

**脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(4)：  
ウサギ動脈瘤モデルの作製とカバードステントの塞栓効果**

研究分担者 西 正吾 札幌東徳州会病院脳神経外科部長  
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 室長

総頸動脈の内でのエラストマーゼのインキュベーションによって、10羽のウサギに動脈瘤を作製し、我々の開発中の多孔質カバードステントを留置した。術後1ヵ月、3ヵ月、12ヶ月後に動脈瘤の塞栓ならびに側枝の開存性を血管造影と組織で評価した。全ての観察期間で全ての動脈瘤は完全に塞栓された。鎖骨下動脈、上腕の-橈側動脈は狭窄無く全て開存した。本カバードステントは側枝の開存性を損なうことなく、動脈瘤のみを選択的に塞栓治療できるため頭蓋内動脈瘤の治療デバイスとして有用であると考えられた。

研究協力者 植田初江  
国立循環器病研究センター病理

#### A. 研究目的

脳動脈瘤のほとんどは分岐部で発生する。これまで様々なカバーステントが開発され、動脈瘤の早い閉塞効果を示してきた。しかし、人への応用に関してはアクセスの問題や小さな穿通枝の閉塞の危険性によって制限されてきた。

一方、我々の開発している多孔質フィルムカバードステントも同様に動脈瘤に対する高い塞栓効果を動物実験によって確認してきた。本カバードステントには経フィルムのな内膜形成促進を目的として、カバーフィルムに孔を多数設けている。本研究では、形成させた孔によって穿通枝の開存が可能かどうかを調べる目的で、分枝血管が周辺に多数存在するウサギ頸動脈において腕頭動脈からの起始部に実験的に動脈瘤を作製し、腕頭動脈へのカバードステントの留置による開存性の評価を血管造影ならびに組織学的に行った。

#### B. 研究方法

全ての実験は日本白色種ウサギで実施し、国立循環器病研究センターの承認を得て（プロトコルNo. 12010）、適切に行われた。

##### B-1. カバードステントの作製

ステントは、冠動脈用にバルーン拡張型ステント（MOMO：拡張径 3mm、長さ 18mm、開口率 86%、日本ステントテクノロジー）を用い、セグメント化ポリウレタン（ミラクトラン）で皮膜化させた（図1）。フィルムの厚さは約 30  $\mu\text{m}$  に調整した。フィルムには KrF エキシマレーザ装置（浜松ホトニクス）を用

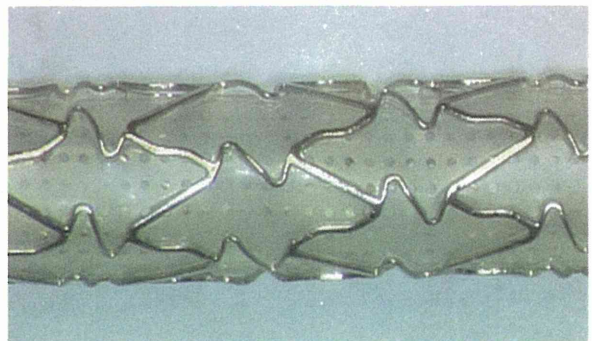


図1) Momo ベースのカバードステントの外観

いて多孔化した。孔径は 100  $\mu\text{m}$ 、孔間距離は 250  $\mu\text{m}$ 、開口率は 12.6%に設定した。

##### B-2. ウサギでの動脈瘤の作製

動脈瘤は従来法に従って、エラストマーゼインキュベーションによって右総頸動脈の起始部に作製した（図2～4）。

##### B-3. ステントの動脈瘤部への留置

動脈瘤の作製 2-4 週間後に、右大腿動脈を介して行われた。大腿動脈を露出させ、2.0 絹糸で遠位方向に連結した。塩酸パバベリンにて動脈を拡張させた後、4 Fr、10cm のシースを挿入した。4 Fr のカテーテルを 0.035 "ガイドワイヤーを用いて上腕の-橈側動脈に移動させた。DSA 血管造影で、上腕の動脈 - 橈側 (BCA)、鎖骨下動脈 (SA) と動脈瘤を認めた。ステントをマウントしたバルーンカテーテルをロードマップ下で BCA に誘導し、動脈瘤開口部においてステントを留置した。所定期間後に血

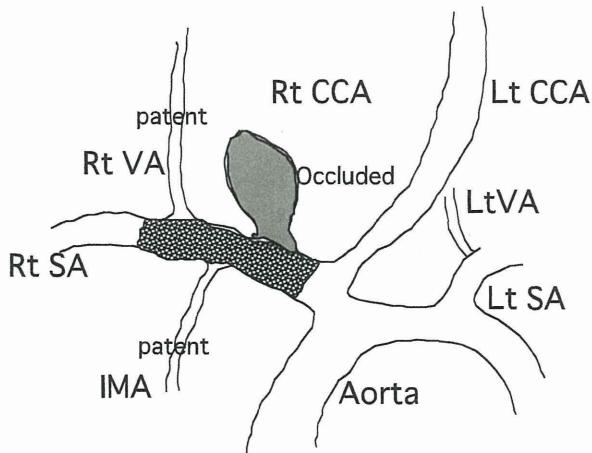


図 2) 作製した動脈瘤とステント留置位置

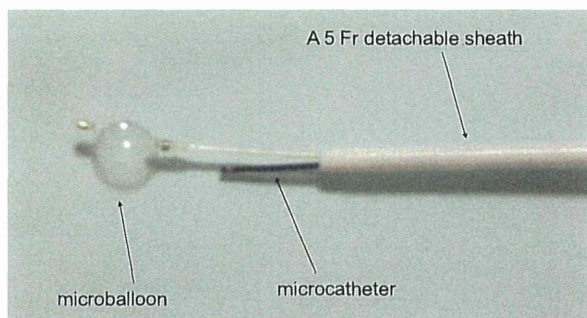


図 3) 動脈瘤の作製に使用したカテーテル類

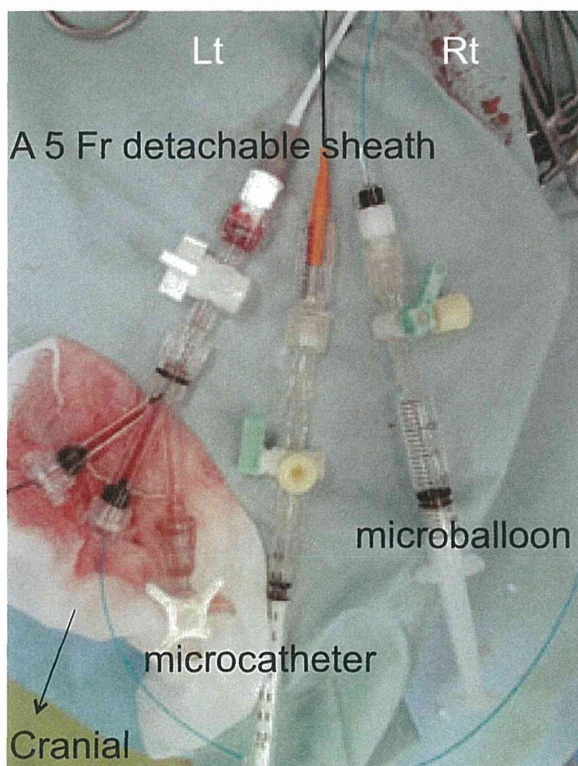


図 4) 動脈瘤作製システムの外観

管造影を行い、動脈瘤の塞栓ならびに分枝血管の開存性を調べた。また、一部の血管を摘出し、組織学的に評価した。

表 1) ステント留置期間と塞栓数、枝開存率

(Months)	(n)	(Aneurysm Occlusion)	(Branches Patency)
1M	4	4	all*
3M	3	3	all*
12M	3	2**	all*

\*:VA, IMA, costocervical artery, etc

\*\* :open in one, due to stent migration

## C. 研究結果

### C-1. 頸動脈瘤の作製

全ての動脈瘤は、体系的かつ簡単に作製することができた。しかし、大きさや形状にはばらつきがあった。

### C-2. ステントの留置

カバードステントはベアステントと同様に、大動脈を介して BCA と RT SA に容易に誘導でき動脈瘤のネック部で拡張することができた。カバードステントを留置した場合には瞬時に遅くとも数分後には動脈瘤内の血流の流入を阻止することができた(図 5)。全てのステント留置において全ての観察期間で親血管は狭窄無く開存していた。また、カバードステントを留置すると、全ての観察期間で動脈瘤は完全に塞栓された(表 1)。

### C-3. 分枝の開存性

作製した動脈瘤周辺には右椎骨動脈、内胸動脈、肋骨頸動脈やその他の小さな枝血管が存在した。ステント留置直後から観察期間終了まで全ての枝血管は開存しており、留置による流量の変化は認めなかった(図 5)。留置後にはカバーフィルムの周囲は内皮細胞で皮膜化された内膜組織で覆われ、カバー材は完全に血管内膜組織内に埋没され、露出部はなかった(図 6)。カバードステント留置は分枝血管に何ら影響を与えなかったと判断できる。

## D. 考察

本研究では、エアラスターゼを用いて作製したウサギの頸動脈瘤を使用して、我々が開発中のカバードステント留置による動脈瘤の塞栓ならびに分枝血管の開存性の評価を同時に行った。観察期間内の 12 ヶ月間において全ての動脈瘤は完全に塞栓され、分枝血管は完全に開存した。親血管の狭窄や閉塞は全く、ベアステントを留置した場合と同様な分枝血管への血流を示した。

実験的に作製した動脈瘤は、エラストマーゼの拡散によって内弾性板の分解が起こり、2 週間程で発生した。薄い血管壁構造を有するため、ヒトの脳動脈瘤と構造的、組織学的に類似している。本動脈瘤モデルは頭蓋内ステントの薬事申請における非臨床



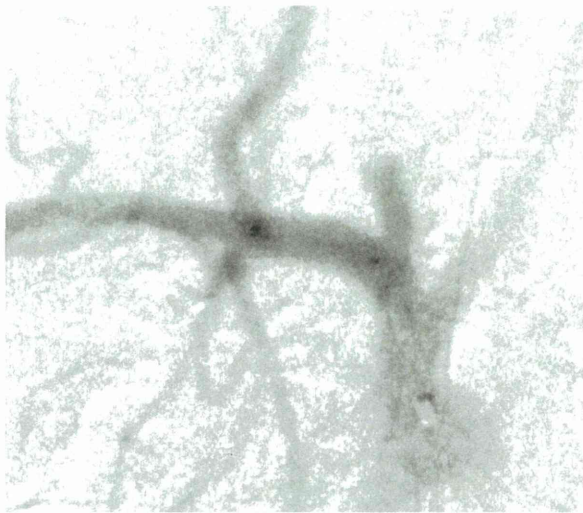


図5) 作製したウサギ動脈瘤モデルの血管造影 (上写真) とカバードステント留置直後の血管造影 (下写真)

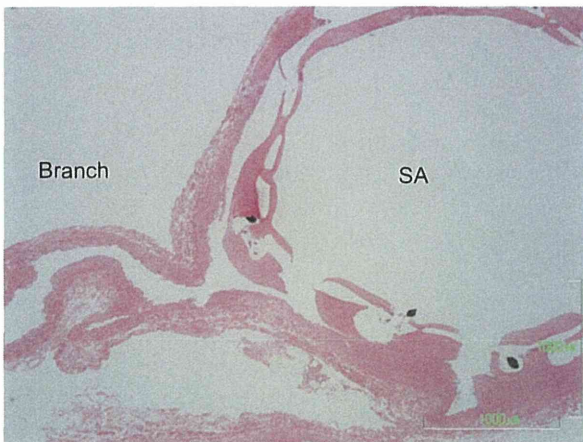


図6) 分枝血管部の組織

試験モデルとして用いられていることから本カバードステントの評価系として適切であると考えられる。

現在頭蓋内ステントとしてエンタープライズやニューロフォームなどの自己拡張型ステントが商品化されている。当初これらをプラットフォームと

して利用してカバードステントの作製を考えた。しかし、これらは極めて弱い拡張力のためカバーフィルムで皮膜化させることはできないと判断した。また、動脈瘤の開口部への位置決め容易さなどからもステントはバルーン拡張型を選択することとした。本研究では、冠動脈用のステントを用いているが、現在は頭蓋内への使用に特化した、柔軟性と拡張力を併せ持つステントストラットの設計を行っている。

従来のカバードステントのカバー材料として多くは人工血管の素材が用いられていたこともあり、留置によって分枝血管への血流を阻害することはほぼ常識であった。それを避けるために、開口部のみを部分的にカバーフィルムを取り付けるなどの工夫が報告され、動物実験において良い成績が示されている。しかし、様々に異なる臨床例に個々に対応することは現実的に不可能であり、位置合わせが非常に困難になることが予想される。一方、我々はカバーフィルムに孔を多数開けることで、分枝血管への血流を維持させようと考えた。動脈瘤の塞栓が主目的であるため、フィルムに孔を開けることが塞栓を妨げることになると考えるのは極めて自然だと思われる。しかし、我々の拍動流回路を用いた動脈瘤モデルにおいて、フィルムに孔を開けて、モデル瘤内への血流量を計測したところ、孔の密度にはほとんど影響しないことが分かった。10%の低い開口率でも60%の高い開口率でも瘤内への血流量は同程度に抑制した。実際本研究において、12.6%の開口率で作製した孔は拡張後に24.6%まで広がるが、全ての動脈瘤を完全に塞栓することが実証された。これまで常識と考えられていた、カバードステントでは分枝血管を開存させることができない、さらに孔が多いと動脈瘤の塞栓が阻害されることが本研究によって全て覆された。従って本研究は極めて有用な発明をもたらす画期的なブレイクスルー研究であると言える。

#### E. 結論

我々の開発中のカバードステントは、動脈瘤の即時閉塞と分枝血管の開存を獲得できる頭蓋内ステントとして極めて有望であると結論づけられる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

論文発表

学会発表

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

#### I. 実用新案登録

特になし

J. 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(5)：  
薄膜留置による瘤塞栓性能の評価と微細孔形状の最適化

研究分担者 田地川 勉 関西大学システム理工学部 専任講師  
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

我々は脳動脈瘤治療用の多孔薄膜カバードステントを開発している。本ステントは、ステント基材を直径数百ミクロンの円孔で多孔化されたポリウレタンフィルムで覆うことで、瘤への流入を阻止しながら、留置後の新生内膜の形成を制御することで、親血管の肥厚・狭窄を予防している。さらに多孔化することで、より早期の内膜化が期待できるが、塞栓性能が低下する恐れがある。そこで、多孔薄膜の最適化設計を目的として、脳動脈瘤と親血管、およびカバードステントの2次元モデルを作製し、それらを使った生体外模擬実験によって、薄膜にあげられた微細孔径や開口率が、動脈瘤内の血流に及ぼす影響を調べた結果、同じ開口率の多孔薄膜でも、開口径が小さいほど流れの抑止効果が大きいことが分かった。

研究協力者 中川 雄太, 紅林 芳嘉  
関西大学大学院 理工学研究科

### A. 研究目的

脳動脈瘤は、脳組織や神経に囲まれた血管に発生し、血管も動脈瘤も小さいことから、その治療が難しい血管疾患であり、破裂に至ると致死率が非常に高いため、その早期発見と早期治療が求められている。現在、治療法としては、動脈瘤のネック部を金属クリップで止める外科的治療や、カテーテルで動脈瘤内にコイル状のワイヤーを誘導し、ワイヤーを瘤内に留置することで、瘤内の血栓形成を促進して瘤内腔を塞ぐ血管内治療が行われている。しかし瘤が大きい場合や瘤の開口（ネック）部が広い場合、あるいは瘤が脳深部にある場合には、クリッピングできなかつたり、コイルが留置できなかつたりする場合があります。またコイルが留置できても十分に塞栓できない場合や後遺症を煩うリスクがあるなど、瘤破裂リスクと治療リスクを比較し、明らかに破裂のリスクが高まってから治療が行われているのが現状である。このため未破裂動脈瘤を、経過観察などすること無く、より低侵襲・簡便・確実に治療できるデバイスの開発が望まれている。

そこで本研究では、これら治療法に取って代わる新しい治療用デバイスとして図1に示すようなカバードステントの開発を行っている。先に述べた治療法と比べ、ステント留置法はカテーテル治療のためコイル塞栓術と同様に低侵襲で治療できる利点がある。本カバードステントの構造的特徴は、Ni-Ti製ステントストラットをポリウレタン製薄膜で覆い、瘤を塞栓する過程でステント内腔に血管壁内膜組織が形成されやすいよう、カバー薄膜を直径

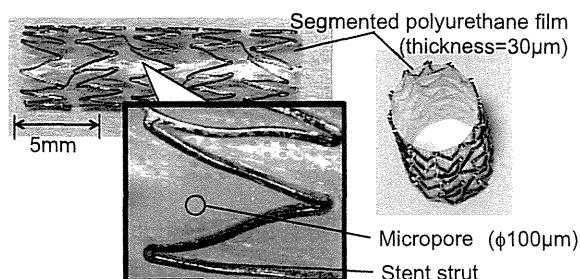


図1) 試作中の多孔薄膜カバードステント

数百ミクロンの円型孔によって多孔化されていることである。一般的なカバードステントを血管内に留置するとステント内腔面が内膜組織の形成によって肥厚しながら最終的に内腔が内膜化されていくが、小血管の場合内膜組織の形成の制御が難しく、肥厚しやすいため、内膜化完了前に閉塞に至る場合がある。そこで本ステントでは、カバー薄膜を多孔化することで血管内皮細胞が微細孔を通過して内腔面に移動できるようになるため、早期に内皮化を完了させることができ、過剰な肥厚を抑制できるという特徴を有している。

過去に行った動物実験で、微細孔の開口率を12.6%から23.6%に増加させることで、確実な動脈瘤塞栓能を維持しながら、内膜組織の形成による内膜肥厚を抑制し、内腔面を内皮化できた。さらに薄膜の開口率を増やすことで、より早期に内皮化できることが期待されるが、開口の増加によって動脈瘤内の血流が十分に抑制できず、塞栓性能が低下することが懸念される。

そこで本研究では、カバー薄膜に加工する微細孔の直径と開口率の最適化を目的として、円型孔の直径と開口率を系統的に変化させた微細多孔膜を作

製し、それを2次元動脈瘤モデルのネック部に設置し、生理的流れ条件下で瘤内流れの可視化を行うことで、その留置効果を定性的に調べた。また瘤内の流速分布をPIVによって計測し、流体力学に基づいてカバー薄膜の塞栓能を定量評価する試みを行い、得られた結果を使って、大きな開口を有しながら塞栓能も両立した微細孔の最適設計を提案したので報告する。

## B. 研究方法

本研究では、カバー薄膜の血流抑制効果による瘤塞栓能の定量評価と微細孔の設計最適化を目的としていることから、個体差の影響の大きい動物実験では無く、所望の条件を再現することで繰り返し実験可能で、かつ定量評価可能な生体外模擬実験を行った。生体外模擬実験を行う場合、生体内の全ての現象を生体外で再現しようとする、モデルの作製や計測・評価が難しくなったり、結果に一般性が無くなったりする恐れがある。そこで本研究では、動脈瘤内の血流動態を再現するために、流体力学理論と力学的相似則に基づいて、動脈瘤モデルの設計と実験条件の設定を行った。以下に、その詳細について説明する。

### B-1. 脳動脈瘤および親血管血流モデル

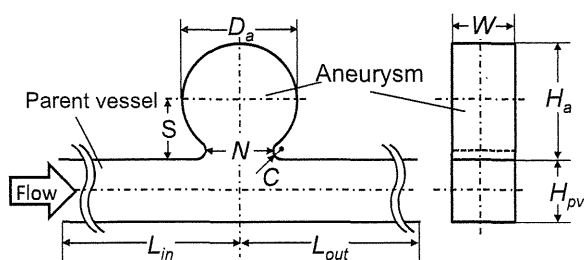
本研究では、本カバードステントが治療対象としている直径  $D=3\sim 6\text{mm}$  の脳動脈を留置対象の親血管と想定し実験条件の設定を行った。文献を参考に、これらの血管を流れる平均血流量を  $Q=0.1\sim 0.6\text{L/min}$ 、心拍数を  $60\sim 100\text{bpm}$  ( $f=1, 00\sim 1.67\text{Hz}$ )、血液の密度と粘度を  $\rho=1040\text{kg/m}^3$ 、 $\mu=4.62\text{mPa}\cdot\text{s}$  (動粘度  $\nu=4.44\text{mm}^2/\text{s}$ ) と設定した。対象となる親血管内流れの Reynolds 数 ( $Re$ ) と Womersley 数 ( $\alpha$ ) は、それぞれ

$$Re \equiv \frac{\bar{U}D}{\nu} = \frac{4Q}{\pi D\nu} \quad (1)$$

$$\alpha \equiv \frac{D}{2} \sqrt{\frac{2\pi f}{\nu}} \quad (2)$$

と定義した。ここで  $D$  は親血管直径、 $\bar{U}$  は親血管断面平均流速、 $\nu$  は血液の動粘性係数、 $f$  は拍動周波数である。上記設定条件を基に、これら無次元パラメータを計算するとそれぞれ、 $Re=170\sim 960$ 、 $\alpha=1.78\sim 4.61$  であった。これらのことから、親血管内の流れは層流であり、 $\alpha < 5$  であれば準定常流れと見なすことができることから、流れの力学的相似則に基づき親血管内の流れが同じ Reynolds 数の定常流れでほぼ相似できると考え、定常流れ条件下で親血管の Reynolds 数をパラメータとして実験することとした。

図2に実験で使用した脳動脈モデルを示す。血管モデルとしては、親血管の直径が  $D=5\text{mm}$ 、瘤が親血



管側壁に形成される囊状型 (side-wall) とした。

図2) 2次元脳動脈瘤モデル

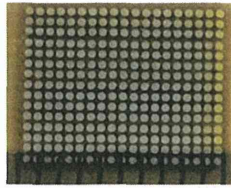
動脈瘤モデルは、瘤直径を親血管直径の2倍の  $D_a=10\text{mm}$  の球形ドーム型、瘤高さを  $H_a=9.1\text{mm}$ 、瘤ネック部直径 (ネック幅) を  $N=7.06\text{mm}$ 、親血管壁から動脈瘤最大直径までの高さを  $S=4.1\text{mm}$ 、ネック部のフィレット半径  $C$  を  $C=0.4\text{mm}$  とし、瘤深さとネック幅の比で表されるアスペクト比が  $AR=1.29$  と、治療の判断基準であるアスペクト比  $AR=1.5\sim 1.6$  をやや下回り、これまであまり積極的に治療されていない大きさに設定した。なお実際の動脈瘤と親血管は3次元的な形状を有しているが、これではモデル内流れが2次流れを伴う複雑な流れとなるため、本研究では親血管は直管とし、親血管と瘤はそれらを側面から投影した形を有する2次元モデルに簡単化した。ただし、2次元動脈瘤モデルおよび親血管モデル内で流れによって生じる圧力損失を実際の血管と一致させるため、親血管モデルの流路幅を  $W=5\text{mm}$ 、親血管と動脈瘤の奥行きを流路幅と同じ  $H=5\text{mm}$  とすることで、元の親血管と水力平均直径が一致するようにした。また、瘤モデル上流側の親血管長さは  $L_{in}=500\text{mm}$  直管とすることで流れを十分に発達させた状態で流入させると共に、瘤モデル下流側の親血管長さを  $L_{out}=200\text{mm}$  の直管とすることで下流側配管の影響が瘤内流れに及ばないようにした。

### B-2. カバードステントモデル

本研究で開発しているカバードステントは、Ni-Ti製のステントストラットをセグメント化ポリウレタンにディッピングすることで厚さ  $20\sim 30\text{mm}$  の薄膜を形成した後、KrFエキシマレーザーを使ったレーザー加工機によって薄膜を多数の微細円孔で穿孔することで多孔化している。ここでベアステントのストラット間の空隙ピッチは、微細孔直径と比べて十分に広いとため、本カバードステントを使った治療では流れの抑制効果のほとんどがカバー薄膜によると考えられることから、実験モデルではステントストラットを省略し、多孔薄膜モデルだけを2次元動脈瘤モデルネック部に設置することとした。

モデルに留置する多孔薄膜モデルとしては、実際にカバードステントが展開された時のカバー薄膜とほぼ同じ  $25\text{mm}$  の膜厚をもつポリイミドフィルムに、図3に示すように正方格子状に円型微細孔をエキシマレーザーによって穿孔することで多孔化した。なお、加工する微細孔の直径と開口率は、表1





$d=400\mu\text{m}$ ,  $\tilde{A}=60\%$   
Thickness:  $25\mu\text{m}$   
Material: Polyimide

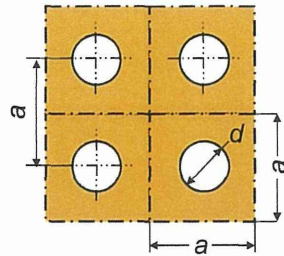


図3) カバー薄膜モデル

Table 1 Dimensions of fabricated micro-pore.

$d$ mm	100, 200, 300, 400, 500
$\tilde{A}$ %	23.6, 36, 48, 60

に示すように系統的に変化させた。なお、微細孔面積と多孔薄膜の開孔率 $\tilde{A}$ の関係は、

$$\tilde{A} = \frac{\pi d^2}{4a^2} \quad (3)$$

で表わされる。ここで、 $d$ は微細孔直径、 $a$ は正方形格子状に配置された微細孔のピッチ間距離である。

### B-3. 生体外模擬循環回路

生体外模擬実験用の循環回路の概略図を図4に示す。本回路は、タンクに貯められた模擬血液(45wt%グリセリン水溶液、密度 $\rho=1090\text{kg/m}^3$ 、動粘度 $\eta=4.0\text{mm}^2/\text{s}$ )を、遠心ポンプによって圧送し、バルブと流量計で流量を調整した後に、親血管モデルに流入させ、その後タンクに戻す閉ループ循環系とした。実験では、予め作動流体中に流れの可視化のための散乱粒子(二酸化ケイ素粉末、密度 $\rho=1950\text{kg/m}^3$ 、平均粒径 $d=20\text{nm}$ )を混入してあり、半導体レーザー(カトウ光研(株): PIV Laser G1000-YK, 532nm CW, 1.0W)を光源とした厚さ1mmのレーザーシートを照射することで、動脈瘤モデル内流れを高輝度化し、側方に設置した高速度カメラ((株)フォトロン: FastCam-Max 120KC, 1024×1024 pixel)で撮影した。得られた可視化画像を基に、動脈瘤内の流脈線画像の再構築や、相互相関法によるPIV(Intelligent Laser Applications GmbH: VidPIV 4.0)によって速度ベクトルを求めた。

## C. 研究結果と考察

### C-1. 動脈瘤モデル内のフローパターン

可視化実験結果の一例として、親血管のReynolds数が $Re=800$ で多孔薄膜モデルを設置していない場合と微細孔径 $d=400\mu\text{m}$ 、開孔率 $\tilde{A}=60\%$ の多孔薄膜モデルを設置しReynolds数を $Re=170\sim 950$ で変化させたときに可視化した瘤内ストロゴ画像を図5に表

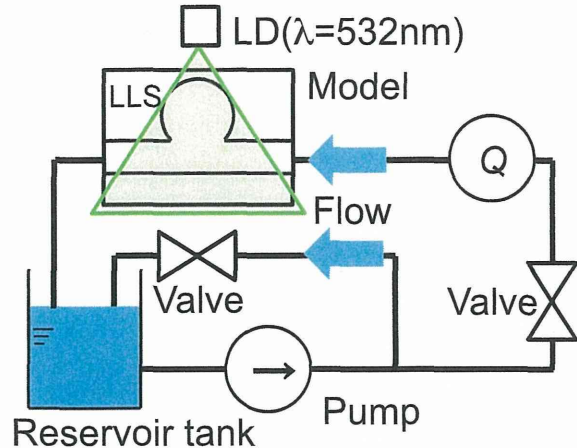


図4) 流れ系概略図

す。なお可視化画像中で、親血管の流れは左から右方向である。この結果から、薄膜を留置しなかった

場合や、留置しても流れの抑制効果が低い場合は、瘤内全域にわたる大きな旋回流が観察された。これは、瘤ネック部付近の流体が親血管内流れによって生じる流れの粘性せん断に誘起されて流動し、これが瘤壁面に沿って流れることで大きな循環流となったキャビティーフローの一種と考えられる。この流れの旋回速度は非常に速く、このような流れを主流せん断応力誘起型旋回流とした。一方、非常に小さな開口の多孔薄膜を留置した場合、主流せん断応力誘起型旋回流とは逆回転で、非常にゆっくりとした半円状の旋回流が観察できた。親血管には主流方向に壁面に働く粘性せん断応力による圧力損失が生じており、設置した多孔薄膜の各微細孔間でも非常に小さな圧力差が存在する。この圧力差が駆動力となり、非常にゆっくりとした円弧状の流れパターンを示したと考えられる。このような流れを摩擦圧力損失誘起型半旋回流とした。動脈瘤モデル内では、親血管のReynolds数や微細孔直径と薄膜の開孔率の違いによっては、これら2つの間の遷移状態もしくは2つが共存するようなフローパターンが観察された。過去の動物実験で、カバードステントの留置効果が確認された孔直径 $d=100\mu\text{m}$ 、開孔率 $\tilde{A}=23.6\%$ の多孔薄膜を留置したときに観察された瘤内フローパターンが、摩擦圧力損失誘起型であったことから、瘤内フローパターンによってステントの留置効果を定性的に予測できると考えられた。そこで、これらのフローパターンが発生する条件を開孔率と孔直径、Reynolds数でマッピングした結果を図6に示す。同じ多孔薄膜でも、Reynolds数が変化すると瘤内流れが遷移する場合があることが分かった。また、例えば開孔率が $\tilde{A}=60\%$ であっても微細孔径が $d=100\mu\text{m}$ の場合は、Reynolds数が変化しても発生したフローパターンは変わらなかったのに対して、 $d=500\mu\text{m}$ の場合は、3つ全てのパターンが現れており、同じ開孔率でも微細孔径が小さい方

が、Reynolds 数の変化の影響を受けにくいことが分かった。

では、親血管部での血流の運動エネルギー損失が大きい場合、破裂に至るとい報告があり、動脈瘤が

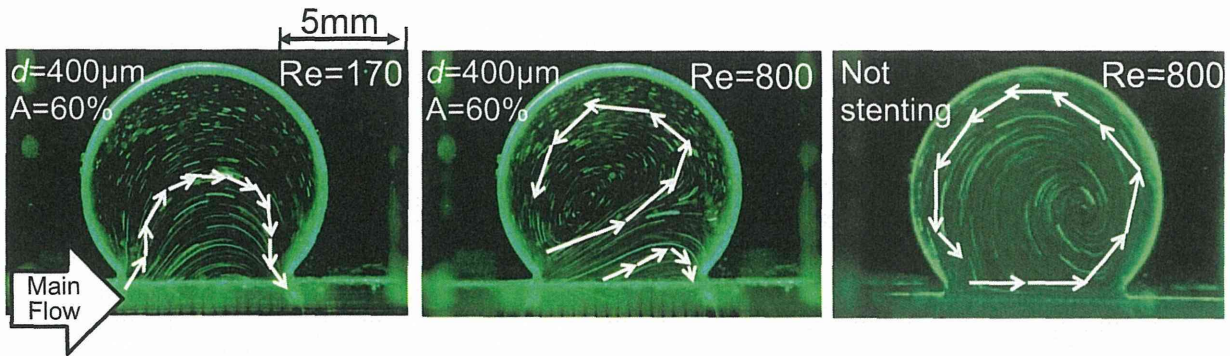


図 5) 多孔薄膜を留置された動脈瘤内で観察された流動様式

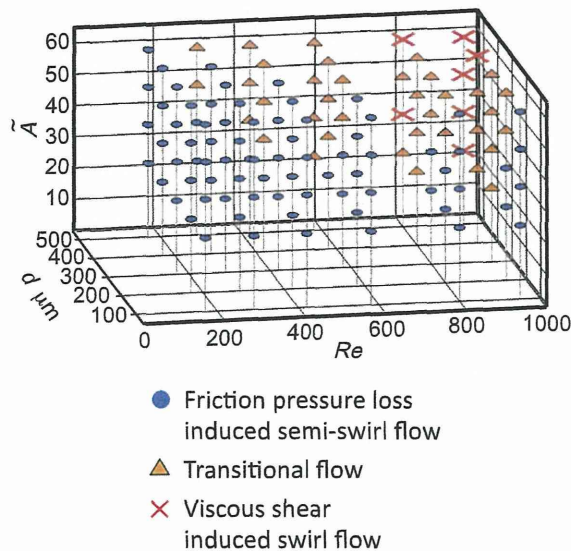


図 6) フローパターンマップ

### C-2. ステント留置効果の定量評価

薄膜の留置効果の定量評価を試みた。カバードステントでは、動脈瘤ネック部に多孔薄膜を留置することで、親血管から瘤内に流入する血流を遮断もしくは抑制し、瘤内流れをよどませることで、血栓を形成し塞栓することを狙っている。このため、塞栓能の定量評価には、血流の血栓形成に関する指標が必要となるが、現時点で血栓形成について、一定のしきい値を与える物理パラメータはまだ無い。そこで本研究では、瘤内血流が停滞することによって、血液が凝固・血栓化するための判断指標として、以下の3つの力学的パラメータを求めた。

#### 瘤内血流の運動エネルギー

特定の領域内の流動について、速度ベクトルの算術平均を計算することは、最も簡単な評価法であるが、瘤内流れのように回転流れの場合、逆流があると正しく評価できなくなる。また動脈瘤破裂の予測

存在することによって、親血管の主流のエネルギー散逸が大きいほど、瘤破裂に至る可能性が高いと考えられていることから、本研究では瘤内の単位体積あたりの血流が有する運動エネルギーを求めた。

#### 瘤内に現れた旋回流の循環

先に述べたように、動脈瘤内では旋回流が形成されており、多孔薄膜を留置することでその回転速度が遅くなっていたことから、その回転強さを表す指標として、瘤内の単位体積あたりの流れの循環を求めた。

#### 瘤内血流の平均せん断速度

血液中の血栓形成には、血液のせん断変形が重要な力学的刺激であり、その振る舞いは高せん断速度領域と低せん断速度領域とで異なっていることが知られている。本研究のように流れの停滞による血栓形成については、例えば遠心ポンプ型人工心臓の開発ではせん断速度が  $300\text{s}^{-1}$  以下になると血栓形成の危険性が高まると言われている。また、貝原らによる静脈血栓症発現機構に関する研究では、赤血球膜に存在するタンパク質であるエリスロエラスターゼ-IX (erythroelastase-IX, 以下 EE-IX) によって酵素による凝固第 IX 因子 (factor IX, 以下 F-IX) の活性化がトリガーとなって起こる血液凝固反応の存在が明らかにされており、EE-IX による F-IX の活性化は、せん断速度  $1\text{s}^{-1}$  以下のオーダーで起きると報告されている。そこで本研究では、血流停滞による血栓形成指標として、瘤内平均せん断速度を求めた。

具体的なデータ処理方法としては、可視化画像から瘤モデル内の速度分布を PIV により計測し、100 時刻の平均を取った動脈瘤内の速度ベクトル場から式(4)~(6)に従って、速度  $V$ 、せん断速度  $\dot{\gamma}$ 、渦度  $\zeta$  の各分布を求めた。

$$V = \sqrt{u^2 + v^2} \quad (4)$$

$$\dot{\gamma} = \frac{\partial v}{\partial x} + \frac{\partial u}{\partial y} \quad (5)$$



$$\zeta = \frac{\partial v}{\partial x} - \frac{\partial u}{\partial y} \quad (6)$$

栓が確認された開口率 $\tilde{A}=23.6\%$ , 孔径 $d=100\mu\text{m}$ の薄

なお実験は、過去の動物実験で動脈瘤の確実な塞

膜と、先の  
流動様式

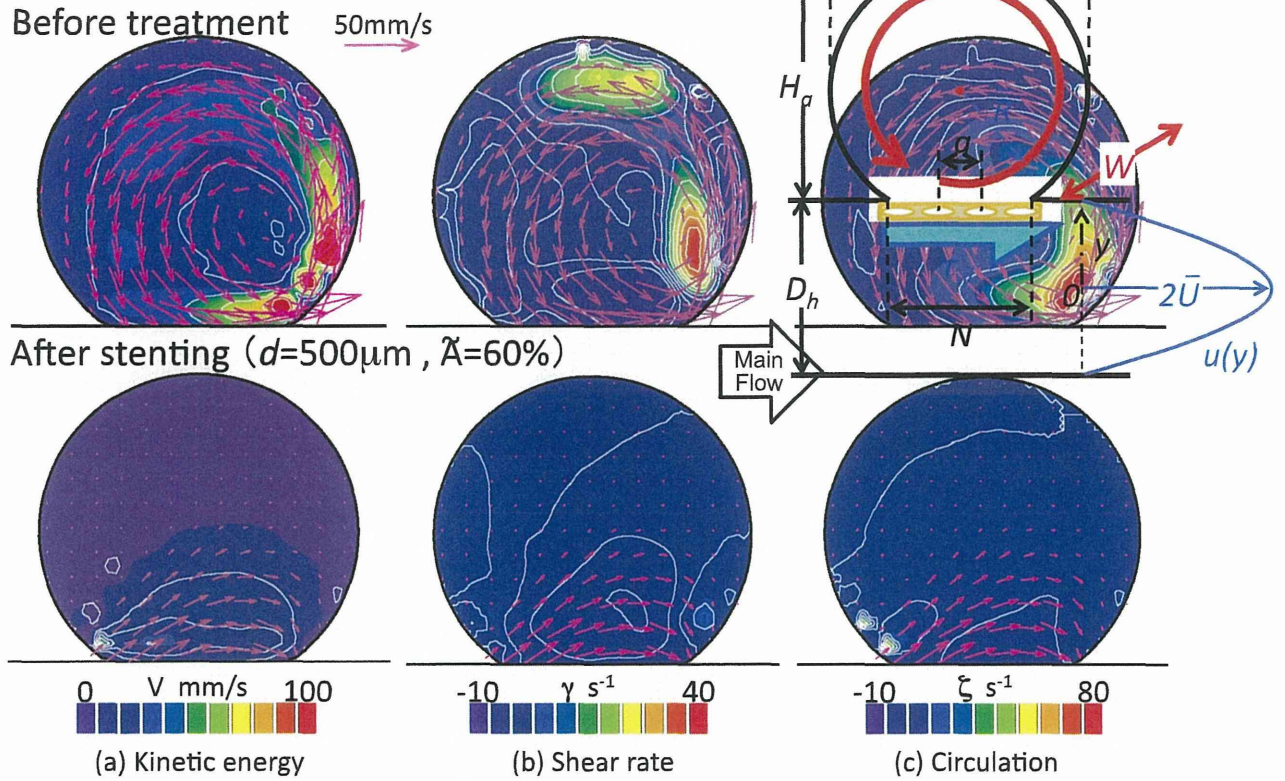


図7) 動脈瘤内の速度, せん断速度, 渦度分布

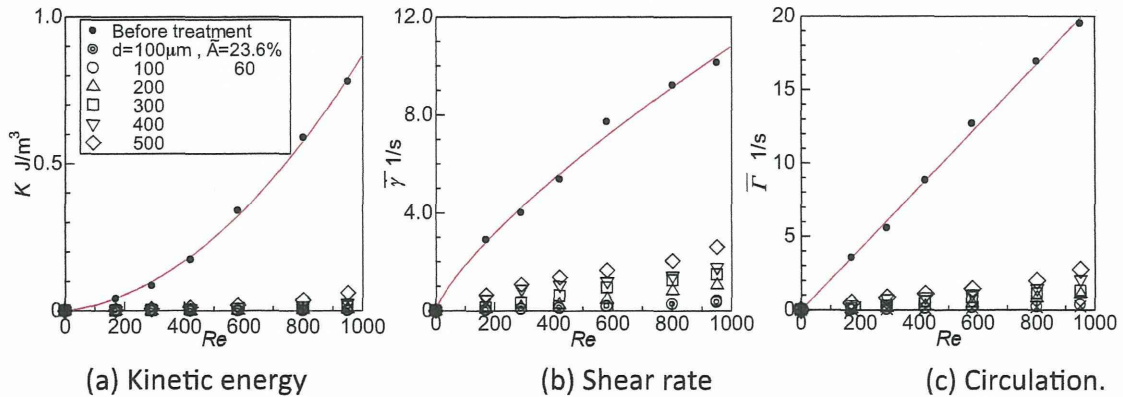


図8) 多孔薄膜の留置が瘤内の運動エネルギー, せん断速度, 循環に及ぼす影響

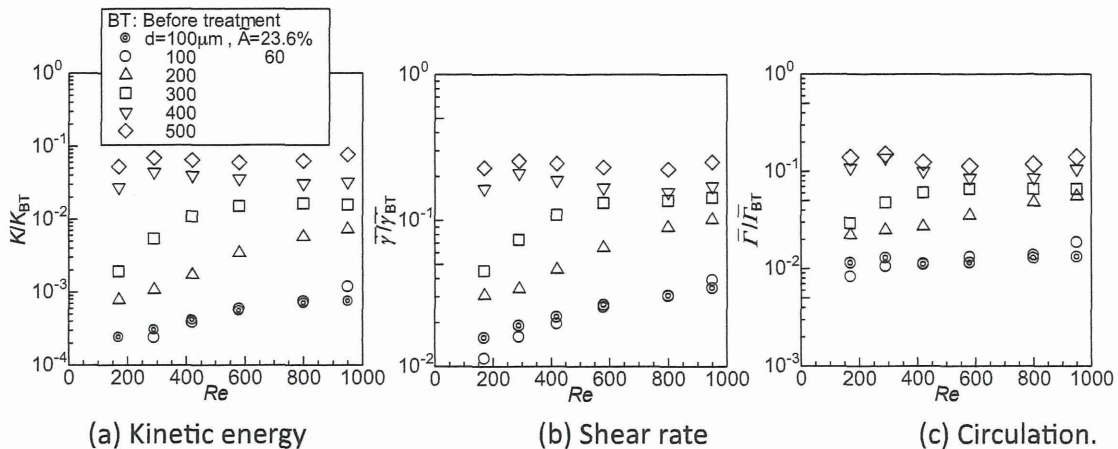


図9) 多孔薄膜の留置による各パラメータの正規化

の予測で最も大きい開口を有する開口率 $A=60\%$ 、孔径 $d=100\sim 500\mu\text{m}$ の薄膜に対して行った。

結果の一例として、図7に $Re=800$ における多孔薄膜留置前と開口率 $A=60\%$ 、孔径 $d=500\mu\text{m}$ の薄膜を留置した瘤モデルの速度ベクトルと速度、せん断速度、渦度の各分布図を示す。この結果から、多孔薄膜留置前には、瘤ネック部で瘤内血液が駆動されるため、親血管下流側ネック部近傍で流れが瘤壁に沿って急速に曲げられており、局所的に高い速度、せん断速度、渦度を示した。一方、留置後は、これらの力学パラメータの分布は親血管上流側ネック部付近で最も大きな値を示したが、明らかにこれらの値が小さくなっていった。このように、力学パラメータの分布傾向と指示値が、多孔薄膜留置前後で大きく変わっていることから、瘤内フローパターンによって、ある程度多孔薄膜の留置効果を予測できると考えられるが、より定量的に留置効果を評価するために、式(7)～(9)に示す定義に基づいて、瘤内の単位体積辺りの平均運動エネルギー $\bar{K}$ 、平均せん断速度 $\bar{\dot{\gamma}}$ 、循環 $\bar{\Gamma}$ を求めた。

$$\bar{K} = \frac{\int_{A_{an}} \frac{1}{2} \rho V^2 W dA}{\int_{A_{an}} W dA} = \frac{\int_{A_{an}} \frac{1}{2} \rho V^2 dA}{\int_{A_{an}} dA} \quad (7)$$

$$\bar{\dot{\gamma}} = \frac{\int_{A_{an}} |\dot{\gamma}| W dA}{\int_{A_{an}} W dA} = \frac{\int_{A_{an}} |\dot{\gamma}| dA}{\int_{A_{an}} dA} \quad (8)$$

$$\bar{\Gamma} = \bar{\xi} = \frac{\int_{A_{an}} |\xi| W dA}{\int_{A_{an}} W dA} = \frac{\int_{A_{an}} |\xi| dA}{\int_{A_{an}} dA} \quad (9)$$

これらの定義を基に各実験条件の力学パラメータを求めた結果を図8に示す。また、多孔薄膜留置の効果を考察するため、多孔薄膜の留置前後の比を取った結果を図9に示す。

その結果、孔径や開口率に関わらず薄膜の留置によって、これら力学量は大幅に抑制でき、薄膜留置前と比べ運動エネルギーが7%以下、血栓形成指標であるせん断速度は20%以下に抑制できた。特に孔径 $100\mu\text{m}$ の薄膜については、過去の動物実験で瘤閉塞の治療効果が確認できていた開口率23.6%よりも大きく開口させた開口率60%の薄膜でも、その流れ抑制効果はほとんど変わらないことが分かった。ここで、貝原らによる静脈血栓形成に関するせん断速度の閾値 $1\text{s}^{-1}$ を、ステント留置後の塞栓可能な必要条件とすると、想定した Reynolds 数範囲では孔径 $200\mu\text{m}$ 以下の微細孔であれば開口率60%でも十分に瘤の塞栓が期待されることが示唆された。

図10) 動脈瘤内血流が旋回流れとなるメカニズムの概念図

### C-3. 瘤内フローパターンと塞栓性能の予測

図6で示したように、開口率が同じにも関わらず、孔直径が異なると瘤内フローパターンが異なる場合があったこと、また図5で示したように多孔薄膜留置後は、微細孔の開孔を介して親血管の壁面に作用する壁ずり応力による粘性力が瘤内の血液を駆動していると考えられたことから、多孔薄膜を留置することによって瘤内の血液を駆動する力の大きさについて考察し、そこから瘤内流れの予測を試みた。

本実験での親血管流れの Reynolds 数は $Re < 2000$ であることから、親血管の血流は十分に発達した層流であると仮定する。ここで、実験では親血管モデルの断面形状は正方形断面としているために、正方形断面の1辺の長さを直径とする円管と水力平均直径が同じであり、単位長さ当たりの圧力損失が等価であるため、断面形状の違いが流速分布などに及ぼす影響は無視する。図10に示すように親血管の管軸を通る縦断面における親血管内流速分布 $u$ は、血管中心軸を原点とする半径外側方向への座標を $y$ 、管中心から血管壁までの距離を $y_0 (=D_h/2)$ 、断面内平均流速を $\bar{U}$ とすると Hagen-Poiseuille の式として式(10)で表される。

$$u = 2\bar{U} \left( 1 - \left( \frac{y}{y_0} \right)^2 \right) = 2\bar{U} \left( 1 - \left( \frac{2y}{D_h} \right)^2 \right) \quad (10)$$

親血管壁面における壁面せん断応力の大きさは、Newton の粘性法則から、壁面における速度勾配と粘性係数の積として式(11)と書くことができる。

$$\tau_w = \left. \mu \frac{du}{dy} \right|_{y=y_0} = \frac{8\mu\bar{U}}{D_h} \quad (11)$$

血管壁に動脈瘤の開口などが無ければ、この粘性せん断応力が血管内腔面に均一に作用し、親血管内での圧力損失と釣り合うことになるが、血管壁に瘤ネック部が存在すると、親血管と瘤内の圧力差によって血流が直接瘤内に流れ込んだり、ネック部でのせん断流れの影響によって瘤内の血液が駆動されることとなる。そこで瘤ネック部に多孔薄膜を留置することによって、親血管から瘤内に直接流れ込む血流を遮断できると仮定すると、薄膜表面には、本来血管壁に作用するはずの粘性せん断応力が作用することになるが、微細孔部はその開口を介してせん断応力が瘤内に伝わるため、このせん断応力によって流体が駆動されると考えられる。多孔薄膜の1つの微細孔当たりに瘤内に伝達される粘性せん断応力による力(以下、粘性力)は、



$$F_{\tau} = \tau_w A_p = \frac{\pi d^2}{4} \tau_w \quad (12)$$

となる。瘤ネック部には開口率 $\tilde{A}$ （開口ピッチ $a$ ）に応じて、親血管主流方向に $n$ 個

$$n = \frac{N}{a} = \frac{N}{\sqrt{\frac{4\tilde{A}}{\pi d^2}}} \quad (13)$$

の微細孔が列ぶことになる。よって、親血管の血流が瘤ネック部を通過するときに、微細孔を介して伝わる瘤内の流体を駆動する粘性力は、親血管壁に作用する壁面せん断応力と微細孔の数に比例する。

$$F_{PV} = nF_{\tau} = n \frac{\pi d^2}{4} \tau_w \quad (14)$$

実際には、この力によって瘤内の血液が旋回運動することから、その旋回半径を $\bar{R}$ と置くと、旋回運動のために使われる駆動トルクは、

$$T_{PV} = F_{PV} \bar{R} = n \tau_w \frac{\pi d^2}{4} \bar{R} \quad (15)$$

と表すことができる。ここで本研究の動脈瘤モデルは奥行き $W$ の円柱形状であり、その内部を旋回する流体塊も旋回半径 $\bar{R}$ で旋回していると考え、その慣性モーメント $I_A$ は、

$$I_A = \rho \int r^2 dV = 2\rho\pi W \int_0^{\bar{R}} r^3 dr = \frac{1}{2} \rho\pi \bar{R}^4 W \quad (16)$$

で与えられる。瘤の内壁での粘性抵抗などによるエネルギー散逸を無視すると、角運動保存則より旋回流の角加速度 $\alpha$ は、駆動力となる親血管血流によるトルクと旋回する流体塊の慣性モーメントの比で求めることができる。

$$\alpha = \frac{d\omega}{dt} \equiv \frac{T_{PV}}{I_A} = \frac{n}{2\rho W \bar{R}} \tau_w \frac{d^2}{\bar{R}^2} \quad (17)$$

動脈瘤内の血流の旋回半径は流動状態によって変わるが、ここでは瘤内全域で流体塊が旋回運動するせん断応力誘起型旋回流を仮定し、瘤最大深さ $H_a$

と瘤最大直径 $D_a$ の算術平均を動脈瘤内腔平均半径 $\bar{R}$

$$2\bar{R} = \frac{D_a + H_a}{2} = \frac{D_a}{2} \left( 1 + \frac{H_a}{D_a} \right) = \quad (18)$$

$$\frac{D_a}{2} \left( 1 + \frac{H_a}{N D_a} \right) = \frac{D_a}{2} (1 + AR \cdot BF)$$

と定義し、これを旋回半径とすると、式(17)は次のように表すことができる。

$$\therefore \frac{T_{PV}}{I_A} = \frac{32n}{\rho W D_a (1 + AR \cdot BF)^3} \tau_w \frac{d^2}{D_a^2} \quad (19)$$

なお、ここで動脈瘤の赤道面直径とネック幅の比は、動脈瘤形状パラメータの一つである

$$BF = \frac{N}{D_a} \quad (20)$$

ボトルネック係数 (Bottleneck factor) である。

ここでは、エネルギー散逸を無視したが、(19)式に示す粘性力による駆動トルクと瘤内血流の慣性モーメントの比が大きいくほど、瘤内の旋回流が強いことを意味することから、この値を使って瘤内流動様式を整理した。

図11に本研究で提案する粘性力によるトルクと瘤内血流の慣性モーメントの比と瘤の塞栓指標として求めた瘤内平均運動エネルギーおよび平均せん断速度の関係を示す。なお図中において、各プロットは実際に観察された瘤内流れの流動パターンを、プロットの色は微細孔の開孔径を、さらに3本の直線は観察された3つの流動様式のプロットに対してそれぞれ最小二乗法によって得られた近似曲線を示している。なお、主流せん断応力誘起型旋回流のデータについては、運動エネルギーとせん断速度共に、非常に大きな値を示しており、ほぼ全てのデータがグラフの枠外にはみ出しているため、近似曲線がほぼ垂直に立っていることに注意されたい。この結果から、本研究で提案する粘性力によるトルクと瘤内血流の慣性モーメントの比は、流れの運動エネルギーと瘤内のせん断速度の増加に伴い、いずれも片対数グラフ上で単調に増加する傾向にあったが、流動パターンが変化するとその変化率が

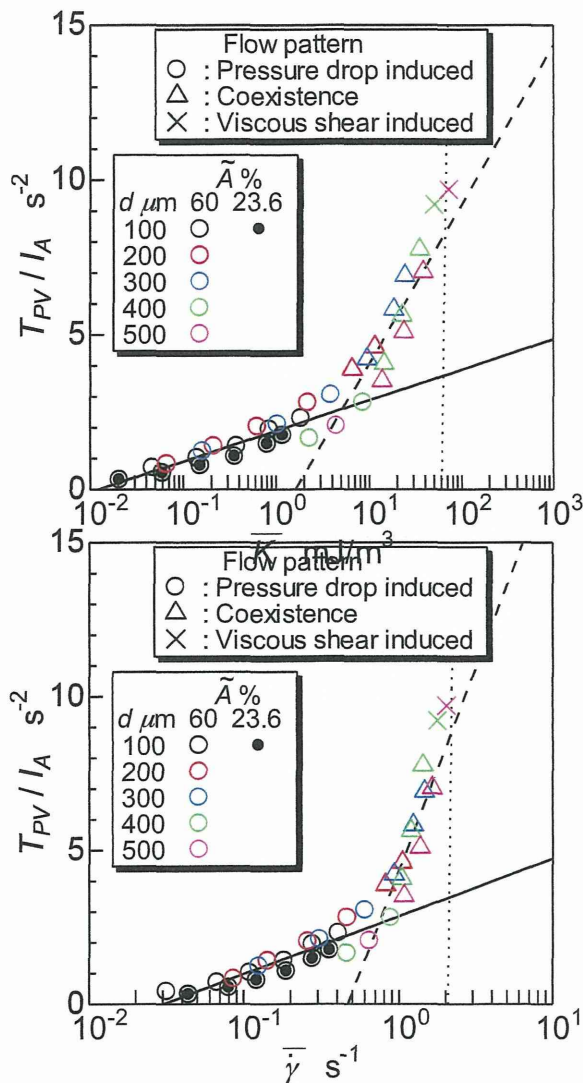


図 11) 微細孔を介して伝わる親血管管壁近傍のせん断流れによる粘性せん断力と瘤塞栓指標の関係

急激に変化することが分かった。このことは、瘤内の流れを駆動する親血管の粘性力と瘤内の流動状態が強い相関を示すことを意味しており、このことから、今回提案した粘性力によるトルクと瘤内血流の慣性モーメントの比を使うことによって、多孔薄膜の留置効果を予測できると考えられる。また、先に述べた静脈性血栓症の発症の閾値となるせん断速度  $1\text{ s}^{-1}$  に注目すると、摩擦圧力損失誘起型半旋回流ではこの閾値を超えることが無く、塞栓治療するためには圧力損失誘起型の流動にすることが必要であることが予測された。

次に、今回実験によって流動パターンを確認した多孔薄膜の孔直径と開口率、および親血管の Reynolds 数が、粘性力によるトルクと瘤内血流の慣性モーメントの比に及ぼす影響を求めた結果を図 12 に示す。これらの図は、動脈瘤ネック部に留置する多孔薄膜の開口率毎にグラフを描いており、横軸に親血管流れの Reynolds 数を、縦軸に微細孔直径を、カラーコンターが粘性力によるトルクと瘤内

血流の慣性モーメントの比を、さらに図中のプロットが生体外模擬実験で観察された流動パターンを表している。

この結果から、粘性力によるトルクと瘤内血液の慣性モーメントの比は、親血管の Reynolds 数と多孔薄膜の孔直径と開口率が大きいほど高い値を示した。また、実際に観察された瘤内の流動パターンの境界線と粘性力によるトルクと瘤内血流の慣性モーメントの比の等高線のプロファイルは、開口率を固定すると孔直径と Reynolds 数を漸近線とする双曲線状であることが分かる。仮に各流動様式への遷移の閾値を  $3.75\text{ s}^{-2}$  および  $8.75\text{ s}^{-2}$  とすると、実際に観察された流動様式の境界とほぼ一致していた。過去に行った動物実験では、微細孔径が  $100\mu\text{m}$ 、開口率が  $12.6\%$  と  $23.6\%$  において、確実に動脈瘤を塞栓できていたことや、図 11 に示したように本指標と瘤内のせん断速度の関係が線形関係にあったことから、本指標を元にするだけで、塞栓性能が予測できる可能性がある。ただし実際の脳動脈瘤では、親血管は曲がりやを有する 3 次元形状であることから、その血流動態も 2 次流れを伴う複雑なものと予想される。本研究のモデルでは、親血管壁に作用する粘性せん断応力だけを考慮していることから、2 次流れに伴い直接瘤内に入る流れに対する抑止効果は、別途予測する必要がある。

以上のことから、多孔薄膜を瘤ネック部に留置することで動脈瘤の塞栓を行う場合は、今回想定した  $Re < 1000$  の親血管においては、開口率  $\tilde{A} = 60\%$  の薄膜で、塞栓が期待できる孔直径は  $100\mu\text{m}$  以下、 $Re < 700$  では  $200\mu\text{m}$  以下であることが示唆された。また、駆動力の算出から予測された流動様式では、瘤が小さいほど旋回流が速くなることが示唆された。これは、小さな動脈瘤に対しては、大きな瘤と比べてステント留置効果が低減することを意味しており、個々の動脈瘤の形状パラメータを元に最適な微細孔を持つステントを選択する必要性が示唆された。今後、動物実験によってこれらの塞栓効果や動脈瘤の大きさが塞栓能に及ぼす影響について確認する予定である。また実際の脳動脈瘤では、親血管の血流は十分に発達した軸対称放物面状の速度分布では無く、親血管の曲がりや分岐の影響による 2 次流れ成分を有しており、その影響で親血管から直接瘤内に血流が入り込むことが予想され、今回の実験や論理モデルのような完全な嚢状型の動脈瘤よりも、より血流を停滞させにくいと考えられることから、その影響を考慮した実験および瘤内流れの予測が今後必要である。



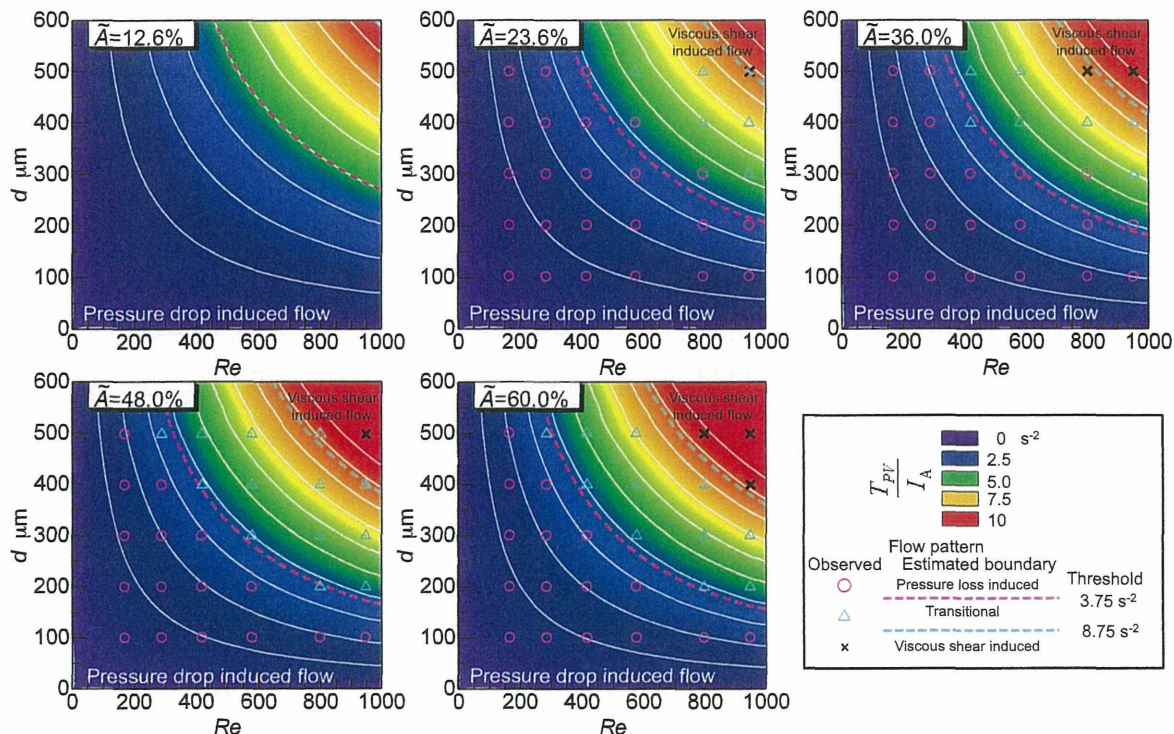


図 12) 動脈瘤内の速度，せん断速度，渦度分布

#### D. 結論

囊状動脈瘤の2次元モデルを使用した生体外模擬実験によって，カバードステントの多孔薄膜の塞栓性能の定量評価を行ったところ，薄膜留置によって瘤内流れを大幅に抑制できることが確認できた．また，従来と比べ約2.5倍の開孔率を持つ開孔率60%の多孔薄膜についても，孔径を300 $\mu\text{m}$ 以下にするこ

とで，薄膜留置前と比べ瘤内流れの運動エネルギーを1/100以下，血栓形成指標であるせん断速度を1/10以下に抑制できた．また，同じ開孔率でも，微細孔径が小さい方が，流れの抑制効果が大きく，親血管のReynolds数が変化しても，瘤内の流動様式が変化しにくいことが分かった．さらに，親血管内の血流によって発生する粘性力によるトルクが，動脈瘤内の血液を駆動していると仮定し，駆動トルクと動脈瘤内の血流の慣性モーメントの比を求めた結果，この値の大きさによって実際に観察された瘤内の流動パターンや瘤内の流れの運動エネルギーやせん断速度の比と相関があり，この値をつかって流動様式を予測できる可能性があることが分かった．この結果を使うと，動脈瘤の塞栓を期待できる孔直径は，開孔率が60%の場合，Reynolds数が1,000以下の親血管においては100 $\mu\text{m}$ 以下，Reynolds数が700以下においては200 $\mu\text{m}$ 以下であることが示唆された．また，動脈瘤の大きさや形によって，動脈瘤を塞栓可能な多孔薄膜形状が異なる可能性があり，これらの影響について考慮した設計指標の確立が必要と考えられる．

#### E. 健康危険情報

特になし

#### F. 研究発表

##### 論文発表

田地川勉，中川雄太，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（薄膜留置による瘤塞栓性能の評価と微細孔形状の最適化）日本機械学会論文集 B編，採択

##### 学会発表

- 1) 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)．
- 2) 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），日本機械学会流体力学部門講演会，No.12-40，p.293-294．
- 3) 紅林芳嘉，田地川勉，板東潔，西正吾，中山泰秀，頭頸部動脈瘤治療のための多孔薄膜カバードステントに関する生体外模擬実験；孔径・開孔率が瘤内流れに及ぼす影響，第50回日本人工臓器学会大会，人工臓器，41(2)，p.51，(2012)．
- 4) 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).

5) 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.

脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(6)：  
ヒトへのステント留置後の病理学的検討

研究分担者 植田初江 国立循環器病研究センター 病理部 部長

血管内に留置するステントは、polymer による表面加工または polymer のカバードステントとすることでそこに薬物を混入させ、また徐放できるようになった。しかし、ヒト剖検例の検討では polymer やステント周囲に炎症反応を認めることが高頻度にみられ、polymer 素材の選択の重要性が剖検例によりあらためて示唆された。

### A. 研究目的

ステント留置後の冠動脈再狭窄は薬物塗布ステント (drug eluting stent, DES) の導入後、その頻度は激減したものの、完全には解決できない重要な問題である。再狭窄の原因は bare metal stent, BMS 時代には新生内膜肥厚が主要素とされてきたが、DES 時代は stent 留置後の血管には何が起きているのか摘出標本でしか検討できない。

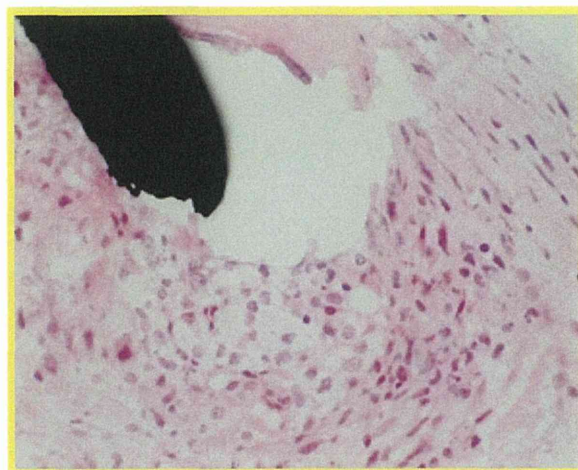
ステント留置症例の剖検例における冠動脈病理所見を検討し、ステント周囲の炎症性病変について検討した。

### B. 研究方法

BMS16 例と DES (第 1 世代の Sirolimus eluting stent (SES) 7 例, 第 2 世代の Everolimus eluting stent (EES) 1 例) について、ステント留置症例の国立循環器病研究センター剖検例および 2 例の他院コンサルテーションにおける冠動脈病理所見を検討した。また、その基礎となる動脈硬化病変の特徴を観察し、ステント内新生内膜肥厚と本来の基礎動脈硬化病変の粥腫量との関係を検討した。

### C. 研究結果

1. BMS 後再狭窄では新生内膜肥厚が主因であり、その新生内膜肥厚は冠動脈の基礎病変である粥腫の大きさと相関を認めた。
2. 粥腫は偏在性でコレステロールの豊富なコアが大きいほど、かつ、fibrous cap が薄いほど再狭窄を来たしやすい傾向を示した。
3. BMS 非再狭窄例では内皮化が早期からみられ、新生内膜の硝子化による安定化が留置 6 ヶ月以降で明らかであった。
4. SES 例の新生内膜は BMS に比べ、細胞成分に乏しく粘液腫様で、肥厚度も軽度で内皮化も遅い傾向がみられた。
5. SES の新生内膜の硝子化 (安定化) が同じ時期の BMS より遅く、遠隔期にもステント周囲の血栓が器質化されず、残存している症例がみられた。
6. 異物巨細胞の出現頻度は両者で差がなかったが、



SES 例に好酸球細胞浸潤を認める頻度が多かった。

#### 【図】

長期的には SES 例でも BMS 同様の新生内膜による再狭窄を示した症例を経験した。

7. 遠隔期において新生内膜に粥腫形成を来す例は SES に認められた。EES については SES より好酸球浸潤が少ない傾向がみられた。

### D. 考察および結論

DES ではこれまで stent 素材の金属に polymer で coating し、その polymer 中に薬剤を混ぜて徐放していたが、polymer に対してアレルギー反応が比較的高頻度で認められることが最近解ってきた。ヒト剖検例でも第 1 世代でその事が確認された。第 2 世代の DES では刺激性の少ない polymer が使用されるなど、その点が改善されてきたと言われているが、今後症例を増やすことで検証していきたい。本研究の covered stent の polymer についても低刺激性の素材が重要であると思われる。

### F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 論文発表

- 1) 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;16(1):59-65.
- 2) 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. [Epub ahead of print]

## 学会発表

- 1) 植田初江: ステンント留置後の血管治癒反応を診る (病理からみた DES 留置後変化), 第 77 回日本循環器学会学術集会 (トピックス), 2013, 横浜

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## I. 実用新案登録

該当なし

## J. その他

該当なし



## 脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(7)： 新規カバー材料の設計と評価

研究分担者 中山教好 (独)産業技術総合研究所健康工学研究部門 主任研究員  
中山泰秀 (独)国立循環器病研究センター研究所 医工学材料研究 室長

新規血管内治療デバイスとしてのカバードステントの高分子カバー材料の合成と評価を行った。0.1MPa というきわめて小さい応力で 1000%以上の伸びを示す生分解性ポリウレタンウレアや、非酵素的な加水分解を容易に受けるポリウレタンウレア、またその主要成分であるポリエステル親水性のバリエーションについて研究した。新規なアミド系生分解性コポリマーを合成し、その生分解性について明らかにした。これらの成果は、親水性を制御でき、柔軟な伸びを示すにもかかわらず血管内圧に負けない強度を持つ生分解エラストマーを実現するための個別の要素技術をして重要である。

### A. 研究目的

頭蓋内の脳動脈瘤ならびに心血管の再狭窄心血管の治療を目的とする新規な低侵襲血管内治療デバイスとしてのカバードステントの開発において、高い塞栓効果と内膜化の促進による治療効果の実現を目指している。そうした中で、ステントの頭蓋内深部への誘導化と生分解化をめざして、新規高分子カバー材料の研究を行う。求められる物性としては、小さな応力で十分な伸びを示すこと、生分解性を有すること、親水性の制御等が挙げられ、血管内圧に負けない強度を持つエラストマー様の材料を開発する。

### B. 研究方法

新規な生分解性材料として以下の材料を合成し、評価した。

- 1) ポリ乳酸 (PLA) もしくはポリカプロラクトン (PCL) ベースのポリウレタンウレア：分子量 10 万以上のポリ乳酸をエチレングリコールなどのグリコール化合物でソルボルシスし、低分子量ポリ乳酸ジオールを調製し、これにアミノ酸由来ジイソシアネートを重付加させ、さらにメチル側鎖を持つジアミンで鎖延長し、分子量 1 万以上のウレタンウレアを合成した。
- 2) PLA 系ブロックコポリマー：分子量 10 万以上のポリ乳酸と PEG を熔融状態で高分子鎖間エステル交換反応により、ブロック性のコポリエステルエーテルを合成した。
- 3) 生分解性ナイロンを含むコポリエステルアミド：2-ピロリドン (PRN) と  $\epsilon$ -カプロラクトン (CL) を混合し、*n*-ブチルリチウムを開始剤として無溶媒開環重合し、合成した。

合成した材料は、NMR, IR, GPC によりキャラクター化し、DSC により熱物性、接触角計にて親水性、引っ張り試験機により強度を測定し、生分解性は輸液やリン酸バッファー中での加水分解性、酵素存在下での生分解性等を調べ、水溶性成分の定量により評価した。

### C. 研究結果

ポリウレタンウレアは PLA 系の場合、重量平均分子量 3 万前後のものが合成できた。キャストフィルムの引っ張り強度は PLA/イソホロンジイソシアネート (IPDI) /1,2 プロパンジアミン (1,2PDA) 系で 40MPa 程度であったが柔軟性に関しては改善の余地があった。それに対して PCL 系ではリジンジイソシアネート (LDI) /1,2PDA 系で小さな応力で大きな伸びを示した (下表)。

Base polymer	Isocyanate	Diamine	Mn	Mw	Tensile strength (MPa)	Elongation at break (%)
PLLA	IPDI	—	12000	16500	—	—
PLLA	IPDI	1,2PDA	17030	33600	50	10
PCL	IPDI	1,2PDA	1600	7800	11	>1300
PCL	LDI	1,2PDA	3500	21000	1.6	>1300

その生分解性は化学構造の影響を大きく受け、PLA 系では非酵素加水分解の因子が、カプロラクトン系では生化学的な因子が相対的に大きく、イソシアネートはアミノ酸由来の LDI で良好な生分解性を示すのに対し、立体構造の大きなものでは抑制効果があった。ジアミンも側鎖が生分解を抑制する因子となったが、柔軟性を発現するためには不可欠であった (図 1)。

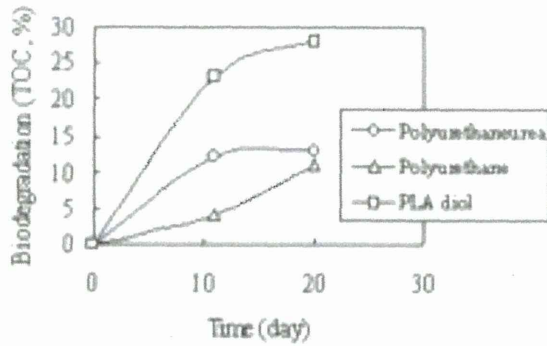


図 1

PLA 系ブロックコポリマーでは、190-220℃にて分子量 1000 の PEG との間のエステル交換反応により分子量 3 万程度の AB もしくは ABA 型ブロックポリマーとして、ポリマー中の EG 含率によって各種接触角を示す材料を得た。ポリ D 乳酸とのステレオコンプレックスも形成可能でその場合は EG 含率が変化してもほぼ一定の接触角を示した。一般にステレオコンプレックス化すると熱安定性、強度に優れた材料とすることができるが、生分解性が極端に低下することが知られているが、ブロックコポリマーのステレオコンプレックスでは 15%程度の EG 含率で生分解性を示した。

生分解性ナイロンを含むコポリエステルアミドはポリアミド 4 のコポリマーとして、ポリアミド 100%からポリエステル 100%まで幅広い組成を持つものを合成した。その生分解性は輸液（味の素、ピカーボン）、リン酸バッファー(0.1M, pH7.0)中では類似の挙動を示し、PRN 含率 40%のコポリマーにて高い分解性を示した(図 2)。リパーゼではエステル成分リッチなコポリマーにおいて加水分解を受け、活性汚泥による微生物混合系では全組成において良好な生分解性を示した。不織布に加工したコポリマーのラット(F344, ♂, 8 週齢)の皮下への埋入試験では 1 ヶ月で 20%の重量減少が確認された(図 3)。

#### D. 考察

D ポリウレタンウレア系ポリマーでは PCL 系において小さな応力で大きな伸びを示すエラストマー的な物性が得られており、これは単に応力により伸



図 2

びるだけというのではなく、ゴム弾性を示す点で優れている。すなわち、カバードステントを開いたときに形状の変化に応じた伸びを示した後、一定の張力を持ってポリマーフィルムとして機能することを意味する。この性質を非酵素的な加水分解性に優れた乳酸系に適用するために、PLA ジオールとして、PEG とのブロックコポリマーを使うことが有効と思われる。PLA/PEG 系のポリウレタンウレアでは低応力で形状変化するエラストマー性、非酵素加水分解、コントロールな親水性が期待できるだけでなく、少量のポリ D 乳酸の添加による部分的なステレオコンプレックス化により、強度の調節も可能と考えられる。一方で、アミド系生分解性材料(ポリアミド 4)は、従来の乳酸系ポリエステル材料と全く異なった、今までにない生分解性材料であり、ポリマーの構成単位が生体化学物質である  $\gamma$ -アミノ酪酸であるといった安全性だけでなく、アミド結合の持つタンパク質との親和性から各種抗体や抗凝固因子等による材料表面の機能化が容易な特徴をもつことからポリウレタンウレアとの複合化により、機能性の付与も考えられる。

#### E. 結論

低応力で大きな伸びを示す材料としてポリウレタンウレアを合成した。フレキシブルな構造をベースとなるポリエステルに導入してウレタン化することにより、高弾性化が実現でき、ウレタン化により強度を付与できた。ポリエステル部の構造に加え、イソシアネートの種類も生分解性に影響し、リジン骨格を持つものが良好な分解性を示した。新規な生分解性ポリマーとしてポリアミド 4 をベースとしたコポリエステルアミドでは PRN 含率 40%において

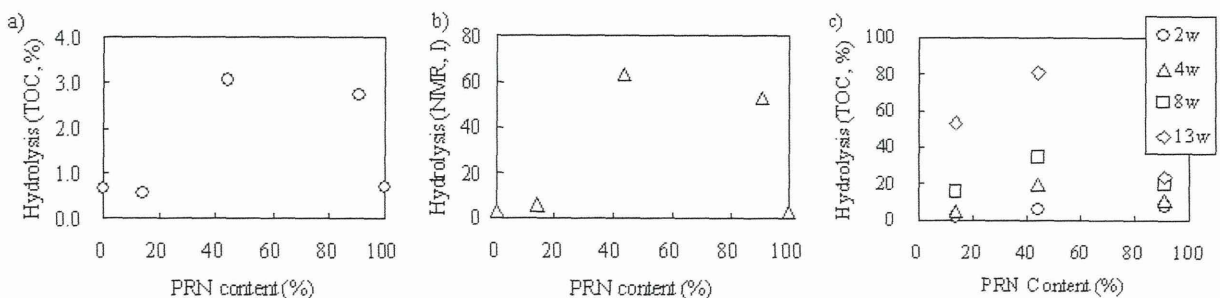


図 3

最大の生分解性を示した。今後これらの知見を生かしたステントカバー材料を分子設計し、その物性を評価する。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

- 1) 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).
- 2) A. Nakayama, N. Yamano, N. Kawasaki, Y.

Nakayama, Synthesis and Biodegradation of Poly(2-pyrrolidone-co-ε-caprolactone)s. Polymer Degradation and Stability, accepted.

#### 学会発表

該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

#### I. 実用新案登録

該当なし

#### J. その他

該当なし



## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
巽 英介	循環系人工臓器とは・・・	日本人工臓器学会	人工臓器は、いま -暮らしのなかにある最先端医療の姿-	はる書房	東京	2012	129-132
築谷朋典	人工心臓	日本人工臓器学会	人工臓器は、いま -暮らしのなかにある最先端医療の姿-	はる書房	東京	2012	171-190
市場晋吾, 片桐伸将	人工肺	日本人工臓器学会	人工臓器は、いま -暮らしのなかにある最先端医療の姿-	はる書房	東京	2012	191-210
巽 英介	次世代型人工心臓研究開発の現況	石原和彦, 秋吉一成, 山岡哲二	先端バイオマテリアルハンドブック	(株)エヌ・ティー・エス	東京	2012	221-226
中山泰秀	生体内組織形成術による弁再生	日本再生医療学会	再生医療叢書 3 循環器	朝倉書店	東京	2013	128-148

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ando M, Takewa Y, Nishimura T, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E	Coronary vascular resistance increases under full bypass support of centrifugal pumps - Relation between myocardial perfusion and ventricular workload during pump support	Artif Organs	36	105-110	2012
Akagawa E, Lee H S, Tatsumi E, Homma A, Tsukiya T, Taenaka Y	Flow visualization for different port angles of a pulsatile ventricular assist device	J Artif Organs	15	119-127	2012
Umeki A, Nishimura T, Ando M, Takewa Y, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E	Alteration of LV end-diastolic volume by controlling the power of the continuous-flow LVAD, so it is synchronized with cardiac beat: development of a native heart load control system (NHLCS)	J Artif Organs	15	128-133	2012