

令和元年5月18日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10239

研究課題名(和文)慢性大動脈解離entry閉鎖を目的とした生体適合性形状記憶ポリマーの開発

研究課題名(英文) Developing the device with biocompatible shape memory polymer for closing the entry of chronic type B aortic dissection

研究代表者

六鹿 雅登 (Mutsuga, Masato)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80447820

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：今回の研究目的は、慢性期Stanford B型解離においてentry閉鎖可能な生体適合性形状記憶ポリマーを開発して、実験的モデルを作成し、臨床応用に結びつけるものである。平成30年度は、昨年までと同様に作成したポリ(e-カプロラクトン)(PCL)誘導体を使用し、in-vitro、in-vivoの実験系の確立にあて、開発した担体の有用性を検討する予定であったが、理想とする生体適合性形状記憶ポリマーの開発に難渋し、完成にはいたらなかった。そのため、予定していた、大動物の大動脈モデルを設置し、in-vitroの実験系の作成や、大動物でのin-vivoの実験に到達することができないまま終了した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性大動脈解離は、胸部下行大動脈以下にできるentryが残存し、偽腔の瘤化、拡大、破裂の経過をたどり、生命を脅かす病態である。本研究の学術的意義は、カテーテル治療もしくは、手術時に血管内膜を損傷することなく、低侵襲でentryを閉鎖することである。

血液温度で、形状が変化する生体適合性形状記憶ポリマーを開発し、entryにこのポリマーを通過させ、形状が血液温度で変化し、ポリマーが内外で形状が変化し、圧着し閉鎖させるものである。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to develop the device which is biocompatible and shape memory made by poly caprolactone capable of entry closure for chronic type B aortic dissection. The final destination was clinical application. Using the poly (e-caprolactone) (PCL) derivative prepared in the same way as last year in 2018, we will try to establish the in-vitro and in-vivo experimental system, and examine the usefulness of the developed carrier. It was difficult to develop an ideal biocompatible shape memory polymer and could not be completed. Therefore, The plan for the large animal aortic model was not able to be set up, and the in-vitro experimental system was not created, and the in-vivo experiment with the large animal was completed without any success.

研究分野：心臓外科

キーワード：生体適合性形状記憶ポリマー 慢性大動脈解離

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

大動脈解離は、世界的にも我が国の発症頻度は世界のトップクラスであり、上行大動脈から解離が発症する急性大動脈解離 Stanford A 型は、手術をしないと1週間以内に約9割のかたが死亡してしまう致死的な疾患であり年間約4,000例が手術に至っている。左鎖骨下動脈直下に解離が発症する Stanford B 型においても、臓器の虚血症状がないときは、降圧療法による保存的治療が一般的であるが、慢性期に瘤の拡大を認める症例も多く年間約900例が手術となっている。本症の病態は、大動脈中膜が解離し、大動脈が真腔と偽腔に分かれ、両者はフラップと呼ばれる裂口(entry)で隔てられている。慢性期の Stanford B 型解離においては、entry が左鎖骨下直下で発生し、腹部分枝レベルでまた別の裂口(re-entry)を認め、血液が真腔および偽腔内を滯留する。偽腔内の血圧上昇に伴い瘤の増大化を認める。entry 閉鎖目的でいろいろな手術術式があるが手術時の脳梗塞のリスク、胸腹部領域の瘤の場合には下半身麻痺の合併もあり、手術侵襲は多大である。慢性期の Stanford B 型解離は、降圧による内科的治療を行っても1年以内に約30%の人が亡くなってしまいう急性期同様致死的な疾患である。降圧剤による保存的治療を行っても瘤の拡大を認め、偽腔がさらに解離し三腔解離となると血管構造が複雑化し手術が極めて難しくなる症例も少なくない。左鎖骨下動脈直下に entry を有し、真腔と偽腔の二腔構造を維持し、内膜が安定した時期(約2ヶ月)に人工血管でカバーされたステンドグラフトを留置する術式(TEVAR)を行う方法も最近世界的に導入されている、しかし、死亡率もまだ約10%であり、またステントが血管内膜に長期的に影響する因子に関しては、定かでない。我々は、以前から entry 閉鎖および瘤壁を折りたたむ tailoring 法を発表しているが、この entry 閉鎖も血管壁の性状がもろく難渋する症例も少なくない。しかし entry 閉鎖を閉鎖できた症例の長期予後は良好であり、低侵襲かつ血管内膜も破綻させることなく閉鎖できる方法を常日頃より考案していた。研究協力者である荏原光宏(独立行政法人 物質・材料研究機構(NIMS)国際名のアーキテクトニクス研究拠点(MANA)生体機能材料ユニット 複合化生体材料グループ)らの開発した生体記憶特性を有したポリ( $\epsilon$ カプロラクトン)(PCL)誘導体に着目し、この応用で、entry 閉鎖を目的とした担体の開発を試みることとなった。

### 2. 研究の目的

これまで心房中隔欠損、動脈開存症の閉鎖に使用されるデバイスである Amplatzer®(ニッケル・チタン製のワイヤーを欠損部に通し、穴を閉鎖させるカテーテルデバイス)などを使用し、解離腔の entry 閉鎖を試みた症例はある。しかしながら、構造が固く、脆弱な血管内膜には適さない。傘のように開き、最終的に傘が閉じ、穴を閉鎖させる、このデバイス特性を有した entry 閉鎖可能な生体適合性形状記憶ポリマーを開発して、実験モデルを作成し、臨床応用に結びつけるものである。

### 3. 研究の方法

共同研究者開発の形状記憶材料の特性および生体適合性形状記憶ポリマーの開発 entry 閉鎖を目的とした生体適合性形状記憶ポリマーの開発を行う。つまり生体温度域で形状変化するポリ( $\epsilon$ カプロラクトン)(PCL)誘導体の開発を行う。PCL は融点を挟んで、結晶・アモルファス転移をすることが知られている。アモルファス状態で形を変形した後に融点以下まで温度を下げることで、変形した形を一時的に記憶させることが可能である。また、融点以上に加熱することで、一度記憶した形を再び元の形へと戻すことができる。しかし、その一方で PCL の融点が 60 付近であり、生体分野での応用が限られていた。研究協力者の荏原らにより PCL の分子量、分岐数、D,L-乳酸との混合比などを精密に設計し、生体温度域において形状記憶特性を示す材料の設計に成功している。この材料には、金属粒子、無機粒子、薬剤などを分散させることによって有機・無機・金属複合材料が容易に作製できるため、目的にあった薬物などを同時に複合化することが可能である。

#### 材料の作製方法および評価方法

この担体の開発は、モノマーとして $\epsilon$ カプロラクトン(CL)を用いて分岐型脂肪族ポリエステル合成を行う。水酸基の数が異なる多価アルコールを開始剤とし、開環重合を行うことで分岐型ポリカプロラクトン(PCL)を合成する。さらに、得られた分岐型 PCL の末端水酸基にアクリロイル基を導入し、二重結合を有する PCL マクロモノマーを合成する。得られた分岐型 PCL、さらにはマクロモノマーの物性は核磁気共鳴、ゲル浸透クロマトグラフィー、示差走査熱量測定を用いることで評価を行う。力学的強度が変化する温度の制御は、分岐数の異なるマクロモノマーとの複合化、または乳酸(LA)などの他モノマーとの共重合化、連鎖長の調節によって行う。これの手法を使用し、Amplatzer®(ニッケル・チタン製のワイヤーを欠損部に通し、穴を閉鎖させるカテーテルデバイス)のデバイス特性を有した形状変化をする担体の開発を行う。

#### in-vitro, in-vivo での実験系の確立

この担体を使用し、37 度の温生食内に拍動可能な大動物の大動脈モデルを設置し、in-vitro の実験系を作成する。大動脈に人工的に穴を作成し、この担体をとおし、温度変化による穴の閉鎖実験を行う。担体の生体への適合性、穴への生着度は、組織学的検査を行い評価する。

この in-vitro の実験の後に in-vivo の実験を行う。動物は、大動物を準備し、大動脈解離モデルを作成し、直視下で開発した生体適合性形状記憶ポリマーを entry 内に挿入し、entry 閉鎖を行う。2,4,8,12 週間後に炎症や感染症の検査、組織学的評価 (HE 染色や免疫染色など) を行い、生体適合性形状記憶ポリマーの動脈組織との生着度を評価する。

#### 4. 研究成果

この担体の開発としては、モノマーとしてεカプロラクトン (CL) を用いて分岐型脂肪族ポリエステル合成を行う。水酸基の数が異なる多価アルコールを開始剤とし、開環重合を行うことで分岐型ポリカプロラクトン (PCL) を合成する。さらに、得られた分岐型 PCL の末端水酸基にアクリロイル基を導入し、二重結合を有する PCL マクロモノマーを合成する。得られた分岐型 PCL、さらにはマクロモノマーの物性は核磁気共鳴、ゲル浸透クロマトグラフィー、示差走査熱量測定を用いることで評価を行う。力学的強度が変化する温度の制御は、分岐数の異なるマクロモノマーとの複合化、または乳酸 (LA) などの他モノマーとの共重合化、連鎖長の調節によって行う。これの応用により Amplatzer® (ニッケル・チタン製のワイヤーを欠損部に通し、穴を閉鎖させるカテーテルデバイス) のデバイス特性を有したポリマーの開発に時間を要したが、単純な形状変化はできるものの複雑な形状変化を有する目的の担体の開発には至らなかった。そのため、予定していた、大動物の大動脈モデルを設置し、in-vitro の実験系の作成や、大動物での in-vivo の実験に到達することがかなわないまま終了した。

#### 5. 主な発表論文等

なし

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究分担者

研究分担者氏名: 碓氷 章彦

ローマ字氏名: (Usui, Akihiko)

所属研究機関名: 名古屋大学

部局名: 医学系研究科

職名: 教授

研究者番号 (8 桁): 30283443

研究分担者氏名：成田 裕司

ローマ字氏名：(Narita, Yuji)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：医学部付属病院

職名：講師

研究者番号(8桁): 60378221

研究分担者氏名：緒方 藍歌

ローマ字氏名：(Ogata, Aika)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：医学系研究科

職名：特任助教

研究者番号(8桁): 70718311

## (2)研究協力者

研究協力者氏名：荏原 光宏

ローマ字氏名：(Ebara, Mitsuhiro)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。