



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on the Effects of Chemical Treatments of In-Body-Formed Collagenous Tissue Tubes on Vascular Implantation Performance [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	古越, 真耶
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第14919号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85429
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	FURUKOSHI_Maya_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 古越 真耶

学位論文題名

Studies on the Effects of Chemical Treatments of in-Body-Formed Collagenous Tissue Tubes on Vascular Implantation Performance

(体内形成コラーゲン組織管の化学処理が血管移植性能に及ぼす効果に関する研究)

人工血管とは、病的な状態となった生体血管自体を取り替える、迂回路を作製するために生体血管同士をバイパスさせて正常な血行動態を維持または回復させる目的で使用される。あるいは、血液透析時に、大量の血液を生体から取り出して透析回路に回し、浄化した血液を再び戻すために本来は存在しない動脈-静脈間を介在させるアクセス血管として用いられることもある。今日、最も多く使用されている人工血管はポリエステル製(Dacron)または拡張性ポリテトラフルオロエチレン(ePTFE)製のものが主流である。人工血管は、直線の筒状ばかりではなく、目的や使用部位に応じて曲線状、あるいは複数の分岐が形状として必要となる場合がある。人工血管が備えるべき条件として、生体適合性が良く、抗血栓性、感染に抵抗性であること、耐久性があることに加え、取扱いの良さや入手が容易であることなどがあげられる。近年使用されている人工血管の性能の向上により、頻繁に用いられているが、一方で人工物である以上、感染の発生や生体に対する異物反応の惹起は未だ使用の際の問題点として懸念されている。人工血管が変わって組織工学技術による生体材料由来の代用血管の開発により、先にあげた問題点への克服を可能にしようとする動きが近年世界中でみられる。

本研究で用いる生体コラーゲンを主な構成成分とするバイオチューブは組織工学技術のうちの一つである生体内組織形成術 (in-Body Tissue Architecture: iBTA) によって作製される代用血管である。作製方法は非常に簡便で、生体の皮下にシリコンやステンレスなどの生体に無毒な材料で作られた鋳型を埋め込むと、皮下に存在する線維芽細胞が鋳型周囲に集積してコラーゲンを産生する。2ヶ月程度皮下に埋め込んでおくと、完全に鋳型を包み込みコラーゲン組織の集合体を形成する。その後鋳型を生体から取り出し、鋳型から組織体を取り外して得られたものがバイオチューブである。多くの組織工学技術では生体から採取した組織を元に細胞培養し、煩雑な生体外操作が必要であるのに対し、iBTA では生体内で全ての工程が完結するため、手間、時間、コストがかからない。

バイオチューブは、これまでラットやウサギなどの小型動物に対し、内径が2mm、長さは3cm程度のバイオチューブを頸動脈間や腹部大動脈間に移植し、動脈圧に耐えて長期の開存が可能であることを実証してきた。しかし、代用血管として使用するにはより長く、

あるいは直線状だけではない形状での使用が必要となる。また、動脈間への移植だけではなく、先に例を示した血液透析時には動脈—静脈間の異なる血管抵抗間への移植が必要となる。このような条件または環境下へのバイオチューブの移植性能については未だ研究が行われていない。

本論文は、序章および総括を含む全4章から構成される。第1章では本研究における背景として人工血管の現状および本研究で用いたバイオチューブの紹介とこれまでの開発に関する経緯を述べ、最後に本研究でバイオチューブに用いた化学処理法について述べた。

第2章では、バイオチューブの形状に焦点を当てて述べた。バイオチューブの元となる鋳型は直線状あるいは螺旋状の鋳型が用いられるが、それぞれの鋳型から形成されたばかりのバイオチューブを、例えば直線状のものを曲線状にしようとするときキックが生じてしまう。しかし、元の形状から別の所望の形状を模した心棒をバイオチューブに挿入してから70%エタノール溶液に浸漬すると、エタノールの脱水作用によりバイオチューブの構造から水分が抜けてエタノールに置き換わり疎水相互作用が生じる。この時、心棒の形状を基にしてコラーゲン線維の凝集が生じることで内腔を一定に保ったまま心棒と同じ形状に形状記憶が施される。この作用により螺旋状に形成されたバイオチューブを直線状の心棒を挿入して25cm長の直線状、あるいはU字状や螺旋状の強い曲線を持つように形状記憶させたバイオチューブを動脈間、あるいは動脈—静脈間にそれぞれ移植をすると、1ヶ月の短期間の観察であるものの移植時の形状を保ったまま開存した。バイオチューブの形状は、鋳型の形状だけではなく、組織体として一度形成された後にもエタノール処理によって更に形状を変えることが可能であることを示した。

第3章では、バイオチューブの動脈—静脈間への移植性能について述べた。この環境下での移植は動脈から血管抵抗の低い静脈へと血流が直接流入することで、血流過多あるいは乱流の発生が生じることにより血管形状の瘤形成や血栓形成あるいは内膜肥厚が生じやすく、血管不全を起こしやすい。エタノール処理のみによるバイオチューブをビーグル犬頸動脈—頸静脈間に移植すると1ヶ月を経過するとバイオチューブに狭窄が生じた。そこで、コラーゲン線維間を架橋させることにより組織体の強固な形状固定が可能であるグルタルアルデヒドを0.6%の低濃度でバイオチューブ内腔側のみに2分間添加する処理を移植前に加えると、形状を保持したまま6ヶ月間の開存維持が可能であった。

本研究において、エタノール処理によってバイオチューブの形状を一度形成された形状から更に目的に合わせて変えることが可能であることを示した。さらに動脈—静脈間の移植においてエタノール処理のみでは形状変化が生じやすい場合には、グルタルアルデヒドの添加を加えることで長期の開存が可能であることを示した。エタノール処理によって目的の用途に合わせた形状にバイオチューブの形状を記憶させ、形状固定の強化が必要な場合にはグルタルアルデヒドの添加を追加するといった移植前の化学処理法の使用はバイオチューブが代用血管として長期の開存を維持するために有用であり、移植性能の向上につながる結果となった。