

複雑形状を有する生体組織心臓弁の安定的作製法の開発

[1] 組織

代表者：井上 雄介
(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)
山田 昭博
(東北大学加齢医学研究所)
分担者：武輪 能明
(旭川医科大学先進医工学研究センター)
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 20 万円

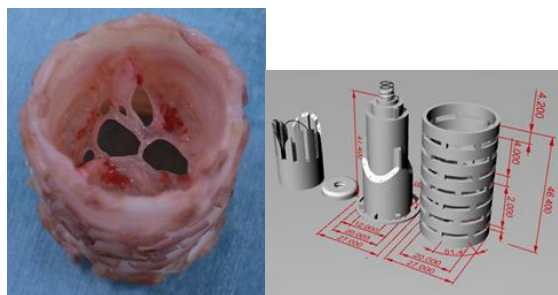
[2] 研究経過

【背景】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替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。本研究で作製している弁は中山らが提唱している「生体内組織形成術」を用いており、異物に対してコラーゲンのカプセルが覆う生体反応を利用している。これまでにマウスからヤギまでの様々なサイズの動物の背部皮下に鋳型の埋入を行ったが、いずれでも約4週後には組織体を形成したと報告されている。結合組織体の細胞成分は主に線維芽細胞であり、炎症性細胞はほとんど認めない。本技術を応用して、シート、血管、弁などなど主に循環器系組織体の開発を行ってきた。

【課題・目的】鋳型を生体内に埋め込み、間隙に生体組織を誘導する本手法では、十分な期間を費やしても、血管が豊富でコラーゲン量が少ないか、組織厚みが設定した厚みより薄くなってしまふ事などがあり、作製の歩留りが100%ではないことが課題となっている。生体組織の誘導に関わるパラメータとしては、ドナーの年齢・食べ物・季節など多くの外的要因も指摘され

ているが、実際に患者に適用する事を考えるとそれらの要素は改善が難しいため、鋳型に関連するものに限定して着手することとした。本研究は複雑な形状を有する心臓弁を生体内組織形成術を用いて歩留まりよく安定に作製できる鋳型を開発することを目的とした。

旭川医科大学と東北大学は距離が離れているが、オンラインと人3度の学会において、相互に研究打ち合わせを行い、課題解決を進めてきた。また分担者の井上が1月に加齢研に赴き、研究を進めた。



図(上)弁葉が形成不全になった例

(下)皮下に植え込んで生体組織を誘導する鋳型の3D設計図面

[3] 成果

(3-1) 研究成果

鋳型の最適設計：生体組織伸長可能距離の最適化

食食できない鋳型をコラーゲンによって包み込む現象がカプセル化現象であるが、複雑な形状を内部に持つ心臓弁の鋳型は弁葉部までカプセル化せずとも、鋳型を包み込むようにコラーゲンで覆われれば、異物反応が生じにくくなるため、その時点でカプセル化の速度が低下する可能性が考えられる。そこで生体組織誘導口から最も遠い弁葉までの生体組織伸長の距離を可能な限り短くしつつ、心臓弁としての機能を損なわない厚みとサイズを有する弁葉の鋳型を設計した。

また誘導する生体組織の厚みは鋳型内の間隙によって決定されるが、その材料の表面性状によっても影響を受けると言われている。鋳型の間隙部分の表面粗さを変更して、誘導される生体組織の変化を確認した。

今年度は2例の動物実験によって弁の作製を行い、合計12個の弁を得た。金属ステントや高分子の足場

を入れることで、弁葉形成の歩留まりを上げる試みを行った。下記にその動物実験の結果を示す。弁葉を形成する IBTA 術は、鋳型の空隙に生体組織を形成させて目的の形状のグラフトを得るものである。鋳型を工夫することで複雑な形状のグラフトを得られるようになってきたが、盲端となる形状の部位においては弁葉の先端が形成不全になることが多かった。それは、IBTA 術が生体のカプセル化現象を利用しており、生体が異物をコラーゲンで包み込み、ほかの部位に影響を与えなくさせる反応を使っているため、鋳型の外周がカプセル化されれば、生体側からすると目的を達しており、鋳型の複雑な内部構造までカプセル化させる意味がなくなるために弁葉の形成不全が起きると考えられた。そこで、我々は 1 か月程度で生分解する高分子足場を鋳型に内挿し、分解する過程でサイトカインを放出させて、複雑な構造の形成歩留まりを上げる試みを行った。いっぽうで今年度行った実験では大きく歩留まりが改善される結果を得ることはできなかった。鋳型のクリアランスとそこに内装させる足場の変更を行い、来年度は歩留まりが向上されるよう実験を行う予定である。

(3-2) 波及効果と発展性など

東北大学加齢医学研究所と旭川医科大学先進医工学研究センターは各々の研究者が人工臓器の研究における大動物試験や *in vitro* 試験に必要な豊富な経験と知識を有しており、すでに今回の研究に有意義な意見を交換できる状況にある。心臓病電子医学分野・非臨床試験推進分野は、人工心臓や人工弁の評価などに用いるモック循環回路や知見を広く有しており、本研究を推進する上で必要不可欠な存在である。

[4] 成果資料

初年度のため成果報告できる内容はまだ無い。