

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 29 日現在

機関番号：84404

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670601

研究課題名(和文) 日本発世界初の完全自己組織からなる僧帽弁用ステントバルブの開発

研究課題名(英文) Development of the novel valved stent composed of completely autologous tissue from Japan.

研究代表者

水野 壮司 (Mizuno, Takeshi)

独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・特任研究員

研究者番号：50632741

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、我々の提唱する「生体内組織形成術」を用いて完全自己組織からなる経カテーテル的僧帽弁置換術用ステントバイオバルブを開発することであった。

(1) 本研究によりビーグル犬では安定した作製が困難であったステント一体型バイオバルブを効率よく作製することが可能となった。また本法にて作製されたステント一体型バイオバルブはin vitroにおいて良好な弁機能を示した。(2) 本法を応用し房室弁により適した形状の連結型ステントバイオバルブ作製に成功し、ビーグル犬において経カテーテル的僧帽弁置換術が可能であることを短期実験にて確認した。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to develop the stent-biovalve composed of autologous connective tissue by using 'in-body architecture technology' for transcatheter mitral valve replacement.

(1) We developed a novel technique that was highly effective in constructing a robust, completely autologous stent-biovalve with adequate valve function.

(2) By using this new method, we succeeded fabricating linked stent-biovalves suitable for atrioventricular valves. We succeeded transcatheter mitral valve replacement with stent-biovalve and the stent-biovalve showed good valve function at the mitral position in the short study period in a beagle dog.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：組織工学弁 経カテーテル的弁置換術 心臓血管外科

1. 研究開始当初の背景

(1)「生体内組織形成術」とは、人工基材を皮下に埋入することにより、周囲に集積した線維芽細胞が産生するコラーゲンによって基材がカプセル化されるというバイオプロセスを利用して移植用組織体を作製する再生医療技術である。基材を皮下に埋入するだけで組織体が作製できるため、高価で煩雑な体外培養プロセスが不要である、自己組織であるため免疫拒絶反応や感染のリスクがなく、内皮化し恒久的な弁として機能することが期待できる等の利点がある。これまで肺動脈弁形状を模擬した基材を用いて Biovalve を作製し(右上組写真)、犬肺動脈弁への移植に世界で初めて成功し、移植後の弁組織再生に関して報告した。

(2) Biovalve とステントの融合

我々はステントを基材とともに皮下に埋入することで、一体化させたステント付き biovalve(Stent Biovalve, 右下組写真)の作製に成功した。Stent Biovalve は人工心肺を使用することなく、経カテーテル的に大動脈弁移植を行うことが可能である。

(3) 僧帽弁疾患と経カテーテル的弁置換術

僧帽弁閉鎖不全症は大動脈弁狭窄に次いで多い弁膜疾患である。僧帽弁閉鎖不全症の根治術には僧帽弁形成術や弁置換術が行われているが、人工心肺が必要で侵襲性が高く、高齢でハイリスクな患者には不向きである。

一方、弁置換術やリングを縫着する弁形成術を過去に受けた患者に対しては人工弁やリングを足場とする経カテーテル的僧帽弁置換術が報告されている²⁾。しかし、僧帽弁の位置と形状の特殊性から単純な経カテーテル的僧帽弁置換術は困難なため、未だ行われておらず、動物実験レベルでも報告は少ない。

2. 研究の目的

本研究では、「生体内組織形成術」を用いて、未だ臨床現場に無く、医療ニーズの高い世界初の完全自家組織からなる僧帽弁用ステントバルブの開発にチャレンジする。バルブ作製用鋳型試作、バルブ作製、生体外機能評価、犬動物移植実験を繰り返して鋳型の完成度を高め、1ヶ月の生体内での機能維持を目標とする。僧帽弁閉鎖不全症に罹患したハイリスク患者をより安全に治療可能となる。

3. 研究の方法

本研究の目的を達成する為に平成25年度は僧帽弁に適した Stent Biovalve の作成を目指し、バルブ作製用鋳型試作、Stent Biovalve 作製、生体外機能評価、ビーグル犬への移植実験を繰り返す。それぞれのフェーズで問題がある場合には前のフェーズにもどり修正を加える。実験犬を用いた経カテーテル的僧帽弁置換術実施後には心臓超音波検査を実施し、弁の可動性、逆流や狭窄の有無、有効弁口面積等を測定し、僧帽弁として

の in vivo 機能評価を行う。その結果に準じてステントおよび基材のさらなる改良を重ねる。

平成26年度には安定した弁置換術の実施を目指し、弁置換後急性期、短期、中期モデルを作製、各時点で心臓超音波検査を行い、弁機能評価を実施するとともに、内皮化、石灰化や線維化などの組織学的評価を実施して、Stent Biovalve の僧帽弁としての実用化の可能性を探る。

4. 研究成果

(1) 研究を進めるにあたって、まずステントバイオバルブを犬では効率よく作製できないことが問題となった。そこで犬においても効率よくステントバイオバルブを作製する方法の開発にまず着手した。ここでステントバイオバルブ作製時には表面はほぼ間違いなくコラーゲンを主体とする自己組織で覆われていたことに着目し、鋳型とステント外周組織を弁葉として利用することを考えた。

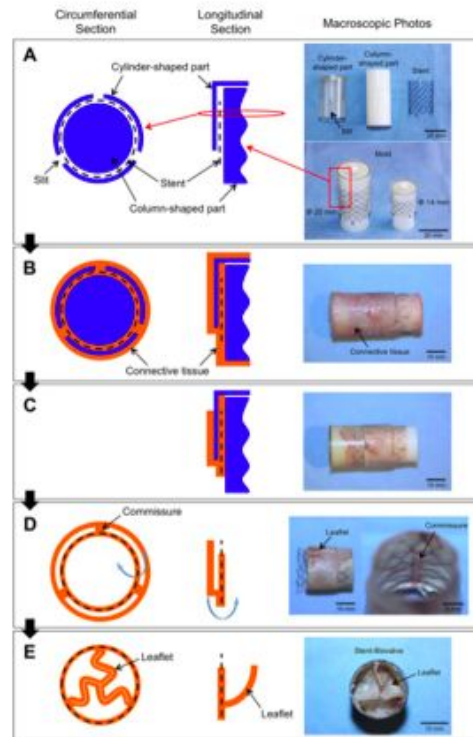


図1 ステントバイオバルブの新規作成方法

この工夫により今まで犬では不確実であったステントバイオバルブ作製が短期間で効率よく作製できるようになった。(埋入期間1ヶ月。作製効率 4/4) ステント外周に作製した弁葉は心臓弁としてしようするにあたって十分な強度を有していた。

(2) 上記方法を用いて作製したステントバイオバルブを大動脈条件下にて in vitro 機能評価を行った。評価には Labo Heart を用いた。

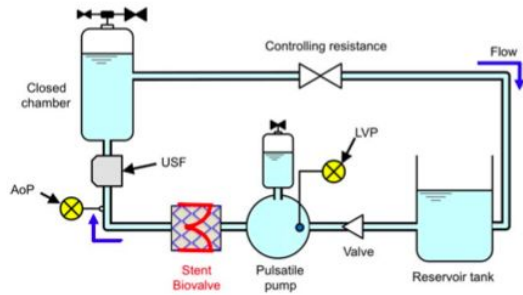


図 2. in vitro 機能評価実験回路

この実験において、ステントバイオバルブは逆流率 4%、開口率 89%と良好な弁機能を示した。

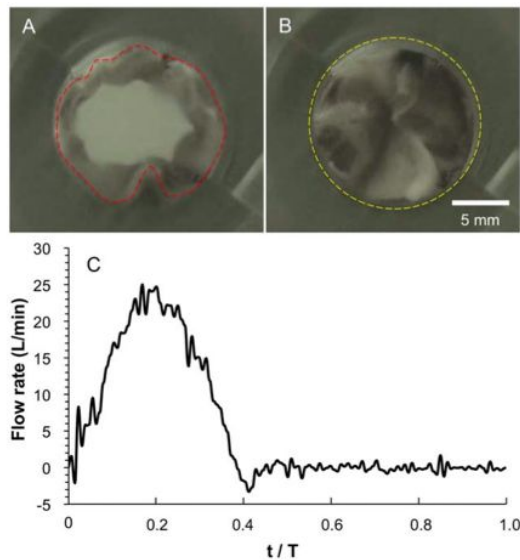


図 3 in vitro 実験中のステントバイオバルブ開閉時肉眼写真と流量波形

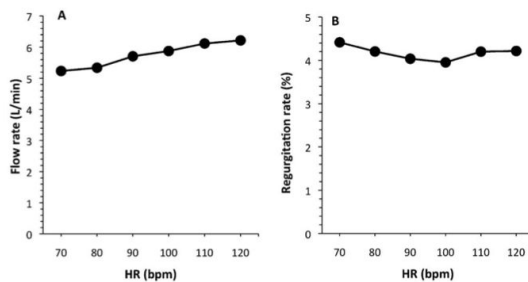


図 4 各心拍数の流量と逆流率

(3) In vitro 機能評価実験結果をもとにビーグル犬への経カテーテル的移植を実施した。左心房に巾着縫合を施した後に左心房切開しカテーテルを挿入、透視下にて確認しながら僧帽弁位へステントバイオバルブを挿入した。挿入直後は良好に開閉したものの、すぐに左心房側へ脱落してしまった。そこで房室弁の形状に合わせるために連結型ステントバイオバルブを作製した。

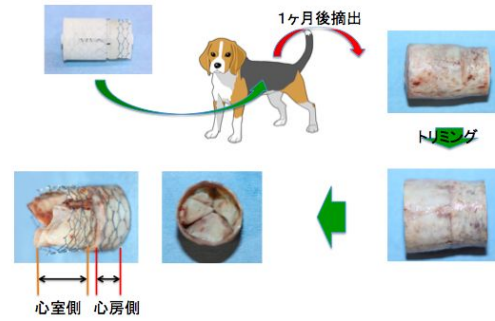


図 連結型ステントバイオバルブの作製

自作のデリバリーカテーテルを用いて同様の方法で僧帽弁位へ移植した。移植したところ僧帽弁位へ移植可能であり、1ヶ月以上にわたり僧帽弁位での開閉が確認できた。

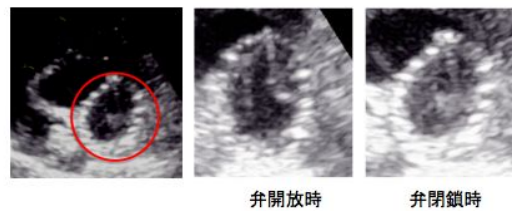


図 僧帽弁位へ移植後のステントバイオバルブエコー写真

摘出したステントバイオバルブの表面は平滑で血栓の付着も認められず、組織学的にも完全に内皮化されていた。この結果からステントバイオバルブは経カテーテル的僧帽弁置換用デバイスとして使用できる可能性が示された。現在開発されている経カテーテル的僧帽弁置換術用ステントのほとんどが生体弁を利用している。今回我々が開発したステントバイオバルブは完全自己組織からなり、これは世界初の試みである。今回の研究期間においては僧帽弁位への移植成功例はこの1例であったため、今後はステント形状の更なる改良と複数頭慢性実験を行っていく。

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 1 件)

Mizuno T, Takewa Y, Sumikura H, Ohnuma K, Moriwaki T, Yamanami M, Oie T, Tatsumi E, Uechi M, Nakayama Y, Preparation of autologous heart valve with a stent (stent-biovalve) using stent eversion method, Journal of Biomedical and Materials. 査読有、102巻、2014、1038-1045、DOI:10.1002/jbm.b.33086

〔学会発表〕(計 2 件)

水野壮司、Novel stent eversion method for preparation of autologous valve with stent、ヨーロッパ人工臓器学会、2013年

9月11日～2013年9月14日、グラス
ゴー（スコットランド）

水野壮司、僧帽弁用ステント付きバイオバ
ルブの開発と経カテーテル的置換、第12回
日本再生医療学会、2013年3月22日、
パシフィコ横浜（横浜）

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水野 壮司（MIZUNO, Takeshi）

国立循環器病研究センター・研究所・特任
研究員

研究者番号：50632741

(2) 研究分担者

山南将志（YAMANAMI, Masashi）

国立循環器病研究センター・研究所・非常
勤研究員

研究者番号：30438204

中山泰秀（NAKAYAMA, Yasuhide）

国立循環器病研究センター・研究所・室長
研究者番号：50250262

岩井良輔（IWA I, Ryosuke）

国立循環器病研究センター・研究所・流動
研究員

研究者番号：60611481

(3) 連携研究者

森脇健司（MORIWAKI, Kenji）

国立循環器病研究センター・研究所・非常
勤研究員

研究者番号：50707213