

機関番号：34406

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21700505

研究課題名(和文) エレクトロスピンニングによる機能化ステントの研究開発

研究課題名(英文) Development of functional stents by electrospinning

研究代表者

外波 弘之(TONAMI HIROYUKI)

大阪工業大学・工学部・准教授

研究者番号：90420405

研究成果の概要(和文)：本研究では、エレクトロスピンニング法により主に脳動脈瘤の治療を目的とした小型脳血管用カバードステントの作製と動物実験による評価、またその技術を応用して失われた弁機能の再生を目指す人工静脈弁ステントの作製と耐圧・流速性能評価を行った。

研究成果の概要(英文)：In this study, covered-stents were developed using electrospinning and the efficacy was examined in animal experiments for the endovascular reconstructive treatment of cerebral aneurysms. Prosthetic venous valves were also developed and evaluated in vitro in order to recover valve function.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：高分子化学，医用工学

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：エレクトロスピンニング，カバードステント，脳動脈瘤，人工静脈弁

## 1. 研究開始当初の背景

高度な工学的技術を用いて、より小さな侵襲で自然な回復を実現する低侵襲医療に対する国民の期待は大きい。心血管系において、カテーテルを用いた低侵襲医療は既に日常的な医療として確立され、医療産業としても関連デバイスの国内売り上げが一千億円に達する。しかしながら、一千億円の売り上げは米国の2社によりほぼ占有されている。この2社により膨大な研究費が投入されて研究が進められていることから、新たに心血管系分野に参入するのは極めて困難である。一方、脳血管系の疾患の血管内治療デバイスは、大きな市場規模が望めるにもかかわらず脳

が外乱に対して極めて脆弱な組織であるため未だ研究開発途上にあり、新しい発想によるデバイスが導入される余地は大きい。

## 2. 研究の目的

バルーン拡張型カバードステントの研究開発において得られた知見を活かし、より柔軟かつ医師の操作が簡易である脳血管用自己拡張型カバードステント、および、その技術を応用して種々の機能化ステントの作製と動物実験での有効性評価までを行う。エレクトロスピンニングにより形成させたナノファイバーは、ウサギ頸動脈への留置実験において血管内皮細胞の足場として有効に機能

しており、血管内腔は肥厚なく血管内膜の再生が達成されている。さらには同方法の応用により、脳血管をはじめとする種々の血管において、血管壁の再生治療が可能になると考えている。

また現在、血液の逆流を阻止している静脈弁が壊れることによる潰瘍や静脈瘤の発生、それらに伴う様々な下肢静脈疾患がある。治療法としては深部静脈弁形成や静脈弁不全静脈の抜去、血管内レーザー治療などが行われている。しかし、いずれの治療も侵襲が大きく、静脈還流路を保全しないものである。そこでさらに本研究で培われた技術を発展させ、カテーテルにより経皮的に挿入可能な人工静脈弁（PVV）を開発した。

### 3. 研究の方法

CoCr 製バルーン拡張型ステントおよび NiTi 製自己拡張型ステントにエレクトロスピニング法を用いて多孔質のカバー（材料はポリウレタン）を付着させた。作製したカバードステントはEOGガス滅菌し、*in vitro*においてその拡張挙動や閉塞機能について評価を行った後、ウサギ右総頸動脈起始部または左総頸動脈に留置して血管造影および摘出組織の分析によりその有効性を評価した。

また、本法の血管内治療用デバイスへのさらなる応用として、静脈弁不全の治療に応用することを考え、ステントを基礎骨格とし、経皮的に挿入可能な人工静脈弁（PVV）の作製を行った。PVVは適当な鋳型を用いステント表面にエレクトロスピニングにより弁膜を形成させることで作製した。In vivoで想定される種々の条件下で耐圧・流速評価を行い、適当な弁膜設計により静脈弁不全を治療し得る性能を有するデバイスを作製した。

### 4. 研究成果

CoCr 製バルーン拡張型ステント表面に、エレクトロスピニング法によりファイバーを付着させ、カバードステントを作製した（図1）。ウサギ右総頸動脈起始部または左総頸動脈に留置し（図2）、内膜形成の様子を観察したところ、ステントの両端から徐々に内皮化が進行し、留置2週間程度で中央部まで内皮化が進行し、留置6か月では安定な内膜形成が観察された（図3）。

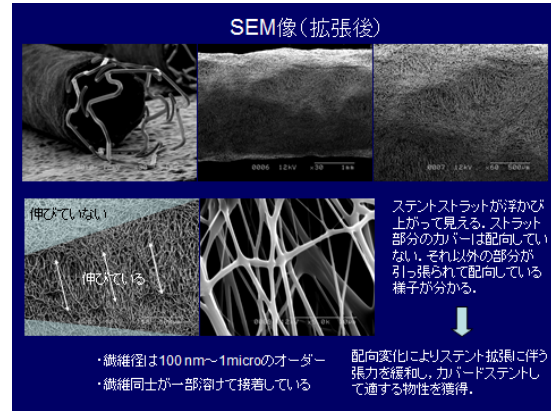


図1. エレクトロスピニング法により作製したカバードステント。

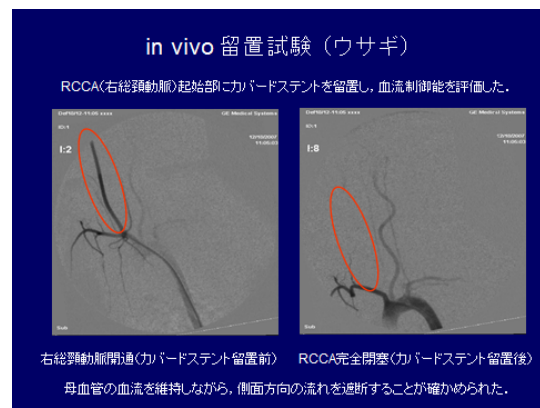


図2. カバードステントの留置後の血管造影像。

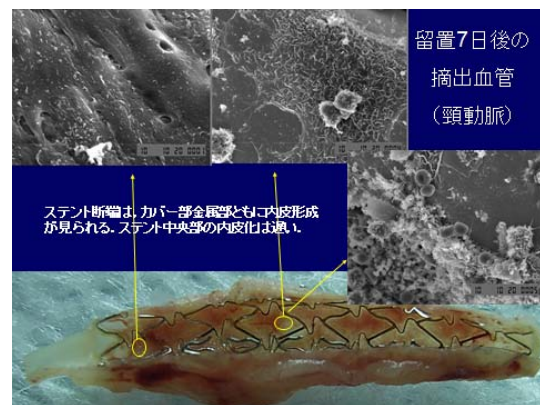


図3. ステント内腔の内皮化。

この結果を受けて、さらにステントの機能化を図り、アスピリン、シロスタゾールなどの抗血小板薬の担持を行った結果、内膜形成が完結するまでの数日間シロスタゾールが溶出する薬剤溶出ステントを作製した（図4）。

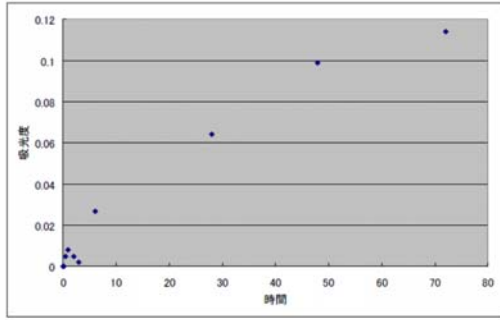


図4. カバードステントからのシロスタゾール溶出曲線.

また、室温で拡張状態にある NiTi 製自己拡張型ステントへのエレクトロスピンニングを、低温下にて行う装置を設計し、自己拡張型カバードステントの作製法を開発した(図5).



図5. 自己拡張型カバードステント.

さらに、金属製ステントへのエレクトロスピンニング法の新たな応用として、金属製型とステント表面に弁膜(ポリウレタン)を形成させた人工静脈弁(PVV)の開発を行った(図6, 7, 8).

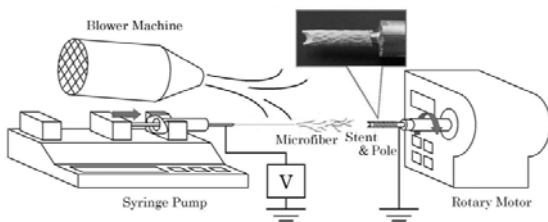


図6. 人工静脈弁用エレクトロスピンニング装置の概要.

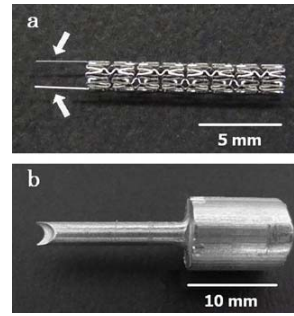


図7. 人工静脈弁用の a ステントと b 鋳型.

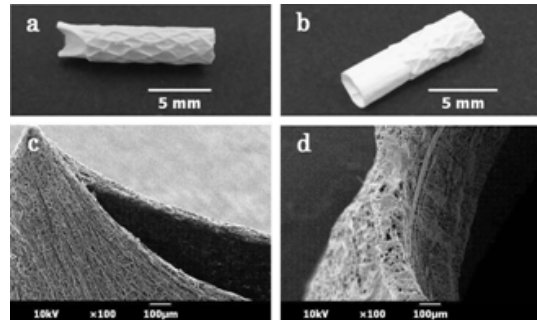


図8. エレクトロスピンニング法で作製した人工静脈弁. a 生体模倣型PVV, b 開放型PVV, c 生体模倣型PVVの弁膜部の走査型電子顕微鏡像, d 生体模倣型PVVの弁膜部断端の走査型電子顕微鏡像.

作製したPVVをバルーンカテーテルによりシリコンチューブ(内径4.5 mm, 外径6.0 mm)内に固定した後、臥位から立位となることで足部に生じる逆流方向の血圧(約70 mmHg)をPVVに負荷し、流量と弁前後の圧力を計測した(図9, 10). このとき比較対象として静脈弁がない(静脈弁不全)場合も計測した. また、PVVの順方向流量も評価するために呼吸により大静脈に生じる圧力変化(約 $\Delta 4$  mmHg, 0.4 Hz)を遠心ポンプにより弁出口側に生じさせ、流量が得られるかをPVVの有無で比較した(図9, 10のd). PVVの流れの特性については流体を色素で可視化することにより評価した(図12). PVVの逆流特性について、弁がない場合は大きな逆流(平均11.9 ml/s)が生じ、末梢側の圧力は即時に上昇(平均51.7 mmHg)した. PVVがある場合については少量の逆流(平均0.386 ml/s)が認められたものの末梢側の圧力は上昇しなかった. 順方向流量については弁がない場合は平均0.321 ml/sであり、PVVがある場合は平均0.238 ml/sと約75%流量が維持された.

適当な形状設計を施した人工静脈弁では、十分な逆流防止能が示され、in vivoでの評価に耐えると考えている.

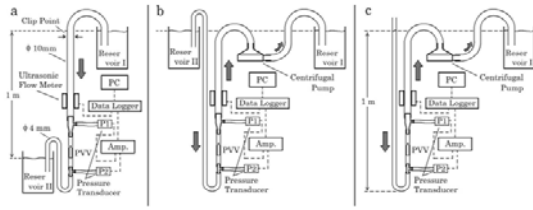


図9. 静脈弁評価装置の概要. a 逆流評価用回路, b 順流評価用回路, c 筋肉ポンプ評価用回路.

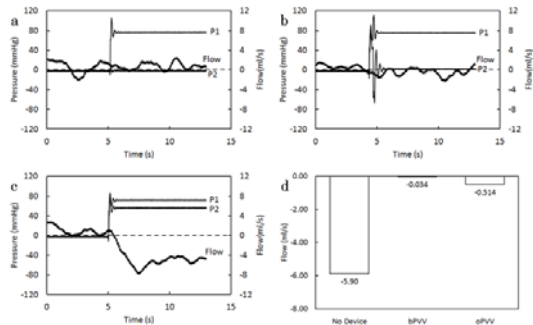


図10. 静脈弁の耐圧評価. a 生体模倣型PVV, b 開放型PVV, c デバイスなし, d 順流量測定.

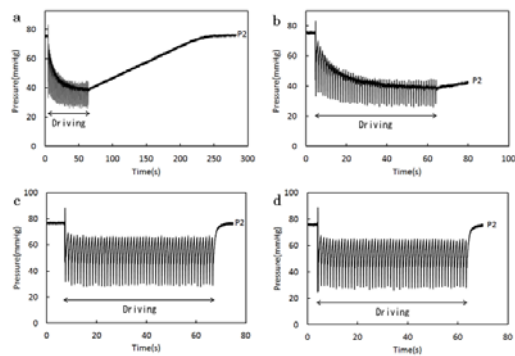


図11. 筋肉ポンプ評価. a 生体模倣型PVV, b aの拡大図, c 開放型PVV, d デバイスなし.

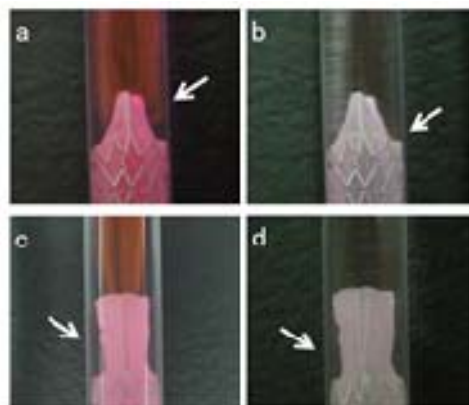


図12. 人工静脈弁まわりの流れ. a, b 生体模倣型PVV, c, d 開放型PVV.

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)

[雑誌論文] (計0件)

[学会発表] (計4件)

① 森山真樹, 馬屋原渉, 新開裕樹, 窪田真一郎, 外波弘之, 慢性静脈不全に対する経皮的治療を目的とした人工静脈弁の開発, 第50回日本生体医工学会大会, 2011年5月1日, 東京電機大学.

② H. Tonami, M. Moriyama, W. Mayahara, S. Kubota, H. Tashiro, and H. Iwata. The 2nd Taiwan-Japan Symposium on Nanomedicine, Development of prosthetic venous valves using electrospun nanofibrous membranes, 2011年2月25日, Academia Sinica, Taiwan.

③ 森山真樹, 馬屋原渉, 新開裕樹, 窪田真一郎, 外波弘之, 静脈弁不全に対する経皮的治療を目的とした人工静脈弁の開発, 第48回日本人工臓器学会大会, 2010年11月19日, 仙台国際センター.

④ 外波弘之, 濱田和秀, 中野恵之, 窪田真一郎, 戸田満秋, 当麻直樹, 松島聡, 滝和郎, 岩田博夫, エレクトロスピニングによる脳血管内治療用カバードステントの研究開発, バイオメックフォーラム21第57回研究会, 2010年6月19日, 大阪大学.

[その他]  
ホームページ等

<http://www.oit.ac.jp/bio/nanomedicine/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者  
外波 弘之 (TONAMI HIROYUKI)  
大阪工業大学・工学部・准教授  
研究者番号: 90420405

(2) 研究分担者 無し

(3) 連携研究者 無し