

動脈瘤への有効性を確認する。治療不十分（ステントの位置ずれやステントの血管への密着不足）を想定して、ステント内ステント留置や、バルーン追拡張も試しておく。

分枝血管の開存性の評価に関して：

ウサギ大動脈には細い血管が多数存在する。ステント留置後の分枝血管の開存性を評価する目的でこのウサギ大動脈が用いられている。

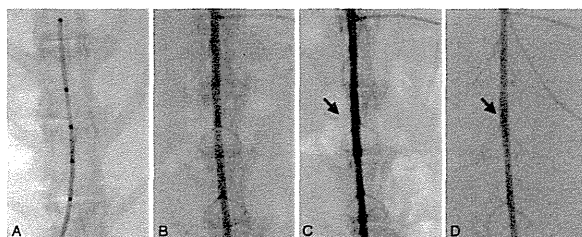


Fig. 1. Representative case (case 4).
A. Diameter of abdominal aorta is measured by using a measure wire.
B. Angiography is performed before stenting.
C. Just after stenting, angiography is performed to evaluate the patency of the lumbar artery (arrow).
D. Follow-up angiogram, obtained 3 months after stenting, confirms that the lumbar artery remains patent (arrow).

本カバードステントにおいても同様にウサギ大動脈を用いての評価が適切であると判断した。ウサギの大動脈の血管径は、平均 2.9mm であるため（下図）、3.5mm 径のカバードステントを代表として最大 90 日間の観察を行うこととした。また、同モデルを用いて、本カバードステントの炎症、内膜肥厚の程度を同時に評価する。さらに、塞栓効果が不十分な場合のステント内ステント留置の場合を想定して、分枝血管の開存性と内膜肥厚を調べる必要があると考えられる。

Summary of cases

Rabbit	Diameter of Aorta (mm)	Diameter of Lumbar Artery (μm)	Deployed Stent Diameter (mm)	Stent-to-Artery Ratio	Angiographic Complication	Patency of Lumbar Artery	
						Just After	3 Months After
1	2.8	672	3.08	1.10	None	Patent	Patent
2	3.1	475	3.52	1.14	None	Patent	Patent
3	2.8	559	3.33	1.19	Dissection*	Patent	Patent
4	2.3	802	3.32	1.44	None	Patent	Patent
5	2.6	729	3.32	1.28	None†	Patent	Patent
6	3.2	559	3.52	1.10	None	Patent	Patent
7	3.2	620	3.52	1.10	None	Patent	Patent
8	3.3	559	3.52	1.07	None	Patent	Patent
Average	2.9	645	3.39	1.17			

* In this case, the stent was delivered without a guidewire and caused intimal dissection.

† This rabbit became paraparetic after stenting, although the lumbar artery was patent on the post-stenting angiogram.

‡ Follow-up angiography of the rabbit was performed 1 week after stenting.

C. 健康危険情報

特になし

D. 研究発表

論文発表

1. Nakayama Y.

Hyperbranched polymeric "star vectors" for effective DNA or siRNA delivery. *Acc Chem Res.* 2012 Jul 17;45(7):994-1004.

2. Iwai R, Kusakabe S, Nemoto Y, Nakayama Y.

Deposition gene transfection using bioconjugates of DNA and thermoresponsive cationic homopolymer. *Bioconjug Chem.* 2012 Apr 18;23(4):751-7.

3. Takewa Y, Yamanami M, Kishimoto Y, Arakawa M, Kanda K, Matsui Y, Oie T, Ishibashi-Ueda H, Tajikawa T, Ohba K, Yaku H, Taenaka Y, Tatsumi E, Nakayama Y.

In vivo evaluation of an in-body, tissue-engineered, completely autologous valved conduit (biovalve type VI) as an aortic valve in a goat model. *J Artif Organs.* 2012 Dec 20.

4. Moriwaki T, Oie T, Takamizawa K, Murayama Y, Fukuda T, Omata S, Nakayama Y.

Observation of local elastic distribution in aortic tissues under static straincondition by use of a scanning haptic microscope. *J Artif Organs.* 2013 Mar;16(1):91-97.

5. Moriwaki T, Oie T, Takamizawa K, Murayama Y, Fukuda T, Omata S, Nakayama Y.

Surface density mapping of natural tissue by a scanning haptic microscope (SHM). *J Med Eng Technol.* 2013 Feb;37(2):96-101.

6. Yamanami M, Ishibashi-Ueda H, Yamamoto A, Iida H, Watanabe T, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y.

Implantation study of small-caliber "biotube" vascular grafts in a rat model. *J Artif Organs.* 2013 Mar;16(1):59-65.

7. Iwai R, Haruki R, Nemoto Y, Nakayama Y.

Enhanced transfection efficiency of poly(N,N-dimethylaminoethyl methacrylate)-based deposition transfection by combination with tris(hydroxymethyl)aminomethane. *Bioconjug Chem.* 2013 Feb 20;24(2):159-66.

8. H. Ando, M. Ooshima, Y. Nakayama, A. Nakayama

Polyethylene Glycol-solvolyzed Poly-(L)-lactic Acids and Their Stereocomplexes with Poly-(D)-lactic Acid Polymer Degradation and Stability, 98, 958-962 (2013).

9. 中山泰秀, 体内で作るバイオマテリアル, 化学工業, 2012; 163(3): 35-41.

10. 中山泰秀, 田地川勉, 西正吾, 脳動脈瘤治療用の多孔化カバーステント開発における孔設計の重要性, 循環器病研究の進歩, 2012;

33(1): 54-73.

11. 山原研一, 中山泰秀, 寒川賢治, 国立循環器病研究センターの再生医療研究の現状に関して, 循環器病研究の進歩, 2012; 33(1): 74-81.
12. 中山泰秀, 生体内組織形成術による弁再生, 再生医療叢書 3 循環器, 日本再生医療学会監修, 2013; 128-148.

学会発表

1. 平成 23 年度スーパー特区フォーラム in 大阪 (千里ライフサイエンスビル, 2012, 1/19) (依頼講演) 中山泰秀
血管内治療と再生医療の融合
2. 第 1 回生体再生技術研究会 (日本大学, 2012, 1/20)
中山泰秀
生体内組織形成術
3. 第 24 回代用臓器・再生医学研究会総会 (北海道大学, 2012, 1/20) (依頼講演) 中山泰秀
再生医療と血管内治療の融合
北海道外科雑誌 (0288-7509) 57 巻 1 号
Page90(2012. 06)
4. 第 112 回日本外科学会定期学術集会
神田 圭一, 渡辺 太治, 山南 将志, 坂井 修, 高見沢 計一, 植田 初江, 夜久 均, 中山 泰秀
外科領域における先端技術・治療の開発 自家結合組織のみからなり宿主生体内で簡便に形成される, 小口径代用血管バイオチューブの開発
日本外科学会雑誌 (0301-4894) 113 巻臨増 2
Page125(2012. 03)
5. 第 42 回日本心臓血管外科学会 (秋田, 2012, 4/18-20)
山南 将志, 武輪 能明, 岸本 祐一郎, 荒川 衛, 住倉 博仁, 大沼 健太郎, 松井 悠一, 渡辺 太治, 神田 圭一, 夜久 均, 田地川 勉, 大場 謙吉, 妙中 義之, 巽 英介, 中山 泰秀
生体内組織形成技術で作成した心臓弁付 Conduet (BIOVALVE) の大動脈系自家移植実験
日本心臓血管外科学会雑誌 (0285-1474) 41 巻 Suppl. Page387(2012. 03)
6. 第 12 回再生医療学会 (横浜) (依頼講演) 中山泰秀
若手研究者育成国際シンポジウム
Development of Cardiovascular Tissues by In Body Tissue Architecture Technology

再生医療 11 巻 Suppl. page147(2012).

7. 第 12 回再生医療学会 (横浜)
中山泰秀, 西正吾, 和田晃, 三宅雅, 山下修蔵
脳動脈瘤治療用カバードステントの開発: 大開孔化による血管内膜再生の促進
再生医療 11 巻 Suppl. page175(2012).
8. 第 12 回再生医療学会 (横浜)
中山泰秀, 神田圭一, 武輪能明, 上地正実, 渡辺太治
生体内組織形成術: 自分の移植物を自分の体内で作れる新技術
再生医療 11 巻 Suppl. page185(2012).
9. 第 12 回再生医療学会 (横浜)
中山泰秀, 住倉博仁, 大沼健太郎, 武輪能明
バイオバルブ心臓弁の生体外機能・耐久性評価
再生医療 11 巻 Suppl. page185(2012).
10. 第 12 回再生医療学会 (横浜)
中山泰秀, 武輪能明, 大家智憲, 山南将志, 神田圭一, 松井悠一, 田地川勉, 大場謙吉, 妙中義之, 巽英介
バイオバルブ心臓弁の生体内形成過程のカプセル内視鏡観察
再生医療 11 巻 Suppl. page186(2012).
11. 第 12 回再生医療学会 (横浜)
武輪能明, 中山泰秀, 岸本裕一郎, 荒川衛, 山南将志, 住倉博仁, 大沼健太郎, 藤井豊, 松井悠一, 神田圭一, 夜久均, 田地川勉, 大場謙吉, 妙中義之, 巽英介
組織工学的に皮下で作成した心臓弁 (Biovalve) の左心系自家移植による評価
再生医療 11 巻 Suppl. page187(2012).
12. 第 12 回再生医療学会 (横浜)
岩井良輔, 根本泰, 中山泰秀
培養血管内皮細胞組織体の構造制御表面の作製: 毛細血管網から凝集体まで
再生医療 11 巻 Suppl. page197(2012).
13. 第 12 回再生医療学会 (横浜)
岩井良輔, 草壁翔太, 根本泰, 中山泰秀
感温性カチオン性ホモポリマーを用いた吸着遺伝子導入法の導入効率の高効率化
再生医療 11 巻 Suppl. page201(2012).
14. 第 12 回再生医療学会 (横浜)
渡辺太治, 辻中貴大, 山南将志, 神田圭一, 夜久均, 中山泰秀
バイオチューブ短期作成のための工夫
再生医療 11 巻 Suppl. page274(2012).
15. 第 12 回再生医療学会 (横浜)
辻中貴大, 岩井良輔, 松井悠一, 内田欣吾,

- 田地川勉, 大場謙吉, 中山泰秀
色素徐放化による生体内での組織形成の爆発的加速化
再生医療 11 巻 Suppl. page273(2012).
16. 第 12 回再生医療学会 (横浜)
山南将志, 渡辺太治, 神田圭一, 夜久均, 上地正実, 武輪能明, 巽英介, 中山泰秀
生体内組織形成技術による循環器系再生医療デバイスの開発
再生医療 11 巻 Suppl. page188(2012).
17. ASAI0 58th Annual Conference (サンフランシスコ, 2012, 6/14-16)
Sumikura H, Nakayama Y, Takewa Y, Tatsumi E
In vitro evaluation of a novel autologous aortic valve (BIOVALVE) with a special pulsatile circulation circuit
18. ASAI0 58th Annual Conference (サンフランシスコ, 2012, 6/14-16)
Takewa Y, Nakayama Y, Matsui Y, Yamanami M, Kishimoto Y, Arakawa M, Ohmuma K, Sumikura H, Kanda K, Yaku H, Taenaka Y, Tatsumi E
In vivo evaluation of a novel autologous valve with a stent (biovalve stent) for transcatheter aortic valve implantation
19. 第 84 回獣医麻酔外科学会(大宮, 2012, 6/9, 10)
船山 麻理菜, 水野 壮司, 松井 悠一, 田地川 勉, 大場 謙吉, 山南 将志, 渡辺 太治, 神田 圭一, 夜久 均, 中山 泰秀, 上地 正実
生体内組織形成術によるステント付バルブのビーグル肺動脈移植
獣医麻酔外科学会雑誌 43 巻 Suppl. 1
Page262(2012. 06)
20. 日本 DDS 学会 (札幌, 2012, 7/2, 3)
岩井良輔, 根本 泰, 中山泰秀
培養細胞の組織形態を制御できる培養皿の表面設計
21. 日本 DDS 学会 (札幌, 2012, 7/2, 3)
岩井良輔, 春木涼多, 草壁翔太, 根本 泰, 中山泰秀
トリス添加による吸着遺伝子導入法の高効率化
22. 第 3 回生体再生技術研究会 (大阪, 2012, 7/6)
中山泰秀
ヒトバイオチューブの可能性
23. 第 34 回日本光医学・光生物学会 (神戸, 2012, 7/27, 28)
- 大家智憲, 山南将志, 神田圭一, 中山泰秀
体内での自己管状組織人工血管 (バイオチューブ) の作製: 体内 LED 光照射による形成の促進化
24. ESC2012 (ミュンヘン, 2012, 8/25-29)
Nakayama Y, Nishi S, Ishibashi-Ueda H, Miyakae M, Wada A
Development of microporous covered stents for treating cerebral aneurysms without disturbing branching vascular flow
25. ESC2012 (ミュンヘン, 2012, 8/25-29)
Nakayama Y, Tsujinaka T, Watanabe T, Yamanami M, Kanda K, Yaku H
Completely autologous biotube vascular grafts: eosin Y significantly promoted in vivo formation of functional biotubes in a short term
26. ESC2012 (ミュンヘン, 2012, 8/25-29)
Nakayama Y, Nishi S, Ishibashi-Ueda H
Drug eluting stents with microporous polymeric covering as a scaffold for acquisition of extremely thin neointimal lining without disturbing branching vascular flow
27. European Society of Cardiology 2012 (ミュンヘン, 2012, 8/25-29)
Yamanami M, Watanabe T, Kanda K, Ishibashi-Ueda H, Yaku H, Nakayama Y
Development of autologous tissue small vascular grafts (Biotubes)
28. 日本機械学会 (金沢, 2012, 9/10-12)
田地川勉, 紅林芳嘉, 西正吾, 植田初江, 大場謙吉, 中山泰秀, 流体力学に基づく動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの塞栓機能の評価, 日本機械学会 2012 年度年次大会 講演論文集 DVD, S021023, (2012).
29. 日本機械学会流体工学部門講演会(京都, 2012, 11/17, 18)
田地川勉, 紅林芳嘉, 西正吾, 中山泰秀, 脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発 (薄膜留置効果の予測と孔形状の最適化), 日本機械学会流体工学部門講演会, No. 12-40, p. 293-294.
30. 39th European Society for Artificial Organs (ドイツ, ロストック, 2012, 9/26-29)
First Report of Application of Biotube Vascular Grafts to Off-pump CABG in an

- Acute Porcine Model
Watanabe T, Yamanami M, Kanda k, Yaku H, Nakayama Y
31. 39th European Society for Artificial Organs (ドイツ, ロストック, 2012, 9/26-29)
Rapid Preparation of Biotube Vascular Grafts by Using Eosin-Eluting Molds
Watanabe T, Tsujinaka T, Yamanami M, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y
32. 39th European Society for Artificial Organs (ドイツ, ロストック, 2012, 9/26-29)
Subcutaneous adipose-derived stromal cells delivery could form “Biotube” vascular grafts with complete artery-consisting cells in a short period
Iwai R, Tsujinaka T, Nakayama Y
33. 39th European Society for Artificial Organs (ドイツ, ロストック, 2012, 9/26-29)
Surface Morphology Dependency of Tissue Formation in In Body Tissue Architecture Technology
Ichikawa T, Tsujinaka T, Nakayama Y
34. 39th European Society for Artificial Organs (ドイツ, ロストック, 2012, 9/26-29)
In Vivo-Tissue Engineered Autologous Aortic Valved Conduits (BIOVALVES type VII): Preparation and Evaluation
Nakayama Y, Takewa Y, Sumikura H, Matsui Y, Yamanami M, Kishimoto Y, Arakawa M, Omuma K, Tajikawa T, Kanda K, Taenaka Y, Tatsumi E
35. 39th European Society for Artificial Organs (ドイツ, ロストック, 2012, 9/26-29)
Development of Microporous Covered Stents for Treating Cerebral Aneurysms
Nakayama Y, Nishi S, Ishibashi-Ueda H, Miyake M, Wada A
36. Massive In Body Architecture of Robust “Biotube” Vascular Grafts by Dye-Eluting Molds
Tsujinaka T, Nakayama Y
37. 第4回生体再生技術研究会(札幌, 2012, 10/6)
中山泰秀
グッドマン製ステント用バルブ作製基材の開発
38. 第64回日本生物工学会大会(神戸, 2012, 10/23-26)
森脇 健司, 大家 智憲, 高見沢 計一, 山南 将志, 村山 嘉延, 福田 達, 尾股 定夫, 中山 泰秀
バイオチューブ人工血管の移植前後での力学的構造変化 走査型触覚顕微鏡(SHM)観察
日本生物工学会大会講演要旨集平成24年度 Page30(2012.09)
39. AHA Scientific Session 2012(ロサンゼルス, 2012, 11/3-7)
Nakayama Y, Takewa Y, Sumikura H, Matsui Y, Yamanami M, Kishimoto Y, Arakawa M, Omuma K, Mizuno T, Oie T
In Vitro And In Vivo Performance Of A Completely Autologous Aortic Valved Conduit (BIOVALVE Type VII) Prepared By In Body Tissue Architecture Technology Using A Novel Separable Mold
Circulation. 2012;126:A8910
40. AHA Scientific Session 2012(ロサンゼルス, 2012, 11/3-7)
Nakayama Y, Nishi S, Ishibashi-Ueda H
Development of Microporous Covered Stents for Treating Cerebral Aneurysms with Maintenance of Branching Flow
Circulation. 2012;126:A9607
41. AHA Scientific Session 2012(ロサンゼルス, 2012, 11/3-7)
Takewa Y, Nakayama Y, Yamanami M, Kishimoto Y, Arakawa M, Ohmuma K, Sumikura H, Kanda K, Matsui Y, Taenaka Y, Tatsumi E
Successful Implantation of a Completely Autologous Aortic Valve With a Stent (Biovalve Stent) by Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)
Circulation. 2012;126:A11009
42. 第28回日本脳神経血管内治療学会(仙台, 2012, 11/15-17)
西 正吾, 中山 泰秀, 植田 初江, 山下 修蔵, 三宅 雅, 米谷 博志, 元持 雅男
血管内治療における新しいデバイスの開発と導入 脳動脈瘤治療を目指しての Hybrid Stent の開発, 臨床応用への道のり
JNET: Journal of Neuroendovascular Therapy(1882-4072)6巻5号 Page175(2012.11)
43. 第50回日本人工臓器学会大会(福岡, 2012, 11/22-24)
紅林 芳嘉, 田地川 勉, 板東 潔, 西 正吾,

- 中山 泰秀
生体外模擬実験による頭頸部動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの塞栓能定量評価
(孔径・開口率が瘤内流れに及ぼす影響)
人工臓器(0300-0818)41巻2号
PageS-216(2012.11)
44. 第50回日本人工臓器学会大会(福岡,
2012,11/22-24)
辻中 貴大,市川 智紀,中山 泰秀
表面凹凸形状が体内組織形成術に及ぼす影響
人工臓器(0300-0818)41巻2号
PageS-215(2012.11)
45. 第50回日本人工臓器学会大会(福岡,
2012,11/22-24)
山南 将志,水野 壮司,辻中 貴大,神田 圭一,
中山 泰秀
バイオシートの心房修復材への応用
人工臓器(0300-0818)41巻2号
PageS-193(2012.11)
46. 第50回日本人工臓器学会大会(福岡,
2012,11/22-24)
船山 麻理菜,上地 正実,松井 悠一,水野 壮司,
藤原 めぐみ,田地川 勉,大場 謙吉,山南 将志,
渡辺 太治,神田 圭一,夜久 均,中山 泰秀
生体内組織形成術による自己組織ステントバルブ
の開発 ビーグル肺動脈への移植
人工臓器(0300-0818)41巻2号
PageS-170(2012.11)
47. 第50回日本人工臓器学会大会(福岡,
2012,11/22-24)
住倉 博仁,中山 泰秀,武輪 能明,大沼 健太郎,
巽 英介
バイオバルブ心臓弁の拍動流回路を用いた生体外機能・
耐久性評価
人工臓器(0300-0818)41巻2号
PageS-170(2012.11)
48. 第50回日本人工臓器学会大会(福岡,
2012,11/22-24)
中山 泰秀,武輪 能明,松井 悠一,岸本 祐一郎,
荒川 衛,住倉 博仁,大沼 健太郎,山南 将志,
水野 壮司,田地川 勉,神田 圭一,巽 英介
バイオバルブ大動脈弁(Type VII)の開発
人工臓器(0300-0818)41巻2号
PageS-169(2012.11)
49. 第50回日本人工臓器学会大会(福岡,
2012,11/22-24)
- 武輪 能明,中山 泰秀,岸本 祐一郎,荒川 衛,
山南 将志,住倉 博仁,大沼 健太郎,熱田 祐一,
藤井 豊,水野 壮司,松井 悠一,神田 圭一,
田地川 勉,妙中 義之,巽 英介
自己組織からなるTAVI用Stent付き心臓弁
(Biovalve Stent)の開発 動物実験評価
人工臓器(0300-0818)41巻2号
PageS-169(2012.11)
50. 第50回日本人工臓器学会大会(福岡,
2012,11/22-24)
森脇 健司,大家 智憲,高見沢 計一,山南 将志,
村山 嘉延,福田 達,尾股 定夫,中山 泰秀
走査型触覚顕微鏡(SHM)を用いたバイオチューブ
人工血管の力学的再生度の評価
人工臓器(0300-0818)41巻2号
PageS-161(2012.11)
51. 第50回日本人工臓器学会大会(福岡,
2012,11/22-24)
水野 壮司,岩井 良輔,辻中 貴大,中山 泰秀
無培養脂肪由来間質血管細胞群(SVF)の注入
基材を用いた体内培養によるバイオチューブ
作製段階での血管細胞構成化
人工臓器(0300-0818)41巻2号
PageS-161(2012.11)
52. 第50回日本人工臓器学会大会(福岡,
2012,11/22-24)
渡辺 太治,神田 圭一,山南 将志,坂井 修,
夜久 均,中山 泰秀
バイオチューブを用いた冠動脈バイパス術
ブタでの予備的異種移植実験
人工臓器(0300-0818)41巻2号
PageS-160(2012.11)
53. 第50回日本人工臓器学会大会(福岡,
2012,11/22-24)
山南 将志,渡辺 太治,坂井 修,神田 圭一,
夜久 均,中山 泰秀
バイオチューブの血液透析用シャント用代用
血管への応用の可能性
人工臓器(0300-0818)41巻2号
PageS-160(2012.11)
54. 第50回日本人工臓器学会大会(福岡,
2012,11/22-24)
岩井 良輔,辻中 貴大,中山 泰秀
細胞放出性鋳型を用いた血管近似組織体の皮下
での自動作製
人工臓器(0300-0818)41巻2号
PageS-159(2012.11)

55. 第 50 回日本人工臓器学会大会 (福岡, 2012, 11/22-24)
辻中 貴大, 中山 泰秀
徐放基材を用いたバイオチューブ人工血管の体内形成促進のための化合物探索
人工臓器 (0300-0818) 41 巻 2 号
PageS-159 (2012. 11)
56. 第 50 回日本人工臓器学会大会 (福岡, 2012, 11/22-24)
岩井 良輔, 根本 泰, 中山 泰秀
毛細血管網とスフェロイドを作り分けられる培養表面の開発
人工臓器 (0300-0818) 41 巻 2 号
PageS-112 (2012. 11)
57. 第 50 回日本人工臓器学会大会 (福岡, 2012, 11/22-24)
岩井 良輔, 根本 泰, 中山 泰秀
培養状態での細胞の単一集積組織化技術 機能評価
人工臓器 (0300-0818) 41 巻 2 号
PageS-112 (2012. 11)
58. 第 25 回バイオエンジニアリング講演会 (つくば, 2013, 1/9-11)
紅林芳嘉, 田地川勉, 西正吾, 中山泰秀, 大場謙吉, 脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発- 生体外模擬実験によるステント塞栓能の定量評価-, 日本機械学会 第 25 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, No. 12-48, pp. 319-320, (2013)
59. 第 5 回生体再生技術研究会 (大阪, 2013, 1/11)
中山泰秀
ヒトバイオチューブ 8 例の強度と組織
60. 第 5 回生体再生技術研究会 (大阪, 2013, 1/11)
中山泰秀
グッドマン製ステントバルブの作製
61. 第 17 回関西大学先端科学技術シンポジウム
田地川勉, 西正吾, 中山泰秀, 流体力学に基づく脳動脈瘤治療用カバードステントの塞栓性能定量評価と最適化設計, 第 17 回関西大学先端科学技術シンポジウム 講演集, pp. 34-39.
62. 有機合成科学協会 (大阪, 2013, 2/4)
有機合成のニュートレンド 2013
(依頼講演) 中山泰秀
体内バイオプロセスを用いた移植用自己組織
63. 第 50 回関西バイオポリマー研究会講演会 (大阪, 2013, 3/4)
(依頼講演) 中山泰秀
再生医療の新しい形: 光造形と体内造形
64. 第 13 回再生医療学会 (横浜, 2013, 3/21-23)
中山泰秀, 武輪能明, 金子嘉志, 奥村紀子
ヒトバイオチューブの人工血管としての可能性
65. 第 13 回再生医療学会 (横浜, 2013, 3/21-23)
神田圭一, 渡辺太治, 山南将志, 坂井 修, 夜久 均, 中山泰秀
生体内組織形成術を用いたバイオチューブ代用血管の開発
66. 第 13 回再生医療学会 (横浜, 2013, 3/21-23)
山南将志, 水野壮司, 圓見純一郎, 飯田秀博, 神田圭一, 夜久 均, 中山泰秀
バイオチューブ小口径代用血管の開発
67. 第 13 回再生医療学会 (横浜, 2013, 3/21-23)
岩井良輔, 根本 泰, 水野壮司, 中山泰秀
細胞凝集体作製用培養皿を用いて得られた単一凝集体の機能評価
68. 第 13 回再生医療学会 (横浜, 2013, 3/21-23)
岩井良輔, 辻中貴大, 中山泰秀
体内バイオリアクターを利用した上皮系層構造体の自動合成
69. 第 13 回再生医療学会 (横浜, 2013, 3/21-23)
武輪能明, 中山泰秀, 山南将志, 岸本祐一郎, 荒川 衛, 住倉博仁, 大沼健太郎, 熱田祐一, 水野壮司, 松井悠一, 神田圭一, 田地川勉, Wieloch Radi, 妙中義之, 巽 英介
組織工学的に皮下で作成した Stent 付き心臓弁 (Biovalve Stent) の経カテーテル的自家移植の試み
70. 第 13 回再生医療学会 (横浜, 2013, 3/21-23)
水野壮司, 山南将志, 森脇健司, 中山泰秀
僧帽弁用ステント付きバイオバルブの開発と経カテーテル置換
71. 第 13 回再生医療学会 (横浜, 2013, 3/21-23)
船山麻理菜, 水野壮司, 山南将志, 松井悠一, 田地川勉, 神田圭一, 中山泰秀, 上地正実
肺動脈弁用ステント付きバイオバルブの開発: 弁葉の一体成形型と縫合固定型
72. 第 13 回再生医療学会 (横浜, 2013, 3/21-23)

水野壮司, 山南将志, 森脇健司, 住倉博仁,
大沼健太郎, 武輪能明, 巽英介, 上地正実,
中山泰秀
反転型ステント付きバイオバルブの開発: 作
製方法の確実性の獲得をめざして

73. 第13回再生医療学会(横浜, 2013, 3/21-23)
滝山直昭, 水野壮司, 森脇健司, 上地正実,
中山泰秀
バイオシート人工角膜の開発: 移植による生
体適合化

74. 第13回再生医療学会(横浜, 2013, 3/21-23)
森脇健司, 滝山直昭, 水野壮司, 福田達, 尾
股定夫, 大家智憲, 高見沢計一, 上地正実,
中山泰秀
バイオシート人工角膜の開発: 移植後の力学
的適合化過程の観察

75. 第13回再生医療学会(横浜, 2013, 3/21-23)
渡辺太治, 山南将志, 神田圭一, 夜久 均,
中山泰秀
ビーグル犬の頸動脈へ移植後5年経過した
Biotube人工血管の超音波検査による血流評
価

E. 知的財産権の出願・登録状況 登録特許

1. 特許第4962850号
登録日: 2012年4月6日
名称: 神経伝達スイッチング材
発明者: 中山泰秀
権利者: 国立循環器病研究センター
2. 特許第4968507号
登録日: 2012年4月13日
名称: 遺伝子導入剤
発明者: 中山泰秀 他
権利者: 国立循環器病研究センター 他
3. 特許第5127120号
登録日: 2012年11月9日
名称: 結合組織体形成基材およびそれを用い
た結合組織体の製造方法
発明者: 中山泰秀 他
権利者: 国立循環器病研究センター
4. 特許第5146945号
登録日: 2012年12月7日
名称: 抗血栓性コーティング剤及び医療用具
発明者: 中山泰秀 他
権利者: 国立循環器病研究センター

5. 特許第5153072号
登録日: 2012年12月14日
名称: ベクター
発明者: 中山泰秀 他
権利者: 国立循環器病研究センター

6. 特許査定
起案日: 2012年12月19日
名称: ステント及びその製造方法
発明者: 中山泰秀 他
権利者: 国立循環器病研究センター

出願特許

1. 出願日: 2012年4月24日
名称: 細胞構造体の製造方法, 及び該方法に
より製造された細胞構造体
発明者: 中山泰秀 他
出願人: 国立循環器病研究センター 他
2. 特願2012-098952
出願日: 2012年4月24日
名称: 細胞構造体の製造方法, 及び該方法に
より製造された細胞構造体
発明者: 中山泰秀 他
出願人: 国立循環器病研究センター 他
3. 特願2012-098961
出願日: 2012年4月24日
名称: 細胞培養用組成物及び細胞培養器
発明者: 中山泰秀 他
出願人: 国立循環器病研究センター 他
4. 特願2012-283090
出願日: 2012年12月26日
名称: 温度感応性材料及び止血剤
発明者: 中山泰秀 他
出願人: 国立循環器病研究センター 他
5. 特願2012-149993
出願日: 2012年7月3日
名称: 細胞構造体の製造方法, 及び該方法に
より製造された細胞構造体
発明者: 中山泰秀 他
出願人: 国立循環器病研究センター 他
6. 特願2012-149997
出願日: 2012年7月3日
名称: 細胞培養用組成物及び細胞培養器
発明者: 中山泰秀 他
出願人: 国立循環器病研究センター 他
7. 特願2012-149991
出願日: 2012年7月3日

- 名称：細胞構造体の製造方法，及び該方法により製造された細胞構造帯
 発明者：中山泰秀 他
 出願人：国立循環器病研究センター 他
8. 特願 2012-277328
 出願日：2012年12月19日
 名称：細胞構造体の製造方法，及び該方法により製造された細胞構造体
 発明者：中山泰秀 他
 出願人：国立循環器病研究センター 他
9. 特願 2012-277335
 出願日：2012年12月19日
 名称：細胞構造体の製造方法，及び該方法により製造された細胞構造体
 発明者：中山泰秀 他
 出願人：国立循環器病研究センター 他
10. 特願 2012-277366
 出願日：2012年12月19日
 名称：細胞培養用組成物及び細胞培養器
 発明者：中山泰秀 他
 出願人：国立循環器病研究センター 他
11. PCT/JP2012/083611
 出願日：2012年12月26日
 名称：核酸導入された細胞の製造方法
 発明者：中山泰秀，岩井良輔，根本 泰
 出願人：国立循環器病研究センター，ブリヂストン
12. 特願 2012-251632
 出願日：2012年10月30日
 名称：ステントの製造方法
 発明者：中山泰秀 他
 出願人：国立循環器病研究センター 他
13. 出願 2012-199873
 出願日：2012年8月25日
 名称：ステントの製造方法
 発明者：中山泰秀 他
 出願人：国立循環器病研究センター 他
14. 特願 2012-116780
 出願日：2012年5月22日
 名称：移植用人工組織体製造のための鋳型基材
 発明者：中山泰秀，岩井良輔，大家智憲
 出願人：国立循環器病研究センター，新幹工業株式会社
15. PCT/JP2012/072980
 出願日：2012年9月7日
- 名称：弁付きステント，弁付きステント形成用基材，及び弁付きステントの生産方法
 発明者：中山泰秀，大家智憲
 出願人：国立循環器病研究センター，新幹工業株式会社
16. 特願 2013-010954
 出願日：2013年1月24日
 名称：ステント及びステント付き人工弁
 発明者：中山泰秀，武輪能明，大野正順，田中孝晴，野村由美子
 出願人：国立循環器病研究センター，株式会社グッドマン
17. 中国出願 201280002659.X
 出願日：2013年2月28日
 名称：弁付きステント，弁付きステント形成用基材，及び弁付きステントの生産方法
 発明者：中山泰秀，大家智憲
 出願人：国立循環器病研究センター，新幹工業株式会社
18. アメリカ出願 13/390,480
 出願日：2013年3月
 名称：弁付きステント，弁付きステント形成用基材，及び弁付きステントの生産方法
 発明者：中山泰秀，大家智憲
 出願人：国立循環器病研究センター，新幹工業株式会社
19. ヨーロッパ出願
 出願日：2013年3月
 名称：弁付きステント，弁付きステント形成用基材，及び弁付きステントの生産方法
 発明者：中山泰秀，大家智憲
 出願人：国立循環器病研究センター，新幹工業株式会社

F. 実用新案登録 特になし

G. その他

1. 2012年1/27
 読売新聞（1面）
 脳動脈瘤安全に治療，ステント開発，血流遮断，破裂なし
2. 2012年5/14
 日本経済新聞
 国立循環器病研究センターが新治療器具，脳動脈瘤，破裂リスク低減
3. 2012年8/15

- 日経産業新聞（1面）
3Dプリンター時代、あなたに最適治療
4. 2012年11/5
AHA News Tips
New Stent makes repairing brain aneurysms safer, more effective
 5. 2013年3/13
日本経済新聞
移植用角膜、患者体内で
 6. 2013年11/20
日本経済新聞
人工血管体内で作製 チューブ埋め込み「形」に
 7. 2013年11
BIBA Publishing (England) Neuro News
Microporous stent achieves brain aneurysm occlusion without disturbing branching flow
 8. 2012年12/23
BSフジテレビ「ガリレオX」
3Dプリンター革命 ものづくりから再生医療まで
 9. 2013年1/25
NHKテレビ「情報LIVEただいま！」
何でも作れる夢の機械
 10. 2013年4/29
CBCテレビ「イッポウ」

脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(2)： 医師主導治験に向けた対象症例とデバイスサイズの設定

研究分担者 飯原 弘二 国立循環器病研究センター 脳神経外科 部長
佐藤 徹 国立循環器病研究センター 脳神経外科 医長

本デバイスの特徴を最大限に活かせる症例を検討し、従来の外科的治療（バイパス術・クリッピング術）での処置が困難、もしくは脳血管内治療（脳動脈瘤塞栓術）による完治が困難な、血管造影検査により以下のサイズを有する未破裂、非解離性のワイドネック型脳動脈瘤を内頸動脈または椎骨動脈遠位部から脳底動脈に有する患者を対象とすることとした。標的血管内径は 3.5 ～ 5.0 mm、動脈瘤のドーム径は 7mm 以上、ネック部が 4mm 以上またはドーム・ネック比が 2 未満とする。経皮経カテーテル的に脳動脈（内頸動脈、椎骨動脈遠位部から脳底動脈）の動脈瘤開口部に留置することにより動脈瘤内の血流を遮断し、動脈瘤を閉塞できることが期待できる。

研究協力者

石井大造	国立循環器病研究センター脳神経外科医師
濱野栄佳	同 専門修練医
林 正孝	同 専門修練医

7) 治療の際、動脈瘤壁には一切触れる必要が無く、安全性が高い。

8) カバーフィルムには多数の微細孔が秩序だつて形成されており、ステント留置部内の分枝血管への血流が維持される。

9) 経微細孔的に血管内皮細胞等の血管構成細胞が内腔面へ侵入することで、早期に内膜形成され、長期的な抗血栓療法が必要ない。

などがあげられる。

本研究では、医師主導治験に向けて対象症例を具体化することを目的とし、治療の現状の把握と、国循内での患者データ解析に基づいてデバイスサイズの設定を行った。

A. 研究目的

国立循環器病研究センターでは、脳動脈瘤治療用の多孔薄膜カバードステントの開発を行っている。それは、微細孔を開けた厚さ約 20 μm のポリカーボネート系ポリウレタン（ミラクトラン E980）のフィルムでステントストラットを完全に埋め込む様にカバーしたコバルトクロム合金製のステントをデリバリーカテーテル先端のバルーン部に装着した構造をしている。

その特徴として、

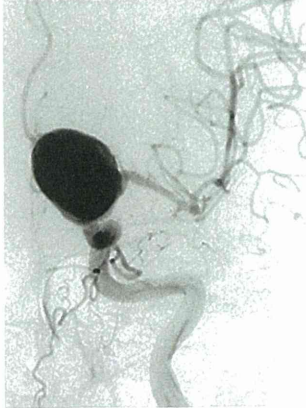
- 1) 金属ステントの内外面がストラットを埋没させるように被膜化され、ステント内腔面は平滑であり、金属の露出が全く無い。
- 2) ステント骨格ならびにデリバリーカテーテルは頭蓋内用に特別に設計され、頭蓋内の屈曲血管内を容易に誘導可能である高い柔軟性を有している。
- 3) 低いバルーン内圧で血管内腔に密着留置できる優れた拡張性を有しており、留置血管ならびに周囲組織への損傷が最小限に抑えられる。
- 4) 通常バルーン拡張型ステントの留置の際と同様の手技の範囲で治療が行える。
- 5) 動脈瘤の形状や大きさに依存せず、本品を動脈瘤開口部に留置するだけで動脈瘤内への血流の遮断が術中に確認できる。
- 6) 塞栓された動脈瘤内は、血栓化の後、早期に器質化するため再発の危険性がほぼ無い。

B. 研究結果

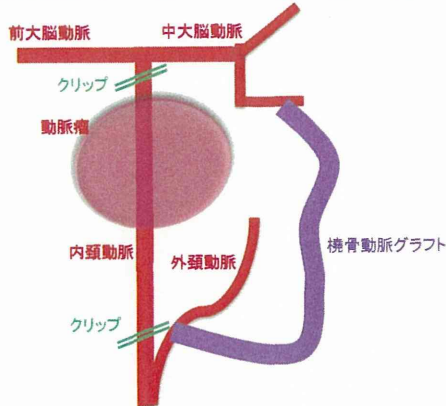
B-1. 対象症例の設定に関して

脳動脈瘤は、血圧の上昇、外傷による損傷、感染あるいは遺伝的因子などにより脆弱化した動脈の部位が血流圧により伸展され膨らむことにより形成されるとされている。頭蓋内脳動脈瘤の破裂はくも膜下出血の主要原因であり、くも膜下出血を起こした場合にはその死亡率は 10-67%とされ、また重度障害以上の予後不良例も約 40%にのぼるといわれている。脳動脈瘤の破裂には動脈瘤のサイズ、形状、多発性か否か、部位、年齢、家族歴などの多数の要因が関与しており、特に瘤のサイズは破裂リスクを表す指標として汎用され、未破裂脳動脈瘤を対象とした国内、国際大規模試験において瘤のサイズ 7mm を境界に瘤破裂の頻度が有意に高くなることが示されている。また、本邦の脳卒中治療ガイドライン 2009 では、5-7mm 以上の場合には脳動脈瘤破裂の

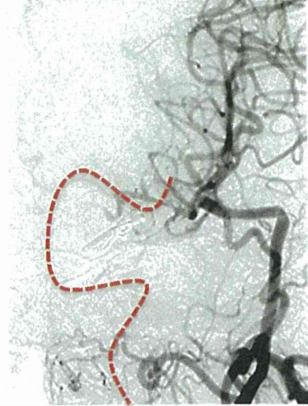
内頸動脈巨大動脈瘤



橈骨動脈グラフトを用いたtrapping + bypass



術後angiography

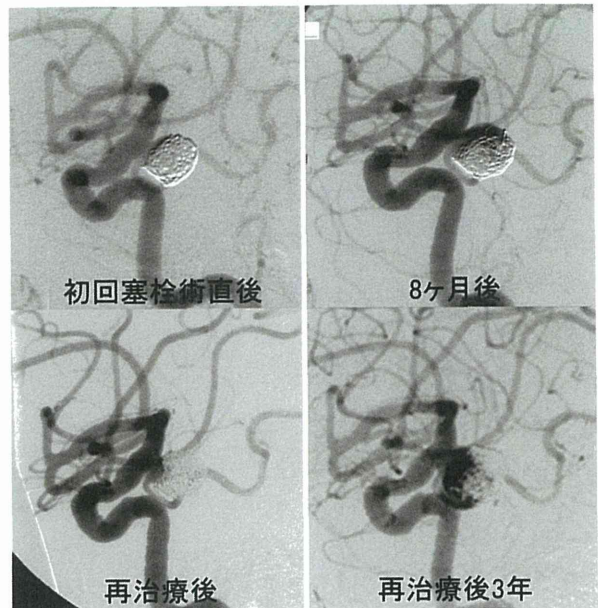


危険性が増すことから治療の検討を推奨している。

現在、未破裂脳動脈瘤の治療として、外科的に開頭し瘤ネック部を直接クリップで挟み瘤内への血流を遮断するクリッピング術、もしくは経皮経血管的にプラチナコイルを動脈瘤内に留置することにより脳動脈瘤内部を塞栓し、血流を遮断する血管内コイル塞栓術が行われ、双方とも許容可能な治療成績が得られている。クリッピング術は脳動脈瘤治療の根治療法であり標準的治療法であるが、開頭術の侵襲性や全身麻酔の必要性から、高齢者や全身状態が不良な患者には適用が困難な場合もある。一方、コイル塞栓術はクリッピング術と比較して侵襲性が低く、局所麻酔下での治療も可能であるが、根治療法でないため再開通のリスクを有するなどの問題がある。

一方、大・巨大脳動脈瘤に対しては、直達手術ではネックが広すぎてクリッピングが困難であったり、アクセス困難であったりすることが多いため、現在でも頭蓋内外バイパス術と母血管遮断術の併用 (trapping + bypass) が外科治療の大きな柱である (上図)。

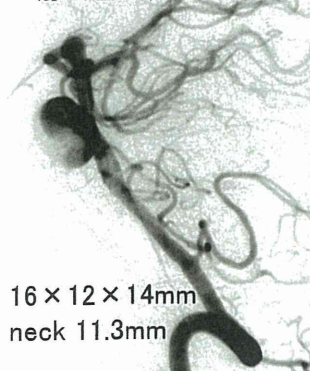
一方、病変に到達する際に脳や神経を圧排せずに行える脳血管内治療に対しては、大・巨大脳動脈瘤に対する低侵襲かつ根治的な手段としてその黎明期より大きな期待が寄せられてきたが、従来のコイル



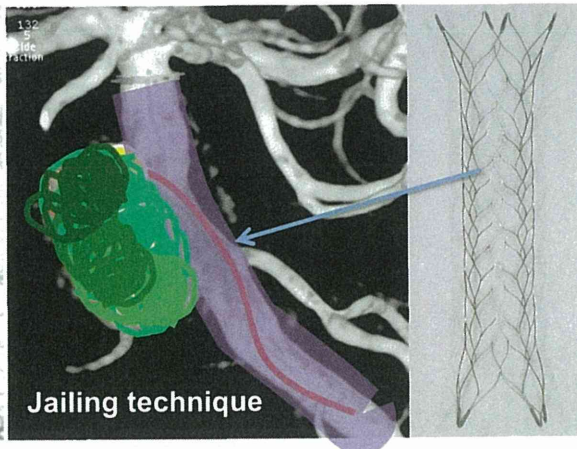
ル塞栓術や、本邦でも 2010 年から可能となったエンタープライズやニューロフォームステント支援下コイル塞栓では、大、巨大動脈瘤を根治に至らしめる確率は高いとは言えない。また、最近では flow diverter という網目の細かいステントを母血管に留置する方法が海外で行われつつあるが、現時点では大、巨大脳動脈瘤への脳血管内治療には限界がある

と考えざるを得ない (中段図：従来のコイル塞栓術での再発例、下段図：ステント支援下コイル塞栓 (Jailing technique) による治療例)。

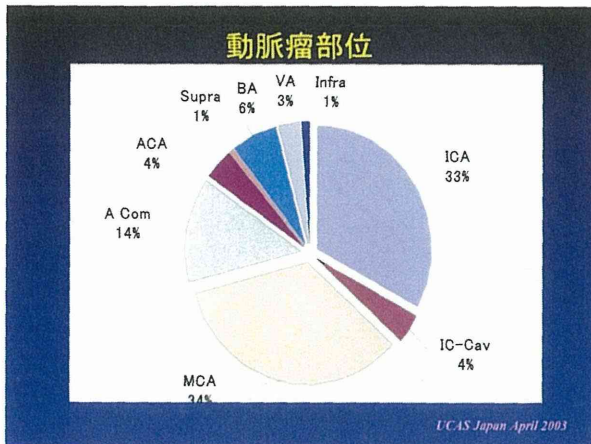
脳底動脈瘤



16 × 12 × 14mm
neck 11.3mm



Jailing technique



大・巨大動脈瘤の好発部位として海綿静脈洞部と椎骨脳底動脈が挙げられる。海綿静脈洞部動脈瘤の脳動脈瘤全体における頻度はおそらく全脳動脈瘤の4%ほどである (UCAS 中間報告 2003 上図)。破裂することはまれで、破裂した場合には、くも膜下出血ではなく、内頸動脈海綿静脈洞瘻となる。むしろこの部位の動脈瘤が問題となるのは動脈瘤の増大による周囲神経への圧迫 (眼球運動障害、視力障害、顔面知覚異常など) である。このように症候性となる場合には大・巨大脳動脈瘤となっていることが多い。

治療法としては内頸動脈そのものの閉塞や、内頸動脈閉塞と頭蓋内外血行再建術 (浅側頭動脈・中大脳動脈吻合術もしくは撓骨動脈、大伏在静脈をグラフトとして用いたバイパス) の併用、などが行われてきているが患者への身体的侵襲が大きいという欠点がある。また、血管内治療では内頸動脈そのものの閉塞、もしくはコイル塞栓術 (もしくはステント併用動脈瘤塞栓術) が行われてきたが、後者に関しては症状の改善が得られなかったり、再発を来

したりすることも少なくない。

一方、椎骨脳底動脈の大・巨大脳動脈瘤 (おそらく全脳動脈瘤の1%未満) は予後不良の疾患であり、外科的な治療が困難であること、これまでの血管内治療 (コイル塞栓術、ステント併用コイル塞栓術) の成績も不良であることから、近年では flow diverter という網目の細かいステントを用いた治療に対する期待が寄せられているが、その初期成績は必ずしも良好とは言えない。

従って、両病変に対する安全性と有効性を兼ね備えた新規治療デバイスの登場は強く待たれるところである。今回作成した微細孔つきカバードステントは動物実験の結果で、瘤の即時的な閉塞が可能であり、また瘤近傍より起始する分枝血管は閉塞しない、という結果が得られている。このため、本デバイスを臨床応用していくにあたり、従来の外科的治療 (バイパス術・クリッピング術) では処置が困難もしくは侵襲が高い、もしくは脳血管内治療 (脳動脈瘤塞栓術) による完治が困難と考えられる、海綿静脈洞部と椎骨脳底動脈の大あるいは巨大サイズで未破裂、非解離性のワイドネック型脳動脈瘤を治療対象と設定した。

B-2. カバードステントのサイズ設定に関して

国立循環器病研究センターにおいて、2005 年から 2011 年までの脳外科に入院した内頸動脈海綿静脈部動脈瘤患者のデータを以下の表にまとめた。対象症例 (7mm 以上の径の動脈瘤で CTA もしくは血管撮影で計測可能であったもの) は 26 患者、30 動脈瘤 (4 人は両側) であり、通常治療対象となる症候性のは 22 動脈瘤であった (下表)。内頸動脈能と思われるものが 3 例あった。留置可能と考えられるのは 27 例、治療対象となると思われる留置可

年齢	性別	動脈瘤最大径	neck径	proximal	distal	症候性	治療
74	F	18.7	6.8	4.7	3.9	YES	NO
46	F	26.7	11.2	4.7	4.3	YES	LFBP+T
74	F	20.4	5.7	4.4	4.1	YES	NO
62	F	15.4	8.4	4.7	4.3	YES	NO
81	F	16.2	9.7	4.9	4.8	YES	NO
50	M	30	15	5.1	4.2	YES	LFBP+T
56	M	24	16	4.1	4.1	YES	HFBP+T
68	M	15	6.7	4.6	4.3	YES	HFBP+T
68	M	8	4.8	4.3	3.9	YES	HFBP+T
52	F	22	11.2	4.6	5.4	YES	HFBP+T
53	F	21.8	10.2	4.5	4.2	YES	LFBP+T
58	F	21.3	12.1	4.5	3.5	YES	HFBP+T
38	M	20.6	9.2	4.5	3.7	YES	HFBP+T
76	F	20.1	5.7	4.9	5.5	YES	HFBP+T
59	F	30	14	5.2	4.7	YES	HFBP+T
71	F	23.4	11.3	5.2	4.6	YES	HFBP+T
20	F	16.9	8.5	4.3	3.8	YES	HFBP+T
60	F	16.8	7.1	4.7	4.6	YES	HFBP+T
71	F	24.3	14.4	4.3	4.6	YES	NO
73	F	21.8	11.4	4.1	4.6	YES	HFBP+T

母血管径 Proximal 4.7mm ± 0.3mm (4.1mm-5.2mm)

Distal 4.4mm ± 0.6mm (3.5mm-5.5mm)

平均neck径 9.2mm ± 3.6mm (4.8mm-16.0mm)

表「内頸動脈海綿静脈洞部動脈瘤」データ

能かつ症候性であったものは20例であった。この血管径はそれぞれ4.7mm ± 0.3mm、4.4mm ± 0.6mmであり、必要なカバードステントの拡張径は最低でも3.5mm、4mm、4.5mm、5mmの4サイズを必要と考えた。また、平均neck径は9.2mm ± 3.6mmであり、両端に5mmずつのsafety marginを置くと仮定した場合、ステント長は16mm、22mm、28mm程度の3サイズが望ましいと考えた。

以上より、カバードステントの拡張外径ならびに長さを以下の表の様に設定した。3.5mm 拡張外径は2mm径のパイプから、4.0mm以上の拡張外径は3mm径のパイプから、2種類のステント骨格で作製することとする。

拡張外径 (mm)	長さ (mm)	ステント厚さ (μm)	ステント骨格	適応親血管径 (mm)
3.5	16	50	6セル 2リンク	3.5 ~ 5.0
4.0	22			
4.5	28		8セル 2リンク	
5.0				

C. 健康危険情報

特になし

D. 研究発表

論文発表

- 1) Nishikawa Y, Satow T, Takagi T, Murao K, Miyamoto S, Iihara K. Efficacy and Safety of Single versus Dual Antiplatelet Therapy for Coiling of Unruptured Aneurysms. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012 Mar 20. [Epub ahead of print]
- 2) Iihara K, Satow T, Matsushige T, Kataoka H, Nakajima N, Fukuda K, Isozaki M, Maruyama D, Nakae T, Hashimoto N. Hybrid Operating Room for the Treatment of Complex Neurovascular and Brachiocephalic Lesions. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012 Aug 29. [Epub ahead of print]
- 3) Satow T, Murao K, Matsushige T, Fukuda K, Miyamoto S, Iihara K. Superselective Shunt Occlusion for the Treatment of Cavernous Sinus Dural Arteriovenous Fistulas. Neurosurgery 2013 Mar 27. [Epub ahead of print]
- 4) Ohnishi H, Iihara K, Kaku Y, Yamauchi K, Fukuda K, Nishimura K, Nakai M, Satow T, Nakajima N, Ikegawa M.

Haptoglobin Phenotype Predicts Cerebral Vasospasm and clinical Deterioration after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012,22,520-526.

学会発表 (国際学会)

- 1) Satow T, Murao K, Matsushige T, Fukuda K, Morita K, Kataoka H, Miyamoto S, Iihara K. Superselective shunt occlusion for the treatment of cavernous sinus dural arteriovenous fistulas: its technical tips and mid-to long term results (Symposium). 10th meeting of Asian Australasian Federation of Interventional Neuroradiology at Nagoya, June 2012.
- 2) Satow T, Matsushige T, Fukuda K, Morita K, Ito K, Takada S, Kataoka H, Iihara K. Transarterial embolization with prewarmed NBCA for Borden type 3 duralAVFs. 10th meeting of Asian Australasian Federation of Interventional Neuroradiology at Nagoya, June 2012.
- 3) Satow T, Takada S, Morita K, Ishii D, Hamano E, Ito K, Kobayashi N, Kataoka H, Iihara K. Is neck size useful as a determinant for single or dual antiplatelet therapy?- a prospective study. Asia Pasific Stroke Conference 2012 at Tokyo, September 2012.
- 4) Satow T, Takada S, Morita K, Ishii D, Hamano E, Yamauchi K, Kataoka H, Iihara K. Tailored Periprocedural Antiplatelet Therapy for Coil Embolization of Unruptured Intracranial Aneurysms using Neck Size. International Stroke Conference 2013 at Hawaii, February 2013.

(国内学会)

- 5) 飯原弘二、佐藤 徹他. 複雑な頭頸部、脳血管病変に対するHybrid approachとHybrid ORの導入効果 in STROKE 2012, 福岡, 2012年4月.
- 6) 飯原弘二、佐藤 徹他. 頸部頸動脈狭窄症600例の治療選択の変遷と成績. in STROKE 2013, 東京, 2013年3月.
- 7) 佐藤 徹、飯原弘二他. 未破裂脳動脈瘤コイル塞栓術周術期における Neck 径に基づいた抗血小板薬の使い分け. in STROKE 2012, 福岡, 2012年4月.
- 8) 佐藤 徹、飯原弘二他. 海綿静脈洞部硬膜動脈瘻に対する superselective shunt

occlusion : コンセプトとその実際, および
中・長期成績. in 第 28 回日本脳神経血管内治療学会, 仙台, 2012 年 11 月.

- 9) 佐藤 徹. Hydrocoil 活用術と有用性. in 第 28 回日本脳神経血管内治療学会, 仙台, 2012 年 11 月.
- 10) 佐藤 徹. Target 360 での framing - その shape を活かすための工夫 - . in 第 28 回日本脳神経血管内治療学会, 仙台, 2012 年 11 月.
- 11) 佐藤 徹, 飯原弘二他. 改変 Borden 分類に基づいた硬膜動静脈瘻に対する血管内治療法決定の有用性. in 第 28 回日本脳神経血管内治療学会, 仙台, 2012 年 11 月.
- 12) 佐藤 徹. 抗血栓療法の薬理とその実際. in 第 28 回日本脳神経血管内治療学会, 仙台, 2012 年 11 月.

E. その他

特になし

脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(3)：
ステント骨格と微細孔設計

研究分担者 山下修蔵 日本ステントテクノロジー株式会社 社長
島山 士 日本ステントテクノロジー株式会社 副開発部長
高木 文 日本ステントテクノロジー株式会社 研究員
和田 晃 日本ステントテクノロジー株式会社 研究員
中山泰秀 国立循環器病研究センター研究所 医工学材料研究室 室長

これまで実施されてきたカバードステント留置試験は、ウサギ動脈瘤モデルを使用していることから、ウサギの血管径に合わせてφ3.0×18 mmのカバードステントを試作し、実験をおこなってきた。しかしながら、実際の臨床での使用サイズは拡張径φ3.5～φ5.0 mm、長さ16 mm～28 mmが必要であることから、これらのサイズバリエーションにあったステント骨格ならびに微細孔の設計を検討した。プロファイル、ショートニング、リコイル、柔軟性、ラディアルフォースの物性試験の結果、φ3.5 mmステントは6C2Lデザイン、φ4.0, 4.5, 5.0 mmステントは8C2Lデザインの決定に至った。また、孔は、孔径を100 μmとし、顕微鏡画像から拡張後の孔の形状およびステント全体に対する孔の配置、均一性を観察して孔デザインを設定することができた。

A. 研究目的

ステント骨格のデザインに関して：

これまで実施されてきたカバードステント留置試験は、ウサギ動脈瘤モデルを使用していることから、ウサギの血管径に合わせてφ3.0×18 mmのカバードステントを試作し、実験をおこなっている。しかしながら、実際の臨床での使用サイズは拡張径φ3.5～φ5.0 mm、長さ16 mm～28 mmが必要であることから、これらのサイズバリエーションにあったステントデザインを検討した。

これまでのウサギでの検討では、ステントデザインは6セル2リンク(6C2L)の部分リンクタイプで2.0 mmの基チューブ径から加工されている。このステントをφ3.0 mmまで拡張することから、拡張倍率は1.5倍となっている。

上記のステントデザインを基本として、拡張径φ3.5～φ5.0 mmの部分リンクタイプで拡張倍率が1.5倍付近となるステントデザインについて検討をおこなった。

まず、拡張倍率を1.5倍付近に収めるため、拡張径から基チューブ径を下表のように設定した。

	従来	臨床での使用に合わせた設定			
基チューブ径 [mm]	2.0	2.0	3.0	3.0	3.0
拡張径 [mm]	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0
拡張倍率	x1.50	x1.75	x1.33	x1.50	x1.67

これらの基チューブ径からステントデザインを設定した。

ステントデザインは、基チューブ径がこれまでのサイズと同じ拡張径φ3.5 mmステントに関しては6C2Lとし、基チューブ径3.0 mmのφ4.0, 4.5, 5.0 mmステントに関しては、8C2L, 9C3L, 9C2Lの3パターンにて検討を実施した。

微細孔のデザインに関して：

これまで実施してきたウサギ動脈瘤モデルを用いたカバードステント留置試験において、瘤の塞栓および側枝の開通について成績の良かったカバードステントを参考にフィルムデザインを検討した。

瘤の塞栓および側枝の開通に関与するフィルムデザインのパラメーターとして拡張後のカバーフィルムの孔面積と開口率を抽出し、評価基準とした。フィルムのデザインは、拡張後のステント全体に穿孔が均一に分布するように、「100 μm穿孔パターン」、「スリット穿孔パターン」、「100 μm穿孔パターン+中心部穿孔密度集中パターン(1)」、「100 μm穿孔パターン+中心部穿孔密度集中パターン(2)」の4パターンのデザインを考案し、比較検討した。

B. 研究方法

ステント加工：

8C2L, 9C3L, 9C2Lの3パターンのステントデザインについてCADを用いて図面を作製後、レーザー加工装置にて、φ2.0 mmまたは3.0 mmの基チューブ

ブをステント形状にカットした。
 カットしたステントは、エッチングおよび研磨加工にて仕上げをし、カバーフィルム工程に用いた。

カバーフィルム工程：

ステンレス製マンドレルを 0.1%PVA 溶液に浸漬後、40℃、30 分間真空乾燥をおこなった。マンドレルにディッピング装置を用いて 12 wt% (粘度～160 mPa・s) のポリウレタン溶液をディッピングし、40℃、30 分間真空乾燥をおこなった。その後、メタノールに浸漬しながら、ステントをディッピング済マンドレルに装着し、40℃、30 分間真空乾燥をおこなった。ステント装着済マンドレルにディッピング装置を用いて 12 wt% (粘度～160 mPa・s) のポリウレタン溶液をディッピングし、40℃、30 分間真空乾燥をおこなった。「100 μm 穿孔パターン」、「スリット穿孔パターン」、「100 μm 穿孔パターン+中心部穿孔密度集中パターン(1)」、「100 μm 穿孔パターン+中心部穿孔密度集中パターン(2)」の4パターンのフィルムデザインについてCADを用いて図面を作製後、カバーフィルムおよびステント装着済マンドレルにエキシマレーザー装置にて孔開け加工を施した。孔開け加工済マンドレルを超音波処理後、40℃、10 分間温水中に浸漬し、マンドレルからカバードステントを抜き取り、カバードステントを作製した。

孔デザイン：

これまでに実施されたウサギ試験で瘤の塞栓および側枝の開通について成績が良好であった 6C2L デザイン(φ3.0×18 mm)ステントについて、拡張後のカバーフィルムの孔面積の分布と開口率の分布を検討した。成績が良好であったステントデザインは、基チューブ径 φ2.0 mm より加工したステントのカバーフィルム面積に対し、20%および 30%の割合で φ100 μm の穿孔を直線的に開けたデザインである。これらのステントを φ3.0 mm まで拡張した際のカバーフィルムの孔面積の分布と開口率の分布を測定した。

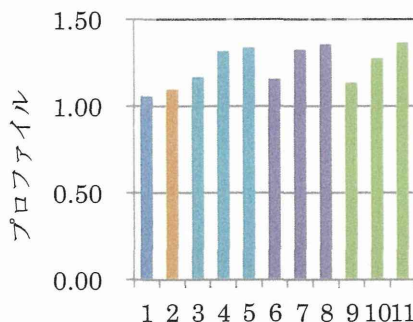
C. 研究結果と考察

ステントデザインの検討：

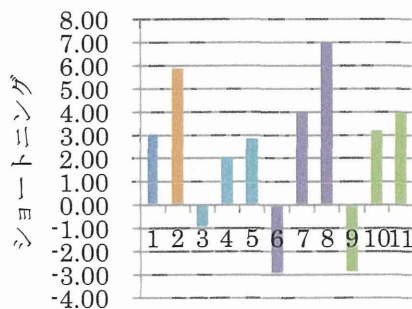
これまでウサギ試験で使用されてきた 6C2L デザイン(φ3.0×18 mm)をコントロールとし、8C2L、9C3L、9C2L ステントを試作し、下記項目の物性試験を実施した。

1. プロファイル
2. ショートニング
3. リコイル
4. 柔軟性
5. ラディアルフォース

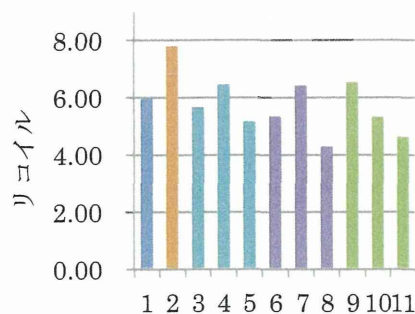
No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
size (mm)	3.0x18	3.5x22	4.0x22	4.5x22	5.0x22	4.0x22	4.5x22	5.0x22	4.0x22	4.5x22	5.0x22
design	6C2L	6C2L	9C3L	9C3L	9C3L	8C2L	8C2L	8C2L	9C2L	9C2L	9C2L
Result (mm)	1.05	1.09	1.16	1.31	1.33	1.15	1.32	1.35	1.13	1.27	1.36
N	8	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10



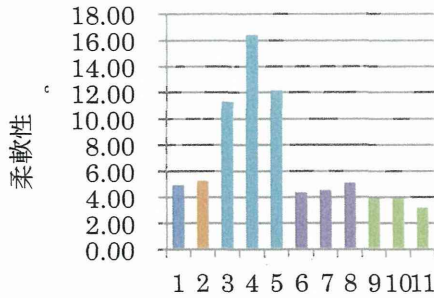
No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
size (mm)	3.0x18	3.5x22	4.0x22	4.5x22	5.0x22	4.0x22	4.5x22	5.0x22	4.0x22	4.5x22	5.0x22
design	6C2L	6C2L	9C3L	9C3L	9C3L	8C2L	8C2L	8C2L	9C2L	9C2L	9C2L
Result (%)	3.02	5.83	-0.86	2.02	2.80	-2.86	3.97	6.95	-2.81	3.16	3.91
N	8	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10



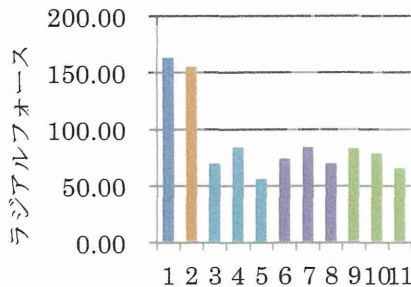
No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
size (mm)	3.0x18	3.5x22	4.0x22	4.5x22	5.0x22	4.0x22	4.5x22	5.0x22	4.0x22	4.5x22	5.0x22
design	6C2L	6C2L	9C3L	9C3L	9C3L	8C2L	8C2L	8C2L	9C2L	9C2L	9C2L
Result (%)	5.93	7.77	5.64	6.41	5.12	5.31	6.38	4.25	6.49	5.28	4.58
N	8	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10



No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
size [mm]	3.0x18	3.5x22	4.0x22	4.5x22	5.0x22	4.0x22	4.5x22	5.0x22	4.0x22	4.5x22	5.0x22
design	6C2L	6C2L	9C3L			8C2L			9C2L		
Result [N/mm2]	4.83	5.19	11.21	16.31	12.07	4.27	4.45	5.02	3.82	3.80	3.09
N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5



No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
size [mm]	3.0x18	3.5x22	4.0x22	4.5x22	5.0x22	4.0x22	4.5x22	5.0x22	4.0x22	4.5x22	5.0x22
design	6C2L	6C2L	9C3L			8C2L			9C2L		
Result [kPa/mm]	162.34	154.49	68.64	83.08	55.24	73.08	83.18	69.03	82.10	78.06	64.75
N	3	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5



プロファイル、リコイルに関しては、コントロール(6C2L/φ3.0×18 mm スtent)と比較し、9C3L, 8C2L, 9C2L デザインはどのサイズにおいても同等であった。

ショートニングに関しては、φ4.0×22 mm スtentにおいて、使用したバルーンとのマッチングに不具合があり、stentの両端がバルーンからはみ出してしまう現象が発生した。そのため、stentが逆に伸びてしまった。その他のサイズφ4.5 mm, φ5.0 mm に関してはデザインに係らず、ショートニングは10%以内であった。

柔軟性は、リンク数の多い9C3L デザインにおいて2リンクタイプより2倍以上低下した。

ラジアルフォースは6セルタイプと比較し、9セルタイプでは約2倍低下した。脳動脈での使用を考慮した場合、stentのデリバリー性や病変部の屈曲等を考えると柔軟性は非常に重要と考えられる。

また、ラジアルフォースに関しては、既に脳で使用されているほとんどラジアルフォースがないニッケルチタン製の自己拡張型stentと比較すると、今回の試作品のラジアルフォースは、脳動脈での使用に十分であると考えられる。これらのことから、2リンクタイプのデザインが脳動脈瘤治療用stentに適していると考えられる。

さらに、8C2L デザインと9C2L デザインを比較した場合、8C2L デザインは9C2L デザインよりも拡張時のフリーエリアが広く、カバーフィルム面積を広く取ることができる。また、理論上の最小プロファイルは8C2L デザインでは0.94 mm, 9C2L デザインでは1.06 mm であり、バルーンとのマッチングによっては、8C2L stentのほうがより小さいプロファイルを実現できる。

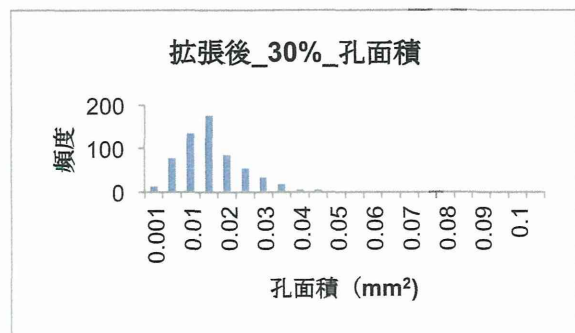
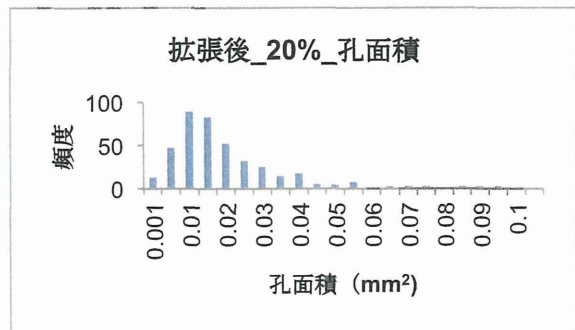
stentのflexibility に関しても、セル数の少ない8C2L デザインのほうが9C2L デザインと比較して良好であると考えられる。

上記のことから、検討をおこなった9C3L, 8C2L, 9C2L デザインのうち、8C2L デザインが最も脳動脈瘤治療用stentに適していると考えられた。したがって、φ3.5 mm stentは6C2L デザイン、φ4.0, 4.5, 5.0 mm stentは8C2L デザインを採用することにした。

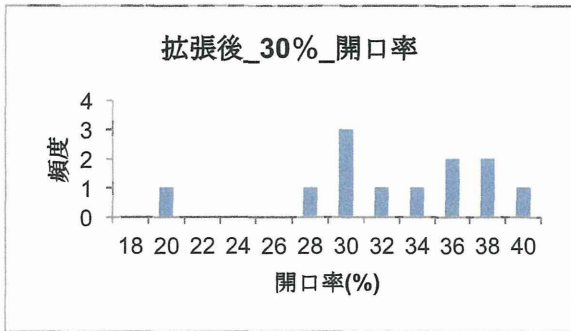
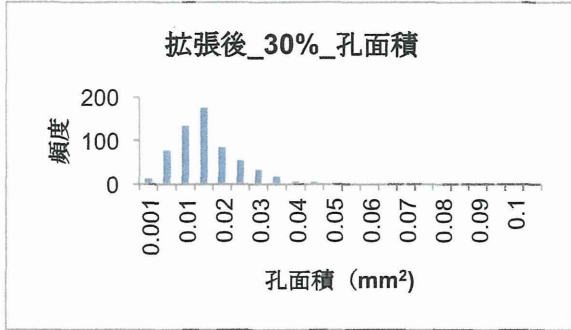
微細孔デザインの検討：

これまでの動物実験で良い結果が得られていた孔デザインを目標値とするため、基チューブ径φ2.0 mm より加工したstentのカバーフィルム面積に対し、20%および30%の割合でφ100 μm の穿孔を直線的に開けた従来型のデザインのカバードstentをφ3.0 mm まで拡張した際の孔面積と開口率の分布を測定した。

孔面積の分布



開口率



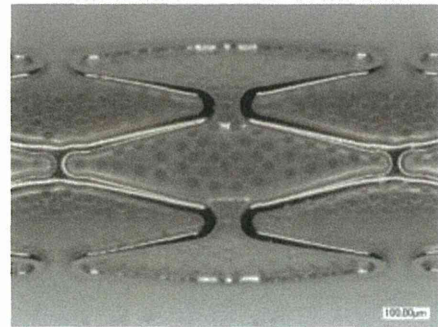
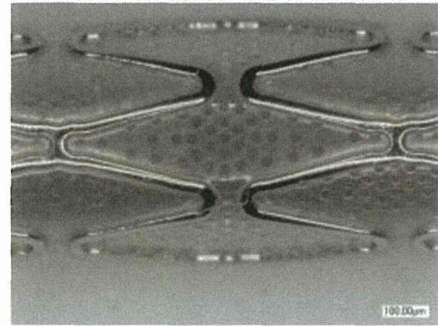
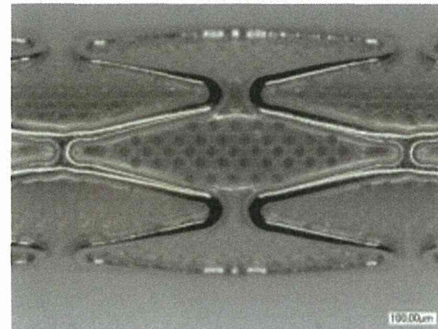
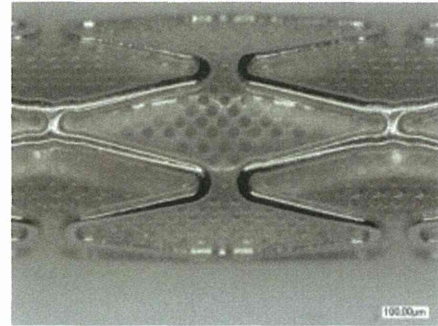
測定の結果、下記の条件をフィルムデザインの目標値とした。

1. 拡張後の孔面積の分布範囲：0.01~0.04 mm²
2. 開口率：40%付近に近づける

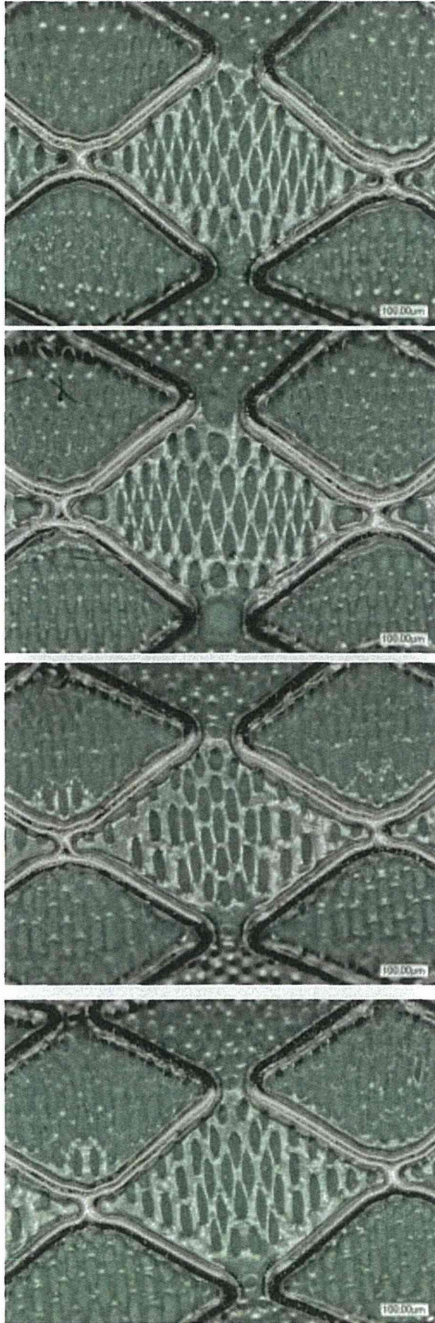
また、フィルムの孔開けデザインは、ステントのストラットを避けて開けると、ステント拡張時にステント上にかぶっているフィルムに開いた孔からフィルムが破損するといった現象も認められたことから、孔はストラットを避けて開けることとした。

「100 μm 穿孔パターン」、 「スリット穿孔パターン」、 「100 μm 穿孔パターン+中心部穿孔密度集中パターン(1)」、 「100 μm 穿孔パターン+中心部穿孔密度集中パターン(2)」の4パターン（右欄写真上から）のデザインを行い、先と同様に拡張後（次頁左欄）の孔面積と開口率の測定を行った。

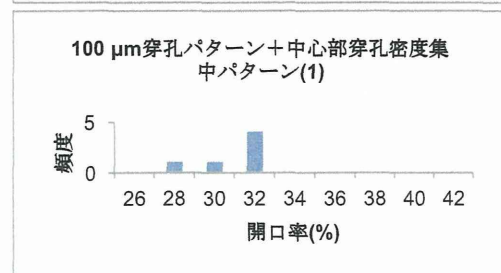
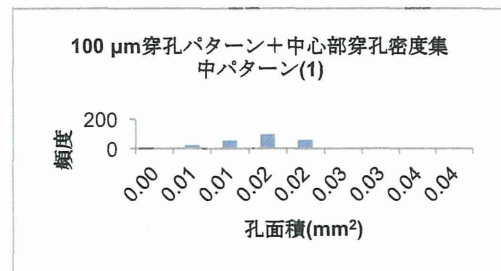
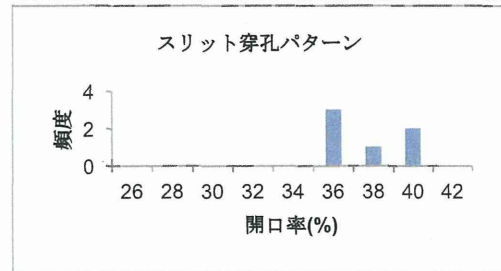
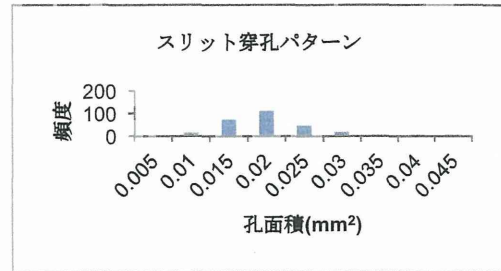
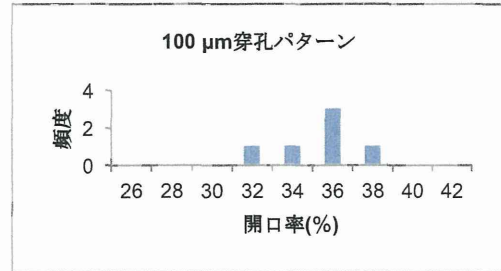
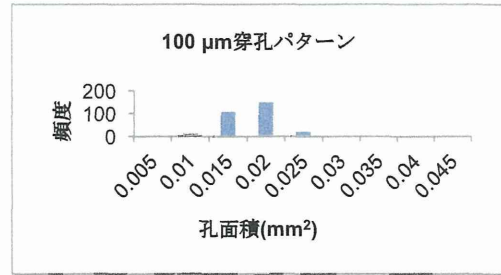
拡張後の孔面積の分布範囲については、いずれのパターンも 0.02 mm² 付近に収束し、開口率は「100 μm 穿孔パターン」、 「スリット穿孔パターン」については、36%付近に収束、「100 μm 穿孔パターン+中心部穿孔密度集中パターン」では32%付近に収束していた。孔面積の分布範囲の値は、全てのデザインにおいて目標値を満たしていた。また、開口率は「100 μm 穿孔パターン」、 「スリット穿孔パターン」が目標値に近い値となった。したがってこの2つのデザインに関して、拡張後の外観よりどちらのデザインが最適か検討をおこなった。顕微鏡画像から拡張後の孔の形状およびステント全体に対する孔の配置、均一性を観察したところ、「100 μm 穿孔パターン」が最もバランスが良く、均一性が認

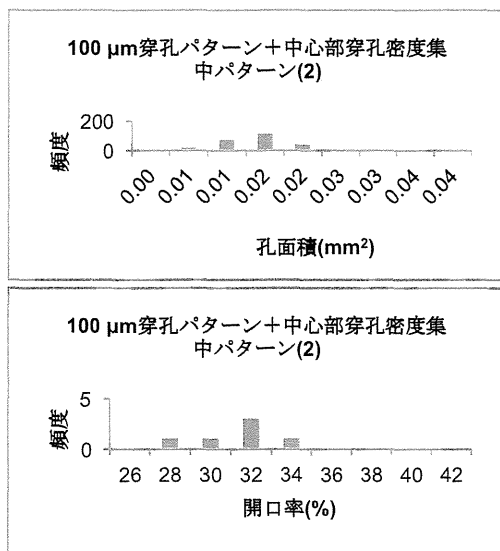


められることから、フィルムデザインは「100 μm 穿孔パターン」を採用することとした。



上から、「100 μm 穿孔パターン」, 「スリット穿孔パターン」, 「100 μm 穿孔パターン+中心部穿孔密度集中パターン(1)」, 「100 μm 穿孔パターン+中心部穿孔密度集中パターン(2)」の拡張後の孔形状





F. 研究発表
論文発表
該当なし

学会発表
該当なし

D. 結論

ステントデザインおよびカバーフィルムデザインの検討から、最終製品のプロトタイプとして、下記ステントを採用することとした。

今後、動物試験にてこれらのステントの性能および安全性の検証を行う

ステント拡張径	φ3.5	φ4.0	φ4.5	φ5.0
基チューブ径	2 mm	3 mm	3 mm	3 mm
ステントデザイン	6C2L	8C2L	8C2L	8C2L
カバーデザイン	100 μm 穿孔パ ターン	100 μm 穿孔パ ターン	100 μm 穿孔パ ターン	100 μm 穿孔パ ターン

E. 健康危険情報

特になし