

## 組織工学心臓弁の in vitro 性能評価

### [1] 組織

代表者：武輪 能明  
 (旭川医科大学先進医工学研究センター)  
 対応者：山家 智之  
 (東北大学加齢医学研究所)  
 白石 泰之  
 (東北大学加齢医学研究所)  
 井上 雄介  
 (東北大学加齢医学研究所)  
 山田 昭博  
 (東北大学加齢医学研究所)  
 分担者：  
 寺澤 武 (旭川医科大学先進医工学研究センター)  
 佐藤 康史 (旭川医科大学先進医工学研究センター)

研究費：物件費 15 万円

### [2] 研究経過

われわれは、心臓血管外科領域で、心臓弁の再建手術に使用する生体人工弁を、組織工学の技術を用いて開発している。この弁は従来の機械弁における抗凝固療法の必要性や易感染性の問題、および生体弁の持つ免疫原性や低い耐久性といった問題を克服し、将来多くの利点を持つ代用弁として臨床応用され、弁膜疾患治療成績の飛躍的な向上と症例の増加ならびに患者の Quality of life の向上が期待される。

本研究では、開発した組織工学心臓弁が十分な流体力学的性能を有しているかを、in vitro 模擬循環回路を用いて評価することを目的とする。

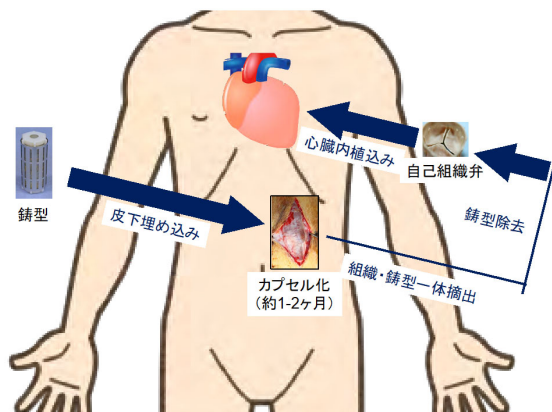


図1. 自己組織心臓弁体内作製のコンセプト図

加齢研では人体の拍動循環を模擬するモック循環回路にわれわれが開発した組織工学心臓弁を装着し、通常人体の弁にかかるような負荷(拍動数、拍出流量、圧力等)を再現し、弁の開閉状態、圧格差、逆流程度などを評価する。

この実験で得られたデータをフィードバックし、最適な組織工学心臓弁のデザインを探索する。

今年度は3回のZoomによる遠隔での打ち合わせを実施したほか、日本人工臓器学会(横浜)での会期中および電話等で詳細な打ち合わせを行った。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

組織工学的手法を用いて作製した心臓弁が十分な流体力学的性能を有しているかを、in vitro 模擬循環回路を用いて評価することを目的として研究を進めた。2021年1月にヤギの皮下に12本の鑄型を埋め込み、生体組織を誘導して自己組織由来心臓弁を作製した。弁が完成後に摘出し、人体の拍動循環を模擬するモック循環回路に組織工学心臓弁を装着し、通常人体の弁にかかるような負荷(拍動数、拍出流量、圧力等)を再現し、弁の開閉状態、圧格差、逆流程度などを評価する予定である。

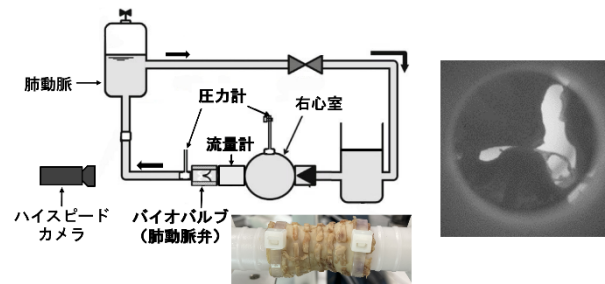
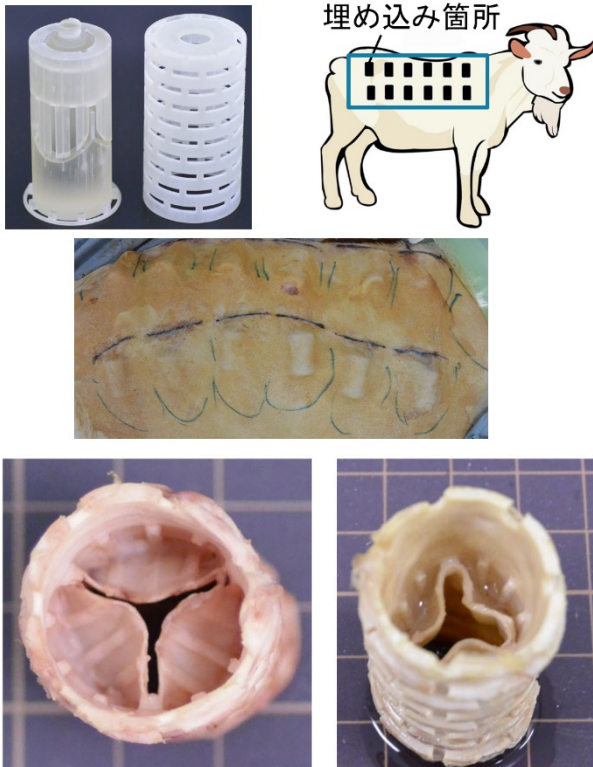


図2. 模擬循環回路によるバイオバルブの評価試験

この実験で得られたデータをフィードバックし、最適な組織工学心臓弁のデザインを探索する。

また生体内で形成された心臓弁グラフトを実際の医療で使えるよう、機械工学的な手法による評価系を開発している。軟組織で様々な厚みをもつ組織体の特性を精度良く把握するためには、非接触かつ高空間分解能で組織体の厚みを計測できる必要があるため Optical Coherent Tomography を用い、組織内部の空隙及び組織体の厚みを計測した。厚みを可視化し移植

## バイオバルブ形成用鋳型



## 完成したバイオバルブ

図3 完成したバイオバルブ

に用いる領域の決定する手法の構築など、安全安心して移植手術に用いられるよう研究を進めていく予定である。

### (3-2) 波及効果と発展性など

本研究によりこれまで大動物動物実験により行われていた流体力学的性能評価を、動物を用いずに行うことができるため、実験動物数の削減に貢献すると共に、容易に人工弁のデザイン変更が行えることより、研究の加速化と経費の削減に貢献し、当該研究の進展に貢献することが期待される。ひいては患者個々の体格に合ったテーラーメイド式人工弁作製が可能となったり、生体の先天的な特徴を活かしたデザインが出来たりするという可能性も持っており、これまで既製品から選択するしか無かった人工弁治療の領域に画期的なパラダイムシフトを生じさせ得る可能性も秘めている。

## [4] 成果資料

- (1) Ryuji Higashita, Yasuhide Nakayama, Yasuyuki Shiraishi, Ryosuke Iwai, Yusuke Inoue, Akihiro Yamada, Takeshi Terazawa, Tsutomu Tajikawa, Manami Miyazaki, Mamiko Ohara, Tadashi Umeno, Keitaro Okamoto, Tomonori Oie, Tomoyuki Yambe, Shinji Miyamoto. "Acute Phase Pilot Evaluation of Small Diameter Long iBTA-Induced Vascular Graft "Biotube" in a Goat Model." EJVES Vascular Forum. Elsevier, 2022.
- (2) Yasuhide Nakayama, Ryuji Higashita, Yasuyuki Shiraishi, Tadashi Umeno, Tsutomu Tajikawa, Akihiro Yamada, Kazuki Mori, Manami Miyazaki, Mamiko Ohara, Ryosuke Iwai, Takeshi Terazawa, Tomonori Oie, Tomoyuki Yambe, Shinji Miyamoto, "iBTA-Induced Biotube® Blood Vessels: 2020 Update." Kidney and Dialysis 1.1 (2021): 3-13.
- (3) Takayuki Kawashima, Tadashi Umeno, Takeshi Terazawa, Tomoyuki Wada, Takashi Shuto, Haruto Nishida, Hirofumi Anai, Yasuhide Nakayama, Shinji Miyamoto. "Aortic valve neocuspidization with in-body tissue-engineered autologous membranes: preliminary results in a long-term goat model." Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 32.6 (2021): 969-977.