

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09131

研究課題名（和文）先天性心疾患の外科治療における生体組織工学を用いた自己結合組織膜の臨床応用

研究課題名（英文）Clinical application of autologous in vivo tissue engineered vascular grafts in surgical management of congenital heart diseases

研究代表者

前田 吉宣（Maeda, Yoshinobu）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・助教

研究者番号：20438203

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：対象は10例。埋め込んだシリコン基材総数は33本、1回あたり中央値2本（2-4本）。基材サイズは50mm長16本、45mm長6本、40mm長9本、35mm長2本。中央値268日の埋め込み待機期間の後、採取された基材周囲に全ての症例で良好な自己結合組織膜が形成され、肺動脈形成素材として問題なく使用することが可能。自己結合組織膜による肺動脈拡大形成術後の観察期間において、形成部位の有害事象（出血、瘤化変性、感染）は認めていない。採取された自己結合組織膜の縫合糸保持強度、破壊圧力は同種（ヒト）の大伏在静脈や内胸動脈など他の血管と比較しても同等もしくはそれ以上の強度を有していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先天性心疾患の外科治療はその複雑な疾患特性より複数回の手術を必要とすることが多い一方で、成長発育の観点からできる限り自己組織による形態修復をも必要とされる。本研究で示された自己結合組織膜の有用性は自己心膜や人工血管の代用素材として非常に有効であり、今後の先天性心疾患治療において福音となるものである。

研究成果の概要（英文）：The subjects were 10 cases. The total number of implanted silicon molds was 33, with a median of 2 (2-4) per time.

After a median waiting period of 268 days for implantation, a good autologous tissue engineered vascular grafts was formed around the harvested mold in all cases, and it can be used as a material for pulmonary augmentation without problems. No adverse events (hemorrhage, aneurysm degeneration, infection) were observed during the follow-up period after pulmonary artery augmentation using autologous tissue engineered vascular grafts.

The suture retention strength and burst pressure of the collected autologous tissue engineered vascular grafts were equal to or higher than those of other blood vessels of the same species (human).

研究分野：先天性心疾患の外科治療

キーワード：生体内組織工学 先天性心疾患 代用心膜 自家移植 自己結合組織

1. 研究開始当初の背景

先天性心疾患は解剖学的な複雑性や多様性を特徴とし、その形態・病態に応じて適切な外科治療を必要とするが、血行動態の観点からは心内短絡路を通じた左右シャントの結果として肺血流が増加する疾患群と、右室流出路から肺動脈における狭窄性変化により肺血流が減少する疾患群に大別される。後者の多くは肺動脈の発育不全、低形成を伴うため外科治療の過程で肺動脈の拡大形成手術を要するが、その際に用いられる補填用血管壁素材としては自己心膜もしくは伸延ポリテトラフルオロエチレン (Expanded polytetrafluoroethylene) 製などの人工血管壁が一般的である。

自己心膜は抗原性がなく成長も期待できる優れた素材であるが、遠隔期に肥厚・退縮・狭窄・壁肥厚などを来す可能性が排除できない。また再開胸手術時には周囲組織と癒着を起こしているため、良好な状態の自己心膜の採取は困難である。一方、人工素材である伸延ポリテトラフルオロエチレン (ゴアテックス®) 人工血管は成長が期待できないほか、自己血管壁に比べて硬いため自己血管の狭窄を惹起する可能性が懸念され、また市販されている異種 (ウシ) 心膜も石灰化や固定液による自己肺動脈退縮などの問題を有する。このように小児における肺動脈形成手術に理想的な素材は未だ得られておらず、成長が期待でき、柔軟かつ開存性が良好で、抗原性を有さない血管壁素材の開発は急務である。

これまで生体内にシリコンやチタンなどの医療材料 (異物) を留置させると、その周囲がカプセル化されて生体と共生する反応を利用して、患者自身の体内で任意の形状を有する自家組織を形成させ、それを移植片として自家移植する生体内組織形成技術を開発してきた。この技術は患者体内を反応場とするため、安全・簡便・低コストで移植片を作成できるという利点を有する。さらに自家組織であるため移植後の抗凝固療法や免疫療法が不要であり、成長の可能性も期待できる他、未知のウイルス等への感染の危険性も排除される。また動物実験 (ラット、ウサギ、ビーグル) では移植した管状組織体の内面は約 2 週間で完全な内皮化が起こり、移植後約 8 週では壁内細胞は平滑筋細胞に置き換わるなど、血管壁の再構築が行われていることが確認されている。これらの特徴を持つ自己結合組織膜は特に成長の可能性を要求される小児の肺動脈形成において非常に有用な素材であると考えられ、我々は 2014 年に世界で初めて臨床応用し、その有効性と患者の良好な経過について報告してきた

2. 研究の目的

本研究で用いる生体組織形成技術による自己結合組織膜については血管壁素材として自家移植を行った場合の安全性や成長可能性、耐圧性能が動物実験においてすでに立証されている。本研究の最終的な目的は同様の安全性や成長可能性がヒトにおいても成立することを確認することである。そのために研究期間内に以下のことを明らかにする。

- i) シリコン製の基材を一定期間皮下に埋設することで、自己結合組織膜が確実に採取可能であることを示す。また、それに至適な埋設期間を検討する。
- ii) 採取された自己結合組織膜を病理組織学的に検討し、その安全性を明らかにする。また感染症検査も同時に行い、皮膚常在菌などの混入の可能性について検討する。
- iii) 採取された自己結合組織膜を血管壁素材として肺動脈形成術を行う際の、手術手技上の注意点や問題点 (素材の性質に適した縫合法や縫合糸の選択など) を明らかにする。
- iv) 肺動脈形成に用いた自己結合組織膜の経時的变化を観察し、その成長可能性を明らかにする。また、退縮や石灰化、瘤状変化などの合併症の有無についても検討する。
- v) 肺高血圧合併症例への使用を通じて、自己結合組織膜の耐圧性能と限界について検討する
- vi) 肺動脈形成術後に再度の段階的手術を要する症例で、次回手術の際に組織片を採取し、血

管壁として用いられた自己結合組織膜に、内膜化や平滑筋細胞の増生、エラスチンの発生といった血管壁構造の再構築（動物実験ではすでに確認されている）が起こることを明らかにする。

3．研究の方法

本研究は段階的手術を要する先天性心疾患患児を対象として、初回手術時に皮下に埋設したシリコン基材を次回手術時に摘出、その周辺に形成された自己結合組織膜を採取して肺動脈形成用の血管壁素材として応用することを主目的とする。このための研究計画は次の4点を骨子とする。

対象患者の選定、自己結合組織の作製、肺動脈形成術への応用

段階的治療を要し、かつ将来的に肺動脈の拡大形成術が必要となる患者を対象とし、その初回姑息手術時（多くは腕頭動脈-肺動脈人工血管シャント術）に胸骨正中切開創より腹部皮下、腹直筋直上に滅菌シリコン基材を埋入する。シリコン基材の形状は円柱状、大きさは径3~6mm、長さ30~50mmとし、症例に合わせて1~4本埋入する。第一期姑息手術が不要な症例では、単独で手術を行い、腹部皮下、腹直筋直上に滅菌シリコン基材を埋入する。埋入期間は4~12ヵ月とするが、各症例の循環動態を優先して次回手術時期を決定し、その期間は埋入する。第二期手術もしくは根治手術時：シリコン基材と結合組織片を採取。適切な自己結合組織膜が作成できているか肉眼的に確認を行う。自己結合組織膜を長軸方向に切り開き、適切な大きさにトリミングした後、切開した狭窄肺動脈部分に吸収糸もしくは非吸収糸にて縫着し、拡大形成を行う。手術は一連の心内修復術に合併して行う。第二期手術が不要な症例では、根治手術時に同様の手技を行う。

採取された自己結合組織膜の病理組織学的検討

シリコン基材と結合組織片を採取する際に、一部を病理組織学的検査に供する。

移植された自己結合組織膜の経時変化について画像検査を用いて追跡観察

バイオチューブグラフト植え込み手術後は超音波検査、CT検査などを用いて長期にわたってバイオチューブ植え込み部位の開存性や異常の有無、血管成長などについて確認する。

移植された自己結合組織膜を遠隔期に摘出し、病理組織学的評価

バイオチューブグラフトを用いた肺動脈形成手術後に再度の段階的手術を要する症例については安全に支障の無い範囲でグラフトの一部を採取、その病理学組織学的検討を行い、血管壁構造の再構築に関して検討を行う。

4．研究成果

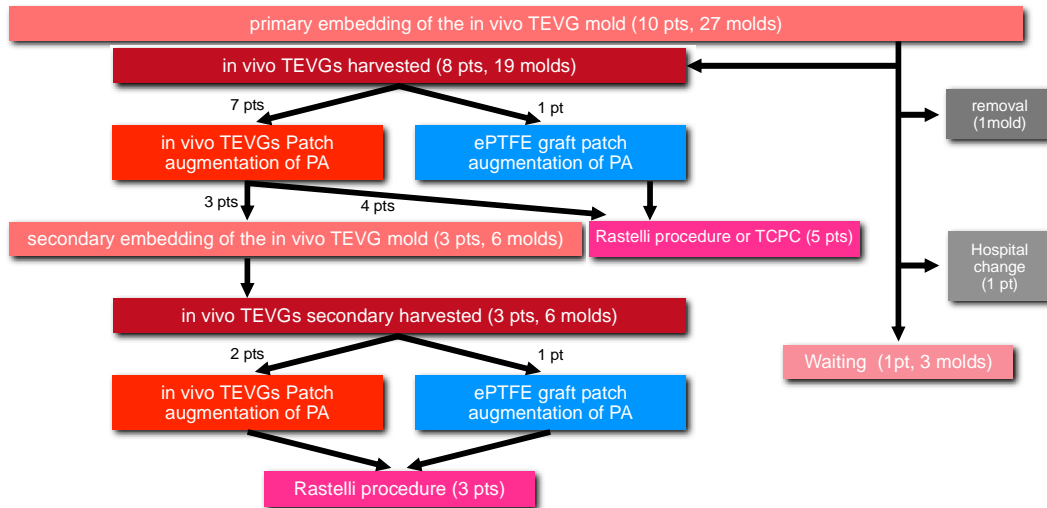
対象患者は10例（うち3例は複数回のシリコン基材の埋め込みあり）。原疾患の内訳は主要体肺動脈側副血行および肺動脈閉鎖症例4例、左心低形成症候群（類似疾患を含む）4例、ファロー四徴症1例、両大血管右室起始および大動脈縮窄症1例。シリコン基材の埋め込み時年齢は中央値2.1歳（0.8-5.0歳）、埋め込み時の体重は中央値9.9kg（6.5-15.4kg）。

埋め込んだシリコン基材の総数は33本（初回埋め込みが27本、2回目以降が6本）、1回の埋め込み本数は中央値2本（2-4本）。シリコン基材のサイズは50mm長16本、45mm長6本、40mm長9本、35mm長2本。

中央値268日の埋め込み待機期間の後、8例において初回採取された19本のシリコン基材周囲には良好な自己結合組織膜が形成されており、7例13部位の肺動脈拡大形成を行なった。また同一創に複数回シリコン基材を埋め込んだ3例においても再度良好な自己結合組織膜の形成を認め、肺動脈形成素材として問題なく使用することが可能であった。良好な肺動脈形成術を行うことにより10例中8例は根治手術（ラステリ手術またはフォンタン手術）に到達することが可能であった。また自己結合組織膜を用いて肺動脈拡大形成術を行なった後の観察期間において、形成部位の有害事象（出血、瘤化変性、感染）は認めていない。

採取された自己結合組織膜の機械的特性を評価したところ、縫合糸保持強度(suture retention strength)は平均 $2.01N \pm 0.26N$ (range, 0.89-3.72N)、破壊圧力(burst pressure)は平均 $2777 \pm 246\text{mmHg}$ (range, 844-5101mmHg)であり、同種(ヒト)の大伏在静脈や内胸動脈など他の血管と比較しても同等もしくはそれ以上の強度を有していた。

以上より、本研究における自己結合組織膜は肺動脈形成を目的とした血管壁代用素材として有用であり、先天性心疾患の外科治療において有意義な結果が示された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 中辻 拡興、山岸 正明、前田 吉宣ほか
2. 発表標題 先天性心疾患の外科治療における In Vivo Tissue-Engineered Vascular Graftの有用性
3. 学会等名 第57回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前田 吉宣、山岸 正明、浅田 聡ほか
2. 発表標題 末梢性肺動脈狭窄に対する in vivo TEVGによる肺動脈形成術の有用性
3. 学会等名 第74回日本胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hongu Hisayuki, Masaaki Yamagishi, Yoshinobu Maeda, etc
2. 発表標題 Midterm results of clinical application of In Vivo Tissue-Engineered Vascular Graft for pulmonary artery plasty and aortic valve augmentation
3. 学会等名 AATS 101st Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshinobu Maeda, Masaaki Yamagishi, Satoshi Asada, etc
2. 発表標題 Stenotic Pulmonary Artery Reconstruction using In Vivo Tissue-Engineered Vascular Grafts
3. 学会等名 AHA 2021 Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中辻拓興、山岸正明、前田吉宣ほか
2. 発表標題 In Vivo Tissue-Engineered Vascular Graftを用いた肺動脈形成術の中期成績
3. 学会等名 第56回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroyuki Nakatsuji, Masaaki Yamagishi, Yoshinobu Maeda, etc
2. 発表標題 Midterm results of pulmonary artery plasty with in vivo tissue-engineered vascular grafts
3. 学会等名 34th EACTS Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前田吉宣、山岸正明ほか
2. 発表標題 低形成肺動脈を合併する先天性心疾患に対する治療戦略 - In Vivo Tissue-Engineered Vascular Graftによる肺動脈拡大形成術の有用性 -
3. 学会等名 第51回日本心臓血管外科学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前田吉宣、山岸正明、小田晋一郎ほか
2. 発表標題 低形成肺動脈を合併する先天性心疾患におけるIn Vivo Tissue-Engineered Vascular Graftを用いた肺動脈拡大形成術の有用性と展望
3. 学会等名 第75回日本胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	山岸 正明 (Yamagishi Masaaki) (40182422)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・特任教授 (24303)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------