

Title	In situ tissue regeneration using a novel tissue-engineered, small-caliber vascular graft without cell seeding
Author(s)	横田, 武典
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49825
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	横 田 武 典
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 2 4 1 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 年 8 月 20 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学 位 論 文 名	In situ tissue regeneration using a novel tissue-engineered, small-caliber vascular graft without cell seeding (組織工学を応用した細胞播種を要しない小口径人工血管による自己組織再建)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 澤 芳樹 (副査) 教 授 薬木 宏実 教 授 妙中 義之

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

血管再建用として ePTFE や Dacron からなる人工血管は大口径 (内径 10-40mm) や中口径 (内径 6-10mm) 領域では臨床上よく用いられており概ね良好な成績である。しかしながら小口径のもの (内径 5mm 以下) では開存性が低く臨床的に信頼性をもって利用することができないのが現状である。近年、開存性を向上させる方法として組織工学 (Tissue engineering) を応用し自己組織化を目的とした人工血管の研究・開発がなされているが、今まで報告されているものは生体吸収性高分子や脱細胞血管を加工し生体外で細胞を培養・播種してから使用するものである。しかしながらそれらの作成の過程において感染や侵襲の危険性を伴うことがある。そこで本研究では細胞播種なしで in-situ で自己の血管壁細胞を導入し自己組織化しうる組織工学を応用した新しい小口径人工血管を新規作成し、動物実験モデルにおいて開存性評価、構造的評価、力学的評価を行いその有用性を検討した。

〔 方 法 〕

生体分解性ポリマーである PLLA (ポリ-L-乳酸) と PGA (ポリグルコール酸) を材料とし、芯が PLLA で鞘が PGA の二重構造の糸を製糸、それを平織りして内径 4mm の管状にし、さらにコラーゲンマイクロスポンジをコーティングした小口径人工血管を作成した。

動物実験として HBD 犬 (体重 20-25Kg) の頸動脈に上記小口径人工血管 (内径 4mm、長さ 30mm) を移植し、移植後 2、4、6、12ヶ月 (各 n=8) で人工血管を摘出しその開存性について検討するとともに、構造的評価 (摘出標本の走査型電子顕微鏡 (SEM)、病理学的検査、生化学的定量検査)、力学的評価 (引っ張り試験) を行った。

〔 結 果 〕

移植後 2、4、6、12ヶ月、全例において小口径人工血管の瘤化、狭窄、閉塞は認められなかった。摘出標本の肉眼的観察および SEM による観察では 2 ヶ月の時点で人工血管内腔はすべて自己組織により覆われていた。

組織学的には内腔面は vWF 陽性の一層の細胞で覆われ、その下に α -SMA 陽性な細胞の重層配列を認め内皮細胞および平滑筋の良好な再構築を認めた。また、Victoria blue 陽性の間質成分を認め、明らかな繊維構造は確認できないもののエラスチンの再構築を認めた。人工血管の構造変化としては挿入後 2 ヶ月の時点で PGA は消失しており、12 か月の時点でも PLLA は残存していたが、挿入後 2 ヶ月の時点でヤング率および引っ張り強度は挿入前の半分以下で native の血管とほぼ同等となっており、native と同程度のしなやかさと強度を持つものとなっていた。

〔 総 括 〕

組織工学を応用した生体分解性ポリマーおよびコラーゲンマイクロスポンジによる小口径人工血管を新規作成、動物実験において、細胞の播種なしでも早期に In-situ で良好な自己組織化がおり長期開存することを確認した。長期開存が期待できるため小口径代用血管として有用である可能性が示唆された。

小口径人工血管の低開存性の原因として血栓形成や宿主血管と人工血管の力学的性質の相違があり、これらを改善するために自己組織化を目的とする組織工学を応用した人工血管が注目されている。現在、生体吸収性ポリマーや脱細胞血管を加工し生体外で細胞を培養・播種してから使用するものが報告されているが、細胞の培養・播種操作は煩雑かつ感染の危険を伴い、また強度の面で高压系に使用しにくいという欠点がある。

そこで本研究では人工血管に用いる素材および構造を検討し、細胞播種しなくても自己組織化しかつ高压系にも耐えうる強度を保ちつつしなやかになる二重構造の生体分解性ポリマー繊維系とコラーゲンマイクロスポンジからなる新規小口径人工血管の開発を行った。また、動物実験としてHBD犬の頸動脈に新規小口径人工血管(内径4mm)を移植した結果12ヶ月までの良好な開存と、早期にin-situで血管壁を再構築しかつ高压系に耐えうる強度を保ちつつしなやかになることが確認された。

本研究は、組織工学を応用した新規小口径人工血管の有用性が示唆されたという点で意義深く、学位に値すると思う。