

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16252

研究課題名（和文）バイオ3Dプリンターを用いた静脈移植用人工血管の開発

研究課題名（英文）Venous structure created by a bio-3D printer for transplantaion

研究代表者

國土 貴嗣（Kokudo, Takashi）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40802921

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：バイオ3Dプリンターを使用し、人工血管として使用可能な血管細胞から成り立つ筒状の構造体を作成した。ブタの細胞を使用して作成することが難しかったため、ヒト由来の細胞で作成した。作成した人工血管をブタに移植し、開存を確認できた。今後拒絶の有無などを病理学的に確認し、長期的な開存が確認できた段階で、論文化を行う予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で作成した人工血管は臨床応用が可能となれば、今後多くの患者の治療に使用されると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Vascular graft was made using bio-3D printer. The vascular graft was transplanted to a pig and confirmed the patency of the graft. We are now preparing for publication.

研究分野：移植

キーワード：人工血管

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、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝胆膵外科領域の手術は近年高度化してきており、血管合併切除・再建を必要とするものが多くなってきている。そのため、感染に強く、安定して供給可能な人工血管の開発は手術の安全性を担保する上で必要不可欠である。

2. 研究の目的

本研究では、動脈への動物移植実験で既にリモデリング・長期開存が確認されており、前臨床試験の終了している Bio-3D printer を用いた人工血管作成技術を応用し、静脈用の人工血管を開発する。

3. 研究の方法

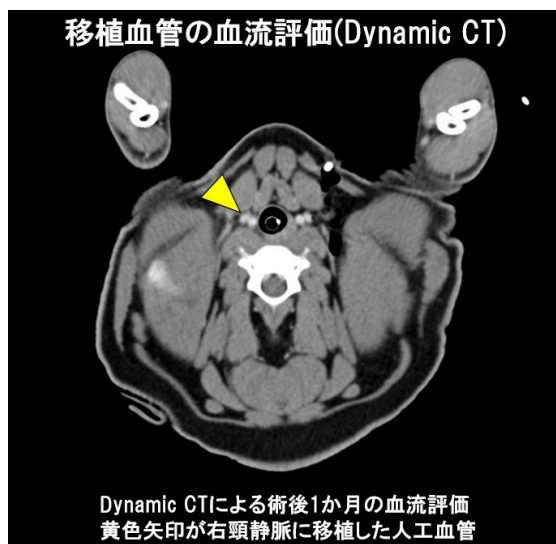
作成した人工血管の静脈系血管(門脈・肝静脈)での有用性をラットの下大静脈置換実験、ブタの門脈置換実験を動物実験モデルとして検証する。

4. 研究成果

ブタ頸静脈に Bio-3D printer でブタ皮膚線維芽細胞を用いて作成した人工血管の移植に2例成功し、1か月の開存を確認した。移植された血管には拒絶反応は認めなかった。

また、ブタ腎静脈に同人工血管を用いてパッチ再建の実験を行っており、1か月の開存を確認し、血栓形成や感染兆候は認めなかった。

本研究で使用する人工血管は細胞で作成されており、異種移植を施行すると拒絶反応が生じ閉塞してしまうと考えられる。そのため、ブタでは脾臓・胸腺を摘出し、免疫抑制剤・ステロイドを使用することで拒絶反応を排除するモデルを使用することがあるが、本研究では自家由来の細胞ではないが、同種であれば、免疫不全モデルを用いずに皮膚線維芽細胞



胞で作成された構造体の移植が可能であることが示唆された。

今後、本人工血管の長期成績を検証していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kokudo Takashi, Hasegawa Kiyoshi, Shirata Chikara, Tanimoto Meguri, Ishizawa Takeaki, Kaneko Junichi, Akamatsu Nobuhisa, Arita Junichi, Demartines Nicolas, Uldry Emilie, Kokudo Norihiro, Halkic Nermin	4. 巻 8
2. 論文標題 Assessment of Preoperative Liver Function for Surgical Decision Making in Patients with Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 447 ~ 456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000501368	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Shirata Chikara, Kokudo Takashi, Arita Junichi, Akamatsu Nobuhisa, Kaneko Junichi, Sakamoto Yoshihiro, Kokudo Norihiro, Hasegawa Kiyoshi	4. 巻 49
2. 論文標題 Albumin-Indocyanine Green Evaluation (ALICE) grade combined with portal hypertension to predict post hepatectomy liver failure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 942 ~ 949
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13327	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Inagaki Yoshinori, Kokudo Takashi, Kamiya Mako, Uno Shin-nosuke, Sato Masumitsu, Kaneko Junichi, Kokudo Norihiro, Urano Yasuteru, Hasegawa Kiyoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 A novel liver-specific fluorescent anti-cancer drug delivery system using indocyanine green	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3044 ~ 3049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-39269-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kobayashi Kosuke, Kokudo Takashi, Yamaguchi Takamune, Shirata Chikara, Uldry Emilie, Akamatsu Nobuhisa, Arita Junichi, Kaneko Junichi, Yasumoto Atsushi, Demartines Nicolas, Hasegawa Kiyoshi, Halkic Nermin	4. 巻 25
2. 論文標題 Hepatectomy in patients with inherited blood coagulation disorders can be safely performed with adequate coagulation factor replacement	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Haemophilia	6. 最初と最後の頁 463 ~ 467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hae.13759	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyazaki Yoshihiro, Kokudo Takashi, Amikura Katsumi, Takahashi Amane, Ohkohchi Nobuhiro, Sakamoto Hirohiko	4. 巻 36
2. 論文標題 Albumin-Indocyanine Green Evaluation Grading System Predicts Post-Hepatectomy Liver Failure for Biliary Tract Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Digestive Surgery	6. 最初と最後の頁 13 ~ 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000486142	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyazaki Yoshihiro, Kokudo Takashi, Takahashi Amane, Amikura Katsumi, Sakamoto Hirohiko	4. 巻 89
2. 論文標題 Hepatic angiomyolipoma detected using computed tomography	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ANZ Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 E168 ~ E169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ans.14156	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shirata Chikara, Hasegawa Kiyoshi, Kokudo Takashi, Yamashita Suguru, Yamamoto Satoshi, Arita Junichi, Akamatsu Nobuhisa, Kaneko Junichi, Sakamoto Yoshihiro, Kokudo Norihiro	4. 巻 42
2. 論文標題 Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Renal Dysfunction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 4054 ~ 4062
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00268-018-4698-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi Takamune, Kokudo Takashi, Akamatsu Nobuhisa, Kaneko Junichi, Arita Junichi, Sakamoto Yoshihiro, Kokudo Norihiro, Hasegawa Kiyoshi	4. 巻 42
2. 論文標題 Liver Regeneration is Preserved After At Least Four Repeated Liver Resections for Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 4070 ~ 4080
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00268-018-4714-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi Takamune, Cristaudi Alessandra, Kokudo Takashi, Uldry Emilie, Demartines Nicolas, Halkic Nermin	4. 巻 12
2. 論文標題 Surgical treatment for monolobular Caroli's disease - Report of a 30-year single center case series	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BioScience Trends	6. 最初と最後の頁 426 ~ 431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5582/bst.2018.01162	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kaneko Junichi, Kokudo Takashi, Inagaki Yoshinori, Hasegawa Kiyoshi	4. 巻 3
2. 論文標題 Innovative treatment for hepatocellular carcinoma (HCC)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Translational Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 78 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tgh.2018.10.04	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sawai Yutaka, Kokudo Takashi, Sakamoto Yoshihiro, Takao Hidemasa, Kazami Yusuke, Nishioka Yujiro, Akamatsu Nobuhisa, Arita Junichi, Kaneko Junichi, Hasegawa Kiyoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Stent placement for benign portal vein stenosis following pancreaticoduodenectomy in a hybrid operating room	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BioScience Trends	6. 最初と最後の頁 641 ~ 644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5582/bst.2018.01296	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inagaki Yoshinori, Kokudo Takashi, Kamiya Mako, Uno Shin-nosuke, Sato Masumitsu, Kaneko Junichi, Kokudo Norihiro, Urano Yasuteru, Hasegawa Kiyoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 A novel liver-specific fluorescent anti-cancer drug delivery system using indocyanine green	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-39269-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 國土 貴嗣, 石沢 武彰, 渡邊 元己, 真木 治文, 市田 晃彦, 金子 順一, 赤松 延久, 有田 淳一, 長谷川 潔
2. 発表標題 肝細胞癌に対するICG蛍光法を用いた系統的肝切除術
3. 学会等名 第81回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國土 貴嗣、阿部 学、長谷川 潔
2. 発表標題 外科的見地からみた進行肝細胞癌に対する肝癌診療ガイドライン2017の検証
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國土貴嗣、石沢武彰、赤松延久、有田淳一、金子順一、長谷川潔
2. 発表標題 肝癌診療ガイドラインとAASLD/BCLC ガイドラインの比較検討
3. 学会等名 第119 回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kokudo T, Shirata C, Tanimoto M, Arita J, Kaneko J, Akamatsu N, Ishizawa T, Hasegawa K
2. 発表標題 Assessment of Preoperative Liver Function in Patients with Hepatocellular Carcinoma
3. 学会等名 APPLE2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kokudo Takashi, Shirata Chikara, Abe Satoru, Arita Junichi, Kaneko Junichi, Akamatsu Nobuhisa, Ishizawa Takeaki, Hasegawa Kiyoshi
2. 発表標題 Surgical treatment for advanced stage hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 第80回日本臨床外科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國土貴嗣、阪本良弘、西岡裕次郎、長田梨比人、山下俊、有田淳一、赤松延久、金子順一、大倉直樹*、高尾英正*、長谷川潔
2. 発表標題 Digital Subtraction Angiography (DSA) を用いた ハイブリッドアンギオ室の肝胆膵外科領域における使用経験
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國土 貴嗣、阿部 学、長谷川 潔
2. 発表標題 進行肝細胞癌に対する肝切除の成績
3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國土貴嗣、白田力、赤松延久、金子順一、有田淳一、阪本良弘、長谷川潔
2. 発表標題 アルブミン、ICG15分値を用いた新しい肝機能評価分類 (ALICE score) に基づいた肝移植適応決定
3. 学会等名 第36回日本肝移植研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Kokudo, Satoru Abe, Junichi Arita, Junichi Kaneko, Nobuhisa Akamatsu, Yoshihiro Sakamoto, Kiyoshi Hasegawa
2. 発表標題 Surgical treatment for hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion or multiple tumors
3. 学会等名 第30回日本肝胆膵外科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國土貴嗣、谷本芽弘理、有田淳一、金子順一、赤松延久、阪本良弘、長谷川潔
2. 発表標題 ICGを中心とした肝細胞癌の新規術前肝機能評価指標の開発
3. 学会等名 第54回日本肝癌研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kokudo Takashi, Miyazaki Yoshihiro, Amikura Katsumi, Takahashi Amane, Kaneko Junichi, Akamatsu Nobuhisa, Arita Junichi, Sakamoto Yoshihiro, Sakamoto Hirohiko, Hasegawa Kiyoshi
2. 発表標題 Assessment of preoperative liver function in patients with hepatocellular carcinoma - ALICE grade
3. 学会等名 第73回 日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kokudo Takashi, Shirata Chikara, Toda Takeo, Nishioka Yujiro, Yamaguchi Takamune, Arita Junichi, Kaneko Junichi, Akamatsu Nobuhisa, Sakamoto Yoshihiko, Hasegawa Kiyoshi
2. 発表標題 Assessment of preoperative liver function in patients undergoing liver resection; The ALICE grade
3. 学会等名 13th IHPBA World Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 國土 貴嗣, 影山 優美子, 網倉 克己, 長谷川 潔, 坂本 裕彦	4. 発行年 2018年
2. 出版社 (株)南江堂	5. 総ページ数 530-533
3. 書名 外科	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------