

3. 築谷朋典, 水野敏秀, 武輪能明, 巽英介, 体内植込み型補助人工心臓システムの非臨床試験評価について, 第 26 回バイオエンジニアリング講演会, 仙台, 2014
4. 築谷朋典, 他 13 名, 動圧軸受式遠心血液ポンプの左心補助循環システムへの応用, 第 42 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会, 南魚沼郡湯沢, 2014

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システムの実用化研究における
評価試験信頼性保証部門の設立と運営について

研究分担者 水野敏秀 独立行政法人国立循環器病研究センター人工臓器部室長
研究代表者 峰松一夫 独立行政法人国立循環器病研究センター副院長
研究分担者 山本晴子 独立行政法人国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部部长
研究分担者 北風政史 独立行政法人国立循環器病研究センター臨床研究部部长

本研究では、MEDICIプロジェクトで開発研究されている新規医療機器の迅速な実用化を目的に、国内だけではなく海外諸国での承認申請にも適用可能な非臨床試験を実施するため、本プロジェクトにおいて、信頼性保証部門を設立、運営することを目的とした。本年度は、昨年度制定された標準作業手順書に従い、試験組織の運営管理者を決定した。また、信頼性保証部門として信頼性保証責任者、標準操作手順書管理責任者、資料保管区域責任者、施設管理責任者、動物管理責任者およびシステム管理責任者を任命し、組織を構築した。信頼性保証部門では、各試験実施組織に対し、非臨床試験に関する信頼性の保証について教育セ

A. 研究目的

医療機器の承認申請資料の作成に関しては、平成17年の薬事法改正により、非臨床試験に係わる資料の適合性調査が強化され、申請資料を作成時における各種試験に対する信頼性の担保が非常に重要視されるようになってきている。一般的に医療機器開発における非臨床試験には、生物学的、機械的安全性試験など、GLP適用となりQuality Management system (QMS) 管理下を実施される安全性評価を主目的とした試験と、当該申請機器の効能や有効性を示すためGLP適用外で実施される所謂「性能を裏付けるための試験（薬効・有効性試験）」がある。前者の安全性の評価を主目的とした試験系は、ISO10993やJIS T993などの共通の規格により試験方法が規定されているため、審査時の評価基準も明確にしやすい。しかし、後者の評価試験系では、申請する当該機器ごとに評価・試験方法が異なるため、明確な試験規格がなく、試験結果の精度や信頼性を担保することが非常に困難なことが課題となっている。特に、本プロジェクトの対象となっている補助人工心臓の承認申請資料の作成時には、その性能を示すための試験として非常に独特な使用模擬試験が必要であり、承認時には当該試験の妥当性や信頼性を確認することが難しく、当該機器の審査期間が長期化する一因となっている。

現在、かかる特異的な新規医療機器の有効性や効能を示すための種々の動物試験に対するGLP適用の可否については、様々な議論がなされている。米国では「非臨床動物試験には被験物質の臨床効果についての妥当な裏付けがあるかどうかを見極める明確な目的のために立案され、臨床安全評価が付随的あるいは部分的な目的となっている動物試験について、最大限に重視されたとしても安全性評価が二次的な評価の目的としか見なされない動物試験はGLPの対象外である。」と適用の範囲を限定している。更に、本邦においても、平成14年の厚生労働省からの通知では（医薬審発930001号）、「医療用具の安全性に関する非臨床試験の実施の基準の施行について」の第四項に「本基準の一部に適合しない試験成績の取扱いについて」として、「(一) 本基準適用試験であって、本基準の一部に適合していない方法・手順等で試験が行われたため、本基準の一部に適合していない試験データが審査資料として提出された場合（歯科材料の歯髄象牙質試験・覆随断随試験・根管充填材料試験・口腔外科材料試験・人工歯根材料試験、眼内レンズ・人工血管・ステント・補助人工心臓等の使用模擬試験等、高度な手技が要求され、実施機関が極めて限定されている場合を含む。）には、医療用具の製造（輸入）承認申請者等に対し、本基準への不適合部分が試験から得られたデータの信頼性に影響していないか又はその影響が

許容し得るものであることを立証する資料の提出を求めるとともに、必要に応じ当該試験施設に対し、本基準第三条に基づく査察を行い、審査資料としての受入れの可否を検討するものであること。」とし、人工心臓など特殊な手法を必要とする機器の有効性試験については、GLP対象外試験であるとの認識が一般的である。一方で、平成26年中に予定されている薬事法の改正においては、歯科材料等に関連する使用模擬試験がGLPの対象として明示され、今後の医療機器の申請には、より規格化された試験を要求される傾向にあることも現状として認識しなければならない。

現段階において、補助人工心臓の使用模擬試験は、小型家畜を用いて性能・機能評価することが主目的でその生物学的安全性評価が付随的あるいは部分的である場合には、当該試験はGLPの対象外とする解釈が示されている。しかしながら、かかる人工心臓の承認申請資料作成時には、GLPが適用された使用模擬試験での性能・機能性評価が必須ではないものの、使用模擬試験については当該製品の性能、有効性、安全性について最終評価をする試験と位置づけられる。故に当該試験全体の信頼性を保証し、その結果について開発側のバイアスなどが除外された公平な評価であることを示す作業は、今後の医療機器開発を実施するプロジェクトにとって、非常に重要な作業であると考えられる。

かかる課題に対し、本プロジェクトでは、医療機器の非臨床試験における使用模擬試験について申請資料作成に必要な試験の信頼性を担保するため、新たに研究グループ内に独立した信頼性保証部門を設立し、各種評価試験に対するQMS管理を実施することとした。昨年度の報告では、本組織の骨子を決定し、グループ内で使用する標準作業手順書（SOP）の策定を実施した。本年度は、当該SOPに基づき、当該試験組織の運営管理者を決定し、信頼性保証部門として信頼性保証部門責任者、標準操作手順書管理責任者、資料保管区域責任者、施設管理責任者および動物管理責任者を任命した。また、本プロジェクト内で研究開発を実施する人員に対し、医療機器の非臨床試験における信頼性保証についての教育を実施した。

B&C. 研究方法および考察

MEDICIプロジェクトにおける非臨床試験施設および信頼性保証部門の設置について

○運営管理者

○信頼性保証部門

- ・ 信頼性保証部門責任
- ・ 標準操作手順書管理責任者
- ・ 資料保管区域責任者
- ・ 施設管理責任者
- ・ 動物飼育管理責任者
- ・ システム管理責任者

上記の責任者を任命し、信頼性保証部門を組織した。現在では、本プロジェクト内では、1試験が実施されている。

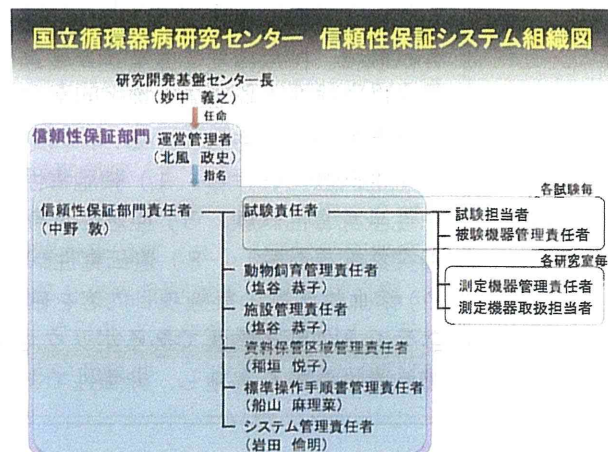


Fig.1 : MEDICIプロジェクトにおける信頼性保証部門組織図

信頼性保証試験実施部門に対する教育セミナー実施要項

日時：平成25年7月22日
 場所：国立循環器病研究センター研究所
 受講対象：研究所人工臓器部試験実施者、生体工学部試験実施者
 講師：(株)シミックバイオリサーチセンター
 コンサルティング部 樋口 四郎、国立循環器病研究センター臨床研究部 中野 敦

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

Atsushi NAKANO, *et al*, The workflow scheme of exploratory clinical research for the development of medical device, 第17回日本心不全学会学術集会, 2013, 11. 28-30, さいたま市

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

G. 実用新案登録

特になし

H. 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（1）：
ポリウレタンカバーフィルムの細胞毒性試験

研究分担者 中山泰秀 国立循環器病研究センター研究所 生体医工学部 室長
西 正吾 札幌東徳洲会病院 脳神経外科 副院長

再来年度の医師主導治験の開始をめざして、開発品の物理化学的試験、動物を用いた非臨床試験に加えて、生物学的安全性試験の実施を計画している。生物学的安全性試験は、医療機器審査管理室長通知 薬食機発 0301 第 20 号「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」において試験の参考基準が示されている。本年度は、PMDA での薬事戦略相談を通じて、生物学的安全性試験における、1) 細胞毒性試験、2) 感作性試験、3) 皮内反応試験、4) 急性全身毒性試験、5) 亜急性全身毒性試験、6) 埋植試験、7) 遺伝毒性試験（復帰突然変異試験）、8) 遺伝毒性試験（染色体異常試験）、9) 発熱性物質試験、10) 溶血性試験の実施項目内容を確定させた。本研究では、本開発品であるカバードステントの新規物質であるポリウレタンフィルムに関して、先ず基本となる1)の細胞毒性試験を実施し、非毒性であることを確認できた。

研究協力者 国立循環器病研究センター
稲垣悦子
高木 文
船山麻理菜
水野敏秀

A. 研究目的

再来年度の医師主導治験を開始するためには、開発品の物理化学的試験、動物を用いた非臨床試験に加えて、生物学的安全性試験の実施が必須である。生物学的安全性試験は、医療機器審査管理室長通知 薬食機発 0301 第 20 号「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」において試験の参考基準が示されている。PMDA での薬事戦略相談を通じて、1) 細胞毒性試験、2) 感作性試験、3) 皮内反応試験、4) 急性全身毒性試験、5) 亜急性全身毒性試験、6) 埋植試験、7) 遺伝毒性試験（復帰突然変異試験）、8) 遺伝毒性試験（染色体異常試験）、9) 発熱性物質試験、10) 溶血性試験の実施項目内容を確定させた。

本開発品であるカバードステントシステムは、ステントおよびそのデリバリーカテーテルから構成される。デリバリーカテーテルは、現在開発中で

あり、現時点においては、原材料は既に医療機器に使用されているものを考えている。その場合、生物学的安全性試験は不要であると判断している。しかしながら、原材料に変更がある場合は、一時的接触使用の評価項目について試験を実施する予定である。

また、本開発品のステントの基材部分は医療機器として使用実績のある材料（CoCr 合金 L605 / ASTM F90-07）であるため、評価は、基材部分を除外したポリウレタンフィルム部分について、医療機器ガイドラインに基づき生物学的安全性試験を実施することとした。

評価項目について、ステントは体内植え込み機器であり、接触部位は血液、接触期間（累積）は長期的接触（30 日を超える）であることから、細胞毒性、感作性、皮内反応、急性全身毒性、亜慢性全身毒性、遺伝毒性、発熱性物質、埋植、血液適合性とする

この中で、細胞毒性、感作性、皮内反応、急性全身毒性、遺伝毒性（復帰突然変異、染色体異常）、血液適合性（溶血性）の7項目はポリウレタンシートを用いて実施することとした。

一方、亜急性全身毒性、埋植試験は、本開発品ステントをウサギの腹部大動脈の腰動脈分岐部に4週間留置し、評価し、また、発熱性試験につ

いても本開発品ステントを使用して実施することとした。

本研究では、本開発品である、カバードステントの新規物質であるポリウレタンフィルムに関して、先ず基本となる1)の細胞毒性試験を実施した。

B. 研究方法

GLP 及び参照するガイドライン

GLP として「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成17年3月23日、厚生労働省令第37号、一部改正 平成20年6月13日、厚生労働省令第115号)遵守した。

以下のガイドラインを参照して実施した。

1)「医療機器の製造販売承認申請等に必要となる生物学的安全性評価の基本的考え方について」、別添 医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス、第1部細胞毒性試験(平成24年3月1日、薬食機発0301第20号、厚生労働省医薬食品局 審査管理課医療機器審査管理室長)(以下、「医療機器ガイドライン」と略す)

2)「Biological evaluation of medical devices-Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity, ISO 10993-5, 2009」

被験物質の調整

カバーフィルムとして用いるポリウレタンを被験物質とした。

形状：フィルム形状(5×6 cm)

滅菌状態：エチレンオキサイドガス滅菌

保存条件：室温(1~30° C)

対照物質

対照材料として以下の3種を用いた。

陰性対照材料：高密度ポリエチレンフィルム

陽性対照材料 A：0.1% zinc diethyldithiocarbamate (ZDEC) 含有ポリウレタンフィルム

陽性対照材料 B：0.25% zinc dibutyldithiocarbamate (ZDBC) 含有ポリウレタンフィルム

細胞株

細胞名：V79 細胞 (DS ファーマバイオメディカル)
凍結保存(継代数：4)したものを用時に解凍し、MEM10 培地で継代培養した細胞を用いた。

培養条件

5%CO₂, 37°Cに調整した炭酸ガス培養器内で静置培

養した。

データ処理及び統計学的処理

コントロール群でのコロニー数の平均を100%として、コロニー形成率(各濃度のコロニー数のコントロール群に対する相対値)及びコロニー形成能(コントロールのコロニー数/播種数)を算出した。コロニー数、コロニー平均値、標準偏差、コロニー形成率、及びIC₅₀値(コロニー形成率50%を挟む2点を通る直線式より算出)を求めた。陰性対照材料群での100%抽出液のコロニー数とコントロール群のコロニー数の比較は、等分散性をF検定で解析し、等分散の場合はStudentのt検定で、不等分散の場合はAspin-Welchのt検定で2群間比較を行った。有意水準は片側5%とし、5%及び1%を分けた。

C. 研究結果

コントロール群に対する100%被験物質抽出液のコロニー形成率は103.6%でありコロニー形成阻害は認められなかった。被験物質がコロニー形成を50%阻害するIC₅₀の値は100%を越える用量であり陰性対照材料のIC₅₀の値と同様であることから、細胞毒性は無いと判断した。

また、陰性対照材料100%抽出液でのコロニー形成率はコントロールと同程度であり、統計学的な有意差は認められなかった。陽性対照材料A及びBのコロニー形成率は、用量反応関係が認められた。なお、コロニー形成能は83.0%であった。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

論文発表

1. 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, 2013;16:176-184.
2. 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,
2013;98:958-962.
3. Iwai R, Nemoto Y, Nakayama Y
The effect of electrically charged polyion complex nanoparticle-coated surfaces on adipose-derived stromal progenitor cell behaviour.
Biomaterials, 2013;34:9096-9102.
 4. Nakayama A, Yamano N, Kawasaki N, Nakayama Y
Synthesis and biodegradation of poly(2-pyrrolidone-co-ε-caprolactone)s.
Polymer Degradation and Stability, 2013;98:1882-1888.
 5. Takamizawa K, Nakayama Y
Stress Distribution in a Bilayer Elastic Model of a Coronary Artery.
J Applied Mechanics. 2013;16:59-65.
 6. Takamizawa K, Nakayama Y
Non-Euclidean Stress-Free Configuration of Arteries Accounting for Curl of Axial Strips Sectioned from Vessels.
J Biomechanical Engineering. 2013;135:114505-1-5.
 7. 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, 2013;79:992-1004.
 8. Nakayama Y, Tsujinaka T
Acceleration of robust “biotube” vascular graft fabrication by in-body tissue architecture technology using a novel eosin Y-releasing mold.
J Biomed Mater Res B Appl Biomater, in press.
 9. Takiyama N, Mizuno T, Iwai R, Uechi M, Nakayama Y
In-body tissue-engineered collagenous connective tissue membrane (BIOSHEETS) for potential corneal stromal substitution.
J Tissue Eng Regen Med, in press.
 10. Sumikura H, Nakayama Y, Ohnuma K, Takewa Y, Tatsumi E
In vitro evaluation of a novel autologous aortic valve (Biovalve) with a pulsatile circulation circuit.
Artif Organs, in press.
 11. Mizuno T, Takewa Y, Sumikura H, Ohnuma K, Moriwaki T, Yamanami M, Oie T, Tatsumi E, Uechi M, Nakayama Y
Preparation of an autologous heart valve with a stent (stent-biovalve) using the stent eversion method.
J Biomed Mater Res B Appl Biomater, in press.
 12. Nishi S, Nakayama Y, Ishibashi-Ueda H, Yoshida M, Yonetani H
Treatment of rabbit carotid aneurysms by hybrid stents (microporous thin polyurethane-covered stents): Preparation of side-branches.
J Biomat Appl, 2014;28:1097-1104.
 13. Nakayama Y, Takewa Y, Sumikura H, Yamanami M, Matsui Y, Oie T, Kishimoto Y, Arakawa M, Ohnuma K, Kanda K, Tatsumi E
In-body tissue-engineered aortic valve (Biovalve type VII) architecture based on 3D printer molding.
J Biomed Mater Res B Appl Biomater, in press.
 14. Yazawa M, Mori T, Nakayama Y, Kishi K
Basic study of soft tissue augmentation by adipose-inductive biomaterial
J Biomed Mater Res B Appl Biomater, in press.
 15. 中山泰秀, 武輪能明
安全性の高い人工弁材料の開発
体内埋め込み医療材料の開発とその理想的な性能: デザインの要件, 第1章第7節 pp137-140, 技術情報協会発行, 2013
 16. 中山泰秀
医療への応用事例: 再生する自己心臓弁「バイオバルブ」の開発
O plus E「特集 3D プリンターによる生産革命に期待する, 2014, p1-7
 17. Nishi S, Nakayama Y, Ishibashi-Ueda H, Yoshida M, Yonetani H
Occlusion of canine aneurysms using microporous self-expanding stent grafts: Long-term follow-up.

学会発表

1. 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存性向上の工夫
日本血管外科学会 (大阪, 2013, 5/29-30)
2. 田地川勉, 紅林芳嘉, 西正吾, 中山泰秀
多孔薄膜カバードステントの開発(生体外模倣実験による瘤塞栓性能の予測)
日本バイオリロジ学会 (九州大学, 2013, 6/6-8)
3. 住倉博仁, 中山泰秀, 大沼健太郎, 武輪能明, 巽英介
自己組織心臓代用弁(バイオバルブ)の生体外機能評価
日本バイオリロジ学会 (九州大学, 2013, 6/6-8)
4. Y. Nakayama, Y. Takewa, H. Sumikura, M. Yamanami, K. Ohnuma, K. Kanda, E. Tatsumi
Systemic application of a completely autologous aortic valved conduit (BIOVALVE Type VII) prepared by in body tissue architecture technology in a goat model
The Society for Heart Valve Disease, 7th Biennial Congress (Venice, 6/22-25)
5. Y. Takewa, Y. Nakayama, M. Arakawa, M. Yamanami, K. Ohnuma, H. Sumikura, T. Tajikawa, K. Kanda, Y. Taenaka, E. Tatsumi
Development of a novel autologous aortic valve with stent (Biovalve Stent) for TAVI
The Society for Heart Valve Disease, 7th Biennial Congress (Venice, 6/22-25)
6. R. Iwai, M. Yamanami, Y. Nemoto, Y. Nakayama
Rapid in vivo maturation of BIOTUBE vascular grafts by giant drops patching of adipose-derived stromal cells (ADSCs)
European Society of Cardiology Congress (ESC) 2013 (Amsterdam, 8/31-9/4)
7. K. Kanda, T. Watanabe, M. Yamanami, O. Sakai, H. Yaku, Y. Nakayama
Development of in vivo tissue engineered small diameter grafts "BIOTUBES"
European Society for Artificial Organs Conference 2013 (Grasgow, 9/11-14)
8. Y. Takewa, Y. Nakayama, H. Sumikura, Y. Taenaka, T. Tajikawa, E. Tatsumi, M. Yamanami
Evaluation of novel autologous heart valve (BIOVALVE STENT) for transcatheter aortic valve implantation
European Society for Artificial Organs Conference 2013 (Grasgow, 9/11-14)
9. Y. Nakayama, Y. Takewa, T. Kaneko, M. Yamanami, T. Mizuno, H. Kawajiri, N. Okumura, S. Hanada, K. Kanda, E. Tatsumi
Can human buotubes be used as artificial vascular grafts?
European Society for Artificial Organs Conference 2013 (Grasgow, 9/11-14)
10. Y. Nakayama, T. Satow, E. Hamano, T. Mizuno, M. Funayama, K. Ihara
In vivo performance of microporous covered stents for treating cerebral aneurysms
European Society for Artificial Organs Conference 2013 (Grasgow, 9/11-14)
11. T. Mizuno, Y. Takewa, H. Sumikura, K. Ohnuma, T. Tsujinaka, M. Yamanami, E. Tatsumi, Y. Nakayama
Novel stent eversion method for the preparation of autologous valve with stent (STENT-BIOVALVE)
European Society for Artificial Organs Conference 2013 (Grasgow, 9/11-14)
12. T. Mizuno, R. Iwai, Y. Nakayama, T. Tsujinaka
Right ventricular outflow tract repair with biosheet in a rat model
European Society for Artificial Organs Conference 2013 (Grasgow, 9/11-14)
13. T. Watanabe, K. Kanda, T. Mizuno, Y. Nakayama, H. Yaku, M. Yamanami
Follow-up report of the biotube of 5-year

- implantation-angiographic and sonographic evaluations
European Society for Artificial Organs Conference 2013 (Grasgow, 9/11-14)
14. R. Iwai, M. Yamanami, Y. Nakayama, Y. Nemoto
Rapid in vivo maturation of biotube vascular grafts by patching of adipose-derived stromal cells-drops
European Society for Artificial Organs Conference 2013 (Grasgow, 9/11-14)
15. 上地正実, 船山麻理菜, 水野壮司, 逢坂真吾, 水越崇博, 水野祐, 田地川勉, 中山泰秀
三尖弁用自己組織由来心臓弁 (バイオバルブ) の移植評価
第 156 回日本獣医学会 (岐阜大学, 9/21)
16. 水野壮司, 岩井良輔, 中山泰秀, 上地正実
完全自己組織からなるバイオシートを用いたラット右室流出路パッチグラフト - バイオシートの心臓修復材としての評価
第 156 回日本獣医学会 (岐阜大学, 9/21)
17. 船山麻理菜, 水野壮司, 山南将志, 松井悠一, 田地川勉, 神田一, 中山泰秀, 上地正実
自己組織由来ステント付心臓代替弁 (ステントバイオバルブ) の耐久性評価; ビーグル肺動脈移植による検討
第 156 回日本獣医学会 (岐阜大学, 9/21)
18. 古村 眞, 佐竹 亮介, 寺脇 幹, 小高 哲郎, 小西 健一郎, 鈴木 啓介, 中山泰秀, 岩井良輔
生体内組織形成術を利用した自己組織代替組織気管 (バイオエアチューブ) 開発コンセプトと試作
日本人工臓器学会 (パシフィコ横浜, 9/26-29)
19. 川尻 英長, 山南 将志, 水野 壮司, 神田 圭一, 夜久 均, 中山泰秀
バイオチューブの無縫合移植 ステントカフとの一体成形
日本人工臓器学会 (パシフィコ横浜, 9/26-29)
20. 中山泰秀, 佐藤 徹, 濱野 栄佳, 船山 麻理菜, 水野 壮司, 川尻 英長, 森脇 健司, 杉浦 寿史, 飯原 弘二
脳動脈瘤治療用カバードステントの開発 動物実験モデルの作製
日本人工臓器学会 (パシフィコ横浜, 9/26-29)
21. 中山泰秀, 水野 壮司, 山南 史志, 武輪 能明, 金子 嘉志, 奥村 紀子, 花田 繁, 巽 英介
ヒト体内で形成されたバイオチューブの物性評価と生体内機能評価
日本人工臓器学会 (パシフィコ横浜, 9/26-29)
22. 岩井 良輔, 根本 泰, 山南 将志, 中山泰秀
脂肪由来間質細胞の凝集塊貼付によるバイオチューブ人工血管の再構築化促進
日本人工臓器学会 (パシフィコ横浜, 9/26-29)
23. 渡辺 太治, 山南 将志, 水野 武史, 神田 圭一, 夜久 均, 中山泰秀
バイオチューブ人工血管移植後 6 年目の超音波による開存性, 形態的変化の評価
日本人工臓器学会 (パシフィコ横浜, 9/26-29)
24. 水野 壮司, 川尻 英長, 金子 嘉志, 武輪 能明, 中山泰秀
血液透析用動静脈瘻作製後の静脈閉塞モデルにおける in situ バイオチューブ bypass
日本人工臓器学会 (パシフィコ横浜, 9/26-29)
25. 上地 正実, 船山 麻理菜, 水野 壮司, 逢坂 真吾, 田地川 勉, 水野 祐, 原田 佳代子, 水越 崇博, 高橋 一馬, 中山泰秀
バイオバルブの三尖弁への初挑戦
日本人工臓器学会 (パシフィコ横浜, 9/26-29)
26. 逢坂 真吾, 田地川 勉, 上谷 一真, 水野 壮司, 中山泰秀
導管折り返し型バイオバルブ心臓弁の開発 設計コンセプトと弁機能評価
日本人工臓器学会 (パシフィコ横浜, 9/26-29)
27. 森脇 健司, 滝山 直昭, 水野 壮司, 福田 達, 尾股 定夫, 上地 正実, 中山泰秀
走査型触覚顕微鏡によるバイオシート人工角膜移植時の力学的適合化過程の観察
日本人工臓器学会 (パシフィコ横浜, 9/26-29)

28. 滝山 直昭, 水野 壮司, 森脇 健司, 上地 正実, 中山 泰秀
生体内組織形成術により作製したコラーゲン膜(バイオシート)の代用角膜としての検討
日本人工臓器学会 (パシフィコ横浜, 9/26-29)
29. 山南 将志, 水野 壮司, 神田 圭一, 夜久 均, 中山 泰秀
生体内組織形成技術を用いた小口径代用血管(バイオチューブ)移植後のコンプライアンス変化の検討
日本人工臓器学会 (パシフィコ横浜, 9/26-29)
30. 水野 壮司, 岩井 良輔, 辻中 貴大, 中山 泰秀
再生医療と人工臓器 体内培養による大網一体型 ADSC シートの作成
日本人工臓器学会 (パシフィコ横浜, 9/26-29)
31. 川尻 英長, 水野 壮司, 山南 将志, 神田 圭一, 夜久 均, 中山 泰秀
再生医療と人工臓器 大動脈ステントグラフト化バイオチューブ(バイオステントグラフト)の開発
日本人工臓器学会 (パシフィコ横浜, 9/26-29)
32. 水野 壮司, 山南 将志, 中山 泰秀
再生医療と人工臓器 心臓修復材としてのバイオシート ラット右室流出路移植モデルでの検討
日本人工臓器学会 (パシフィコ横浜, 9/26-29)
33. 春木 涼多, 岩井 良輔, 根本 泰, 内田 欣吾, 中山 泰秀
再生医療と人工臓器 感温性両イオン性高分子の分子設計と培養細胞の自己組織化誘導
日本人工臓器学会 (パシフィコ横浜, 9/26-29)
34. 中山 泰秀, 武輪 能明, 上地 正実, 神田 圭一, 田地川 勉, 大家 智憲, 大野 正順
人工弁の現状と今後の方向性 3Dプリンターの医療分野での活用 バイオバルブ開発の3D的發展
日本人工臓器学会 (パシフィコ横浜, 9/26-29)
35. 武輪 能明, 中山 泰秀, 山南 将志, 熱田 祐一, 岸本 諭, 伊達 数馬, 住倉 博仁, 大沼 健太郎, 水野 壮司, 神田 圭一, 田地川 勉, 田中 孝晴, 妙中 義之, 巽 英介
人工弁の現状と今後の方向性 自己組織からなる心臓人工弁 Biovalve の開発
日本人工臓器学会 (パシフィコ横浜, 9/26-29)
36. 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構造組織体の皮下での自動作製
日本人工臓器学会 (パシフィコ横浜, 9/26-29)
37. K. Kanda, T. Watanabe, M. Yamanami, O. Sakai, H. Yaku, Y. Nakayama
In vivo tissue-engineered small diameter "biotube"
European Association for Cardio-Thoracic Surgery 27th Annual Meeting (Vienna, 10/5-9)
38. 中山 泰秀
体内で組織を作る新しい再生医療技術の開発と透析医療への応用をめざして
第6回バスキュラーアクセス勉強会
39. H. Kawajiri, M. Yamanami, T. Mizuno, K. Kanda, H. Yaku, Y. Nakayama
Feasibility of connective tissue membrane (bio-sheet) prepared in the body as cardiovascular repair material as a substitute for self-pericardium
American Heart Association(AHA) 2013 (Dallas, 11/16-20)
40. Y. Nakayama, Y. Takewa, M. Uechi, K. Kanda, T. Tajikawa, T. Oie
In body tissue-engineered heart valve (biovalve) architecture based on 3D printer molding
American Heart Association (AHA) 2013 (Dallas, 11/16-20)
41. R. Iwai, Y. Nakayama
Rapid in vivo maturation of biotube vascular grafts by giant drops patching of adipose-derived vascular stromal cells spheroid
American Heart Association (AHA) 2013 (Dallas, 11/16-20)
42. Y. Takewa, Y. Nakayama, Y. Atsuta, S.

- Kishimoto, K. Date, H. Sumikura, M. Yamanami, K. Kanda, T. Tajikawa, T. Tanaka, Y. Taenaka, E. Tatsumi
Long-term evaluation of a novel autologous valve substitute (Biovalve) with a stent for transcatheter implantation
American Heart Association 2(AHA) 013 (Dallas, 11/16-20)
43. 佐藤徹, 中山泰秀, 濱野榮佳, 水野壮司, 船山麻理菜, 川尻英長, 森脇健司, 西正吾, 飯原弘二
脳動脈瘤治療用多孔性薄膜カバードステントの開発: 動物実験モデル評価系の確立
日本脳神経血管内治療学会 (新潟, 11/21-23)
44. 中山泰秀
3Dプリンターの再生医療での活用
第39回高分子学会中国四国支部高分子講座 (広島大学, 11/5)
45. 田地川勉, 中山泰秀
流体力学に基づく脳動脈瘤用カバードステントの塞栓性能の評価と設計最適化
第17回混相流フォーラム (千葉, 12/5, 6)
46. 中山泰秀
Biomaterials design for cardiovascular regeneration medicine
FCC シンポジウム (北海道大学, 12/9, 10)
47. T Mizuno, M Yamanami, Y Nakayama, M Uechi
In vivo evaluation of biosheet patch for reconstructive cardiac surgery
Asian Meeting of Animal Medicine Specialties 2013 (Bogor Indonesia, 12/15)
48. 逢坂真吾, 田地川勉, 水野壮司, 中山泰秀
導管折り返し型バイオバルブ心臓弁の開発: 形状設計の最適化
日本機械学会第26回バイオエンジニアリング講演会 (仙台, 1/11-12)
49. 森脇健司, 紅林芳嘉, 花城卓也, 田地川勉, 中山泰秀
脳動脈治療用多孔薄膜カバードステントの開発: 瘤の幾何学形状が瘤塞栓性能に及ぼす影響
日本機械学会第26回バイオエンジニアリング講演会 (仙台, 1/11-12)
50. 武輪能明, 中山泰秀
組織工学的に皮下で作成した自家組織由来心臓弁(Biovalve)の開発
第44回日本心臓血管外科学会学術集会 (熊本, 2/19-21)
51. 岩井良輔, 根本泰, 中山泰秀
移植用結合組織体の処理法と細胞適合性の関係
第13回日本再生医療学会 (京都, 3/4-6)
52. 岩井良輔, 根本泰, 川尻英長, 山南将志, 中山泰秀
新たな移植形態としての細胞凝集塊貼付法: バイオチューブ人工血管の組織再構築促進への応用
第13回日本再生医療学会 (京都, 3/4-6)
53. 山南将志, 水野壮司, 神田圭一, 夜久均, 中山泰秀
内膜再生を促進する能動脈瘤治療用カバードステントの開発: 孔設計とシミュレーション, 生体外模擬試験評価
第13回日本再生医療学会 (京都, 3/4-6)
54. 森脇健司, 加瀬篤志, 紅林芳嘉, 日高涼, 田地川勉, 佐藤徹, 船山麻理菜, 水野壮司, 川尻英長, 田中孝晴, 杉浦寿史, 中山泰秀
第13回日本再生医療学会 (京都, 3/4-6)
55. 水野壮司, 川尻英長, 金子嘉志, 中山泰秀
バイオチューブの血液透析への応用をめざして: AVシャント作製後静脈閉塞モデルへのin situ バイオチューブ bypass
第13回日本再生医療学会 (京都, 3/4-6)
56. 川尻英長, 山南将志, 水野壮司, 神田圭一, 夜久均, 中山泰秀
大動脈ステントグラフト化バイオチューブ (バイオステントグラフト) の開発: ビーグル移植での早期内膜再生
第13回日本再生医療学会 (京都, 3/4-6)
57. 船山麻理菜, 上地正実, 水野壮司, 逢坂真吾, 田地川勉, 黒沢つむぎ, 陳郁佳, 中山泰秀
弁葉反転型ステント付バイオバルブの開発とビーグル犬肺動脈弁置換
第13回日本再生医療学会 (京都, 3/4-6)
58. 中山泰秀, 武輪能明, 上地正実, 神田圭一, 川尻英長, 水野壮司, 船山麻理菜, 森脇健司, 逢坂真吾, 田地川勉, 大家智憲, 田中孝晴, 杉浦寿史, 巽 英介
3Dプリンターによるバイオバルブ開発の可能性拡大
第13回日本再生医療学会 (京都, 3/4-6)

59. 中山泰秀, 佐藤 徹, 濱野栄佳, 船山麻理菜, 林 正孝, 石井大造, 水野壮司, 川尻英長, 森脇健司, 田中孝晴, 杉浦寿史
 内膜再生を促進する脳動脈瘤塞栓治療用カバードステントの開発: 非臨床動物実験系の基準化
 第13回日本再生医療学会 (京都, 3/4-6)
60. 武輪能明, 中山泰秀
 自己組織からなる心臓弁 (Biovalve) の開発
 第13回日本再生医療学会 (京都, 3/4-6)
61. 日高涼, 森脇健司, 田地川勉, 山本恭史, 坂東潔, 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: 親血管の湾曲が瘤塞栓性能の及ぼす影響
 日本機械学会関西支部 (大阪, 3/17)

F. 知的財産権の出願・登録状況

登録特許

1. 特許第 5217026 号
 登録日: 2013 年 3 月 15 日
 名称: ステント及びその製造方法
 発明者: 中山泰秀, 岡本吉弘, 根本泰
 権利者: 国立循環器病研究センター
 2. 特許第 5268048 号
 登録日: 2013 年 5 月 17 日
 名称: 遺伝子導入剤及びその製造方法
 発明者: 中山泰秀, 根本泰
 権利者: 国立循環器病研究センター, 株式会社ブリヂストン
 3. 特許第 5344420 号
 登録日: 2013 年 8 月 23 日
 名称: 遺伝子導入剤及びその製造方法並びに核酸複合体
 発明者: 中山泰秀, 根本泰
 権利者: 国立循環器病研究センター, 株式会社ブリヂストン
 4. 特許第 5445649 号
 登録日: 2014 年 1 月 10 日
 名称: ステント
 発明者: 中山泰秀, 西正吾
 権利者: 国立循環器病研究センター
 5. 特許第 5463513 号
 登録日: 2014 年 1 月 31 日
 名称: ステント
 発明者: 中山泰秀, 西正吾
 権利者: 国立循環器病研究センター
6. USP 8,591,782 B2
 2013, 11/26
 Process for producing stent
 Nakayama Y, Nishi S, Nemoto Y, Okamoto Y
- ##### 出願特許
1. 特願 2013-171869
 出願日: 2013 年 8 月 22 日
 名称: 人工弁, 人工弁形成用基材, 及び人工弁の生産方法
 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
 2. 特願 2013-173158
 出願日: 2013 年 8 月 23 日
 名称: 人工弁, 人工弁形成用基材, 及び人工弁の生産方法
 発明者: 中山泰秀, 上地正実, 大家智憲
 出願人: 国立循環器病研究センター
 3. 特願 2013-177328
 出願日: 2013 年 8 月 28 日
 名称: 人工気管, 人工気管の生産方法, 及び人工気管形成用基材
 発明者: 中山泰秀, 古村眞, 古村浩子
 出願人: 国立循環器病研究センター, 東京大学
 4. 特願 2013-178919
 出願日: 2013 年 8 月 30 日
 名称: 結合組織体形成用基材, 及び結合組織体の生産方法
 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
 5. 特願 2013-195926
 出願日: 2014 年 9 月 20 日
 名称: 移植材料の製造方法, 及び該方法により製造された移植材料
 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, 株式会社ブリヂストン
 6. 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
 7. 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

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

8. PCT/JP2013/064082
出願日：2013年5月21日
名称：移植用人工組織体製造用鋳型基材
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
9. PCT/JP2013/068987
出願日：2013年7月11日
名称：人工角膜及び人工角膜の生産方法
発明者：中山泰秀，上地正実，滝山直昭
出願人：国立循環器病研究センター，日本大学
10. PCT/JP2013/064999
出願日：2013年7月11日
名称：膜状結合組織体形成用基材及びこれを用いた膜状結合組織体の生産方法
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
11. PCT/JP2013/084891
出願日：2013年12月26日
名称：ステント及びステント付き人工弁

G. 実用新案登録
該当なし

H. その他

1. 読売新聞
プリンター医療に活躍
2013年12月28日
2. NHK テレビ「情報LIVEただいま！」
3Dプリンター革命
2013年1月25日
3. CBC テレビ「イッポウ」
2013年4月2日
4. ヨーロッパ人工臓器学会 Innovation Award
2013年9月14日
5. 日本人工臓器学会 Presidential Poster Award (共同演者)
2013年9月28日

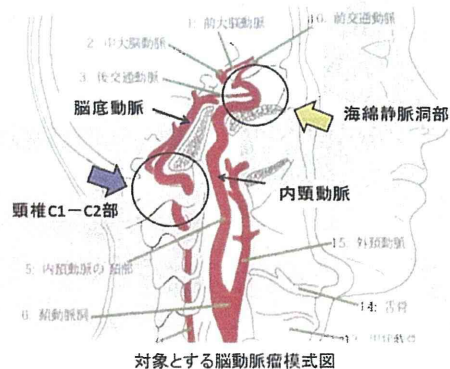
脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発（2）：
非臨床性能試験

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
高橋 淳 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
中山泰秀 国立循環器病研究センター研究所 生体医工学部 室長

本開発品のカバードステントは、脳動脈瘤の塞栓治療を目的としている。そのため、性能として、1) 頭蓋内の蛇行血管内を容易に誘導できる柔軟性を有していること。2) ステントの留置直後に閉塞効果が確認でき、短期間で開口部を含む内腔面が内膜組織で覆われること。3) 分枝血管の開存性が損なわれないことが要求される。昨年度の本研究で、それぞれに対応する動物実験モデルとして以下を考案し、PMDAの薬事戦略相談の助言を得て決定した。1) 頭蓋内血管の形状を模擬したケーシング材をビーグル頸動脈にはめ込むことで、ヒトの頭蓋内血管の形状に近似した血管モデルを作製し、ステントの誘導性の評価に用いる。2) ビーグル頸動脈に静脈パッチを縫い付けることで動脈瘤形状を実験的に作製し、さらにケーシングをはめ込むことで外弯側動脈瘤モデルとする。ステント留置によって塞栓効果を調べる。3) 細い枝を有するウサギ大動脈をそのまま利用して分枝血管の開存性を調べる。同時に組織学的評価を行って、内膜肥厚の程度も同時に調べる。本年度では、各実験系での予備試験を実施し、全て良好な結果を得、次年度に計画する本試験の基礎固めができた。

研究協力者

石井大造 脳神経外科医師
濱野栄佳 脳神経外科専門修練医
林 正孝 脳神経外科専門修練医
水野壮司 医工学材料研究室研究員
山南将志 医工学材料研究室研究員
川尻英長 医工学材料研究室研究員
船山麻理菜 臨床検査部研究員



A. 研究目的

本カバードステントは、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）の動脈瘤開口部位に留置することにより動脈瘤内の血流を遮断し、動脈瘤を閉塞することを目的に開発を行っている。

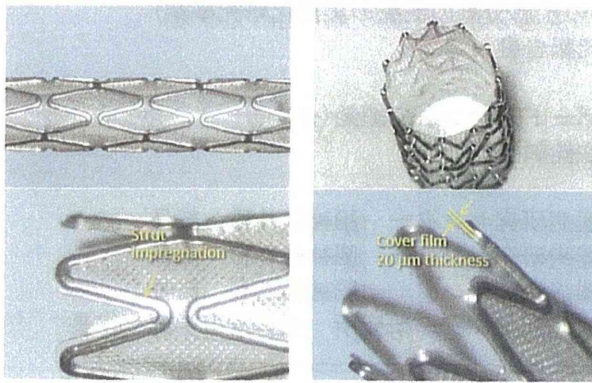
対象疾患は、従来の外科的治療（バイパス術・クリッピング術）での処置が困難、もしくは脳血管内治療（脳動脈瘤塞栓術）による完治が困難な、血管造影検査により以下のサイズを有する未破裂、非解離性のワイドネック型脳動脈瘤を内頸動脈また

は椎骨動脈遠位部から脳底動脈に有する患者である（上図）。

標的血管内径は3.5～5.0 mmであり、動脈瘤のドーム径は7 mm以上、ネック部が4mm以上またはドーム・ネック比が2未満である。

頭蓋内脳動脈瘤塞栓術用コイルおよび補助デバイスの頭蓋内ステント（コッドマン エンタープライズ VRD、ニューロフォームステント）で治療困難な内頸動脈海綿静脈洞部、または椎骨動脈遠位部から脳底動脈にかけての難治性動脈瘤の治療が可能となると考えられる。

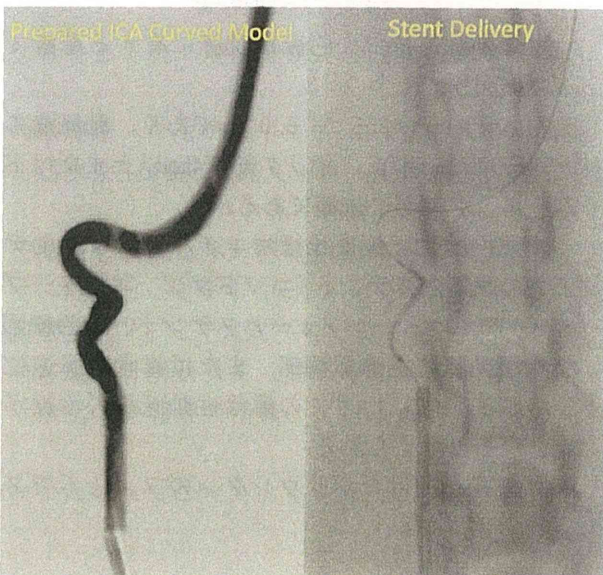
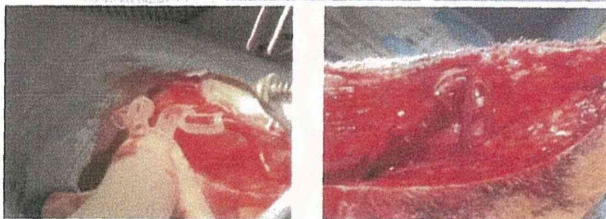
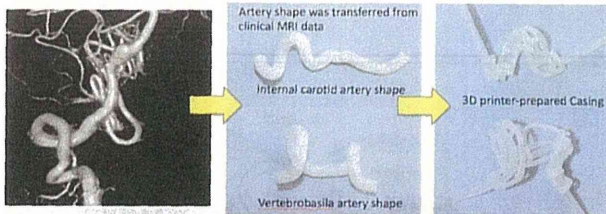
微細孔を開けたポリウレタンのフィルムでステ



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（上組写真）。

カバードステントに要求される性能として、

1) 頭蓋内の蛇行血管内を容易に誘導できる柔軟性を有していること、2) ステントの留置直後に閉塞効果が確認でき、短期間で開口部を含む内腔面が内膜組織で覆われること、3) 分枝血管の開存性が損なわれないことが考えられ、昨年度の本研究において、PMDAでの薬事戦略相談を行い、要求1)に対しては、頭蓋内血管の形状を模擬したケーシング材をビーグル頸動脈にはめ込むことで、ヒトの頭



蓋内血管の形状に近似した血管モデルを作製し、ステントの誘導性の評価に用いることを考案した。また、要求2)に対しては、ビーグル頸動脈に静脈パッチを縫い付けることで動脈瘤形状を実験的に作製し、さらにケーシングをはめ込むことで外弯側動脈瘤モデルとする。ステント留置によって塞栓効果を調べることを考案した。さらに、要求3)に対しては、細い枝を有するウサギ大動脈をそのまま利用して分枝血管の開存性を調べる。同時に組織学的評価を行って、内膜肥厚の程度も同時に調べることに決定することができた。

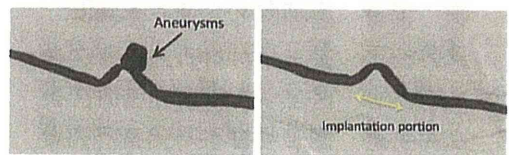
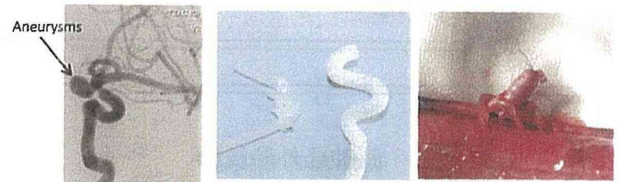
本年度は、各実験系での予備試験を実施した。

B. 研究結果

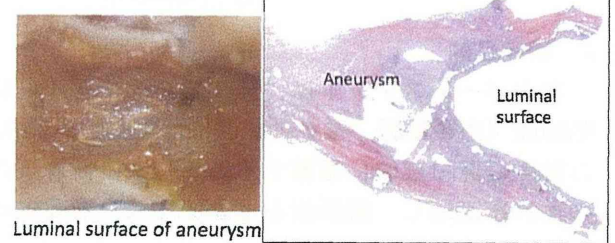
蛇行血管内での誘導性予備試験

臨床画像を元に3Dプリンターで作製した3D血管ケースを、左右を接合延長したビーグル犬頸動脈にはめ込むことにより、複数の屈曲を有する内径動脈と椎骨脳底動脈を生体血管で模擬することができた（左下組写真）。

血管造影すると頭蓋内と形状が一致した蛇行血管形状が見事に模擬されていることが確認できた。

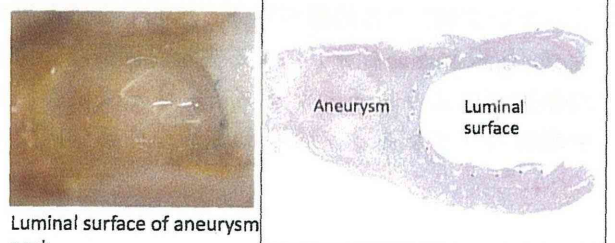


1-month

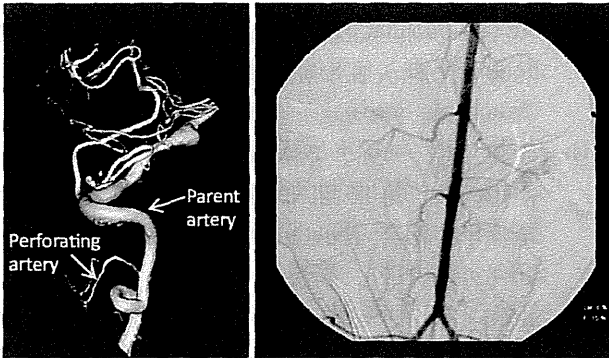


Luminal surface of aneurysm neck

2-month



Luminal surface of aneurysm neck



開発品のカバードステントシステムは血管モデルの中をほとんど大きな抵抗を感じずに極めてスムーズに誘導できた。

外弯側動脈瘤の塞栓性予備試験

先のケース材料の屈曲部の一部を抽出し、ビーグル犬の頸動脈に装着後、外弯部に頸静脈パッチを用いて動脈瘤を作製した(前頁右下組写真)。

血管造影すると、外弯側動脈瘤の形成を認めた。

開発品のカバードステントを動脈瘤まで誘導し、開口部に留置すると、直後に血管造影上、動脈瘤の消失を示した。親血管から動脈瘤内への血流がカバーフィルムによって瞬時に遮断されたことによると考えられる。

カバードステント留置1ヵ月後にはカバーフィルムの内腔は内皮細胞で被膜化された内膜で完全に覆われ、瘤内は血栓化していた。2ヵ月後には瘤内は器質化されていた。

分枝血管の開存性予備試験

ウサギ腹部大動脈には細い腰動脈が多数分岐する。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腹部大動脈が適切であると判断した(上組写真)。

本開発品のカバードステントを当該血管まで誘導し、分枝血管にかかるようにカバードステントを留置した。直後の血管造影において、分枝血管の血流は全く遜色なく流れ、ステント留置による影響はほとんどなかった。また、ステント留置部にさらにステントを重ねて留置しても、血流に大きな変化は認めなかった。仮に動脈瘤の開口部にステントを留置して、その塞栓効果が不十分な場合においても、ステント内ステント留置を行っても分枝血管を塞栓する危険性は低いことが示唆された。

C. 結論

脳血管内での誘導性ならびに脳動脈瘤の塞栓効果、分枝血管の開存性を調べるための実臨床に近

い動物実験評価モデルを構築することができ、予備的な検討において、本デバイスの有用性と信頼性を非臨床段階で明確に示すことができた。今後の脳血管内デバイス開発のための新たな評価系を提案することができた。また、全てにおいて良好な結果を得ることができたため、次年度に計画する本試験の基礎固めができたと言える。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

論文発表

- 1) Satow T, Murao K, Matsushige T, Fukuda K, Miyamoto S, Iihara K. Superselective shunt occlusion for the treatment of cavernous sinus dural arteriovenous fistulae. *Neurosurgery* 73 (ONS Suppl 1): ons100-105, 2013.
- 2) Satow T, Ishii D, Iihara K, N Sakai. Endovascular treatment for ruptured vertebral artery dissecting aneurysms: results from Japanese registry of neuroendovascular therapy (JR-NET) 1 and 2. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54(2)1-8, 2014.
- 3) Sakai N, Yoshimura S, Taki W, Hyodo A, Miyachi S, Nagai Y, Sakai C, Satow T, Terada T, Ezura M, Hyogo T, Matsubara S, Hayashi K, Fujinaka T, Ito Y, Kobayashi S, Komiyama M, Kuwayama N, Matsumaru Y, Matsumoto Y, Murayama Y, Nakahara I, Nemoto S, Satoh K, Sugiu K, Ishii A, Imamura H. Japanese registry of Neuroendovascular Therapy Investigators. Recent trends in neuroendovascular therapy in Japan: analysis of a nationwide survey- Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET) 1 and 2. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54(1):98-106, 2014.

学会発表

(国際学会発表)

- 1) Satow T, et al. Tailored periprocedural antiplatelet therapy for coil embolization of unruptured intracranial aneurysms using

neck size. 4th East Asian Conference of Neurointervention (EACoN) at Kobe, Japan. June 9, 2013.

- 2) Satow T, et al. Endovascular treatment for ruptured vertebral artery dissecting aneurysms: results from Japanese registry of neuroendovascular therapy (JR-NET) 1 and 2. 11th meeting of Asian Australasian Federation of Interventional Therapeutic Neuroradiology (AAFITN) at Danang, Vietnam. March 26-28, 2014.
- 3) Satow T, et al. Circular Color Coding (CCC): a novel tool to detect shunt flow in dural arteriovenous fistulae. 11th meeting of Asian Australasian Federation of Interventional Therapeutic Neuroradiology (AAFITN) at Danang, Vietnam. March 26-28, 2014.

(国内学会発表)

- 1) 佐藤 徹, 石井大造, 飯原弘二, 坂井信幸, JR-NET 研究班. 破裂椎骨動脈解離性動脈瘤に対する脳血管内治療: 日本脳神経血管内治療学会専門医を対象とした JR-NET1, 2 の解析結果. 第 72 回社団法人日本脳神経外科学会総会 (一般口演) 2013. 10. 16-18, 横浜
- 2) 佐藤 徹, 中山泰秀, 濱野栄佳, 石井大造, 林 正孝, 水野壮司, 船山麻里菜, 川尻英長, 森脇健司, 西 正吾, 飯原弘二. 脳動脈瘤治療用多孔性薄膜カバードステントの開発 - 動物実験モデル評価系の確立 -. 第 29 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会総会 (シンポジウム) 2013. 11. 21-23, 新潟
- 3) 佐藤 徹. Dural AVF に対する SSSO (superselective shunt occlusion) における

Target Detachable Coil Series の有用性. 第 29 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会総会 (Teaching Seminar) 2013. 11. 21-23, 新潟

- 4) 佐藤 徹. コイル治療戦略と New ED コイルの使用経験. 第 29 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会総会 (Luncheon Seminar) 2013. 11. 21-23, 新潟
- 5) 佐藤 徹, 村尾健一, 森田健一, 石井大造, 山内圭太, 濱野栄佳, 片岡大治, 飯原弘二. 海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻に対する superselective shunt occlusion: 周術期及び中・長期成績からみた功罪. 第 29 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会総会 2013. 11. 21-23, 新潟
- 6) 佐藤 徹, 石井大造, 飯原弘二, 坂井信幸, JR-NET 研究班. 本邦における破裂椎骨動脈解離性動脈瘤に対する血管内治療: JR-NET1, 2 の結果報告. 第 29 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会総会 2013. 11. 21-23, 新潟
- 7) 佐藤 徹, 石井大造, 飯原弘二, 坂井信幸, JR-NET 研究班. 本邦における破裂椎骨動脈解離性動脈瘤に対する血管内治療: JR-NET1, 2 の結果報告. STROKE 2014 (シンポジウム) 2014. 3. 14-16, 大阪

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

G. 実用新案登録

該当なし

H. 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(3)：
カバードステントの生体外機能評価（血流抑止効果と瘤サイズ）

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

これまでに多孔薄膜カバードステントの瘤塞栓性能が、多孔薄膜の開口率よりも微細孔径の影響を強く受けることが分かっていたが、実際には瘤サイズの影響を受けると予想されていた。また親血管の流れの一部が直接瘤内に流れ込むことも想定されたことから、この流れを阻止する性能の定量評価が必要であった。そこで本研究では、動脈瘤の大きさが塞栓治療におよぼす影響について、直線状の親血管に出来た袋状型動脈瘤を対象として、血流停滞性能を調べた。その結果、動脈瘤が大きいほどカバードステントによる血流抑制効果は強くより塞栓化しやすくなることが分かった。また、多孔薄膜を通過する流れの流量と圧力損失の関係を調べた結果、同じ開口率の多孔薄膜の場合、微細孔径が小さい方が、圧力損失が大きくなり、血流抑制効果が高いことが分かった。これまでに得られた結果と合わせて、多孔薄膜は大開口率で小微細孔径であることが、瘤塞栓にとって有利である事が分かった。

A. 研究目的

本研究では、これまでの未破裂脳動脈瘤の治療法に取って代わる新しいデバイスとしてカバードステントの開発を行ってきた。その特徴は、金属製ステントストラットをポリウレタン製薄膜で覆うことで、図1に示すように親血管からの血液流入を阻止し、瘤内に血栓を形成、塞栓治療する。このような人工物を血管内に留置するとステント内腔面が新しい血管内膜組織の形成によって肥厚しながら最終的に内膜化されていくが、小血管の場合新生内膜組織が肥厚しやすく親血管が閉塞に至ったり、内膜形成前のステント内腔面に血栓が形成されたりする可能性があるが、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。

これまでの研究で、任意の形状・大きさに設定したモデル動脈瘤に対して、カバー薄膜に設ける微細孔の直径とその開口率、また親血管の血流速度が、瘤塞栓性能におよぼす影響について実験的に調べると共に、その血流抑止効果を血流停滞による血栓形成閾値と運動量保存則によって予測することに成功した。また、この結果を基に、同じ開口率のカバー薄膜であっても、微細孔の孔径がより小さい方

がその留置・治療効果が高いことを理論的に証明した。しかしながら、治療対象となる動脈瘤の大きさは患者毎に異なっており、また先に述べた理論的予測から破裂リスクが低いと考えられている小さな動脈瘤になると、血流抑止効果が低下することが示唆された。さらに、動脈瘤が形成される親血管の流れは複雑である事が多く、親血管から直接血流が流入する可能性も高い。

そこで本研究では、早期発見された未破裂脳動脈瘤を治療することを想定し、動脈瘤サイズの違いが本カバードステントの塞栓性能として多孔薄膜による血流抑止効果におよぼす影響を調べると共に、動脈瘤に直接流入する血流の抑止性能として多孔薄膜を流れが通過する際に生じる圧力損失を求めることで、開口率、微細孔径の違いが圧力損失におよぼす影響について調べ、更なる微細孔の直径と開口率の最適化を目指した。



図1 カバードステント外観

B. 研究方法および理論

B-1. 血流モデルおよび模擬循環回路

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。

実験条件は、昨年度までと同様に、本カバードステントが治療対象としている直径 $D=3\sim 6\text{mm}$ の脳動脈を想定し、文献を参考に、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 $\rho=1040\text{kg/m}^3$ 、 $\nu=4.62\text{mPa}\cdot\text{s}$ (動粘度 $\mu=4.44\text{mm}^2/\text{s}$) と設定した。流体力学理論の相似則に基づき、拍動流の重要なパラメータとなる親血管内流れの Reynolds 数 (Re) と Womersley 数 (α) を求めた結果、 $Re=170\sim 960$ 、 $\alpha=1.78\sim 4.61$ であり、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、親血管内の流れを定常流れ条件下で親血管 Reynolds 数をパラメータとして実験した。

生体外模擬実験用の循環回路の概略を図 2 に示す。模擬血液としての作動流体には、血液と密度がほぼ等しい 50wt% グリセリン水溶液を用いた。粘度を血液と合わせるため、実験中の作動流体温度が 23°C になるようチラーで調整した。遠心ポンプによって作動流体を圧送し、所定の Reynolds 数になるようバルブで流量調整し、親血管モデルモデル内へ流入させ、タンクに戻す閉ループ循環系とした。

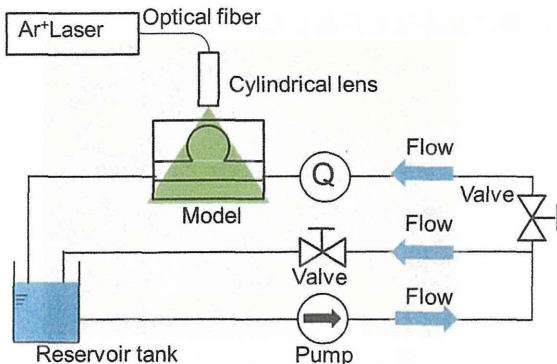


図 2 実験装置概略図

B-2. 脳動脈瘤および親血管モデル

動脈瘤および親血管モデルについては、昨年までの研究と同様に、モデル内の二次流れの影響を極力なくするため、単純化した二次元動脈瘤モデルを、アクリルを切削して作製した。親血管は一辺 $D_H=5\text{mm}$ の正方形断面とし、動脈瘤モデルのネック幅 $N=7.07\text{mm}$ 一定とした上で、図 3 に示すように円型動脈瘤の赤道直径を $D_a=7.12\sim 14\text{mm}$ と変化させて、瘤直径が塞栓性能におよぼす影響を調べた。

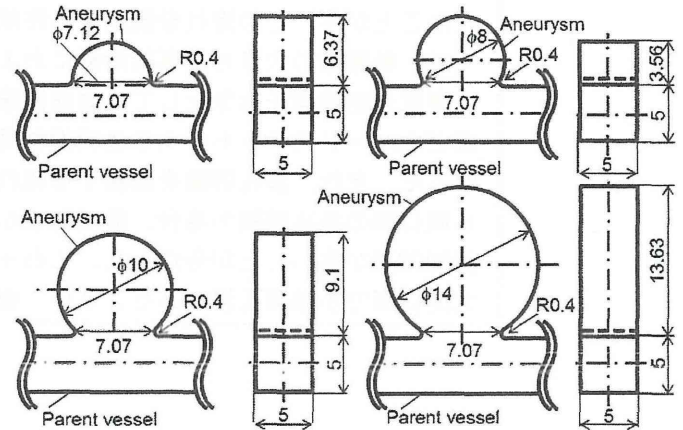


図 3 動脈瘤モデル

(瘤直径：左上 7.12mm，右上 8mm，
左下 10mm，左下 14mm)

B-2. カバー薄膜モデル

親血管に留置したカバードステントを模擬するため、従来はポリイミドフィルムにエキシマレーザーを使って微細孔を穿孔加工したものをカバー薄膜モデルとして使用してきたが、瘤・親血管モデルに挟み込む時に、フィルムの固定状態が安定し難かったことから、本年度は図 4 に示すような化学エッチングによって正方格子状に円型貫通孔を加工したステンレス薄板 (厚さ $30\mu\text{m}$) を使い、微細孔直径 $d[\mu\text{m}]$ と開口率 $\tilde{\alpha}[\%]$ を変化させたものを用意した。

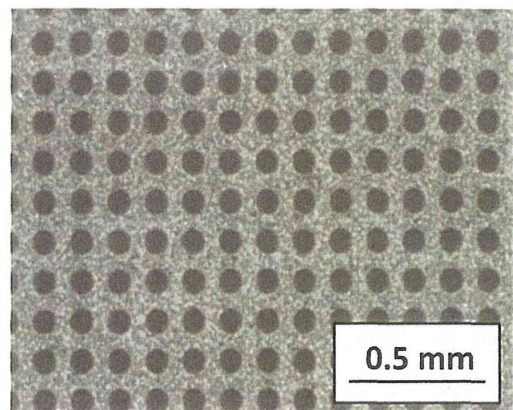


図 4 カバー薄膜モデル

B-3. 生体外模擬循環回路

流れ可視化のための散乱粒子として、ナイロンパウダー（密度 1020 kg/m³、平均粒径 4μm）を作動流体に混入し、ダブルパルス Nd:YAG レーザ（波長 532 nm、出力 50 mJ）を光源とした厚さ約 1 mm のシート光を照射することで動脈瘤モデル内を高輝度化し、側方に設置した CCD カメラで撮影した。得られた可視化画像を基に、相互相関法による Particle Image Verocimeter (PIV) によって解析を行い 100 時刻分のデータの平均値から、流速ベクトル、せん断速度の各分布を求めた。

B-4. カバー薄膜の流動抵抗係数の測定

カバー薄膜が、親血管から動脈瘤内に直接流入しようとする流れに対して、どれぐらいの抵抗を有するのかを評価するために、抵抗素子としての抵抗係数を測定した。図 5 にその装置図を示す。

血管の全てが動脈瘤ネック部につながっている状態を最も極端な状態と考え、カバー薄膜の留置による血液通過面積の減少による圧力損失を測るために、カバー薄膜モデルをアクリル板で挟み込み、薄膜から上下流側に 5mm 離れた位置に静圧孔を設置し、この区間における圧力損失を逆 U 字管マンオメータで測った。なお、流量条件等については、他の実験と同じに設定した。

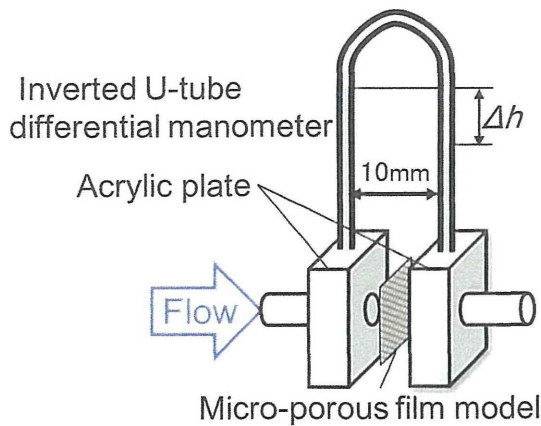


図 5 抵抗係数測定用テストセクション概略図

B-5. 瘤内血流駆動力と角運動量保存則による流動速度パラメータ

これまでの研究で、動脈瘤内の血流は、親血管内を流れによる壁面せん断応力が駆動力となっており、瘤ネック部に留置するカバー薄膜の有無や微細孔の大きさや開口率が異なることで、瘤内の血液を回転運動させるための駆動トルク T_{PV} が、また動脈瘤のサイズが異なることで巡回運動する血液の

慣性モーメント I_A が変化し、これらの相互作用によって瘤内流れに影響をおよぼすことを明らかにしてきた。動脈瘤内流れの粘性によるエネルギー散逸を無視すると、図 6 に示すように、瘤内血液が巡回流動する時の角加速度は、角運動量保存則より次式で求まる。

$$\begin{aligned} \frac{d\omega}{dt} &\equiv \frac{T_{PV}}{I_A} = \frac{32n}{\rho D_h D_a (1 + AR \cdot BR)^3} \tau_w \frac{d^2}{D_a^2} \\ &= \frac{256n v \bar{U}}{D_h^2 D_a (1 + AR \cdot BR)^3} \frac{d^2}{D_a^2} \\ &= 128\sqrt{\pi} \frac{BF}{(1 + AR \cdot BR)^3} \frac{v \bar{U}}{D_h^2} \frac{d^3}{\sqrt{A}} \end{aligned}$$

ここで、 AR は瘤深さとネック幅の比で表されるアスペクト比(= H_a/N)を、 BF は瘤赤道直径とネック幅の比であるポトルネック係数(= N/D_a)を示しており、左辺第 2 項目が動脈瘤の形態を、第 3 項目が親血管の血流動態を、第 4 項目がカバー薄膜の寸法、それぞれの影響を表している。

これまでの研究の結果、この巡回流動時の角速度と瘤内の流動様式、巡回速度、および血栓形成に重要な力学的因子である血液せん断速度との間には強い相関が得られており、本パラメータによってカバードスタントの留置効果が予測できる。本年度も、この理論を適応し、瘤サイズ、解くに瘤赤道面直径の違いの影響を考察した。

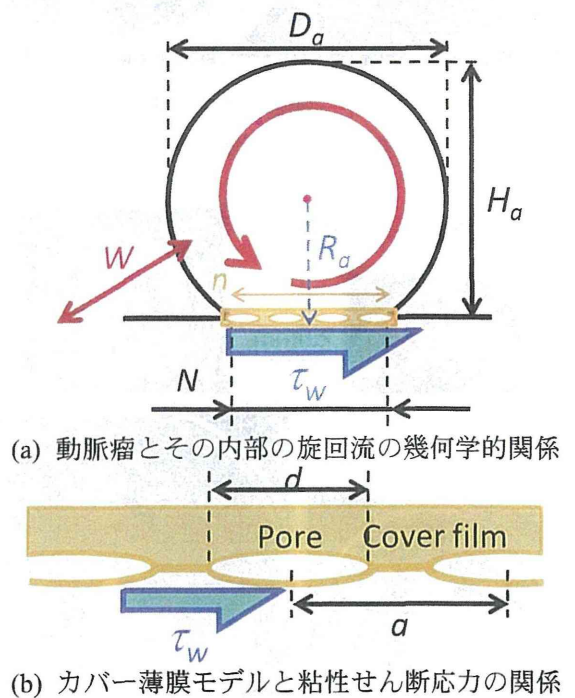


図 6 瘤内の巡回流とその駆動トルクの関係

C. 研究結果と考察

C-1. 動脈瘤ドーム径が治療効果におよぼす影響 カバー薄膜未留置時の流速分布

可視化実験結果の一例として、親血管の Reynolds 数 $Re=580$ のカバー薄膜留置前の各動脈瘤モデル内の流速ベクトル分布図を図7に示す。この結果、モデルの大きさの違いによる流動様式の違いは明確には見られなかったが、内腔に形成される大きな循環流の速さは、動脈瘤が小さいほど速いことが分かった。また、親血管 Re の増加と共に、瘤内の流れが速い部分が占める面積が増えていく傾向にある事も分かった。

これらの結果は、既に紹介した流動様式予測パラメータの傾向に一致しており、瘤サイズが変わっても本モデルが適切である事が示唆された。

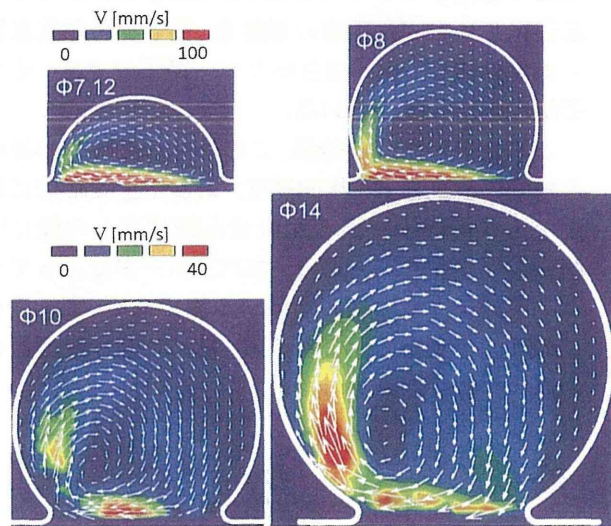


図7 カバー薄膜留置前の速度分布
(カラーコンタは速さを示す)

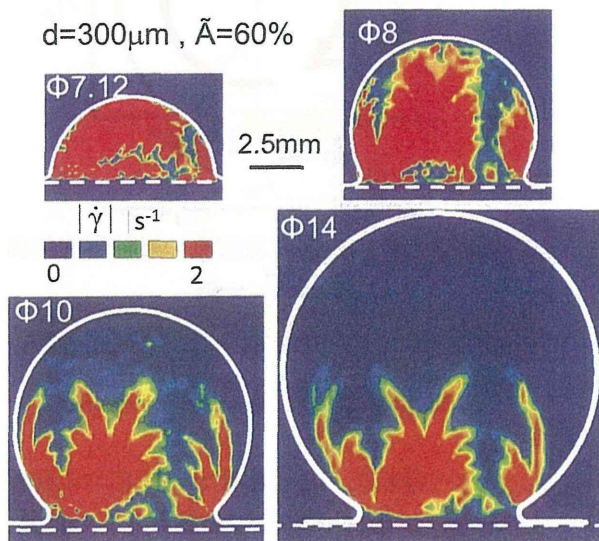


図8 カバー薄膜留置後の瘤内せん断速度分布

カバー薄膜留置時の瘤内せん断速度分布

カバー薄膜留置時の結果の一例として、図8に孔径 $300\mu\text{m}$ 、開口率 $\bar{A}=60\%$ 、親血管 Reynolds 数 $Re=580$ 時の瘤内せん断応力分布をカラーコンタ表示したものと、図9に瘤内のせん断速度値の面積平均を取った瘤内平均せん断速度と親血管 Reynolds 数の関係を示す。

これらの結果から、瘤直径の増加と共に瘤内で高いせん断速度を示す領域が小さくなっていることが分かる。これは、親血管血流の壁面せん断応力を駆動源とした旋回流運動するために必要なトルクが、ネック幅が一定であるため同じ大きさであるのに対して、旋回している血液の慣性モーメントが動脈瘤の大きさに比例して変化するためと考えられる。また、このことから破裂リスクの高い高アスペクト比、大直径の動脈瘤の方が、よい良い留置効果が得られることが示唆された。

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 1s^{-1} を、ステント留置による塞栓治療のための必要条件とすると、想定した Reynolds 数範囲では実験した全ての瘤直径のモデルに対して塞栓可能な孔条件は $d=100\mu\text{m}$ 、開口率 $\bar{A}=30\sim 40\%$ 以下であることが示唆された。

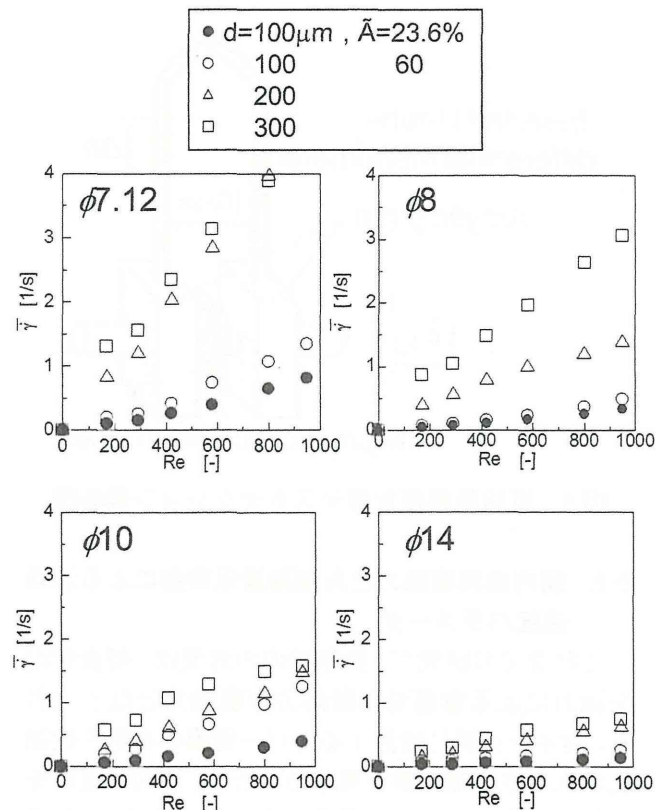


図9 瘤直径の違いが瘤内平均せん断速度に及ぼす影響