



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_review.pdf, 審査の要旨 |



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（工学） 氏名 古越 真耶

審査担当者 主査 教授 渡慶次 学
副査 特任教授 高木 睦
副査 教授 村上 洋太
副査 助教 藤原 政司
副査 代表取締役 中山 泰秀 (バイオチューブ株式会社)

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)

近年、日本を含む先進国において人々の寿命が長期化する一方、様々な病気に対する新たな治療法の開発が必要である。血管外科治療では、病的となった生体血管の代わりとなる、あるいは新たな血行路の設置を目的とした代用血管の必要性が年々増加している。または、血液透析時に患者と透析器をつなぐアクセス血管としての代用血管の使用頻度も増加している。今日、代用結果としてはポリエステル (Dacron) や拡張性ポリテトラフルオロエチレン (ePTFE) といった人工素材製代用血管 (人工血管) が多く治療に用いられている。代用血管に要求される条件として、生体適合性が良く、抗血栓性や感染に抵抗性であること、開存性が良いことがあげられる。近年使用されている人工血管の性能は向上しているが、人工物を体内に用いると、感染の発生や生体に対する異物反応の惹起は未だ移植後に起こる問題点である。特に、使用する人工血管の径が 6mm 以下の細いものほど血栓形成や人工血管に対して起こる生体反応からの組織の増生などのわずかな変化でも開存性の低下に繋がっており、未だ優れた代用血管が存在しない。人工血管に替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これらの問題点への克服をしようと近年注目されている。

本論文で中心となる代用血管バイオチューブは生体内組織形成術 (in-Body Tissue Architecture: iBTA) と呼ばれる組織工学技術によって形成される体内形成コラーゲンを主体として構成される管状の組織体である。多くの組織工学技術では生体から採取した細胞や組織を細胞培養など煩雑な生体外操作が必要であるが、iBTA はバイオチューブの形状の基となる鋳型を生体皮下に埋め込み、この間に体内で起こる生体外マテリアルに対するカプセル化反応を利用して体内で組織体を作製させるため、生体外操作を行う必要がない。これまでバイオチューブの開発研究においてラットやウサギの小型動物を用いて内径が 2 mm、長さは 2-3 cm 程度の小径のバイオチューブを直線状の形状のまま血管移植し、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、実際の治療に用いる代用

血管ではより長く、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なく、血液透析に用いる際には動脈-静脈間の異なる血管抵抗間での血管移植にも使用が可能である必要がある。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4章からなり、バイオチューブを実際の治療に用いる移植方法および形状での血管移植性能について調べられた。

第1章では研究背景として現行の治療で用いる人工血管の抱える問題点とバイオチューブの開発におけるこれまでの研究について紹介し、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ている。

続く第2章ではバイオチューブを元の形状から異なる形状へと移植前にエタノール浸漬処理によって変形させ、曲線状にしたものを動脈-静脈間へ、直線状にしたものを動脈間へ血管移植し生体内での形状記憶性を評価した。本章では短期間評価という制限はあるが、移植前に変形させたバイオチューブ形状は血管移植後も保持する可能性を示し、この結果はバイオチューブ作製において形状やサイズの限界を打開できることを示している。

第3章では血液透析を想定したアクセス血管として動脈-静脈間におけるバイオチューブ体内移植性能について述べている。本来生体に存在しない動脈と静脈間の血管吻合では、現行の治療法においても短期のうちに血栓形成や代用血管内の内膜肥厚による血管不全を起こしやすい。バイオチューブにおいてはエタノール処理のみでは短期のうちに狭窄などの変形がみられた結果から、変形を抑制するために形状固定を強固にするために低濃度のグルタルアルデヒドによるバイオチューブを構成するコラーゲン線維間の架橋を施した。その結果、6ヶ月間の移植観察期間中にバイオチューブの形状変化は見られず長期の開存の維持に期待できることを示している。

4章では本論文の総括を述べている。バイオチューブはエタノール処理によって作製時のから用途に合わせた異なる形状に変化させて血管移植に用いることが可能であること、またエタノール処理のみでは形状維持が困難な動脈-静脈間移植ではグルタルアルデヒド添加によって変形を抑制し長期の開存を可能とすることを示した。

これを要するに、著者は、バイオチューブの血管移植に対し、実際の代用血管を用いた治療を想定した生体環境のもと、化学処理を併用することで移植性能の向上につながり、体内での長期開存の可能性を示した。この結果は、未だ多くの課題を抱える血管移植治療に対し組織工学技術の医療への貢献の一端につながることが期待される。

よって著者は、北海道大学博士（工学）の学位を授与される資格あるものと認める。