

心分離によって上澄を回収し、アパタイト添加前後の可視光吸収強度から、アパタイトへの色素の吸着量を測定した。可視光吸収強度は、紫外可視分光光度計（日本分光(株)製；V560-DS）を用いた。

## 5. モデル色素化合物の放出挙動

1 mM に調製した色素水溶液中にアパタイトを添加し、超音波（20 kHz; 35W）を照射することでアパタイトを分散させ、室温で 24 時間攪拌した。その後、ろ過により色素化合物が吸着したナノアパタイトを回収し、60°C において減圧乾燥を行った。10 mg/ml となるように同アパタイトをリン酸緩衝液中に添加し、所定の時間ごとに分散液を回収した。回収した分散液から上澄を遠心分離し、可視光吸収強度から放出量を測定した。なお、同分散液に濃硝酸を加えることでアパタイトを溶解させ、すべての色素を吸着させた場合を 100% として、その放出量を比較した。

## C. 研究結果および考察

現在、Drug-Eluting Stent の薬物としてシロリムスが用いられているが、その他に、抗炎症作用をもつ薬物（デキサメタゾン、M-プレドニゾンなど）や血管平滑筋細胞の増殖を抑制する薬物（バクリタキセル、アクチノマイシンなど）など様々な薬物の利用が考えられている。作用機序の異なる薬物を用いた種々の Drug-Eluting Stent を開発することで、症例ごとに使い分けが可能となる。本研究では、薬物をイオン性（アニオン性、中性、カチオン性）の観点からモデル化し、異なるイオン性をもつ色素化合物を用いて検討を行った。

## 1. ナノアパタイトの表面性状の制御

ナノアパタイトの表面性状を制御するために、まず、温度を変化させてエマルション法を行うことにより、形状の異なるナノアパタイトを調製した。同ナノアパタイトの走査型電子顕微鏡写真を図 2 に、その粒子径を表 1 に示した。室温におけるエマルション法では、ノニオン性界面活性剤のテンプレート効果およびアパタイト核形成の進行によって、40 nm 前後の球状結晶が得られた。一方、80°C においてエマルション法を行うことでノニオン性界面活性剤によるテンプレート効果を弱めた結果、*c* 軸方向に成長したロッド状アパタイトを調製することができた。両粒子の表面ゼータ電位（表 1）はほぼ 0 に近い値を示していたが、カルシウムイオンを粒子表面に吸着させることでプラスの表面電位を示し、リン酸イオンを吸着させることでマイナスの表面電位を示した。することでアパタイトの形状を制御でき、さらに、それらの表面電位をイオン吸着により制御できることが明らかとなった。

## 2. モデル色素化合物の吸着挙動

表面電位を変化させたナノアパタイトを用いて、その吸着性について検討を行った。図 3 には、ロッド状ナノアパタイトへのアニオン性色素の吸着挙動を示した。カルシウム処理を行うことによって表面電荷がプラスを示し、マイナス電荷であるアニオン性色素の吸着性が大幅に増加していることが確認できる。一方、リン酸イオンを吸着させることでマイナスの表面電位を示すロッド状アパタイトを用いてアニオン性色素を吸着させた場合、その吸着が抑制されていることが確認できる（図 4）。以上の結果から、カルシウムイオンあるいはリン酸イオンをアパタイト表面

に吸着させることで、イオン性色素化合物の吸着量を制御できることが明らかとなった。

次に、ナノアパタイトの形状の影響について検討を行った(図5)。ナノアパタイトはイオン処理を行っていないものを用い、色素としてアニオン性色素を用いた。ロッド状アパタイトと比較して球状アパタイトへの吸着性が大きいことが確認できる。これは、球状アパタイトがロッド状アパタイトと比較して高い比表面積を有しているためと考えられる。

図6には、色素のイオン性の影響について検討を行った結果を示した。イオン処理を行っていない球状アパタイトを用い、アニオン性色素、中性色素、カチオン性色素の吸着挙動を測定した。球状アパタイトのゼータ電位はほぼ0であるが、カチオン性色素と比較して、アニオン性色素の吸着性が高いことから、球状アパタイト表面にはカチオン性のサイトがより多いことが分かる。また、中性色素に関する吸着性を示したことから、疎水性相互作用が可能なサイトを併せ持つことが示唆される。

以上の結果から、ナノアパタイトの形状および表面性状が、薬物のモデル化合物として用いた色素化合物の吸着挙動に与える影響を明らかにすることができた。

### 3. モデル色素化合物の放出挙動

図7には、ロッド状アパタイトに吸着させたアニオン性色素およびカチオン性色素のリン酸緩衝液中における放出挙動を示した。この際、ロッド状アパタイトはカルシウムまたはリン酸イオン処理を行ったものを使用した。また、中性色素の放出挙動は測定下限以下であったため、本報告では省略した。アニオン性色素化合物を用いた

場合、カルシウム処理による影響はほとんど観察されず、一日でほぼ全て放出した。これはリン酸緩衝液中に多数存在するアニオン性のリン酸イオンとアパタイトに吸着したアニオン性色素化合物の置換に起因するものと考えられる。一方、カチオン性色素化合物は緩やかに放出され、リン酸処理を行ったアパタイトを用いた場合にはその放出速度は低下した。

以上の結果から、ナノアパタイトからの放出挙動に及ぼすアパタイトの表面電位および媒体中のイオン種影響について明らかにすることができた。

## D. 結論

新しいDrug Eluting機能を付与したナノアパタイトコーティングステントを創出するために、ナノアパタイトへのモデル色素化合物の吸着挙動および吸着した色素化合物の放出挙動について検討を行った。その結果、アパタイトの形状、およびアパタイト表面の電荷状態をイオンの吸着により制御することで、各種色素化合物の吸着特性を制御することができた。さらに、その放出は媒体中のイオン種およびアパタイトの表面電位によって影響されることが明らかとなった。

本研究で得られた知見をもとに、今後、抗炎症性作用あるいは血管平滑筋細胞増殖抑制作用を有する薬物とナノアパタイトとの相互作用について検討を進める予定である。

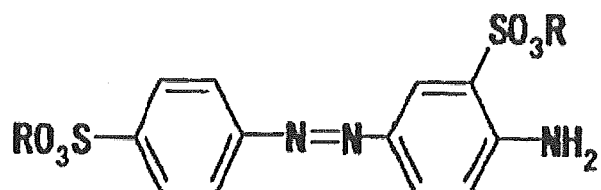
## E. 研究発表

### 2. 学会発表

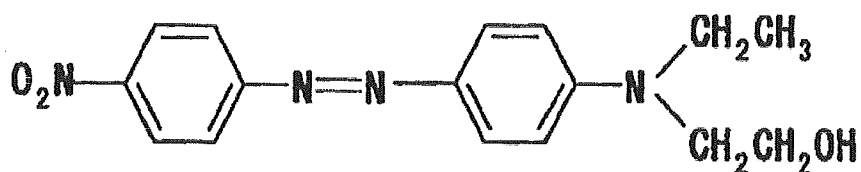
- 1) 岡田正弘, 益田美和, 植木光樹, 角野弘幸, 安田昌司, 田中良一, 宮武邦夫, 古菌 勉, セラミックス-高分子-金属三元複合化によ

る生体親和材料の開発, 第 52 回高分子研究  
発表会, 兵庫, 兵庫県中央労働センター  
(2006.7.21)

アニオン性色素(-)



中性色素



カチオン性色素(+)



図1. モデル化合物として用いた色素の構造。

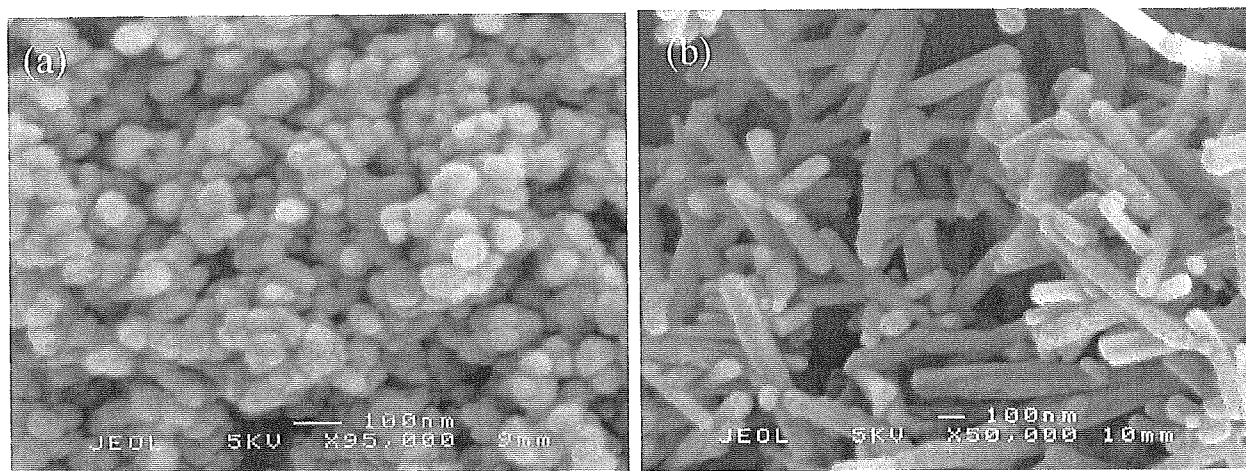


図2. 球状 (a) およびロッド状 (b) の形態をもつハイドロキシアパタイト結晶の走査型電子顕微鏡写真。それぞれの性質は表1に示した。

Table 1 Characterization of the spherical and rod-like hydroxyapatite nanocrystals calcined at 800°C for 1 h with the anti-sintering agent

|           | Diameter (nm) |           | ζ-potential <sup>a</sup> (mV) |                  |                  |
|-----------|---------------|-----------|-------------------------------|------------------|------------------|
|           | Short axis    | Long axis | (o) <sup>b</sup>              | (+) <sup>c</sup> | (-) <sup>d</sup> |
| Spherical | 39 ± 6.5      | —         | -12.4                         | +32.9            | -54.7            |
| Rod-like  | 80 ± 18.3     | 409 ± 205 | -4.1                          | +57.1            | -44.7            |

<sup>a</sup>Measured in 10 mM KNO<sub>3</sub> aq.

<sup>b</sup>Original crystals washing with 100 mM NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> aq.

<sup>c</sup>After soaking in of 100 mM CaNO<sub>3</sub> aq.

<sup>d</sup>After soaking in of phosphate buffer solution

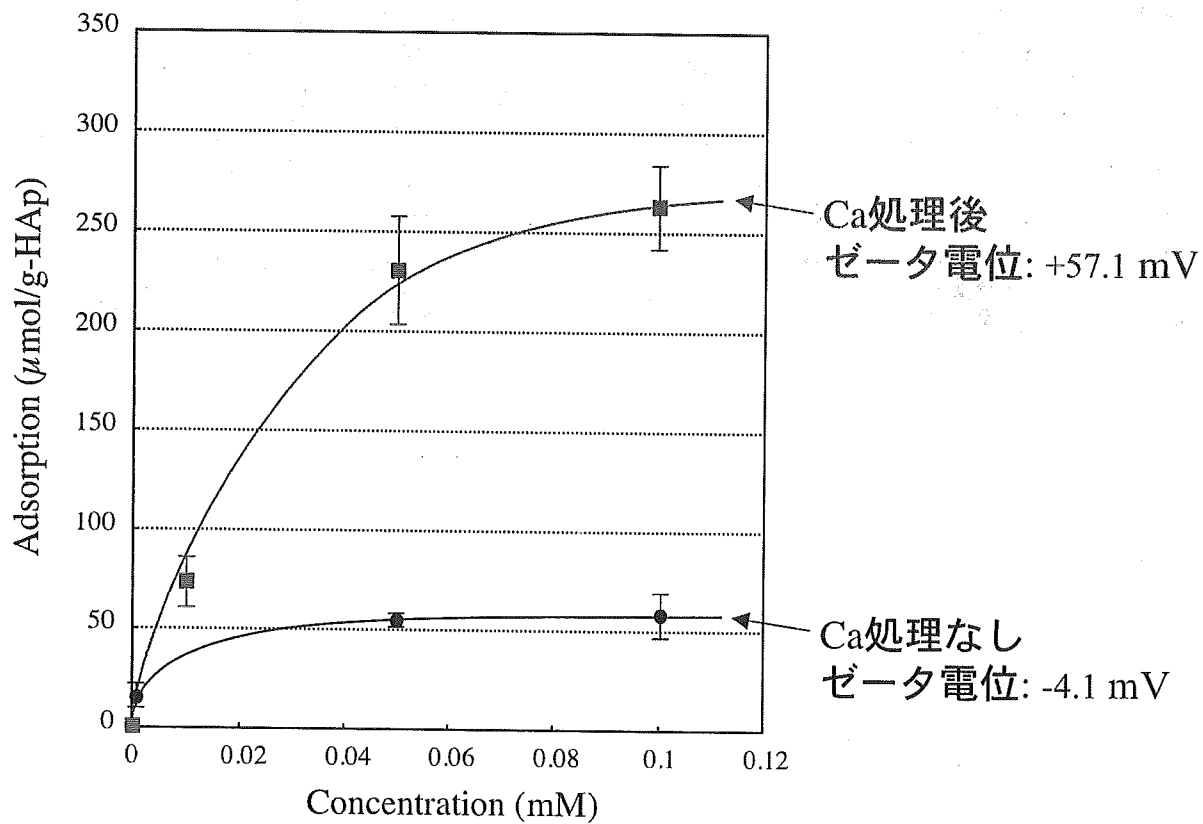


図3. ロッド状アパタイト結晶へのアニオン性色素の吸着挙動。Ca 処理：100 mM の  $\text{CaNO}_3$  水溶液にアパタイト結晶を浸漬し、純水で洗浄を行ったもの。Ca 処理によって表面電荷がプラスを示し、マイナス電荷であるアニオン性色素の吸着性が大幅に増加している。

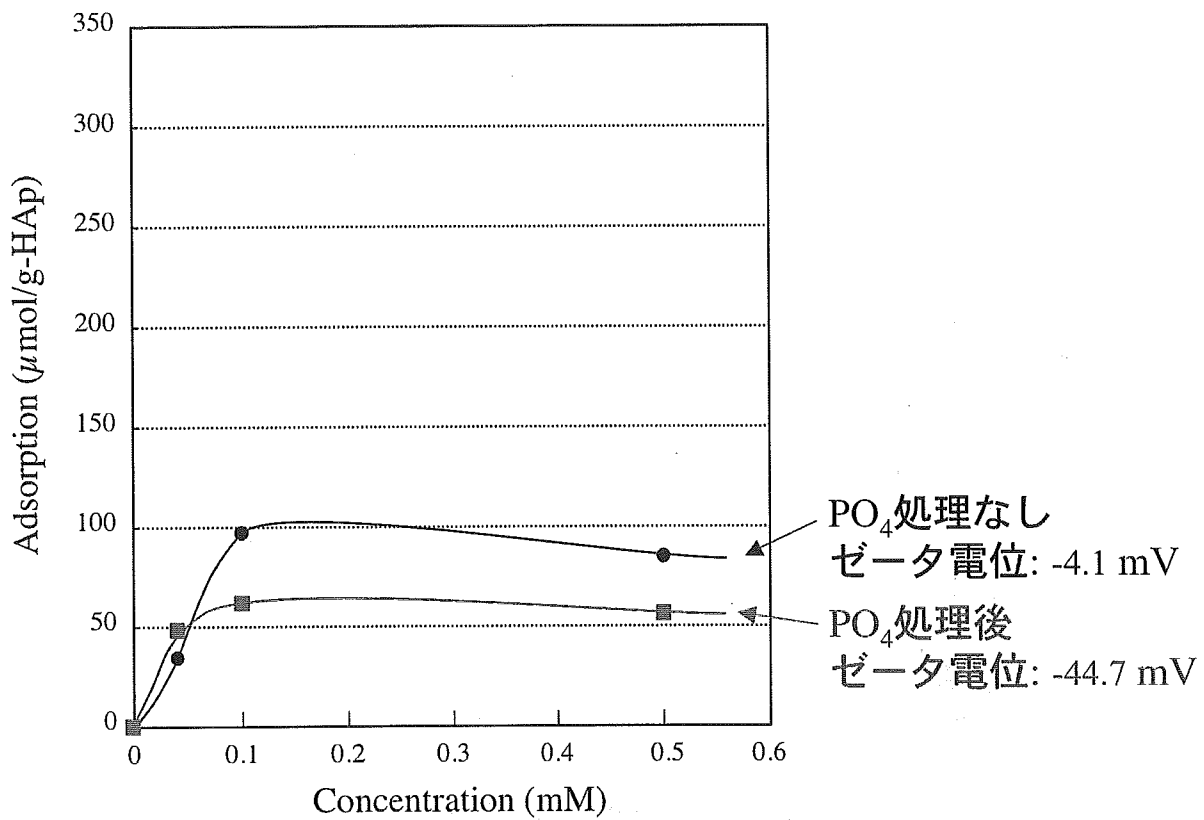


図4. ロッド状アパタイト結晶へのアニオン性色素の吸着挙動。リン酸処理：リン酸緩衝液中にアパタイト結晶を浸漬し、純水で洗浄を行ったもの。リン酸処理によって表面電荷がマイナスを示し、マイナス電荷であるアニオン性色素の吸着性が抑制されている。

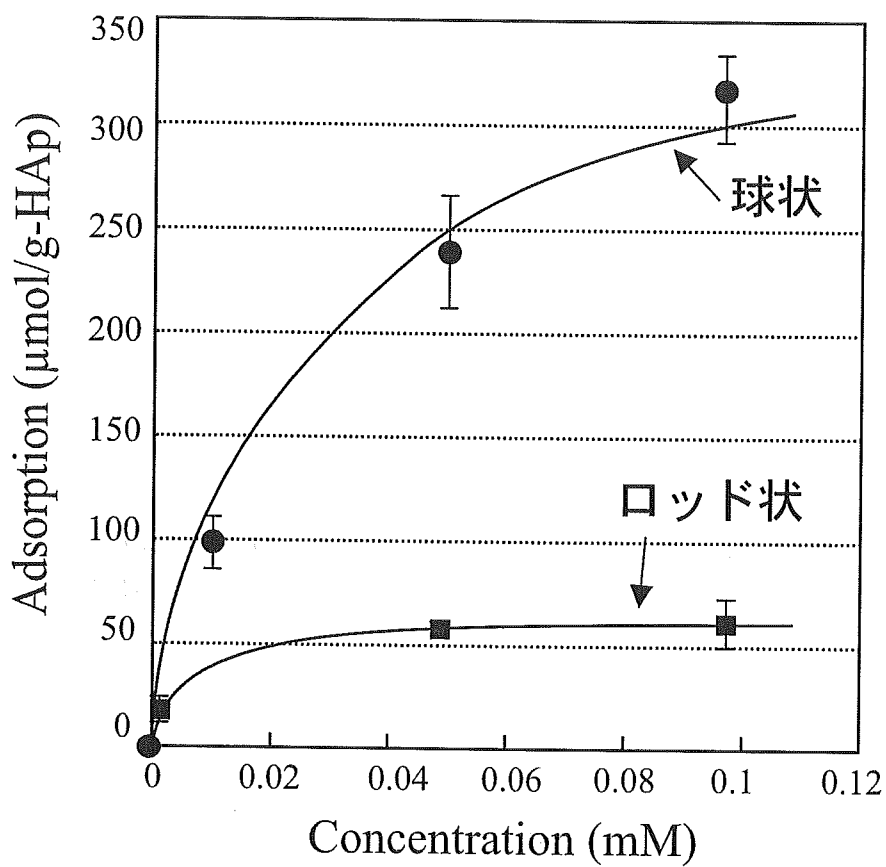


図 5. 未処理の球状およびロッド状アパタイト結晶へのアニオン性色素の吸着挙動。ロッド状結晶と比較して比表面積の大きい球状アパタイト結晶への吸着性が大きいことが確認できる。



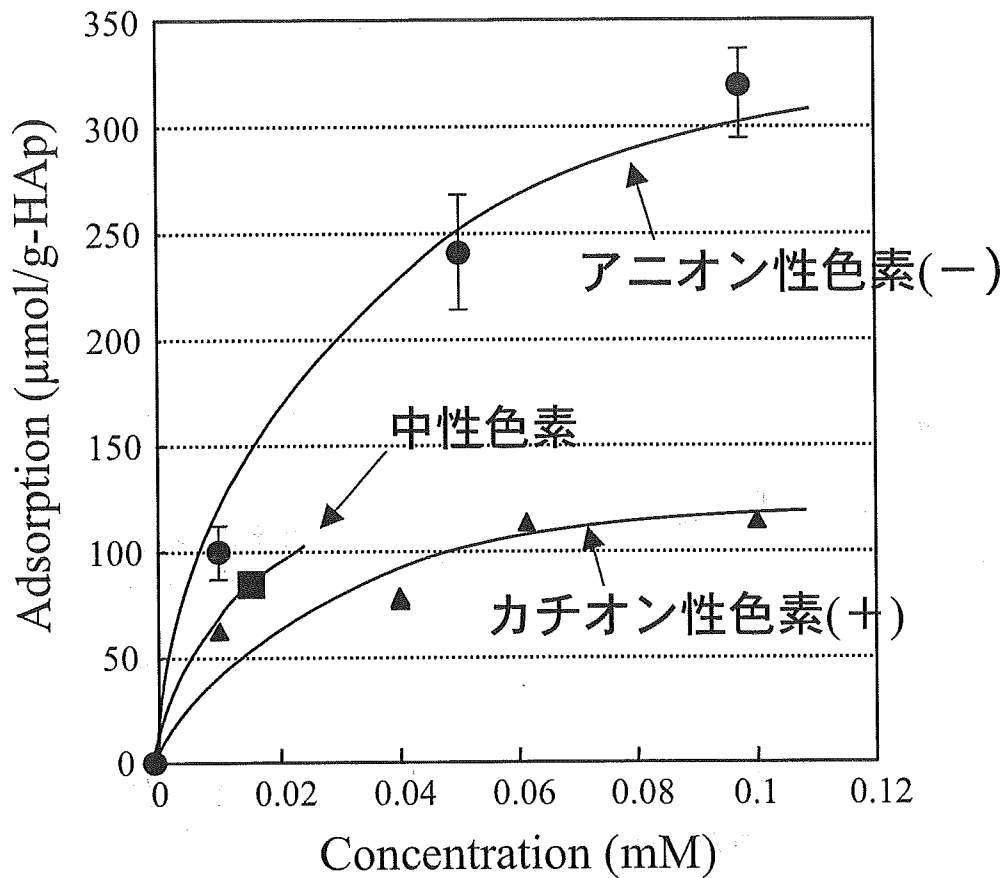


図6. 未処理の球状アパタイト結晶へのアニオン性色素、中性色素、カチオン性色素の吸着挙動。カチオン性色素と比較して、アニオン性色素の吸着性が高いことから、球状アパタイト結晶表面にはカチオン性のサイトが存在することが確認できる。また、中性色素に関しても吸着性を示したことから、疎水性相互作用による吸着も存在することが確認できる。

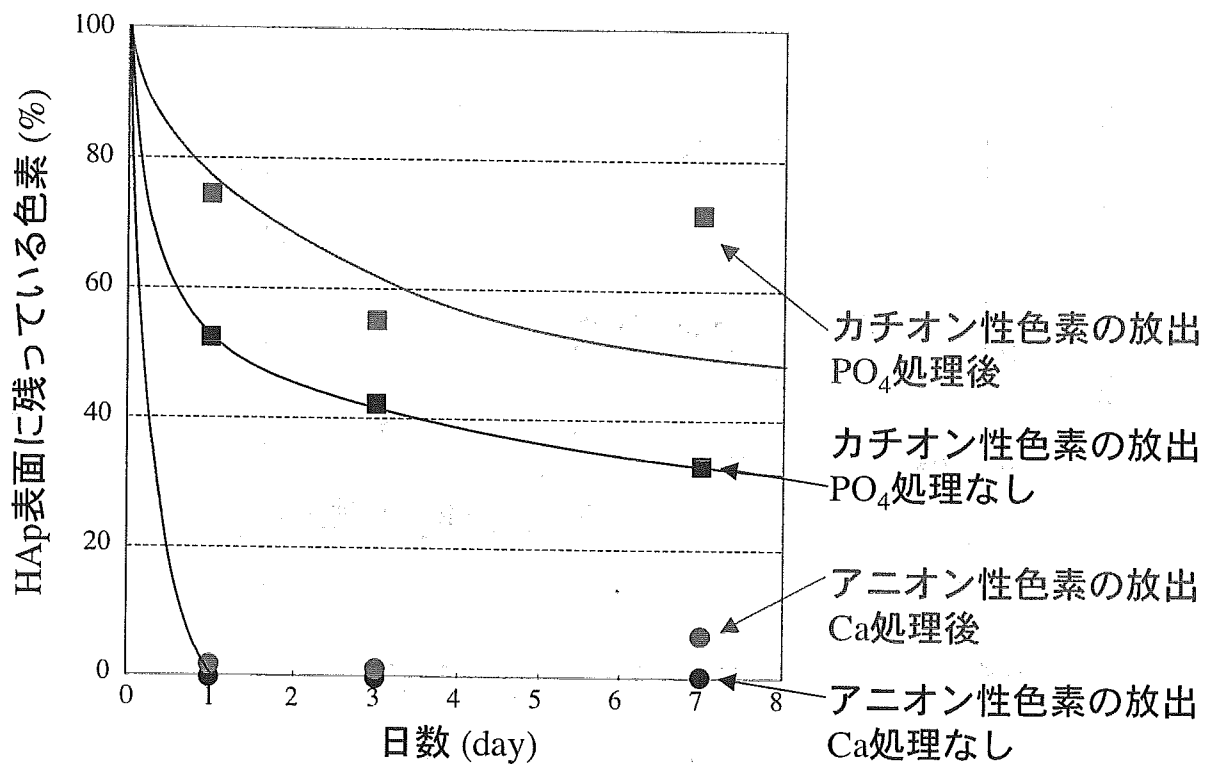


図7. ロッド状アパタイトに吸着させたアニオン性色素およびカチオン性色素のリン酸緩衝液中における放出挙動。Ca 処理：100 mM の CaNO<sub>3</sub> 水溶液にアパタイト結晶を浸漬し、純水で洗浄を行ったもの。リン酸処理：リン酸緩衝液中にアパタイト結晶を浸漬し、純水で洗浄を行ったもの。アニオン性色素は一日でほぼ全て放出しており、これはリン緩衝液中に存在するリン酸イオンとの置換に起因するものと考えられる。一方、カチオン性色素は緩やかに放出した。

## 分担研究報告書

## アパタイトナノコーティング人工血管の埋植試験

分担研究者 田中 良一（国立循環器病センター放射線診療部・医員）

## 研究要旨

人工血管への HAp ナノコーティングの効果について評価するために、犬の正常頸動脈に人工血管を置換し、未処理人工血管との比較を行った。HAp ナノ結晶を人工血管表面にコーティングすることで、埋植初期に薄く安定した偽内膜が形成されることが分かった。このことから、血栓の剥離が抑制され、さらに細胞外マトリクスが血管基材の界面に侵入するというアンカリング効果があることが分かった。当該人工血管は、凝血効果を有するコラーゲンや仮性内膜が肥厚する上記フィブロネクチンを用いないため、血流が阻害される恐れが無い。このため、当該コーティング技術は、大口径のみでなくより内径の小さい中小口径の人工血管にも好適と期待できる。

## A. 研究目的

現在、臨床で使用されている人工血管は、1952年に Voorhees が報告した Vinyon N 布製の多孔質性のものが始まりであり、ポリエステル繊維製の人工血管やテフロンを急激に延伸して無数の亀裂を生じさせた ePTFE 製の人工血管が現在主として用いられている。ポリエステル繊維製の人工血管は、布の繊維間隙から血液が漏れるような構造であるが、埋植前に血液中に浸すことで繊維間隙を血栓によって目詰まりさせ (Preclotting 操作)、一時的に血液の漏れない状態にする。その血栓が溶解される頃には、細胞が繊維間隙に侵入して漏血を防ぐ。しかし、このような Preclotting 操作は時間を要し、破裂瘤などの場合は血液そのものが凝固異常をきたして Preclotting が不十分になることが問題であった。このため、現在では術中の Preclotting 操作の代わりに、術前にコラーゲンな

どで被覆したシールド人工血管が用いられている。

シールド人工血管のシールド剤として用いられているコラーゲンはウシ由来のものが多く用いられているが、コラーゲン中のテロペプチド部分は抗原性も高い。このため、抗原部を化学的にマスクしたものやペプシンで選択的に除去したアテロコラーゲン、あるいはさらに細かく裁断したゼラチンが使用されている。これらは水溶液の状態では水溶液の状態に溶解され、ホルムアルデヒドやグルタルアルデヒドなどの化学架橋剤で溶解・分解性が制御される。コラーゲンやゼラチン自体は、細胞に対する良好な足場を与えるマトリックスとして期待されているが、使用する架橋剤のために、足場としての特性は生かされていないのが現状である。さらに、BSE 問題を受けて、新たな被覆材料が求められている。

当該研究課題は、生体親和性セラミックスであるハイドロキシアパタイト (HAp) を人工血管にコーティングするものである。その目的は、動物を含む生体由来の材料を用いることなく、かつ、人工血管内に血管内皮細胞が早期に増殖することが可能な生体親和性の高い人工血管を創出することにある。本研究では、前年度の検討において創出した HAp コーティンググラフトの有用性について動物実験により評価を行った。

## 実験方法

### 1. 試薬

ポリエステル製人工血管 (internal diameter, 5 mm; Wall thickness, 200  $\mu$ m, water permeability, 50-150 ml/min/cm<sup>2</sup> at 120 mmHg and 37°C) はエタノール洗浄後に用いた。基材のグラフト処理に用いた  $\gamma$ -methacryloxypropyl triethoxy-silane (MPTS) は信越化学工業株式会社から提供されたものを使用した。その他の化学試薬はナカライテスク (株) から購入した試薬特級品を使用した。

### 2. HAp ナノ結晶の調製

連続オイル相としてドデカン、非イオン性界面活性剤としてペンタエチレングリコールドデシルエーテルを用いた。上記の界面活性剤 0.5 g を含有した連続オイル相 40 mL を調製した後、Ca(OH)<sub>2</sub> 水懸濁液 (2.5 M) を 10 mL 添加し、80°C で攪拌した。所定の温度において十分に攪拌後、水/オイル (W/O) 溶液に 1.5 M の KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 水溶液を 10 mL 添加し、室温にて 24 時間反応させた。得られた反応物を遠心分離により分離・洗浄することにより、低結晶性 HAp を得た。

得られた低結晶性 HAp を融着防止剤存在下において焼成することで高分散性 HAp ナノ結晶を

調製した。この際、融着防止剤として用いた Ca(OH)<sub>2</sub> と HAp とを混合する際に、融着防止剤としてポリアクリル酸 (PAA) を添加した。具体的な手順は以下の通りである。まず、作製した HAp 1.0 g を含む懸濁水中に 35% PAA 水溶液 (pH, 10) 2.9 g を加え、超音波 (20 kHz; 35W) を照射することで HAp 粒子を単分散させた。その HAp 分散水中に、Ca(OH)<sub>2</sub> を約 1.0 g 含む Ca(OH)<sub>2</sub> 飽和水溶液 600 mL を添加し、得られた沈殿物を濾過により回収、60°C において乾燥した。その後、800°C にて 1 時間仮焼を行った。この際の昇温速度は 10°C/min とした。仮焼後に得られたサンプルを 10 mM 硝酸アンモニウム水溶液中に添加し、pH が中性付近になるまで蒸留水で遠心洗浄を行い、最終的にエタノールに再分散させた。

### 3. HAp ナノコーティング人工血管の作製

#### 3-1. 水酸基の導入

電圧 100 V で 12 秒間コロナ放電処理を人工血管に施すことで、人工血管表面に過酸化物を導入した。その人工血管基材を 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) 水溶液中に浸漬し、封管中において窒素雰囲気下、60°C、5 分間グラフト重合を行った。グラフト重合後、人工血管基材を 1 分間エタノール中で超音波照射し、多量のエタノールで洗浄し、乾燥させた。

#### 3-2. アルコキシシリル基の導入

水酸基を導入した人工血管基材を窒素雰囲気下で、3 つ口フラスコ中に投入し、溶媒としてベンジルアルコール 45 ml およびアルコキシシリル基含有モノマーである  $\gamma$ -メタクリロキシプロピルトリエトキシシラン 5 ml を添加し、85°C で温度が一定になるまで 30 分間放置した。その後、反応開始剤として過酸化水素水 785  $\mu$ l を添加し

た後、85℃で2時間反応させた。反応終了後の人工血管基材は、エタノール中で1時間攪拌することにより洗浄した。洗浄後、人工血管基材は70℃で30分間減圧乾燥した。

### 3-3. HAp ナノコーティング

HAp ナノ結晶をエタノール中に、2 wt%となるように分散させた分散液を調製し、アルコキシシリル基含有ポリマーを導入した人工血管基材を1時間浸漬することで、基材表面に HAp ナノ結晶を吸着させた。その後、上記人工血管基材を取り出し、エタノールで数回洗浄した。

次に、吸着した HAp ナノ結晶と人工血管基材に導入したアルコキシシリル基とを反応させるために、80℃で2時間シランカップリング反応を行った。反応後、得られた反応物をエタノール中に浸漬して、1分間超音波を照射することで、未反応の HAp ナノ結晶を除去した。

HAp ナノコーティング人工血管は、室温にて乾燥後、EOG 滅菌を行った。

## 4. 埋植試験

動物に対する動物的愛護を配慮し、全ての動物実験は「国立循環器病センター動物実験指針」を遵守して行った。また、使用数が最小限になるように計画を立案した。

供試動物として HDB 犬（雄、8ヶ月齢、25～30 kg）を選択し、人工血管の埋植は以下のように行なった。

麻酔前に2 ml のセルシン注射液（ジアゼパム 10 mg 含有；武田薬品工業（株）製）および2 ml の硫酸アトロピン注射液（硫酸アトロピン 1 mg 含有；田辺製薬（株）製）を投与し、注射麻酔として 0.2 ml/kg のケタラール（塩酸ケタミン 10 mg/kg；三共エール薬品（株）製）を使用した。

また、ペニシリン系抗生物質として注射用ビクシリン（アンピシリンナトリウム 1 g 含有；明治製菓（株）製）を用い、持続吸入麻酔剤として 2% イソフルラン（メルクホエイ社製エスカイン）を施した。

ヘパリン（持田製薬（株）製ノボ・ヘパリン）100 IU/kg を静脈注射し、頸部腹側を正中切開した後、一方の頸動脈 50 mm を切除し、EOG 滅菌した未処理人工血管（内径 5 mm）で置換し、ナイロン縫合糸（アルフレッサファーマ（株）製ネスコスーチャー、USP NO. 7-0）で縫合した。その後、他方の頸動脈を、HAp ナノコーティング人工血管（内径 5 mm 長さ 50 mm）で同様に置換した。筋肉および皮下組織は吸収性縫合糸（ETHICON 社製 Vicryl、USP No.4-0）にて連続縫合し、皮膚はナイロン縫合糸（（株）秋山製作所製 EIP、USP No. 2-0）にて結節十字縫合した。

2週間および4週間飼育した後、それぞれ2頭ずつ安楽死処置の上、埋植した人工血管を取り出した。取り出した人工血管は、リン酸緩衝液で洗浄後、5%中性緩衝ホルマリン溶液に浸漬して組織切片サンプルとした。

また、上記と同様の手技により、0.1%コラーゲン（新田ゼラチン（株）製 Cellmatrix I-C）をコートした人工血管（内径 5 mm）と HAp ナノコーティング人工血管を犬頸動脈に2週間埋植し、比較を行った。

評価としては、外観観察、走査型電子顕微鏡観察、組織切片観察を行った。組織切片は、HE（Hematoxylin-Eosin）染色、vWF（von Willebrand Factor）染色および  $\alpha$ -SMA（ $\alpha$ -Smooth Muscle Actin）染色を行った。

## C. 研究結果および考察

本研究に用いた、HAp コーティング人工血管の外観および走査型電子顕微鏡像を図 1 に示した。走査型電子顕微鏡像から、HAp ナノ結晶が均一にコーティングされていることが確認できる。また、アルコキシシリル基含有ポリマーを導入しない場合、超音波照射することではほぼすべての HAp ナノ結晶は脱落し、一方、同ポリマーを導入することで脱落が観察されなかったことから、共有結合を介して強固にコーティングされていることが確認できる。

図 2 には、犬頰動脈を HAp コーティング人工血管および比較として用いた未処理人工血管で置換する前後の状態を示した。2 週後に埋植した人工血管を取り出しところ、未処理人工血管の吻合部に形成された細胞表面と比べ、HAp ナノコーティング人工血管の吻合部に形成された細胞表面が滑らかであった (図 3 および 4)。このことから、HAp トコーティング人工血管は未処理人工血管に比べ、早期に潤滑面が形成されたことが分かる。

図 5 および図 6 には、各人工血管の組織切片像を示した。各図の (b, b') は血管の内膜側を拡大したものであり、(c, c') は血管の外膜側を拡大した図である。HAp ナノコーティング人工血管表面に形成される細胞外マトリクスは、未処理人工血管表面に形成される細胞外マトリクスに比べ成熟していることが分かった。また、未処理人工血管では血流により組織が剥離しているが (図 5 (a) 中の円形に囲んだ部分)、HAp コーティング人工血管では、組織の剥離が無いことが分かった。vWF 染色後の切片観察から、未処理人工血管の場合、外膜側では血管が新生されず、内膜側では血管内皮細胞の重層が観察されたが、HAp ナノコーティング人工血管の場合、外膜側の血管

新生は良好であり、内膜側では血管内皮細胞が単層で伸展している様子が確認できる。

また、平滑筋細胞伸展の状態を  $\alpha$ -SMA 染色後の組織切片から評価した (図 7)。未処理人工血管の場合、未分化細胞のみが観察されたが、HAp ナノコーティング人工血管の場合には紡錘状の平滑筋細胞が観察された。以上の結果から、HAp をコーティングすることで、成熟した平滑筋細胞による人工血管の内膜および外膜の形成速度が速いことが分かった。

次に、埋植 4 週間後における人工血管の評価を行った。各人工血管およびその吻合部の拡大図と走査型電子顕微鏡像を図 8 および図 9 にそれぞれ示した。埋植 2 週間後の結果と同様に、HAp コーティング人工血管は未処理人工血管に比べ、早期に潤滑面が形成されたことが分かる。

図 10 および図 11 には、各人工血管の組織切片像を示した。WF 染色の結果から、未処理人工血管の内膜側に伸展した血管内皮細胞は重層しており、またその厚さは不均一であった。一方、HAp コーティング人工血管を用いた場合、内膜側の血管内皮細胞は単層で均一かつ滑らかに伸展していた。

図 12 には、 $\alpha$ -SMA 染色後の組織切片を示した。未処理の人工血管の場合、2 週間後の結果と同様に、平滑筋細胞が少なく未成熟な外膜が形成されている。一方、HAp コーティング人工血管の場合では、成熟した平滑筋細胞が大半を占めており、内膜および外膜の形成の速度が速いことが分かった。

組織切片観察から求めた各人工血管内上の血管平滑筋細胞および血管内皮細胞の伸展距離比較した結果を図 13 に示す。HAp ナノコーティング人工血管は未処理人工血管に比べ、より早く血

管平滑筋細胞および血管内皮細胞が伸展していることが明らかとなった。これらの結果は、HAp コーティング人工血管が細胞の足場材料として非常に優れていることを示している。

#### D. 結論

人工血管への HAp ナノコーティングの効果について評価するために、犬の正常頸動脈に人工血管を置換し、未処理人工血管との比較を行った。HAp ナノ結晶を人工血管表面にコーティングすることで、埋植初期に薄く安定した偽内膜が形成されることが分かった。このことから、血栓の剥離が抑制され、さらに細胞外マトリクスが血管基材の界面に侵入するというアンカリング効果があることが分かった。

当該人工血管は、凝血効果を有するコラーゲンや仮性内膜が肥厚する上記フィブロネクチンを用いないため、血流が阻害される恐れが無い。このため、当該コーティング技術は、大口径のみでなくより内径の小さい中小口径の人工血管にも好適と期待できる。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文・総説などの発表

- 1) T. Furuzono, M. Masuda, M. Okada, S. Yasuda, H. Kadono, R. Tanaka and K. Miyatake, Increase of cell adhesiveness on poly(ethylene terephthalate) fabric by coating of sintered hydroxyapatite nanocrystals for development of an artificial blood vessel, ASAIO J., in press
- 2) H. Kadono, M. Masuda, M. Ueki, M. Okada, S. Yasuda, R. Tanaka, K. Miyatake and T. Furuzono, Development of poly(ethylene terephthalate) vascular prostheses by coating of

sintered hydroxyapatite nanocrystals, J Artif. Organs, in preparation

- 3) 田中良一, 座談会 末梢動脈に対する血管内治療, pp. 1-13, メディコン (2005)
- 4) 田中良一, 血管内治療, 松尾汎 (編): 血管疾患を知る 新目でみる循環器病シリーズ 17, pp. 188-193, メジカルビュー社 (2005.09)
- 5) 田中良一, 腸骨動脈におけるインターベンション, Vascular Lab., Vol. 2 (No. 4), pp. 62-67, メディカ出版 (2006.1)

##### 3. 学会発表

- 1) 益田美和, 安田昌司, 岡田正弘, 田中良一, 宮武邦夫, 古菌 勉, 過酸化水素処理によるポリエステル繊維への焼成アパタイト複合化と細胞接着性の検討, 第 54 回高分子学会年次大会, パシフィコ横浜, 神奈川県 (2005.5.25~27)
- 2) M. Masuda, S. Yasuda, M. Okada, R. Tanaka, K. Miyatake, and T. Furuzono, Improvement of cell adhesiveness of poly(ethylene terephthalate) by surface modification with hydroxyapatite nanocrystals through covalent bonding, The 8th SPSJ International Polymer Conference (IPC2005), 福岡国際会議場, 福岡 (2005.7.26~29)
- 3) 岡田正弘, 益田美和, 安田昌司, 植木光樹, 角野弘幸, 田中良一, 宮武邦夫, 古菌 勉, ハイドロキシアパタイトナノ単結晶体のポリエステル繊維へのコーティング, 第 27 回日本バイオマテリアル学会大会, 京都テルサ, 京都 (2005.11.28~29)
- 4) 小粥康充, 岡田正弘, 益田美和, 安田昌司, 植木光樹, 角野弘幸, 田中良一, 宮武邦夫, 古菌 勉, 人工血管を指向したナノアパタ

イト複合化PET 繊維の創製, 第43回日本人工臓器学会, 日本都市センター, 東京 (2005.11.30~2005.12.2)

エンス振興財団, (発明者) 古菌 勉, 宮武邦生, 田中良一, 岡田正弘, 安田昌司, 角野弘幸, 益田美和

5) 植木光樹, 益田美和, 角野弘幸, 安田昌司, 岡田正弘, 田中良一, 宮武邦夫, 古菌 勉, ナノアパタイトを被覆したポリエステル製人工血管の開発, 日本医工学治療学会 第22回学術大会, 福岡, 福岡国際会議場 (2006.4.21~23)

6) M. Masuda, M. Okada, S. Yasuda, H. Kadono, R. Tanaka, K. Miyatake, T. Furuzono, Increase of cell adhesiveness on poly(ethylene terephthalate) fabric by coating of sintered hydroxyapatite nanocrystals, Society for Biomaterials 2006 Annual Meeting, Pittsburg, Pennsylvania, USA (2006.4.26~29)

7) 益田美和, 植木光樹, 角野弘幸, 岡田正弘, 安田昌司, 田中良一, 宮武邦夫, 古菌 勉, ナノアパタイト/ポリエステル複合体からなる医療デバイスと血液接触界面の組織学的特性, 第55回高分子学会年次大会, 愛知, 名古屋国際会議場 (2006.5.24~26)

8) R. Tanaka, T. Furuzono, M. Masuda, M. Okada, S. Yasuda, M. Ueki, H. Kadono, K. Miyatake, Sintered hydroxyapatite nanocrystals coated devices for development of an artificial blood vessel, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) 2006, Rome, Italy (2006.9.9~13)

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

##### 特許取得

- 1) 特願 2005-203517『人工血管およびその製造方法』, (出願人) 財団法人ヒューマンサイ



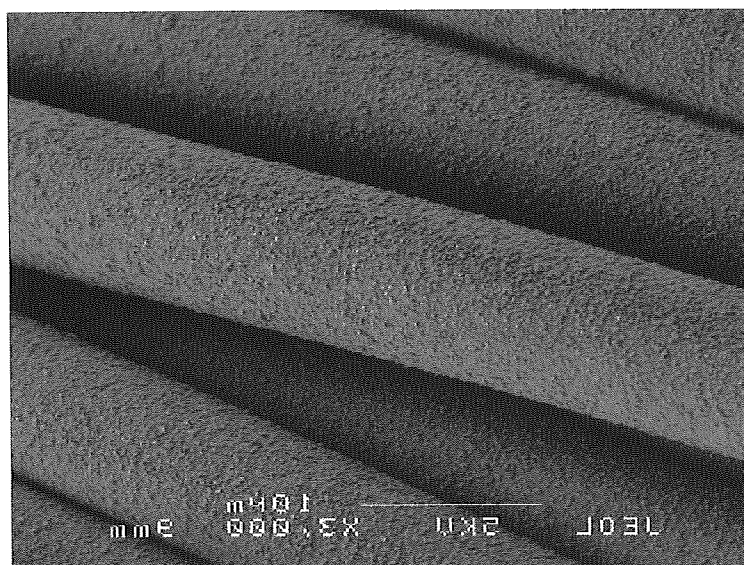
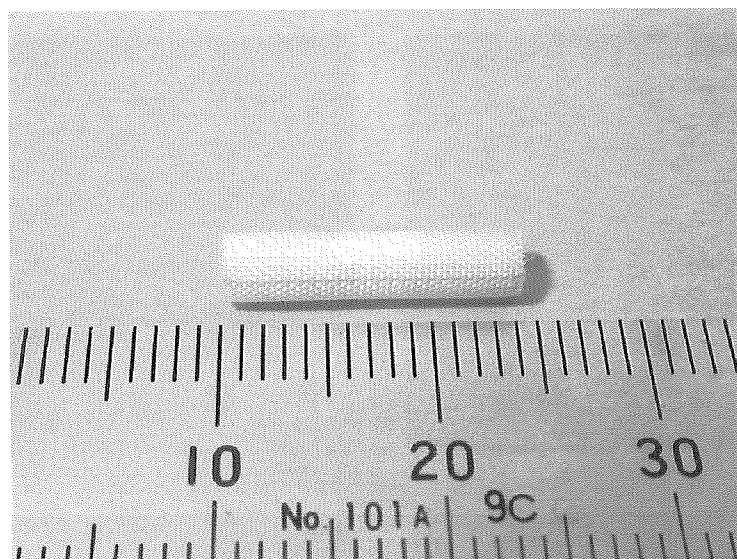


図1. ハイドロキシアパタイトナノコーティング人工血管の外観（上図）および走査型電子顕微鏡像（下図）

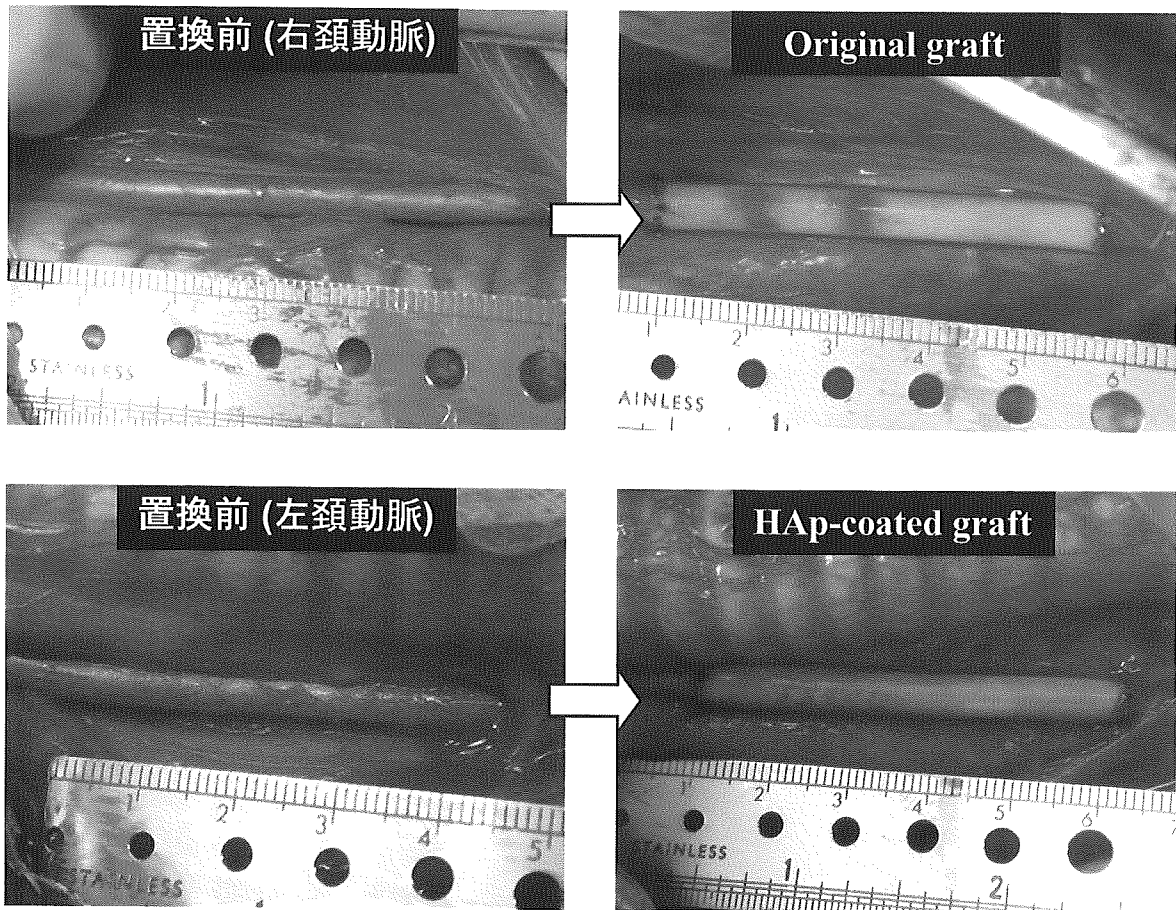


図2. HDB 犬 (雄、8 ヶ月齢、25 kg) の左右頸動脈を未処理人工血管 (上図) および HAp ナノコーティング人工血管 (下図) で置換した前後の写真

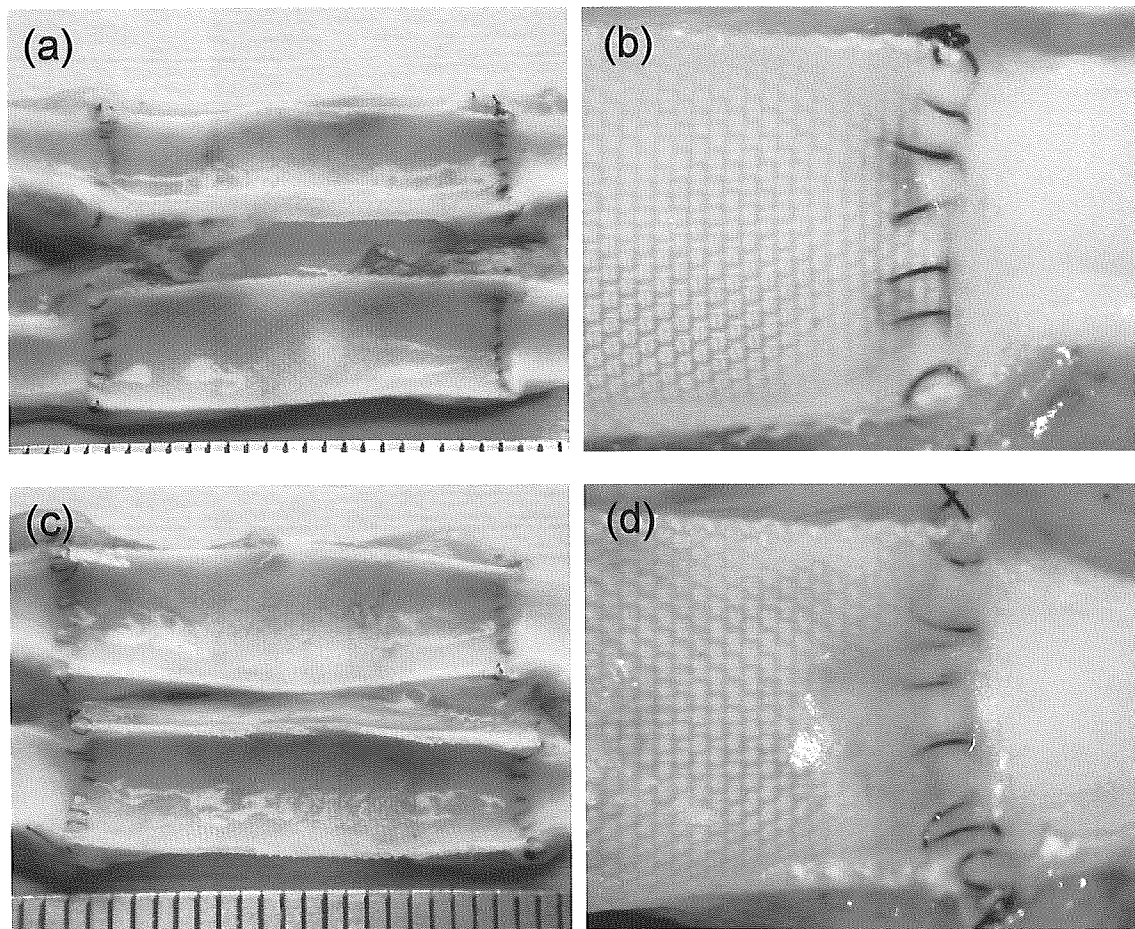


図3. 埋植2週間後の未処理人工血管 (a, b) と HAp ナノコーティング人工血管 (c, d) の外観 (a, c) およびその吻合部の拡大写真 (b, d)

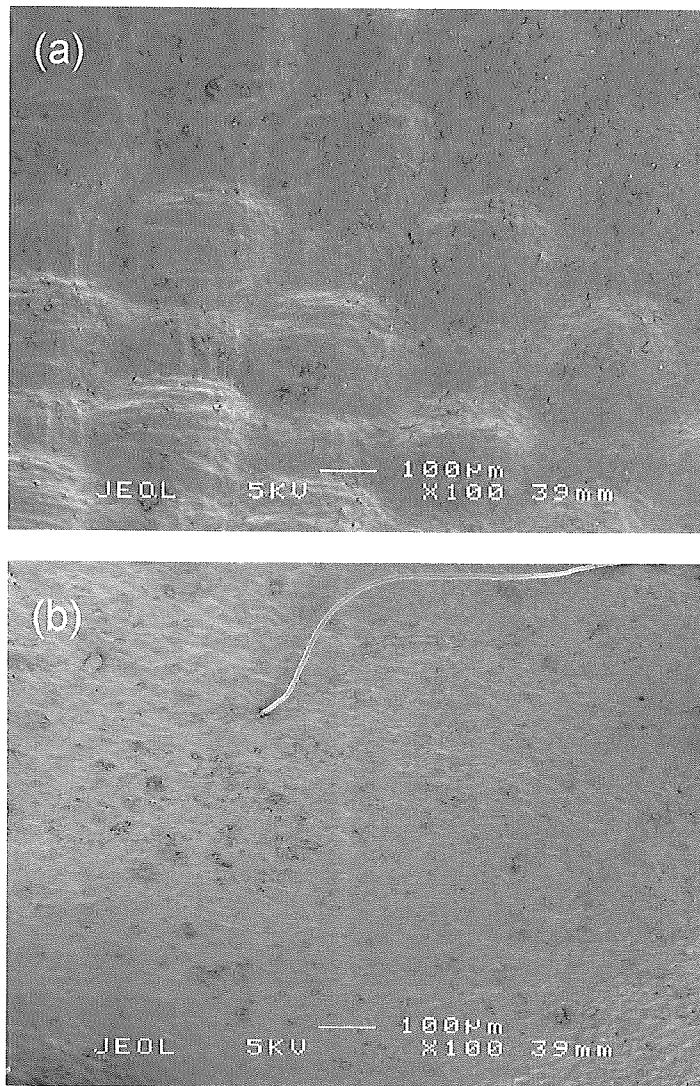


図 4. 埋植 2 週間後の未処理人工血管 (a) と HA<sub>p</sub> ナノコーティング人工血管 (c) の吻合部付近の走査型電子顕微鏡像