

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 - 経カテーテル的心房中隔欠損孔閉鎖デバイスの開発 - 」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	
- 経カテーテル的心房中隔欠損孔閉鎖デバイスの開発 -	
	----- 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

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、生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)。

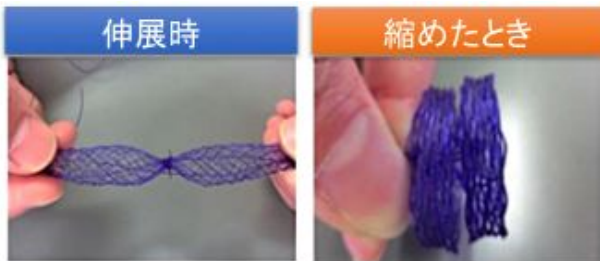


図1; デバイス試作品

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)。

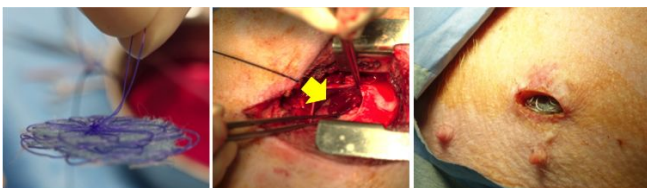


図2; 心房壁への埋込(左; 埋込前デバイス、中; 心房壁埋込後、右; 皮下埋込後)

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。

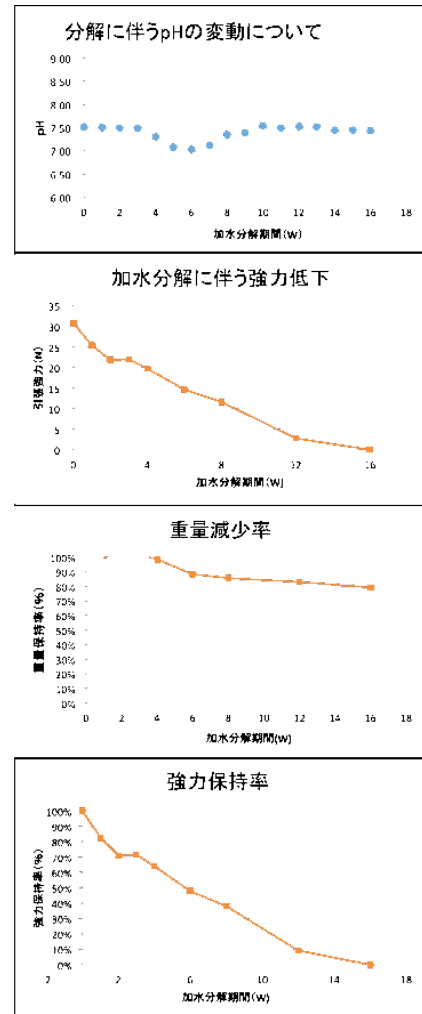


図3: ASDデバイスの加水分解試験

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

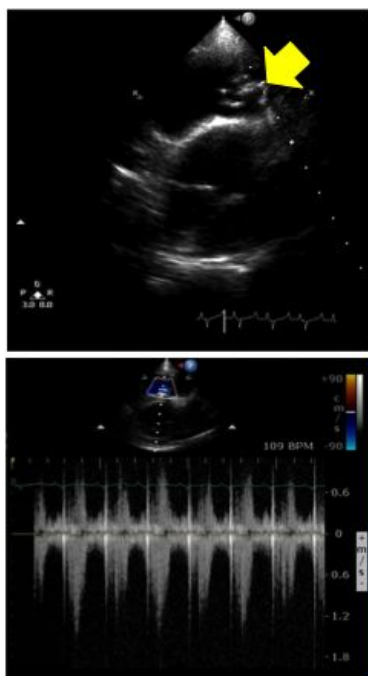


図4;エコー図;
上段;右房(矢印はデバイス部)、
下段;三尖弁逆流評価

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。

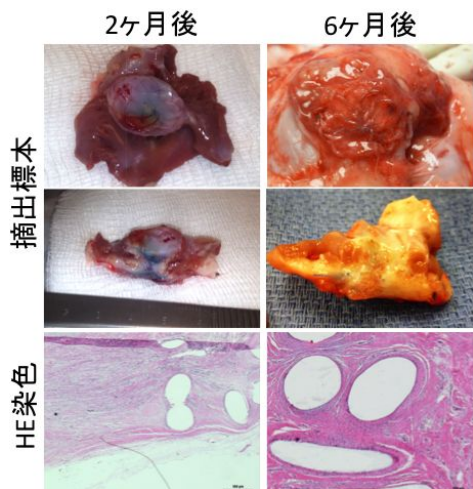


図5; 摘出写真 2ヶ月(左段)、6ヶ月時(右段)

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。

年度後半によう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）。

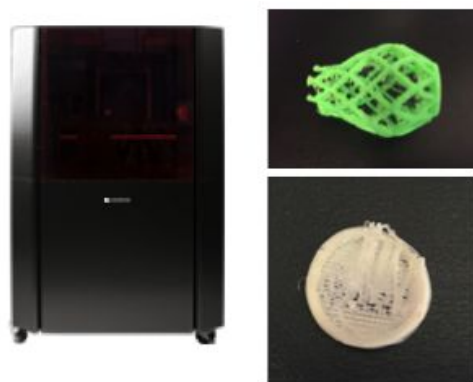


図6;3Dプリンターを用いた開発
左;導入機、右上下;デバイス試作品

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、挿入部周囲は局部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 シェント - 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, Shimizu 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.
- 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

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 - 実験から臨床への展開 - 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 - 実験から臨床への展開 - 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 - 実験から臨床への展開 - 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, 粟飯原賢一, 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

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

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

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 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
- 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, 粟飯原賢一, 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

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. 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

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

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
9. 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
10. 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
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
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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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)

19. 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

北川哲也

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回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
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

9. 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
10. 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
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
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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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)
18. 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

19. 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
20. 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

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 -

大動物移植実験

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
木下 肇 徳島大学病院心臓血管外科 特任助教
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

研究要旨

初年度の今年は、グンゼ株式会社とともに Polyglycolic acid; PGA からなる生体内分解性ポリマーデバイスの試作を行った。

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いるが、満足の出来る機能・口径のカテーテルが完成できず、新年度早期の開発を目指し、現在開発中である。

新年度には、カテーテル開発を継続すると共に、これらデバイスを用いた大動物実験を用いた安全性・実証実験を引き続き施行予定である。

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.）。

経カテーテル的心房中隔欠損孔閉鎖術用デバイスをPGA (Polyglycosic acid) より試作し、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。

B . 研究方法

2014年度は下記の研究方法での実施を予定した。

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する。

b)本試験段階

順調に本デバイスによる合併症が少なく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 孔作製や手術に人工心肺を必要とする可能性があり、またコスト的にも国内では一匹あたりの手術・処置費用が高いため、今回の共同研究者である新岡俊治教授が在籍するオハイオ州立大学 (Nationwide Children ' s Hospital Research Center) を活用する。本施設には既に国内では購入に6-7,000 万円の必要な人工心肺や数億円がかかる血管造影室など優れたHard 環境を備え、加えて、それを運用する技師や獣医などソフト面も充実している。それら施設を国内に比べて格段に安価 (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) に利用でき、国内で実施するより格段にコストパフォーマンスが良く迅速に実施で

きる環境と考え、今回の2年と限られた期間で研究遂行するために数の多い動物実験は海外実施を予定する。

(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または当該研究施設に設置されている動物実験委員会での実験計画審査・承認を得たうえで実施し、動物愛護の精神に則り必要とする最小限犠牲死での実験計画を行うものとする。

C. 研究結果

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)。

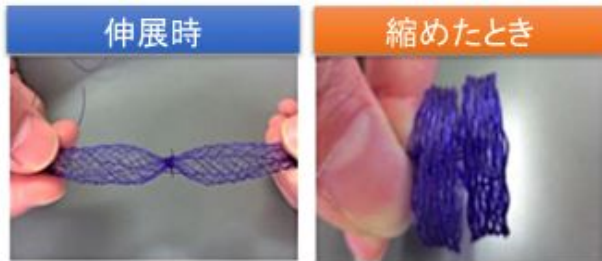


図1; デバイス試作品

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)。

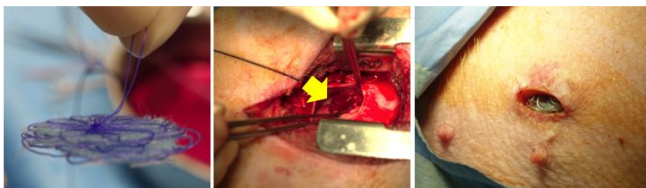


図2; 心房壁への埋込(左; 埋込前デバイス、中; 心房壁埋込後、右; 皮下埋込後)

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。

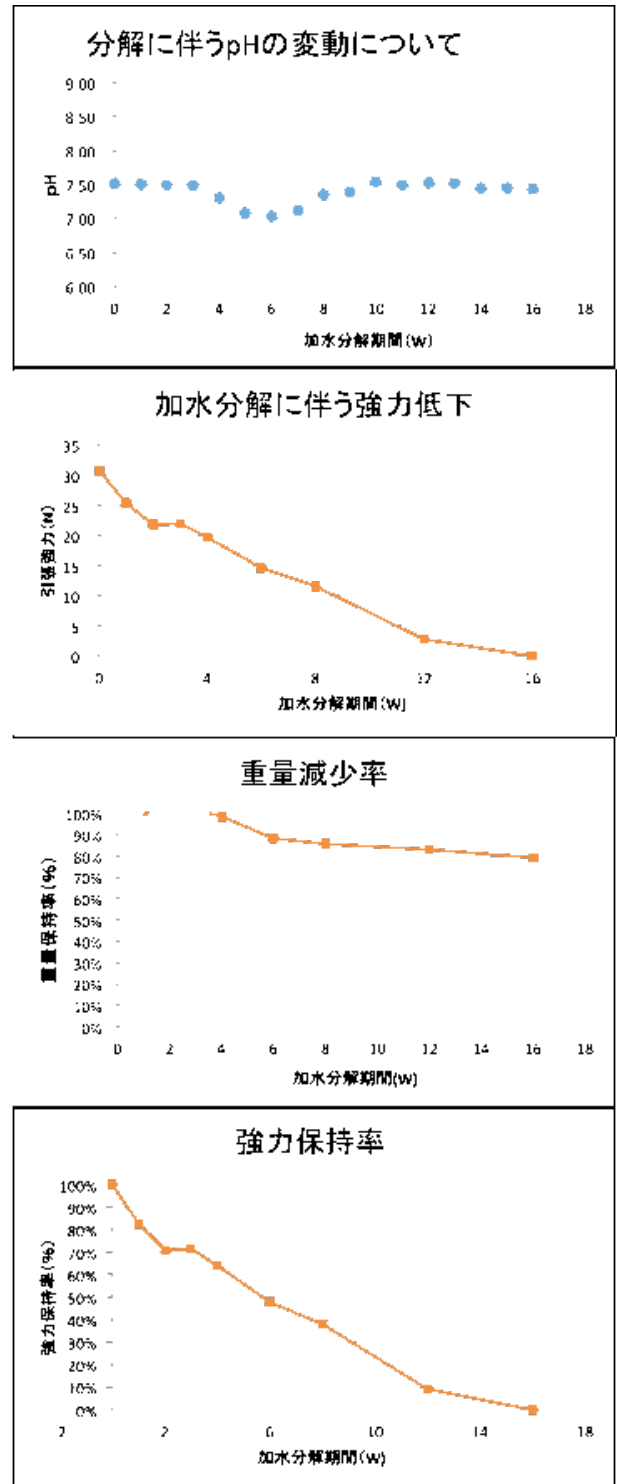


図3; ASDデバイスの加水分解試験

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、挿入部周囲は局部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pH7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こらないか確認する必要があると考えている。

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の遅れ

があり、次年度実験の僅僅の課題として早急
に開発と実験の実施を行っていきたい。

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

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

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

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

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
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
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
- 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
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. 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

2014年9月6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
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. 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
- 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
 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),
 6. 東口文治,菅澤典子,中山泰介,木下 肇,宅見央子,粟飯原賢一,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
 9. 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

森県), 2014年5月21日 23日

10. 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
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
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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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

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)。

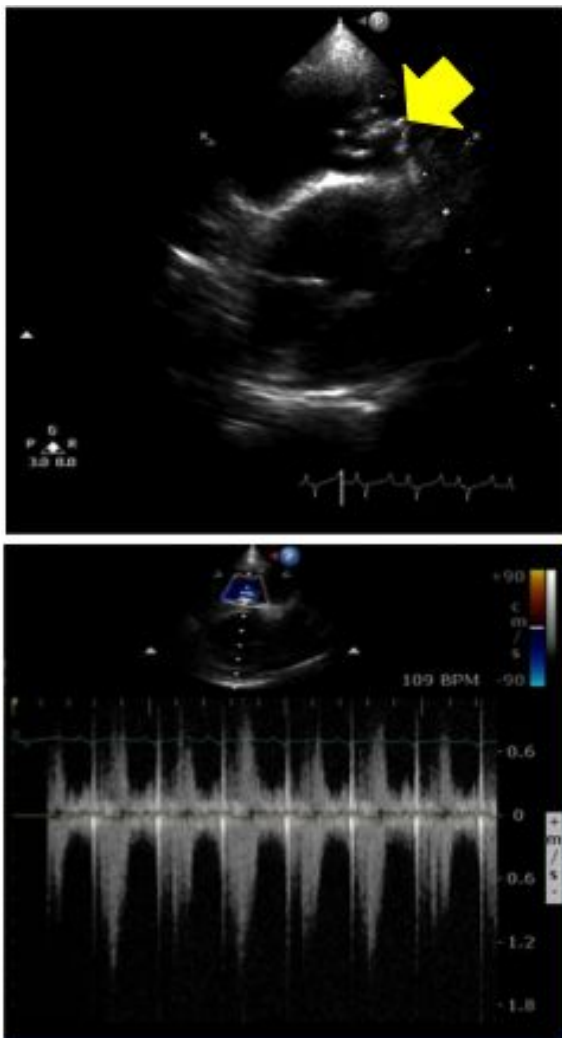


図1;エコー図;

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)。

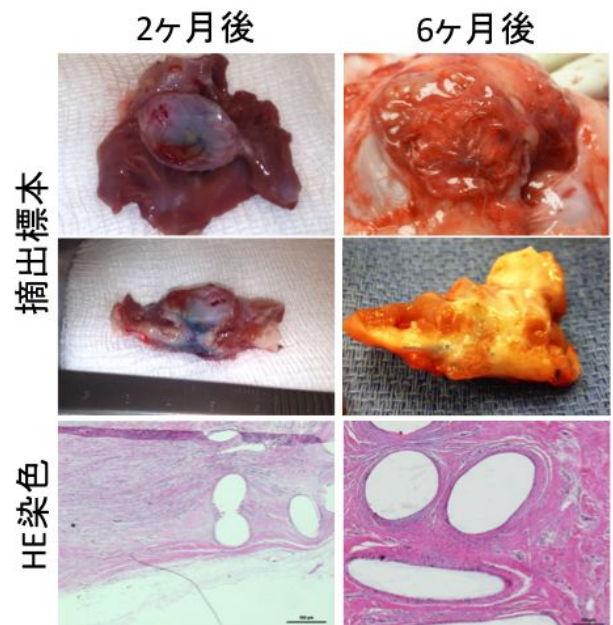


図2: 摘出写真 2ヶ月(左段)、6ヶ月時(右段)
結果は既に2ヶ月後にはデバイス表面に良好な内膜形成を認めており、血栓等の付着所見も認めなかった。断面には、内部まで良好な組織形成を認め、HE染色でもそれを裏付けるべく良好な組織形成を確認した。一方で、6ヶ月時点においてもまだPGA系の痕跡を組織に認めた。

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- 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
- 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

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

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。

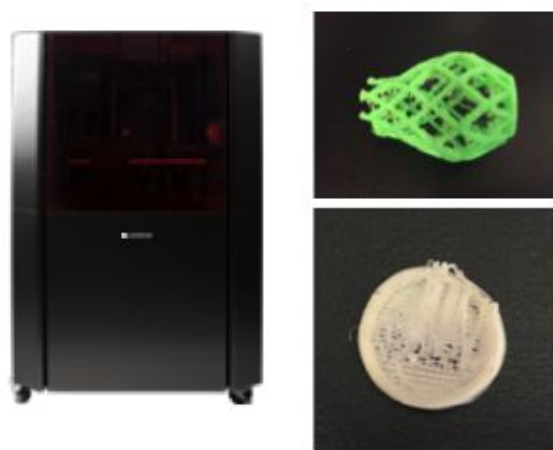


図1;3Dプリンターを用いた開発
左;導入機、右上下;デバイス試作品

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 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 - 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

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 -

研究進捗の確認・方向性の打合せ

担当責任者 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
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す原因となっている。これら現状を打破すべく、国内企業中心に協力体制を敷き、研究実施している。

今回、研究実施体制が、東京大学（東京）・グンゼ株式会社（大阪及び京都）、オハイオ州立大学（米国・オハイオ州）と多地域にまたがるため、On siteでの打合せに加えて、それを補完する意味で、緊密なWeb会議システムを用いた研究者間の連携を図った。

A．研究目的

迅速な研究開発とデバイスの試作には、デバイス試作・改良者と動物実験等実施者側での共通のコンセプト認識と問題点等の情報共有が重要である。

本年度、On siteでの打合せに加えて、特に動物実験実施を行っている米国とは、それを補完する貯めにWeb会議システムを用いた研究検討会議を行う。

B．研究方法

3ヶ月に一度程度、Skypeまたは対面での研究打合せを適宜行い、進捗状況の確認と方向性について確認する。

（倫理面への配慮）

患者等情報の共有および動物実験は本件には含まれず、該当無し。

C．研究結果

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た。内容は、開発の進捗状況や改良点の確認を行い、問題点や改良点を指摘するという形式を取っている。

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、デバイスを進化させるよう改良を進めてきた。

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。

動物実験実施においては、コスト面や実施経験数、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ている。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抽出組織の評価実験を行った。

加えて、その間も、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ている。

東京大学 平田助教を中心に、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。

また2015年3月には大阪にて薬事戦略相

談個別面談をグンゼ社担当者と受け、今後の開発の方向性に対して助言を得た。今後、さらにPMDA薬事戦略相談を受ける予定としている。

D．考察

本年度の問題点や進行状態の共有という意味では、問題なく進められた。

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

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

北川哲也

1. Hajime Kinoshita, Eiki Fujimoto, Hi

toshi 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 - 実験から臨床への展開 - 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-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

北川哲也

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回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

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
9. 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
10. 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
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
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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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)
18. 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
19. 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
20. 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

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「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-」

機関名 徳島大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
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	黒部裕嗣 日比野成俊 太良修平 杉浦唯久 Christopher K. Breuer 新岡俊治	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	国内
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	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	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	国内
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	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	第 44 回日本心脈管作動物質学会（高松市）	2015 年 2 月 6 日-7 日	国内
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	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	第 67 回日本薬理学会西南部会（福岡県）	2014 年 11 月 23 日	国内
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	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	第 10 回四国小児循環器病研究会（愛媛県）	2014 年 11 月 15 日	国内

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	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	第 55 回日本脈管学会総会(岡山県)	2014 年 10 月 30 日 11 月 1 日	国内
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	木下 肇 藤本鋭貴 黒部裕嗣 神原 保 北市 隆 北川哲也	第 14 回血管外科アカデミー(徳島県)	2014 年 9 月 6 日	国内
下肢動脈閉塞に対するハイブリッド治療の経験	木下 肇 黒部裕嗣 神原 保 藤本鋭貴 北市 隆 北川哲也	第 89 回中国四国外科学会(島根県)	2014 年 9 月 4 日	5 国内
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	東口文治 菅澤典子 中山泰介 木下 肇 宅見央子 粟飯原賢一 黒部裕嗣 北川哲也	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	国内
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	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	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	国内
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	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	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 国内
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	清水信隆 真船 亮 林 泰佑 進藤考洋 平田陽一郎 犬塚 亮	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 国内

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	真船 亮 犬塚 亮 林 泰佑 進藤考洋 平田陽一郎 清水信隆	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	国内
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	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	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	国内
大動脈離断複合(type B)にお いて3pの部分モノミーを認 めた1例	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	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	国内
小児心筋症の予後不良因子の 検討	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	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	国内
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	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	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	国内
Berlin Heart Excor 使用の小 児重症心不全児に対する bridge to transplant 治療	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	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	国内

乳児期のcriticalな僧帽弁膜症に対する外科治療	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	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	国内
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	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	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	国内
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	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	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	国内
傍腎動脈腹部大動脈瘤に対するEVARの検討	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	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	国内
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	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	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	国内
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	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	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	国内

PPAR- Agonist Administration Attenuates inflammation In Patients With Aortic Aneurysm	<u>H.KUROBE</u> <u>T.Motoki</u> <u>Y.Hirata</u> <u>M.Sugano</u> <u>T.Nakayama</u> <u>H.Kinoshita</u> <u>T.Kanbara</u> <u>E.Fujimoto</u> <u>T.Kitaichi</u> <u>T.Hori</u> <u>H.Sogabe</u> <u>M.Sata</u> <u>T.Kitagawa.</u>	AATS Aortic Symposium 2014 (New York, NY, USA)	April 24 25,2014	国外
The efficacy of endovascular treatment for type B aortic dissection	<u>Hajime Kinoshita</u> <u>Taisuke Nakayama</u> <u>Mikio Sugano</u> <u>Hirotsugu Kurobe</u> <u>Tamotsu Kanbara</u> <u>Eiki Fujimoto</u> <u>Takashi Kitaichi</u> <u>Tetsuya Kitagawa</u>	AATS Aortic Symposium 2014 (New York, NY, USA)	April 24 25,2014	国外
特異な臨床経過を認めた静脈血栓塞栓症の2例	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	第 34 回日本静脈学会総会 (沖縄県)	2014 年 4 月 17 日 18 日	国内
うつ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	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	第 34 回日本静脈学会総会 (沖縄県)	2014 年 4 月 17 日 18 日	国内
初回 IVIG 不応川崎病症例における予後予測因子の検討	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	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	国内

小児に対する体外式心室補助循環装置の使用例の報告	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	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	国内
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	眞下秀明 平田陽一郎 林 泰祐 進藤考洋 犬塚 亮 清水信隆 岡 明 平田康隆 村上 新 小野 稔	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	国内
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	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	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	国内
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	林 泰祐 進藤考洋 平田陽一郎 犬塚 亮 清水信隆 岡 明	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	国内
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	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	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	国内
胸部大動脈破裂に対する緊急 TEVAR の検討	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	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	国内

Vascular remodeling effects by administrating Ezetimibe after arterial wire-injury in mice	<u>Hirotsugu Kurobe</u> Noriko Sugasawa <u>Yoichiro Hirata</u> Mitsuo Shimabukuro <u>Taisuke Nakayama</u> Takeshi Yoshida Mark W. Maxfield <u>Tetsuya Kitagawa</u>	ASCVTS(ISTANBUL, TURKEY)	April 3 6, 2014	国内
--	---	---------------------------	-----------------	----

2 . 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外 の別
Comparison of a Closed System to a Standard Open Technique for Preparing Tissue-Engineered Vascular Grafts.	Kurobe H Maxfield MW Naito Y Cleary M Stacy MR Solomon D Rocco KA Tara S Lee AY Sinusas AJ Snyder EL Shinoka T Breuer CK	Tissue Eng Part C Methods	2015 Jan	国外
Dissipative energy loss within the left ventricle detected by vector flow mapping in children: Normal values and effects of age and heart rate.	Hayashi T Itatani K Inuzuka R Shimizu N Shindo T <u>Hirata Y</u> Miyaji K	J Cardiol	2015, in press	国内
Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice.	Hara T Fukuda D Tanaka K Higashikuni Y <u>Hirata Y</u> Nishimoto S Yagi S Yamada H Soeki T Wakatsuki T Shimabukuro M Sata M	Atherosclerosis	2015, in press	国外

Total anomalous pulmonary venous connection with ccTGA and VSD: Can pulmonary artery banding avert pulmonary venous obstruction?	Hayashi T Hirata Y Inuzuka R Hirata Y	Pediatr Int	2015, in press	国外
Targeted imaging of matrix metalloproteinase activity in the evaluation of remodeling tissue-engineered vascular grafts implanted in a growing lamb model	Stacy MR Naito Y Maxfield MW Kurobe H Tara S Chan C Rocco KA Shinoka T Sinusas AJ Breuer CK	J Thorac Cardiovasc Surg	2014 Nov	国外
Comparison of the biological equivalence of two methods for isolating bone marrow mononuclear cells for fabricating tissue-engineered vascular grafts	Kurobe H Tara S Maxfield MW Rocco KA Bagi P Yi T Udelsman B Dean EW Khosravi R Powell HM Shinoka T Breuer CK	Tissue Eng Part C Methods	2014 Nov 14	国外
Well-organized neointima of large-pore poly(l-lactic acid) vascular graft coated with poly(l-lactic-co-caprolactone) prevents calcific deposition compared to small-pore electrospun poly(l-lactic acid) graft in a mouse aortic implantation model	Kurobe H Tara S Rocco KA Maxfield MW Best CA Yi T Naito Y Breuer CK Shinoka T	Atherosclerosis	2014 Oct 17	国外
Evaluation of remodeling process in small-diameter cell-free tissue-engineered arterial graft	Tara S Kurobe H Maxfield MW Rocco KA Yi T Naito Y Breuer CK Shinoka T	J Vasc Surg	2014 Apr 15	国外

Increased Number of Hassall's Corpuscles in Myasthenia Gravis Patients with Thymic Hyperplasia	Naoko Matsui Izumi Ohigashi Keijirou Tanaka Mie Sakata Takahiro Furukawa Yasushi Nakagawa Kazuya Kondo Tetsuya Kitagawa	J Neuroimmunol	2014 Apr 15	国外
Iliac access conduit facilitates endovascular aortic aneurysm repair and ipsilateral iliofemoral bypass.	Kinoshita H Fujimoto E Sogabe H Fujita H Nakayama T Sugano M Kurobe H Kanbara T Kitaichi T Kitagawa T	J Med Invest	2014	国内
Serum hyaluronic acid concentration in Fontan circulation: correlation with hepatic function and portal vein hemodynamics.	Hayashi T Inuzuka R Shindo T Hirata Y Shimizu N Oka A	Pediatr Cardiol	2014	国外
Massive tricuspid regurgitation due to pacemaker-lead puncture of the tricuspid valve: successful diagnosis by 3-dimensional echocardiography	Rina Tamai Tomoya Hara Hirotsugu Yamada Susumu Nishio Mika Bando Junko Hotchi Shuji Hayashi Toshiyuki Niki Tetsuya Kitagawa Masataka Sata	J Med Ultrasonics	2014	国内
Norwood 手術における Blalock-Taussig シェント - 実験から臨床への展開 -	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	胸部外科	2014	国内
画像診断 Q&A	北川哲也 曾我部仁史	胸部外科	2014	国内

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2) 本様式は excel 形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。

