

Apart from the above movement, the professors mainly from the cardiac surgery field in Japan negotiated with the Japanese Society of Thoracic Surgery, the Japanese Society of Cardiovascular Surgery, the Japanese Society of Vascular Surgery, the Japanese Society for Artificial Organs, and others, and asked MHW for aid and Mr. Maeda, President of Toray, for resumption of the manufacture and sales of Toray grafts. This request was officially made in writing, so that Toray was unable to ignore the matter. A strong movement arose inside Toray in favor of resuming the manufacture and sales of vascular grafts. However, Mr. Maeda remained opposed in order to protect the company. Under the social situation In light of the Dow Corning trials and DuPont's decision, the decision to resume the manufacture and sales was not made and Mr. Maeda conveyed his intention that the vascular grafts would never be handled in the future to his successor upon retirement from the company. Accordingly, nothing has not yet been done, and the manufacturing equipment were disposed of.

MHW, the Japanese Society of Thoracic Surgery, the Japanese Society of Cardiovascular Surgery, the Japanese Society of Vascular Surgery and many doctors negotiated with Toray for more than three years, but in vain. However, Toray Co., Ltd. decided that Toray and Dr. Noishiki would jointly apply for all patents regarding development of Toray grafts, and they agreed that Toray would do all the paperwork and pay all expenses incurred.

Furthermore, if vascular grafts using ultrafine fibers are manufactured by Noishiki or developed by Noishiki together with a third party, even though breach of patent may occur, it was agreed that Toray will not file an objection. However, Toray stated that they would not ship the ultrafine polyester fiber they are manufacturing.

As a result of these events, Noishiki obtained the rights to manufacture vascular grafts using ultrafine fiber at his own disposal. (1998)

#### 4. Future Competitiveness of the Ultrafine Fiber Vascular Graft

The ultrafine finer vascular graft has the advantage that a similar product cannot be manufactured with normal fibers. As for vascular grafts coated with collagen, gelatin, etc., it is possible that grafts with similar flexibility and cellular inductivity may be produced. However, a vascular graft with the flexibility and touch of the ultrafine polyester fiber cannot be manufactured from the usual size of polyester fibers. Any person who has ever touched an ultrafine fiber vascular graft would agree. A soft tube can be manufactured only

with ultrafine polyester fibers. Cloth made from ultrafine fibers has already been introduced into the clothes market under the name of "Ultrasuede", "Ecsene", etc. Since it is used as a high quality synthetic leather for seats of luxury cars, furniture, a high quality suits, etc., there seem to be many people who can remember its softness.

It is generally known that collagen provides a good matrix for cell migration in collagen-coated vascular grafts. Accordingly, some people may think that collagen-coated vascular grafts can become clinically useful. However, glutaraldehyde and formaldehyde, which are cytotoxic chemicals, are used on collagen-coated vascular grafts to prevent the collagen from being dissolved. In addition, glycerol, etc. is included so that the collagen will not dry out and to help retain flexibility. Therefore, the cellular affinity of collagen does not actually work due to the cellular toxicity of these chemical substances, and this prevents collagen-coated vascular grafts from having good cellular affinity.

The sterilization of the ultrafine fiber vascular graft can be done with gas sterilization or by autoclave in the same manner as other vascular grafts. The sterilization of the vascular grafts coated with collagen and gelatin is restricted, and heating up after implantation and foreign body reaction are also problems. Those problems are never found with the ultra fine fiber vascular graft. Handling during the operation is very simple and easy, and bleeding does not occur even during operations using heparin. Since these characteristics are unrivaled, our graft seems to be very strong by competitive in this field for the foreseeable future. Again, for vascular grafts in the range of 4 to 6mm in internal diameter. Collagen coating may be needed. The thinner the graft becomes, the softer it needs to be. Accordingly, the softness of the ultrafine fiber vascular grafts comes in handy in this field, too. A vascular graft which is soft and even after coating with collagen or gelatin cannot be manufactured by other methods. If collagen or gelatin coating is needed, an ultrafine fiber vascular graft is more advantageous than a graft made of the usual size fibers. This is because fibrin and blood platelets get entangled in the ultrafine fibers and strong thrombogenic tissue is formed even when collagen or gelatin coating is used.

Furthermore, considering future prospects, tissue engineering is being introduced into many fields now, and it will be introduced into the vascular graft field as well. For this purpose, the cellular affinity which the ultrafine fibers have will be very useful. There are no other vascular grafts that have the power of contact guidance. For tissue engineering, basic materials which are soft and cell-affinitive will be required, and the superiority of the ultrafine fiber vascular grafts will make itself felt.

## 5. Manufacturing Coats

- a. Manufacturing equipment (units/day)
- b. XXX
- c. Personnel, etc.
- d. Others

I do not know any details of the manufacturing coats.

We entrusted the manufacture of Tory grafts to their usual factories. About 200 m of knitted graft can be easily manufactured with one knitting machine in one day and about 10 m of woven graft can be manufactured in one day. It seems that special machinery is not necessary for the weaving equipment. It is good that that this can be done with simple weaving equipment. Other vascular graft manufacturers had trouble with fraying, so they had to use weaving equipment which costs more than ¥50 Million is used. On the other hand, when the ultrafine fibers are used, even though the weave is simple it finally becomes a compact structure through the water jet procedure, and the edges do not fray. Therefore it do not seem that the manufacturing costs would be prohibitive.

However, the basic ultrafine fiber cloth needs to be subjected to the water jet procedure. Accordingly, the machines generally used in the fiber industry and the water jet equipment need to be improved such as by miniaturization, etc. Some expenses for these improvements will be required. Because the machines are simple, the costs will probably not very high.

## 6. Time required from the start of manufacture until sales, and other necessary matters (approval, clinical trials, etc.)

One year is required for establishing the conditions of manufacture. If permit application is made with 510K, it seems that the manufacturing permit can be easily obtained. Two additional years seem to be necessary for efficiency evaluation in animal experiments, etc. If collagen or gelatin coating is done, the approval cannot be obtained with 510K. So some clinical trials will be required. The period depends on how the clinical trials are planned, but about three years will be necessary.

## 7. Future efficiency of ultrafine fibers. Stent Graft, etc.

There is a tendency to think that ultrafine fibers are weaker than fibers of normal thickness. For instance, if the fibers are one-fifth the thickness of normal fibers it is thought that the strength is also one-fifth of the normal strength. However, the characteristics of fibers are not so.

By nature, each polymer in a fiber is arranged in the direction it is pulled. The stronger and thinner a fiber is pulled, the more regular the arrangement of molecules becomes. Thus, the strength increases logarithmically according to the regularity of the arrangement of molecules.

A product utilizing this characteristic is a super strong fiber well-known by the name of Kevlar, and it is used for bulletproof vests and airplane wings. Thus, since ultrafine fibers are manufactured by pulling them extremely thin, each polyester molecule contained in them is regularly arranged, so that they become very strong. It is anticipated that the utility value of ultrafine fibers will rise in the future.

Stent grafts have begun to be widely used in clinical practice, but ultrafine fiber vascular grafts can be just as easily used in this field.

Usual size polyester fiber is used for the cloth of vascular grafts in stent grafts in many cases. However, as it is desirable that a stent vascular graft be inserted into as a thin sheath as possible. However, if the cloth made with usual size fibers becomes thin, it also becomes highly porous or it becomes a simple structure, with danger of blood leakage. Also, the fiber weave is easily broken because of the thinning. The cloth also becomes weak, and there is doubt about its durability in the long-run for use in the aorta.

Those problems can be solved by the use of ultrafine fibers. Ultra fine fibers are thin and strong, and can be made into cloth. Moreover, if ultrafine fibers get twisted, even when it is thin, its form is not easily disrupted, and the damage which might occur to the cloth upon inserting it into the sheath and strongly pushing it can be minimized. Also, because the cloth is thin, a thin sheath can be used, and it can be used in any stent type vascular graft.

When a vascular graft made from general size fibers is inserted into a thin sheath by force, the fibers of the vascular prosthesis are frequently damaged. Polyester fibers are also composed of polymer material, and polymer materials are generally strong in regard to pulling force, but weak in regard to shearing force. If a particular part of the fiber is slightly damaged, the pulling force becomes a shearing force at the damaged part, and it can be easily torn. This is why a strong nylon climbing rope can be damaged by a rocky edge and is broken. Accordingly, in a vascular graft, if small injuries inflicted when passing into the sheath, there is a possibility that a fiber break will occur there in the future. In vascular grafts manufactured from normal size

fibers, electron microscopy has shown that innumerable injuries occur in the fiber when it passes through the sheath. However, if ultrafine fibers are used, pressure on the fibers is dispersed, and furthermore the fiber is soft. So injuries to individual fibers are less common, reducing the possibilities of fiber break. Regarding ultrafine fiber vascular grafts actually passed through a sheath, damages to the fibers have not been found so far. This characteristic can also be utilized for other purposes.

#### 8. Problems : Obtaining Ultrafine Fibers

The biggest problem for manufacturing ultrafine fiber vascular graft is obtaining ultrafine polyester fibers. Ultrafine fibers were developed by Mr. M. Okamoto who worked for the Textile Institute of Toray Co. Ltd. about 30 years ago. Since the patent for the manufacturing method has already expired, any fiber maker can manufacture it. Also, there are many makers which manufacture ultrafine fibers with methods different from that of Mr. Okamoto. There are many companies that manufacture ultrafine fibers in Japan. In other words, almost all fiber makers in Japan have the techniques to manufacture ultrafine fibers, and fiber makers in Korea and Taiwan which have ties with those companies also manufacture ultrafine fibers in the same manner. Many of them manufacture fibers which are used in cloth, shoes, wall cloth, etc. In the medical-related field, these fibers are only used for blood filters used temporarily outside the body. These fiber manufacturers have not been agreeable to the use of ultra fine fibers for implantable medical materials since DuPont made its announcement. This means that they are against the use not only of ultrafine fibers, but also of other materials for implantable artificial organs. Accordingly, it seems that there will be difficulty in obtaining ultrafine fibers from these makers at present time.

However, attitudes toward implantable artificial organs are now being changed. This is due to the book titled "Science on Trial", published in 1997. The writer of this book is Marcia Angell, M.D., who is the chief editor of "The New England Journal of Medicine", which is very authoritative in the medical world. In this book, she scientifically describes in detail the FDA position, Dow Corning's position, the actual circumstances of the trial, academic evidence, etc. in regard to the silicone medical trial of Dow Corning, by checking the process against fact, and introducing the facts with logical explanations. This book has great persuasive power. The U.S. trial, particularly the actual circumstances of the trial under the jury system, academical handling of the facts, activities of the lawyers, etc. are described in detail.

The medical trials in general have been affected since this book was published. We also learned that

the materials manufacturers' attitudes are being gradually changed.

Polyester fiber is very stable inside the human body and not prone to deterioration, and side effects like carcinogenicity, etc. have not occur in clinical cases of many polyester fiber products including sutures and heart valve pedestals, as well as in vascular grafts in more than one million cases. In a previous study Noishiki demonstrated that Dacron is a hydrophobic substance, so that when Dacron fibers are implanted, they become covered with a thin membrane, similar to the outer half of cell membrane, which is created by the host. The membrane is formed by a single layer of lecithin molecule in in vitro experiments. Therefore, Dacron fibers that are already insulated by the covering of the special host membrane at the molecular level will not show foreign body reaction if the fibers are not contaminated during fabrication. Accordingly, there does not seem to be a problem of safety, and there is good possibility that the makers will supply ultrafine fibers if we negotiate with them.

9. Others ; FDA, MHW Approval, etc.

Since Toray Graft has already obtained FDA and MHW approval in the U.S. and in Japan, approval for new grafts fabricated from ultrafine polyester fibers does not seem to be difficulty in the application with 510K.

## ハイブリッド型人工血管の開発

横浜市立大学医学部外科学第一講座 野一色泰晴

今日は人工血管開発の初期の頃のお話と、最近最も注目されておりますハイブリッド型人工血管のお話をいたします。

人工血管は動脈が膨らんで、破れそうになった動脈瘤の治療や、動脈が狭くなって、血液を送ることができなくなった、動脈閉塞の治療に広く用いられておりますが、昭和30年以前には、それは不可能なことでありました。

古い話をしますと、人工血管の開発には一つの事件がきっかけとなっております。今からちょうど100年余り前の、1894年、フランスの大統領 Marie Francois Sadi Carnot が、イタリア人の無政府主義者 Santo Caserio、によって刺される事件が起きました。大統領は直ちに開腹手術を受けましたが、お腹の中の門脈という血管が傷ついておりました。しかし当時だれひとり血管を縫うことも、勿論人工血管で繋ぐ事もできませんでしたので、みんなが手をこまねいているうちに、大統領は出血死、してしまいました。

この事件のあと、血管の手術方法の開発と、人工血管の開発が真剣に考えられるようになりましたが、試行錯誤の連続でありました。しかし当時フランスの大学を卒業したばかりの、Alexis Carrel という、若いお医者さんがこの研究を精力的に進め、血管外科の基本的な手技を確立させました。彼はその成果が認められて、1912年にノーベル医学賞を受賞いたしました。それと平行して行っていた人工血管の開発では、象牙の管やアルミニウム管、ガラス管など、ありとあらゆる物を人工血管として試し、全て失敗に終わっております。当時は血液が身体の外に出たり、人工物に触れると、なぜ固まってしまうのかといった理由も分かっておりませんでしたので、無理のないことだったかも知れません。その後、第二次世界大戦のあとまで、人工血管の必要性は日増しに高まるものの、ポリエチレンチューブで一時的に繋ぐか、または保存しておいた、動物やヒトの血管を使用していたにすぎませんでした。

したがって当時は、動脈瘤であると診断がついても、治療法がありませんでした。例えば、今世紀最大の科学者の一人とされております、アインシュタイン博士は1949年、腹部大動脈に動脈瘤があると診断されました。主治医は博士に、死亡した人の動脈をもらってきて、それを移植できるかも知れない、と説明しましたが、博士は「自分はこれまで十分に生きてきました。今更わざわざそのようなことをする必要はありません」といって断り、6年後の1955年、つまり昭和30年に動脈瘤が破裂して、亡くなられております。当時は人工衛星の打ち上げが計画され、宇宙時代の幕開けであり、

医学の世界では腎臓移植がすでに始まっていました。しかし人工血管開発の分野は大変遅れておりました。

このような情けない状況でありましたが、動物実験では新しい光がさしこんでいました。と言いますのは Voorhees と言う、アメリカの若い外科医者が、布を丸めて管を作り、動物実験で、それが人工血管として使える事を証明したのであります。当時は、水を流しても漏れることのないチューブが、人工血管として考えられていましたので、布切れで人工血管ができたことに、みんなとても驚きました。そしてこの話が伝わると、ありとあらゆる合成繊維の布が人工血管として試みられ、その結果、1960年、つまり昭和35年頃から、ポリエステル繊維で作られた布製人工血管が、臨床で使えるようになりました。現在では、胸部や腹部の大動脈、及び大腿部の、太さ6mmから30mm程度の、動脈領域に、人工血管は使われております。

人工血管はこのように、生まれてまだ40年足らずであります。この歴史の新しさにも関わらず、世界中で多くのヒトの命を救ってきました。そして今日では心臓の冠動脈が閉塞した時などにも使用できる、冠動脈バイパス用の、3mmより細い人工血管の開発が、求められるようになりました。しかしこれがなかなかの難問で、世界中で研究が続けられていますが、突破口が見いだせず今日に至っております。

人工血管を植え込みますと、内皮細胞という、天然の血管の内面にあって、血液を固まらせない仕事をしている特殊な細胞が、細胞分裂を繰り返して、次第に人工血管の内面を覆うことで、天然の血管壁と同じように血栓がつかなくなると、期待されておりました。しかし実際には、内皮細胞には分裂の限界があって、期待通りには進みません。

内皮細胞は特殊で、高級な細胞ですので、70回ほど細胞分裂を繰り返しますと、老化現象によって細胞分裂ができなくなります。そのため人工血管のごく一部しか、内皮細胞は覆うことができず、それ以外の内面には血栓が付着して、それが厚くなったり、剥がれたり、さらに新しい血栓が付着するなど、落ちつかない状態が続くこととなります。細い人工血管では、この血栓によって閉塞してしまうこともありますので、血液が固まらないようにする薬を、一生の間、飲み続けたいといけません。しかし長い間そのような薬を使っていると、その副作用として、歯ぐきから出血しやすくなったり、怪我をすると出血が止まらなくなります。また、脳出血でも起こすと致命的な状態になったりいたします。

この問題を解決するには、人工血管内面に、積極的に内皮細胞を移植するとか、内皮細胞を初めから人工血管に組み込んでおく、という考え方が当然持ち上がって参ります。これが話題のハイブリッド型人工血管であります。

ハイブリッド、というのは、動植物では雑種とか混血を意味しますし、物では、異質の要素からなる合成物を、意味します。最近では環境問題から、電気モーターとガソリンエンジンとを組み合わせたハイブリッドカーが、話題になっておりますように、人工血管におきましても、合成高分子材料と、生きている細胞との組み合わせが、ハイブリッド型人工血管と呼ばれて、話題となっております。



ハイブリッド型人工血管の研究は、1979年にアメリカで始まり、細胞培養技術を用いて内皮細胞を身体の外で大量に培養して、それを人工血管の壁に張り付ける、という手段で、精力的に行われました。しかしせっかく大量の内皮細胞を付着させたのに、体の中に植え込みますと、ほとんどの細胞が激しい動脈の血流によって剥がされてしまいますので、この研究は次第に下火となってしまいました。

しかしこれらの研究の中であって、世界中で三つのグループが良い結果を示しました。ひとつは大阪にあります国立循環器病センターの松田武久先生のグループであります。松田先生は細胞増殖のための足場、これはマトリックスと呼ばれていますが、そのマトリックスに工夫をこらして、3種類の細胞が重なって存在するハイブリッド状態を作りました。つまり、マトリックスの内面に内皮細胞を、そしてその下に平滑筋細胞層を、そしてさらにその下に線維芽細胞層をそれぞれ層状に配置することによって、天然の血管壁に良く似た構造を、体の外で、細胞培養の技術を用いて作りました。しかしながら、これには余りにも高度な技術と、長い時間が必要ですので、臨床には使われておりません。

第二のグループはアメリカの、アリゾナ大学の Williams 先生の研究グループであります。Williams 先生は、皮下脂肪組織から内皮細胞だけを純粹に分離して人工血管に絡ませて、動物に植え込みました。すると人工血管のすべての内面が、内皮細胞によって覆われたと言うのです。この方法は手術中に内皮細胞を分離せねばなりませんので、技術的に難しく、時間もかかりますので、実用化には至りませんでした。内皮細胞だけを移植した他のグループはすべて失敗したのに、なぜ Williams 先生だけが成功したのか、私にはとても興味がありました。

ある時私は Williams 先生 の講演を聴く機会があつて、先生の示すスライドをじっくり見せてもらいました。すると彼のスライドで示すところの内皮細胞のなかには、無数の平滑筋細胞や線維芽細胞が混ざっていることを私はみつけました。異種類の細胞が混入していたことは、細胞におけるハイブリッド状態となって、期せずして成功を呼び込むことになったと私は考えております。

さて、ハイブリッド型人工血管の開発に関して成功を取めた、第三のグループは、私どもであります。私どもは人工血管の内面が、長期間経過しても内皮細胞に覆われない状態を、血管壁の難治性潰瘍、とみなしました。その様に考えますと、皮膚に於ける難治性潰瘍では、皮膚を切り刻んで、潰瘍部分に播くことで、潰瘍をなおす事実が参考になります。また、いつまでたっても治らない骨折では、骨を細かく砕いて骨折部に詰めますと、骨折がなおる、といった現象があります。そこで血管壁における難治性潰瘍にも、この原理が応用できるのではないかと、考えられます。そのようなことから、私どもは血管を細かく切り刻んで、人工血管に播いてみました。するとそこから内皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞が、それぞれ活発に出てきて、わずか2週間で新しいハイブリッド状態の血管壁が完成し、それ以降、ずっと安定した状態を保ったのであります。この方法は、単に組織を切り刻んで人工血管に絡める、約10分間の作業ですから、これまでに50人余りの患者さんがこの手術を受け、現在はその長期成績を観察している段階に来ております。

以上説明しました3グループの研究の特徴は、いずれも内皮細胞以外の異なった種類の細胞を、ハ

ハイブリッド状態で共存させたことであります。これに似た現象は人工皮膚の開発においても見ることができます。人工皮膚では、皮膚の表面にあります表皮細胞だけを培養するのではなくて、その下にあります線維芽細胞も同時に培養しますと、それが表皮細胞にとっての Feeder cell としての働き、つまり成長因子を出して、表皮細胞の成長、分裂、増殖を助ける働きをします。また一方の表皮細胞は、外界の刺激から線維芽細胞を守ることで、2種類の細胞は分業が成立し、共存共栄の細胞社会を形成します。

人工血管においても、内皮細胞や線維芽細胞、平滑筋細胞などを混在させますと、内皮細胞は表面に出たがる性質がありますし、線維芽細胞は下に潜って、他の細胞の支えになりたがる性質がありますし、平滑筋細胞は張力のかかる場所に行きたがる性質がありますので、身体の中では細胞固有の棲み分け性によって、ハイブリッド状態での共存共栄の細胞社会が築かれてゆくのであります。

この様に種々の細胞の本能的性質を利用することで、ハイブリッド型人工血管は現実の物となりました。

ではどのような条件で、これらの細胞を混在すれば良いのでしょうか。これが成功の鍵を握ることとなりそうです。

種々の細胞を組み合わせる新しい臓器を作る、これは最近話題となっています Tissue Engineering の領域であります。皆様は Tissue Engineering という言葉を、お聞きになった事があるでしょうか。膵臓の島細胞や肝臓の肝実質細胞を、立体的にグループで培養して、人工膵臓や人工肝臓を作るといった試みが、その例であります。このような Tissue Engineering では、どのような種類の細胞を組み合わせるのか、それに細胞同士の言葉といわれています、サイトカインという蛋白質のうち、どのようなサイトカイン、つまりどのような言葉を使うか、そしてさらに、このような細胞をいかなる足場で、つまりいかなるマトリックス上で活動させるか、といった、細胞、サイトカイン、マトリックス、の三つの要素の設定が工夫のしどころとなってきます。

この Tissue Engineering の考え方に立って、ハイブリッド型人工血管を発展させた例としまして、最近注目を集めております、私どもの開発しました手法を、紹介しましょう。

まず細胞に関してですが、最も効率よく血管壁を完成させるには、細胞をいち早く増殖させねばなりません。しかし、内皮細胞は高級な細胞で、細胞分裂に限りがありますので、内皮細胞にかわって未分化な細胞を用います。そうしますと、細胞分裂が早く、しかも環境に応じて機敏に棲み分けをし、その場に適した特殊な細胞に、自ら分化してくれるのではないかと、という期待が沸いて参ります。つぎに細胞同士の言葉でありますサイトカインと、細胞の足場でありますマトリックスですが、それらを初めから含む組織を用いれば良い、という事となりますので、その条件を満足させるために、私どもは骨髄組織に注目しました。骨髄組織は多くの未分化細胞を持っていますし、さらに多くのサイトカインを出し、細胞にとって最適なマトリックスも含んでおりますので、先ほど説明しました、細胞、サイトカイン、マトリックス、の三要素はこれで万全となります。このようにして骨髄組織を絡ませた人工血管で動物実験をしましたところ、期待した通り、人工血管の内面には内皮細胞が、その下層

には平滑筋細胞層が、整然と配置されて、天然の血管壁と全く同じ構造の血管が、体の中で短期間のうちに作られました。

この新しい考え方、すなわち「未分化細胞とマトリックス、サイトカインなどの工夫によって新しい臓器をつくる」という考え方は、Tissue Engineering の研究領域で、あつと言う間に全世界に広まりました。発案者の私はアメリカのNIHやハーバード大学などから講演を依頼されることになって、いまでは、アメリカのいくつかの大学で、私の考え方を参考にして、研究が進められております。

Tissue Engineering は生まれたばかりの技術であります。医学領域のみならず、細胞を用いたセンサーの開発や、遺伝子工学技術で操作した細胞を組み込んで、新しい薬を開発する、といったように、産業界でも広く研究が進められており、21世紀には巨大産業にまで成長すると、期待されています。

この様なことからハイブリッド型人工血管も新しい局面を迎えることとなりました。すなわち、従来の様に内皮細胞や平滑筋細胞を使うのではなく、若い未分化細胞を最適な環境のもとで、のびのびと働かせて、思いのままの新しい血管壁を作らせる方向に、進みつつあります。現在ではその基礎研究の一部が実って、私どもは内径4mmの細い人工血管を開存させる所までたどり着きました。あと1mm、つまり内径3mmまで進めば、心筋梗塞などの虚血性心疾患の治療に使えるような、ハイブリッド型小口径人工血管が生まれる事となります。私はごく近い将来、この夢が、実現するものと期待しております。

## 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
野一色泰晴	血管の組織工学—血管壁をつくる—	医学のあゆみ別冊	196(5)	327-331	2001
Yasuharu Noishiki	Dreams for the Future in the Field of In Vivo Tissue Engineering.,(for Guest Editorial)	Artificial Organs	25(3)	159-163	2001
Norihisa Karube, et al	Clinical Long-Term Results of Vascular Prosthesis Sealed with Fragmented Autologous Adipose Tissue	Artificial Organs	25(3)	218-222	2001
Yasuharu Noishiki ,et al	Introduction of Tissue Engineering Concepts into the Field of Endovascular Grafts: An Attempt to Solve Endoleakage Problems of Endovascular Grafts Implanted in Aortic Aneurysms.	Artificial Organs	25(3)	228-235	2001
野一色泰晴	成長可能な人工血管	臨床成人病 3	31(10)	1366-1367	2001
Hideki Matsumoto,et al	Experimental Study of Materials for Patch Graft on Right Ventricular Outflow Tract under Extracorporeal Circulation in Dogs — Comparison between Denacol <sup>R</sup> EX-313-Treated Bovine Jugular Vein Graft and Expanded Polytetrafluoroethylene (EPTFE) Graft	J.Vet.Med.Sci.	63(9)	961-965	2001
Yasuharu Noishiki,et al	Age Dependency of Neointima Formation on Vascular Prostheses in Dogs	Artificial Organs,	24(9)	718-728	2000

20010477

以降のページは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。