

Preclotting を行って高有孔性人工血管を使用することが一般的となった。

このような努力の結果、布製人工血管が臨床で多く使用されるようになってきた。しかし、植え込み後に線維素溶解現象等で Preclotting によって目詰まりさせていた血栓が溶け出して、思わぬ大出血をきたす例が相次いだことや、胸部大動脈では出血の危険性が高いこと、さらにヘパリンを使用する手術例が多くなって Preclotting 操作を確実に行ったにしても、出血の危険性からは逃れられない事などが明確となったため、植え込み長期間経過後における内面の内皮細胞による治癒を望むよりも、手術時における患者の安全性の方が重要であるとして、次第に低有孔性の人工血管が使用されるようになってきた。

折しも Burger 達がヒトにおいては、人工血管を植え込んで何年経過しようとも、内面を内皮細胞が覆うような、内膜治癒は期待できないのだ、と臨床例をかかげて報告したことから、どうせ内膜治癒は期待できないのなら、出血の危険性が無く、安全であった方が良くして、低有孔性の布製人工血管が特に胸部大動脈手術では主流となった。

しかし、内膜治癒を望む声は依然として根強いものがあり、さら低有孔性の人工血管がテント布の様に硬く緻密に織られていたこともあって取り扱い難かったことから、もう少し柔軟な人工血管がほしいという要求が高まり、このような要求を満足させるために中程度の有孔性の人工血管をコラーゲンやゼラチン等の生体内吸収性物質で一時的に目詰まりさせておくことで、Preclotting をせずとも植え込み時の出血をなくした人工血管、しかも柔軟であるような被覆型の人工血管の開発が進められた。しかしながらこの様な考え方が始まった 1965 年頃においては、まだコラーゲンの取り扱い、すなわち如何にして被覆させたコラーゲンを不溶化させるか、滅菌はいかにするか、被覆の過程における清潔環境の維持、コラーゲンやゼラチンの持つ柔軟性や湿潤性の維持、作成後の保存方法等、多くの問題が未解決であったために、生体内吸収性物質による被覆の人工血管の開発は一時的に 1980 年頃まで中断していた。しかしながら Meadox 社が Arizona 大学にいた Dr. Chvapil らの協力を得て、コラーゲン被覆人工血管の開発を再開し、10 年あまりの試験期間の後に臨床使用が可能な製品を開発した。ちょうどこの時、野一色はアリゾナ大学で客員教授として招聘されていて、2 年間にわたってその開発に協力し、人工血管の設計と動物実験および FDA への申請のための資料作りを行った経緯がある。

一方のテフロン製の人工血管は、それを繊維状態にすると繊維同士が滑りやすくなって、結局織り構造が型くずれし易いため、使用が敬遠されていた。しかしテフロンが新しい形態をもって人工血管分野に再登場した。それが e-PTFE graft である。e-PTFE 人工血管は 1972 年に試験研究が始まり、静脈系と、内径 4 ないし 8 mm 程度の細い動脈領域において使用可能であるとの事で注目を集めた。e-PTFE 人工血管は植え込み時に Preclotting をしなくても人工血管壁から出血することもなく、テフロンの特性である非粘着性も発揮されて血栓が付着しにくいこと、延伸によって無数の亀裂が入っており、そのために蛇腹構造を持たせなくとも屈曲性に優れていること。手術時の取り扱いも良好であること等の理由から、その後も順調に静脈系と、内径 4 ないし 8 mm 程度の細い動脈領域および人工

腎臓患者の内シャント血管としての使用例数が世界中で伸びており、e-PTFE graft のうちでは現在では Gore 社が Gore Tex Graft の製品名のもとにこの領域では世界中で70%のシェアをしめている。しかし大動脈用には強度の問題もあって使用されていない。

臨床使用されている人工血管の問題点

1985年頃の臨床使用されていた人工血管の問題点としては、胸部大動脈用に作られていた人工血管はいずれも植え込み時に出血をしないように、緻密に織り込まれた低有孔性人工血管であった。しかし前述したように、それは硬くて取り扱い性の面で満足できるものでなかった。特に動脈硬化を来し、石灰化現象によって石の用に硬化した血管壁に対して、もしくは非薄化し、伸展して破裂しそうになった血管壁に対して、ごわごわした硬い低有孔性人工血管を縫縮して血液も漏れないように縫い合わせることは難しいことであって、縫合に使用する針も曲がってしまうような事も、血管壁を破ってしまうことも度々あって、特別な技術を要するほど手術をやり難くさせ、結果として手術時間も長くなり、出血量も多くなって患者負担が高まっていた。

また一方、コラーゲン被覆型の人工血管の開発はすでに始まっていたが、完成の域に達していなかった。この事は後述するようにコラーゲンやゼラチンで被覆した人工血管ではコラーゲンやゼラチンを不溶化するためにグルタルアルデヒドやフォルムアルデヒドなどが使用されており、これらの細胞毒性と異物反応が強くなる例もみられ問題となっており、理想的で安心して使用できる人工血管は完成されていない。

さらに、これら全ての布製人工血管の構造は単純な平織り構造であって、切断端がほつれやすい欠点もあった。人工血管は手術の都合上、斜めに切ったり、緩いカーブや鋭角をつけた切断端とする事があるが、このような特殊で微妙な切り口をすると、平織り構造の人工血管では切断端がほつれることがある。その結果、縫合した糸が外れることも考えられるため危険であり、それを防ぐためには、切断端から大きく入り込んだ位置へ針をかける必要がある。その結果吻合部に人工血管の盛り上がりが生じ、吻合部に軽度ではあるが狭窄を生じさせる。

このようなことから、縫合しやすく、柔軟で、切断端がほつれることなく、それでいて Preclotting せずとも人工血管壁から出血しないような人工血管が求められていた。

2. トレグラフト（超極細ポリエステル繊維製人工血管）の開発

(1) 問題点の解決のために

このような状況下にあって、野一色は森とともに新たな人工血管の開発に取り組んだ。開発の目標は、大口徑、特に胸部大動脈や腹部大動脈に使用されうる布製の人工血管領域において、その当時の人工血管の持つ問題点を解決することであった。すなわち、コラーゲン等の生体内吸収性材料によって被覆されなくとも人工血管壁からの出血が生じないこと、Preclotting 操作を必要としないこと、人工血管が柔軟であること、あらゆる方向に人工血管を切ろうとも、切断端がほつれないこと、等で

あった。内径 6 mm 程度の比較的細い人工血管の領域では e-PTFE が良好な成果を収めていたことから、この領域で使用される人工血管は目標とはせず、直接生命の危険性に曝される胸部や腹部の大動脈の種実使用される人工血管を目指すこととなった。

(2) 超極細繊維の劣化について

これらの目的を達成するには東レ株式会社のもつ超極細ポリエステル繊維を使用することが最良と考え、野一色はまずは超極細ポリエステル繊維で作成された布を、当時東レ基礎研究所に在籍していた森から入手し、それをロール状に丸めて手縫いで縫合し、人工血管の開発を開始した。超極細繊維を使用すれば、たとえ緻密に織り込んだとしても、布は硬くならないことから、問題点の一つは解決可能であると思われた。しかし超極細繊維のみで人工血管を作成した場合に、もしも繊維の劣化が徐々に年単位でも進行したとすれば、細い繊維はある時期に一度に劣化し、人工血管全体の強度が急激に落ちて大きな問題が生じる可能性が考えられた。つまり、繊維は外面から腐食されるであろうから、極めて細い繊維は人工血管として使用すれば、生体内に植え込んだ後のある時期に突然全ての繊維が劣化し、人工血管は破綻するかも知れないと言う危惧であった。そこで使用する超極細繊維はたとえ全て劣化したとしても人工血管は形態を維持できる程度の使用量にとどめ、残りは通常の太さのポリエステル繊維を混在させる考え方を我々は採用した。このようにして通常の太さのポリエステル繊維と超極細ポリエステル繊維とのハイブリッド型のポリエステル製人工血管の構想ができあがった。

我々は更なる工夫として、人工血管として使用するポリエステル繊維の生体内の劣化を防ぐ目的で、ポリエステルにおいても、その結晶化度の高い繊維、結晶の配列性の高い繊維を使用した。実際に我々はその様な組成を持つ超極細ポリエステル繊維を使用して動物の生体内に 3 年間にわたって挿入することで、ポリエステル繊維の生体内での劣化の程度を判定した。その結果、3 年間の生体内挿入によってはその劣化は測定不可能なほど微々たるものであ留事が判明した。

ちょうどその頃、カナダの Polymer chemist であり、人工臓器材料の劣化について深く研究していた Dr. M. King が、患者に実際に長期間うえこまれていたダクロン製人工血管の生体内での劣化状況を分子量測定法を用いて検討した結果を報告した。彼の報告では、19 年間生体内に植え込まれていた人工血管のポリエステル繊維の劣化は 10% 未満である、ということであった。Dr. King はポリエステル繊維の劣化の問題を討論するため、当時、鳥取県の山間部にあった野一色の研究室をわざわざ尋ねており、ポリエステル繊維の劣化問題の快活にはどの様な方法が良いかを論議したことがある。Dr. King の解析したダクロン繊維は DuPont 社のポリエステル繊維であって、通常の衣服用に作成されたものであり、人工血管用としては結晶化度を特別にあげてはいなかった。その繊維ですら劣化が極めて少ないことが判明した。そこで我々は更に安全性を高めるため、我々の人工血管に用いる超極細ポリエステル繊維の結晶化度をさらに高めることとした。その結果、動物実験では 3 年間では測定不可能な程の劣化程度であった事から、今日では超極細繊維のみでの人工血管の作成も可能であると考えている。

(3) 切断端のほつれ対策

さて次の目標である切断端のほつれ対策であるが、我々の作成した人工血管の試作品から、超極細繊維を絡ませることでほつれ阻止に極めて高い効果があることが判明した。ポリエステル繊維を始めとして、あらゆる繊維は無秩序状態に絡め合わせるとほつれ難くなる。超極細ポリエステル繊維では個々の繊維が極めて細く柔軟であることから、容易に複雑な絡まり状態になる。我々はこの絡まり状態を作るために、高圧水を細いノズルから Water jet として噴射させて超極細繊維を複雑に絡ませる方法を採用した。さらに絡まり状態を更に容易に得られるように、前もって人工血管の壁内部にある超極細繊維を機械的に毛羽立たせる操作、いわゆる「起毛」を行い、その後に Water jet をかける方法を採用した。これらを行うにあたっての微妙な条件、例えばノズルの太さ、水量、水圧、かける速度、繰り返し操作の採用、繰り返し毎にそれらの諸条件を変更するタイミングなどの、様々な条件設定についての試行錯誤の末、それらの至適な諸条件を明らかにした。更に起毛しやすいような構造の織物を始めから作って置くことも考え、そのための人工血管の折り方に特殊な方法も採用した。このような操作を行うことによって、切断端のほつれを防ぐことに成功した。

(4) 出血対策

次の条件、すなわち「Preclotting をせずとも、さらにコラーゲンやゼラチンのような生体内吸収性物質を被覆させなくとも、手術時に人工血管の壁面からの出血がないこと」であるが、これは超極細繊維を十分に人工血管内に織り込むことで可能となった。極細繊維は Water jet 操作によって極めて小さな隙間にもたたき込まれており、作成した人工血管の通水率は極めて低くすることが可能となった。(人工血管における通水率とは、120mmHg に相当する水圧のかかった水を人工血管布にかけ、1 平方センチメートルあたりに換算した水の通過する量を 1 分間測定した値。高有孔性人工血管では 1 分間に 1500ml から 4000ml 程度、中有孔性では 500ml から 1500ml 程度、低有孔性では 300ml 以下である。ヘパリンを使用する手術では 100ml 以下であることが望ましい)

我々の作成した人工血管は実測値で平均 93ml であり、厚生省への届け出は 10% 前後の誤差が許されとの事から、その表示では 100ml としている。

このような努力の結果、出血の少ない人工血管を作成することができた。

(5) さらに実質的な低有孔性人工血管をめざして

このように超極細繊維が複雑に絡まった構造で、水の漏れも極めて少ない状態を作ることができたが、実際に生体内へ植え込んでみると、予測した以上に血液の漏れがさらに少ないことが判明した。それは無数の超極細繊維が人工血管壁に絡まって付着しているため、ポリエステルの全表面積が極めて広くなり、この広い面積でもって血液に接触する事から、個々の極細繊維に血小板が付着し易く、更にフィブリン網が絡まりやすくなって、人工血管壁に微細な血栓があらゆる所に生じるため、止血効果が良好となり、水の漏れは 100ml であっても、血液の漏れは全く見られなくなるという理由にもとづく。そのため、ヘパリンを使用した手術に人工血管を使用したとしても、出血することなく、極めて安全な人工血管であることが判明した。

(6) 超極細繊維のもつ細胞親和性の発見

このような開発の仮定において、われわれは常に作成した人工血管を動物へ植え込み、臨床での使用において更にどのような改良をすべきかを検討していたが、この課程において、我々は細胞レベルの世界で興味深い現象が生じていることに気がついた。すなわち、人工血管を植え込むと、人工血管の内面での内膜治癒が予期した以上に良好であることが明らかとなった。この現象はこれまで市販されている如何なる人工血管よりも優れた結果であった。それは人工血管に何の操作を加えることもなかったにも関わらず生じており、開発当初はこの現象がなぜ生じるのかが分からなかった。しかしながら、細胞の動きを中心に人工血管の植え込み後の経過を観察していると、超極細繊維に沿って生体内の細胞、例えば創傷治癒に最も重要な働きをする線維芽細胞が付着してくる現象がみられた。また、超極細繊維の存在するところにはその様な細胞は集まりやすく、繊維のない部位には細胞の侵入が遅れる現象も明らかになった。

この現象はなぜ生じるのか、どのような意味があるのかは、始めは全くの謎であった。しかしその謎はしばらくして解くことができた。つまり、細胞は極めて細い繊維や鋭利な角、線等に沿って付着しやすい性質を持っている。これはシャーレを用いて細胞培養を行う時などに、もしもシャーレの底に線状の傷が付いていると、細胞はまずこの傷の縁に沿って並び始める。この現象は「形態追従効果、Contact Guidance」と呼ばれ、細胞の持つ本能的な性質の一つである。

私共がこのように人工血管の開発を進めていたときに、血小板が微細なマイクロビーズのサイズを認識するのではないかとの論文がでた。すなわち、1ミクロン程度のマイクロビーズにたいしては血小板はそれを捕食しないが、0.5ミクロンよりも小さなマイクロビーズは捕食する、という研究成果が日本赤十字社の宮本先生から報告され、細胞がモノのサイズを認識するのではないかと考えられるようになった。

更にまた旭化成の研究所では、白血球も繊維の太さを認識するのではないかとの研究が梅香家先生によって行われた。そしてその成果の一例として全血液の中から白血球を選択的に取り出す方法として、3ミクロン以下の細い繊維のある血液フィルターを用いると、白血球を取り除くことが出来ることが明らかとされた。このような研究が我々の人工血管の開発と相前後して行われた。そこで我々も種々の太さの超極細ポリエステル繊維を用いて、Contact guidanceが見られるかどうかの検討を行ったところ、繊維直径が3ミクロン以下の細い繊維に対して繊維が細胞が付着してゆく状況が観察された。この結果を受けて、作成する人工血管の超極細ポリエステル繊維は全て3ミクロン以下の太さを用いることとなった。

裏話ではあるが、旭化成ではこの成果を基に白血球除去フィルターを作成し、その性能が優れていることから今日では年間で数十億円の売り上げを得ている。

ちなみに通常の人工血管に用いているポリエステル繊維は1.2乃至2.0デニールの太さであって、その繊維の断面直径は約16乃至20ミクロンである。しかるに超極細繊維では3ミクロン以下の太さであって、繊維の太さを表す単位では0.1デニール程度の太さに相当する。

(7) 人工血管壁内への内皮細胞の導入

このような超極細繊維を使用した人工血管を体内に植え込むと、植え込み後の早い時期、実際には1週間後から2週間後にかけて人工血管壁内に宿主の細胞が細い繊維に沿って侵入してくる。そうすると侵入した細胞が栄養を必要とするため血管増殖因子を産生し、その結果、毛細血管も侵入し始める。この様な自然の働きによって、結果的には人工血管壁内に無数の細胞と毛細血管が侵入し、血管壁組織を作り始めることとなった。

(毛細血管は内皮細胞が筒状の形態をもったものであり、毛細血管が多量に人工血管壁内に侵入することは、結局人工血管壁が無数の内皮細胞を導入したもとなる)

ちょうどそのころ、(1979年にHerringらが内皮細胞を人工血管壁に播種すると内膜形成が促進されると報告した後であったこともあり)、1980年台は内皮細胞播種全盛時代であったが、我々の作成した人工血管では、このような人工的な内皮細胞の播種を行わずとも、自然に内皮細胞と、更に血管壁形成に重要な役割を果たす線維芽細胞を人工血管壁内に導き入れる事が可能となった。その結果、人工血管の植え込み後、期待はしていなかったが、内膜形成が良好であることが判明し、作成した超極細ポリエステル製人工血管では、目標としていなかった内膜治癒促進という、当時、人工血管の一つの大きな問題点とされていた課題についても解決できることとなった。

今日の研究では遺伝子操作によって内皮細胞を誘導する細胞増殖因子を産生させたり、あるいは内皮細胞を生体外で大量に培養する技術が遺伝子工学や組織工学の研究の波によって行われ始めているが、超極細繊維を用いると、これらのハイテクを使用することなく、細胞の本能的性質をくすぐることによって、患者の持つ治癒力を自然に賦活化させ、無理なく目的を達し、結果として高齢者でも若者と同じ様な散るが期待される人工血管を誕生させることが判明した。

(8) トレグラフトの誕生

以上の開発経緯を経て、超極細繊維を用いた人工血管の開発が行われた。そしてこれらに関する諸技術の特許に関しては野一色および森有一らの東レ研究員の発明として、東レ株式会社から関連の10以上のアイデアが出願され、日本のみならず、アメリカ、ヨーロッパの主な国々に出願され、全ての特許が既に成立している。そしてこの技術を用いて臨床用に使用可能な人工血管の製造が開始され、それを東レ株式会社では商品名として「トレグラフト」と名付けた。

実際にその様にして作成したトレグラフトの動物実験結果が非常に良好であったことを受けて、この実験結果はアメリカ人工臓器学会で報告された。また、日本国内でも報告され、多くの研究者、臨床家の注目を集めた。そしてアメリカでの評価はペイラー大学でDr. DeBakeyのもとで行われ、彼はその結果に大いに満足した。(Dr. DeBakeyは前述したとおり、世界で始めて布製人工血管を人に応用し成功し、この分野では最も偉大な臨床家である。野一色はこの研究についてDr. DeBakeyに彼の研究室で動物実験の成果を詳細に説明し、その優秀さを実績をもって示し、理論的に説明し、Dr. DeBakeyの十分な理解を得ている。)

これらの成果を受けて東レ株式会社ではアメリカFDAの認可を取得した。この時野一色はFDAに出

向き、FDAの係官のインタビューにも実験結果のスライド写真を示して詳細に解説し、その結果問題なく(510K)でFDAの認可を得た。そこで引き続き東レ株式会社は我が国でも厚生省への製造承認の申請を行ったが、全く問題なく認可が下りた。

このような経過を受けて、我が国では当時野一色が非常勤講師として関与していた大学、すなわち、京都府立医科大学、東京女子医科大学、および横浜市立大学での臨床応用が開始された。この結果、総計400例以上の臨床にトレグラフトは使用された。この人工血管を使用した術者たちは口をそろえて満足を表明しており、いくつかの問題点を持っていた人工血管の領域において、画期的な人工血管である、安全で使用が容易で、取り扱い性に優れている、といった評価を受けるに至った。実際の植え込み結果については今日までにすでに約10年間経過しているが、临床上、全く問題は生じていない。

3. 東レがDuPont社のアナウンスメントにより販売を断念した経緯

1993年1月15日、DuPont社は次の様なアナウンスメントを行った「As of Jan. 15, 1993, DuPont will begin to phase out sale of materials to customers using our materials in medical articles intended for permanent implantation in the human body or in permanent contact with internal body fluids or tissues. The firm intends to complete the phase out as soon as possible, but not later than Jan. 31, 1994.」

これは当時Daw Corning社がBreast Implantsにおいて、生体内への植え込み用のシリコーンに問題があるとして、多くの医療裁判を抱えており、次々と提訴されて、多くの訴訟で敗訴していた社会情勢を受けてのアナウンスメントであった。医療材料にもしも問題があれば、その素材メーカーにまで提訴がおよぶ可能性があり、特に巨大な会社が素材を提供していればなおさら「Deep Pocket」として大会社である素材メーカーまで訴えられるため、DuPont社はテフロンやダクロン等の素材をメディカル用として、特に30日以上生体内に植え込まれたり、あるいは体液に触れる可能性のある医療材料に使用されるのを嫌ったものである。

このアナウンスメントを受けて世界中の素材メーカーはDuPont社の方針に従った。そして東レ株式会社も直ちに人工血管の製造販売を中止した。トレグラフト人工血管の製造は、当時始まったばかりであり、厚生省の認可も得ているので、売り出す直前に来ていたが、東レ株式会社は社長の判断ですべてを急遽とりやめた。

4. 共同開発者である野一色先生が東レから人工血管製造にかかわる全ての特許を譲り受けた経緯。(東レに対して日本の学会からも製造継続を働きかけた経緯を含む)

東レの人工血管の製造販売の中止の決定を受けて、最も困惑したのは開発者の野一色であり、東レ株式会社内部の開発者達であった。そしてトレグラフトを使用してきた東京女子医科大学、京都府立医科大学、横浜市立大学でも大きな混乱があった。臨床サイドではこのような優れた人工血管が患者に使用できなくなるのは考えられないことであった。しかもダクロン繊維は1957年にアメリカの血

管外科学会の Creech 委員長を代表とするグループによって、生体内に植え込まれても問題ないとされ、それ以降、30年間にわたって、世界中で100万例以上の手術が安全裏に行われてきており、その他縫合糸やパッチ等を含めると数百万例の臨床例があって、それらのうちでダクロン繊維に起因した合併症は一例も生じていないにもかかわらず、それを使用するのを禁止するのである。この事は人工血管のみならず、その他の植え込み用人工臓器でのダクロン繊維の出荷停止は大きな波紋を起こした。

このため東京女子医科大学の小柳教授、今井教授、橋本教授と、横浜市立大学の松本教授、京都府立医科大学の岡教授は連名で東レ株式会社の前田社長に対して、製造販売の再開をお願いした。

また一方、厚生省に対しても、厚生省から東レ株式会社に対して、何らかの働きかけをして貰えるようにと、お願いを行った。その結果、厚生省の担当者は度々東レの担当者呼び、国民に安全で優れた医療器具を提供するよう、協力をしていただきたいと、申し入れを行った。

この動きはこのトレグラフトを一度でも使用したことのある心臓血管外科医者にはその便利さ、安全性等の面から良く理解された。しかしながらこのような動きに対して、東レ株式会社は一貫して「それが会社の方針である」として要求を受け入れることはなかった。しかしながら、再開の願いが余りにも強かったために、東レ株式会社としては再開の要求を強く行った3つの大学に対して、無償でトレグラフトを1年間供与する事を申し出た。この申し出に対して、とりあえず今日の臨床に使うため、教授達は受け入れを表明し、無償供与が続いた。（実際は2年近く供与されたようである）

このような動きとな別に、我が国の循環器外科の中心的な地位にある教授達は日本胸部外科学会、日本心臓血管外科学会、日本血管外科学会、日本人工臓器学会等に働きかけを行って、学会として、厚生省への指導のお願い、および東レ前田社長へのトレグラフト製造販売再開の働きかけを行った。これらは正式な書面での申し込みとなり、東レでも無視できない状態となったと聞いている。このような反応に対して東レ側でも会社内部にも人工血管の製造販売を再開しようとする強い動きが生じてきた。しかしながら前田社長の強い意志表示は企業のトップとしての立場であり、Daw Corning社の裁判の状況とDuPontのあのような決定をみた社会情勢のもとでは製造販売の再開の決定はついには下されず、そのまま前田社長は社長退任の時にも、今後一切人工血管はやらないとの意向を後継者に伝えたことから、今日までその再開は行われていない。その後、東レ株式会社は製造にかかわってきた人員の配置転換を行うと共に、その製造設備も整理した。

この東レに対する厚生省、日本胸部外科学会、日本心臓血管外科学会、日本血管外科学会、各先生方などの交渉は3年以上にもおよんだが、結局実を結ばなかった。しかしながら、開発者の野一色に対しては東レ株式会社はトレグラフト開発にかかわる全ての特許を東レと野一色との共願とする事に決定し、その手続きは東レが執り行い、その費用全ても東レが支払うことで合意した。さらに、超極細繊維を用いた人工血管を野一色が製造するならば、あるいは第三者と共に開発するならば、その時に東レの持っている超極細繊維にかかわる特許に抵触することがあっても、異議の申し立ては行わない、といった合意に至った。ただし、東レ株式会社から東レの製造する超極細ポリエステル繊維は

出荷しないことも申し渡された。

このような経緯の結果、野一色側では、自由に超極細繊維を用いた人工血管を製造する権利を得ることとなった（1998年）。さらに製造設備の主なものは野一色が廃棄処分の時にスクラップとして有償で譲り受けた。

5. 極細繊維人工血管の今後の競争力

超極細繊維製人工血管は前述の如く、物性的にも生物学的にも、通常の繊維でもって類似のものを作ることのできない強みを持っている。コラーゲンやゼラチン等によって被覆された人工血管では類似の柔軟性、細胞誘導性をもつ人工血管が作れるのではないかと、といった考え方もあるが、超極細ポリエステル繊維のもつ柔軟性、風合い、感触をもつ人工血管は通常の太さのポリエステル繊維を用いたのでは作り得ない。一度超極細繊維製人工血管に触れたことのあるものは、決してその様には思わないであろう。

ポリエステル繊維のみで柔らかい風合いの管を作る。このことは超極細繊維で始めて可能となった技術である。超極細繊維製の布は既に「Ultrasuede」「Ecsene」等の名前で衣料用として市場に出回っている。高級乗用車のシートや家具、高級スーツ、などにも採用されているので、この肌触りは覚えているヒトも多いことと思われる。

話は変わるが、コラーゲン被覆人工血管にあっては、コラーゲンが細胞の侵入に良好な足場を提供することが一般に知られているので、コラーゲンを被覆した人工血管では生物学的にも細胞を誘導することのできる人工血管となりうるのではないかと一般の人は考えるかもしれない。しかし今日市販されているコラーゲン被覆人工血管ではコラーゲンを不溶化するためにグルタルアルデヒドやフォルムアルデヒドを使用しており、その他、コラーゲンを乾燥状態としないように、そして柔軟性を維持させるためにグリセロールなども含まれていて、これらの化学物質のもつ細胞毒性のためコラーゲンのもつ細胞親和性が発揮されていないのが実状であって、決してコラーゲン被覆人工血管が細胞親和性に優れているという事はあり得ない。

この極細繊維製人工血管の滅菌は通常の人工血管と同様で、ガス滅菌でもオートクレーブでも可能である。コラーゲンやゼラチンなどで被覆した人工血管では滅菌法方も限られているほか、植え込み後の発熱、異物反応なども問題視されている。このような問題点は極細繊維製人工血管ではまったくあり得ない。手術中の取り扱いも極めて単純で容易であり、ヘパリンを使用した手術に使用しても出血は生じない。

このような特性のある人工血管は他に追従を許さない状況にあることから、今後のこの分野での競争力では、非常に強いものがあると思われる。

またさらなる利点をあげると、最近では人工血管は現在内径が4乃至6mm程度の領域でもコラーゲン被覆の人工血管が要求されている。このように人工血管が細くなればなるほど、人工血管の構造は柔軟でなければならない。そこで超極細人工血管の持つ柔軟性が特徴を出してくる。柔軟で細い人

工血管、しかもコラーゲンやゼラチンを被覆してもまだ柔らかい、といった人工血管は他の方法では作り得ない。

さらに、コラーゲンやゼラチンを被覆する事となった場合にも、超極細繊維製人工血管は他の、通常の太さの繊維を用いた人工血管に比べて有利となる。なぜならば、前述したように、人工血管を植え込んだ場合に、フィブリンや血小板が超極細繊維に絡まって、丈夫な血栓組織を作る現象がコラーゲンやゼラチンを被覆した場合にも生じる。すなわち、これらの生体内吸収性物質が超極細繊維に絡まりやすく、そのために被覆が容易であり、手術操作によっても剥がれにくい被覆状態を得ることが出来る。その様な微細構造の特性が生かされて取り扱い生に優れた被覆人工血管を作ることが可能となる。

更に将来の事を考えると、現在多くの領域で Tissue Engineering の技術が導入されつつあるが、人工血管においても Tissue Engineering の技術が導入されると思われる。その様になると超極細繊維の持つ細胞親和性が大いに貢献するはずである。細胞に対しての「Contact Guidance」の能力を持つ人工血管は他にない。したがって、将来、どの様な Tissue Engineering の技術が導入されようとも、柔軟で細胞親和性のある基材が要求されることとなるため、基材としての超極細繊維製人工血管の優位性はますます際立つようになると予測される。

6. 製造するためのコスト

- a. 製造装置（何本／日：製造可能）
- b. 歩留まり
- c. 人員等
- d. その他

製造のためのコストは私には詳細は現在のところ性格には予測できません。

ただし、東レ株式会社はトレグラフトを製造するにあたって、福井県にある民間の町工場に製造を委託していた。そして Knitted graft の場合には1台の編み機で1日に200m程度の製造は容易であり、Woven Graft の場合には1日に10m程度可能であると聞いております。これらの織りの機械、編みの機械においては特殊な機械は必要はない様子である。単純な構造の編み、織りができれば良いと思われれます。なぜならば、他の人工血管メーカーでは特殊な編み方をすることで、切断端でのほつれにくさを出しており、そのため5000万円以上するような特殊な織りの機械を用いている。しかしながら超極細繊維を用いる場合は、単純な構造であっても、最終的にはそれに Water jet を用いた後処理によって超極細繊維が無秩序に絡まる構造とさせるため、如何なる構造であっても、切断端がほつれなくなる。したがって、基材となる織りや編みの構造は単純で構わない事から、基材は通常の機械で製造する事となるから製造コストは高価にはならないと思われる。

1999年12月、東レの委託していた福井県にある工場に東レの人工血管を作成していた機械に

ついて確認したところ、あの機械は汚れを嫌うため一般には使用しておらず、現在もいつでも使用可能な状態で倉庫に保管してあるとのこと。

一方、織物を作成したあとの処理において超極細繊維を基材から起毛させる必要がある。このための装置は繊維業界で一般的に使用されている起毛機械の一部を小型化するなどの改良をすることで可能となる。もしも新たに作るならば、それなりの費用はかかるであろうが、それらの構造は単純であるため汎用機で製造することとなるので、かかる費用はそれほどではないと見込まれる。その他、超極細繊維を絡ませるための Water Jet 装置、乾燥装置、蛇腹を付ける装置等も必要であるが、これらに関しては東レ株式会社で使用していた装置をそのままスクラップとして野一色が譲り受けている。

7. 製造開始から販売できるまでの概算年数および必要事項（許認可事項、臨床試験等）

トレグラフトのデッドコピーを作るなら製造の条件設定に1年は必要であろう。そして厚生省の許可をもしも510Kで申請を出すならば容易に製造許可は得られると思われる。しかし新たな設計に基づいて作りなおすならば動物実験などで性能評価を行うために2年程度必要と思われる。さらに臨床治験をやり直すとするればそれに加えて2年は必要かも知れない。これらを並列にしてやるとすれば3年程度であろうか。

コラーゲンやゼラチン被覆を人工血管に行うならば510Kでは許可は下りないため、それなりの臨床試験も必要となる。その期間は試験の計画にもよるが、やはり3年程度必要であろう。

8. 超極細繊維の今後の有用性。ステントグラフト等

超極細繊維は通常の繊維を細くしたのであるから、おそらく強度的には弱いものとなっているであろうと考えられがちである。たとえば、通常の繊維の5分の1に繊維を細くすれば強度も5分の1に落ちるのではないかと考えられがちである。しかし繊維の特性として、その様にはならない。

繊維において、繊維の特徴として、細く引く時に内在する個々の高分子が引かれる方向に配列する性質がある。この時強く引けば引くほど、細くなるように引けば引くほど分子の配向は規則正しくなる。そしてその分子の配向の規則性に従って強度が対数的に増加する特徴がある。この性質を利用したのがケブラーの名前で知られる超強度繊維であり、防弾チョッキや航空機の翼などに使用されている。超極細繊維にあっても、極めて細く引き延ばして製造するために、内在する個々のポリエステル分子は規則正しく配向するために、強度的には極めて強くなる。従って、細くなると弱くなるとうことはない。この超極細繊維のもつ優れた特性は今後利用価値が高まると期待されている。

その一例としては、ステント型のグラフトが今日広く臨床で使用され始めているが、この分野では容易に超極細繊維製人工血管は使用可能であり、その特性を顕著に生かすことが可能である。通常はステント型のグラフトに用いる人工血管の布は多くの場合、通常の繊維の太さのポリエステル繊維が用いられている。しかしながら、ステント型人工血管ではできる限り細いシース内に挿入する事が望まれているため、人工血管布の厚みを薄くする工夫が行われている。しかし、通常の太さの繊維で布を薄くすると高有孔性となり、あるいは単純な構造となって血液の漏れが心配となる。また、単純な

構造のため繊維の織り構造の型くずれが生じやすい。さらにまた強度的にも弱くなり、大動脈に使用するには耐久性の点から何十年という長期間にわたる保障をいかにつけるか、問題となってくる。

このような問題点は超極細繊維を使用することで解決がつく。前述のように超極細繊維は細くて丈夫であり、布となった場合には薄い構造となる。しかも、もしも超極細繊維が絡まれば、たとえ薄くても型くずれし難くなり、シース内に挿入して強い力で押し込まれる際に生じるかも知れない布への傷害を最小限に防ぐことが可能である。また、布が薄くなるため、細いシースを使用することができ、あらゆるタイプのステント型人工血管として使用することが可能となる。

一般の太さの繊維を用いた人工血管をむりやり細いシースに挿入すると、しばしば繊維に傷が付くことがある。ポリエステル繊維も合成高分子材料であり、一般に合成高分子材料は引っ張り強度に強くても、引き裂き強度は弱いものである。とくに繊維の一部に小さな傷が付いていると、引っ張り強度が傷の部分で引き裂き強度に変わり、容易に裂けてゆく。丈夫なナイロンのザイルが岩場で傷が付いて切れる現象はこのようにして生じる。したがって、人工血管においてもシース内を通過させるときに繊維に小さな傷が付いたとすれば、将来その部から繊維の断裂が生じることが起こりうる。通常の太さで作成した人工血管では、実際にシース内を通過させた場合、繊維に無数の傷がついているのが走査型電子顕微鏡による観察で明らかとなっている。しかしながら、超極細繊維を用いると、繊維への圧迫は分散されて、更に繊維が柔軟であるために個々の繊維への傷は付き難くなり、繊維の断裂の可能性は低くなる。実際にシースを通過させた超極細繊維製の人工血管では、繊維の傷はこれまでには認められていない。このような利点は他にも活用可能であろう。

9. 問題点：極細繊維の入手

超極細繊維製人工血管を製造するに置いて最も大きな問題点はその超極細ポリエステル繊維を何処からいかにして入手するかである。超極細繊維は東レ株式会社の岡本によって約30年前に開発された。その製造方法の特許は既に切れているので、どの繊維メーカーでも製造可能である。また、岡本による製造方法と異なる製造方法をもって超極細繊維を作るメーカーも多い。このように日本生まれという超極細繊維の生い立ちから、超極細繊維を製造しているメーカーの多くは日本国内にある。すなわち、日本の繊維メーカーはほとんど超極細繊維を作る技術を持っており、それらのメーカーと提携関係を持つ韓国や台湾の繊維メーカーも同様に超極細繊維を作っている。これらは多くは衣料用や靴、シート、壁布等、一般に使用されている繊維を製造しているが、医療に関係した分野では、一時的に体外で使用される血液フィルターに用いられている程度である。

これらの繊維メーカーはDuPont社が出したアナウンス以来、植え込み用の医療材料に極細繊維を使用することに前向きではない。これは超極細繊維のみに限らず、あらゆる材料を植え込み用の人工臓器の素材としては使用したくないと言うことである。したがって、現在の所、これらのメーカーから超極細繊維を入手することは難しいとおもわれる。

しかしながら最近植え込み型人工臓器に関する考え方も変化を見せつつある。

それは、アメリカにおいて、「Science on Trial」という本が1997年に出版されたからである。この本の著者はNew England Journal of Medicineという医学界では非常に権威ある雑誌の編集長である Marcia Angell, MD であって、彼女はこの本のなかでDaw Corning社に関するシリコーンの医療裁判について、その経過を事実に照らし合わせ、科学的に、FDAの立場、Daw Corning社の立場、そして裁判の実状、学術的なEvidence等を詳細に、時間を追って記載し、論理的な解説をつけて、実状を紹介した。この本は実に説得力があり、アメリカの裁判、特に陪審員制度における裁判の実状、学術的な事実の取り扱いと、弁護士の活動等が詳細に書かれており、真実を一般の人が知るきっかけとなった。

この本が出版されて以来、医療裁判にも影響を与えているという。そして、徐々に素材メーカーの考え方も変わりつつあると聞いている。このような状況にあることと、さらに前述したように、ポリエステル繊維は生体内で極めて安定しており、劣化も少なく、発癌性等の副作用もこれまで100万例以上の人工血管のみならず、縫合糸、心臓弁の台座を始め多くのポリエステル繊維性の製品の臨床例において生じていない事から、その安全性には問題はないと考えられ、メーカーとの交渉次第では超極細繊維は出荷して貰える可能性は高くなった。

10. その他；FDA、厚生省認可等

既にトレグラフトがFDA、日本の厚生省での認可を得ているので、510Kでの申請ならば困難はないと思われる。さらに高級なmodificationを行う場合、たとえばコラーゲン被覆や細胞播種型人工血管などを作る場合には、それなりの認可が必要となる。それらは工夫次第で他の追従を許さない製品の開発が可能となるので、許認可も早いことも考えられるが、問題点も出るかも知れない。この点については私には分かりかねます。

超極細繊維を用いた人工血管の開発 開発研究に至った経緯

横浜市立大学医学部 外科学第一講座
野一色 泰晴

I. 人工血管についての概要

1、人工血管の必要性

一般に臨床で用いられている市販の人工血管は通常の太さのポリエステル繊維製布で管を作り、屈曲性を持たせるために蛇腹加工を施している。そのプロトタイプは1952年に報告され、1958年から今日まで臨床で使用されている。当時の設計思想は生体内で異物反応を起こさないとか、発癌性がない、いわゆる「ステルス性」を持つ材料で人工血管を作るもので、今日までその考え方は受け入れられてきている。そして破裂の危険性のある大動脈瘤患者や太い動脈の閉塞患者の治療に人工血管は「血液の代用導管」として大きく貢献している。

一般にコラーゲンを被覆していないポリエステル繊維製人工血管では繊維間隙からの血液の漏れを防ぐため、植え込み前に血液に触れさせて、繊維間隙を血餅で目詰まりさせる手技、いわゆるプレクロットリング操作を行う。それでも抗凝固療法を併用する手術では出血の危険性があるため繊維間隙の詰まった低有孔性人工血管が使用されるが、その様な人工血管では布が硬くなり手術操作に不便が生じている。この様な不都合を解消するために最近ではコラーゲンを被覆した人工血管が臨床では多用されている。

この度の試験研究ではまずプレクロットリング操作をしなくても血液が漏れないでいどに極細繊維が絡まった人工血管を目指す。極細繊維であれば緻密に織られてもそれほどの硬さにはならないばかりか、繊維間隙にクモの巣状に極細繊維が絡まることで漏血防止効果が得られることが既に明らかにされているので、柔軟な取り扱い性の優れた安全な製品が得られることと期待している。

また、さらにコラーゲンを被覆した人工血管をも製作予定である。この時コラーゲンの処理法方の工夫で、コラーゲン本来の持つ特性をも活用する考えである。

2、今日の人工血管の置かれた立場。

人工血管が開発されてわずか40年あまりであるが、この間に人工血管は多くの医療に大きく貢献し

てきた。そして今日ではさらに期待が寄せられている。しかし従来型の人工血管ではその期待に対応できない状態になってきた。すなわち、近年の外科手術では患者管理技術、麻酔技術の進歩で以前では不可能と思われていた領域にまで手術が可能である。そしてその治療をささえる周辺の医療器具、人工臓器にはそれに対応できる改良が要求されている。

人工血管は大口径の動脈での血液導管としての役割は十分に果たしている。しかし今日の要求を満たすには、人工血管内面から血栓付着を完全に、しかも永久に阻止しなければならない。この目的のためには完璧な抗血栓性材料を開発するか、あるいは内面に細胞親和性を持たせて、内皮細胞を一面に被覆するように誘導する必要がある。当該研究ではこのうちの後者を選択する考えである。

一方、今日の外科手術では麻酔や患者管理の進歩によって高齢者にも全身状態の悪い患者にも大胆な治療が可能となり、すべての医療材料や人工臓器はそれに応じた改良が要求されている。人工血管における改良目標は血栓を内面に付着させないこと及び内面に内皮細胞をいち早く被覆させることである。このため培養内皮細胞を用いたハイブリット型人工血管も真剣に研究されてきた。しかし我々は緊急時において使用できないことから当該研究には採用しなかった。また近年高分子化学の進歩で種々の素材が分子設計され、細胞親和性を高めるために薬剤を徐放出する技術も進歩してきた。しかし人工血管は永久的に植え込まれる必要があることから薬剤の永久的な徐放出は望めない。そこで当該研究では新規材料を用いずに、1958年から安全に使用され続けているポリエステル繊維の実績を活用する考えである。

3、市販の人工血管

今日の人工血管の持つ不都合は使用するポリエステル繊維が患者自身の細胞に悪影響を及ぼさないと同時に細胞に好影響をも与えないことから、人工血管壁内に細胞は侵入し難く、よそよそしい不安定な状態のままであることに起因している。そのため天然の血管壁内面を被覆している内皮細胞が人工血管内面にも被覆するのが好ましいのに、手術後10年以上経過しても被覆しないことから、人工血管内面は血栓が常に付着している状態となって、患者の状態がひとたび悪化すると血栓性閉塞を起こす危険性が高いという欠点を今日の人工血管は抱えている。

また血栓の被覆したままの状態は細菌感染に極めて無防備で、血中に細菌が流れるような異常事態になると感染しやすく、ひとたび感染すると致命的な結果となる。さらに最近は細い動脈の手術が頻繁に行われるようになり、血栓が被覆したままの人工血管では閉塞しやすい。したがって従来型の人工血管は患者が良好な状態にあるときに太い動脈領域で治療に貢献しているものの、それ以外の条件では心配しつつ使用しているのが現実である。

4、最近の人工血管を取りまく諸研究との関連性

人工血管内面にいち早く内皮細胞を付着させ、被覆させようとする研究は1980年代に活発に行われた。そして、内皮細胞を培養しておき、人工血管に付着させる、いわゆるハイブリット型人工血管も

真剣に研究されてきた。しかし我々は緊急時において、これらの方式は活用が難しいことから当該研究には採用しない。

一方、近年高分子化学の進歩で人工臓器用の種々の素材が分子設計され、合成されている。またいろいろな薬剤が人工臓器材料から徐放出されることも可能となり、細胞親和性材料の利用に関する研究が本格化した。また細胞親和性を高めるために薬剤を徐放出する技術も進歩した。しかし人工血管は生体内に40年と50年も植え込まれる必要があることから、1950年代から安全に使用され続けているポリエステル繊維の実績を何者にも代え難いと考え、できることなら素材は変更したくないと考えている。

5、極細繊維が使用されるようになった経緯

この様な時に我々は東レが開発した極細ポリエステル繊維を人工血管に応用する機会を得た。そして動物に人工血管として植え込んだところ、細胞が積極的に繊維に付着し、人工血管内部に細胞が侵入し、内面は内皮細胞に被覆されるという現象を期せずして得た。そこでこの現象を理論的に説明するため種々の検討をした結果、細胞が極めて細い繊維や物の角などにそって寄り添うように付着する自然現象「形態追従効果、Contact guidance」によるものであることが判明した。次にこの現象を追試した結果、細胞が断面直径で3ミクロン以下の繊維であれば付着し始めることを明らかにした。この研究をしていた頃、旭化成の梅香家らは白血球を選択的に取り除くフィルターの開発をしていて、やはり3ミクロン以下のポリエステル繊維で作成した血液フィルターに白血球が積極的に付着することから白血球フィルターを開発した。これは我々が認めた細胞の持つ「形態追従効果、Contact guidance」が白血球でも発揮されたものと我々は理解している。

このようなことから、我々は素材をポリエステルから変更することなく、ただ単にそれを極めて細くする事で細胞が積極的に繊維に付着するという、細胞の本能的な性質を利用する極めて生理的かつ確実な細胞誘導能をポリエステル繊維に持たせる技術を得ることとなった。この技術はさらに東レ株式会社の研究員と共に人工血管に応用するためのいくつかの特許申請の後にトレグラフトとして臨床に使用される人工血管の誕生の基礎となった。しかしながらトレグラフトは発売直後にDuPont社が生体内への植え込み用人工臓器の素材となるダクロンとテフロンを出荷しないと決定したことから、東レ株式会社もトレグラフト人工血管の製造販売を中止した。

6、トレグラフト人工血管の製造販売中止後の動き

その後厚生省や学会を通じて東レ株式会社への人工血管の製造販売の再開を求めたが東レ株式会社の意志は固く、この度これに関する特許すべてを野一色泰晴医師と共願とし、その維持は東レ株式会社がいき、その他東レ株式会社の所有する特許で人工血管に使用する必要があるものはすべて野一色泰晴医師が使用できるという取り決めが行われた。この様な経緯の後に野一色泰晴医師とトノクラ医科工業とは独自に極細繊維を人工血管に絡める技術を開発し、特許出願をおこなった。この度の超極細ポリエステル繊維を用いた治癒力賦活化型人工血管の製作にはこの特許技術を使う予定である。

7、当該試験研究との関係

以上の経過から、トレグラフトの設計及び従来型の人工血管の実績から、当該試験研究でのポリエステル製人工血管は基本的には長期にわたる信頼性、安全性があると理解している。トレグラフト設計の問題点は、ポリエステル繊維の生体内での劣化であった。カナダの Dr. M. King は「19年間植え込まれていたダクロン製人工血管の繊維を解析したところ繊維は劣化し始めていたが、それは10%以下であった。」と報告した。そこでポリエステル繊維が繊維周囲から劣化するとすれば極めて細い繊維では容易に劣化する可能性があると考えられたことから、トレグラフトの設計では通常の太さの繊維と極細ポリエステル繊維を同時に人工血管内に組み込むことを試みた。しかしその後、極細ポリエステル繊維を5年間動物の体内に入れて解析したところ、全く劣化していないことが判明した。従って現在の知識ではたとえ極細ポリエステル繊維を人工血管に使用しても強度的には劣化しないと考えられている。

当該試験研究ではこの度出願した新しい特許の技術を用いて極細繊維を交絡させる方針である。そのためまず現在市販され、安全に使用されている人工血管と同等の構造を通常の太さのポリエステル繊維で作成し、次に極細繊維を交絡させることにより力学的な強度問題を解決する考えである。

8、当該研究での留意点

このような人工血管を作成するにあたり我々は以下の点に留意して設計を進める。

基材の人工血管の基本的構造

――いかなる構造が最良かを設定する

人工血管では輪状方向に張力がかかるため、輪状方向には丈夫な繊維を配置する。特に、生体内で極細繊維が劣化することが無いとも限らないことから、(これまでの基礎試験では、5年間の *in vivo* での試験で劣化が生じない事が明らかにされているが)トレグラフトの構造としては平織りの単純構造で、輪状方向の横糸には極細繊維は使用しない方針である。当該人工血管ではまず現在臨床で使用されている人工血管と同等の構造を持つ人工血管を通常の太さのポリエステル繊維で作成し、それに極細繊維を絡ませる方針を採用する。これにより極細繊維の生体内での劣化に関係なく人工血管の強度上の問題は解消する。

通常の太さの繊維に対する極細繊維の交絡度合いの適正化

――最良条件の解明、高水圧による絡まりの各種条件の設定

以前に野一色泰晴医師と東レが共同で極細繊維を用いたトレグラフトを作成した時は極細繊維を予め人工血管内に組織的に組み込み、さらに起毛したのちに高水圧をかけて絡ませていた。しかし我々は基材と極細繊維とを別々に用意して、これを高水圧により一体化する方法を開発した。この時の両繊維の交絡程度および通常ポリエステル繊維と極細ポリエステル繊維との混合比率は高水圧

の圧力と作用時間、圧変化、水量と角度、回数等で決まる事から、適正な交絡度合いおよび比率を設定する事が可能となる。

製造コストの適正化

――製造工程の合理化

上記の方法では、経済的な製造コストにはならず、商業化には新たな方法が必とされるため、新しい製造工程を考案・思考する。

ポリエステル繊維に対する異物反応発生機序解明

――製造工程での汚れの解消

本来、ポリエステル繊維には異物反応は生じないとされているが現実には輸入人工血管のほとんどすべてに年単位の長期にわたる異物反応が見られる。これは製造工程でのポリエステル繊維の汚れであろうと我々は考えている。これを考慮して予防策を立てる。この異物反応は高齢者に非常に不利な状況を生じさせていることが判明してきており、この対策には我々は力を入れる。

II. コラーゲン被覆人工血管

1、コラーゲン被覆人工血管の必要性

今日ではヘパリンを多量に用いた抗凝固療法併用の心臓血管手術を行うことが多いが、その様な時にも漏血を完全に防いだ人工血管として、コラーゲン被覆人工血管が使用されている。しかしコラーゲンを架橋化するために用いられるグルタルアルデヒドやフォルムアルデヒドなどの細胞毒性のため副作用や合併症の発生がみられる。過去5年間の日本人工臓器学会や日本心臓血管外科学会、日本血管外科学会などでの研究発表を見ると輸入したコラーゲンやゼラチン被覆した輸入人工血管の植え込みによる副作用、合併症が報告されている。（参考資料添付）

2、コラーゲンと細胞との関係

元来コラーゲンは細胞に良好な足場を提供するとされ、細胞培養などでも多用されているので、この様に人工血管に関して、細胞の侵入に良好な足場をなぜ提供しないのかを検討した結果、我々はその原因がコラーゲンやゼラチンを架橋化するために用いるグルタルアルデヒドやフォルムアルデヒドの細胞毒性ほかに人工血管製造工程でのコラーゲンの汚染も関与していることを確認した。この問

題点を解消するため、我々は株式会社高研から汚れのないコラーゲンを入手し、我々の開発したコラーゲンを 130-140 度の加熱処理をする事によりグルタルアルデヒドやフォルムアルデヒドに代わる架橋化方法を採用して人工血管を試作したところ異物反応もなく、良好な細胞の人工血管壁内への侵入を観察することができた。

3、当該コラーゲン被覆人工血管のもう一つの利点

またさらにこの様にして作成した人工血管の治癒過程を詳細に観察した結果、我々は予期していない現象を発見した。それは従来コラーゲンが細胞侵入に良好な足場を提供するために細胞侵入が良くなると考えられていたが、我々の研究では汚染のないコラーゲンをを用いると手術時に傷害を受けた人工血管周辺の多くの細胞が一時的に大量に産生するサイトカインを自然に吸脱着、その後徐々にそれを放出する事により、組織治癒に最も活躍する繊維芽細胞と毛細血管がこのサイトカインで強く呼び込まれる作用が働いている事が判明した。従来のコラーゲン被覆のない人工血管ではちょうど禿げ山のように、一度に雨水を流してしまって後に役に立たないように、きれいなコラーゲンではコラーゲンがサイトカインを吸脱着出来る細胞外マトリックスとして働き、細胞の遊走、増殖、分化等を促進させることを明らかにした。そしてこの効果を利用すると人工血管の新生内膜形成に貢献する線維芽細胞、平滑筋細胞、毛細血管等を強く誘導する線維芽細胞増殖因子 (bFGF) や血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) を積極的に、すなわちアフィニティークロマト的にコラーゲンに吸脱着させることが可能となった。

当該試験研究では前述した極細ポリエステル繊維を絡めた人工血管に更に汚染のないコラーゲンを組み込むことにより、コラーゲンおよび極細ポリエステル繊維の両方の細胞誘導能の相乗効果で細胞を人工血管壁内に呼び込み、内面には内皮細胞が侵出して完全に被覆することを期待している。

4、当該人工血管を作成するための留意点

基材の人工血管構造の設定

――いかなる構造がコラーゲンを被覆するのに最良か

通常の太さのポリエステル繊維のみで作成した人工血管ではその内面での新生内膜形成は著しく悪いことが判明している。極細ポリエステル繊維を組み込むことにより極細繊維が独特の細胞親和性を発揮するため、極細ポリエステル繊維を使わない一般の人工血管に比べると内膜治癒は有利であろう。しかし極細ポリエステル繊維製人工血管に単純にコラーゲンを被覆すればそれでよいかどうかはまだ分からない。極細ポリエステル繊維が緻密過ぎるとコラーゲンは絡まりにくくなると同時に、細胞も侵入しにくくなることが予測されるため、ある程度の緩い緻密さに極細ポリエステル繊維を絡め、その繊維間隙をコラーゲンで目詰まりさせるほうが植え込み後にコラーゲンが吸収されるで、患者自身の細胞が通過できる繊維間隙が得られるため、予期した内膜治癒が得られると思われる。このための適正な基材の人工血管構造の設定が必要であり、われわれは細胞挙動を指針としてこれらを決

定していく予定である。

通常の太さの繊維に対する極細繊維の交絡度合いの適正化

――コラーゲン被覆を前提としての最良条件の解明

コラーゲンが絡まったときにはどの様になるのかを前もって想定した極細繊維の絡まりを決定する必要がある。コラーゲンにも極細繊維にも患者の細胞を誘導する能力がある。この両者の交絡度合いと混合比率の変化で極細繊維とコラーゲンの細胞誘導能における相加効果を得るか、相乗効果を得るか、その条件設定を決める考えである。

コラーゲンに対する異物反応発生機序解明

――コラーゲンの架橋化方法の改良

化学薬品を用いずに、物理的方法を採用する

市販のコラーゲン被覆人工血管では強度の異物反応が生じている。我々はその原因として、人工血管用のポリエステル繊維の汚れ、コラーゲンの汚れ、製造工程における予期せぬ汚れ、コラーゲンの架橋化に用いる化学物質に対する毒性、などを考えている。コラーゲンではひとたび汚れが付着すると、コラーゲンがあたかも吸着材のようになって、その物質を吸着して離さなくなる。そのため後でいくら洗浄しても落ちない。そこで、すべての工程中は汚染があってはならない。また細菌感染を極力防ぎ細菌の繁殖を抑制するようにしなければならない。人工血管は最終的には滅菌するのではあるが、細菌感染があると細菌は短時間のうちに2倍2倍と増殖するため容易に億単位の細菌数となる。これを消毒時に死滅させると細菌の壁から猛毒であるエンドトキシンが出る。これが非常に強力な異物反応を惹起させる。われわれはこのことが輸入品で生じていることを突き止めた。そこで、このような知識を持って製造工程を管理する予定である。

コラーゲンの吸収性の解明

――コラーゲンの吸収と宿主細胞の関連性解明

コラーゲンの架橋化には我々は前述したとおり、化学薬品を使用せずに、物理的な方法を採用する。これによって異物反応を回避でき、コラーゲンと患者自身の細胞との素直な対応が見られる。さらにコラーゲンにサイトカインが自然に吸着され、その後自然に徐放出されて、それにしたがって患者自身の細胞がコラーゲン線維網内に侵入し、そこで分裂増殖し、そして細胞から出されるコラーゲナーゼによってコラーゲンが吸収され、その産物を食食するためにマクロファージが侵入して新たなサイトカインを産生して細胞の侵入を促し、その細胞によって新たなコラーゲン網が形成されて、患者自身の組織となる。この過程がいかにより自然に移行するかを観察し、製品が目的とした生体機能賦活化型であるか否かを検討する。このテストには前述した動物実験と細胞培養を用いた実験とコラーゲナーゼを用いた試験管内実験とを採用する。