

令和 4 年 5 月 12 日現在

機関番号：10107

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22671

研究課題名(和文) 生体吸収素材を用いた成長する心血管系移植片の開発研究

研究課題名(英文) Development of growing cardiovascular grafts using bioabsorbable materials

研究代表者

武輪 能明(Takewa, Yoshiaki)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：20332405

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、心臓弁や血管などに使用する生体吸収性素材の移植片(グラフト)として、生体適合性の良く帯電性のある圧電性ポリ乳酸繊維の基本性能を評価し臨床応用への実現可能性を検討した。圧電性ポリ乳酸繊維は、生体内に植え込んだ際、撚糸の撚り方によって繊維内への細胞埋入の程度が変化し、組織の炎症は軽度で局所感染を起こしにくく、2-6ヶ月間の埋植ではほとんど生分解されなかった。また、自己組織コラーゲンと組み合わせて代用血管として大動物(成ヤギ)に使用したところ、30日後も出血・感染等の有害事象なく経過した。以上より、圧電性ポリ乳酸繊維は心血管系の移植用グラフトとしての可能性を持つと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ポリ乳酸は生体適合性の良い吸収性の素材として、植込み用の医用材料としても広く用いられて来たが、本研究のように、ポリ乳酸繊維の中に自己細胞の侵入を促し移植後の体内で組織を形成させる足場として利用する構想はこれまでに見られない。また、本研究で検討する圧電性ポリ乳酸繊維は、表面に電場を発生させるという性質を持った特殊素材であり、細胞接着性など生体適合性についての検討は、殆ど為されておらず、本研究で得られる知見は他の医用材料研究者にとっても大いに参考になると予想される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we evaluated the basic performance of biocompatible and electrically charged piezoelectric polylactic acid fibers as bioabsorbable surgical grafts for heart valves and blood vessels, and examined their feasibility for clinical application. The piezoelectric polylactic acid fibers, when implanted in vivo, varied in the degree of cellular implantation into the fibers depending on the number of twist of the twisted threads, caused mild tissue inflammation and less local infection, and hardly biodegraded after 2-6 months of implantation. In addition, when used in combination with autologous collagen tissue as a substitute blood vessel in a large animal (adult goat), it remained free of adverse events such as bleeding and infection after 30 days. These results suggest that piezoelectric polylactic acid fibers have potential as a graft for cardiovascular surgery.

研究分野：心臓血管外科学、人工臓器学、再生医療

キーワード：生体吸収性素材 移植片(グラフト) 生体適合性 生分解性 圧電性ポリ乳酸 ポリエチレンテレフタレート 自己組織移植片 組織の炎症

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。

1. 研究開始当初の背景

心臓血管外科領域、特に小児先天性心疾患などで、心臓弁や血管および心室壁など欠損部位の再建手術に使用する心血管系移植片(グラフト)を、自己組織および生体吸収性素材を用いて作製するには、これまで生体外で組織を作る生体外組織工学に基づいていたが、我々は生体に本来備わる治癒能力に着目し、もう一つの再生医療への取り組みとして、生体が有する治癒能力を最大限に引き出して利用する、生体内組織工学による生体内組織形成技術を提唱した。それは生体外での細胞操作を一切必要とせず、患者自身の体内で自己の組織のみから自分自身のグラフトを作製できる自己完結型の医療技術であり、これを用いてバイオグラフトと名付けた独創的な代用組織を開発するに至った。我々はこの技術によりこれまでに、血管系のバイオチューブと心臓弁のバイオバルブを開発してきた。

しかしながらこの方法の唯一の欠点は、グラフト作製までに1,2ヶ月の期間を要する点である。そこで今回発想に至ったのは、グラフトの構成要素の中で、作製に期間を要する部分を生体適合性の良い人工物でしかもバイオグラフトの特徴を失わないような生体吸収性素材で置き換えることである。これまでも冠動脈ステントなど生体吸収性の素材は、実際に臨床応用されている。しかしながら本研究の様に移植した生体吸収性素材の中で自己細胞の侵入を促し組織を形成させようとする試みは独創的であり、これまでに参考にできる他者の知見が少ないことから挑戦的な研究である。

2. 研究の目的

以前より心血管系グラフトとして、生体適合性の良い吸収性の素材であるポリ乳酸が注目されていたが、今回、帯電性のあるポリ乳酸として、圧電性ポリ乳酸繊維という素材が開発され、その表面に応力を加えると電場を発生するという特性を生かして組織との親和性がさらに向上したグラフト素材になる可能性が生まれた。本研究ではこの圧電性ポリ乳酸繊維を用いたグラフトについて生体に対する反応性の基本的な検討を行い、自己組織形成を促進するマトリックスとして我々が開発中のバイオグラフトに組み込み、その臨床応用実現性を大動物実験にて検討する事を目的とした。

初年度は圧電性ポリ乳酸繊維が生体に与える反応について検討することにした。

次年度はこの繊維を長期間生体内に植え込んだ際の時間経過による生分解性の変化を他の素材と比較して検討することにした。

最終年度は、圧電性ポリ乳酸繊維を用いて大動物(成ヤギ)による慢性移植試験を施行し、心血管系の移植用グラフトとしての実現可能性を検討することにした。

3. 研究の方法

全体としては、まず圧電性ポリ乳酸繊維の生体に対する反応性の基本的な検討を行い、我々のこれまでの技術と併せて血管や心臓弁など心血管系の移植用グラフトを作製し、その性能について我々の従来のグラフトと比較検討することにした。具体的な方法は以下の通りである。

初年度の方法は、モノフィラメントのポリ乳酸繊維24本を撚り合わせて作製した撚糸2本を引き揃えて編み圧電性ポリ乳酸繊維のニット布を作製し、撚糸の1mあたりの撚り数を2000, 1000, 700, 500, 300回の5段階に変えて、引き揃えは右撚り(S糸)と左撚り(Z糸)の組み合わせ(SZ)とした5種類と、500回の撚糸のみ引き揃えの組み合わせをS糸2本(SS)、Z糸2本(ZZ)にした2種類の計7種類を用意した。これらを芯材に巻き付けたサンプルとし、芯材のみのControlを含め計8種類とし、全身麻酔下で成ヤギの背腹部皮下に埋入した後、2ヶ月後に周囲に形成された皮下組織体と共にサンプルを取り出し、繊維内へ埋入した組織の状況について観察した。

次年度の方法は、ポリ乳酸圧電繊維(PLLA)を含む3種のサンプル布A(PLLA)、B(圧電設計はされていないポリ乳酸繊維)、C(ポリエチレンテレフタレート《PET》)で覆ったマグネシウム芯棒(円筒形:内径約20mm×長さ約50mm、厚み約1mm)(3種×各2個=計6個)を、成ヤギ(生後約4年、体重約70kg)の左側胸腹部皮下に埋植し、3ヵ月および6ヶ月経過の後、取出し、各サンプルの繊維に対する細胞との癒着状態、並びに繊維(糸)の残留状況について観察した。

最終年度の方法は、圧電性ポリ乳酸繊維を丸めて直径8mmの代用血管を作製し、ヤギの左側皮下に(63日間)埋め込んだ後摘出し、左頸動脈内に約20mmの長さで端々吻合した。

4. 研究成果

全体として成ヤギを用いた検討が以下の様に計画通り遂行し得た。

初年度の結果、撚糸の撚り数と引き揃えの組合せを変えたすべてのサンプルで形成されていた層は主に線維芽細胞とコラーゲンからなり、繊維の間隙にも組織が侵入していた。その他に組織内に認められた炎症細胞の割合はControlで極めて少なく、圧電性ポリ乳酸繊維の周囲に多

く見られたが、撚り数が多い程少ない傾向にあった。また、撚糸の引き揃えは、ZZ で炎症細胞の割合が少なく、SS、ZS の順に多くなる傾向にあった。また、顕微鏡的観察でもすべての圧電性ポリ乳酸繊維は線維構造を維持していた。以上より、圧電性ポリ乳酸繊維の撚糸の撚り方（巻く方向の組み合わせおよび撚り数）によって繊維内への細胞埋入の程度が変化することがわかった。さらに生分解性能については、今回の植え込み期間である2ヶ月では、圧電性ポリ乳酸繊維に構造の変化するような分解は見られなかった。

次年度の結果、埋植術後約2週間よりB、Cそれぞれ1個の創部に発赤と腫脹（おそらく膿貯留）あり。術後48日目にC1個の傷が開き摘出した。術後3ヶ月（91日後）にA、B、Cそれぞれ1個を予定通り摘出した。その後、術後約100日あたりでB1個の傷が開き摘出した。最終植え込み術後6ヶ月（188日後）に残りのA1個を予定通り摘出した。以上より、3種のサンプルの中では、Aのポリ乳酸圧電繊維を使用したものが、通常のポリ乳酸繊維およびPETに比べて、組織の炎症が軽度で、局所感染の起こしにくさとの関連が推察された。また、6ヶ月間の埋植ではポリ乳酸圧電繊維はほとんど分解されていないと考えられた。

最終年度の結果、圧電性ポリ乳酸繊維と自己組織コラーゲンからなる代用血管は植え込んだ30日後も出血・感染等の有害事象もなく経過した。

以上全年度の成果を総合して、圧電性ポリ乳酸繊維は心血管系の移植用グラフトとしての可能性を持つと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 武輪 能明、井上 雄介、寺澤 武、佐藤 康史
2. 発表標題 圧電性ポリ乳酸繊維を埋め込み材料にした医療機器の開発
3. 学会等名 第59回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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