

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：32620

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659387

研究課題名(和文)有害異常血管閉塞用コラーゲンコイルの開発

研究課題名(英文)Development of the new vascular occlusion coil using atelocollagen for the noxious and abnormal vessels.

研究代表者

稀代 雅彦(KISHIRO, Masahiko)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：40317409

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：有害異常血管塞栓術におけるNew device：アテロコラーゲンコイル開発を計画したが、現在コイル作製が不可能のため、新たにコラーゲン溶液製の液体状血管閉鎖栓の開発を立案した。(株)高研の「アテロコラーゲンインプラント：ACI」は、37℃以上で液体状から弾性ゲル状に変化し、涙腺閉鎖栓や皮膚陥没充填剤として実用化されている。ACIを異常血管へ留置するデリバリーシステムは、直径5Fr.以上の先孔式カテーテル内に直接ACIを注入する方式に修正した。In vitro実験、計画修正・立案のため、ウサギによる動物実験開始が大幅に遅れた。今後、当初の計画通りに動物実験を進める予定である。

研究成果の概要(英文)：Atelocollagen coil development which was New device in the noxious and abnormal blood vessel embolization was planned, and for the impossible, the coil manufacture newly drafted the development of liquid vascular occlusion plug using the collagen solution at present. The atelocollagen implant, ACI of KOUKEN CO. LTD. changes over 37°C from the liquid to the elasticity gel, and it has been used as lachrymal gland closure plug and skin collapse filler practically. The delivery system which stored ACI to abnormal blood vessel was amended in the system for injecting direct ACI in the catheter diameter 5Fr. the above tip hole style. For In vitro experiment and plan correction and design, the animal experiment start by the rabbit was drastically retarded. In the future, the animal experiment will be advanced in as planned in the beginning.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般(含心身医学)

キーワード：代替医療 アテロコラーゲン コラーゲン液状血管閉鎖栓 カテーテル治療 動物実験 自己組織化 New deviceの開発 血管閉塞術

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 小児循環器領域において動脈管開存症 (patent ductus arteriosus : PDA) や主要体肺側副血管などの有害異常血管に対する閉鎖術には、従来結紮術や切離術などの外科的手術が行われてきたが、欧米において 1980 年代後半頃より Rashkind の Umbrella 型閉鎖栓を用いた PDA 閉鎖術が行われ、1992 年頃より金属コイルが用いられる様になった。本邦でも Jackson detachable coil (Cook Cor, USA) が使用され、さらに最近では Amplatzer 型 PDA 閉鎖栓も使用される様になった。

(2) しかしステンレスやプラチナを素材とする金属コイル留置後の長期予後、すなわち動脈内流血中に長期間留置された金属コイルの生体に及ぼす影響や副反応に関しては未解明である。余命の長い乳幼児・小児においては尚更無視できない。

(3) そこでこの問題に対して、過去に atelocollagen を素材とする血管閉塞用コイルの開発は可能であること (Ino T, Kishiro M, et al. Lancet, 1996)、さらにこのコラーゲンコイルによる動物実験を行い、コイル留置血管の組織学的変化を明らかにし (稀代, 井埜, 他. 第 33 回日本小児循環器学会, 1997)、留置 5 年経過後にはコラーゲンコイルの完全自己組織化を確認 (稀代他. 第 39 回日本小児循環器学会, 2003)、血管断面は、閉塞性が維持されていたことに加え、腫瘍性病変が発現していないことも明らかにした (稀代雅彦. 順天堂医学, 2007)。

(4) しかしこれまでの成犬による動物実験では、実験頭数が 12 頭と少なく、血液学的変化の検討などの課題が残った。

## 2. 研究の目的

本研究は、最終的に臨床応用できるコラーゲンを素材とした血管閉塞用 New device の開発

を目標としており、前述した検討課題を明

らかにする目的で実施する。

## 3. 研究の方法

(1) コラーゲンコイルおよびデリバリーシステムの作製：コラーゲンコイルは直径 3, 5, 8mm の 3 種類を作製、長さは使用時に適宜必要分を切る。デリバリーシステムは 3Fr. 生検鉗子を加工し、操作性・安全性を重視し改良する。

(2) コラーゲンコイルの改良：X 線不透過性持続時間が 24 時間程度に向上する様にコイルの改良を試みる。

(3) 動物実験：体重 10kg 前後の仔豚 30 頭を対象とし、コラーゲンコイルを目標血管内へ留置。留置前後でコラゲナーゼ活性、Growth factor、炎症性サイトカインなどの血液学的検討を行う。また留置経過中に血管造影による評価を行い、予定期間経過後 (留置より 1 週間、1 か月、3 か月、6 か月) に順次解剖し、摘出血管の組織学的検討を行う。

## 4. 研究成果

(1) 乳幼児・小児の有害異常血管へのコイル塞栓術において、金属コイル血管内留置の生体へ及ぼす影響・予後を懸念しアテロコラーゲンコイル開発の研究を計画したが、H23 年度計画実施に際し二つの問題に直面した。

① (株) 高研に依頼したコラーゲンコイルは 30% 濃度コラーゲン溶液をノズルより空气中に押し出し紡糸し、このコラーゲン糸を金属芯に巻き付けコイル形状固定し作製予定だった。しかし現在 30% 濃度溶液は製造を中止、更に高圧紡糸機器が使用不能でありコラーゲンコイルは作製不可能との結論に至った。この解決策として、既存の円柱状アテロコラーゲン製品 (MIGHTY) を加工して使用する計画に修正した。MIGHTY は直径 3mm, 縦 5mm の円柱状の密なアテロコラーゲンスポンジで、50% の圧縮が可能、圧縮解除

により復元する能力を持つ。

②実験動物は仔豚 30 頭を計画したが、単価・飼育料が高額のため実験頭数を大幅に減らす必要性に迫られた。この解決策として、より安価で実験頭数を確保できるウサギへ変更した。ウサギは生涯体重 3~5kg 位であり人間の新生児~乳児相当であることから本研究には合目的的である。H24 度よりコラーゲン閉鎖栓およびステントを用いた動物実験を予定した。

(2)しかしこの修正案である MIGHTY による血管閉塞栓は、in vitro における開発実験で実用化への問題が判明した。

①様々な形状作製を試みたが、これらの形状加工により形態維持が困難となった。具体的には、MIGHTY はコラーゲン線維のスポンジ形状であるため加工を加えると部分的に崩れる特性があった。また同時に追加発案した血管拡張を目的とするコラーゲンステント作製に関しても、同様の問題点がステント作製の障壁となった。

②カテーテルを用いたデリバリーシステムでは、MIGHTY をカテーテル内に収納、目標血管に移送し留置する過程で、スムーズな操作が困難という問題が判明した。

(3)そこでこの解決策として新たに再度実験計画を修正した。素材を固形のアテロコラーゲンではなく、コラーゲン溶液を使用した生体吸収性液体状血管閉鎖栓の開発を立案した。液体状血管閉鎖栓は、どのような血管径・血管形状に対しても瞬時に対応可能となるため、完成すれば最も理想的な閉鎖栓と考えられた。

①使用する材料は(株)高研から発売されている既存製品「アテロコラーゲンインプラン

ト：以下 ACI」である。ACI は 1, 2, 3% の 3 種類の濃度があり、冷所では液体状に、37°C 以上に加温すると白濁した弾性に富むゲル状に変化する性質を持つ。眼科領域ではド

ライアイに対する涙腺閉鎖栓として、また皮膚科領域では皮膚陥没に対する充填剤として実用化されており生体に対する安全性は実証されている。

②H24 年度から 25 年度に、この ACI を経皮的経カテーテル的に異常血管へ留置するためのデリバリーシステムの開発とウサギを用いた動物実験を並行して行った。デリバリーシステムは当初バルーン付先孔式カテーテルを異常血管起始部に挿入し後方からの血流を遮断した後に、マイクロカテーテルを標的血管まで挿入しそこから ACI を注入する方法を考案した。In vitro において ACI ゲル化の様子観察では、極細径のカテーテル内を押し出すには粘調度が高くかなりの抵抗があり高濃度ほど押し出し注入は困難、不可能であった。

③この解決策として、ACI 濃度を低く調整するため適正濃度選択を in vitro に繰り返し実験したが、ACI は既存の製品であり濃度調整は現実的ではなく、カテーテル径の拡大を選択した。直径の違うカテーテルを数種類用意し 37.5°C の環境下で ACI を注入したところ、5Fr 以上の径ではある程度ゲル化が始まっても押し出し可能であることが確認された。そこで先孔式カテーテル内に直接 ACI を注入する方式にデリバリーシステムを修正した。この方式により操作はより簡便になった。

④ACI は X 線透視下で視認されず血管内注入に際しては何らかのマーカが必要になる。そこで標的血管に対して選択的造影を行う際に注入する造影剤をマーカとした。

⑤以上の経過を経て H25 年度にウサギを用いた動物実験に着手できた。しかしウサギに対するカテーテル留置は技術的に大変困難であり、開始後しばらくの間は ACI 注入ができなかった。このため遅れていた研究実験が更に遅れる結果となった。今後は計画通りに動物実験を進め、予定期間経過後

に血液検査および血管造影検査を施行後順次解剖し、摘出デバイス留置血管の組織学的検討を行い、血管閉鎖栓の塞栓効果を確認していく予定である。

#### 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)  
現時点で該当なし。

〔学会発表〕(計0件)  
現時点で該当なし。

〔図書〕(計0件)  
現時点で該当なし。

〔産業財産権〕  
○出願状況(計0件)  
現時点で該当なし。

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況(計0件)  
現時点で該当なし。

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

稀代 雅彦 (KISHIRO, Masahiko)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：40317409

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：