面積が小さく、特に体格の小さな女性や小児における僧帽弁置換に適合しないことが課題となっていた。

本研究で評価対象とする Normo 弁は、僧帽弁輪形成術に用いる人工弁輪と、術中に形成する自己心



(1)テンプレート

(2)弁輪縫合



(3)心膜より作製した Normo 弁

図1 Normo 弁と作製方法の概要：形成用テンプレートを用いて切り出した前尖後尖のシート状部品(1)を僧帽弁形成用人工弁輪に縫着し(2)、心膜により形成された乳頭筋縫合部を有する僧帽弁を得る。

膜による僧帽弁の前尖と後尖とをポリプロピレン糸で縫合し、解剖学的に正常に近い (Normo) 形態を実現したステントレス僧帽弁である。この弁では、単に左室と協調挙動する弁葉と一体となった僧帽弁の腱索としての脚部を有するだけでなく、臨床的に僧帽弁逆流の生じやすい交連部をひとつの弁輪構造として形成し、形態的に正常な僧帽弁構造を模した形状として設計している。実臨床では、①僧帽弁輪形成用リング、②弁葉に使用する心膜、③デザインテンプレートを用意し、術中にテンプレートに沿って心膜を切離し、前尖および後尖トレース部材として縫着する。

この方法を用いて作製された Normo 弁はすでに手術適応に関する承認を受け、臨床で応用されており、国内のステントレス僧帽弁臨床研究会において臨床手技と方法の展開が進みつつあり、東北大学病

院でもスキルトレーニングが行われている。

本研究では、同径の作成した Normo 弁と臨床用生体弁 (Mosaic) 弁を開発中の空気圧式循環シミュレーションモデルにおいて血行力学的に評価し、さらに加齢医学研究所の流体駆動式新鮮山羊組織心臓モデルを用いた僧帽弁-腱索張力評価データと併せて Normo 弁の血行力学的有効性を検証した。

以下、研究活動状況の概要を示す。Normo 弁作製は早稲田大学で行っている。循環シミュレーションモデルを用いた僧帽弁の力学的評価は、東北大学加齢医学研究所のモデルと同じ指標を用いて実施し、試験を行うに当たり実験条件や、新鮮組織摘出に関する打ち合わせは東京および仙台で会合の機会を設けて実施している。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

モデル動物評価に先立ち、動物実験モデルとしての山羊組織の有用性を検討した。本研究対象である Normo 弁は、術中に自己心膜を採取し自己組織弁として生体僧帽弁を構成する。すでに臨床での僧帽弁形成置換に応用されているが、動物試験モデルでの新鮮組織摘出形成評価が可能なのは、このような実臨床に即した評価が可能であり、有用性が高い。一方、試験評価対象として個体差や摘出可能な心膜面積を考慮すれば、同一組織からの Normo 弁作製数は限られ、また個体差の影響も大きいことが課題であることが考えられた。一般に、生体由来材料を用いて構成させる心臓代用弁の生体弁組織は、グルタルアルデヒド固定化処理を行った後にポリエステルやポリエチレンなどの合成高分子との接合縫合されるが、空気圧式僧帽弁シミュレーションモデルにおける Normo 弁と臨床用生体弁 (Mosaic) の応答試験では、心臓拡張に伴う血液流入時の一拍あたり容積について Normo 弁、Mosaic 弁では 72.5 および 68.7 mL/beat ($p=0.2$) となり、心室収縮時の僧帽弁逆流はそれぞれ 8.7 および 13.1 mL/beat ($p<0.01$) であることから、未処理の Normo 弁において弁開放挙動高い応答性が示された。摘出山羊心臓モデルでは、左室収縮期圧 100mmHg 一回拍出量 80mL 時の僧帽弁腱索負荷は乳頭筋位で 14N 以上の場合に僧帽弁逆流を有効に低減できたことから、Normo 弁の血行動態の長期試験に係る負荷評価においては、解剖学的形態の整合性だけでなく力学環境の負荷特性を考慮した試験系データを併せて評価することが有用であることが示された。新鮮動物組織を実臨床と同等な環境で摘出し、弁作製を行えることはきわめて有用であり、臨床試験と同等の評価項目を非臨床試験環境において定量評価する上でも重要であ

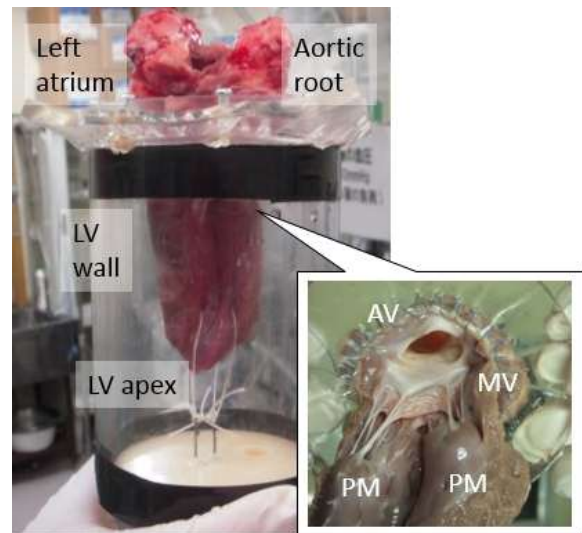


図 2 流体駆動式摘出山羊心臓モデル (東北大学加齢医学研究所) : 僧帽弁逆流の腱索負荷定量を行い、Normo 弁の長期負荷試験に必要な負荷環境条件を得た。

ることが考えられた。

引き続き、共同成果を基盤として①数値流体解析-生体組織内部の非線形弾性分布推定、②動物モデル (山羊) を用いた新たな血液環境下での長期生体適合性評価試験を継続して計画している。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究対象の Normo 弁はすでに国内臨床が開始され、平均 18 ヶ月の術後フォローアップデータで僧帽弁逆流が有意に低下することが示されている (Kasegawa, J Heart Valve Dis, 2015;24:53-56)。術中の自己組織を摘出再形成し、他の人工内臓として応用する手法は、内外の心臓外科技術をリードする新しい方法論であり、本共同利用研究における非臨床データはきわめて重要な位置を占めるものであると考えられる。また、本研究での人工弁形成のための設計手法を検討することにより、摘出自己組織が体内臓器として人工的に代替する場合の周辺組織との境界条件を制御する解析手法を研究することに継続する。Normo 弁開発評価研究は、僧帽弁における自己組織弁の評価だけでなく、外科治療支援システムとしての非臨床試験システム構築へ貢献することが期待される。

[4] 成果資料

Kasegawa H, Umezu M, et al. A new type of mitral valve operation using a novel stentless mitral valve made from autologous pericardium for unrepairable valve, J Heart Valve Dis 2015;24:53-56