

201434003A

厚生労働科学研究委託費

医療機器開発推進研究事業

生体内分解性素材を用いた国産治療デバイスの開発

— 経カテーテル的心房中隔欠損孔閉鎖デバイスの開発 —

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 黒部 裕嗣

平成27(2015)年3月

厚生労働科学研究委託費

医療機器開発推進研究事業

生体内分解性素材を用いた国産治療デバイスの開発

— 経カテーテル的心房中隔欠損孔閉鎖デバイスの開発 —

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 黒部 裕嗣

平成27(2015)年3月

本報告書は、厚生労働省の平成26年度厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部心臓血管外科学分野・助教 黒部裕嗣が実施した平成26年度「生体内分解性素材を用いた国産治療デバイスの開発ー経カテーテル的心房中隔欠損孔閉鎖デバイスの開発ー」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
生体内分解性素材を用いた国産治療デバイスの開発 ー経カテーテル的心房中隔欠損孔閉鎖デバイスの開発ー	----- 5
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 大動物移植実験	----- 27
黒部裕嗣、木下 肇、中山泰介	
2. 画像追跡・組織評価	----- 39
平田陽一郎、黒部裕嗣	
3. オーダーメイドデバイスの開発	----- 49
黒部裕嗣	
4. 研究進捗の確認・方向性の打合せ	----- 55
北川哲也、黒部裕嗣	
III. 学会等発表実績	----- 67
IV. 学会等発表実績の刊行物・別刷	----- 79

I. 委託業務成果報告（総括）

厚生労働科学研究委託費（医療機器開発推進研究事業）
委託業務成果報告（総括）

生体内分解性素材を用いた国産治療デバイスの開発
—経カテーテル的心房中隔欠損孔閉鎖デバイスの開発—

業務主任者 黒部 裕嗣 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
心臓血管外科学分野 助教

研究要旨

本研究は、現在普及途中にある経カテーテル心房中隔欠損孔（ASD）閉鎖デバイスに関して、生体分解性素材を用いたデバイス開発を目的としている。加えて、循環器領域の多くデバイス（人工血管、人工弁、心膜シート、ステントなど）が海外からの輸入に頼っており、国内医用デバイス産業育成がなされていないのが現状で、結果的に長期的にコスト高やデバイスラグを起こす原因となっている。これら現状を改善し、国内企業中心に研究開発～臨床応用までの協力体制を構築し、研究実施している。

初年度の 2014 年度は、生体内分解性ポリマーからデバイスの試作を行い、まず *in vitro* での耐久性や加水分解時の酸性度を測定し、安全性に問題ないことを確認した。

次いで大動物の心房壁を用いて、移植実験を行った。結果、移植後、良好な内皮層再生とデバイス内部への細胞浸潤・組織化が行われることが判明し、良好な結果を得た。

一方で、デリバリーカテーテルの開発も同時に進めてきているが、未だ満足の出来る口径・機能のものが完成できておらず、新年度早期の開発を目指し、現在開発中である。

今後、カテーテル開発とそれらデバイスを用いた大動物実験を用いた安全性・実証実験を新年度に目指す。

研究分担者

平田陽一郎；

東京大学医学部附属病院小児科 助教

中山泰介；

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部心臓血管外科学分野 特別研究員

木下 肇；

徳島大学病院心臓血管外科 特任助教

北川哲也；

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部心臓血管外科学分野 教授

A. 研究目的

心房隔欠損症は、外科治療を要する小児先天性心疾患の中でも頻度の高い疾患の一つである。我が国で2011年に施行された先天性心疾患手術症例9,858例中1,363例がASDとされている（Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2013）。

一方で、近年、患児負担の軽減や手術創が小さいといった美容的観点から低侵襲手術が普及しており、米国企業が開発した経カテーテル的心房中隔欠損孔閉鎖術用デバイスが供給され施行されるようになった。米国では既に年間6,000-10,000例近くが施行され、我が国では施設限定があるものの、今後本デバイスを用いた施行件数はさらに増加する

と考えられる。本デバイスは骨格が金属、その中に両房室間シャントを遮断するためにePTFEが詰め込んだ非生体分解性素材から構成されているため、生涯にわたり体内（房室間孔）に残存する。また本手術対象の多くが小児・若年成人であり、本デバイスが生涯にわたり体内に残存し続けることで引き起こす可能性のある予後や安全性・心臓形態に与える影響に関しては、今なお未知な点が多い（J Card Surg. 2009;24(6):672-4, J Card Surg. 2009 ;24(6):672-4.）。

申請者は、米国Yale大学とオハイオ州立大学において、新岡俊治・Christopher Breuer両教授の主導下に先天性心疾患に対し外科治療(Fontan手術時TCPCグラフト)として、体分解性素材で作製した人工血管（TEVG）に骨髄単核球細胞を播種して手術に使用する臨床試験を実施してきた(J Thorac Cardiovasc Surg. 2010; 139: 431-6, 436 e1-2., Nat Med. 2011; 17: 1032-5, Science. 2011; 333: 1088-9.)。

今回、この低圧系生体吸収性人工血管(TEVG)で培った開発と臨床治験のノウハウを活用し、本経カテーテル的心房中隔欠損孔閉鎖術用デバイスの臨床治験に向けた前段階としての大動物で移植実験を実施し、その安全性・耐久性を確認する。

その上で、早期臨床研究開始に向けた準備を行う。

B. 研究方法

2014年度は下記の研究方法での実施を予定している。

1. デバイス開発および大動物移植実験

a)前段階

デバイス自体の安全性と機能評価実験のため、心血管系実験でその使用に適するとされている羊を用いて大動物移植実験を行う。具体的には、開胸し右心房壁に開発中のデバイスを装着し、合併症有無などの安全性やエコーなどによる機能評価、組織変化についての評価を行う。

b)本試験段階

順調に本デバイスによる合併症が少ないと判断に至った場合は、実際に開胸下または経カテーテル的にASD孔を作製し、そこに開発予定のデリバリー用カテーテルと本デバイスを挿入し、操作性・機能性・安全性について評価を予定し、臨床研究実施に向けたデータ採取を予定している。

本試験にあたっては、ASD孔作製やその手術に人工心肺を必要とする操作が、手技が必須であり、加えてコスト的にも国内では一匹あたりの大動物料・施設使用料・全身麻酔処置料などの諸費用が高いため、本研究で研究協力者である新岡俊治教授（オハイオ州立大学、Nationwide Children's Hospital Research Center）を活用し実施している。本施設には既に購入とその維持に多額の費用を必要とする人工心肺装置や血管造装置など優れた設備環境が既にあり、加えて、それを運用する技師や獣医など充実しており、ハード面・ソフト面で日本では比較出来ない研究環境を備えている。それら施設を国内に比べて比較的安価（国内では人工心肺を用いた動物実験は実施が非常に困難である）に利用する事が可能であり、今回のように2年

と限られた期間で研究遂行するためには、国内で施設を準備・構築するよりメリットが大きいと考え、動物実験は海外実施を予定することとした。

2. 画像追跡・組織評価

上記、大動物移植後のデバイスの変化を、主に経胸壁エコー（必要に応じて経食道エコー等）にて評価実施を予定する。

また、Sacrifice を行ったあと移植部の組織および必要な全身臓器を採取し、

- (1)移植デバイスの分解程度
- (2)自己組織の浸潤程度
- (3)脳梗塞（肺梗塞）
- (4)その他合併症

の有無等の機能・安全性評価を行い、臨床治験に向けたデータ収集を行う。また問題点があれば、随時改良を行い、追試を行う。

3. オーダーメイドデバイスの開発

ASD 孔の形状や大きさは患児・患者によって様々であることが知られている。そのため、個々の形状に合ったデバイスを選択することが、術後の合併症リスクを低減する上でメリットがあるのではないかと考えられる。ただ、現在のデバイスは、予め金属を成形したものを使用しており、個々のサイズに合わせた加工が難しく、また海外からの輸入に頼る現状ではそのような個々の形状に合わせたデバイスを依頼・作製する事はほぼ不可能である。我々は、少なくとも人種間（欧米人とアジア人など）で異なる体格差に起因するサイズの違いに応じたデバイスを供給できる体制を作りたい考えている。

今回使用するPGA (Poly-glycosic acid)は、polymerであるが故に、金属に比べて比較的加工しやすい物性特製を有しており、普及しつつある3Dプリンターを活用にすることにより、個々の形状に合ったデバイス作製が出来るのではないかと考え研究を進めている。

個々に合ったデバイス作製が普及されれば、今後、周術期のQOL が向上すると共に、それに伴い医療費削減にもつながると考えられ、前述1) 2) に平行して、臨床研究実施に向けた基礎研究開発を行う。

4. 研究進捗の確認・方向性の打合せ

今回は多施設間での研究であり、加えて海外での動物実験も予定しており、少なくとも3ヶ月に一度程度、Web会議システムまたは対面での研究打合せを行い、その進捗状況と課題点について共通認識出来るように、体制を整える。

(倫理面への配慮)

動物実験のうち動物実験委員会の審査が必要とされるものについては、徳島大学動物実験委員会もしくは実施機関を統轄する組織の倫理委員会組織の審査を経て承認を得たうえで実施する。

C. 研究結果

1. デバイス開発および大動物移植実験：

デバイス開発ではおおむね動物実験に耐えるレベルにまで改良が進み、12月から大動物移植実験をまず心房壁を利用して施行できるに至った（図1）。



図1; デバイス試作品

今後の課題としては、8-9Frシースに収納し、かつRe-leaseした時に形状を崩さないよう維持させることを重点に、改良を進めている。

平行して、それらデバイスを用いて、大動物実験をオハイオ州立大学と国内大動物実験施設で施行している。本研究契約上の問題で年度後半からの開始とならざるを得なかったが、本年度は、デバイス評価のためにオハイオで10個（羊心房壁移植）、日本で3個（豚心房壁移植）+2個の皮下への埋没を行い、その安全性・組織変化評価のために試験を行い、現在解析中である（図2）。

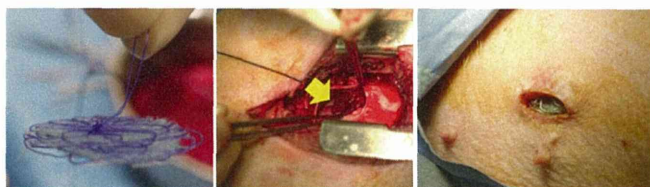


図2; 心房壁への埋込(左:埋込前デバイス、中:心房壁埋込後、右:皮下埋込後)

加えてデバイスがPGA (Polyglycolic acid) より出来ており、加水分解されることにより生体分解される。そのため、そのpH変動や強度変化を確認するために、in vitro環境下（37℃ PBS浸透下）での実験を施行した。結果、4ヶ月間の追跡で、6週時にピークの酸性化を認めるもののpH7前後までで有り、それ以後は7.5前後で安定することを確認した。また強度に関しては4ヶ月時点で消失し、そ

の保持率も0%になることが判明した（図3）。

一方でデリバリーカテーテルの開発がずれ込んでおり、次年度早期の実施を目指している段階であり、カテーテルによる留置実験までには至らなかった。2015年度早期での実施を目指し、開発継続中である。

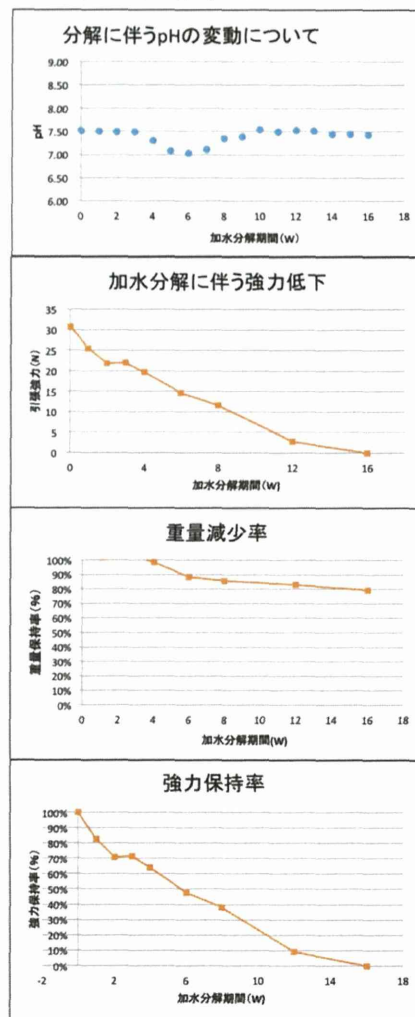


図3: ASDデバイスの加水分解試験

2. 画像評価・組織評価に関して

今回移植した大動物に、移植後、Sacrificeまで死亡した症例は認めなかった。

経胸壁エコーを用いた画像評価を移植後2ヶ月毎に予定し実施した（図4）。今回、右心房壁を用いての移植実験のため、右心房の状態と三尖弁逆流の評価を行ったが、デバイス移植後も有害事象は認めなかった。また肺高血圧所見も認めて居らず、血栓等による肺塞栓症状も認めなかった。以上のことより、本デバイスによるマクロ的な有害事象は、現時

点では認めることは無かった。

また、組織に関しては、2ヶ月、4ヶ月、6ヶ月、8ヶ月、12ヶ月でのSacrificeを予定し、その安全性、周囲組織との適合性について組織染色を行い評価した（図5、一部は次年度に繰り越し実施継続中）。

結果は既に2ヶ月後にはデバイス表面に良好な内膜形成を認めており、血栓等の付着所見も認めなかった。断面には、内部まで良好な組織形成を認め、HE染色でもそれを裏付けるべく良好な組織形成を確認した。一方で、6ヶ月時点において

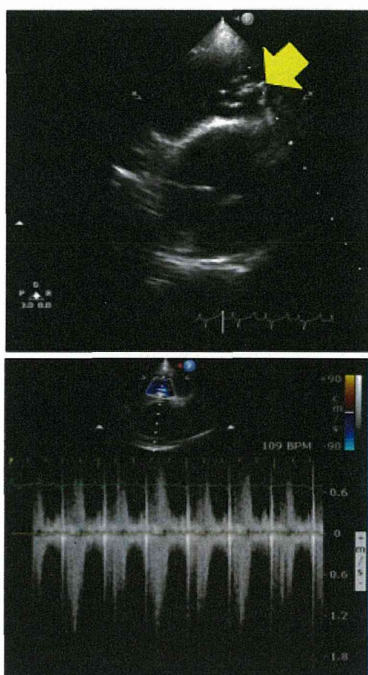


図4;エコー図;
上段:右房(矢印はデバイス部)、
下段:三尖弁逆流評価

もまだPGA系の痕跡を組織に認めた。

また、炎症反応などが生体に悪影響を及ぼす可能性もあり、羊・豚では適切な抗体が少なく見つけ出すのが難しいものの、現在、マクロファージや血管系マーカーを中心にその評価系の確立を目指している。

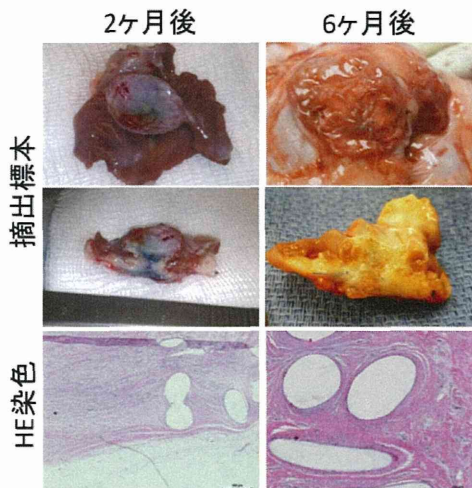


図5;抽出写真 2ヶ月(左段)、6ヶ月時(右段)

3. 3Dプリンターを用いたオーダーメイドデバイスの開発

3Dプリンター普及に伴い、容易に造形が出来るようになりつつある。一方で医療との融合は未だ行われておらず、CT画像を利用した造形もままならない状況である。

これを打破すべく、今回、ASD孔の再現を含めた個々の患者モデル作り及びデバイス作製が可能か、その試作に取り組んでいる。

年度後半によりやく国内製のコストパフォーマンスに優れた3Dプリンターを導入した。それらを利用し、現在、デバイスや患者モデルの試造形作を行っている段階である（図6）。

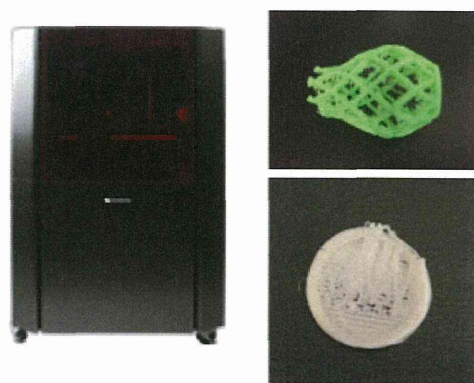


図6;3Dプリンターを用いた開発
左:導入機、右上下:デバイス試作品

現時点では、まだプロトタイプであり、また課題として生体安全性の担保された材料開発と医療用画像データ-DICOMファイルの変換などの洗い出しを行っている段階である。次年度、グンゼ株式会社及び3Dプリンター会社であるAbee社とさらに研究協力体制を築き、その実現をすすめていく。

4. 研究進捗確認・方向性の打合せ

今回、研究委託（共同研究）先として、グンゼ株式会社と連携して実施している。グンゼ社とは、8月より研究協力協定を含めまず文面での本研究に関わる研究契約準備に入り、その体制作りが完了した。また、運用面

に関しては、研究の打合せを、基本対面にて毎月グンゼ大阪本社で施行し、開発の進捗状況や改良点の確認を行った。具体的な内容としては、デバイス改良点やカテーテル開発に関して、使用者側と生産・開発者側との意見を調整し、より進化させた形での改良を進めてきた。

今後も引き続き、綿密な打合せを行い、実用化・商品化に向けた迅速な研究開発を行う予定である。

動物実験においては、コスト面と実施経験数、施設整備の優れた点からアメリカオハイオ州立大学の新岡教授に委託した。一方で、実施にあたっては、綿密な打合せが必要であり、2014年10月、2015年1月、2015年3月の3度にわたり現地での打合せと組織評価の実験を行った。

またその間にも、研究進捗に関して最新情報にupdateし、知識の共有を行うため、2014年11月、2014年12月、2015年1月、2015年3月にそれぞれテレビ会議にて、進捗状況の確認をグンゼ社と共に行った。

東京大学 平田講師（2014年度は助教）を中心に、開発中のデバイスのハンドリング、組織評価を毎月検討する場を設け、国内での組織解析等も行ってきた。また東京大学関連施設である成育医療センターではすでに市販化されているデバイス使用経験に基づいて、我々が開発を目指すデバイスにその意見を反映した。2015年度も、継続していく予定である。

D. 考察

今回使用しているPGAは、生体内では加水分解されグリコール酸になり、生体内ではクエン酸回路により水と二酸化炭素に代謝され、吸収される。一般にグリコール酸には毒性は無いとされているが、挿入部周囲は局所的に酸性環境下になると考えられるため、まずIn vitro下で、加水分解試験を施行した。結果、6週目頃にpH 7程度まで溶液酸性化が進むものの、それ以降は大きな影響を与えないことが判明した。また強度に関しても、低圧系での使用には十分に耐えうる強度があると考えられ、安全性に問題ないものと現時点では判断している。

つづく大動脈実験では、一部、次年度につづく実験を継続中であるが、2ヶ月後には既に良好な組織形成及び内皮再生を肉眼的にも観察することが出来た。組織学的に、デバイス内部まで十分に組織浸潤が進んでおり、負荷圧や出血には十分に耐えられる状態であることが裏付けされた。一方で、6ヶ月時点でも骨格のポリマー残存が認められ、さらに長期の観察にて、石灰化等の発生が起らないか確認する必要があると考えている。

Sacrifice までの観察期間中、移植後対象大動物の生体状態に問題は無く、Ultrasound の検査にても肺高血圧など有害事象は認めていない。また右心房壁移植後もデバイス周囲部の右房腔や三尖弁にも影響を与えないことが確認出来、デバイス実用化への可能性が見えてきた。

一方で現状での問題点として、(1)デバイスのシースへの収納方法の検討、(2)デリバリーデバイスの開発が予定より大幅に遅れており、早急の開発を行っていきたい。

平行して施行している3Dプリンターを利用したデバイス開発に関しては、プリンターを導入し、施行にあたり何が問題かを、実際に試作しながら検討を行っている状況である。今後、3Dプリンターの活用は物作り

には欠かせないと考えられ、特に医療分野での実用化は、大きな可能性を秘めていると考えられる。本年度の試作実験で問題点も明らかになってきており、その中でも大きな課題である(1)造影 CT との連携、(2)プリンターで使用出来る生体分解性素材開発を行い、個々の患者に応じたデバイス作りの実用化に向けて次年度研究を進めていく予定としている。

E. 結論

移植デバイスの開発・改良に関しては一定の目処がついたと考える。また、その安全性についても、*in vitro*大動物実験を見る限り問題ないと思われる。

一方でデリバリーカテーテルの開発が当初目論見より遅れており、次年度大動物実験まで持って行けるように、開発を急ぐ予定である。

平行して、認証取得に向けて、PMDAとの薬事戦略相談を次年度は施行していく予定である。

F. 健康危険情報

現時点で問題は、本デバイスが細胞毒性や合併症誘発を引き起こす可能性を疑う所見は、大動物実験上認めていない。さらに追跡試験で確認を行う予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

黒部裕嗣

1. Kurobe H*, Maxfield MW*, Naito Y, Cleary M, Stacy M, Solomon D, Rocco KA, Tara S, Lee A, Sinusas A, Snyder E, Shinoka T, Breuer CK. Comparison of a Closed System to a Standard Open Technique for Preparing Tissue Engineered Vascular Grafts.

Tissue Eng Part C Methods. 2015 Jan;21(1):88-93. *These authors equally contributed to this work.

2. Kurobe H*, Tara S*, Maxfield MW, Rocco KA, Bagi P, Yi T, Udelsman B, Dean EW, Khosravi R, Powell HM, Shinoka T, Breuer CK

Comparison of the biological equivalence of two methods for isolating bone marrow mononuclear cells for fabricating tissue-engineered vascular grafts.

Tissue Eng Part C Methods. 2014 Nov 14. [Epub ahead of print] *These authors equally contributed to this work.

3. Kurobe H*, Tara S*, Rocco KA, Maxfield MW, Best CA, Yi T, Naito Y, Breuer CK, Shinoka T.

Well-organized neointima of large-pore poly(l-lactic acid) vascular graft coated with poly(l-lactic-co-ε-caprolactone) prevents calcific deposition compared to small-pore electrospun poly(l-lactic acid) graft in a mouse aortic implantation model.

Atherosclerosis. 2014 Oct 17;237(2):684-691 *These authors equally contributed to this work.

4. Stacy MR, Naito Y, Maxfield MW, Kurobe H, Tara S, Chan C, Rocco KA, Shinoka T, Sinusas AJ, Breuer CK.
Targeted imaging of matrix metalloproteinase activity in the evaluation of remodeling tissue-engineered vascular grafts implanted in a growing lamb model.
J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Nov;148(5):2227-33.
doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.037. Epub 2014 May 21. *Drs Stacy and Naito contributed equally to this work.
 5. Tara S*, Kurobe H*, Maxfield MW, Rocco KA, Yi T, Naito Y, Breuer CK, Shinoka T.
Evaluation of remodeling process in small-diameter cell-free tissue-engineered arterial graft.
J Vasc Surg. 2014 Apr 15.*These authors equally contributed to this work.
 6. Kinoshita H, Fujimoto E, Sogabe H, Fujita H, Nakayama T, Sugano M, Kurobe H, Kanbara T, Kitaichi T, Kitagawa T.
Iliac access conduit facilitates endovascular aortic aneurysm repair and ipsilateral iliofemoral bypass.
J Med Invest. 2014;61(1.2):204-7.
 7. 北市 隆, 菅野幹雄, 木下 肇, 中山泰介, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 北川哲也
Norwood手術におけるBlalock-Taussigシャントー実験から臨床への展開ー胸部外科 Vol.67: No.4:274-277,2014
- himizu N, Shindo T, Hirata Y, Miyaji K,
Dissipative energy loss within the left ventricle detected by vector flow mapping in children: Normal values and effects of age and heart rate.
J Cardiol. 2015, in press
 2. Hara T, Fukuda D, Tanaka K, Higa shikuni Y, Hirata Y, Nishimoto S, Yagi S, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Shimabukuro M, Sata M.
Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice.
Atherosclerosis. 2015 in press.
 3. Hayashi T, Hirata Y, Inuzuka R, Hirata Y.
Total anomalous pulmonary venous connection with ccTGA and VSD: Can pulmonary artery banding avert pulmonary venous obstruction?
Pediatr Int. 2015 in press
 4. Hayashi T, Inuzuka R, Shindo T, Hirata Y, Shimizu N, Oka A,
Serum hyaluronic acid concentration in Fontan circulation: correlation with hepatic function and portal vein hemodynamics.
Pediatr Cardiol. 2014 Apr;35(4):608-15.
- 中山泰介
1. Kinoshita H, Fujimoto E, Sogabe H, Fujita H, Nakayama T, Sugano M, Kurobe H, Kanbara T, Kitaichi T, Kitagawa T.
Iliac access conduit facilitates endovascular aortic aneurysm repair and ipsilateral iliofemoral bypass.
J Med Invest. 2014;61(1.2):204-207

平田陽一郎

2. 北市 隆, 菅野幹雄, 木下 肇, 中山泰介, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 北川哲也
Norwood手術におけるBlalock-Taussig
シャントー実験から臨床への展開ー
胸部外科 Vol.67: No.4:274-277,2014

木下 肇

1. Kinoshita H, Fujimoto E, Sogabe H, Fujita H, Nakayama T, Sugano M, Kurobe H, Kanbara T, Kitaichi T, Kitagawa T.
Iliac access conduit facilitates endovascular aortic aneurysm repair and ipsilateral iliofemoral bypass.
J Med Invest. 2014;61(1.2):204-207
2. 北市 隆, 菅野幹雄, 木下 肇, 中山泰介, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 北川哲也
Norwood手術におけるBlalock-Taussig
シャントー実験から臨床への展開ー
胸部外科 Vol.67: No.4:274-277,2014

北川哲也

1. Hajime Kinoshita, Eiki Fujimoto, Hitoshi Sogabe, Hiroshi Fujita, Taisuke Nakayama, Mikio Sugano, Hirotsugu Kurobe, Tamotsu Kanbara, Takashi Kitaichi, Tetsuya Kitagawa.
Iliac access conduit facilitates endovascular aortic aneurysm repair and ipsilateral iliofemoral bypass.
The Journal of Medical Investigation 2014; 61(1-2):204-7.
2. Rina Tamai, Tomoya Hara, Hirotsugu Yamada, Susumu Nishio, Mika Bando, Junko Hotchi, Shuji Hayashi, Toshiyuki Niki, Tetsuya Kitagawa, Masataka Sata.

Massive tricuspid regurgitation due to pacemaker-lead puncture of the tricuspid valve: successful diagnosis by 3-dimensional echocardiography.
J Med Ultrasonics (2014) 41:69-71

3. Naoko Matsui, MD, PhD; Izumi Ohigashi, PhD; Keijirou Tanaka, MS; Mie Sakata, PhD; Takahiro Furukawa, MD; Yasushi Nakagawa, MD, PhD; Kazuya Kondo, MD, PhD; Tetsuya Kitagawa, MD, PhD; Sumimasa Yamashita, MD, PhD; Yoshiko Nomura, MD, PhD; Yousuke Takahama, PhD; Ryuji Kaji, MD, PhD.
Increased Number of Hassall's Corpuscles in Myasthenia Gravis Patients with Thymic Hyperplasia.
J Neuroimmunol. 2014 Apr 15;269(1-2):56-61.
4. 北市 隆, 菅野幹雄, 木下 肇, 中山泰介, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 北川哲也
Norwood手術におけるBlalock-Taussig
シャントー実験から臨床への展開ー
胸部外科 Vol.67: No.4:274-277,2014
5. 北川哲也, 曾我部仁史
画像診断 Q&A
胸部外科
2. 学会発表
黒部裕嗣
 1. 黒部裕嗣, 日比野成俊, 太良修平, 杉浦唯久, Christopher K. Breuer, 新岡俊治
生体吸収性素材を鋳型とした再生血管移植の研究と臨床の現状
第45日本心臓血管外科学会学術総会(京都府), 2015年2月16日-18日
 2. 木下 肇, 藤本鋭貴, 菅野幹雄, 黒部裕

- 嗣, 神原 保, 割石精一郎, 加納正志, 筑後文雄, 北市 隆, 北川哲也
当科における破裂性腹部大動脈瘤に対する緊急ステントグラフト内挿術の検討
第45日本心臓血管外科学会学術総会(京都府), 2015年2月16日 - 18日
3. 井口道代, 富田紀子, 今西正樹, 黒部裕嗣, 菅澤典子, 佐藤 至, 松永慎司, 富田修平
肺高血圧症モデルマウスにおける血管構築細胞の低酸素応答転写因子の役割
第67回日本薬理学学会西南部会(福岡県), 2014年11月23日
4. 北市 隆, 木下 肇, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 阪田美穂, 早渕康信, 北川哲也
小児開心術後縦隔炎に対する VAC 療法と閉胸のタイミングについて
第10回四国小児循環器病研究会(愛媛県), 2014年11月15日
5. 木下 肇, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 加納正志, 北市 隆, 筑後文雄, 北川哲也.
当科における破裂性腹部大動脈瘤に対する緊急ステントグラフト内挿術の検討
第55回日本脈管学会総会(岡山県), 2014年10月30日 - 11月1日
6. 木下 肇, 藤本鋭貴, 黒部裕嗣, 神原 保, 北市 隆, 北川哲也
下肢動脈血栓性閉塞に対し血栓除去とEVTが有効であった1例
第14回血管外科アカデミー(徳島県), 2014年9月6日
7. 木下 肇, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 北市 隆, 北川哲也
下肢動脈閉塞に対するハイブリッド治療の経験
第89回中国四国外科学会(島根県), 2014年9月4日 - 5日
8. 東口文治, 菅澤典子, 中山泰介, 木下 肇, 宅見央子, 栗飯原賢一, 黒部裕嗣, 北川哲也
アポE欠損マウスに対する分散ヘスペレチンの抗動脈硬化作用
公益社団法人日本食品科学工学会 第61回大会(福岡県), 2014年8月28日 - 30日
9. 藤本鋭貴, 筑後文雄, 木下 肇, 黒部裕嗣, 神原 保, 割石精一郎, 加納正志, 北市 隆, 北川哲也
Stanford B 型大動脈解離に対するステントグラフト治療の有効性
第104回日本循環器学会 中国・四国合同地方会(岡山県), 2014年7月18日 - 19日
10. 北市 隆, 菅野幹雄, 木下 肇, 中山泰介, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 川人伸次, 坂田美穂, 早渕康信, 北川哲也
小児心臓手術時における経食道心エコーの合併症の検討
第50回日本小児循環器学会総会・学術集会(岡山県), 2014年7月3日 - 5日
11. 北市 隆, 菅野幹雄, 木下 肇, 中山泰介, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 北川哲也
乳児期のcriticalな僧帽弁膜症に対する外科治療
第57回関西胸部外科学会学術集会(大阪府), 2014年6月19日 - 20日
12. 木下 肇, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 北市 隆, 北川哲也

- 感染性腹部大動脈瘤に対して上腸間膜動脈に Snorkeling EVAR を施行した 1 例
第2回四国心臓血管外科フォーラム（愛媛県），2014年5月31日
13. 木下 肇，中山泰介，菅野幹雄，黒部裕嗣，神原 保，藤本鋭貴，北市 隆，北川哲也
二尖性大動脈弁に対する大動脈弁置換術時の上行大動脈壁の問題点
第42回日本血管外科学会学術総会（青森県），2014年5月21日 - 23日
14. 藤本鋭貴，筑後文雄，中山泰介，木下 肇，菅野幹雄，黒部裕嗣，神原 保，割石精一郎，加納正志，北市 隆，北川哲也
傍腎動脈腹部大動脈瘤に対するEVARの検討
第42回日本血管外科学会学術総会（青森県），2014年5月21日 - 23日
15. 黒部裕嗣，菅澤典子，平田陽一郎，島袋充生，中山泰介，吉田恭史，松岡祐貴，木下 肇，佐田政隆，北川哲也
エゼチミブ投与が動脈リモデリング・機能へ与える影響の検討
第42回日本血管外科学会学術総会（青森県），2014年5月21日 - 23日
16. 木下 肇，中山泰介，菅野幹雄，黒部裕嗣，神原 保，藤本鋭貴，北市 隆，北川哲也
感染性腹部大動脈瘤に対して上腸間膜動脈にsnorkeling EVARを施行した1例
第42回日本血管外科学会学術総会（青森県），2014年5月21日 - 23日
17. H. KUROBE, T. Motoki, Y. Hirata, M. Sugano, T. Nakayama, H. Kinoshita, T. Kanbara, E. Fujimoto, T. Kitaichi, T. Hori, H. Sogabe, M. Sata, T. Kitagawa.
PPAR- γ Agonist Administration Attenuates inflammation In Patients With Aortic Aneurysm
AATS Aortic Symposium 2014 (New York, NY, USA) April 24 - 25,2014
18. Hajime kinoshita, Taisuke Nakayama, Mikio Sugano, Hirotsugu Kurobe, Tamotsu Kanbara, Eiki Fujimoto, Takashi Kitaichi, Tetsuya Kitagawa
The efficacy of endovascular treatment for type B aortic dissection
AATS Aortic Symposium 2014 (New York, NY, USA) April 24 - 25,2014
19. 北市 隆，木下 肇，中山泰介，菅野幹雄，黒部裕嗣，神原 保，藤本鋭貴，北川哲也
特異な臨床経過を認めた静脈血栓塞栓症の2例
第34回日本静脈学会総会（沖縄県），2014年4月17日 - 18日
20. 木下 肇，中山泰介，菅野幹雄，黒部裕嗣，神原 保，藤本鋭貴，北市 隆，北川哲也
うっ滞性皮膚潰瘍を合併した下肢静脈瘤に対して血管内レーザー焼灼術の有効性
第34回日本静脈学会総会（沖縄県），2014年4月17日 - 18日
21. Hirotsugu Kurobe, Noriko Sugasawa, Yoichiro Hirata, Mitsuo Shimabukuro, Taisuke Nakayama, Takeshi Yoshida, Mark W. Maxfield, Tetsuya Kitagawa
Vascular remodeling effects by administrating Ezetimibe after arterial wire-injury in mice.
ASCVTS 2014 (ISTANBUL, TURKEY),

April 3 - 6, 2014

集会 (岡山県), 2014年7月3日 - 5日

22. 藤本鋭貴, 筑後文雄, 中山泰介, 木下 肇, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 神原 保, 割石精一郎, 加納正志, 北市 隆, 北川哲也
胸部大動脈破裂に対する緊急TEVARの検討
第114回日本外科学会定期学術集会 (京都府), 2014年4月3日 - 5日

5. 野木森宜嗣, 平田陽一郎, 林 泰佑, 進藤考洋, 犬塚 亮, 清水信隆, 関 正史, 小川誠司, 生井良幸, 滝田順子, 岡 明
大動脈離断複合(type B)において 3p の部分モノソミーを認めた1例
第50回日本小児循環器学会総会・学術集会 (岡山県), 2014年7月3日 - 5日

平田陽一郎

1. 原 知也, 福田大受, 田中君枝, 東邦康智, 平田陽一郎, 八木秀介, 山田博胤, 添木 武, 若槻哲三, 島袋充生, 佐田政隆
活性型第 X 凝固因子によるマクロファージ活性化を介した新しい動脈硬化進展機序の検討
第44回日本心脈管作動物質学会 (香川県), 2015年2月6日 - 7日
2. 清水信隆, 真船 亮, 林 泰佑, 進藤考洋, 平田陽一郎, 犬塚 亮
当院における過去 13 年間の小児心疾患患者死亡例の検討
第50回日本小児循環器学会総会・学術集会 (岡山県), 2014年7月3日 - 5日
3. 真船 亮, 犬塚 亮, 林 泰佑, 進藤考洋, 平田陽一郎, 清水信隆
Extracardiac conduit TCPC(EC-TCPC)術後に心外導管による心房圧迫を評価し得た3例
第50回日本小児循環器学会総会・学術集会 (岡山県), 2014年7月3日 - 5日
4. 片山菜穂子, 平田陽一郎, 真船 亮, 進藤考洋, 林 泰佑, 犬塚 亮, 清水信隆, 岡 明, 平田康隆, 小野 稔
小児先天性心疾患術後に合併した乳糜胸の治療抵抗性の危険因子の検討
第50回日本小児循環器学会総会・学術

6. 進藤考洋, 真船 亮, 林 泰佑, 平田陽一郎, 犬塚 亮, 清水信隆, 波多野将, 絹川弘一郎, 木下 修, 平田康隆, 小野稔
小児心筋症の予後不良因子の検討
第50回日本小児循環器学会総会・学術集会 (岡山県), 2014年7月3日 - 5日
7. 林 泰佑, 板谷慶一, 犬塚 亮, 進藤考洋, 平田陽一郎, 清水信隆, 宮地 鑑
Vector Flow Mapping を用いた左室内血流のエネルギー損失の計測 小児の基準値と年齢・心拍数・前負荷の影響
第50回日本小児循環器学会総会・学術集会 (岡山県), 2014年7月3日 - 5日
8. 益澤明広, 尾崎晋一, 高岡哲弘, 平田康隆, 小野 稔, 進藤考洋, 林 泰佑, 平田陽一郎, 清水信隆, 犬塚 亮, 岡 明
Berlin Heart Excor 使用の小児重症心不全児に対する bridge to transplant 治療
第50回日本小児循環器学会総会・学術集会 (岡山県), 2014年7月3日 - 5日
9. 黒部裕嗣, 菅澤典子, 平田陽一郎, 島袋充生, 中山泰介, 吉田恭史, 松岡祐貴, 木下 肇, 佐田政隆, 北川哲也
エゼチミブ投与が動脈リモデリング・機能へ与える影響の検討
第42回日本血管外科学会学術総会 (青森県), 2014年5月21日 - 23日

10. 中釜 悠, 犬塚 亮, 柳澤敦広, 稲富 淳, 林 泰佑, 進藤考洋, 平田陽一郎, 清水信隆, 張田 豊, 岡 明
初回 IVIG 不応川崎病症例における予後予測因子の検討
第 117 回日本小児科学会学術集会 (愛知県), 2014 年 4 月 11 日 - 13 日
11. 進藤考洋, 真船 亮, 林 泰祐, 平田陽一郎, 犬塚 亮, 清水信隆, 平田康隆, 村上 新, 小野 稔
小児に対する体外式心室補助循環装置の使用例の報告
第 117 回日本小児科学会学術集会 (愛知県), 2014 年 4 月 11 日 - 13 日
12. 眞下秀明, 平田陽一郎, 林 泰佑, 進藤考洋, 犬塚 亮, 清水信隆, 岡 明, 平田康隆, 村上 新, 小野 稔
過去 10 年間当院にて心内修復術を施行した ASD/VSD 有する Down 症候群 34 例の後方視的検討
第 117 回日本小児科学会学術集会 (愛知県), 2014 年 4 月 11 日 - 13 日
13. 平田陽一郎, 真船 亮, 林 泰祐, 進藤考洋, 犬塚 亮, 清水信隆, 岡 明, 平田康隆, 村上 新
当院における過去 10 年間の左心低形成症候群症例の中期成績
第 117 回日本小児科学会学術集会 (愛知県), 2014 年 4 月 11 日 - 13 日
14. 林 泰佑, 進藤考洋, 平田陽一郎, 犬塚 亮, 清水信隆, 岡 明
フォンタン循環患者における肝線維化と血清ヒアルロン酸値 門脈血流パターンとの関連
第 117 回日本小児科学会学術集会 (愛知県), 2014 年 4 月 11 日 - 13 日
15. 野木森宜嗣, 平田陽一郎, 真船 亮, 林泰祐, 進藤考洋, 犬塚 亮, 清水信隆, 岡明, 平田康隆, 村上 新
過去 10 年間当院にて心内修復術を施行したファロー四徴症患者の後方視的検討
第 117 回日本小児科学会学術集会 (愛知県), 2014 年 4 月 11 日 - 13 日
16. Hirotsugu Kurobe, Noriko Sugawara, Yoichiro Hirata, Mitsuo Shimabukuro, Taisuke Nakayama, Takeshi Yoshida, Mark W. Maxfield, Tetsuya Kitagawa
Vascular remodeling effects by administrating Ezetimibe after arterial wire-injury in mice.
ASCVTS 2014 (ISTANBUL, TURKEY), April 3 - 6, 2014
- 中山泰介
1. 藤本鋭貴, 筑後文雄, 中山泰介, 木下 肇, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 神原 保, 割石精一郎, 加納正志, 北市 隆, 北川哲也
胸部大動脈破裂に対する緊急TEVARの検討
第 114 回日本外科学会定期学術集会 (京都府), 2014 年 4 月 3 日 - 5 日
2. 東口文治, 菅澤典子, 中山泰介, 木下 肇, 宅見央子, 栗飯原賢一, 黒部裕嗣, 北川哲也
アポ E 欠損マウスに対する分散ヘスペレチンの抗動脈硬化作用
公益社団法人 日本食品科学工学会 第 61 回大会 (福岡県), 2014 年 8 月 28 日 - 30 日
3. 北市 隆, 菅野幹雄, 木下 肇, 中山泰介, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 川人伸次, 坂田美穂, 早渕康信, 北川哲也
小児心臓手術時における経食道心エコー

一の合併症の検討

第 50 回日本小児循環器学会総会・学術集会 (岡山県), 2014 年 7 月 3 日 - 5 日

4. 北市 隆, 菅野幹雄, 木下 肇, 中山泰介, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 北川哲也
乳児期の critical な僧帽弁膜症に対する外科治療
第 57 回関西胸部外科学会学術集会 (大阪府), 2014 年 6 月 19 日 - 20 日
5. 木下 肇, 中山泰介, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 北市 隆, 北川哲也
二尖性大動脈弁に対する大動脈弁置換術時の上行大動脈壁の問題点
第 42 回日本血管外科学会学術総会 (青森県), 2014 年 5 月 21 日 - 23 日
6. 藤本鋭貴, 筑後文雄, 中山泰介, 木下 肇, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 神原 保, 割石精一郎, 加納正志, 北市 隆, 北川哲也
傍腎動脈腹部大動脈瘤に対する EVAR の検討
第 42 回日本血管外科学会学術総会 (青森県), 2014 年 5 月 21 日 - 23 日
7. 黒部裕嗣, 菅澤典子, 平田陽一郎, 島袋充生, 中山泰介, 吉田恭史, 松岡祐貴, 木下 肇, 佐田政隆, 北川哲也
エゼチミブ投与が動脈リモデリング・機能へ与える影響の検討
第 42 回日本血管外科学会学術総会 (青森県), 2014 年 5 月 21 日 - 23 日
8. 木下 肇, 中山泰介, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 北市 隆, 北川哲也
感染性腹部大動脈瘤に対して上腸間膜動脈に snorkeling EVAR を施行した 1

例

第 42 回日本血管外科学会学術総会 (青森県), 2014 年 5 月 21 日 - 23 日

9. H. KUROBE, T. Motoki, Y. Hirata, M. Sugano, T. Nakayama, H. Kinoshita, T. Kanbara, E. Fujimoto, T. Kitaichi, T. Hori, H. Sogabe, M. Sata, T. Kitagawa.
PPAR- γ Agonist Administration Attenuates inflammation In Patients With Aortic Aneurysm
AATS Aortic Symposium 2014 (New York, NY, USA), April 24 - 25, 2014
10. Hajime kinoshita, Taisuke Nakayama, Mikio Sugano, Hirotsugu Kurobe, Tamotsu Kanbara, Eiki Fujimoto, Takashi Kitaichi, Tetsuya Kitagawa
The efficacy of endovascular treatment for type B aortic dissection
AATS Aortic Symposium 2014 (New York, NY, USA), April 24 - 25, 2014
11. 木下 肇, 中山泰介, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 北市 隆, 北川哲也
うっ滞性皮膚潰瘍を合併した下肢静脈瘤に対して血管内レーザー焼灼術の有効性
第 34 回日本静脈学会総会 (沖縄県), 2014 年 4 月 17 日 - 18 日
12. 北市 隆, 木下 肇, 中山泰介, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 北川哲也
特異な臨床経過を認めた静脈血栓塞栓症の 2 例
第 34 回日本静脈学会総会 (沖縄県), 2014 年 4 月 17 日 - 18 日

13. Hirotugu Kurobe, Noriko Sugawara, Yoichiro Hirata, Mitsuo Shimabukuro, Taisuke Nakayama, Takeshi Yoshida, Mark W. Maxfield, Tetsuya Kitagawa
Vascular remodeling effects by administrating Ezetimibe after arterial wire-injury in mice.
ASCVTS 2014 (ISTANBUL, TURKEY), April 3 - 6, 2014

14. 藤本鋭貴, 筑後文雄, 中山泰介, 木下 肇, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 神原 保, 割石精一郎, 加納正志, 北市 隆, 北川哲也
胸部大動脈破裂に対する緊急TEVARの検討
第 114 回日本外科学会定期学術集会 (京都府), 2014 年 4 月 3 日 - 5 日

木下 肇

1. 木下 肇, 藤本鋭貴, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 神原 保, 割石精一郎, 加納正志, 筑後文雄, 北市 隆, 北川哲也
当科における破裂性腹部大動脈瘤に対する緊急ステントグラフト内挿術の検討
第 45 日本心臓血管外科学会学術総会 (京都府), 2015 年 2 月 16 日 - 18 日

2. 北市 隆, 木下 肇, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 阪田美穂, 早渕康信, 北川哲也
小児開心術後縦隔炎に対する VAC 療法と閉胸のタイミングについて
第 10 回四国小児循環器病研究会 (愛媛県), 2014 年 11 月 15 日

3. 木下 肇, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 加納正志, 北市 隆, 筑後文雄, 北川哲也
当科における破裂性腹部大動脈瘤に対する緊急ステントグラフト内挿術の検

討

第 55 回日本脈管学会総会 (岡山県), 2014 年 10 月 30 日 - 11 月 1 日

4. 木下 肇, 藤本鋭貴, 黒部裕嗣, 神原 保, 北市 隆, 北川哲也
下肢動脈血栓性閉塞に対し血栓除去と EVT が有効であった 1 例
第 14 回血管外科アカデミー (徳島県), 2014 年 9 月 6 日

5. 木下 肇, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 北市 隆, 北川哲也
下肢動脈閉塞に対するハイブリッド治療の経験
第 89 回中国四国外科学会 (島根県), 2014 年 9 月 4 日 - 5 日

6. 東口文治, 菅澤典子, 中山泰介, 木下 肇, 宅見央子, 栗飯原賢一, 黒部裕嗣, 北川哲也
アポ E 欠損マウスに対する分散ヘスペレチンの抗動脈硬化作用
公益社団法人 日本食品科学工学会 第 61 回大会 (福岡県), 2014 年 8 月 28 日 - 30 日

7. 藤本鋭貴, 筑後文雄, 木下 肇, 黒部裕嗣, 神原 保, 割石精一郎, 加納正志, 北市 隆, 北川哲也
Stanford B 型大動脈解離に対するステントグラフト治療の有効性
第 104 回日本循環器学会 中国・四国合同地方会 (岡山県), 2014 年 7 月 18 日 - 19 日

8. 北市 隆, 菅野幹雄, 木下 肇, 中山泰介, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 川人伸次, 坂田美穂, 早渕康信, 北川哲也
小児心臓手術時における経食道心エコーの合併症の検討