

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 30 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461862

研究課題名(和文) ナノ炭素複合素材と電界紡糸技術を用いた高生体適合性細径カバードステントの開発

研究課題名(英文) Bioadaptive small covered stent using nano-carbon composite and electrospinning

研究代表者

本郷 哲央 (HONGO, NORIO)

大分大学・医学部・助教

研究者番号：70419646

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)：本研究は生体親和性が高いカバードステントを作製することを目的に行われ以下の研究および成果を得た。硬質ポリウレタンおよびナノカーボンの複合素材の作製を行い、その高い強度を確認した。電界紡糸技術によるカバードステントの一体形成に成功し、その生体内への留置試験を行った。カバードステント内面を覆う新生内膜の形成が確認され高い生体親和性が確認された。留置部の側枝を閉塞しない性質も確認された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to develop bio-adaptable covered stent and the details of this study are followings. We generated nano-carbon composite sheets from toughened polyurethane on electrospinning technique and we confirmed increased durability of the material. We succeeded in integral modeling of the covered stent using electrospinning technique. High bio-adaptability with neo-intimal formation of the inner lumen was observed on the chronic in vivo test of the covered stent. Side branch preservation through the covered stent is also confirmed

研究分野：低侵襲治療 画像診断

キーワード：カバードステント ナノカーボン 動脈瘤 電界紡糸 エレクトロスピンニング 生体適合性

1. 研究開始当初の背景

動脈瘤は全身の動脈に発生し、近年日本において罹患率は増加している。いずれも破裂時の死亡率は高く、国内でも大血管では複数のステントグラフト/カバードステントが保険収載され、外科手術に対しより低侵襲なステントグラフト治療が急速に普及し申請者からも多く成果を報告してきた。一方、頸部・腹部の分枝・腸骨動脈などの領域では、使用できるカバードステントは現在のところ存在していない。そのため、申請者らが過去に報告してきた様に既存の大動脈用システムに付随するステントの応用、既存の末梢血管用のステントに人工血管を縫着、国内で未承認のカバードステントを用いる等の方法を用いている。しかしながら、実際には上記カバードステントは膜厚が厚いため必然的にシステムは7F-12Fと太く、屈曲している部位にはシステムを到達させることが困難な場合が多い。さらには留置後も血栓閉塞により開存率は必ずしも高くないという問題が指摘されている。その理由として血管内腔が被覆されていることにより内皮が機能せず、内腔の内皮化が起こらないことも原因の1つと考えられている。そのため血栓閉塞を防ぐために抗凝固薬や抗血小板薬の長期投与も必要となっていた。

一方研究分担者である豊田らは、膨張化炭素繊維をnmサイズの微小繊維にして生成する技術を開発し、種々の樹脂をマトリックスとし膨張化炭素繊維との複合材料が優れた力学的特性と生体親和性を示すことを報告してきた。申請者らはこの膨張化炭素繊維(ナノ炭素)を被覆素材に含めることにより1.膜強度を増してその結果膜厚を薄くしデバイスを細径化することが可能である 2. fibroblast の誘導の足場とし新生内膜形成を促進することにより生体親和性を高める可能性があると考え、かねてからナノ炭素複合材料膜による生体親和性の高い細径カバードステントの可能性を検討してきた。

エレクトロスピニング法(電界紡糸法)は種々のポリマーを電界下に紡糸する方法でnm- μ mレベルの繊維を噴霧し多様な素材に薄膜を被覆することが可能である技術である。申請者らはナノ炭素繊維を用いた複合材料の電界紡糸法への応用を模索してきた。このような背景から本研究を進めていく上で申請者らはこれまで次のような予備的な研究結果を得ている。

(1) ポリウレタンとナノ炭素繊維との複合素材を電界紡糸法し厚さ約20 μ mの均一な膜の作成に成功した。複合材料の強度としてポリウレタン(control)と比較し破断応力が413%、破断伸びが250%増加することが確認された。(未発表)

(2) ナノ炭素繊維とポリウレタンとの複合材料を電界紡糸法にて直接ナイチノールス

テント(8mm, 10mm径)に噴霧、一体形成を行い、カバードステントの作成に成功した。(図1)

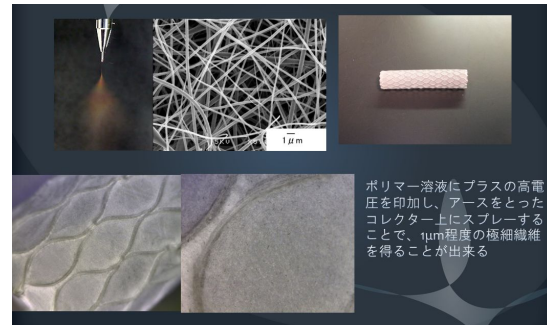


図1 エレクトロスピニングによる薄膜形成とステント作製

(3) 上記カバードステントのブタの腸骨動脈瘤モデルへの留置に成功しており、1, 3週間モデルにおいて良好な瘤の血栓化が確認された。さらにカバードステント内腔に全長、全周性の新生内膜の形成が確認されており被覆素材のメッシュ孔を介した内膜新生がカバードステント上で生じ結果として高い生体親和性を有する可能性が示唆された。

2. 研究の目的

細い血管への適応が可能なカバードステントによる末梢動脈瘤の低侵襲治療を確立するために、生体親和性が高くかつ細径のカバードステントを作成する。具体的には膨張化炭素繊維(ナノ炭素)を用いた複合素材をエレクトロスピニング法(電界紡糸法)を用いてカバードステントを一体形成し、分枝血管へ臨床応用するための基盤研究を行う。その内容は以下の3つである。

(1) 硬質ポリウレタン、ポリエステルとナノ炭素との複合素材を電界紡糸した薄膜を作成し、強度が高く表面摩擦抵抗の少ない素材の組合せ、配合比を明かにする。

(2) 細径カバードステントの適切なナイチノールステントのデザインを明かにする。

(3) カバードステントの留置後の新生内膜の形成、異物反応の有無を明かにする。

3. 研究の方法

(1) 強度の高い複合素材の組合せ、配合比を明かにする: ポリウレタン、硬質ポリウレタン、ポリエステルとナノ炭素繊維との複合素材を様々な比率にて溶媒に溶解した溶液にてエレクトロスピニングを行い、試験膜を作成し、引張試験にて破断応力を比較する。

素材の評価方法

試料形状: 短冊(幅; 9 mm、長さ; 50 mm)
マイクロメーターによる膜厚測定 (n=1)

1 試料中、3箇所を測定し、平均値を測定値とする。

引張試験 (n=1) 大気中、23

標点距離: 30 mm

試験速度: 10 mm/min

引張破断応力、引張破断伸び、引張弾性率を計測した。

使用した樹脂 (polyester)

非結晶性ポリエステル VYLON 270 (東洋紡)

(2) 適切な紡糸条件を設定しカバードステントを作製する。カーボンコンポジットおよびコントロール (ポリウレタン) を用いて、8mm 40mm 長 および 10mm 径 40mm のステントを作製する。

(3) 作製されたステントのブタへの留置を行い、カバードステントの留置後の新生内膜の形成、異物反応の有無を明かにする。

In vivo 留置試験

In vivo での評価はブタを2頭用いる。

ブタの内腸骨動脈、深腸骨回旋動脈をコイル、NBCA-lipiodol で塞栓し、動脈瘤モデルを作製する。瘤をカバーするようにカバードステントを留置する。留置期間は1週間、3週間で、それぞれ動脈瘤に対する血栓形成を評価する。

4. 研究成果

(1) 電界紡糸にて作製したカーボンコンポジット Solution: (MEK 3 : 4 Toluene) : VYLON 1 : 0.475 Type: composite (carbon density= 0.025 g)

引張試験

Control と比較し carbon composite で 139.4% 破断応力の増強が確認された。(図2)

シート素材	平均膜厚 (μm)	断面積 (mm ²)	破断応力 (N/mm ²)	破断伸び (%)
①Control	43.6	0.22	2.38	113
②Sample 3	53.1	0.27	3.32	111

Controlと比較し 139.4% sample 3にて破断応力が増強した。

MEK: メチルエチルケトン

(前回ポリウレタン実験)

シート素材	平均膜厚 (μm)	断面積 (mm ²)	破断応力 (N/mm ²)	破断伸び (%)
③ウレタン:MEK 2:1 炭素0.05g	31	0.28	15.28	657

ただしポリウレタンコンポジットと比較し、破断応力は顕著に低下している。

図2 引張試験

(2) ステントの作製

レーザーカットによる専用設計のナイチノールステント 8mm 40mm 長 および 10mm 径 40mm のステントを作製した。(図3)

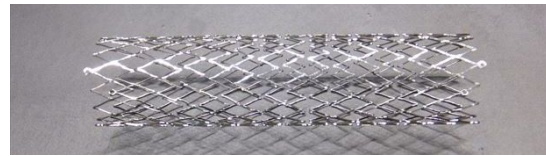


図3 カバードステントのベースとなるナイチノールステントの作製

Electrospinning によるカバードステント作製

適切な条件(voltage 20kv, Feed rate 0.9ml/h, needle 22G, Spinneret speed 100mm/sec, spinneret width 70mm, Rod rotation 50rpm, 23-29min)にて 8mm 40mm 長 および 10mm 径 40mm のナイチノールステントへの直接 electrospinning は可能であった。(図4)



図4 エレクトロスピニングによるステントの作製

(3) 10F のシステムにてステントはマウント可能であった。Sheath after roading 法にて血管内に留置両側腸骨動脈への留置が可能であった。(図5)

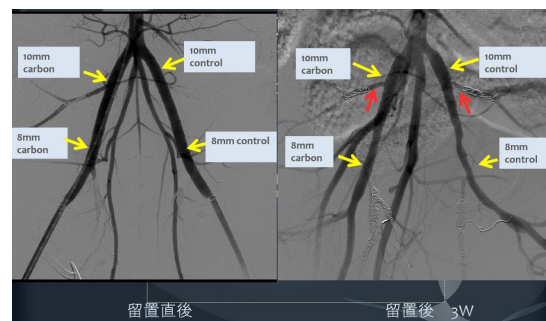


図5 カバードステントの生体内留置

病理学的評価

カーボンステント、コントロールいずれも被覆内の内膜増殖あり。

内膜の出血、変性、内皮の増殖が control でやや強い傾向にあり。

Carbon にて中膜の変性壊死がやや強い
いずれもカバードステント内に新生内膜の増生が見られ高い生体適合性が確認された。新生内膜の過形成は control にて強い傾向があった。側枝に血流がある場合、カバードステントにでも側枝を温存することが可能であった。(図6)

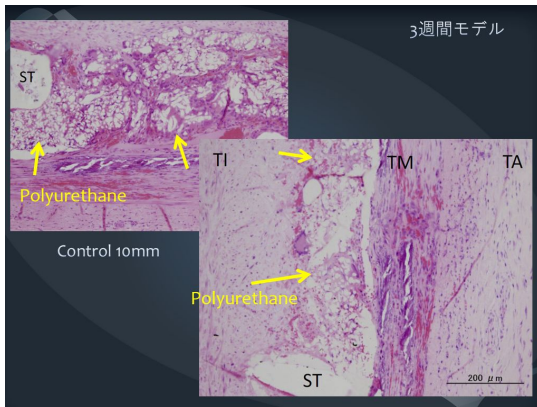


図6 3週間モデルにおける病理評価
ST stent、TI 内皮、TM 中膜、TA 外膜

(2)研究分担者

豊田 昌宏 (TOYODA, Masahiro)
大分大学・工学部・教授
研究者番号：00290742

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 1件)

本郷哲央、ナノ炭素複合素材と電界紡糸技術を用いた高生体適合性カバードステントの開発、第54回人工臓器学会、2016年11月23日-25日、米子コンベンションセンター(鳥取県・米子市)

〔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：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

本郷 哲央 (HONGO, Norio)
大分大学・医学部・助教
研究者番号：70419646