

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09262

研究課題名(和文) 延伸ポリテトラフルオロエチレン製人工血管の器質化を促進するコーティング素材の開発

研究課題名(英文) Development of coating material that promotes tissue ingrowth around ePTFE vascular graft

研究代表者

高山 利夫 (Takayama, Toshio)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80802694

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：延伸ポリテトラフルオロエチレン(ePTFE)製人工血管は、移植後5~20%程度の頻度で漿液腫が発生することが知られている。その原因として、人工血管移植後に周囲組織との器質化が速やかに行われず、人工血管周囲に貯留した組織液が有効に吸収されないというメカニズムが考えられる。従って何らかの器質化促進効果を持つ素材でePTFE製人工血管表面を被覆すれば、移植後速やかに周囲組織と親和し異物反応が抑えられ、結果として漿液腫の発生が予防できると想定した。本研究においてはラットを用いた実験により、ガンマ線架橋コラーゲンハイドロゲル(Rxゲル)が、器質化促進素材として有望であると判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ePTFE製人工血管は透析患者のブラッドアクセス手術のために数多く用いられている。漿液腫が形成すると人工血管穿刺が困難となるため、透析患者において重大な問題となる合併症である。今回我々が開発した器質化促進被覆素材は漿液腫形成の予防に有用であると考えられ、特に透析患者の多い我が国においては重要な意義を有すると思われる。

研究成果の概要(英文)：Expanded polytetrafluoroethylene vascular graft is known to occur perigraft seroma about 5 to 20% after implantation. Poor tissue ingrowth around the implanted vascular graft is one of possible causes. The investigators hypothesized that a certain kind of graft coating material would facilitate such tissue ingrowth around the vascular graft, thus prevent perigraft seroma. In this study a gamma-ray crosslinked collagen gel was revealed to be a promising material for coating ePTFE vascular graft.

研究分野：血管外科

キーワード：vascular graft ePTFE perigraft seroma tissue ingrowth crosslinked gel

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

延伸ポリテトラフルオロエチレン (expanded polytetrafluoroethylene、以下 ePTFE) を材料として作成された人工血管は、心臓血管外科領域においてバイパス手術・大動脈瘤切除手術・透析用ブラッドアクセス造設術などを行う際の代用血管として頻用されている。ePTFE という素材自体の歴史は古く、抗血栓性や耐久性に優れ、かつ取り扱いの容易さから人工血管材料として数十年にわたり使用されてきた実績があるが、移植後 5~20% 程度の頻度で人工血管周囲に液体貯留を来す「漿液腫 (seroma、セローマ)」が発生することが知られている。その明らかな原因は不明であるが、ePTFE が高度に疎水性であることは知られており、そのため移植後周囲組織の創傷治癒機転が妨げられ器質化が遷延する結果、異物である人工血管周囲に貯留した組織液が有効に吸収されないというメカニズムが考えられる。液体貯留が過剰となると自然消退は期待できず、特に感染を来すと外科的摘出が必要となる。これは頻回の人工血管穿刺を必要とする透析用ブラッドアクセスで多く見られ、透析患者数の多い我が国においては早急に解決すべき問題となっている。

### 2. 研究の目的

人工血管と周囲組織との器質化が不良のため異物反応が遷延化し漿液腫が発生するという機序より、ePTFE に創傷治癒促進機能を付与できれば移植後速やかに周囲組織と親和・器質化し、漿液腫の発生が予防できると考えられる。すなわち、何らかの器質化促進効果を持つ素材で ePTFE 製人工血管表面を被覆し移植すれば、漿液腫の予防効果が期待できる。本研究の目的は、このような器質化促進素材を開発し ePTFE 製人工血管のさらなる機能向上を目指すことである。

### 3. 研究の方法

共同研究施設である国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構高崎量子応用研究所先端機能材料研究部(量研)において開発されたガンマ線架橋ハイドロゲルを用いて以下の実験を行った。

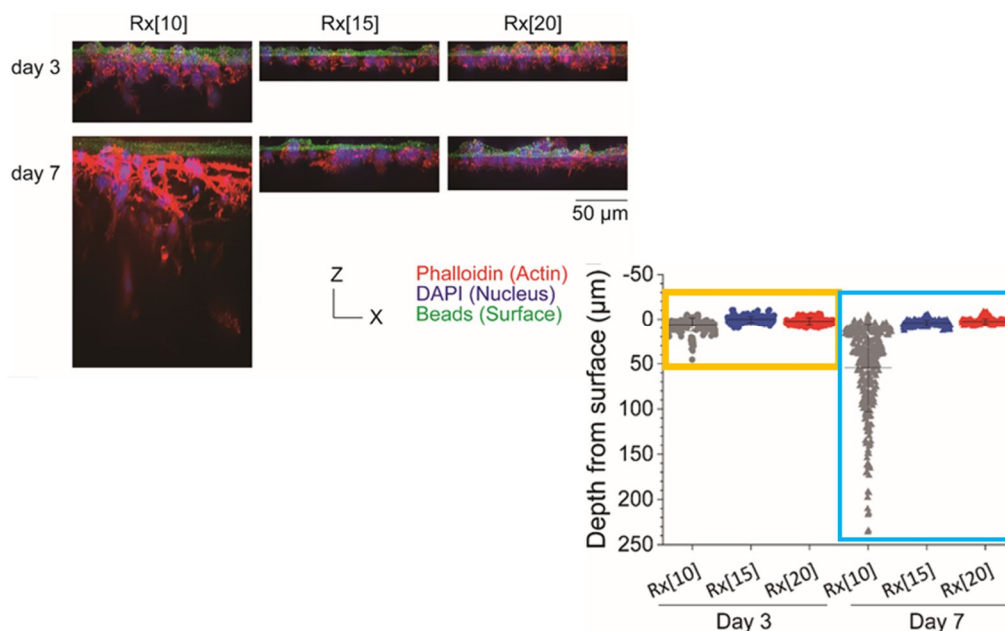
ゲル上で線維芽細胞を培養し、ゲルへの侵入深度を評価。

ラット腹直筋膜下にゲルを移植し、7・10・14 日目のゲルの遺残率とゲル周囲の SMA の発現率を評価した。

ラット腹直筋膜下にゲル被覆人工血管を移植し、14・28 日目の人工血管周囲の SMA および Collagen-III の発現率を評価した。

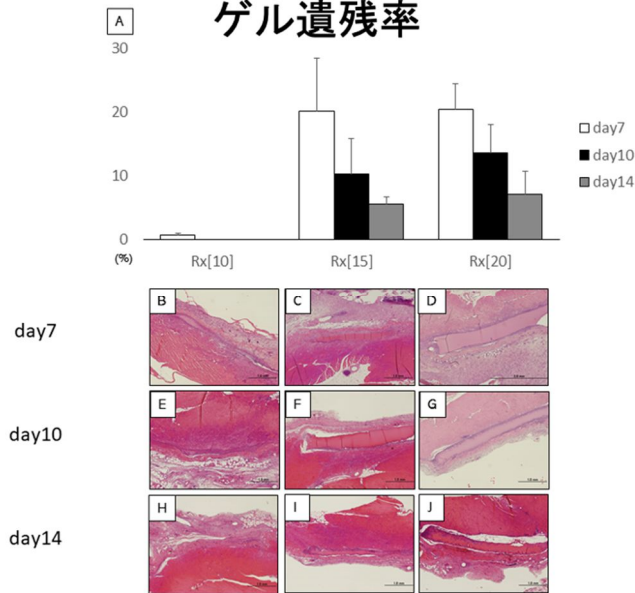
### 4. 研究成果

実験 より、ゲルの硬さと侵入深度には負の相関があると判明した。

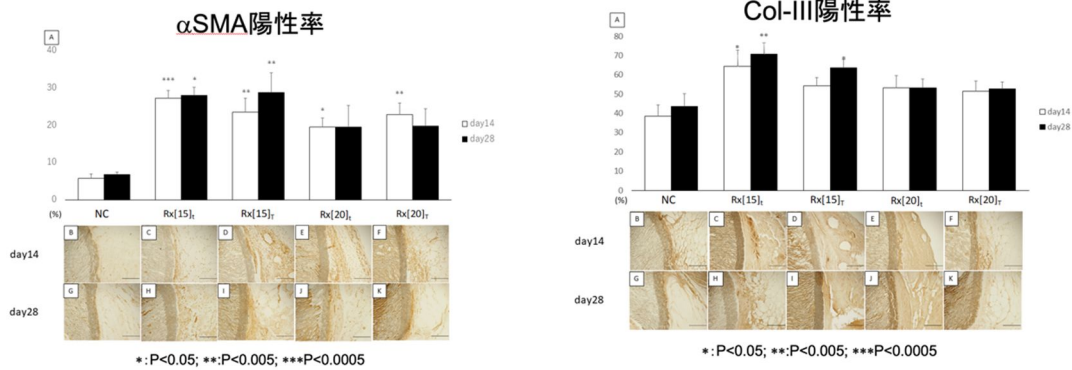


実験 より、ゲルが硬いほど遺残率が高かった。

## ゲル遺残率



実験より、ゲル被覆人工血管は無被覆のものと比較して有意に SMA および Collagen-III の発現率が高かった。



今回の実験結果より、ガンマ線架橋ゲルは硬さによって遺残時間を変えることが可能であると思われた。SMAは器質化初期に中心を担う myofibroblast のマーカーであり、コラーゲンの増殖が進む 14-28 日目において Collagen-III が中心となるサブタイプであることから、ゲル被覆人工血管は 28 日目の時点で器質化を促進することが確認できた。

ePTFE 製人工血管は透析患者のブラッドアクセス手術のために数多く用いられている。漿液腫が形成すると人工血管穿刺が困難となるため、透析患者において重大な問題となる合併症である。今回我々が開発した器質化促進被覆素材は漿液腫形成の予防に有用であると考えられ、特に透析患者の多い我が国においては重要な意義を有すると思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsuura Sohei, Takayama Toshio, Oyama Tomoko G., Oyama Kotaro, Taguchi Mitsumasa, Endo Takashi, Akai Takafumi, Isaji Toshihiko, Hoshina Katsuyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 A Radiation-Crosslinked Gelatin Hydrogel That Promotes Tissue Incorporation of an Expanded Polytetrafluoroethylene Vascular Graft in Rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1105 ~ 1105
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biom11081105	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松浦壮平、高山利夫、大山智子、大山廣太郎、田口光正、前野竜平、露木翔太、遠藤貴士、名木田明幸、大片慎也、花田和正、大橋雄一、佐野允哉、福原菜摘、宮原和洋、赤井隆文、松倉満、伊佐治寿彦、保科克行
2. 発表標題 ePTFE人工血管の器質化を促進するコラーゲン被覆素材の検討
3. 学会等名 第61回日本脈管学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ゲル被覆医療用材料及びその製造方法	発明者 高山利夫、保科克行、松浦壮平、大山智子、田口光正、大	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-073756	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	山本 晃太 (Yamamoto Kota) (00753542)	東京大学・医学部附属病院・登録研究員  (12601)	
研究分担者	田口 光正 (Taguchi Mitsumasa) (60343943)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・高崎量子応用研究所 先端機能材料研究部・上席研究員（定常）  (82502)	

6. 研究組織（つづき）

	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	保科 克行  (Hoshina Katsuyuki)  (90571761)	東京大学・医学部附属病院・講師    (12601)	
研究分担者	大山 智子  (Oyama Tomoko)  (90717646)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・高崎量子応用 研究所 先端機能材料研究部・主任研究員（定常）    (82502)	

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