



# HOKKAIDO UNIVERSITY

|                     |                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | Studies on Mechanical Properties of In-vivo Tissue Formation and In-situ Adaptation Processes in Regenerative Medicine Based on In-Body Tissue Architecture (iBTA) [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review] |
| Author(s)           | 寺澤, 武                                                                                                                                                                                                                                 |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                                                                                                                                                 |
| Degree Name         | 博士(工学)                                                                                                                                                                                                                                |
| Dissertation Number | 甲第13688号                                                                                                                                                                                                                              |
| Issue Date          | 2019-03-25                                                                                                                                                                                                                            |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/74122">https://hdl.handle.net/2115/74122</a>                                                                                                                                                     |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/</a>                                                                                                                   |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                                                                                                                                       |
| File Information    | Takeshi_Terazawa_abstract.pdf, 論文内容の要旨                                                                                                                                                                                                |



## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（工学）氏名 寺澤 武

### 学 位 論 文 題 名

Studies on mechanical properties of  
in-vivo tissue formation and in-situ adaptation processes in  
regenerative medicine based on in-body tissue architecture (iBTA)  
(生体内組織形成術(iBTA)を基盤とする再生医療における  
組織構築並びに自己化過程の機械的特性に関する研究)

既存の薬物療法や外科的な治療法では根治が困難な難治性疾患に対して、新たな治療法を提供するための技術として再生医療が期待されている。外科領域においては機能不全に陥ったり欠損したりした組織や臓器を、ドナー臓器や人工臓器を用いて代替える移植手術が一般に行われている。これらに代わって、再生医療の基盤となる組織工学技術によって移植用組織体の開発が進められている。既に皮膚や軟骨、血管、心臓弁などとして臨床応用されている。しかし、それらの作製には生体外での一連の細胞操作（細胞の採取、分離、必要に応じて分化、増殖、足場への播種、力学的負荷など適切な条件下での生着化など）が一般的に不可欠である。最近では、バイオ 3D プリンタの発展に伴って、装置内で細胞を立体的に積層させて移植可能な立体組織の構築も可能となっている。

生体の皮下に医療材料として多用されているシリコンやアクリル、ステンレスなどの非吸収性、非分解性の材料を埋め込むと、皮下に多量に存在する線維芽細胞が周囲に集積して材料を包み込むようにコラーゲンが産生される。この生体反応は一般に生体防衛反応の一種としてカプセル化反応として知られており、特に外科医にはよく知られている現象である。生体内組織形成術 (in-Body Tissue Architecture: iBTA) とは、このカプセル化を利用して、自分の移植用の組織体を自分自身の体内成分のみで作ろうとする新発想の再生医療技術である。単に鋳型を皮下に一時的に埋入するだけで目的形状の自己組織体を得ることができる。患者の体内を培養器（バイオリアクター）として用いて、患者自身の皮下だけで全ての工程が完結する。細胞培養の煩わしい手間暇コストが一切かからない。

iBTA によって作製された組織をスキャホールド材として用いる動物実験が既に行われ、移植後数カ月で組織学的な再構築が起こり、対象組織への再生が起こることが実証されている。また、透析患者を対象にした低圧系の人工血管として臨床応用もなされ、医療貢献がなされている。しかし、iBTA で形成された組織の処理方法や形成厚さの限界、物性などに関する機械的特性の解析などの基礎的研究はほとんど報告されていない。また、iBTA 組織の移植後の再生過程、並びに長期経過における機械的特性の適合化に関する研究もほとんどなされていない。iBTA 組織を移植用のスキャホールドとして安心して使用するためには、例えば大動脈弁では大動脈の血圧変動、横隔膜や腹壁では呼吸などに伴う周期的な大きな伸縮変形に耐える強度が

要求される。本研究では、機械的観点から、iBTA 組織の形成能ならびに強度を調べ、実際に動物移植実験を行い、組織再生過程における機械的な再生能を調べ、iBTA 組織の医療応用の可能性の拡大を得ることを目的とした。

本論文は序論及び総括を含む全 4 章から構成される。第 1 章では本研究の序論及び本研究の解析研究手法として用いた機械的計測法について述べた。

第 2 章では iBTA 組織の形成に関する機械的特性を調べた。

第 2 章 1 節では、iBTA 組織の強度に及ぼす処理方法について調べた。10%あるいは 70%のエタノール水溶液に浸漬させたヤギの iBTA 組織に対して、動脈圧拍動に相当する張力を 10Hz で 700,000 回負荷した。いずれの濃度においても強度劣化は起こらなかったが、10%濃度では約 1.8 倍に延伸変形した。iBTA 組織の動脈系での使用には 70%アルコール水溶液で処理する必要性を明らかとした。

第 2 章 2 節では iBTA で形成できる組織の厚さとその強度の関係について調べた。iBTA 組織作製の鋳型の内部空間の厚さを 1~4 mm に変化させても、ウシにおいて均質な iBTA 組織が形成された。内部空間に応じて組織の厚みが変化し、最大 3mm が得られた。破断強度は組織厚さとともに線形に増加した。最大強度はウシ心膜に相当した。鋳型の設計によって強度の高い厚い iBTA 組織の作製を可能とした。

第 2 章 3 節では大動脈弁再建術(尾崎法)のための弁膜への応用に向けて、ヤギを用いて薄い膜状 iBTA 組織を作製し、その強度を調べた。鋳型のスリット形状を工夫することで、iBTA 組織の強度の等方性を得た。膜厚約 0.2 mm の iBTA 組織の強度は、尾崎法で用いられているグルタルアルデヒド処理したヒト心膜に相当することを明らかとし、大動脈弁尖材料として臨床応用できる強度を有することを示した。現在ヤギを用いた尾崎法による移植実験が進められている。

第 3 章では iBTA 組織の動物移植後の機械的特性の変化について述べた。

第 3 章 1 節では横隔膜を移植対象組織とし、急性期での経過観察を行った。ビーグル犬の横隔膜欠損モデルに iBTA 組織で修復を行い、1 ヶ月及び 3 ヶ月後の機械的特性の変化を調べた。移植前の iBTA 組織は横隔膜組織とほぼ同じ厚さであったが、強度は低かった。しかし、移植 1 ヶ月で材料物性を維持したままで厚さを増加することで強度が同等となった。iBTA 組織は移植後に柔軟性を維持しながら強度的な再生能を有することを明らかとした。

第 3 章 2 節では腹壁を移植対象組織とし、慢性期での経過観察を行った。ビーグル犬の腹壁欠損モデルに iBTA 組織で修復を行い、1 年後の機械的特性変化を調べた。組織の厚さは移植前の約 5 倍に増加し、生体腹壁組織の 70%に達し、厚みとともに強度は腹壁より高くなった。移植前の iBTA 組織は腹壁組織に比べて実用ひずみ域での弾性が高かったが、移植後には腹壁組織と同等になった。iBTA 組織は強度的な再生と柔軟化を有することを明らかとした。

iBTA 組織は作製段階において、厚さの制御並びに強度の調整が可能であることを示し、さらに移植後の自己化過程において、移植部位に応じた機械的特性へと適合化することを明らかとした。iBTA 組織は組織学的に加えて機械的にも組織再生の足場として有用であると結論づけられた。