

平成21年6月17日現在

研究種目：基盤研究（B）  
研究期間：2006～2008  
課題番号：18390383  
研究課題名（和文） 医工連携に基づく組織細胞工学を応用した革新的ハイブリッド大動脈弁の実用化研究  
研究課題名（英文） The research and development of durable decellularized aortic valves in collaboration with engineers.  
研究代表者  
尾崎 重之（OZAKI SHIGEYUKI）  
東邦大学・医学部・教授  
研究者番号：10366453

研究成果の概要：ブタの胸部下行大動脈に脱細胞化大動脈弁とコントロールとしてステントレス大動脈弁を移植した。カテーテル的に生来の大動脈弁に III 度以上の大動脈弁閉鎖不全症（AR）を作成した。AR 作製前、移植弁は開口したままで閉じることは全くなかった。しかしながら AR 作製直後より移植弁の開閉は良好で、拡張期に移植弁の完全閉鎖も確認された。移植後 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月後に経食道エコー検査施行後、弁を取り出し、胸部 X 線、病理学的検査を施行した。

## 交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	8,000,000	2,400,000	10,400,000
2007 年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2008 年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
年度			
年度			
総計	15,100,000	4,530,000	19,630,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：組織細胞工学、脱細胞化、ハイブリッド大動脈弁

## 1. 研究開始当初の背景

人工弁には機械弁と生体弁があるが、どちらも長所短所を合わせもつ。機械弁は耐久性に優れるが、ワーファリンによる抗凝固療法は必要不可欠であり、それに付随してみられる血栓症および出血に伴う事故が患者の生命予後を脅かす。一方、生体弁は術後早期のみワーファリンによる抗凝固療法を必要とするが、以後抗凝固療法は必要無く、血栓症および出血に伴う事故は極めて少ない。しかし、耐久性に問題があり、最新のステントレスブタ大動脈弁でもその耐久性は約 15 年と言われ、さらに優れた耐久性を持つ生体弁の開発

が期待されている。

## 2. 研究の目的

Tissue-Engineered Heart Valve (TEHV) は基本的な弁の枠組み (Scaffold) に自己組織、特に内皮細胞を生着させることにより作製される。TEHV は炎症反応や免疫反応を減少させ、優れた抗血栓性、抗石灰化特性を有し、長期耐久性を可能にし得る。本研究においては、組織細胞工学を応用したハイブリッド大動脈弁の実用化を目指す。

### 3. 研究の方法

ブタの胸部下行大動脈弁に脱細胞化大動脈弁とコントロールとしてステントレス大動脈弁を移植した。移植後3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月後に経食道エコー検査施行後、弁を取り出し、胸部X線、病理学的検査を施行した。

### 4. 研究成果

脱細胞化大動脈弁を移植されたブタに死亡例はなく、経食道エコー検査では脱細胞化大動脈弁の開閉は良好で、逆流を全く認めなかった。脱細胞化大動脈弁は3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月の移植弁ともに弁尖に亀裂や穿孔などの変化を全く認めず、大動脈壁の瘤化や拡大等の所見も見られなかった。胸部X線ではステントレス大動脈弁が3ヶ月で弁全体に著明な石灰化を認めるのに対し、12ヶ月後の脱細胞化大動脈弁は弁尖の石灰化を認めなかった。病理学的検査では3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月ともに石灰化はなく、6ヶ月の移植弁で弁尖の先端まで内皮細胞の被覆が確認された。カテーテル的に作成したARも3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月経過しても治癒傾向はなく、ARが持続的に維持されたことが確認できた。脱細胞化大動脈弁のCa contentはステントレス大動脈弁と比較して弁尖・大動脈壁共に有意に低値を示した。また、脱細胞化大動脈弁のCa contentは3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月経過しても有意な上昇を認めなかった。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 4件)

(1) 尾崎重之：組織細胞工学を応用したハイブリッド大動脈弁の研究開発. 第8回循環器再生医療研究会, 2007.11, 東京

(2) 尾崎重之：脱細胞化大動脈弁の研究開発. 第8回循環器再生医療研究会, 2007.10, 仙台

(3) 尾崎重之：組織細胞工学を応用したハイブリッド大動脈弁の研究開発. 第6回日本再生医療学会総会, 2007.3, 横浜

(4) 尾崎重之：組織細胞工学を応用したハイブリッド肺動脈弁の臨床応用とハイブリッド大動脈弁の研究開発. 平成18年度阪神心臓弁膜症シンポジウム, 2006.10, 和歌山

### 6. 研究組織

#### (1) 研究代表者

尾崎 重之 (OZAKI SHIGEYUKI)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：10366453

#### (2) 研究分担者

なし

#### (3) 連携研究者

大関 泰宏 (OHZEKI YASUHIRO)

東邦大学・医学部・助教

研究者番号：90339151

梅津 光生 (UMEZU MITSUO)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：90132927

岩崎 清隆 (IWASAKI KIYOTAKA)

早稲田大学・附属研究所・準教授

研究者番号：20339691

佐々木 伸雄 (SASAKI NOBUO)

東京大学・農学生命科学研究科・教授

研究者番号：60107414