

厚生労働科学研究費補助金

萌芽的先端医療技術推進研究事業

ナノ制御表面の創生と
その血管内手術デバイスへの展開

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 岩田 博夫

平成15（2003）年 3月

目次

I.総括研究報告	
ナノ制御表面の創生とその血管内手術デバイスへの展開	1
岩田博夫	
II.分担研究報告	
1. デバイスの試作と in vitro 評価	4
岩田博夫	
2. 材料設計と合成	11
中山泰秀	
3. ステントの設計試作 in vitro 評価	20
池内 健	
4. 治療コンセプトの提示、動物実験による評価	25
滝 和郎	
III.研究成果の刊行に関する一覧表	33
IV.研究成果の刊行物・別刷	34

ナノ制御表面の創生とその血管内手術デバイスへの展開

主任研究者 岩田 博夫 京都大学再生医科学研究所 教授

研究要旨

脳血管内手術をより安全に行えるようにデバイス（ステント、コイル、カテーテル等）の設計、その作製に必要な材料と加工技術、さらに、手術法などを含めた総合的な研究・開発を進めてきた。離脱式コイルによる脳動脈瘤の治療を確実にするために、留置後の瘤内器質化を促進させるコイル（器質化コイル）の開発を進めた。キチン、キトサン、カードランの3種類の多糖類コーティングしたコイルを試作し、器質化性能を *in vivo* で評価したところ、キトサンとカードランは *sham operation* ならびに白金コイルより有意に高い器質化性能を示すことを明らかにした。*wide-neck* 型脳動脈瘤からのコイルの逸脱を防止するのに用いるステントの開発を進め、金を素材として用いたステントは柔軟性が高く、また、X線透視下で視認性も高く、頭蓋内血管に用いることができることを明らかにした。動脈瘤を血管内から封鎖するカバードステントの開発を行った。作製したヘパリン化カバーステントを動脈内の開口部に留置すると、数分内に瘤内への血液の流入は完全に遮断され、瘤内は完全に封鎖された。1週間ほどで開口部上のフィルム内腔面はほぼ完全に内皮化された。以上のように、それぞれの開発目標を順調に達成し、近い将来臨床使用可能なデバイスの開発を行えたと考える。

岩田博夫 京都大学再生医科学研究所・教授
中山泰秀 国立循環器病センター研究所
生体工学部・室長
池内 健 京都大学再生医科学研究所・教授
滝 和郎 三重大学医学部脳神経外科・教授

A. 研究目的

血管内手術をより安全に行えるようにデバイス（ステント、コイル、カテーテル等）の設計、その作製に必要な材料と加工技術、さらに、手術法などを含めた総合的な研究・開発を進める。開発を目指したデバイスは、脳動脈瘤の治療に用いる器質化促進コイル、頭蓋内血管に適用できる柔軟性とみ、かつ、X線透視下で視認性も高いステント、さらに、動脈瘤を血管内から封鎖するカバードステントである。

本年度は最終年度であるため、試作デバイスの有効性の実証を目的に、主に動物実験による評価を行った。

B. 研究方法

ラット頸動脈動脈瘤モデル：左総頸動脈を露出させ、内頸動脈と外頸動脈の分岐部を縫合糸で結紮した。結紮部より10mm程度心臓側の総頸動脈をシュバルツで固定し、一時的に血流を遮断した。結紮部より1mm程度心臓側の総頸動脈の血管壁に穴を開け、滅菌した多糖類コーティングコイルまたはPt-Wストレートコイルを留置した。留置後、コイルを挿入した穴よりも1mm程度心臓側を縫合糸で結紮すると同時にシュバルツを取り外し、血流を回復させた。

犬 *in vivo* 金ステント操作性評価：麻酔下でビーグル犬大腿動脈へ6Frシースを挿入し、引き続き6Frガイディングカテーテルを椎骨動脈へ配置した。ヘパリン（100IU/kg）を静注投与後、血管造影を行っ

た。血管造影後、0.014"のガイドワイヤを椎骨動脈へ挿入し、ガイドワイヤに沿って金ステントをマウントした拡張時径3.0mm、拡張時長さ20mmのバルーンを有するモノレール型PTCA用バルーンカテーテルを椎骨動脈に配置した。バルーンを4atmで30秒間加圧し金ステントを拡張、留置した。血管造影を行った。

犬動脈瘤モデル：犬頸部の静脈片の一端を縛り、他端を動脈の切開創に縫合することで動脈に袋状の枝を作製し、これを実験的な動脈瘤とした。バーステントを犬大腿動脈の切開創から挿入し、頸部の動脈瘤開口部に誘導した。開口部を塞ぐようにバルーンを拡張させ、ステントを留置した。

C. 研究結果

C-1 ラット頸動脈動脈瘤モデルを用いた多糖類コーティングコイルの器質化評価

いずれの留置期間においても、コイルを留置した血管の破裂に伴う出血や血腫の形成などの合併症は認められなかった。

留置2週間後では、多糖類をコーティングしたコイルにおいて顕著に炎症性細胞の遊走や増殖が認められ、瘤内の器質化が進行していることが確認された。*sham operation* では器質化の進行は全く認められなかったこと、Pt-Wストレートコイルでは比較的器質化の進行が軽度であることから、コーティングした多糖類の効果により器質化が進行したことが強く示唆された。

キトサンとカードランは *sham operation* ならびに白金コイルより有意に高い器質化性能を示すことを明らかになった。

C-2 犬 *in vivo* 金ステント操作性評価
(金ステント留置)

2頭のビーグル犬の両側の椎骨動脈に合計11個の金ステント（金メッキ時間60分間）を留置した。

いずれのステントとも椎骨動脈への導入、留置は大きな問題なく可能だった。

留置 2 週間後の血管造影から、ステントの変形の程度はステントと頸椎の位置関係により異なること、頸椎の真上に位置する部分ではほとんど変形がなく、頸椎と頸椎の間の真上に位置する部分では比較的大きい変形が認められることが示された。これは、術後のビーグル犬の首の曲げ運動等により留置したステントに大きな外力が加わり、ステントに塑性変形が生じたと考えられる。脳動脈瘤治療用ステントとして金ステントを使用する場合、留置部位は頭蓋内であるためステントに外力はほとんど加わらないため、ここで観察された外力によるステントの塑性変形は大きな問題にはならないと推定される。

金ステント留置血管の染色切片から、軽度の新生内膜の形成とストラット周囲への炎症性細胞の顕著な浸潤が認められた。組織反応が大きかった原因は不明であるが、可能性のある一つの原因として、金ステント作製時に使用した銅の残存が挙げられる。

C-3 動脈瘤閉塞用ステントの開発

作製したヘパリン化カバーステントを動脈内の動脈瘤開口部に留置すると、数分内に瘤内への血液の流入は完全に遮断され、瘤内は完全に封鎖された。

1 週間ほどで開口部上のフィルム内腔面はほぼ完全に内皮化された。3 ヶ月までの観察期間内での血管造影では全てにおいて動脈瘤内の完全器質化を認め、再瘤化は皆無であった。内膜肥厚は軽度で開存性には全く問題なかった。コイル塞栓術では対応困難であった大きな開口や瘤径を有する頭蓋外症例に対して有用な新規治療法を提供できると言える。

D. 結語

開発したデバイスは既に特許出願を終え、研究段階はほぼ終了した。今後は実用化へ向けて企業への技術移転を速やかに完了させることにより、脳動脈瘤治療に高い信頼性と確実性がもたらされると期待される。これら新しい治療デバイス群の提供により、国民健康に大いに貢献できるものと予想される。

これまで対処療法的にしか適用できなかった血管内治療は本研究によって大幅な低侵襲化を獲得することができ、予防医療へも適用でき得るレベルにまで高めることができた。緊急時はもちろん検査段階においても安心して治療することが可能となり、その結果発症例が大幅に抑制されると予想され、健康寿命の大幅な延長がもたらされると期待される。

E. 研究発表

1. 論文発表

原著論文

- 1) Y. Nakayama, M. Sudo, K. Uchida, T. Matsuda, Spatio-resolved hyperbranched graft polymerized surfaces by iniferter-based photograft copolymerization, **Langmuir**, 2002, 18, 2601-2606.
- 2) 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.**, 2002, 60, 191-195.
- 3) H. Okino, Y. Nakayama, M. Tanaka, T. Matsuda, *In situ* hydrogelation of photocurable gelatin and drug release, **J. Biomed. Mater. Res.**, 2002, 59, 233-245.
- 4) S. Yasuda, T. Noguchi, M. Gohda, T. Arai, N. Tsutsui, Y. Nakayama, T. Matsuda, H. Nonogi, Local delivery of low dose docetaxel, a novel microtubule polymerizing agent, reduces neointimal hyperplasia in a balloon-injured rabbit iliac artery model, **Cardiovas. Res.**, 2002, 53, 481-486.
- 5) T. Kawada, Y. Nakayama, C. Zheng, S. Ohya, K. Okuda, K. Sunagawa, A novel photocurable insulator material for autonomic nerve activity recording, **Biomaterials**, 2002, 23, 3169-3174.
- 6) W.G. Brodbeck, J. Patel, G. Voskerician, E. Christenson, M.S. Shive, Y. Nakayama, T. Matsuda, NP. Ziats, J.M. Anderson, Biomaterial adherent macrophage apoptosis is increased by hydrophilic and anionic substrates in vivo, **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 2002, 99, 10287-10292.
- 7) T. Magoshi, H. Ziani-Cherif, S. Ohya, Y. Nakayama, T. Matsuda, Thermoresponsive heparin coating: heparin conjugated with poly(N-isopropylacrylamide) at one terminus,

- Langmuir**, 2002, 18, 4862-4872.
- 8) S. Yasuda, M. Kanna, S. Sakuragi, S. Kojima, Y. Nakayama, S. Miyazaki, T. Matsuda, K. Kangawa, H. Nonogi, Local Delivery of single low-dose of C-type natriuretic peptide, an endogenous vascular modulator, inhibits neointimal hyperplasia in balloon-injured rabbit iliac artery model, **J. Cardiovas. Phram.**, 2002, 39, 784-788.
- 9) W.G. Brodbeck, Y. Nakayama, T. Matsuda, E. Colton, NP. Ziats, J.M. Anderson, Biomaterial surface chemistry dictates adherent monocyte/macrophage cytokine expression in vitro, **Cytokine**, 2002, 18, 311-319.
- 10) Y. Nakayama, S. Nishi, H. Ueda-Ishibashi, T. Matsuda, Fabrication of micropored elastomeric film-covered stents and acute-phase performances, **J. Biomed. Mater. Res.**, 2003, 64A, 52-61.
- 11) W.G. Brodbeck, G. Voskerician, NP. Ziats, Y. Nakayama, T. Matsuda, J.M. Anderson, In vivo leukocyte cytokine mRNA responses to biomaterials are dependent on surface chemistry, **J. Biomed. Mater. Res.**, 2003, 64A, 320-329.
- 12) T. Masuda, Y. Nakayama, Development of a water-soluble matrix metalloproteinase (MMP) inhibitors as an intra-arterial infusion drug for prevention of restenosis after angioplasty, **J. Med. Chem.**, 2003, in press.
- 13) Y. Kuboki, M. Kikuchi, H. Takita, R. Yoshimoto, Y. Nakayama, T. Matsuda, Y. Ikada, Laser-perforated membranous biomaterials induced pore size-dependent bone-induction when used as a new BPM-carrier, **Connective Tissue Res.**, 2003, in press.
- 14) Y. Nakayama, T. Matsuda, Photo-control of cell adhesivity and proliferativity on photo-induced cation-generatable polymer film surface, **Photochem. Photobiol.**, 2003, in press.
- 15) H. Sonoda, K. Takamizawa, Y. Nakayama, H. Sasui, T. Matsuda, Coaxial double-tubular compliant arterial graft prosthesis: time-dependent morphogenesis and compliance changes after implantation, **J. Biomed. Mater. Res.**, 2003, in press.
- 16) Y. Nakayama, T. Matsuda, Photo-control of interaction between endothelial cells and photo-cation generatable water-soluble polymers, **J. Control Release**, 2003, in press.
- 17) S. Nishi, Y. Nakayama, H. Ueda-Ishibashi, T. Matsuda, Occlusion of experimental aneurysms with heparin-loaded micropored stent graft, **Neurosurgery.**, 2003, in press.

F.知的財産

発明の名称： 「生体管腔塞栓用具」
 出願番号： 特願 2002-267646
 出願日： 2002年 09月 13日
 出願人： 鐘淵化学工業株式会社
 発明者： 岩田 博夫、西出 拓司

発明の名称： 「頭蓋内血管治療用ステント及び製造方法」
 出願番号： 特願 2002-066185
 出願日： 2002年 03月 11日
 出願人： 鐘淵化学工業株式会社
 発明者： 岩田 博夫、西出 拓司

分担課題：デバイスの試作と *in vitro* 評価

分担研究者 岩田 博夫 京都大学再生医科学研究所 教授

研究要旨

離脱式コイルを用いた血管内治療は、開頭手術が必要なクリッピング術と比較して低侵襲であることから脳動脈瘤の治療法として有用とされ、国内外で広範に実施されている。しかし、近年、離脱式コイルによる血管内治療に特異的な合併症がいくつか指摘されており、それらの解決が急務となっている。

離脱式コイルによる血管内治療の適応を広げる観点から、留置後の瘤内器質化を促進させるコイル（器質化コイル）が臨床的に必要とされている。

BRM (biological response modifiers) をコイルに設けることで、器質化コイルの実現を試みた。本研究では、BRM としてキチン、キトサン、カードランの 3 種類の多糖類を候補材料として、それぞれの器質化性能を *in vivo* で評価した。

留置 2 週間後では、キトサンとカードランは sham operation ならびに Pt-W ストレートコイルよりも、キチンは sham operation よりも有意に高い器質化性能を示すことがそれぞれ明らかになった。

多糖類コーティングコイルの器質化コイルとしての有用性が強く示唆される。

A. 研究目的

離脱式コイルを用いた血管内治療は、開頭手術が必要なクリッピング術と比較して低侵襲であることから脳動脈瘤の治療法として有用とされ、国内外で広範に実施されている。しかし、近年、離脱式コイルによる血管内治療に特異的な合併症がいくつか指摘されており、それらの解決が急務となっている。

離脱式コイルの留置による脳動脈瘤治療は、留置されたコイルが瘤内への血液の流入を阻害して瘤内の血管壁を保護するだけでなく、留置されたコイル周囲に形成された血栓により瘤内を完全に閉塞させることにより、脳動脈瘤の再破裂防止をもたらす。

巨大動脈瘤に離脱式コイルを留置する場合、高い塞栓率を得ることは通常困難であり、留置したコイルが術後に瘤内で圧縮されて移動しやすくなり、再破裂の可能性が高くなることが指摘されている。また、離脱式コイルの材質は生体内で不活性な Pt であるため、留置後の瘤内線維組織化（器質化）が不十分となり、再破裂をもたらす例が報告されている。従って、離脱式コイルによる血管内治療の適応を広げる観点から、留置後の瘤内器質化を促進させるコイル（器質化コイル）が臨床的に必要とされている。

図 1 に示すように離脱式コイル留置後の瘤内反応は創傷治癒反応と同様の複数の反応から構成されると考えられている。創傷治癒反応の各段階に深く関与しているマクロファージなどの免疫細胞を活性化させる材料として知られている BRM (biological response modifiers) をコイルに設けることで、器質化コイルの実現を試みた。本研究では、BRM としてキチン、キトサン、カードランの 3 種類の多糖類を候補材料として、それぞれの器質化性能を *in vivo* で評価した。

B. 研究方法

B-1 多糖類コーティングコイルの作製および走査型電子顕微鏡による評価

本研究では、Pt-W 合金 (W 含有率 8wt%) 製の外径 45 μm の素線を外径 300 μm のコイル状に巻

回したストレートコイルをコーティング基材として使用した。このような金属コイルへの多糖類のコーティング方法としてはディッピング、スプレーコーティング、吸着、固定化等が可能であるが、多糖類溶液の粘度等を勘案して、本研究ではディッピング法によりコーティングを行った。ディッピング方法の概略を図 2 に示す。

表 1 に示す水準に従い、3 種類の多糖類溶液を作製した。キチン溶液の溶媒は 5wt% の塩化リチウムを溶解したジメチルアセトアミド、キトサン溶液の溶媒は 2wt% の酢酸水溶液、カードラン溶液の溶媒は 0.2N の水酸化ナトリウム水溶液を使用した。

ストレートコイルを速度 1mm/sec で各多糖類溶液に浸漬し、1 分間静置した。速度 1mm/sec で各多糖類溶液から引き上げ、1 分間静置した後、速度 1mm/sec で凝固液に浸漬し、5 分間静置した。

凝固液組成は、キチンでは 2-プロパノール、キトサンでは 0.2N 水酸化ナトリウム水溶液、カードランでは 26wt% の塩化ナトリウムを溶解した 4wt% の酢酸水溶液を使用した。

速度 1mm/sec で凝固液から引上げた後、60°C のオーブン中で乾燥させた。乾燥後、蒸留水で十分に各コイルを洗浄し、再度 60°C のオーブン中で乾燥させたものを多糖類コーティングコイルとした。

定法に従い、走査型電子顕微鏡を用いて多糖類コーティングコイルの表面状態を観察した。コイル表面に均一にコーティング層が形成されていること、コイル形状が失われない程度のコーティング厚さであることの 2 点を判断基準として、各多糖類について最適なコーティング条件（溶液濃度、コーティング回数）を決定した。

B-2 ラット頸動脈動脈瘤モデルを用いた多糖類コーティングコイルの器質化評価

2-1 で決定したコーティング条件に基づいて、器質化評価用のコイルを作製した。Pt-W ストレートコイルを長さ 5mm にカットし、コーティング後にエチレンオキサイドガス滅菌を行ったものを器質化

評価に使用した。

図 3 に本研究で使用したラット頸動脈動脈瘤モデルへの多糖類コーティングコイルの留置方法を示す。

Wistar ラット (6W, ♀) にペントバルビタールナトリウム 5mg を腹腔内投与し、麻酔を行った。左総頸動脈を露出させ、内頸動脈と外頸動脈の分岐部を縫合糸で結紮した。結紮部より 10mm 程度心臓側の総頸動脈をシュバルツで固定し、一時的に血流を遮断した。結紮部より 1mm 程度心臓側の総頸動脈の血管壁に穴を開け、滅菌した多糖類コーティングコイルまたは Pt-W ストレートコイルを留置した。留置後、コイルを挿入した穴よりも 1mm 程度心臓側を縫合糸で結紮すると同時にシュバルツを取り外し、血流を回復させた。

留置 1 日後、2 週間後、4 週間後、8 週間後にペントバルビタールナトリウムの過剰量を腹腔内に投与することでラットを安楽死させ、コイルが留置された動脈瘤モデルを摘出した。摘出した動脈瘤は 10% 中性緩衝ホルマリン中で固定し、パラフィン包埋後に留置したコイルを除去してコイルの中央部に対応する部分のヘマトキシリン-エオジン染色切片を作製した。各切片の拡大像から画像解析により以下に定義する器質化インデックスを算出し、Pt-W ストレートコイルと各多糖類コーティングコイルの器質化性能の比較を行った。

器質化インデックス (%) = (瘤内器質化組織面積/瘤内腔面積) × 100
= [(瘤内腔面積 - 瘤内血栓面積) / 瘤内腔面積] × 100

また、総頸動脈の血管壁に開けた穴からコイルを挿入しない以外は全く同様に操作した動脈瘤モデル (sham operation) の器質化性能も同様に評価し、比較した。

器質化インデックスは平均値±標準偏差の形式とし、ANOVA により有意差検定を行った。p<0.05 を統計学的に有意と判断した。

C. 研究結果

C-1 多糖類コーティングコイルの作製および走査型電子顕微鏡による評価

図 4 から図 7 に Pt-W ストレートコイル、キチンコーティングコイル、キトサンコーティングコイル、カードランコーティングコイルの走査型電子顕微鏡像を示す。

キチンコーティングコイルでは溶液濃度が 0.5wt%、1.0wt% のいずれにおいても均一なコーティング層が形成されることが明らかになった。コーティング回数の増加によるコーティング層の厚さへの影響はほとんど見られなかった。1.0wt% の場合、比較的コーティング厚さが厚く、コイル形状が失われる可能性が強く示唆された。以上より、キチンコーティングコイルの作製条件を溶液濃度：0.5wt%、コーティング回数：1 回とした。

キトサンコーティングコイルでは、溶液濃度が 1.0wt% の場合、明確なコーティング層の形成が観察されなかったものの、1.5wt%、2.0wt% ではコーティング層の形成が認められた。しかし、2.0wt% では、特にコーティング回数が 2 回以上の場合に、極端にコーティング厚さが増加し、コイル形状が失われることが明らかになった。この原因としては、

溶液の粘度が高いため、コイルを引上げる際の溶液のコイルへの付着が不均一になるためと考えられる。以上より、キトサンコーティングコイルの作製条件を溶液濃度：1.5wt%、コーティング回数：1 回とした。

カードランコーティングコイルでは、溶液濃度が 5.0wt% の場合、明確なコーティング層の形成が観察されなかったが、7.5wt%、10.0wt% ではコーティング層の形成が認められた。しかし、10.0wt% では、特にコーティング回数が 2 回以上の場合に、極端にコーティング厚さが増加し、コイル形状が失われることが明らかになった。この原因としては、キトサンの場合と同様に溶液の粘度の高さが挙げられる。以上より、カードランコーティングコイルの作製条件を溶液濃度：7.5wt%、コーティング回数：1 回とした。

C-2 ラット頸動脈動脈瘤モデルを用いた多糖類コーティングコイルの器質化評価

図 8 から図 11 に留置 1 日後、2 週間後、4 週間後、8 週間後の染色切片画像の典型例を示す。また、図 12 から図 14 に留置 2 週間後、4 週間後、8 週間後の器質化インデックス評価結果を示す。

いずれの留置期間においても、コイルを留置した血管の破裂に伴う出血や血腫の形成などの合併症は認められなかった。また、留置期間中に死亡したラットは 1 例もなかった。

留置 1 日後では、瘤内は赤色血栓ならびにフィブリン網目で完全に閉塞しており、細胞の浸潤等の器質化反応が開始している兆候はいずれのコイルにおいても認められなかった。

留置 2 週間後では、多糖類をコーティングしたコイルにおいて顕著に炎症性細胞の遊走や増殖が認められ、瘤内の器質化が進行していることが確認された。sham operation では器質化の進行は全く認められなかったこと、Pt-W ストレートコイルでは比較的器質化の進行が軽度であることから、コーティングした多糖類の効果により器質化が進行したことが強く示唆された。

有意差検定の結果、キトサンとカードランは sham operation ならびに Pt-W ストレートコイルよりも、キチンは sham operation よりも有意に高い器質化性能を示すことがそれぞれ明らかになった。しかしながら、キチン、キトサン、カードランの 3 種類の多糖類間で器質化性能に有意差は認められなかった。

留置 4 週間後ならびに 8 週間後では、sham operation においても高度に器質化が進行することが明らかとなった。従って、Pt-W ストレートコイルや各多糖類コーティングコイルが示した極めて高い器質化性能には、動脈瘤モデルそのものの器質化効果が含まれていると考えられ、各多糖類の器質化性能を正確に評価することは困難だった。しかし、留置 4 週間後ならびに 8 週間後のデータからは、2 週間後に示した高い器質化性能が 8 週間後までは維持されていると判断でき、多糖類コーティングコイルの器質化コイルとしての有用性が強く示唆される。

D. 結論

本研究の成果は以下の通りである。

- ・ Pt-W コイルへのディッピング法による多糖類のコーティング方法を確立した。
- ・ 候補とした 3 種類の多糖類のいずれも Pt-W コイルよりも有意に癌内器質化反応を促進することを明らかにした。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. T. Ohyama, T. Nishide, H. Iwata, W. Taki, Development of gold stent for the treatment of intracranial aneurysms: An experimental study in a canine model. Am. J. Neuroradiology, submitted
2. T. Ohyama, T. Nishide, H. Iwata, H. Sato, K. Kamei, S. Hara, and W. Taki, VEGF immobilized platinum microcoil for the treatment of intracranial aneurysms: An experimental study in a rat model, Am. J. Neuroradiology, submitted.
3. T. Ohayama, I.-K. Ko, A. Miura, H. Iwata, W. Taki, ProNectin f-Grafted-ethylene vinyl alcohol copolymer(EVAL) as a liquid type material for treating cerebral aneurysm –An in vivo and in vitro study. Am. J. Neuroradiology, submitted.
4. I. Hirata, Y. Hioki, M. Toda, T. Kitazawa, Y. Murakami, e. Kitano, H. Kitamura, Y. Ikada, H. Iwata, Deposition of complement protein C3b on mixed self-assembled monolayers carryng surface hydroxyl and methyl groups studied by surface plasmon resonance. J. Biomed. Mater. Res., in press.

F. 知的財産

発明の名称： 「生体管腔塞栓用具」
出願番号： 特願 2002-267646
出願日： 2002年 09月 13日
出願人： 鐘淵化学工業株式会社
発明者： 岩田 博夫、西出 拓司

- 凝固・止血期(1-2days)
 - 血液凝固、血栓形成
 - 血小板活性化
 - 血小坂粘着、凝集
 - 凝固系活性化
 - 補体系活性化
- 炎症期(1-7days)
 - 血管透過性の亢進、血管拡張
 - 好中球、マクロファージの浸潤、遊走
 - PDGF、TGF- β の作用
 - リンパ球の出現
 - マクロファージによる貪食作用
 - サイトカイン放出
 - PDGF、VEGF、TNF- α 、CSF-1
- 増殖期(3days-2weeks)
 - 線維芽細胞の増殖
 - TGF- β 、IL-4(マクロファージ由来)
 - 細胞外マトリックスの産生
 - コラーゲン、フィブロネクチン
 - 血管新生
 - IL-4、IL-8、FGF
 - プラスミノゲンアクチバータ
- 組織再構築期(5days-3weeks)
 - 肉芽組織の形成、コラーゲンの架橋
 - 創収縮
 - 筋線維芽細胞、フィブロネクチン
 - 上皮化
- 成熟期(2weeks-2years)
 - 瘢痕形成
 - 血管系の退縮

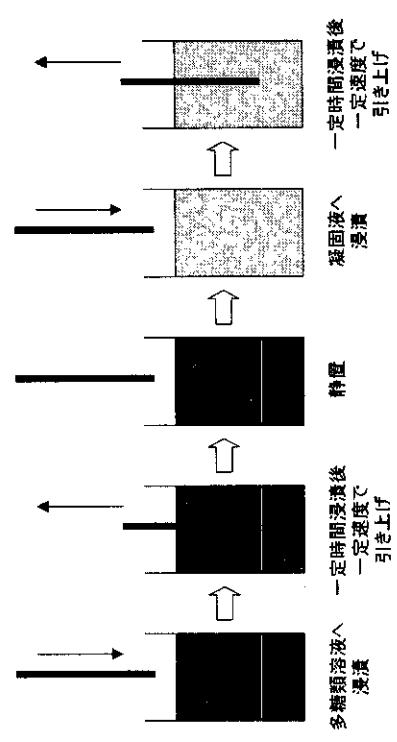


図2 ティッピング方法の概略

図1 離脱式コイル留置後の瘤内反応

表1 多糖類コーティング検討水準

多糖類種類	溶液濃度 (wt%)	コーティング回数(回)
キチン	0.5、1.0	1、2、3
キトサン	1.0、1.5、2.0	1、2、3
カードラン	5.0、7.5、10.0	1、2、3

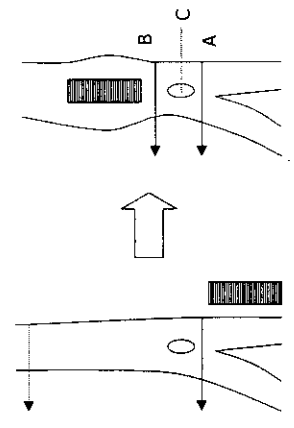


図3 ラット頸動脈動脈瘤モデルへの多糖類コーティングコイルの留置方法

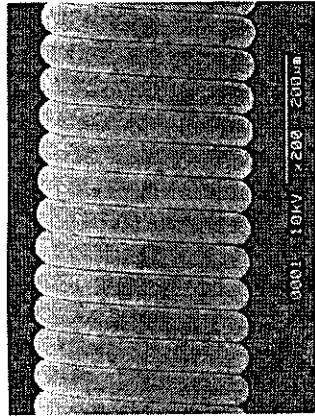


図4 Pt-Wストレートコイルの走査型電子顕微鏡像

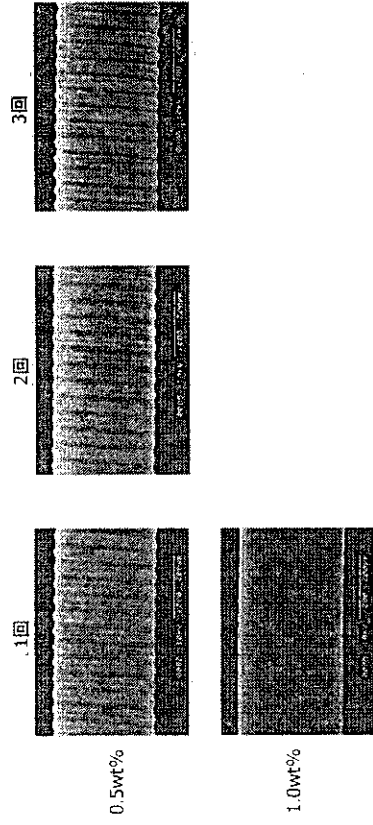


図5 キチンコーティングコイルの走査型電子顕微鏡像

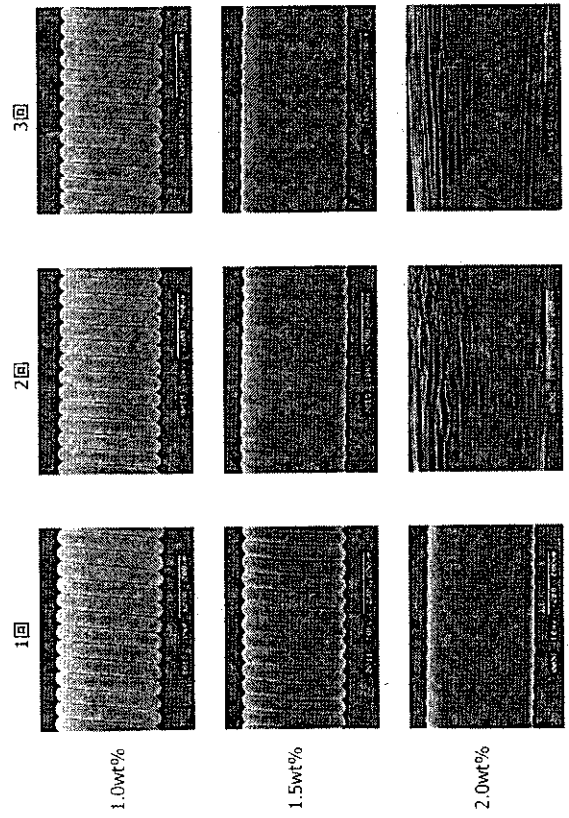


図6 キチンコーティングコイルの走査型電子顕微鏡像

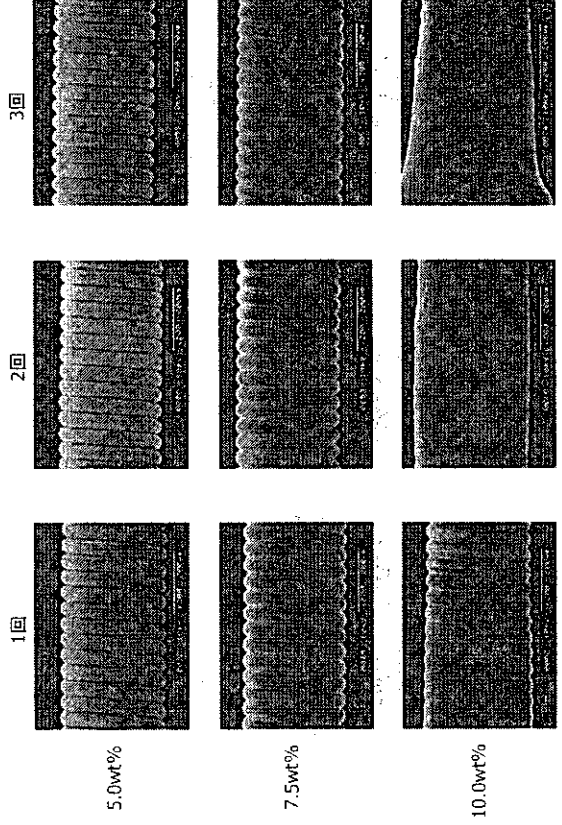


図7 カードランコーティングコイルの走査型電子顕微鏡像

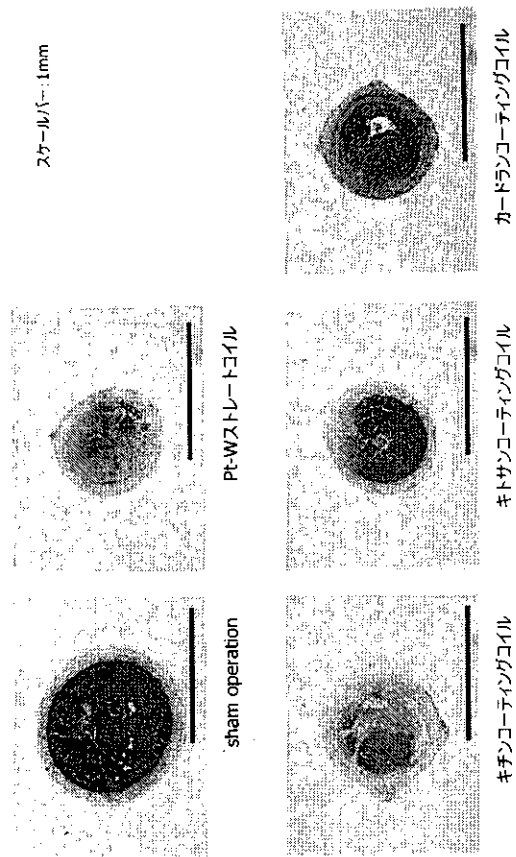


図8 代表的な染色切片像(留置1日後)

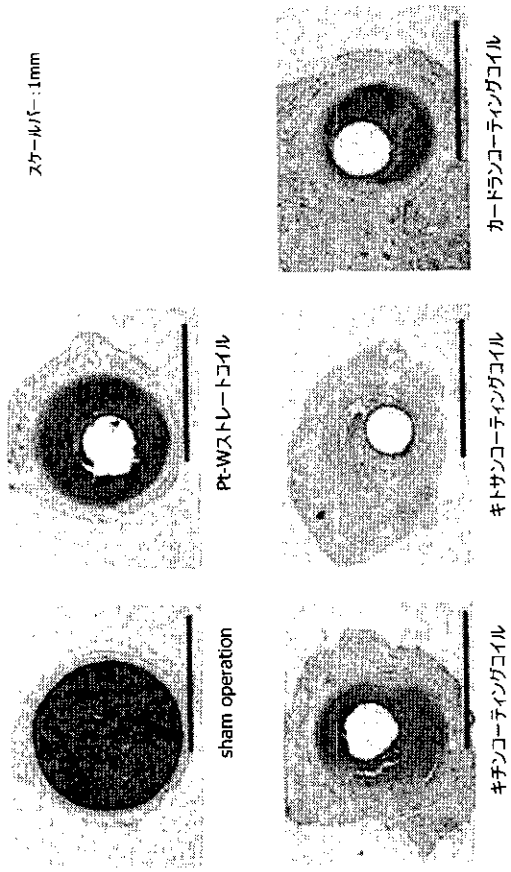


図9 代表的な染色切片像(留置2週間後)

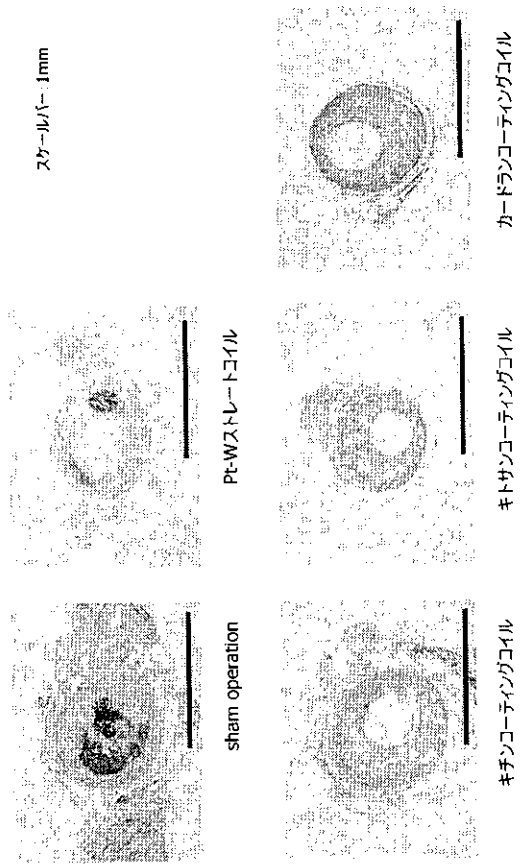


図10 代表的な染色切片像(留置4週間後)

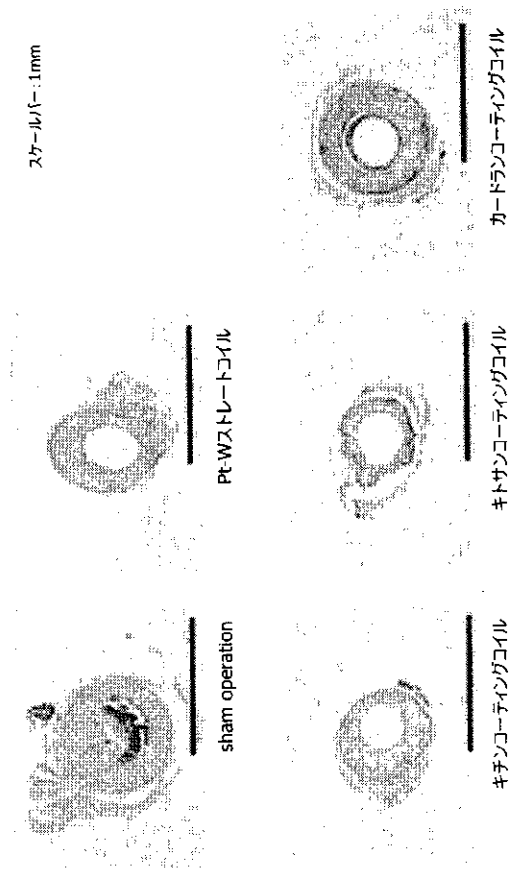


図11 代表的な染色切片像(留置8週間後)

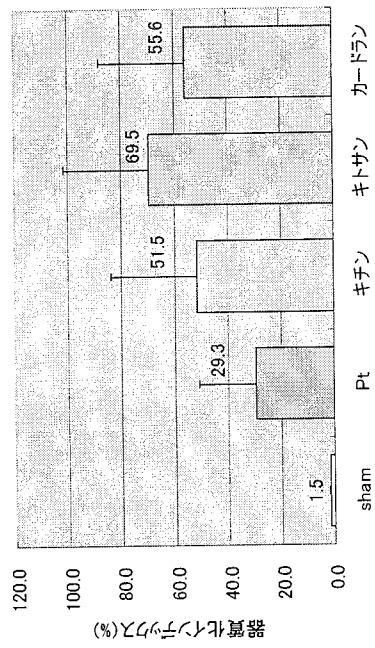


図12 器質化インデックス評価結果 (留置2週間後)

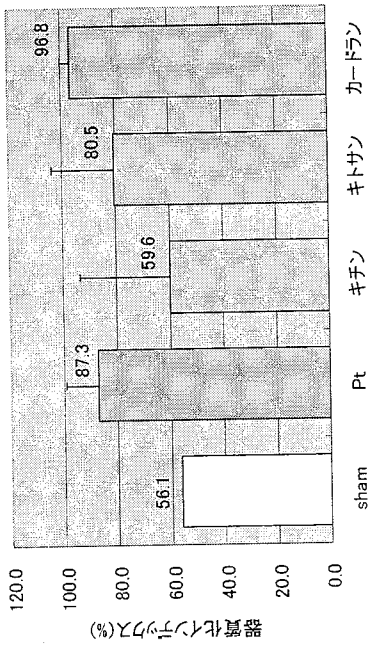


図13 器質化インデックス評価結果 (留置4週間後)

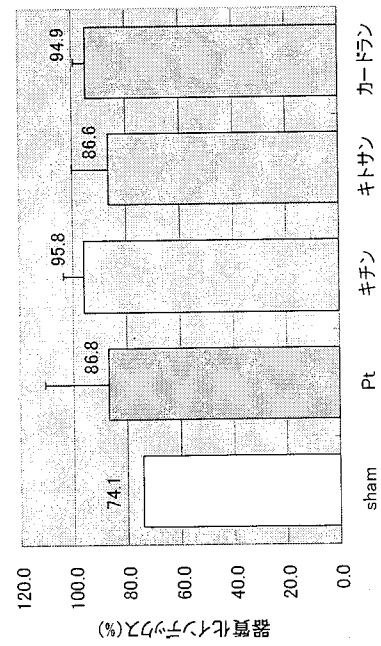


図14 器質化インデックス評価結果 (留置8週間後)

機能性ステントとして、多孔性エラストマーフィルムによって被覆化した「薬物放出型カバーステント」の開発を行い、再狭窄予防と動脈瘤閉鎖治療への応用について検討した。本年度は、先ずカバーステントの内腔面を平滑にする構造設計を行った。ステントをステンレス棒にマウントし、ポリウレタン溶液中へのディッピング操作を繰り返すとストラットを挟み込むようにポリウレタン薄膜が覆い、内腔面が平滑なカバー化が得られた。次いで、カバー材の内外面への複種薬物のコーティングを検討した。これまでのカバー内腔面へのヘパリン固定に加えて、外側面への免疫抑制剤（FK506）の固定を追加し、兎頸部を用いた動物実験を行った。内腔面の平滑化によってヘパリン無固定下においても内膜形成量が大幅に抑制された。内膜肥厚の程度を外側面へのFK506固定の有無で比較した。留置1月後、無固定群では高度な炎症性細胞の浸潤を伴った比較的厚い新生内膜肥厚（約240 μ m）を認めたのに対し、固定群では内膜厚は約150 μ mと大幅に減少した。狭窄率は無固定群の約45%に対して、固定群では約15%と極めて軽微であった。留置3月後において固定群では内膜厚にほとんど変化なかった。再狭窄予防に更に信頼性が付与できた。一方、カバーステントのカバー材は血管壁と血流との隔壁として作用するため、動脈瘤の開口部を物理的に閉鎖することが可能である。犬頸部に作製した実験的動脈瘤の開口部にヘパリン化カバーステントを留置すると、数分内に瘤内への血液の流入は完全に遮断され、瘤内は完全閉塞した。1週間ほどで開口部上のフィルム内腔面はほぼ完全に内皮化された。3ヶ月までの観察期間内での血管造影では全てにおいて動脈瘤内の完全器質化を認め、再瘤化は皆無であった。内膜肥厚は軽度で開存性には全く問題なかった。コイル塞栓術では対応困難であった大きな開口や瘤径を有する頭蓋外症例に対して有用な新規治療法を提供できたと言える。

研究協力者 松田武久

九州大学大学院医学系研究科
医用工学分野 教授

西 正吾

高槻日赤病院

脳神経外科 部長

A. 研究目的

近年、患者の苦痛・負担を軽減する Quality of Life (QOL) を重視する傾向が高まり、従来の標準手術から縮小手術、さらに、血管内手術を含む経皮的手術へと、より手術侵襲を低減できる治療法が開発され臨床応用されてきている。循環器系疾患の治療においては、動脈硬化による血管狭窄に対しバルーンカテーテルを用いた血管拡張術が、また、脳動脈瘤の治療では白金コイルを用いた塞栓術が行われている。使用されるデバイスのほとんどは欧米からの輸入品

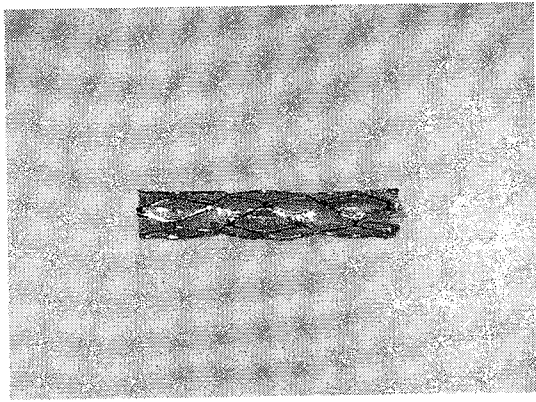


図1. 作製したカバーステント

であり、この分野においても我が国の研究開発の遅れが指摘されている。さらに、これらの治療法は未だ完成されたものではなく、種々解決しなければならない問題を残している。本研究では、血管内手術をより安全に行えるようにデバイス（主としてステント）の設計、その作製に必要な材料と加工技術、さらに、手術法などを含めた総合的な血管内治療システムの開発を目的とする。

前年度から引き続いて、血管内治療デバイスとして機能性ステントの開発を進めている。その一つとして、これまでハイドロゲルでステントストラットをコーティングしたコーティングステントを開発した。そのゲル層は遺伝子の担持体として機能させることができ、ゲルの分解にともなって持続的に患部である血管内壁へ直接遺伝子導入できる新しい遺伝子導入デバイスとして位置づけられた。

一方、多孔性エラストマーフィルムによって被覆化した薬物放出型カバーステントの開発を併行して行っており、再狭窄予防と動脈瘤閉鎖治療デバイスへの応用を目指している。これまでの予備的研究によって、拡張時口径約 100 μ m の微細孔をレーザーナノ加工技術により厳密に開口率約 5%で施した多孔質カバー材の内腔面をヘパリンで表面固定した後、ストラット上を被覆化することにより作製したカバーステントは、兎頸動脈を用いた動物実験において、急性期の血栓性閉塞を完全に防止でき、さらに慢性期での内膜肥厚を大幅に抑制できることを示した。しかし、ヘパリン無固定下では、ステントストラットにより血管内腔にフィルムとの段差を生じるため、

ストラット側面での血栓形成、続く内膜肥厚が起こり、一部の血管では閉塞が起こった。

本年度は、先ずカバーステントの内腔面を平滑にする構造設計を行った。次いで、カバー材の内外面への複種薬物のコーティングを検討した。すなわちこれまでのカバー内腔面へのヘパリン固定に加えて、外側面への免疫抑制剤（FK506）の固定を追加し、兎頸部を用いた動物実験を行い、内膜肥厚の抑制効果を調べた。一方、カバーステントのカバー材は血管壁と血流との隔壁として機能できるため、動脈瘤の開口部を物理的に閉鎖することが可能である。そこで兎頸部に実験的動脈瘤を作製し、開口部にヘパリン化カバーステントを留置させることで、動脈瘤の閉鎖治療に応用できるかについて検討した。

B. 研究方法

B-1. 薬物放出性カバーステントの開発

ステント（PalmaZ-Schatz stent、Johnson & Johnson medical、拡張径：3mm）をバルーンを用いて 2mm に拡張させ、これを直径 2mm のステンレス丸棒に圧着固定させた。ステントを固定化させたステンレス棒をセグメント化ポリウレタン（SPU）のテトラヒドロフラン溶液（10%）に浸漬、風乾を繰り返し、ステントストラットと SPU の薄膜チューブとを一体化させた。カバー化されたステントを固定化したステンレス棒をエキシマレーザーの試料台に載せ、フォトマスクを通して直径 100 μ m に絞った KrF パルスレーザーのパルス光を照射し、微細孔化した（開口率 5%）。多孔質化されたカバーステントはステンレス棒から抜去し、余分なフィルム部を切り取り多孔質化カバーステントを得た。内腔面にはヘパリンを含む光硬化性ゼラチン水溶液を塗布後、紫外光照射を行い、ヘパリンをゼラチンゲルマトリックス内に包埋させることで固定化させた。一方、外側面には FK506（タクロリムス）を含む光硬化性ゼラチン水溶液を塗布後、同様に紫外光照射することで FK506 を固定化させ、薬物放出性カバーステントを作製した（図1）。

作製した薬物固定化カバーステントをバルーンカテーテルにマウントし（図2）、これを兎大腿動脈

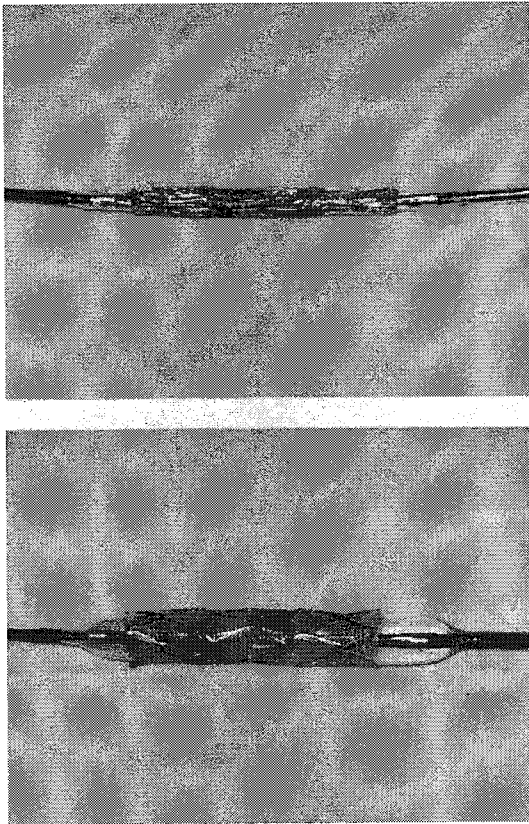


図 2. バルーンカテーテル上にマウントしたカバーステント (上)。バルーンによる拡張 (下)。

(内径約 2mm) の切開部から挿入し、X 線透視下でガイドワイヤを用いて頸部まで誘導した。バルーンの拡張によりステントを拡大させ、血管内腔に密着させて留置した。所定期間後に開存性を X 線造影により観察し、また留置部周囲の組織とともにステントを摘出し、内腔面を走査型電子顕微鏡にて、また内膜肥厚の程度を組織切片の HE 染色像で組織学的に評価した。

B-2. 動脈瘤閉塞用ステントの開発

犬頸動脈 (内径約 4mm) に静脈片をグラフトすることで実験的動脈瘤を作製した。上記と同様の方法で Palmaz stent (Johnson & Johnson Medical, 拡張径: 5mm) を基材に用いて作製したカバーステントの内腔面にヘパリンを固定化させた。同様にバルーンカテーテルにマウントさせ、犬大腿動脈の切開創から挿入し、頸部の動脈瘤開口部に誘導した。開口部を塞ぐようにバルーンを拡張させ、ステントを留置した。所定期間後に動脈瘤内の閉塞ならびに

動脈の開存性を X 線造影により観察した。また、留置部周囲の組織とともにステントを摘出し、内腔面を走査型電子顕微鏡にて、また瘤内の血栓、器質化過程、ならびに内腔面の新生血管壁再構築過程を組織切片の HE 染色像で組織学的に評価した。

(倫理面への配慮)

研究上で倫理面に配慮すべき研究内容が生じた場合には、必要に応じて各所属施設内での倫理委員会において承諾を受けた上で実施を行う。また、ボランティアを必要とする研究ではインフォームドコンセントを行った上で協力をお願いする。

全ての動物実験は国際標準規格 Principles of Laboratory Animal Care (National society for Medical Research) と Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National Institutes of Health Publication No. 86-23) に従って行い、動物愛護に配慮する。飼育は各施設付属の動物管理施設にて一括管理される。

CD. 研究結果及び考察

CD-1. 薬物放出性カバーステントの開発

ステントをステンレス棒にマウントし、ポリウレタンのテトラヒドロフラン溶液中へのディッピング操作を繰り返すとストラットを挟み込むようにポリウレタン薄膜が覆い、内腔面が平滑なカバー化が得られた。

内腔面を平滑化させたカバーステントを兎頸部にバルーンカテーテルを用いて留置すると、ヘパリン無固定下においても内腔内に形成される血栓量は大幅に減少した。従来のステントストラット外側にラッピングするカバー化では内腔に突出したストラットの壁面は血栓形成源となり、一部の血管では留置初期に血栓性の閉塞を起こしていた。しかし、カバー材で内腔面をほぼ均一に覆い、内腔面を平滑化させることによって血栓性の閉塞は全く観察されなかった。

次いで、さらに信頼性を高める目的で内腔面にはヘパリンをまた外側面には FK506 を固定化させた薬物放出性カバーステントを作製した。方法は、こ

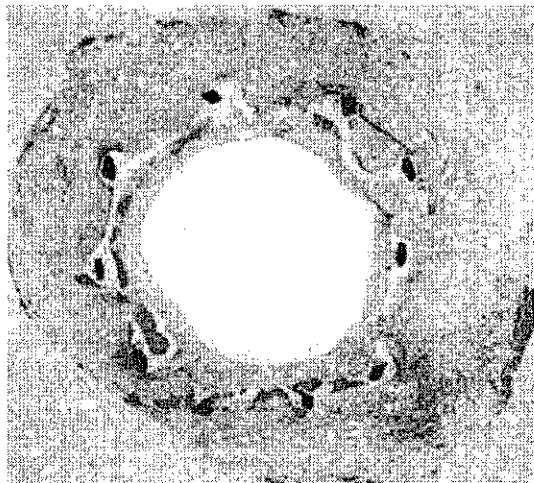


図3. カバーステントを1月移植した兎頸動脈の組織標本。上: 未処理のカバーステントを留置、下: 内腔にヘパリン、外側にFK506をコーティングした薬物放出性カバーステントを留置

れまでの予備的研究において開発した光硬化性のゼラチンの光ゲル形成を利用した。光硬化性ゼラチンの水溶液にヘパリンまたはFK506を溶解させ、カバー材に塗布乾燥後、光照射すると、ヘパリンまたはFK506を含んだ光硬化性ゼラチンが光ゲル化すると同時に基材のポリウレタンフィルムと化学結合によって固定化できた。混合しておいたヘパリンとFK506は生成したゲル内部の網目構造内に包埋固定された。包埋物はゲルの網目を通して、あるいはまた、ゲルの分解に伴って徐々に放出されることを予備的検討によって認めている。光硬化性ゼラチンを用いることでカバー材の内外面に適した薬物を適し



図4. 犬頸動脈に作製した実験的動脈瘤

た量だけ固定化させることができた。

FK 506 はラバマイシンと同様に免疫抑制剤として開発されたが、その後ラバマイシンとは異なる作用機序にて平滑筋の遊走や増殖抑制効果、併せて抗炎症効果が認められ、再狭窄予防薬として利用が検討されつつある。

内腔面にヘパリンを外側面にFK506をコーティングしたカバーステントをラット頸部に留置し、内膜肥厚の程度を外側面へのFK506固定の有無で比較した。

留置1月後、無固定群では高度な炎症性細胞の浸潤を伴った比較的厚い新生内膜肥厚(約240 μ m)を認めたのに対し(図3上)、固定群では炎症性細胞はほとんど認められず、内膜厚は約150 μ mと大幅に減少した(図3下)。狭窄率は無固定群の約45%に対して、固定群では約15%と極めて軽微であった。留置3月後において固定群では内膜厚にほとんど変化なかった。ヘパリンにFK506の固定化を追加することで再狭窄予防に更に高い信頼性を付与することができた。

CD-2. 動脈瘤閉塞用ステントの開発

犬頸部の静脈片の一端を縛り、他端を動脈の切開創に縫合することで動脈に袋状の枝を作製し、これを実験的な動脈瘤とした(図4)。作製したヘパリン化カバーステントを動脈内の開口部に留置すると、数分内に瘤内への血液の流入は完全に遮断され、瘤内は完全に封鎖された(図5)。1週間ほどで開口部上のフィルム内腔面はほぼ完全に内皮化された。

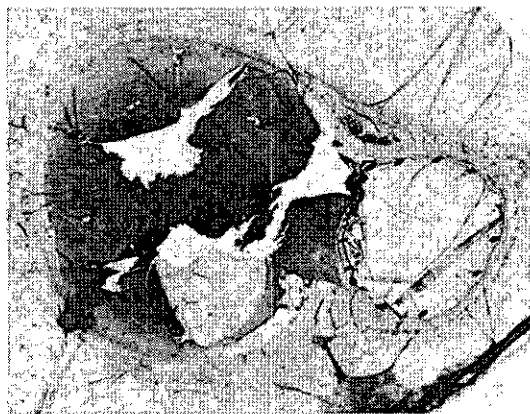
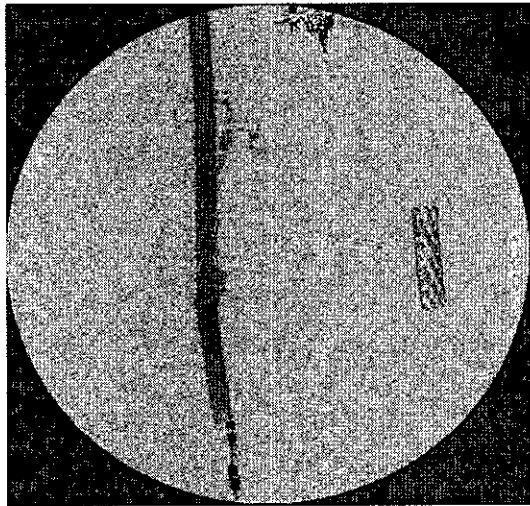


図5. カバースtent留置直後の動脈瘤の血管造影像（上）と組織切片像（下）。

（図6）。3ヶ月までの観察期間内での血管造影では全てにおいて動脈瘤内の完全器質化を認め、再瘤化は皆無であった。内膜肥厚は軽度で開存性には全く問題なかった。コイル塞栓術では対応困難であった大きな開口や瘤径を有する頭蓋外症例に対して有用な新規治療法を提供できると言える。

E. 結論

血管内治療に高い信頼性と新しい術式を提供できる新しい血管内治療デバイスとしてカバースtentを提案し、再狭窄予防と動脈瘤治療という2種類の適用例を示した。再狭窄予防ではカバー材は内膜肥厚を起こす平滑筋細胞の内腔面への浸潤を抑える隔壁として、また動脈瘤治療では動脈瘤の開口部への血液の流入に対する隔壁として機能させることができた。本研究で開発したデバイスは我が国発の全く新しい設計概念に基づくものである。これまで血管

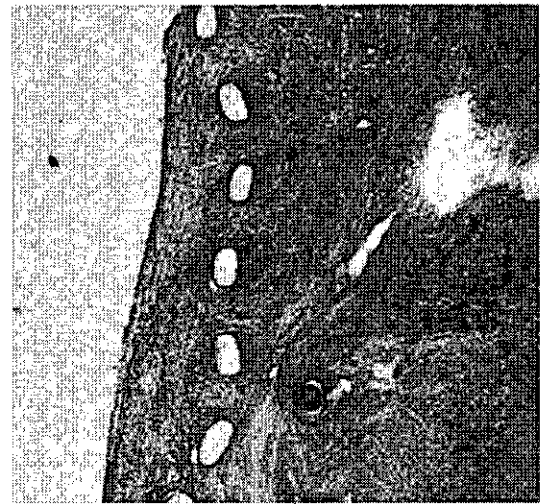


図6. カバースtentで封鎖した動脈瘤の開口部周囲の断面組織像。左側が内腔面。波線上に白く抜けている部分がカバーフィルム。



図7. カバースtentでの封鎖治療3ヶ月後の組織断面像

内治療デバイスのみならず医療機器のほとんどを海外に依存している現状を打破すべく、国民の健康を自給自足できる我が国発の医療技術の確立と国際的なイニシアチブ獲得の足がかりが提供できたと言える。開発した技術、デバイスは循環器疾患に対する治療の大幅な低侵襲化をもたらし、患者に与える肉体的、精神的負担の軽減のみならず、経済的な負担の軽減をもたらすことが大いに期待される。

開発したデバイスは既に特許出願を終え、研究段階はほぼ終了した。今後は実用化に向けて企業への技術移転を速やかに完了させることにより、2大血管内治療である冠動脈狭窄治療と動脈瘤治療に高い

信頼性と確実性がもたらされると期待される。これら新しい治療デバイス群の提供により、国民健康に大いに貢献できるものと予想される。

これまで対処療法的にしか適用できなかった血管内治療は本研究によって大幅な低侵襲化を獲得することができ、予防医療へも適用でき得るレベルにまで高めることができた。緊急時はもちろん検査段階においても安心して治療することが可能となり、その結果発症例が大幅に抑制されると予想され、健康寿命の大幅な延長がもたらされると期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Y. Nakayama, M. Sudo, K. Uchida, T. Matsuda, Spatio-resolved hyperbranched graft polymerized surfaces by iniferter-based photograft copolymerization, **Langmuir**, 2002, 18, 2601-2606.
- 2) 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.**, 2002, 60, 191-195.
- 3) H. Okino, Y. Nakayama, M. Tanaka, T. Matsuda, *In situ* hydrogelation of photocurable gelatin and drug release, **J. Biomed. Mater. Res.**, 2002, 59, 233-245.
- 4) S. Yasuda, T. Noguchi, M. Gohda, T. Arai, N. Tsutsui, Y. Nakayama, T. Matsuda, H. Nonogi, Local delivery of low dose docetaxel, a novel microtubule polymerizing agent, reduces neointimal hyperplasia in a balloon-injured rabbit iliac artery model, **Cardiovas. Res.**, 2002, 53, 481-486.
- 5) T. Kawada, Y. Nakayama, C. Zheng, S. Ohya, K. Okuda, K. Sunagawa, A novel photocurable insulator material for autonomic nerve activity recording, **Biomaterials**, 2002, 23, 3169-3174.
- 6) W.G. Brodbeck, J. Patel, G. Voskerician, E. Christenson, M.S. Shive, Y. Nakayama, T. Matsuda, N.P. Ziats, J.M. Anderson, Biomaterial adherent macrophage apoptosis is increased by hydrophilic and anionic substrates in vivo, **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 2002, 99, 10287-10292.
- 7) T. Magoshi, H. Ziani-Cherif, S. Ohya, Y. Nakayama, T. Matsuda, Thermoresponsive heparin coating: heparin conjugated with poly(N-isopropylacrylamide) at one terminus, **Langmuir**, 2002, 18, 4862-4872.
- 8) S. Yasuda, M. Kanna, S. Sakuragi, S. Kojima, Y. Nakayama, S. Miyazaki, T. Matsuda, K. Kangawa, H. Nonogi, Local Delivery of single low-dose of C-type natriuretic peptide, an endogenous vascular modulator, inhibits neointimal hyperplasia in balloon-injured rabbit iliac artery model, **J. Cardiovas. Phram.**, 2002, 39, 784-788.
- 9) W.G. Brodbeck, Y. Nakayama, T. Matsuda, E. Colton, N.P. Ziats, J.M. Anderson, Biomaterial surface chemistry dictates adherent monocyte/macrophage cytokine expression in vitro, **Cytokine**, 2002, 18, 311-319.
- 10) Y. Nakayama, S. Nishi, H. Ueda-Ishibashi, T. Matsuda, Fabrication of micropored elastomeric film-covered stents and acute-phase performances, **J. Biomed. Mater. Res.**, 2003, 64A, 52-61.
- 11) W.G. Brodbeck, G. Voskerician, N.P. Ziats, Y. Nakayama, T. Matsuda, J.M. Anderson, In vivo leukocyte cytokine mRNA responses to biomaterials are dependent on surface chemistry, **J. Biomed. Mater. Res.**, 2003, 64A, 320-329.
- 12) T. Masuda, Y. Nakayama, Development of a water-soluble matrix metalloproteinase (MMP) inhibitors as an intra-arterial infusion drug for prevention of restenosis after angioplasty, **J. Med. Chem.**, 2003, in press.
- 13) Y. Kuboki, M. Kikuchi, H. Takita, R. Yoshimoto,

- Y. Nakayama, T. Matsuda, Y. Ikada, Laser-perforated membranous biomaterials induced pore size-dependent bone-induction when used as a new BPM-carrier, **Connective Tissue Res.**, 2003, in press.
- 14) Y. Nakayama, T. Matsuda, Photo-control of cell adhesivity and proliferativity on photo-induced cation-generatable polymer film surface, **Photochem. Photobiol.**, 2003, in press.
- 15) H. Sonoda, K. Takamizawa, Y. Nakayama, H. Sasui, T. Matsuda, Coaxial double-tubular compliant arterial graft prosthesis: time-dependent morphogenesis and compliance changes after implantation, **J. Biomed. Mater. Res.**, 2003, in press.
- 16) Y. Nakayama, T. Matsuda, Photo-control of interaction between endothelial cells and photo-cation generatable water-soluble polymers, **J. Control Release**, 2003, in press.
- 17) S. Nishi, Y. Nakayama, H. Ueda-Ishibashi, T. Matsuda, Occlusion of experimental aneurysms with heparin-loaded micropored stent graft, **Neurosurgery.**, 2003, in press.
- 松田武久、主鎖にエステル結合を有するビニル系ポリマーの合成と加水分解性、第 51 回高分子学会年次大会 (パシフィコ横浜)、2002 年 5 月 30 日
- 5) 舩田健、中山泰秀、MMP 阻害薬の水溶性高分子化設計による血管傷害治療の促進化、第 51 回高分子学会年次大会 (パシフィコ横浜)、2002 年 5 月 30 日
- 6) Nakayama Y, Umeda M, Harada-Shiba M, Shoda K, Development of high-performance gene delivery vector: Photocontrol of DNA complex formation. European Society for Artificial Organs (ESAO) 2002 XXIX Conference (Winner), 2002, Aug. 30th.
- 7) Nakayama Y, Kanda K, Development of simple cuff technique for microvascular anastomosis. European Society for Artificial Organs (ESAO) 2002 XXIX Conference (Winner), 2002, Aug. 29th.
- 8) Nakayama Y, Ishibashi-Ueda H, Takamizawa K, Biotubes prepared in recipient's body as a vascular prosthesis. European Society for Artificial Organs (ESAO) 2002 XXIX Conference (Winner), 2002, Aug. 30th.
- 9) Masuda T, Nakayama Y, Drug material design for balloon angioplasty and stenting: Development of water-soluble matrix metalloproteinase inhibitor. European Society for Artificial Organs (ESAO) 2002 XXIX Conference (Winner), 2002, Aug. 30th.
- 10) Nishi S, Nakayama Y, Ueda-Ishibashi H, Matsuda T, A novel high-performance stent graft with micropores and heparin immobilization: Embolization of canine cervical carotid aneurysm. European Society for Artificial Organs (ESAO) 2002 XXIX Conference (Winner), 2002, Aug. 30th.
- 11) Kanda K, Nakayama Y, Ito H, Yamashita J, Kitamura N, Development of the hybrid vascular prosthesis: Incorporation of differentiated
- 学会発表
- 1) 亀尾崇宏、平野義明、松田武久、中山泰秀、多水酸化親水性高分子の可視光ゲル化、第 51 回高分子学会年次大会 (パシフィコ横浜)、2002 年 5 月 30 日
- 2) 梅田真理子、庄田香織、斯波真理子、内田欣吾、中山泰秀、光カチオン生成型親水性高分子を用いた DNA とのコンプレックス形成の光制御、第 51 回高分子学会年次大会 (パシフィコ横浜)、2002 年 5 月 30 日
- 3) 奥田かんな、中山泰秀、松田武久、機能性ゼラチンの分子設計：オリゴスチレン化ゼラチンの合成と光ゲル形成の促進、第 51 回高分子学会年次大会 (パシフィコ横浜)、2002 年 5 月 30 日
- 4) 中村孝志、大屋章二、内田欣吾、中山泰秀、

- embryonic stem cells in vitro and in vivo (preliminary study). European Society for Artificial Organs (ESAO) 2002 XXIX Conference (Winner), 2002, Aug. 29th.
- 12) Ohya S, Nakayama Y, Matsuda T, Matrix design in tissue engineering: In vitro and in vivo evaluation of thermoresponsive gelatin for cell scaffold. European Society for Artificial Organs (ESAO) 2002 XXIX Conference (Winner), 2002, Aug. 28th.
- 13) 中山泰秀, 奥田かな、庄田香織、組織工学会用マトリックス材料の設計：光硬化性ゼラチンの高ゲル化能の獲得、光化学討論会、2002年9月13日
- 14) 亀尾崇宏、鈴木貞信、長石誠、西村学、平野義明、中山泰秀、医療デバイスの光表面設計：プロトンドナー型親水性高分子の合成と表面光ゲル形成、光化学討論会、2002年9月11日
- 15) 中山泰秀、斯波真理子、梅田真理子、内田欣吾、庄田香織、林美智子、マラカイトグリーン化高分子の遺伝子ベクターとしての可能性、光化学討論会、2002年9月11日
- 16) 大屋章二、中山泰秀、木戸秋悟、松田武久、AFMによるポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)化ゼラチンゲルの超微細構造・物性測定とマトリックス機能との相関、第24回日本バイオマテリアル学会(早稲田大学国際会議場)、2002年11月29日
- 17) 舩田健、庄田香織、中山泰秀、MMPIポリマーの細胞遊走・増殖抑制効果と血管形成促進剤としての可能性、第24回日本バイオマテリアル学会(早稲田大学国際会議場)、2002年11月29日
- 18) 大屋章二、中山泰秀、松田武久、機能性人工細胞外マトリックス設計：感温性ゼラチンの*in situ*ゲル硬化性 Scaffold 材料への応用、第31回医用高分子シンポジウム(上智大学)、2002年8月1日
- 19) 西正吾、中山泰秀、植田初江、松田武久、再狭窄への予防-ヘパリン固定化多孔質カバーステントの開発、第8回日本血管内治療学会(奈良三井ガーデンホテル)、2002年7月5日
- 20) 西正吾、中山泰秀、植田初江、松田武久、高機能カバーステントによる実験的動脈瘤の閉塞-その有用性-、第8回日本血管内治療学会(奈良三井ガーデンホテル)、2002年7月5日
- 21) 中山泰秀、神田圭一、西正吾、山田進、血管接合具の開発、第40回日本人工臓器学会(札幌京王プラザホテル)、2002年10月3日
- 22) 中山泰秀、林美智子、高見沢計一、植田初江、人工血管への応用をめざすバイオチューブ組織体の作製、第40回日本人工臓器学会(札幌京王プラザホテル)、2002年10月4日
- 23) 西正吾、中山泰秀、植田初江、松田武久、高機能カバーステントの実験的動脈瘤への応用-薄膜カバーへの微細孔とヘパリンの付与、第40回日本人工臓器学会(札幌京王プラザホテル)、2002年10月3日
- 24) 西正吾、中山泰秀、植田初江、マツダ武久、FK506を付与したcovered stentの開発-内膜肥厚に対する抑制効果、第40回日本人工臓器学会(札幌京王プラザホテル)、2002年10月3日
- 25) 大屋章二、中山泰秀、松田武久、再生医療を目指す*in situ*感温ゲル化性 Scaffold 材の開発、第40回日本人工臓器学会(札幌京王プラザホテル)、2002年10月3日
- 26) 神田圭一、中山泰秀、伊藤裕、山下潤、根本泰、山田進、北村信夫、ES細胞を用いたハイブリッド型人工血管の開発、第40回日本人工臓器学会(札幌京王プラザホテル)、2002年10月3日
- 27) 植田初江、中山泰秀、西正吾、薬物塗布 polymer covered stentの動物実験での組織像について、第50回日本心臓病学会学術集会(名古屋国際会議場)、2002年8月9日
- 28) 西正吾、香月教寿、中山泰秀、植田初江、松