

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 21 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462086

研究課題名(和文) 心筋梗塞部に心筋再生を誘導し心機能を改善させる新しい張力反応性弾力生体材料の開発

研究課題名(英文) Development of novel elastic biodegradable material for improve cardiac function with regenerating cardiomyocytes post myocardial infarction

研究代表者

藤本 和朗 (FUJIMOTO, KAZURO)

名古屋大学・医学部附属病院・病院講師

研究者番号：70644665

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)：心筋梗塞後に起こる心臓拡大を抑制して心臓機能を保持するために生体材料を研究した。厚生労働省が認可した人体への使用可能な化合物のなかから生体吸収材料を合成した。その組成の割合を変化させることで材料の持つ物質的な特性が大きく変化することを確認できた。その中から人間の心臓に適していると思われる特性もつ生体吸収材料を合成できた。生体適合性はラットの心臓に移植して非常に良好なことが確認できた。

研究成果の概要(英文)：We developed the biodegradable material for the preservation of the cardiac function to restrict cardiac remodeling post myocardial infarction. We synthesized the biodegradable material with the biochemical with are approved for the usage in Human. And we proved that the ratio of the compounds can change the physical property. Also we identified the most appropriate mechanical property of the material for the heart in Human. The suitable biocompatibility of the material was proven in the transplant into rat hearts.

研究分野：心筋梗塞

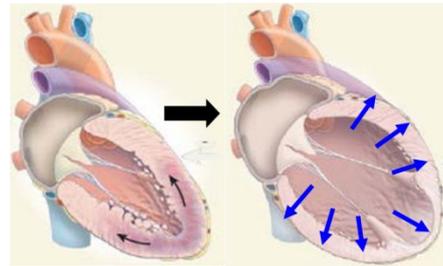
キーワード：生体吸収材料 心臓 物理的特性

1. 研究開始当初の背景

広範な心筋梗塞による心臓再構築(リモデリング)その結果の病態である心不全は臨床における大きな問題である。終末期心不全患者の死亡率は20 - 50%/年に及び。心筋細胞は再分裂をおこさないため、梗塞部位は壊死細胞の線維化細胞による置換によって心室内圧からの破裂をまぬがれる“心臓リモデリング”にて生命を維持する。しかし心臓リモデリングでの置換された線維化組織は経時的に内圧(壁張力)により過伸展され心臓は拡大、拡大した心臓はラプラスの法則(壁張力を T 、壁の内外の圧力の差を P 、半径を R としたとき、 $T = PR$)にてさらに壁張力は上昇し、さらに過伸展へ導く“負のスパイラル”を引き起こす。(右図)拡大した心臓を外科的切除することで機能回復をする左室縫縮術(Batista手術、SAVE手術)の有効性は認められるものの適応はリモデリングが高度に進行した症例に限られることと直接心筋を切除する手術侵襲は著しいものである。一方でメッシュ状の生体非吸収性材料(ポリエステル)で心臓表面を覆うことで壁張力を抑制させるCorCap support deviceは米国において臨床治験が現在も進行中である。しかし、感染および石灰化の危険性のある異物を永久的に梗塞部位以外の心臓全体を覆う必要があり、5年生存率でコントロール群と差がなく、臨床的な効果は現在のところ十分に証明されていない。申請者は弾力性生体吸収材料(ポリエステルウレチンウレア, PEUU)にて心筋梗塞部位のみを被覆しラットでは8週間、ブタでは12週間後までで心機能改善効果を伴う良好な生体吸収を確

認した。また極めて重要な所見として線維化した梗塞部位にコントロール群には存在しない新生した筋肉組織を認め、かつその組織に未熟心筋細胞にしか見られない遺伝子の発現パターンを確認した。一方で同じ梗塞モデルに弾力力のない臨床でも使用されているePTFEを用いた群では心機能は改善せず単純な物理的な抑制では効果が不十分であることも確認された。つまり梗塞障害部位を正常心筋と同じ物理環境にもどすことにより再生効果を伴う心機能改善を誘導できることが強く示唆されている。

心筋梗塞後リモデリング図



2. 研究の目的

新しい張力反応性弾力生体吸収材料を広範囲心筋梗塞後組織に用い、心筋再生を誘導する心臓機能改善治療の開発を目的とする。

3. 研究の方法

新しく張力反応性弾力生体吸収材料を開発、応用を行う。(1) .まず過伸展から生じる張力に反応して収縮する弾力生体吸収材料を開発。(2) .反応張力の閾値また収縮力を計測し生体に適正な値に設定する。(3) .ラット心筋梗塞モデルに縫着し、経時的に心機能を評価し組織学的に再生組織を解析する。

結果は(2) .にフィードバックを行い材料の改良後(3) .で再評価を行い指摘化していく。

4. 研究成果

初年度

In vitro;張力反応性弾力生体吸収材料の作成; 生体適合性形状記憶ポリマーとして、米国 FDA でも認可されているポリ (ε-カプロラクトン) (PCL) 誘導体を用い、その分子量、分岐数、D,L-乳酸との混合比を設計し、生体温度域において形状記憶特性を示す材料を開発した。厚さ 400um として(2) .の生体適合性実験に使用した。

In vivo; ラットの右室流出路 (RVOT) を切除して上記 PCL 生体適合性形状記憶ポリマーを移植して臨床的な使用に耐えうることと 8 週間後に組織との適合性をみる実験を行った。

具体的には生後 20 週のラットを使用。麻酔後挿管し人工呼吸器管理にして胸骨正中切開。右室全面を露出させ、右室流出路に巾着縫合をおき、同部位を切除して上記ポリマーを 7-0prolene にて縫合移植している。これまで n=8 の実験を行い生存して術後 8 週間を評価した。

2 年目

In vitro ; 張力反応性弾力生体吸収材料の作成 ; ε-カプロラクトン (CL) と D,L-, -ラクチド (DLLA) との共重合体を架橋した P-(CL/DLLA) を作成し、生体温度域において形状記憶特性を示す組成の検討を行った。弾性が得られた P-(CL/DLLA) シート、生体温度域において形状記憶特性を示す材料を開発した。マクロモノマー法にて架橋した

P-(CL/DLLA) の共重合比を 80:20, 60:40 に可変し熱的特性評価をしたところ、80:20 では 47.8 の温度応答性となったが、60:40 では生体温度域 (38.8) で温度応答性が得られた。力学的特性評価では、80:20 では弾性率が室温時 (25) で 76.5kPa、生体温度域 (37) で 307kPa となり弾力を有しなかったが、60:40 では室温時 (25) で 241kPa、生体温度域 (37) で 218kPa となり、生体温度域においても弾性率に変化を生じなかった。また 50% 反復伸張試験では、80:20 では 750%、60:40 では 1050% となり、60:40 においてより張力反応性弾力を有することが分かった。厚さ 400um の同材料を用い in vivo の生体適合実験に使用した。

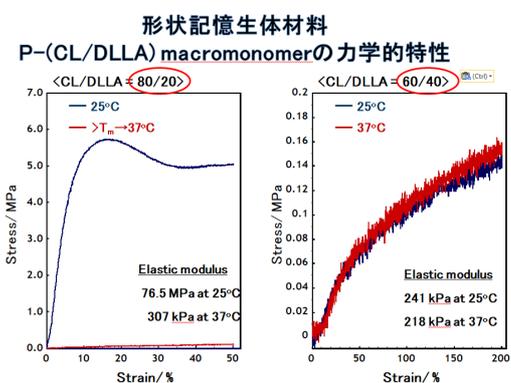
In vivo ; ラットの右室流出路 (RVOT) の生体適合実験; 胸骨正中切開から心膜を開け、右室流出路にタバコ縫合をかけスネアした部位を切除。欠損部に P-(CL/DLLA) シート (厚さ 400um、6mm 円パッチ) を 7-0 プロリンにて縫着した (n=8) . 8 週間での生存率は 100% であった。組織学的評価では、P-(CL/DLLA=60/40) シートは右室流出路を再建しており右室内腔に血栓を認めなかった。またシートの心表面部は豊富な毛細血管を認めた。シート内においては網状に細胞浸潤がみられ、生体吸収されつつも細胞組織に置換されている所見が観察された。

最終年度

In vivo ; ラットの右室流出路 (RVOT) の生体適合実験とその評価を継続。RVOT を上記生体材料にて置換術を施行して、8 週間までに、生体吸収されつつも細胞組織に置換

されている所見が観察するところまで昨年までの実験結果で観察された。しかし、8週間までに生体吸収材料の80%以上はまだ残存しており、長期的に完全吸収されるか不明であったため、長期観察モデルを作成し、16、32週間後に全置換されることの確認と置換後組織の組織学的な観察するため実験を追加している。

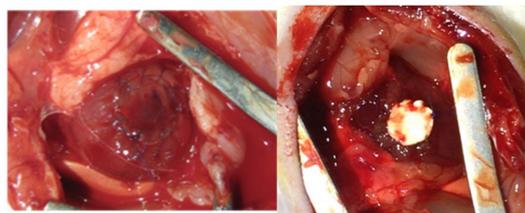
また、心筋梗塞モデルを作成し、安定した心筋梗塞モデルを確立するため、同じくラットを用いて第4肋間開胸して心膜切開、ラット冠動脈の全下行枝を7-0proleneにて結紮した。術後2週目、4週目と心臓エコーを用いて心筋梗塞モデルを確立した。



60:40では室温時(25°C)で241kPa、生体温度域(37°C)で218kPaとなり、生体温度域においても弾性率に変化を生じなかった。



Rat RVOT replacement
植込み直後



P(CL-DLLA)シート

Gore-Tex (ePTFE)

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 1 件)

第47回心臓血管外科学会 2017年
心臓血管外科領域の再生医療～生体吸収性
形状記憶材料開発と右室流出路

藤本和朗、大島英揮、碓氷章彦、緒方藍歌、
成田裕司

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤本 和朗 (FUJIMOTO, Kazuro)
名古屋大学・医学部附属病院・病院講師
研究者番号：70644665

(2) 研究分担者

碓氷 章彦 (USUI, Akihiko)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：30283443

大島 英揮 (OSHIMA, Hideki)
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：40378188

成田 裕司 (NARITA, Yuji)
名古屋大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：60378221

緒方 藍歌 (OGATA, Aika)
名古屋大学・大学院医学系研究科・研究員
研究者番号：70718311