

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（業務項目）

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 -

画像追跡・組織評価

担当責任者 平田 陽一郎 東京大学医学部附属病院小児科 助教  
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

初年度の今年度は、生体内分解性ポリマー（PGA）デバイスの試作を行い、大動物の心房壁に移植した動物を使用して、画像追跡と組織評価の検討を行った。

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。

次年度も引き続き、デバイス移植後の大動物実験を用いて安全性評価を画像的・組織的に時系列で観察し、実証実験と安全性の証明を目指す。

A．研究目的

生体分解性素材より試作された心房中隔欠損孔閉鎖術用デバイスを用いて、大動物心臓に移植し、その後、移植後デバイスの形態変化を、経時的に画像評価する。加えて、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。

同時に、臨床研究等開始に向けた書類申請に必要なデータ収集を合わせて行う。

B．研究方法

2014年度は、大動物心房壁に移植された生体内分解性デバイスの経時的な変化を、まずエコーを用いて観察し、その安全性について評価・追跡する。

また、Sacrifice を行ったあと移植部の組織および合併症・併存症が疑わしい場合には、必要な臓器も採取し、

(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・安全性評価を行う。

以上の様に、まず安全性評価を行うと共に、臨床治験に向けたデータ収集を行う。

加えて問題点があれば、随時改良を行い、追試を行う。

（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の審査を経て承認を得たうえで実施する。

### C. 研究結果

生体分解性性バイスを心房壁に移植した大動物に、Sacrificeまで出血やその他合併症で死亡した大動物は認めなかった。

経胸壁エコーを用いた画像評価は、移植後動物の苦痛軽減と不必要な処置による死亡リスクを低減するために、必要最小限と考えられる2ヶ月毎の観察を行った(図1)。

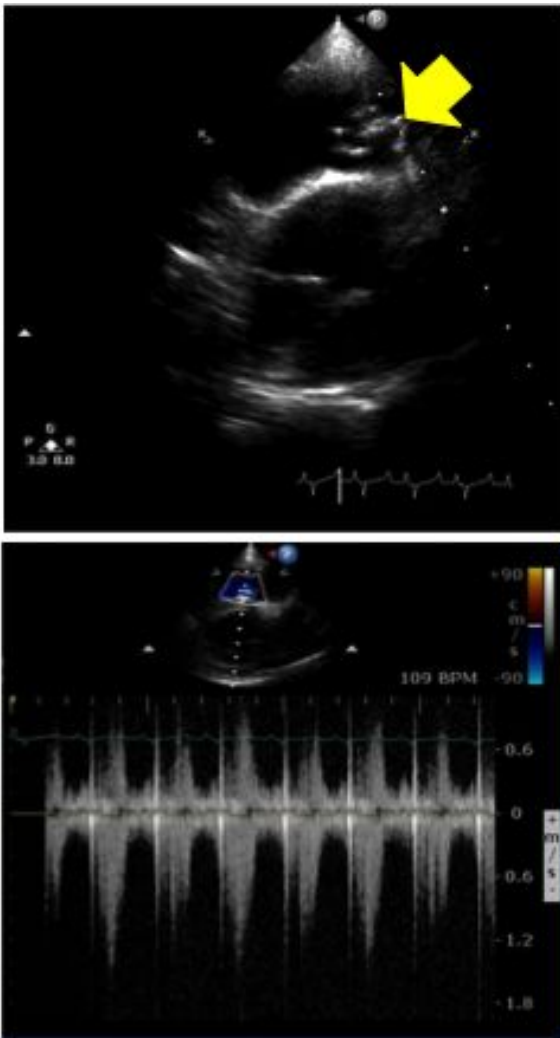


図1;エコー図;

上段;右房(矢印はデバイス部)、  
下段;三尖弁逆流評価

今年度は、右心房壁を用いての移植実験を施行したため、観察項目として、

- (1) デバイス形状の変化
- (2) 肺塞栓症所見の有無
- (3) 三尖弁逆流等機械的圧迫による合併症の有無
- (4) 右房腔形態変化の有無

(5) 出血・心臓組織の損傷有無等に関して重点的に評価を行った。

結果、細胞分解性デバイス移植後も周辺組織に有害事象につながるような変化は認めなかった。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、本デバイスによる有害事象は、現時点では認めることは無かった。

組織解析に関しては、2ヶ月、4ヶ月、6ヶ月、8ヶ月、12ヶ月でのSacrificeを予定しており、この期間に平行して、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2、一部は次年度に繰り越し実施継続中)。

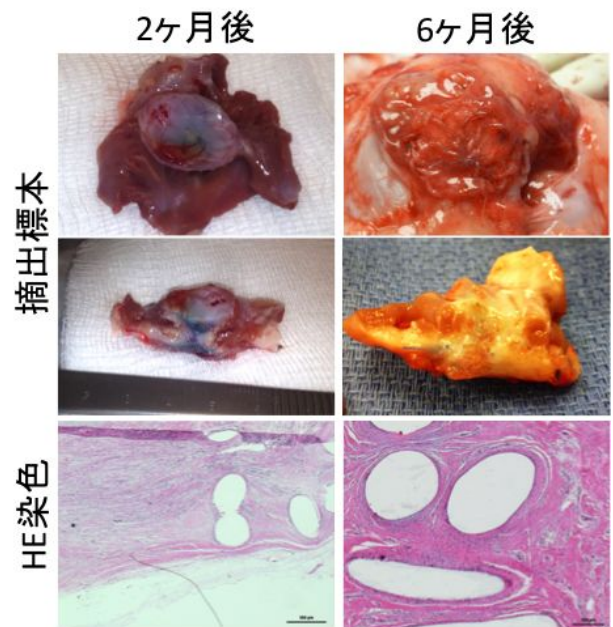


図2: 摘出写真 2ヶ月(左段)、6ヶ月時(右段)  
結果は既に2ヶ月後にはデバイス表面に良好な内膜形成を認めており、血栓等の付着所見も認めなかった。断面には、内部まで良好な組織形成を認め、HE染色でもそれを裏付けるべく良好な組織形成を確認した。一方で、6ヶ月時点においてもまだPGA系の痕跡を組織に認めた。

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。

#### D．考察

大動脈実験は、大動物心房壁に、PGA 系より作製した生体内分解性 ASD デバイスを右房壁に移植してその変化について検討を行った。一部に関しては、長期的な観察が必要なため、次年度に継続させる実験を継続中である。

エコー上、臨床的に問題になる所見は観察し得なかった。また、行動所見観察でも、デバイス移植による合併症を疑う所見は認めなかった。

犠牲死後の解剖所見では、移植後 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。出血等を疑う所見も認めなかった。

組織学染色解析では、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 ヶ月時点でも骨格である生体分解性ポリマーPGA の残存が認められており、より長期の観察にて、石灰化等の発生が起こらないか確認する必要があると考える。

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た。

以上の点から、安全性に関してはより数を増やす必要があるものの、デバイス実用化への可能性が見えてきたと考え、さらに解析実験を進める予定である。

## 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大動物実験の解析を見る限り問題ないと思われる。

今後は解析と平行して、認証取得等に向けて、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

委託業務成果報告書（総括）に記載。

## 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 シヤント - 実験から臨床への展開 - 胸部外科 Vol.67: No.4:274-277,2014

平田陽一郎

1. Hayashi T, Itatani K, Inuzuka R, S

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, Higashikuni 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.

## 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, 早淵康信, 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, 早淵康信, 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- $\gamma$  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 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
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
- 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回日本心臓血管作動物質学会 ( 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・学術集会 (岡山県), 2014 年 7 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
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 泰佑, 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 泰佑, 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 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

H . 知的財産権の出願・登録状況  
( 予定を含む。 )

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他
  1. PCT/JP2014/06317  
平成 26 年 4 月 22 日 PCT 出願
  2. 特願 2015-038961  
平成 27 年 2 月 27 日出願
  3. 特願 2014/234767  
平成 26 年 11 月 19 日出願
  4. 2015 年 7 月までに 1 件出願予定