

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 -

オーダーメイドデバイスの開発

担当責任者 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

初年度の今年度は、生体内分解性ポリマー（PGA）の3Dプリンター素材としての応用とデバイスの試作と試作時の問題点洗い出しを中心に、実験を行った。

3Dプリンターで汎用されている素材PLAの融点は、170度前後であり、PGAポリマーの融点（約230度）とは解離がある。そこで、まずPGAを3Dプリンター用の素材として使用が可能か、プリンター改良の試行を行っている。

またグンゼ株式会社とともに、デバイスの試作を行い、デバイス作成時に3Dプリンターの応用が可能か検討を行った。

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。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。

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.）。

今回、我々が目指す生体分解性素材PGA

をMaterialとするASD閉鎖デバイスについて、加工性に優れるというその素材特性を活かし、現在普及期にある3Dプリンターを活用して、より個々の患者のASD孔形状にあわせたデバイス作製が可能かどうか、検討する。

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。

ASD孔の形状は患児によって様々であることが知られている。そのためには、個々の形状に合ったデバイスを選択することが、術後の合併症を回避する上でメリットがあると考えられる。ただ、現在のデバイスは、金属から成るため個々のサイズに合わせた加工が難しいだけでなく、海外からの輸入に頼るためオーダーメイド依頼し作製する事はほぼ不可能であり、サイズも欧米人サイズを日本人に転用しているのが現状である。

今回使用するPGAは、金属に比べて比較

的加工しやすい物性特製を有し、普及しつつある3Dプリンターを活用することにより、個々の形状に合ったデバイス作製が出来ると考えられる。

個々または各人種に合ったデバイス作製が可能になれば、より付加価値の高いデバイス供給が可能であり、周術期のQOLが向上と医療費軽減にもつながると考えられる。

(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の審査を経て承認を得たうえで実施する。

C. 研究結果

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。今年度は、

- (1) 3Dプリンターで抽出可能な生体分解性素材の検討と供給
- (2) 3D-CT等医療用DICOM Dataの造形への応用
- (3) 3Dプリンターを利用した造形・試作を目標に研究を行った。

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だ。現時点ではまだ直接CT画像を3Dプリンターにアウトプットするのは難しい状況なのが現実であるが、この点に関しては国内3Dプリンター企業と検討を継続中であり、次年度以降も共同で研究を進

める。

素材に関しては、グンゼとPGA素材をプリンターで抽出できないか、共同研究中である。一番の課題は、融点がPGA 230度でありその調整をする必要があり、現在、機械の改良を進めている(表1)。

また、本年度後半にようやく国内製の3Dプリンターを導入できた。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1)。造形物は、現時点では、まだプロトタイプであり、まだ課題も残っている。一つは、造形物に柔軟性が無いことであり、これは今後の大きな課題であるとする。また、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プリンター会社も含めてさらに研究をすすめていく。

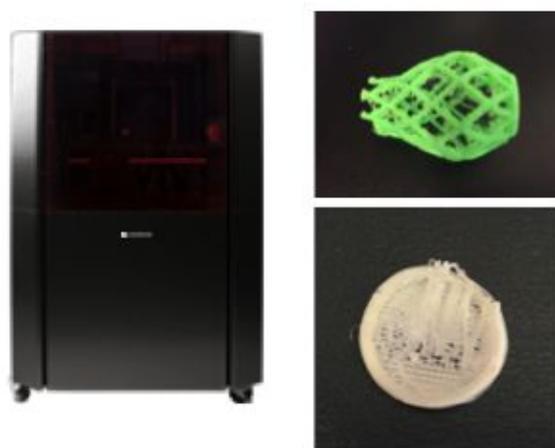


図1;3Dプリンターを用いた開発
左;導入機、右上下;デバイス試作品

合成高分子	融解温度(℃)	ガラス転移温度(℃)	初期張力(Mpa)	弾性係数(Gpa)	破断点伸度(%)	劣化期間
PGA	230	36	890	8.4	30	2~4週
PLA	170	56	900	8.5	25	0.5~5年
P(LA/CL)(75/25)	140	22	500	4.8	70	8~10週
P(LA/CL)(50/50)	105	-17	12	0.9	600	4~6週
PCL	60	-60	50	0.3	70	12週

PCL:ポリ-ε-カプロラクトン, PGA:ポリグリコール酸, PLA:ポリ乳酸

表1;血管の組織工学に用いられる生分解性高分子(黒部ら、CIRCULATION 2013/9 Vol.3 No.9)

D . 考察

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、
- (3) 造形物の柔軟性を持たせる為の改良がその普及には必要と考えており、次年度以降の研究開発を進めていく。

E . 結論

3Dプリンターの活用に関しては、その問題点・課題点も見出すことができはじめた。今後、それら課題点を改善し、医療分野での物作りに活かせるよう検討を重ねていく予定である。

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 C K, 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 - 実験から臨床への展開 -
胸部外科 Vol.67: No.4:274-277,2014
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,

2. 学会発表
黒部裕嗣

- 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- 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 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

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