

ント構造が、理想的な力学特性である高い血管壁支持機能と曲げに対する柔軟性を両立していることがわかった。また曲げに対する柔軟性に関しては、リンクの配置法を最適化することにより、更なる柔軟性を獲得できる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

・森 浩二, 岩田博夫, 光藤和明, 池内 健: ステントの長軸方向の曲げ剛性に関する研究, 日本機械学会誌(C編), 67(662), 3078-3082, 2001

・森 浩二, 光藤和明, 池内 健: 感度解析を用いたステントの設計, 日本臨床バイオメカニクス学会誌, 22, 381-387, 2001

・森 浩二, 光藤和明, 池内 健: 冠動脈ステントの開発, 日本臨床バイオメカニクス学会誌, 22, 389-398, 2001

・森 浩二: ステントの力学特性, 日本機械学会誌, 12, 820-822, 2001

厚生科学研究費補助金（高度先端医療研究事業：治療機器等開発分野）
分担研究報告書

循環器系疾患の治療に用いる医用材料とそれを用いた治療デバイスの開発
分担課題：治療コンセプトの提示、動物実験による評価

分担研究者 滝 和郎 三重大学医学部脳神経外科

研究要旨 器質化促進コイルとして試作されている塩基性線維芽細胞成長因子（FGF-2）を表面に固定化した白金コイルの *in vivo* 機能評価を行った。ラットの総頸動脈に留置し一定期間後にコイル周囲の血栓の器質化を組織学的に比較検討すると、2週間後では FGF-2 コイルにおいて有意に血栓が器質化していた。一方、より臨床に近いモデルとして検討したイヌの総頸動脈に静脈片を吻合した動脈瘤モデルでは、4週間後に摘出し組織学的に比較検討したところ、両群とも内膜が再生されており、その厚さには有意差を認めなかった。原因として動脈瘤モデルの自然治癒過程も影響したと推測され、動脈瘤モデルと留置方法等評価モデルの改良が必要と考える。よりよいモデルとして、ウサギで bifurcation type の静脈片を用いない動脈瘤モデルを作ったところ、まだ、1例であるが一応コイルの評価に使えるとの感触を得た。

A. 研究目的

クモ膜下出血の原因となる脳動脈瘤は最近では脳ドックなどで発見されることも少なくなく予防的な治療という点でも血管内治療が注目されている。プラチナ製の離脱型コイルである GDC (Guglielmi detachable coil) が 1997 年に本邦でも市販されるようになってから、手術困難な脳動脈瘤に対するコイル塞栓術の症例数は飛躍的に増加してきている。しかし、従来の開頭術による脳動脈瘤のネッククリッピングに比べて長期成績が明らかでなく、瘤内に形成された血栓が器質化せず、後に再発してきたという報告も少なくない。この問題を解決するため、塞栓術後早く血栓を器質化させ、動脈瘤のネックに内膜が再生されるように生理活性物質を固定化したコイルあるいは液体塞栓物質を開発し臨床応用することが本研究の目的である。

B. 研究方法

現在プラチナ製コイルを用いて試作開発している。動脈瘤内に生じた血栓を器質化させ、ネックを内皮化させるための生理活性物質としては塩基性線維芽細胞成長因子（FGF-2）を用いる。FGF-2 はヘパリンやヘパリン硫酸に結合するタンパクとして知られているため、まずはコイルにヘパリンを固定化する。プラチナは inert であるため、まずコイル表面に金を蒸着させた後、アルカンチオールを結合させ、続いてポリエチレンイミン、ヘパリン

を結合させる。更に使用前に FGF-2 溶液に浸漬させることによりヘパリンにアフィニティ相互作用により FGF-2 が結合し固定化される。これまでには細胞外マトリックスや線維芽細胞を固定化したコイルの報告はあるが、われわれが開発しようとしている成長因子をコントロールリリースすることのできるコイルはこれまでになく独創性は高いと考えられ、この方法でその他の成長因子や薬剤などを固定化させたり、遺伝子導入したりと応用範囲は広いと考えられる。

C. 研究結果

FGF-2 コイルとコントロールコイルをラットの総頸動脈に留置し一定期間後にコイル周囲の血栓の器質化を組織学的に比較検討すると、2週間後では FGF-2 コイルにおいて有意に血栓が器質化していた。次にイヌの総頸動脈に静脈片を吻合することにより動脈瘤モデルを作製し FGF-2 コイルとコントロールコイルを留置した。4週間後に摘出し組織学的に比較検討したところ、両群とも内膜が再生されており、その厚さには有意差を認めなかった。

D. 考察

FGF-2 コイルによりコイル周囲の血栓を器質化させる効果は認められたが、イヌの動脈瘤モデルにおいては FGF-2 コイルの効果は確認できなかった。原因として、1) 動脈瘤モデルが side-wall type のため、血流のストレス

があまり加わらず、自然経過でも閉塞してしまう傾向があること、2) 静脈片を吻合した部分の自然治癒経過の影響があること等が推測される。現在、新たな動脈瘤モデルとして、ウサギで bifurcation type の静脈片を用いない動脈瘤モデルを作ったところ、まだ、1例であるが一応コイルの評価に使えるとの感触を得ている。次年度は、この評価モデルを用いて試作器質化促進コイルの塞栓効果、動脈瘤内血栓の器質化、動脈瘤ネックの内膜再生の状態を検討する。

E. 結論

試作した塩基性線維芽細胞成長因子 (FGF-2) を表面に固定化した器質化促進コイルは、ラットの総頸動脈モデルの評価実験では器質化促進効果が見られた。今後、より臨床に近いウサギを用いた bifurcation type の動脈瘤モデルを作製し、評価を進める必要がある。

F. 健康危険情報

ナシ

G. 研究発表

1. 論文発表

ナシ

2. 学会発表

ナシ

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 実用新案登録

ナシ

2. その他

ナシ

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
M. Kikuchi, H. Takita, Y. Nakayama, T. Mtsuda, Y. Kuboki	Laser perforated collagen membrane: Pore size-dependent bone induction as a new BMP carrier	J. Hard Tissue Biology	9 (2)	79 - 89	2000
Y. Nakayama, K. J. Youn, S. Nishi, H. Ueno, T. Matsuda	Development of high-performance stent: gelatinous photogel-coated stent that permits drug delivery and gene transfer	J. Biomed. Mater. Res.	57	559 - 566	2001
H. Sonoda, K. Takamizawa, Y. Nakayama, H. Yasui, T. Matsuda	Small-diameter compliant arterial graft prosthesis: Design concept of coaxial double tubular graft and its fabrication	J. Biomed. Mater. Res.	55	266 - 276	2001
W.G. Brodbeck, M. S. Shive, E. Colton, Y. Nakayama, T. Matsuda, J.M. Anderson	Influence of biomaterial surface chemistry on the apoptosis of adherent cells	J. Biomed. Mater. Res.	55	661 - 668	2001
S. Ohya, Y. Nakayama, T. Matsuda	Material design for an artificial extracellular matrix: cell entrapment in poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAM)-grafted gelatin hydrogel	J. Artif. Organs	4	308 - 314	2001
S. Ohya, Y. Nakayama, T. Matsuda	Thermoresponsive artificial extracellular matrix for tissue engineering: Hyaluronic acid bioconjugated with poly(N-isopropylacrylamide) grafts	Biomacromolecules	2(3)	856 - 863	2001
S. Kidoaki, Y. Nakayama, T. Matsuda	Measurement of the interaction forces between proteins and iniferter-based graft-polymerized surfaces with an atomic force microscope in aqueous media	Langmuir	17(4)	1080-1087	2001
S. Kidoaki, S. Ohya, Y. Nakayama, T. Matsuda	Thermoresponsive structural change of a poly(N-isopropylacrylamide) graft layer measured with an atomic force microscope	Langmuir	17(8)	2402-2407	2001
中山泰秀、松田武久	ステント開発における材料工学的設計	神経研究の進歩	45 (6)	1026-1034	2001
H. Sonoda, S. Urayama, K. Takamizawa, Y. Nakayama, C. Uyama, H. Yasui, T. Matsuda	Compliant design of artificial graft: compliance determination by new digital X-ray imaging system-based method	J. Biomed. Mater. Res	60	191 - 195	2002
H. Okino, Y. Nakayama, M. Tanaka, T. Matsuda	In situ hydrogelation of photocurable gelatin and drug release	J. Biomed. Mater.	59	233 - 245	2002