

Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システムの
信頼性保証システム下における試験施設・設備の整備

研究分担者	赤川英毅	独立行政法人国立循環器病研究センター知的資産部室長
研究分担者	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脳血管内科部長
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長
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

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、試験に右使用する測定機器類の整備及び精度管理を実施した。

A. 研究目的

現在、医療機器の承認申請では非臨床試験に係わる資料の適合性調査が強化され、各種試験に対し信頼性を担保した試験であることを示すことが非常に重要視されている。一般的に医療機器開発における非臨床試験のうち安全性評価を主目的とした試験系は、共通規格により試験方法が規定され、審査時の評価基準も明確である。しかし、申請機器の効能や有効性を示すための試験系については、申請する当該機器ごとに評価・試験方法が異なるため、明確な試験規格はなく、試験結果の精度や信頼性の担保が非常に困難となっている。特に、新規開発された人工心臓の承認申請資料には、その性能を示す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、申請機器の審査期間が長期化する一因となっている。

現在、かかる特殊な新規の医療機器の有効性や効能を示す目的で実施される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。現在、補助人工心臓の使用模擬試験では、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である場合には、GLPの対象外とする解釈が示されている。しかしながら、人工心臓などの先進医療機器の承認申請時の使用模擬試験は、当該製品の性能、有効性および安全性について最終評価をする試験と位置づけ

られている。そのため、かかる試験を実施する場合には、GLP適用下での性能・機能性評価が必須ではないものの、当該試験全体の信頼性を保証し、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信頼保証システムの存在が重要視されるべきであり、今後の医療機器開発を実施する研究組織にとって非常に大きな課題となっている。

かかる課題に対し、我々は、研究組織内に、非臨床試験における有効性試験および使用模擬試験にも適用可能な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。

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に使用する測定機器等の精度管理

本年度には、昨年度までに規定されたSOPに基づき、試験設備を整備すると共に、試験に使用する機器に対する校正作業を実施した。

対象となる機器は、当該プロジェクトの慢性動物実験（信頼性保証体制下試験）で使用するポリグラフシステム（心電図アンプ、瞬時心拍計ユニット、血圧測定用ユニット×4）および血液ガス分析装置、血球測定分析器、血液生化学測定装置、血液凝固能測定装置である。

1) 心電図アンプ

- 校正日：2013.8.13
校正者日本光電株式会社
- 2) 瞬時心拍計ユニット
校正日：2013.8.13
校正者日本光電株式会社
- 3) 血圧測定ユニット（4台）
校正日：2013.8.13
校正者日本光電株式会社
- 4) 超音波血流計（2台）
校正日：2013.4.8
校正者株式会社トランスソニックジャパン
- 5) 血液ガス分析装置
校正日：毎月、定期メンテナンスとして実施
校正者：ラジオメータ株式会社
- 6) 血球測定分析器
校正日：毎月実施（施設内校正）
校正者：試験実施者
- 7) 血液生化学測定装置
校正日：毎月実施（施設内校正）

- 校正者：試験実施者
- 8) 血液凝固能測定装置
校正日：毎月実施（施設内校正）
校正者：試験実施者

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

水野敏秀 その他. 国立循環器病研究センターにおける医療機器開発時の非臨床試験に対する信頼性保証動物試験体制の構築. 第 52 回日本人工臓器学会学術大会, 2014. 10. 17-19, 札幌市

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

表 1：慢性動物実験に使用する計測機器一覧

測定機器(装置)名称	型式	製造番号 (Serial No)	製造販売元	SOP 番号	人工臓器部認識番号(名称)
超音波血流計 T402 シリーズ	T402	T402B31959	株式会社 トランソニックシステムズジャパン	SOP No. ME016	FLOW METER 1
超音波血流計 T402 シリーズ	T402	T402B31960	株式会社 トランソニックシステムズジャパン	SOP No. ME016	FLOW METER 2
超音波血流計 T400 シリーズ Tubing Flow Module	TS410	TS410B21645	株式会社 トランソニックシステムズジャパン	SOP No. ME016	MODULE 1
超音波血流計 T400 シリーズ Tubing Flow Module	TS410	TS410B31652	株式会社 トランソニックシステムズジャパン	SOP No. ME016	MODULE 2
ME9PXL XL シリーズ 外径 9/16 インチ	ME-9PXL	ME9PXL1370	株式会社 トランソニックシステムズジャパン	SOP No. ME016	PROBE 1
ME9PXL XL シリーズ 外径 9/16 インチ	ME-9PXL	ME9PXL1371	株式会社 トランソニックシステムズジャパン	SOP No. ME016	PROBE 2
収容ケース(日本光電 POLY GRAPH)	RMP-6008M	24108	日本光電工業株式会社	SOP No. ME009	POLYGRAPH 1
収容ケース(日本光電 POLY GRAPH)	RMP-6008M	24121	日本光電工業株式会社	SOP No. ME009	POLYGRAPH 2
ECG AMPLIFIER	AC-601G	21993	日本光電工業株式会社	SOP No. ME009	ECG 1
ECG AMPLIFIER	AC-60 1 G	22013	日本光電工業株式会社	SOP No. ME009	ECG 2
HEART RATE COUNTER	AT-601G	23588	日本光電工業株式会社	SOP No. ME009	HR 1
HEART RATE COUNTER	AT-601G	23645	日本光電工業株式会社	SOP No. ME009	HR 2
BLOOD PRESSURE AMPLIFIER	AP-641G	22452	日本光電工業株式会社	SOP No. ME009	BP 1
BLOOD PRESSURE AMPLIFIER	AP-641G	22455	日本光電工業株式会社	SOP No. ME009	BP 2
BLOOD PRESSURE AMPLIFIER	AP-642G	22435	日本光電工業株式会社	SOP No. ME009	BP 3
BLOOD PRESSURE AMPLIFIER	AP-643G	22438	日本光電工業株式会社	SOP No. ME009	BP 4

脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発（１）：
非臨床性能試験１：誘導操作性試験

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

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。昨年度の本研究において、それぞれに対応する動物実験モデルを考案し、PMDAの対面助言を得て決定した。本研究では、１）に関して、頭蓋内の標的病変までのカバードステントシステムの誘導操作性及び血管損傷の有無を検討するため、ヒト脳血管形状を模擬したアクリルケースを頸動脈へ設置したイヌの蛇行血管モデルを用いて評価を行った。本システム自体の誘導性と組織傷害性に大きな問題はなく、良好であると結論づけられた。

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 医師
林 正孝 脳神経外科 医師
菅田 真生 脳神経外科 医師

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。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。

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、一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、頭蓋内の標的病変までのカバードステントシステムの誘導操作性及び血管損傷の有無を検討するため、ヒト脳血管形状を模擬したアクリルケースを頸動脈へ設置したイヌの蛇行血管モデルを用いて評価することに決定することができた。

本研究では、国循内で整備した信頼性保証体制下において、要求１）に関して確立したイヌ蛇行血管モデルを用いて、カバードステントシステムの誘導操作性試験を実施した。

B. 研究方法

イヌ蛇行血管モデルの作製（図１）

イヌ両側頸動脈を全長で剥離し、右側頸動脈を末梢側で、左頸動脈を中枢側で離断した。ヒト内頸動脈の形状を模擬したアクリル製ケースを右頸動脈に通し、左頸動脈切離断端と吻合することで脳主幹動脈と同等の血管径を持ち、複数の屈曲箇所を有する蛇行血管モデルを作製した。

誘導操作性試験方法

脳血管内治療に習熟した脳外科医３人によって、各誘導操作終了時に以下に示す多段階評価を行った。

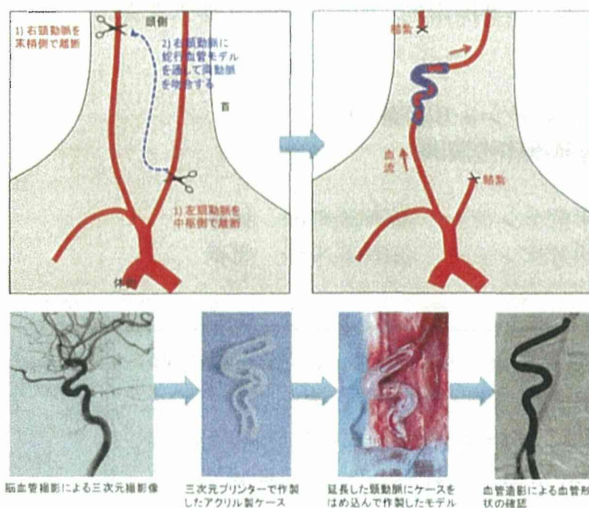


図 1. イヌ蛇行血管モデルの作製模式図と作製過程

蛇行血管モデル内の誘導操作スコア	
誘導時の抵抗の程度	スコア
前進通過不可	0
前進通過、後退通過の何れかに強い抵抗がある	1
前進通過、後退通過の何れかに弱い抵抗がある	2
前進通過、後退通過の何れかにもほぼ抵抗がない	3

C. 研究結果

蛇行血管モデル内の誘導操作性の程度（誘導 1 回）

No	誘導操作スコア			全平均
	誘導回数			
	1	2	3	
1	2	-	-	2.00
2	3	-	-	
3	1	-	-	

蛇行血管モデル内の誘導操作性の程度（誘導 3 回）

No	誘導操作スコア			全平均
	誘導回数			
	1	2	3	
1	2	3	2	2.33
2	3	3	3	
3	2	2	2	
4	3	3	3	
5	1	1	2	
6	2	2	3	
7	3	-	-	

全てにおいて、本システムは蛇行血管モデル内での誘導が可能であると認められた。誘導回数 1 回の

1 例と 3 回の 1 例において、前進通過あるいは後退通過時の何れかにおいて強い抵抗が認められたが、それ以外は弱い抵抗あるいはほぼ抵抗なく誘導させることができた。モデルの個体差の影響を考慮すると、本システム自体の誘導性に大きな問題はなく、良好であると判断された。

また、誘導操作 3 ヶ月後の血管造影検査にて、全例において狭窄や瘤化などの血管異常所見を認めず、カバードステントシステム誘導によって血管障害はほぼ無かったといえる。

D. 結論

本カバードステントシステムは、ヒト脳血管形状を模擬した蛇行血管内を損傷なくスムーズに誘導できたことで、ヒト動脈瘤までの良好なデリバリー性を有していると結論づけられた。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

論文発表

- Ishii D, Satow T, Murao K, Nishimura K, Iihara K. Efficacy of cilostazol in prevention of bradycardia during carotid artery stenting. J Stroke Cerebrovasc Dis. 23:662-6, 2014.
- Tanaka K, Ohara T, Ishigami A, Ikeda Y, Matsushige T, Satow T, Ishibashi-Ueda H, Iihara K, Toyoda K. Fatal multiple systemic emboli after intravenous thrombolysis for cardioembolic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 23:395-7, 2014.
- 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). 54:1-8, 2014.

学会発表

(国際学会発表)

- 1) Satow T, Ishii D, Iihara K, Sakai N, for the JR-NET group. 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 2014.
- 2) Satow T, Oishi S, Yokoyama H, Yamada M, Takahashi JC. 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 2014.
- 3) Satow T, Oishi S, Yokoyama H, Yamada M, Takahashi JC. Circular Color Coding (CCC): a novel tool to detect shunt flow in dural arteriovenous fistulae. 52th meeting of American Society of Neuroradiology (ASNR) at Montreal, Canada, May 2014.
- 4) Satow T, Nakayama Y, Hamano E, Mizuno T, Funayama M, Ishii D, Hayashi M, Moriwaki T, Kawajiri H, Nishi S, Takahashi JC. Establishment of Experimental Animal Models Suitable for Feasibility Testing in the Development of Covered Stent for Intracranial Aneurysms. 52th meeting of American Society of Neuroradiology (ASNR) at Montreal, Canada, May 2014.

(国内学会発表)

- 1) 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, 坂井信幸, 高橋 淳. 脳動脈瘤治療用多孔性薄膜カバードステントの開発と動物実験モデル評価系の確立 (スポンサードシンポジウム). 第23回脳神経外科手術と機器学会. 福岡, 2014年4月
- 2) 佐藤 徹. Selective TVE を主軸とした硬膜動静脈瘻の血管内治療. 第34回日本脳神

経外科コンgres総会 (Luncheon Seminar). 大阪, 2014年5月

- 3) 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, 坂井信幸, 高橋 淳. 脳動脈瘤治療用多孔性薄膜カバードステントの開発. 第20回日本血管内治療学会(シンポジウム). 和歌山, 2014年6月
- 4) 佐藤 徹. 脳動脈瘤塞栓術におけるステントを使わない adjunctive technique-そのコンセプトと実践- (教育講演). 第1回日本脳神経血管内治療学会近畿地方会. 大阪, 2014年9月
- 5) 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-NET 1, 2 の結果報告. 第73回社団法人日本脳神経外科学会総会(シンポジウム). 東京, 2014年10月
- 6) 佐藤 徹, 濱野栄佳, 石井大造, 菅田真生, 丸山大輔, 林 正孝, 井手口稔, 金丸英樹, 森 久恵, 片岡大治, 高橋 淳. 有用性と安全性の両立を目指したAVM塞栓術におけるOnyxとNBCAの使い分け. 第30回NPO法人日本脳神経血管内治療学会総会(シンポジウム). 横浜, 2014年12月
- 7) 佐藤 徹, 中山泰秀, 濱野栄佳, 石井大造, 林 正孝, 船山麻里菜, 古越真耶, 森脇健司, 西 正吾, 坂井信幸, 高橋 淳. 脳動脈瘤治療用多孔性薄膜カバードステントの開発 (一般口演). STROKE 2015. 広島, 2015年3月

G. 知的財産権の出願・登録状況

国内出願

- 1) 中山泰秀, 佐藤 徹, 森脇健司, 田地川 勉
ステント
国立循環器病研究センター、関西大学
特願 2014-121080 (平成 26 年 6 月 12 日出願)

H. 実用新案登録

該当なし

I. 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（2）：
非臨床性能試験 2：動脈瘤塞栓試験

研究分担者 中山 泰秀 国立循環器病研究センター研究所 室長
西 正吾 札幌東徳洲会病院 脳神経外科 部長

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。昨年度の本研究において、それぞれに対応する動物実験モデルを考案し、PMDA の対面助言を得て決定した。本研究では、2）に関して、カバードステント留置による動脈瘤の塞栓効果を調べる目的で、ヒト外弯側巨大脳動脈瘤を模擬したイヌの動脈瘤モデルを用いて評価を行った。カバードステントを留置すると、1ヵ月後にはほぼ全例で血栓形成され、3ヵ月後も維持されたことより、脳動脈瘤の塞栓治療に有効であると結論付けられた。

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。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。

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、一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2）に対しては、動脈瘤頸部を覆うように母血管に本カバードステントを留置した際に動脈瘤を塞栓することが可能であり、かつ母血管の良好な開存が保たれる

こと、なお、留置部位の母血管が屈曲している可能性も考慮する必要があることと対面助言を受けた。

そこで本研究では、イヌの頸動脈に頸静脈を袋状に縫合することで実験的動脈瘤を作製し、さらに脳血管形状を模した屈曲形状のアクリル製ケースを動脈瘤部位にはめ込むことで動脈瘤モデルを作製し、カバードステント留置直後ならびに1、3ヵ月後の血管造影検査にて瘤の塞栓の程度を評価した。本研究は、全て国循内で整備した信頼性保証体制下において実施した。

B. 研究方法

イヌ動脈瘤モデルの作製（図1）

イヌ右側外頸静脈を採取し、それを部分的に切開した左右の総頸動脈壁に袋状に縫合することで実験的動脈瘤を作製した。さらに、脳血管形状を模した屈曲形状のアクリル製ケースを動脈瘤部位にはめ込み、動脈瘤モデルを作製した。動脈瘤サイズは、ネック径 4mm 以上、ドーム径 7mm 以上、又はドーム/ネック比が 2 未満であることを血管造影にて確認した。

カバードステントの留置

動脈瘤モデル作製 1 ヶ月以降に本品を血管内から瘤頸部に誘導し、バルーン拡張によって本カバー

ドステントを留置した。

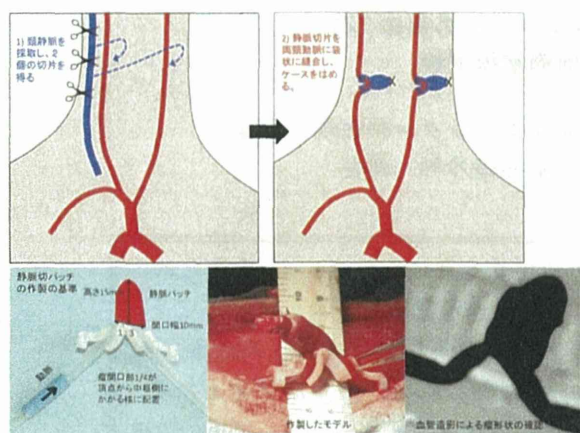


図 1. イヌ動脈瘤モデルの作製模式図と作製過程

血管造影による母血管開存性

本カバードステント留置前後に血管造影検査を行い、ステントの末梢側と中枢側（断端からそれぞれ 5-10 mm）の 2 ヲ所について血管径を測定し、母血管の開存性を多段階で評価した。

動脈瘤モデル内の母血管開存スコア

母血管開存の程度	スコア
完全閉塞	1
母血管開存率 < 25%	2
25% < 母血管開存率 < 75%	3
75% < 母血管開存率	4

血管造影による動脈瘤内の血流抑制

本カバードステント留置操作において、目的部位に本品を留置した後の動脈瘤内の血流抑制を血管造影にて確認した。動脈瘤の面積は、留置前後の動脈瘤部の血管造影像を印刷し、動脈瘤の造影部を切り抜き、重量測定によって算出した。

動脈瘤モデル内の血流抑制スコア

母血管開存の程度	スコア
抑制なし	1
75% < 造影面積 < 95%	2
25% < 造影面積 < 75%	3
25% < 造影面積	4

C. 研究結果

血管造影による母血管開存性

本本品の留置前後及び 1 ヲ月後、3 ヲ月後で母血

管の血管径に変化はなく、全てにおいて母血管開存のスコアは 4 となり、開存性に問題はないと判断された。また、本品留置手技による血管障害性も認められなかった。

血管造影による動脈瘤内の血流抑制

本カバードステントの留置前後及び 1 ヲ月後、3 ヲ月後で全てにおいて動脈瘤内の血流の抑制が認められた。本品留置直後に造影された動脈瘤の面積は、1 例で 62%であったが、それ以外は 50%以下であり、血流抑制スコアの平均値は 3.17 であった。直後での血流抑制効果は大きいと判断された。

また、本品留置の 1 ヲ月後の造影では、動脈瘤内の血流のほぼ完全な抑制が認められた。1 例で 21%（直後 32%）の瘤が血管造影上で認められたが、それ以外は完全に動脈瘤の消失（0%）を認めた。血流抑制スコアの平均値は 4.00 であった。

3 ヲ月後の造影においても、1 例で 15%の瘤の残存が血管造影上認められたが、それ以外は完全に動脈瘤の消失を維持した（平均 2.5%）。血流抑制スコアの平均値は 1 ヲ月と同様に 4.00 であった。

本カバードステントの動脈瘤への留置によって、1 ヲ月後にはほぼ全てで血栓形成され、3 ヲ月後も維持されたことより動脈瘤再発の危険性は低いと考えられる。

剖検

3 ヲ月後の血管造影終了後に安楽死させて剖検を行った。全ての動脈瘤モデル内に生理食塩水を中枢側から注入すると、末梢側からの流れ出しが認められたことより、血管の開存を確認した。肉眼的観察によって炎症、破裂、感染は認められなかった。

D. 結論

作製した動脈瘤モデルにカバードステントを留置すると、1 ヲ月後にはほぼ全例で血栓形成され、3 ヲ月後も維持されたことより、脳動脈瘤の塞栓治療に有効であると結論付けられた。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

論文発表

- 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,
2014;102:231-238.
- 2) 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.
- 3) 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, 2014;102:1038-1045.
- 4) 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, 2014;38:282-289.
- 5) 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, 2014;103:1-11.
- 6) 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.
Clinical Neurology Neurosurgery, 2014;122:34-41.
- 7) 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, 2014;103:92-96.
- 8) Kawajiri H, Mizuno T, Moriwaki T, Ishibashi-Ueda H, Yamanami M, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y.
Development of tissue-engineered self-expandable aortic stentgrafts (Bio stent grafts) using in-body tissue architecture technology in beagles.
J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2014;103:381-386.
- 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) Funayama M, Takewa Y, Oie T, Matsui Y, Tatsumi E, Nakayama Y.
In situ observation and enhancement of leaflet tissue formation in bioprosthetic "biovalve".
J Artif Organs, in press.
- 11) Kawajiri H, Mizuno T, Moriwaki T, Iwai R, Ishibashi-Ueda H, Yamanami M, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y.
Implantation study of a tissue-engineered self-expanding aortic stent graft (bio stent graft) in a beagle model.
J Artif Organs, in press.
- 12) Kishimoto S, Takewa Y, Nakayama Y, Date K, Sumikura H, Moriwaki T, Nishimura M, Tatsumi E.
Sutureless aortic valve replacement using a novel autologous tissue heart valve with stent (stent biovalve): proof of concept.
J Artif Organs, in press.
- 13) Funayama M, Sumikura H, Takewa Y, Tatsumi E, Nakayama Y.
Development of Self-Expanding Valved Stents

with Autologous Tubular Leaflet Tissues for Transcatheter Valve Implantation.
J Artif Organs, in press.

- 14) Funayama M, Matsui Y, Tajikawa T, Sasagawa T, Saito Y, Sagishima S, Mizuno T, Mizuno M, Harada K, Uchida S, Shinoda A, Iwai R, Nakayama Y, Uechi M.
 Successful implantation of autologous valved conduits with self-expanding stent (stent-biovalve) within the pulmonary artery in beagle dogs.
J Vet Cardiol, in press.
- 15) 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 年
- 16) 中山泰秀
 体内をバイオリアクターとする組織構築
 三次元ティッシュエンジニアリング：細胞の培養・操作・組織化から品質管理、脱細胞まで
 株式会社エヌ・ティー・エス、2014 年
 pp337-346.

学会発表

(国際学会発表)

第 63 回 ESCVS (International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery) (4/24-27, Nice)

- 1) Nakayama Y, Mizuno T, Takewa Y, Sumikura H, Ohmura K, Moriwaki T, Yamanami M, Oie T, Tatsumi E, Kanda K.
 Preparation of an autologous heart valve with a stent (stent-biovalve) using the stent eversion method.
- 2) Takewa Y, Nakayama Y, Kishimoto S, Date K, Wieloch R, Sumikura H, Kanda K, Tajikawa T, Tanaka T, Taenaka Y, Tatsumi E.
 A novel autologous valve substitute (Biovalve9 available for various type of cardiac valve prostheses.
- 3) Nakayama Y, Satow T, Hamano E, Mizuno T,

Funayama M, Ishi D, Hayasgu M, Moriwaki T, Kawajiri H.

Successful one-device-treatment of intracranial giant and/or wide neck aneurysms. 3 Essential in vivo experimental designs for pre-clinical evaluation.

- 4) Kanda K, Watanabe T, Yamanami M, Kawajiri H, Sakai O, Yaku H, Tajikawa T, Oie T, Takewa N, Mizuno T, Uechi M, Nakayama Y.
 Development of in vivo tissue-engineered cardiovascular prostheses.
 - 5) Yamanami M, Kawajiri H, Mizuno T, Iwai R, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y.
 Long-term results of autologous tissue extremely small-caliber vascular grafts (biotubes9 in a rat abdominal aorta replacement model.
- Heart Valve Society of America, Valves in the Heart of the Big Apple VIII (5/8-10, New York)
- 6) Nakayama Y, Takewa Y, Uechi M, Kanda K, Moriwaki T, Oie T, Tanaka T, Sugiura H.
 3D printer-based molding for the preparation of biovalve family in in-body tissue architecture technology.
 - 7) Takewa Y, Nakayama Y.
 Long term evaluation of in-body tissue engineered heart valve (Biovalve).
- ASNR 52nd Annual Meeting & The Foundation of the ASNR Symposium 2014 (5/17-22, Montreal)
- 8) Satow T, Nakayama Y, Hamano E, Mizuno T, Funayama M, Ishii D, Hayashi M, Moriwaki T, Kawajiro H, Nishi S.
 Establishment of experimental animal models suitable for feasibility testing in the develop, ent of covered stent for intracranial aneusysms.
- European Society for Cardiology (ESC) Congress 2014 (8/30-9/3 Barcelona)
- 9) Mizuno T, Kawajiri H, Kaneko Y, Takewa Y,

Nakayama Y

Autologous connective tissue tunnels (in situ Biotubes) as new biological solution for hemodialysis access.

- 10) Kawajiri H, Mizuno T, Moriwaki T, Ishibashi-Ueda H, Yamanami M, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y.
Development and implantation of tissue engineered self-expandable aortic stent grafts (bio stent grafts) using in-body tissue architecture technology in beagles.

- 11) Takewa Y, Nakayama Y, Sumikura H, Kishimoto S, Date K, Wieloch R, Kanda k, tajikawa T, Tanaka T, Tatsumi E.
Key factors to develop histogenesis in a novel autologous heart valve implantation.

6th Biennial Meeting on Heart Valve Biology and Tissue Engineering (9/10-12, London)

- 12) Takewa Y, Nakayama Y, Sumikura H, Kishimoto S, Date K, Kanda K, Tajikawa T, Tanaka T, Tatsumi E.
Histological change of a novel autologous tissue engineered heart valve after implantation.

XLI Annual ESAO Congress (9/17-20, Rome)

- 13) Sumikura H, Nakayama Y, Ohmuma K, Takewa Y, Tatsumi E.
In vitro evaluation of a novel autologous biovalve with a stent for pulmonary valve.

- 14) Watanabe T, Kawajiri H, Yamanami M, Sakai O, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y.
Autologous connective tissue membrane (bio-sheet) as a substitute self-pericardium.

- 15) Iwai R, Haruki R, Nemoto Y, Nakayama Y.
Vascular-like layered construct formation by one-day-self-organization.

- 16) Kawajiri H, Mizuno T, Moriwaki T, Ishibashi-Ueda H, Yamanami M, Kanda K, Yaku

H, Nakayama Y.

Development and implantation of tissue engineered self-expandable aortic stent grafts (bio stent grafts) using in-body tissue architecture technology in beagles.

- 17) Nakayama Y, Satow T, Mizuno T, Moriwaki T, Hamano E, Ishii D, Hayashi M, Kawaraji H, Funayama M.

Successful one-device-treatment of intracranial giant and wide neck aneurysms.

- 18) Nakayama Y, Nishi S, Ishibashi-Ueda H.
Long-term observation of rabbit carotid aneurysms treated by multi-porous covered stents.

- 19) Takewa Y, Nakayama Y, Kishimoto S, Date K, Sumikura H, Kanda K, Tanaka T, Tatsumi E.
Development of a novel autologous heart valve (biovalve stent) for transcatheter implantation.

- 20) Iwai R, Mizuno T, Okabayashi R, Nakayama Y.
Development of cartilage tissue analogues highly mature by a novel in-body incubation technology.

- 21) Kishimoto S, Takewa Y, Nakayama Y, Date K, Sumikura H, Nishimura M, Tatsumi E.
Pilot study of biovalve with stent as surgical aortic valve replacement in a goat model.

- 22) Yamanami M, Kawajiri H, Mizuno T, Iwai R, Watanabe T, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y.
Long term auto implantation of autologous tissue small caliber vascular grafts (biosheets)

American Heart Association 2014 (11/16-18 Chicago)

- 23) Nakayama Y, Satow T, Hamano E, Funayama M, Mizuno T, Kawajiri H, Ishii D, Hayashi M, Tajikawa T.
Successful preclinical study of microporous covered stents for intracranial aneurysms

24) Takewa Y, Nakayama Y, Kishimoto S, Date K, Sumikura H, Kanda K, Tajikawa T, Tanaka T, Taenaka Y, Tatsumi E.
Determination of successful implantation of a novel sutologous valve substitute (biobalve) with transcatherter technique.

25) Kawajiri H, Mizuno T, Moriwaki T, Iwai R, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y.
Development and implantation of tissue engineered self expandable aortic stent grafts (bio stent grafts) using in-body tissue architecture technology in beagles.

(国内学会発表)

第 26 回バイオエンジニアリング講演会 (東北大学、1/11, 12)

1) 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

2) 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 瘤塞栓性能におよぼす影響

第 44 回日本心臓血管外科学会 (熊本、2/19-21)

3) 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 13 回日本再生医療学会 (京都国際会館、3/4-6)

4) 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

5) 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 組織再構築化促進への応用

6) 山南将志、水野壮司、神田圭一、夜久 均、中山泰秀
ラット腹部大動脈へのバイオチューブ超小口径代用血管移植後の長期 開存性評価

7) 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
内膜再生を促進する脳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

8) 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目指して -AV シヤント作製後静脈 閉塞モデルへの in situ バイオチューブ bypass-

9) 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

10) 船山麻理菜、上地正実、水野壮司、逢坂真吾、田地川勉、黒澤つむぎ、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

11) 武輪能明、中山泰秀
自己組織からなる心臓弁 (Biovalve) の開発

12) 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

13) 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

日本機械学会 関西支部第 89 期定時総会講演会 (3/18-19、大阪府立大学)

14) 日高 涼、森脇健司、田地川 勉、山本恭史、板東 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 栓性能に及ぼす影響

隙間は、敵か？味方か？

第 8 回生体再生技術研究会（4/11、大阪）

- 15) 中山泰秀
助走は終わり始まる

第 42 回日本血管外科学会学術総会（5/21-23 青森）

- 16) 川尻英長、山南将志、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）の開発および移植
- 17) 山南将志、水野壮司、神田圭一、夜久 均、中山泰秀
バイオチューブ超小口径代用血管移植後の長期開存性評価

第 37 回日本バイオレオロジー学会年会（6/5, 6 さいたま）

- 18) 住倉博仁、中山泰秀、大沼健太郎、武輪能明、巽 英介
肺動脈弁用ステントバイオバルブの IN VITRO 機能評価
- 19) 日高 涼、森脇健司、田地川 勉、中山泰秀
脳動脈瘤治療用多孔化薄膜カバードステントの開発（外弯側動脈瘤モデルにおける塞栓能評価）

第 19 回近畿血管外科専門医フォーラム（6/7 大阪）

- 20) 中山泰秀
3D プリンターを用いたバイオバルブの開発

光応用技術シンポジウム Senspec 2014（6/12 横浜）

- 21) 中山泰秀
3D プリンターの医療への応用事例：再生する自己組織心臓弁「バイオバルブ」の開発

次世代医療システム産業化フォーラム第 2 回例会（6/16 大阪）

- 22) 中山泰秀
脳動脈瘤治療を目的とする新規医療機器の開発と製造上の課題

第 9 回生体再生技術研究会（8/22 郡山）

- 23) 中山泰秀

第 67 回日本胸部外科学会定期学術集会（9/30-10/3 福岡）

- 24) 山南将志、水野壮司、渡辺太治、川尻英長、坂井 修、神田圭一、夜久 均、中山泰秀
体内で作製した結合組織膜（biosheet）は修復材料としての自己心膜の代用になり得る

第 52 回日本人工臓器学会大会（10/17-19 札幌）

- 25) 中山泰秀、佐藤 徹、船山麻理菜、森脇健司、田地川 勉、濱野栄佳、石井大造、林 正孝、川尻英長、水野壮司、古越真耶、西 正吾、高橋 淳
いよいよ来年度に迫った脳動脈瘤治療用カバードステントの医師主導治験

- 26) 中山泰秀、金子嘉志、奥村紀子、水野壮司、武輪能明、大家智憲
いよいよ始まったバイオチューブの臨床研究

- 27) 武輪能明、中山泰秀、岸本 諭、伊達数馬、住倉博仁、神田圭一、田地川 勉、田中孝晴、妙中義之、巽 英介
生体内組織形成術による次世代型自家組織心臓弁の開発

- 28) 逢坂真吾、西木賢志郎、中山泰秀、田地川 勉
房室弁用バイオバルブ開発における急いた該昨日評価装置の開発

- 29) 船山麻理菜、水野壮司、山南将志、神田圭一、上地正実、中山泰秀
2 種類のチューブ型ステント型ステント付きバイオバルブ

- 30) 住倉博仁、中山泰秀、大沼健太郎、武輪能明、巽 英介
チューブ型ステントバイオバルブにおける弁葉寸法の最適化

- 31) 西木賢志郎、逢坂真吾、水野壮志、古越真耶、上地正実、田地川 勉、中山泰秀
チューブ型バイオバルブ開発におけるモデルを用いた形状設計と流体力学的機能評価

- 32) 岩井良輔、水野壮司、古越真耶、根本 泰、中

山泰秀

セルボール貼付によるバイオチューブの血管壁再構築の促進：ビーグル犬動静脈バイパスモデルを用いた評価

Mizuno M, Harada K, Nakayama Y, Uechi M.
Tissue-engineered pulmonary valve (biovalve) replacement in dogs with congenital pulmonary stenosis.

33) 古越真耶、水野壮司、上地正実、中山泰秀
生体修復材としても多方面にわたるバイオシートの活用

34) 岸本 諭、武輪能明、中山泰秀、住倉博仁、伊達数馬、西村元延、巽 英介
自己組織由来人工心臓弁（バイオバルブ）を用いた外科的大動脈弁置換術の動物実験評価

35) 山南将志、岩井良輔、川尻英長、圓見純一郎、飯田秀博、神田圭一、夜久 均、中山泰秀
超小口径バイオチューブの長期移植評価

36) 佐竹亨介、古村 眞、中山泰秀、寺脇 幹、小高哲郎、鈴木啓介、古村浩子
Biosheet を用いた気道再建

37) 岩井良輔、岡林利沙、水野壮司、中山泰秀
体内バイオプロセスを用いた自家成熟軟骨組織体の作製

38) 渡辺太治、山南将志、神田圭一、中山泰秀、夜久 均
Biosheet の生体補填材料としての応用

39) 森脇健司、日高 涼、田地川 勉、中山泰秀
脳動脈瘤塞栓治療用多孔薄膜カバードステントの開発：ワイドネック動脈瘤における塞栓可能性の検討

バスキュラーアクセス勉強会（10/30 奈良）

40) 中山泰秀
体内で組織を作る再生医療技術の臨床研究

第 76 回日本臨床外科学会総会（11/20-22 郡山）

41) 中山泰秀
3D プリンターを用いた光造形と生体内組織形成術による体内造形の融合によるバイオバルブ心臓弁の開発

第 4 回アジア獣医外科学会（12/6-7 大阪）

42) Mizuno T, Takano H, Furukoshi M, Funayama M,

第 57 回大分カルジオリジー・ラウンド（2/19 大分）

43) 中山泰秀
臨床に貢献し始めた生体内組織形成術：バイオチューブ・バイオバルブの開発状況

G. 知的財産権の出願・登録状況

国内出願

1) 中山泰秀、佐藤 徹、森脇健司、田地川 勉
ステント
国立循環器病研究センター、関西大学
特願 2014-121080（平成 26 年 6 月 12 日出願）

2) 中山泰秀、岩井良輔
人工軟骨形成用基材
国立循環器病研究センター
特願 2014-136702（平成 26 年 7 月 2 日出願）

3) 中山泰秀、岩井良輔、根本 泰
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
国立循環器病研究センター、株式会社ブリヂストン
特願 2014-190481（平成 26 年 9 月 18 日出願）

4) 中山泰秀、大家智憲、森脇健司
結合組織体形成基材及び基材取出具
国立循環器病研究センター
特願 2014-230327（平成 26 年 11 月 13 日出願）

5) 中山泰秀、大家智憲
人工弁形成基材及び人工弁
国立循環器病研究センター
特願 2014-256901（平成 26 年 12 月 19 日出願）

6) 中山泰秀、岩井良輔、根本 泰
核酸導入された細胞の製造方法
国立循環器病研究センター、株式会社ブリヂストン
特願 2014-551727（平成 26 年 6 月 5 日補正）

7) 中山泰秀、岩井良輔、根本 泰

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
国立循環器病研究センター、株式会社ブリヂストン

特願 2014-190481 (平成 26 年 9 月 18 日出願)

- 8) 中山泰秀、岩井良輔、根本 泰
核酸を細胞に導入する方法
国立循環器病研究センター、株式会社ブリヂストン

特願 2015-008660 (平成 27 年 1 月 20 日出願)

- 9) 中山泰秀、岩井良輔、根本 泰
核酸が導入された細胞構造体の製造方法
国立循環器病研究センター、株式会社ブリヂストン

特願 2015-008663 (平成 27 年 1 月 20 日出願)

- 10) 中山泰秀、岩井良輔、根本 泰
移植材料
国立循環器病研究センター、株式会社ブリヂストン

特願 2015-008666 (平成 27 年 1 月 20 日出願)

海外出願

- 1) 中山泰秀、古村 眞、古村浩子
人工気管、人工気管の生産方法、および人工気管形成用基材
国立循環器病研究センター、東京大学
PCT/JP2014/070551

- 2) 中山泰秀、大家智憲
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
国立循環器病研究センター
CN 2012280002659. X (PCT/JP2012/072980 に基づく中国への国内移行、平成 26 年 1 月 21 日出願)

- 3) 中山泰秀、大家智憲
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
国立循環器病研究センター
EPC 12 826 657. 4 (PCT/JP2012/072980 に基づく欧州への域内移行、平成 26 年 7 月 16 日出願)

- 4) 中山泰秀、大家智憲
結合組織体形成用基材、及び結合組織体の生産

方法

PCT/JP2014/071985 (特願 2013-178919 の PCT 出願、平成 26 年 8 月 22 日出願)

- 5) 中山泰秀、大家智憲
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
USP 14/412, 266 (PCT/JP2013/64999 のアメリカ国内移行、2014 年 12 月 31 日移行)

- 6) 中山泰秀、大家智憲
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
CNP 201380036025. 0 (PCT/JP2013/64999 の中国国内移行、2015 年 1 月 6 日移行)

- 7) 中山泰秀、大家智憲
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
EPC 13816703. 6 (PCT/JP2013/64999 の欧州域内中国移行、2014 年 12 月 17 日移行)

国内登録特許

- 1) 中山泰秀、西 正吾
ステント
国立循環器病研究センター
特許第 5445649 号 (平成 26 年 1 月 10 日登録)

- 2) 中山泰秀、西 正吾
ステント
国立循環器病研究センター
特許第 5463513 号 (平成 26 年 1 月 31 日登録)

- 3) 中山泰秀、大家智憲
生体由来組織、その生産方法およびこれを生産するための装置
新幹工業株式会社、国立循環器病研究センター
特許第 5643011 号 (平成 26 年 11 月 7 日登録)

- 4) 中山泰秀、松井悠一
弁付き人工血管形成用基材、これを用いた弁付き人工血管の生産方法及び弁付き人工血管
新幹工業株式会社、国立循環器病研究センター
特許第 5658008 号 (平成 26 年 12 月 5 日登録)

- 5) 中山泰秀、大家智憲
弁付人工血管および弁付人工血管用柱状芯基材

並びに弁付人工血管の製造方法
国立循環器病研究センター
特許第 5676115 号（平成 27 年 1 月 9 日登録）

6) 中山泰秀、大家智憲

弁付き管腔形状組織形成用基材、管腔形状組織形成用基材、膜状組織形成用基材、弁付き管腔形状組織の生産方法、管腔形状組織の生産方法
新幹工業株式会社、国立循環器病研究センター
特許第 5706282 号（平成 27 年 3 月 6 日登録）

海外登録特許

1) Nakayama Y, Oie T.

Base material for forming valved lumen shape tissue, method for producing valved lumen shape tissue, and valved artificial blood vessel.

National Cerebral and Cardiovascular Center
US8,685,082 B2（2014 年 4 月 1 日登録）

H. 実用新案登録

該当なし

I. その他

1) 日本機会学会賞（平成 26 年 4 月 18 日受賞）

2) 心臓弁、患者自信の組織で
（日本経済新聞、2014 年 12 月 2 日）

3) 人工血管 体内で生成 シリコーン使い臨床研究（朝日新聞、2014 年 5 月 17 日）

4) 気管の欠損部分 再生
（日経産業新聞、2015 年 3 月 26 日）

5) 再生医療 普及への道
（日本経済新聞、2015 年 4 月 7 日）

脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(3)：

非臨床性能試験3：側枝血管の開存性能試験

研究分担者 古越真耶 国立循環器病研究センター研究所 生体医工学部 研究員
植田初江 国立循環器病研究センター 病理部 部長

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。昨年度の本研究において、それぞれに対応する動物実験モデルを考案し、PMDAの薬事戦略相談の助言を得て決定した。本研究では、3) に関して確立したウサギ腹部大動脈モデルを用いて、カバードステントの単一ならびに重複留置による腰動脈の開存性を調べ、カバードステントの動脈瘤留置後の側枝血管の開存性能を評価し、全例において1年後も完全に開存を得る極めて良好な結果を得た。

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。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。

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、一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、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。

本研究では、要求3) に関してウサギ腹部大動脈モデルを用いて、カバードステントの単一ならびに重複留置による腰動脈の開存性を調べ、カバードステントの動脈瘤留置後の側枝血管の開存性能を評価した。

B. 研究方法

ウサギの腹部大動脈への単一留置試験

大腿動脈よりシースを挿入し、本品を腰動脈として左右に分枝を出している腹部大動脈（留置部位）まで誘導し、本品の推奨拡張圧（4～6atm）までデリバリーバルーンカテーテルを加圧して留置した。留置期間は1年間とした。

ウサギの腹部大動脈への重複留置試験

大腿動脈よりシースを挿入し、本品を腰動脈として左右に分枝を出している腹部大動脈（留置部位）まで誘導し、本品の推奨拡張圧（4～6atm）までデリバリーバルーンカテーテルを加圧して留置した。一つ目の本品の留置後、二つ目の本品を一つ目のステントと重なるように留置部位まで誘導し、推奨拡張圧（4～6atm）まで加圧して留置した。留置期間は1年間とした。

C. 研究結果

ウサギの腹部大動脈への単一留置試験

左右に腰動脈の分枝血管が存在する腹部大動脈に本品を留置し、直後に血管造影検査にて開存性を確認した。腰動脈については左右別々に評価した。評価は、1) 閉塞、2) 留置前に比べて明らかに細い、3) 留置前に比べてやや細い、4) 留置前とほぼ同等、5) 留置前と変化なし、の5段階のスコアとした。

本品を留置した全例において腹部大動脈の血流変化は認められなかった（スコア平均；5）。また、腰動脈においても同様に全例で血流は確保されていたが、1例のみ、若干の血流の減少を認めた（スコア平均；4.86）。

以上より、本品の留置直後では母血管及び分枝血管の開存性には大きな影響はないと判断した。

留置1年後の血管造影を実施し、本品を留置した全例において腹部大動脈の血流変化は認められなかった。また、腰動脈においても同様に全例で血流は留置前と変化は全く認められなかった。以上より、本品の留置直後では母血管及び分枝血管の開存性には大きな影響はないと判断した。

血管造影後に安楽死させて剖検を実施した。全例、肉眼的観察によって炎症、血管破裂、感染、カバードステント内腔面の血栓は認めず、腰動脈分枝部の開存を認めた。

ウサギの腹部大動脈への重複留置試験

単一留置試験と同様に腹部大動脈に本品を重複留置し、留置直後に血管造影検査にて腹部大動脈及び腰動脈の開存性を確認した。評価については単一留置試験と同様に5段階のスコアを用いた。

重複留置によってすべてにおいて腹部大動脈（スコア平均；5）および腰動脈（スコア平均；5）の血流変化は認められなかった。

以上より、本品の重複留置直後では母血管および分枝血管の開存性には大きな影響はないと判断した。

留置1年後に血管造影を実施し、全例において腹部大動脈（スコア平均；5）および腰動脈（スコア平均；5）の血流変化は認められなかった。よって、本品の留置において母血管および分枝血管の開存性には長期間に渡って影響はないと判断した。

その後安楽死させて剖検を行った。全例、肉眼的観察によって炎症、血管破裂、感染、カバードステント内腔面の血栓は認めず、腰動脈分枝部の開存を認めた。

D. 結論

脳血管内での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モデルでの評価ができた。本研究においてカバードステント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、また、良好な結果を得ることができたため、次年度からの医師主導治験に自信を持って進めることができると言える。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

学会発表

1. 古越真耶、水野壮司、上地正実、中山泰秀
生体修復材としての多方面にわたるバイオシートの活用
第52回日本人工臓器学会(札幌)2014/10/17-19
2. 中山泰秀、佐藤徹、船山麻理菜、森脇健司、田地川勉、濱野栄佳、石井大造、林正孝、川尻英長、水野壮司、古越真耶、西正吾、高橋淳
いよいよ来年度に迫った脳動脈瘤治療用カバードステントの医師主導治験
第52回日本人工臓器学会(札幌)2014/10/17-19
3. 西木賢志郎、逢坂真吾、水野壮司、古越真耶、上地正実、田地川勉、中山泰秀
チューブ型バイオバルブ開発におけるモデルを用いた形状設計と流体力学的機能評価
第52回日本人工臓器学会(札幌)2014/10/17-19
4. 岩井良輔、水野壮司、古越真耶、根元泰、中山泰秀
セルボール貼付によるバイオチューブの血管壁再構築の促進：ビーグル犬動静脈バイパスモデルを用いた評価
第52回日本人工臓器学会(札幌)2014/10/17-19
5. T. Mizuno, H. Takano, M. Furukoshi, M. Funayama, M. Mizuno, K. Harada, Y. Nakayama, M. Uechi
Tissue-engineered pulmonary valve (biovalve) replacement in dogs with congenital pulmonic stenosis.
The 4th Annual Congress of Asian Society of Veterinary Surgery (Osaka, Japan)
2014/12/6-7
6. 森脇健司、中山泰秀、高涼、佐藤徹、濱野栄佳、石井大造、林正孝、船山麻理菜、古越真耶、田地川勉
脳動脈瘤塞栓治療用多孔薄膜カバードステン

- トの開発：外湾側動脈瘤モデルにおける塞栓可能性の検討
第 27 回バイオエンジニアリング講演会（新潟）
2015/1/9-10
- 該当なし
- I. その他
該当なし
7. 古越真耶、岩井良輔、森脇健司、中山泰秀
バイオチューブは成長できる代用血管か？：実験モデルの開発
第 14 回日本再生医療学会（横浜）2015/3/19-21
8. 水野壮司、岩井良輔、古越真耶、森脇健司、中山泰秀
Biotube の血液透析用 Arteriovenous graft への応用-ビーグル大腿動静脈モデルでの検討-
第 14 回日本再生医療学会（横浜）2015/3/19-21
9. 中山泰秀、古越真耶、船山麻理菜、森脇健司
生体内組織形成術（IBTA）の可能性拡大：線で面を捉える
第 14 回日本再生医療学会（横浜）2015/3/19-21
10. 大家智憲、古越真耶、中山泰秀
バイオチューブの低侵襲摘出デバイスの開発
第 14 回日本再生医療学会（横浜）2015/3/19-21
11. 上地正実、水野祐、水野壮司、原田佳代子、高野裕史、古越真耶、Joonseok Lee、高橋新音、船山麻理菜、森脇健司、中山泰秀
肺動脈狭窄症の犬における生体内組織形成術を用いた人工肺動脈弁移植
第 14 回日本再生医療学会（横浜）2015/3/19-21
12. 中山泰秀、岩井良輔、根元泰、春木涼多、水野壮司、古越真耶、山南将志
細胞を集める、並べる、形にする、機能化できるプログラム化培養表面の開発と有用性
13. 船山麻理菜、古越真耶、森脇健司、中山泰秀
小型から大型までバイオバルブ作製の確実化
第 14 回日本再生医療学会（横浜）2015/3/19-21
14. 船山麻理菜、古越真耶、森脇健司、中山泰秀
カゴ化鋳型の開発と、丈夫な導管を有するバイオバルブの作製と、安心した移植
第 14 回日本再生医療学会（横浜）2015/3/19-21
15. 森脇健司、川瀬駿佑、春田峰雪、古越真耶、尾股定夫、中山泰秀
生体組織の弾性率計測用ペン型触覚センサの開発
第 14 回日本再生医療学会（横浜）2015/3/19-21
- G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし
- H. 実用新案登録

脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発（４）：
ウサギ血管内留置による４週間亜急性全身毒性試験および４週間埋植試験

研究協力者 船山麻理菜 国立循環器病研究センター 臨床研究部 研究員

本開発品の脳動脈瘤塞栓治療用カバードステントシステムについて、国内外問わず迅速に薬事申請承認および実用化を可能とするため、「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」に基づいた GLP に準じて、カバードステントのウサギ血管内留置による４週間亜急性全身毒性試験および４週間埋植試験を実施した。留置期間中、全ての評価項目においてカバードステントと関連した全身的影響は認めらず、留置部の末梢領域および血管周囲組織における肉眼的および病理学的な異常や血栓形成は認められなかった。以上より、カバードステントの留置血管への局所的影響は小さいと判断できた。本開発品であるカバードステントは、脳動脈瘤（内頸動脈、椎骨動脈遠位端から脳底動脈）の動脈瘤開口部にカテーテル的に留置することにより、動脈瘤内の血流を遮断して動脈瘤を閉鎖し、かつ分枝血管は開存させる性能を有する。本研究は、カバードステントの有するこれらの性能に比して、生体内にて著しく有害な作用を有していないことを確認できた。

A. 研究目的

本開発品であるカバードステントは、医療用コバルトクロム合金製ステントに、ポリウレタンのフィルムを内径側および外径側から被覆し、フィルム表面に微細孔を開けたものである。本製品をデリバリーカテーテル（ラピッドエクスチェンジタイプのバルーンカテーテル）にマウントしたステントシステムである。体内に留置されるのはカバードステント部分のみである。本試験では、カバードステントの生物学的安全性評価の一環として、GLPに準拠し、カバードステントをウサギの腹大動脈に28日間留置して、全身的影響（亜急性全身毒性）および留置血管の局所的影響を確認した。

B. 研究方法

全身毒性や局所組織反応の評価およびステントの評価に汎用されているウサギ（日本白色種）を用いた。馴化最終日の一般状態、体重、摂餌量、摂水量、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査および血液生化学的検査で異常がみられなかった動物について、群分け日の体重、受入日と群分け日の体重増加量を指標として両指標の分布からはずれている個体を順に除き、雌雄各6匹を残す。残した動物について、群分け日の体重を基に群構成は、対照（無処置）群およびカバードステント留置群の雌雄各2群に振り分け、カバードステント留置手技を実施し

た。

試験を実施するに当たり遵守したGLP：

- ・「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）ただし，留置ステントを含む腸骨動脈の標本作製はGLP非適用下で実施した。実施中，試験施設の主信頼性保証部門が試験操作を調査し，信頼性を確保した。

参照したガイドライン：

- ・「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」，別添 医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンス，第4部埋植試験，第6部 全身毒性試験および第8部血液適合性試験（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通知）
- ・「医療用具の生物学的評価―第6部：埋込後の局所的影響の試験」（平成19年4月15日，ISO 10993-6）
- ・「医療用具の生物学的評価―第11部：全身の毒性の試験」（平成18年8月15日，ISO 10993-11）

C. 研究結果

カバードステントのウサギ血管内留置による全身的影響（亜急性全身毒性）および留置血管の局所