

組織工学による経時的にリモデリングして血管壁が  
再構築する人工血管と組織再生の過程

(課題番号 14580833)

平成14, 15年度科学研究費補助金 (基盤研究C)  
研究成果報告書



平成16年3月

研究代表者 富澤 康子

(東京女子医科大学心臓血管外科学講座 助手)



組織工学による経時的にリモデリングして血管壁が  
再構築する人工血管と組織再生の過程

(課題番号 14580833)

平成14, 15年度科学研究費補助金 (基盤研究C)  
研究成果報告書

平成16年3月

研究代表者 富澤康子

(東京女子医科大学心臓血管外科学講座 助手)

## 目次

はしがき .....	1
1. 研究課題名・研究組織・研究経費・研究発表 .....	3
2. 研究成果	
1. この度の研究計画及び成果の概要 .....	7
2. 血管新生の速度；創傷治癒において血管新生を促進する条件 .....	1 1
3. コラーゲン製止血材の生体顕微鏡による評価；組織親和性及び吸収性 .....	1 9
4. Macroscopic sequential pictures of angiogenesis in a rabbit ear chamber .....	2 9
5. エポキシ処理異種動脈血管における血管壁再構築 .....	3 5
3. 参考論文	
1. 人工血管-この1年の進歩 .....	3 9
2. EPTFE人工血管に発生するseroma対策 .....	5 1
3. Benefit of bilateral over single internal mammary artery grafts for multiple coronary artery bypass grafting .....	6 9
4. Coronary artery bypass with only in situ bilateral internal thoracic arteries and right gastroepiploic artery .....	7 7
5. An experimental study of self-expanding ureteric metallic stents: macroscopic and microscopic changes in the canine ureter .....	8 3
6. Reconstruction of left ventricle in patient with cardiac hemangioma at apex .....	9 5
7. Acute occlusion of coronary artery bypass graft with nonionic contrast medium .....	1 0 5
8. 医師が患者になったときの冠動脈バイパス術；遠隔成績 .....	1 0 9

## はしがき

東京女子医科大学心臓血管外科学 富澤康子

Alexis Carrel 博士(1873-1944)はフランス・リヨン生まれで、1901 年ころから実験外科をはじめたが、組織培養、組織移植、血管縫合、代用血管の開発などに力を注いだ。本研究期間中にリヨン市市立病院(Hotel-Dieu)の博物館を訪れる機会を得た。Carrel 博士はノーベル賞を受賞するくらいの偉大な人であるから、さぞかし彼の業績の展示にも力をいれているであろうと期待して訪問したが、市立病院の歴史は長く、Carrel 博士は若い時を短く過ごしたせいか他の偉大な病院関係者に混じって、その他大勢の中に彼の顔のメダルしか見つけられなかった。

リヨンは絹織物をはじめとした紡績業が盛んであり、旧市街の町並みが美しいことで有名である。Carrel 博士は刺繍師ラルディエ夫人について学び、またレース細工の女工から凹凸のない直針とワセリンを塗ってなめらかにした糸を用いることを学んだ。血管を縫合するのに使用したレース糸の手がかりを探しに織物歴史博物館(Musee Historique des Tissue)に行った。各国の織物の展示のスケールはすばらしく、機織り機まで飾ってあったが、残念なことに単なる直針の刺繍針についての資料は見あたらなかった。ナイロンが血管吻合に使われる前は撚った絹糸を使用していたが、絹糸を用いた織物は豊富であった。

本研究では血管壁が再構築する人工血管の組織工学的デザインを考える機会を与えられたが、現在の組織工学は 100 年前の Carrel 博士の生きていた時代の組織移植が少し進歩しただけのように思う。治癒不全の患者において、組織工学を用いることにより治癒を促進できる可能性が示唆されている。さらに研究を進めたい。

1. 研究課題名：研究組織・研究経費・研究発表

【研究課題名】

組織工学による経時的にリモデリングして血管壁が再構築する人工血管と  
組織再生の過程

研究課題番号 14580833

【研究組織】

研究代表者 富澤康子（東京女子医科大学心臓血管外科助手）

【研究経費】

平成 14 年度 2,300 千円

平成 15 年度 1,400 千円

計 3,700 千円

【研究発表】

学会誌

1. 富澤康子、小森万希子、高田勝美、西田博、遠藤真弘、黒澤博身：コラーゲン製止血材の生体顕微鏡による評価；組織親和性及び吸収性、日心血外会誌、32:17-22, 2003
2. Tomizawa Y. Vascular grafts: basic research and clinical applications. In: Tura A, ed. Vascular grafts: Experiment and modelling. in Vol. 34. International Series on Advances in fluid mechanics. Southampton: WIT press, 2003:1-39.
3. 富澤康子、遠藤真弘、西田博、小柳仁：左室瘤の外科治療後の遠隔成績、胸部外科、56:528-531, 2003
4. 鈴木豊、富澤康子、小森万希子、高田勝美：血管新生過程の観察、-ND フィルターの利用による観察域の拡大-、呼と循、51:507-510, 2003
5. Endo M, Tomizawa Y, Nishida H, Aomi S, Nakazawa M, Tsurumi Y, Kawana M, Kasanuki H: Angiographic findings and surgical treatments of coronary artery involvement in Takayasu arteritis, J Thorac Cardiovasc Surg, 2003; 125: 570-7
6. Takada K, Komori M, Notoya A, Tomizawa Y, Ozaki M. Effect of ulinastatin on microcirculation during excessive hemorrhage using fluid therapy. In Vivo 2003; 17:129-35.
7. Komori M, Takada K, Tomizawa Y, Uezono S, Ozaki M. Urinary trypsin inhibitor improves peripheral microcirculation and bronchospasm associated with systemic anaphylaxis in rabbits in vivo. Shock 2003; 20:189-94.
8. Uchikawa S, Aomi S, Kawai A, et al. Left ventricular mass index reduction early after an isolated aortic valve replacement with St. Jude Medical 19A-HP. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 51:361-7.
9. Endo M, Tomizawa Y, Nishida H. Bilateral versus unilateral internal mammary revascularization in patients with diabetes. Circulation 2003; 108:1343-9.
10. 富澤康子：麻酔科医に役に立つ人工血管の知識、臨床麻酔、27(5):807-812, 2003
11. 遠藤真弘、富澤康子：CABG のスタンダード、先端外科医療の最前線、医学のあゆみ、205:678-682, 2003
12. 遠藤真弘、富澤康子、西田博：血管新生療法（レーザー心筋血行再建術）、IV. 血管新生・再建療法、冠動脈の臨床(上)-21 世紀の診断治療体系、日本臨床、61(増刊)：704-706, 2003

13. 遠藤真弘、富澤康子、西田博、黒澤博身：冠血行再建術；適応、術式の選択、遠隔成績、Ⅷ.狭心症の臨床、冠動脈の臨床(下)-21世紀の診断治療体系、日本臨床、61(増刊)：105-117、2003
14. 遠藤真弘、青見茂之、富澤康子、内川伸、木原信一郎、山崎健二、西田博、黒澤博身：冠状動脈疾患を有する腹部大動脈瘤の手術戦略-一期的か二期的か、off-pump か on-pump かの選択、胸部外科、56:619-625、2003
15. 富澤康子、遠藤真弘、木原信一郎、斎藤聡、石戸谷浩、山崎健二、青見茂之、西田博、黒澤博身：再冠状動脈再建術-on-pump と off-pump の比較・検討、胸部外科、56:221-226、2003
16. 富澤康子：最近話題の人工血管、心臓血管麻酔学会雑誌、7:3-6、2003
17. 西田博、富澤康子、遠藤真弘、黒澤博身、吉田悦子、大橋靖雄：心臓血管外科の医療経済、心臓血管外科(5)、Cardiovascular Med-Surg 5:317-330、2003
18. 富澤康子：2.心電図 [85歳の心電図]、岩手県85歳追跡調査、p.82-87、2003年、財団法人8020推進財団、社団法人岩手県歯科医師会、岩手県、岩手医科大学、8020報告書、2003
19. 富澤康子：人工血管、医療材料・医療機器の安全性と生体適合性、新材料・新素材シリーズ、土屋利江編集、シーエムシー出版、2003、p.118-122
20. 内川伸、木原信一郎、上部一彦、山崎健二、富澤康子、川合明彦、青見茂之、西田博、遠藤真弘、小柳仁：下壁梗塞による中隔解離瘤の経験、胸部外科、55:135-139、2002
21. 西田博、黒澤博身、佐藤渉、富岡秀行、盆小原幸宏、野々山真樹、山崎健二、富澤康子、川合明彦、青見茂之、遠藤真弘：Conventional CABGの再評価；安全で質の高いcomplete arterial graftingと虚血性心筋症に対する意義について、脈管学、42:425-432、2002
22. Tomizawa Y, Suzuki Y, Miyama A, Komori M, Takada K, Nishida H, Endo M. Macroscopic sequential pictures of angiogenesis in a rabbit ear chamber. J Invest Surg. 15:269-74. 2002
23. Tomizawa Y, Endo M, Nishida H, Koyanagi H. Acute occlusion of coronary artery bypass graft with nonionic contrast medium. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg. 2002;50:181-3.
24. Endo M, Nishida H, Chikazawa G, Tomizawa Y. Aortic valve replacement in the calcified small aortic root by hemitranslocation of the valve. Artif Organs. 2002;26:483-6.
25. 富澤康子、小森万希子、高田勝美、西田博、遠藤真弘、黒澤博身：血管新生の速度；創傷治癒において血管新生を促進する条件、冠疾患誌、8:38-40、2002
26. 内川伸、西田博、遠藤真弘、近澤元太、小澤英樹、山崎健二、川合明彦、富澤康子、青見茂之、小柳仁：In situ 両側内胸動脈と橈骨動脈を用いた all arterial graft 冠状動脈バイパス術の検討、胸部外科、55:1006-1010、2002
27. 芝田高志、富澤康子：超高分解能 X 線断層撮影法による動脈硬化症に於けるヒドロキシアパタイト結晶の3次元的成長形態に関する研究、p37-41、(財)日本心臓血圧研究振興会、平成13年度研究業績集
28. 西田博、黒澤博身、富澤康子、遠藤真弘、古堅あずさ、石塚尚子、笠貫宏：【透析患者の心不全】透析患者に見られる弁疾患、透析患者の合併症とその対策、11号29-35、2002

29. 西田博、黒澤博身、佐藤渉、富岡秀行、盆子原幸宏、野々山真樹、山崎健二、富澤康子、川合明彦、青見茂之、遠藤真弘：21世紀の冠動脈疾患の治療戦略 Conventional CABG の再評価 安全で質の高い complete arterial grafting と虚血性心筋症に対する意義について、脈管学、42:425-432, 2002
30. Nishino S, Goya N, Ishikawa N, Tomizawa Y, Toma H. An experimental study of self-expanding ureteric metallic stents: macroscopic and microscopic changes in the canine ureter. *BJU Int.* 2002;90:730-5.
31. Komori M, Takada K, Tomizawa Y, Ozaki M: Effects of ulinastatin on microcirculation under systemic anaphylaxis, *Microcirculation annual*, 18:47-48, 2002

## この度の研究計画及び成果の概要

東京女子医科大学心臓血管外科 富澤康子

### はじめに

ここでは本研究の全貌の大まかな理解のために、研究計画および成果のエッセンスを簡単に説明する。同時にこの研究を始めるにあたっての背景、社会的意義や位置づけについても明らかにしておきたい。そうすることによって、この研究の意義および成果の意味を浮き彫りにすることができ、また、この研究により導かれた論文、さらに我々の参考論文を読むに際して、一層深い理解が得られると思われる。

### 研究の背景および目的

人工物を縫合しての血管置換実験が成功して以来、単純な管状の導管が人工血管として臨床使用されるようになった。ここ数年、組織工学技術の導入により『細胞、サイトカイン、細胞外マトリックス』のすべてあるいは一部を用いた新しい方法で『生体に優しい人工血管』が開発されてきた。組織工学で作られた人工血管は理想に近く、大きな期待と共に臨床応用が始まった。培養実験では安全性が確認されたが、植え込み後の経時的なリモデリングによる人工血管壁の再構築、遠隔期の耐久性、安全性、抗血栓性、成長性等は未知である。また、組織工学を用いた人工血管の血管壁再構築過程、細胞の形質変換、細胞外マトリックスの吸収・再生過程、安全性、耐久性等の研究が、*in vivo* 実験あるいは臨床における非侵襲的評価、外科標本等で評価されるべきにもかかわらず、ほとんど行われていないのが現状である。人工血管壁再構築過程の詳細な評価が行われれば、遠隔期の成績をさらに向上させることができると考えた。

本研究の目的は血管組織工学的技法により『細胞、細胞外マトリックス、サイトカイン』を用いて作成する人工血管の、植え込み後に経時的に宿主の影響を受けリモデリングして壁を再

構築する人工血管の組織再生の過程を評価し、得られた結果を今後の生体適合性に優れた人工血管の設計に役立てることである。本研究では、特に、壁を構成する材料と刺激を含む物理的条件の特徴を生かし、血管リモデリング時の病理形態学、循環動態に基づいた生理学的機能解析、さらに細胞工学を含む分子生物学的に評価することを試みようとした。この研究は、将来の『生体適合性の良好な機能を持つ人工血管』への発展を目指し、高機能化への基礎ともなりえ、血管の置換外科治療の進歩に大いに貢献するものであると考えた。

### 学術的な特色、独創的な点及び予想される結果と意義

①『細胞、細胞外マトリックス、サイトカイン』を利用し、体内で速やかにリモデリングし、治癒するデザインハイブリッド人工血管、②人工血管壁が植え込み前に Bioreactor により、あるいは植え込み後早期に自然に三層に再構築する、③血行力学的応力(wall shear stress & normal stress)により自然に平滑筋細胞が配列する、④遠隔期に動脈位で瘤にならない安全な構造を求めため、基礎構築に非吸収性マトリックスを使用、⑤素材にコンプライアンスがなくても条件を整えると植え込み後、壁に弾性線維が形成されるデザインを求めた。

現在、生分解性ポリマーを用いた人工血管が主流になりつつあるが、遠隔期の安全性を考え、以前のタイプの人工血管のデザインにもう戻り、物理的な刺激を利用し、細胞および細胞外マトリックスを含めた血管壁のリモデリングを評価する。細胞を含む組織移植したハイブリッド人工血管を植え込み前に conditioning を加えるアプローチはいずれも設計概念、材料設計及び成形加工技術において独創的である。

本研究は再生医療に属し、この課題を克服



することは、これまでの研究成果から考えて、困難ではない。これまで外科的血行再建術の手術適応にならなかった虚血あるいは阻血患者の手術治療成績を大いに向上させ、高額な薬剤や補助循環手段の使用の減少、人的支援の削減、入院期間の短縮により、国家予算の多大な割合を占める医療費の軽減に大きく貢献でき、社会的意義は大きいと考える。すでに内因性サイトカイン活性型人工血管の一部は先天性心疾患患者の肺動脈、および動脈硬化性下肢閉塞症患者のバイパスグラフトとして実用化されており、後者に関しては遠隔成績も報告されており、重篤な合併症・副作用は考えにくい。

### 国内外の関連する研究の中での当該研究の位置づけ

Alexis Carrel (1873-1944)は移植の基礎を1900年はじめに築いた。人工物を血管として縫合による植え込みは1952年のVoorheesの成功例が最初である。さらに1979年Bellは組織工学技術を用い三層構造の人工血管のモデルを作成した。Noishikiは1990年に人工血管の治癒不全を改善するのを目的に人工血管壁に細胞、細胞外マトリックスを含む細切した自己組織を移植した。さらにTomizawaは1996年に組織移植を行った人工血管壁の治癒を促進しているのがbFGFを含む内因性サイトカインであることを示した。Shin'okaは2001年に患者の自己細胞を高分子ポリマー上で培養し、肺動脈とした。この分野での日本の研究者の成果はすばらし。再生医療は主に*in vitro*の細胞および細胞外マトリックス分野で進歩してきた。しかし、組織工学で作成した人工血管の生体適合性と遠隔期の安全性を考えた場合、血管のリモデリングにおいては、恒常性を保つための物理的刺激、液性因子、接着分子などの様々な因子とによる影響の詳細な解明が望まれており、我々の研究から興味ある知見が得られるものと思われた。

### 本研究の着想に至った経緯

Bell Eらの用いたデザインは組織工学による三層構造の培養人工血管はヒトの細胞およ

び細胞外マトリックスを用いて作成するものであるが、培養のための労力、培養液の値段、および時間を考えるとcost-effectiveであるかは疑問であった。患者から採取した細胞のみを用いるよりも、細胞と細胞外マトリックスの混合物である『組織』を利用した方が有利であると考え

る。L'Heureux Nらの作成した『三層構造を持つ培養人工血管』は2000mmHgといった冠動脈に匹敵する破裂強度を有していると報告されているが、これは植え込み前の値であって、宿主に植え込まれた後の安全性は評価されていない。いくら宿主由来の細胞を用いたとしても、壁内の細胞の代謝、宿主の酵素を含む液性因子、マクロファージなどの細胞による植え込み後の影響を考慮しなければならない。また、壁を栄養する血管は植え込み時には存在しない/形成されていない/作成されていないため、外膜側からの毛細血管の侵入が十分に起こるまでは代謝が不良な時間を経過する。細胞と細胞外マトリックスの混合物である組織を利用した場合、組織内の毛細血管も一緒に用いられるため有利であると考え

る。組織と細胞外マトリックスの混合物を『自己結合組織管』とか『細切自己組織片播種型人工血管』の形態で用いる場合、植え込み時の内面の高い血栓性が問題になった。これらの『管』とか『人工血管』には組織内に毛細血管が存在する。回路内のpHを調節し、Bioreactorで物理的な刺激、化学的な刺激を加えることによりこれらの導管壁内に存在する内皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞の住み分けがおり、内腔面に内皮細胞、平滑筋細胞がその下、線維芽細胞が最外層に位置するようになることを期待している。NiklasonはBioreactorでのconditioningには8週間かかったと報告しているが、細胞のおかれている環境を考えるとそれより短期間でconditionが進行するであろう。細切自己組織片播種型人工血管では*in vivo study*において5日目には内腔面に上昇してくる管腔形成が観察された。植え込み時に内面が完全に内皮細胞に被覆されていれば冠動脈位への使用も可能になると考えた。

過去において『培養型人工血管』が破裂したが、高血圧にさらされた場合には瘤形成および破裂が危惧される。そのため、外側に非吸収性のマトリックスは患者が生存している間は必要である。Shin'oka は生分解性ポリマーに患者自身の細胞を播種し、培養した後に植え込む方法を開発した。この方法は生体適合性に優れていると言われている。しかし、宿主の体血圧にさらされる血管では、天然素材を使用しても加齢に伴い瘤化、石灰化を起し、人工血管にて置換する必要性は否定できない。静脈側、肺動脈位でも圧以外の侵襲が加わることは十分考えられるため、安全策をとらねばならないと考えた。

以上より、細胞のみを培養するより、細胞外マトリックスを含めた方が有利であることが示唆され、過去から研究されてきた自己結合組織管と、以前から研究してきた細切自己組織片播種型人工血管の良さをみなおし、Bioreactorでの conditioning を取り入れ条件を整えることにより、血管リモデリングに良い影響を与えられると考えた。

## 研究計画

平成 14, 15 年度の 2 年間での研究を計画した。

- ①血管形成の観察: Rabbit ear chamber (REC) モデル(家兎)における血管芽(sprout)の形成、その後の血管リモデリング、静脈から動脈の分化の観察。線維芽細胞、マクロファージの遊走の観察も重要である。
- ②人工血管の設計・作成: 細胞・サイトカイン・細胞外マトリックスの組み合わせ
  - 1.材料の選択:(血管[静脈]、組織[皮下結合組織、骨髄組織、小腸の粘膜下組織]、細胞[細胞単種、混合細胞の一括播種])
  - 2.利用方法:組織片播種、結合組織管、脱細胞管の形
  - 3.基礎構築の選択:非吸収性、吸収性、半吸収性。非吸収性は布製人工血管、布製メッシュ。吸収性にアテロコラーゲン等の生体材料を用いるが、合成高分子ポリマーは用いない。

4.細胞外マトリックスを採用する場合:細切して用いる(自己組織、脱細胞管、血管、尿管、腸管粘膜下組織)、または巻き付ける(線維状のアテロコラーゲン)。実験動物の皮下で作成した結合組織管は加工しない。

- 5.播種条件:操作前、術前、術中
- 6.細胞/組織培養: *in vivo* 培養(-)または培養(+), *ex vivo* 培養(-)または培養(+), または一部培養(+)
- 7.サイズ:雑種成犬およびラットでは腹部大動脈用のサイズ、導管として植えないものはサイズを考慮しなくて良い。

③細胞/組織を組み込んだ人工血管へのBioreactorによる拍動性conditioning: Bioreactor の回路に清潔下に②で作成した人工血管を組み込み培養液を拍動性に、繰り返し循環させる。期間は 1 日から 4 週間まで期間を決めて評価する。

④Progenitor endothelial cellの評価: I) マウスの自己皮下結合組織を細切し、porosity 3000 の布製人工血管に播種し、II) ePTFE 人工血管(fibril length:90. m)にマウスの骨髄組織を Noshiki Y (Nat Med, 2:90, 1996)の方法で播種したもの、2 種を皮下に植える。試料を採取し CD34 の検出を行う。細切組織片播種型人工血管では 5 日目に幼弱な円形の内皮細胞が検出されており、骨髄を播種した人工血管では 3 日目に抗 bFGF 抗体で免疫組織学的に陽性に染色されている。

⑤産生されたサイトカインの評価: i)人工血管壁から内側へあるいは外側へ④にて産生される内因性サイトカインを ELISA 法で測定、ii)免疫組織学的に bFGF、TGF、PDGF を含むサイトカイン類を染色する。

⑥血管リモデリングに参加した細胞の組織学的評価:人工血管壁の平滑筋細胞の種類、並び方および形成された弾性線維の配列(短軸方向 or 長軸方向?)

⑦血管壁の酸素分圧測定: oxygen microelectrode を用いて *in vivo* で植えた人工血管の 1hr、1 日、4 日、7 日、2 週間、1 ヶ月後の壁内の酸素分圧を測定する。内

腔からの距離と植え込み期間によって、i.周囲を剥離した宿主の血管、ii.結合組織管(fresh; non-fixed)、iii.結合組織管(fixed)、iv. 細切皮下結合組織播種型人工血管 Bioreactor 処理後、v.結合組織管(fresh; non-fixed) Bioreactor 処理後

- ⑧ Nitric Oxide 検出: in vivo 実験後の人工血管壁の組織切片を作成し、組織切片中の NO を Diaminofluorescein-2 を用いて検出する。

## 研究成果と参考論文

この報告書の研究成果としてまとめた『血管新生の速度；創傷治癒において血管新生を促進する条件』は細胞外環境を整えることにより血管新生を促進することが、可能となり、新生血管の形成速度を測定した。コラーゲンは細胞親和性に優れていることが知られているが、市販のコラーゲン製品にも優劣があることを『コラーゲン製止血材の生体顕微鏡による評価；組織親和性及および吸収性』で示した。血管新生速度を測定するために用いた家兎モデルの撮影方法を工夫し『Macroscopic sequential pictures of angiogenesis in a rabbit ear chamber』を述べた。代用血管壁が再構築することを観察し『エポキシ処理異種動脈血管における血管壁再構築』という形でまとめた。

参考論文としては臨床家として、研究者としての考えを示せるものを引用するよう務めた。人工血管に関しては『人工血管-この1年の進歩』および『EPTFE 人工血管に発生する seroma 対策』、虚血性心疾患に対する外科治療に関しては『Benefit of bilateral over single internal mammary artery grafts for multiple coronary artery bypass grafting』および『Coronary artery bypass with only in situ bilateral internal thoracic arteries and right gastroepiploic artery』、上皮の再生を観察し『An experimental study of self-expanding ureteric metallic stents: macroscopic and microscopic changes in the canine ureter』を述べた。現在の臨床で何が問題であるかを

『Reconstruction of left ventricle in patient with cardiac hemangioma at apex』、『Acute occlusion of coronary artery bypass graft with nonionic contrast medium』および『医師が患者になったときの冠動脈バイパス術；遠隔成績』で示し、我々が日常的に遭遇する心臓外科領域、高度医療を必要とする人工臓器領域の症例の治療法について考察した。

## まとめ

この度は『組織工学による経時的にリモデリングして血管壁が再構築する人工血管と組織再生の過程』の研究を行ったが未だ解明されていない部分は多数あり、さらに研究を進めていきたい。

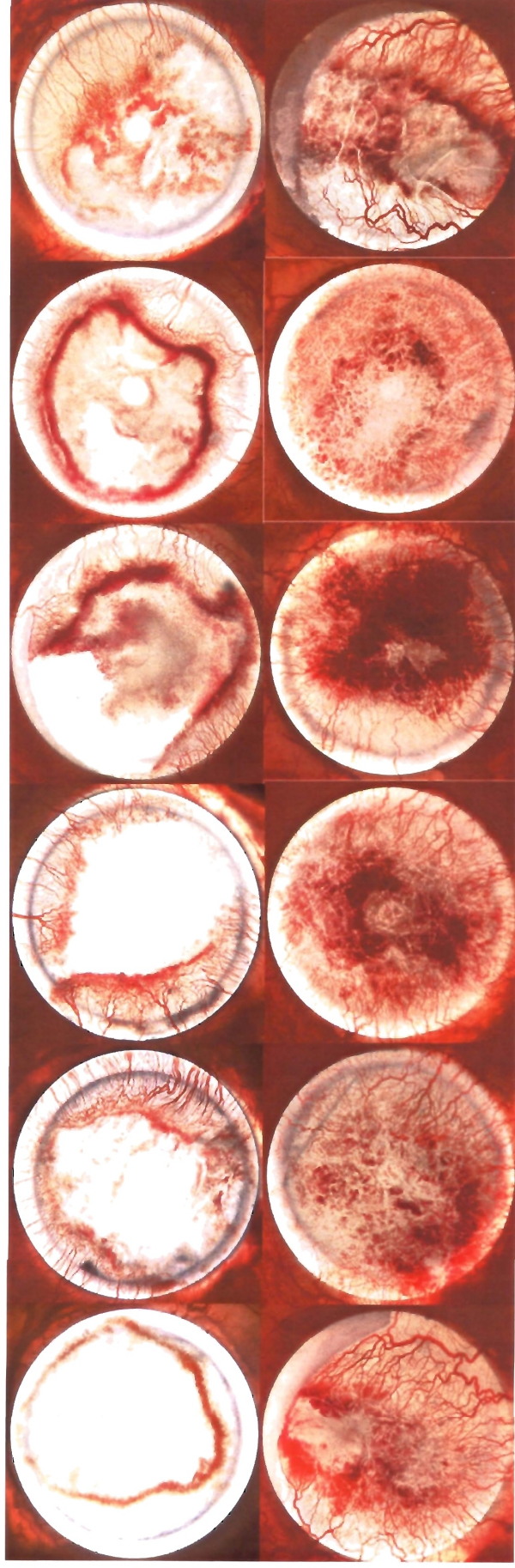
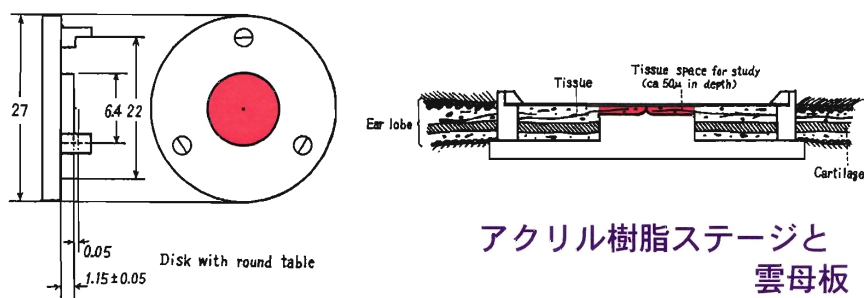


図1 RECのマクロ写真 作成後2週間

REC作成のみのControl群（上段）およびRECに足場として綿状コラーゲンを留置した群（下段）

## Rabbit Ear Chamber による微細循環動態の 研究法について



浅野牧茂ほか. 生体の科学. 13:285, 1962

図1 Rabbit ear chamber model



血管新生過程の観察  
-NDフィルターの利用による観  
察域の拡大-

Kodak Wratten gelatin filter  
No. 96, N.D. 0.30,  
露光増加量+1

鈴木豊ほか. 呼吸と循環  
51:507, 2003

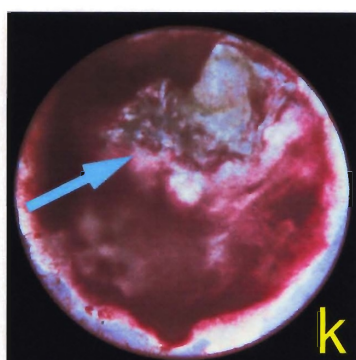
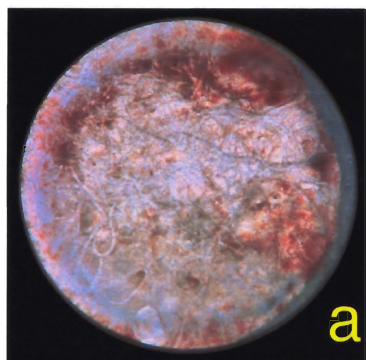
図2 NDフィルターの利用

Integran

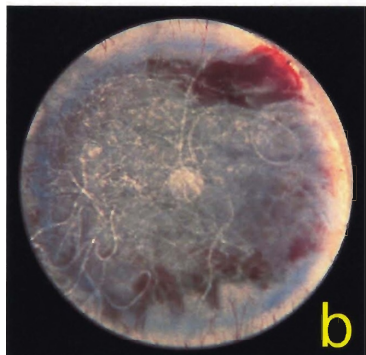
Avitene

TachoComb

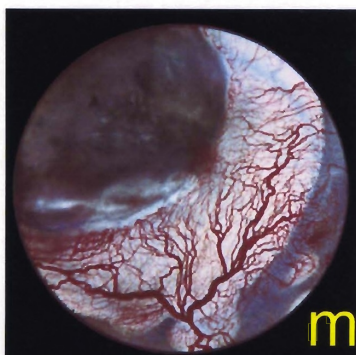
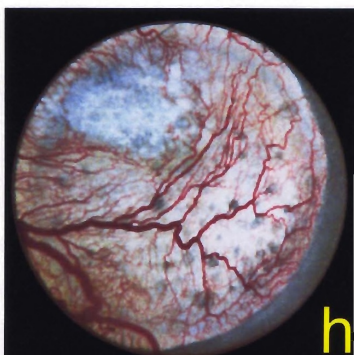
1w



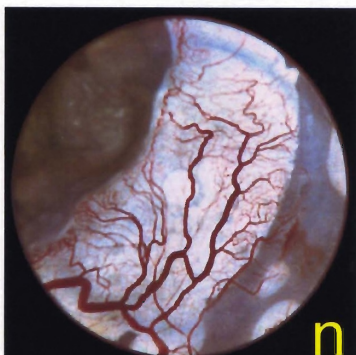
2w



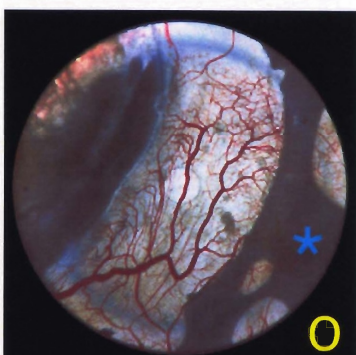
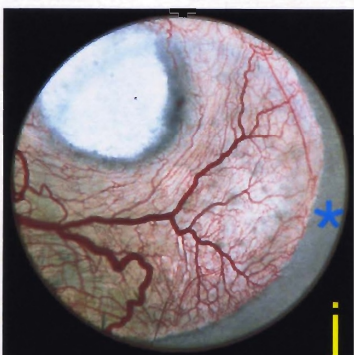
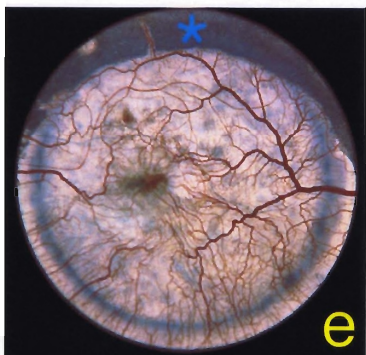
3w



4w



5w

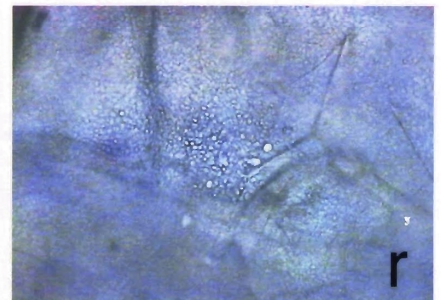
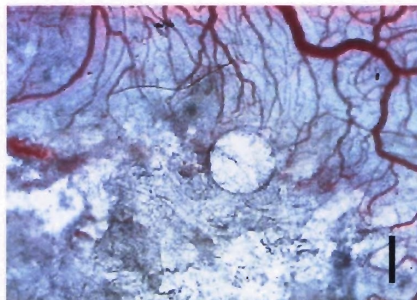
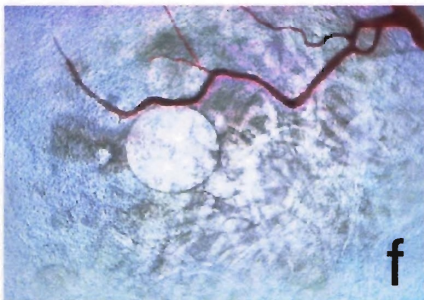
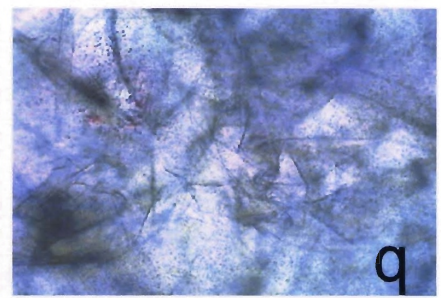
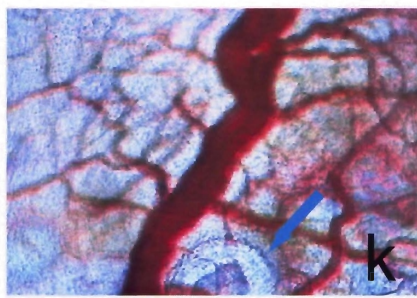
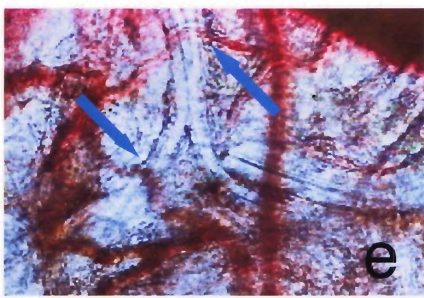
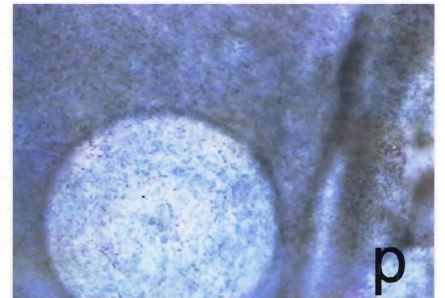
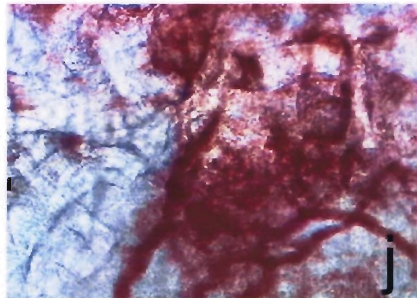
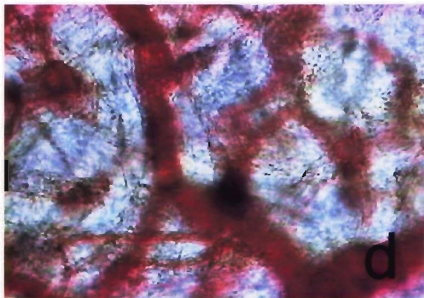
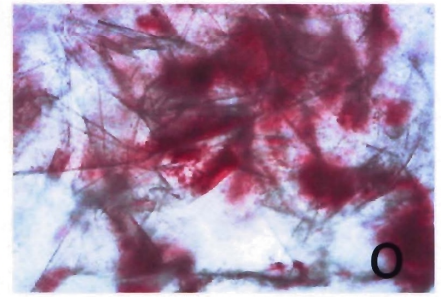
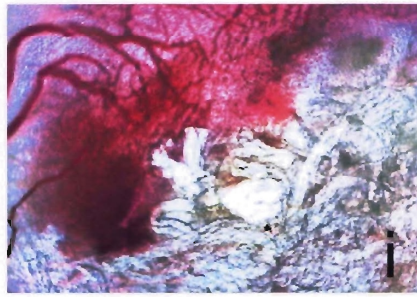
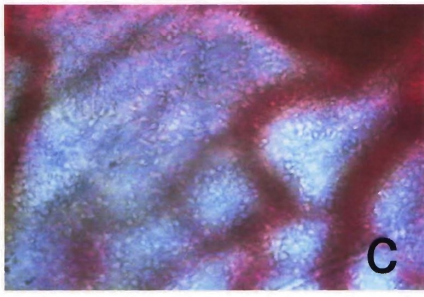
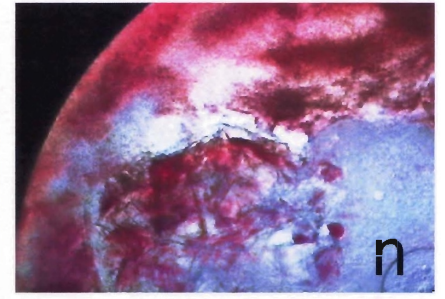
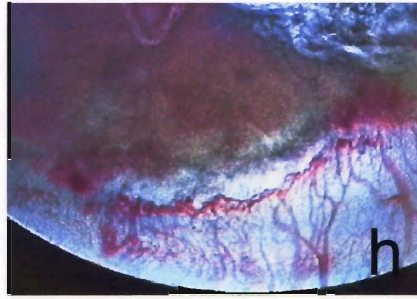
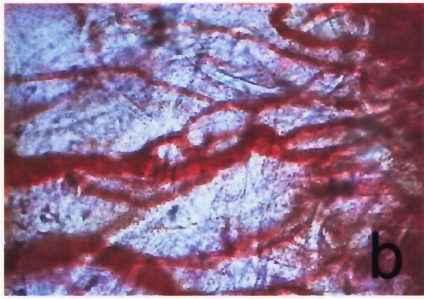
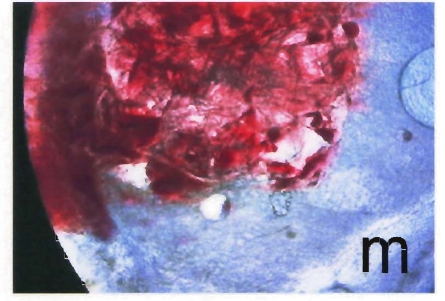
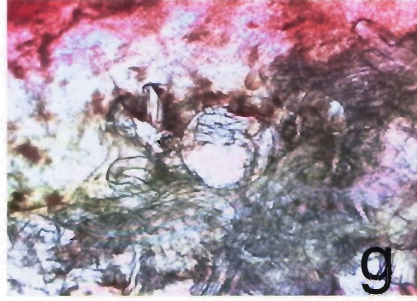
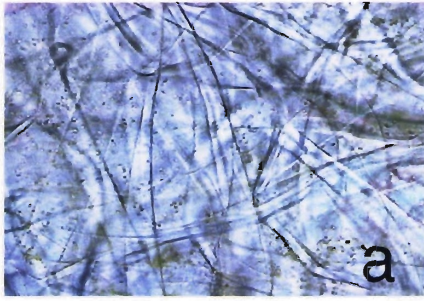


— 1mm

# Integran

# Avitene

# TachoComb

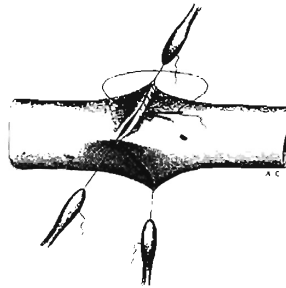


Alexis Carrel  
1873 - 1944

*Forgotten Hero*  
in Medicine and  
Perfusion

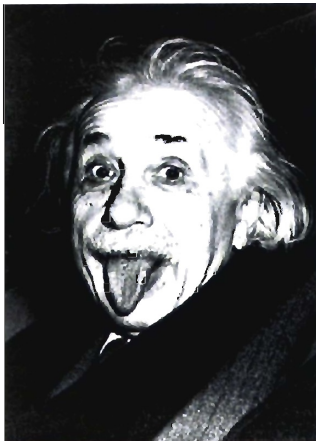


No anticoagulants  
(Heparin in 1912)  
With straight needles



Triagulation technique of vascular  
anastomosis developed by Carrel

Alexis Carrel の 3 点支持法

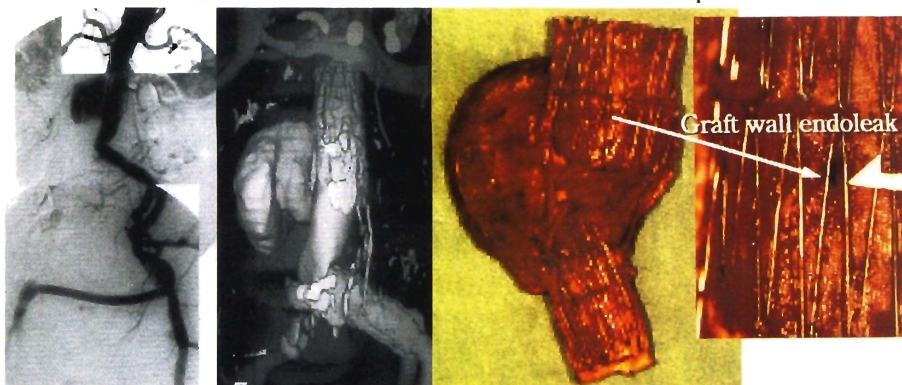


Albert Einstein had an abdominal aortic aneurysm that was wrapped with cellophane in 1949. The aneurysm ruptured 6 years later, on April 13, 1955. Surgical treatment was recommended, but Einstein rejected the surgery and remarked, "I want to go when I want. It is tasteless to prolong life artificially. I have done my share. It is time to go. I will do it elegantly." On April 18, he died at Princeton, NJ, at the age of 76.

Albert Einstein の大動脈瘤と人工血管に対する考え方



**Graft-Wall Endoleak 18 Months After Successful Endoluminal AAA Repair**



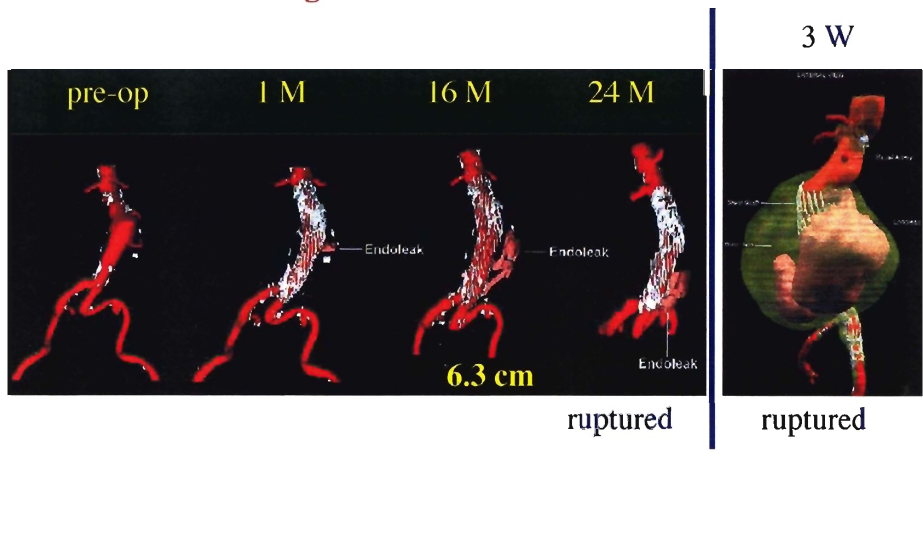
**PURPOSE:** To describe a case of graft-wall endoleak 18 months after successful endoluminal repair of an abdominal aortic aneurysm (AAA). **METHODS AND RESULTS:** A 71-year-old man with infrarenal AAA was successfully treated with an endoluminal aortomonoiliac graft and femorofemoral crossover bypass with surgical ligation of the right external iliac artery. The stent-graft was made from 2 Gianturco Z-stents\* and a tapered thin-walled (0.1-mm) Dacron graft\*\*. Eighteen months after endografting, the patient complained of a pulsatile abdominal mass. Angiography and computed tomography showed graft-wall endoleak. Y-shaped knitted Dacron graft. A hole in the graft wall was found 3 cm from the proximal edge of the stent-graft. **CONCLUSIONS:** This case suggests that the use of thin-walled graft material in endografts may not be sufficiently durable.

\*: 2 50-mm-long Gianturco Z-stents (Cook, Copenhagen, Denmark)

\*\* : a thin-walled (0.1-mm) woven Dacron graft (InterVascular Inc., Clearwater, FL, USA) porosity 2000 ml/cm2/min

Midorikawa H et al. J Endovasc Surg. 6:251, 1999

**Aneurysm Rupture after Endovascular Repair Using the AneuRx Stent Graft**



Zarins CK et al. J Vasc Surg. 31:960, 2000

SCIENCE'S COMPASS

TECHVIEW: MEDICAL TECHNOLOGY

## Replacement Arteries Made to Order

L.E. Niklason

Fig. 1. Normal arteries are composed of three component layers: the inner endothelial layer, the intermediate medial layer, and the outer adventitial layer. The endothelial cell layer is composed of a monolayer of confluent cells that prevents thrombosis and regulates vascular smooth muscle cell tone. The medial layer is composed of alternating microlayers of smooth muscle cells and extracellular matrix components arranged around the circumference, which confer much of the mechanical integrity to the artery. The adventitial layer is a loosely organized connective tissue that contains fibroblasts and matrix proteins, and is the source of the microvasculature and sympathetic innervation that sustains the muscular artery wall.

been the strategy of all  
ring approaches.  
igues at Organogene-  
sity recently reported  
ch to arterial  
icy prepared  
al collagen  
estine and  
ovine  
ie in-  
vas-  
ated  
ko-  
his  
1-  
.  
1-  
1-  
.  
1-  
.  
1-  
.  
1-  
.

grafts, thereby impr  
matching between the  
cent native artery (I  
compliance, or stiffnes

Niklason LE, Science, 286:1493, 1999

## Morphologic and Mechanical Characteristics of Engineered Bovine Arteries

11d      21d      5w      8w

A

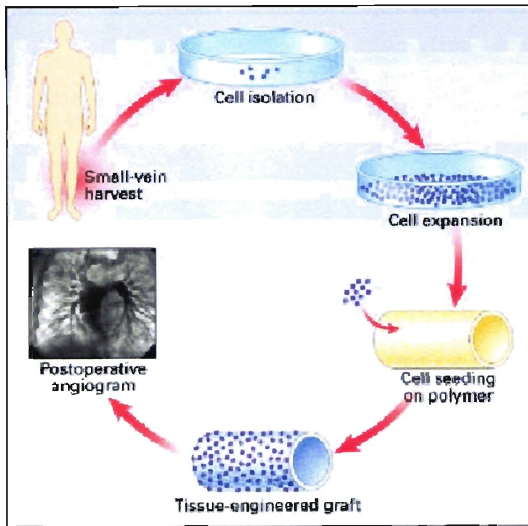
En(-) —10 μ

B

En(+) —10 μ

Niklason LE et al. J Vasc Surg. 33:628, 2001

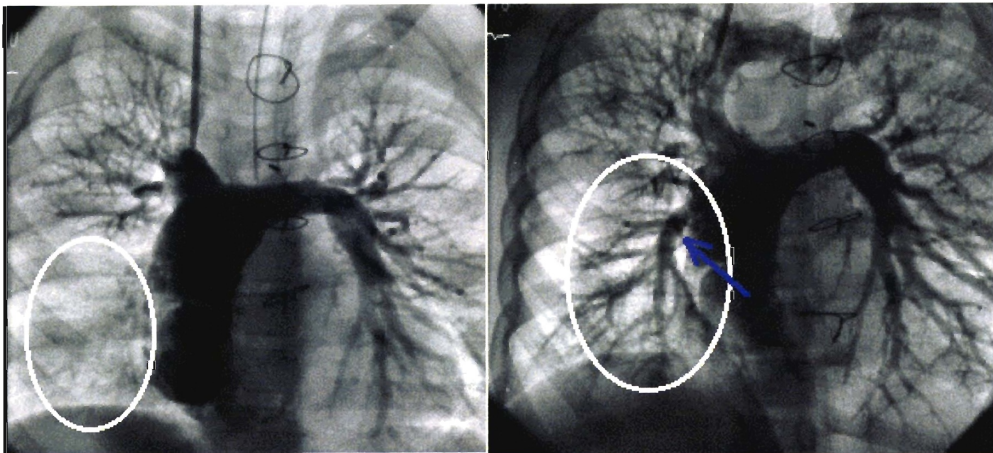
## Transplantation of a Tissue-Engineered Pulmonary Artery



Venous-wall cells were isolated and expanded in vitro and seeded on a biodegradable polymer scaffold. The construct of cells and polymer was implanted as autologous tissue.

Shin'oka T, N Engl J Med 344:532, 2001

## ティッシュエンジニアリングによって作製された グラフトを用いた肺動脈再建



術前

術後

日比野成俊、他. 胸部外科. 55:368, 2002



人工血管置換術 by Dr. 末次文祥 (2002. 1)



図1 透析のシャントに使用される人工血管  
 大多数がePTFE製である

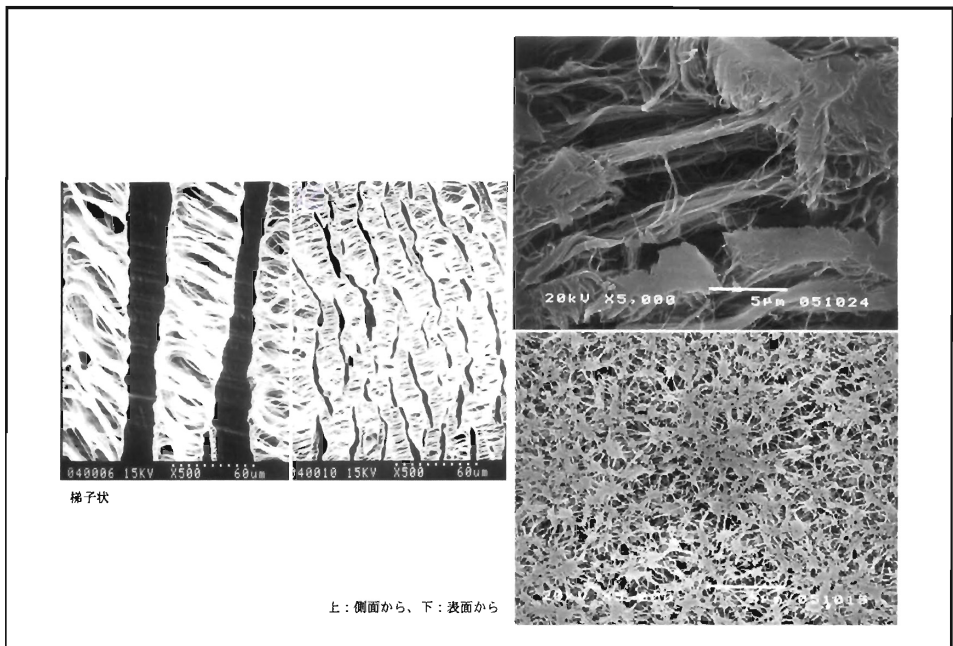


図2 ePTFE人工血管のSEMによる観察  
 梯子状の繊細な構造である。

ePTFE人工血管の血栓性（動物実験）

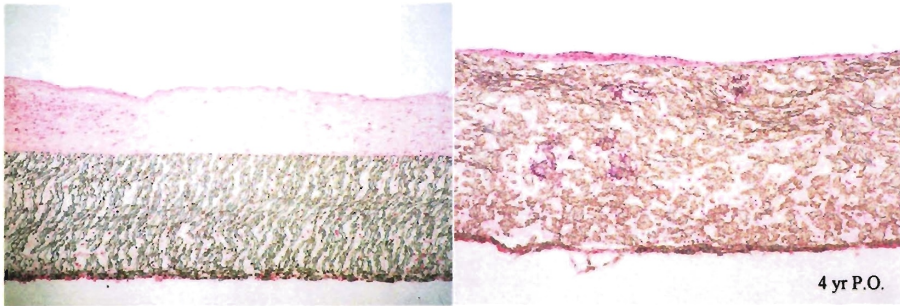


187th P.O.D.

動物実験では摘出時に赤い血栓で内面が覆われていることがある。新鮮な血栓であることは易剥離性を意味する

図3 動物実験では植え込み後遠隔期になっても血栓の付着を観察することがある。

ePTFE人工血管の治癒（臨床）



臨床から得られた標本で内面が平滑であっても免疫組織染色で内皮細胞を証明することは困難である。

図4 BTシャント位のように高流量で平滑な内面を観察することがある。

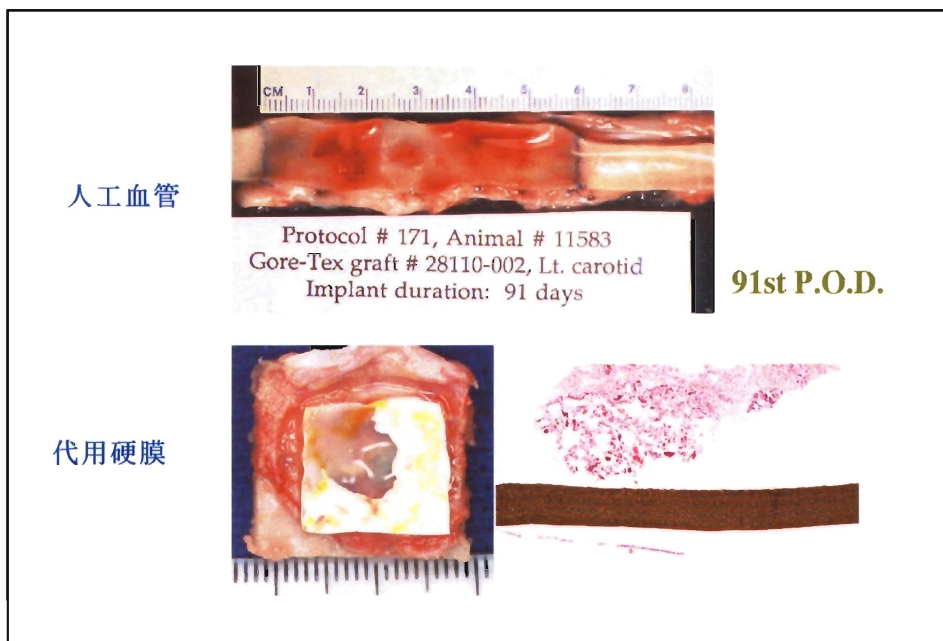


図5 ePTFE周囲に形成された組織は易剥離性である（実験）

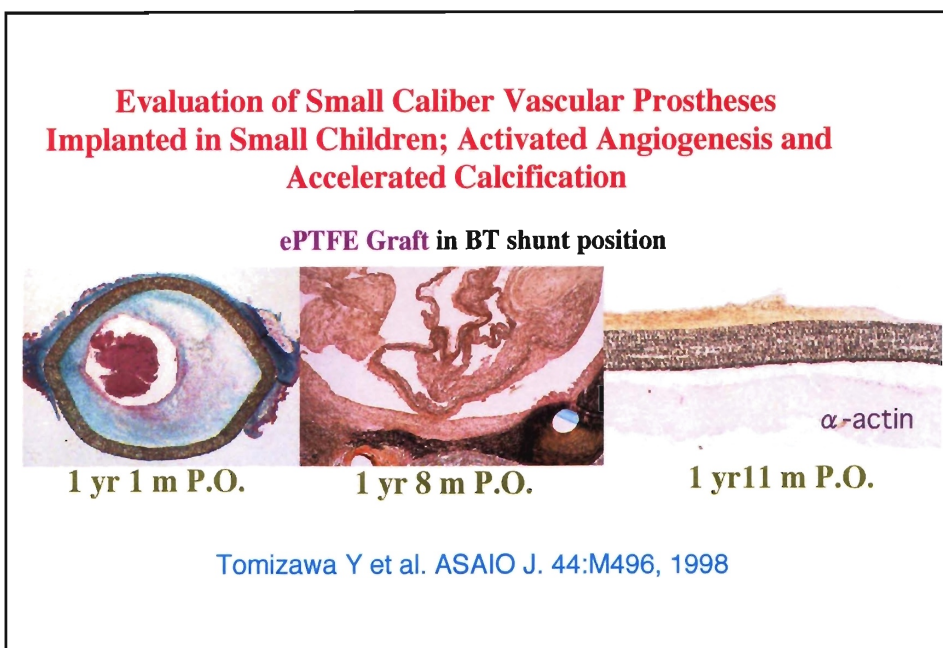


図6 臨床からのePTFE人工血管の摘出標本。内膜肥厚（左）をきたすことがあるが容易く剥離する（中&右）。

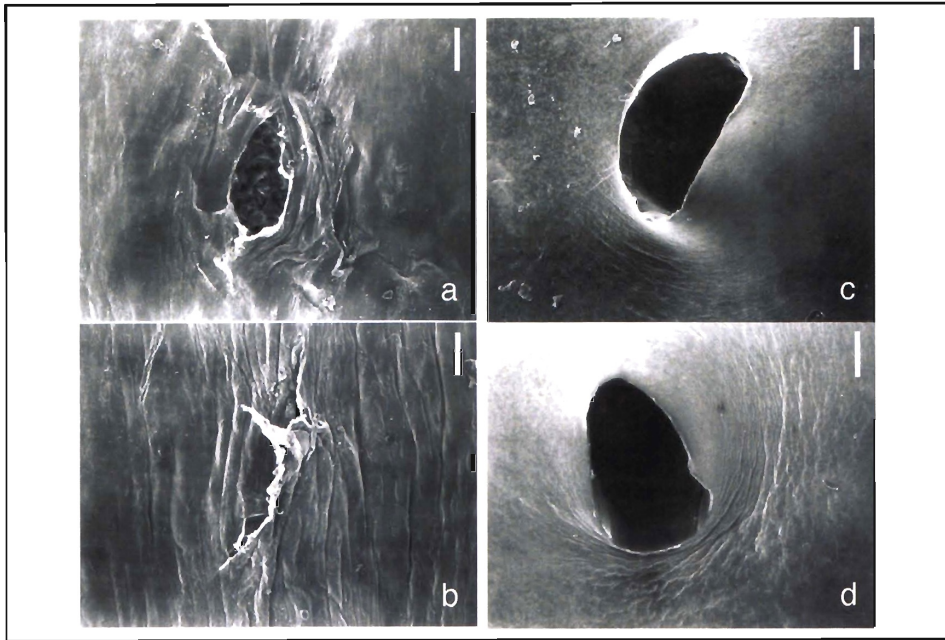


図7 生体材料（左：a & b）とePTFE製素材（右：c & d）を針で穿刺したところ。入口（上：a & c）と出口（下：b & d）

### 人工血管の注射針を用いた穿刺に関する一考案

#### ePTFE Graft



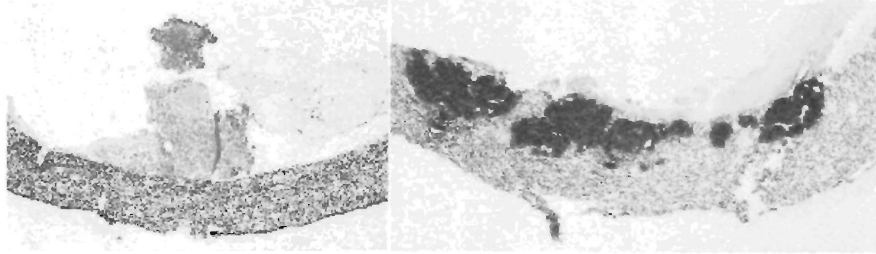
富澤康子 他. 人工臓器. 25:230, 1996

図8 ePTFE製人工血管に注射針を刺したところ（左上）と抜いた穴（左下）。動物実験にて植え込んだePTFE製人工血管に針を刺した穴（右）の摘出標本。穴は閉じずにそのまま残った。



Blalock-Taussig短絡に用いられたEPTFE人工血管に石灰化が認められた1症例

ePTFE Graft in BT shunt position at 4 yr P.O.



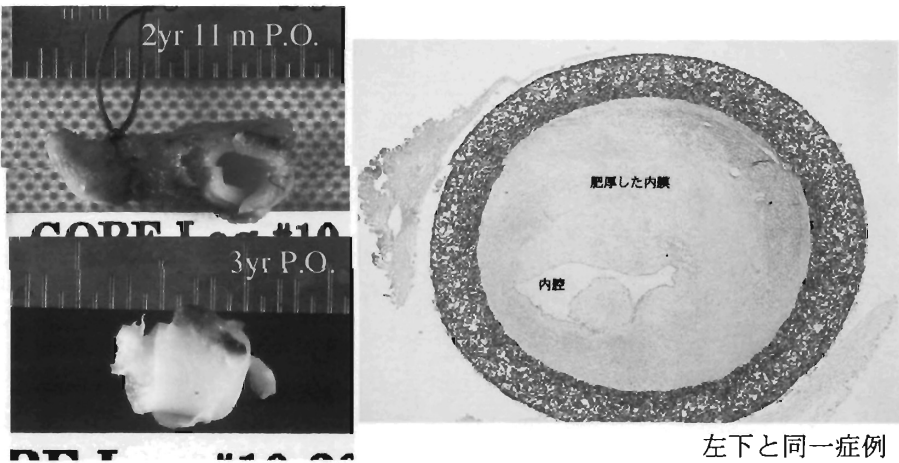
吻合部近くの血栓

人工血管壁内の石灰化

高梨吉則、富澤康子 他. 胸部外科. 50:71, 1997

図9 術後4年で内膜が形成されず（左）血管壁に石灰化が観察された（右）。

先天性心疾患の姑息的シャント術に使用された人工血管の変化



左下と同一症例

富澤康子 他. 人工臓器. 26:524, 1997

図10 先天性心疾患のシャントに使用されたePTFE人工血管

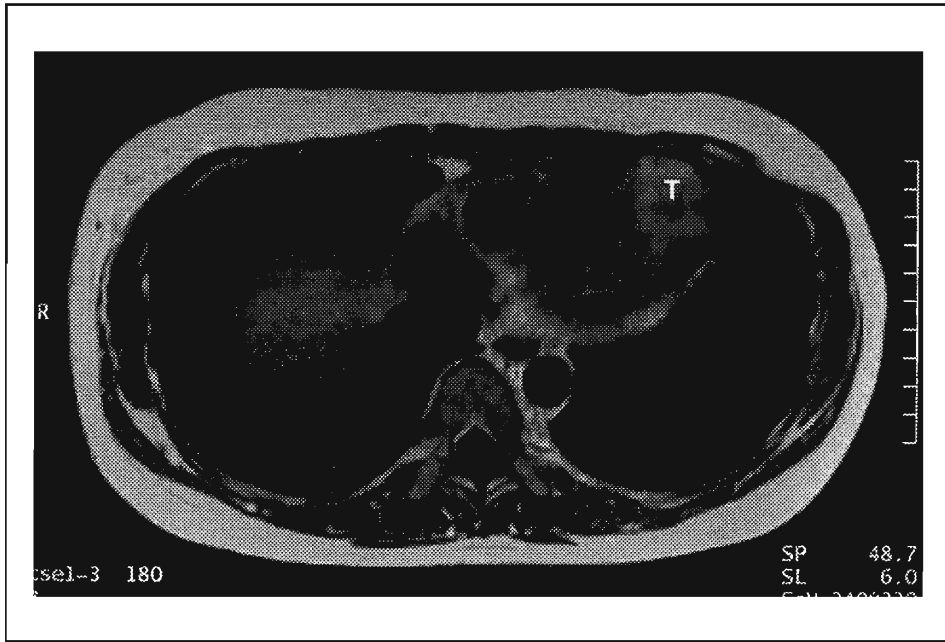


図1 CT所見  
心尖に腫瘍(T)が観察される。

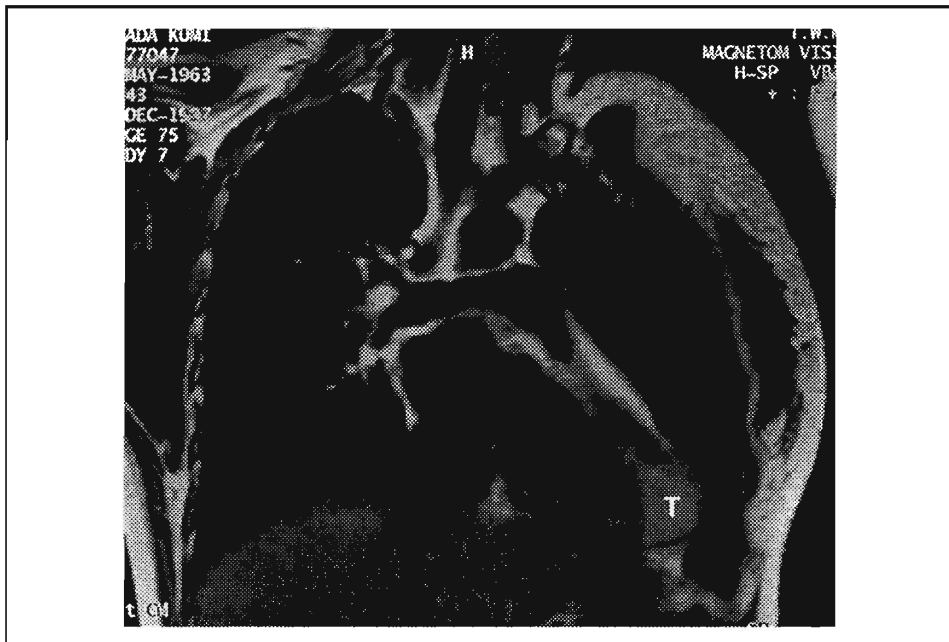


図2 MRI所見  
心尖に腫瘍(T)が観察される。

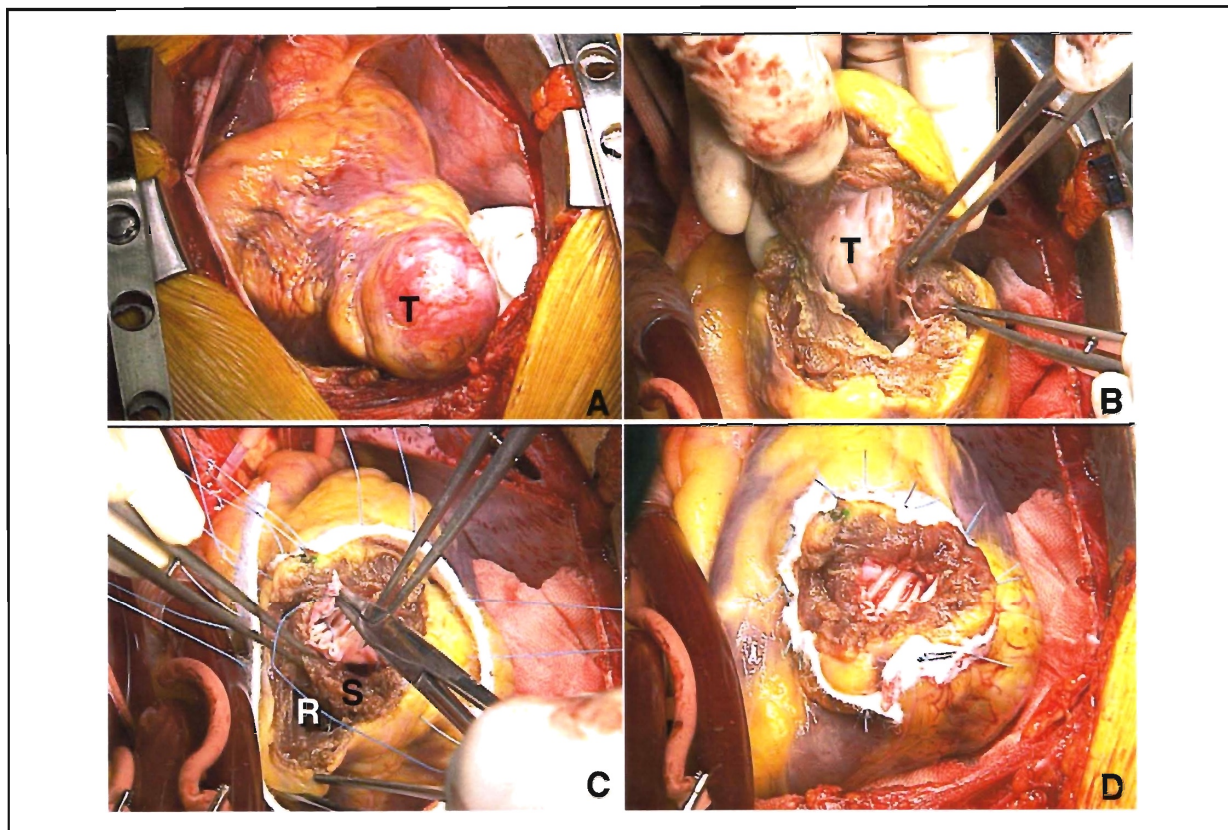


図3 術中写真（論文中のFig. 1）

A. 心尖にあるある腫瘍(T)

B. 左室腔(L)側の腫瘍(T)は白色

C. 短冊状のフェルトを持ちいた。パッチから中隔(S)へ針をとす。右室腔(R)が見える

D. 完成した心尖

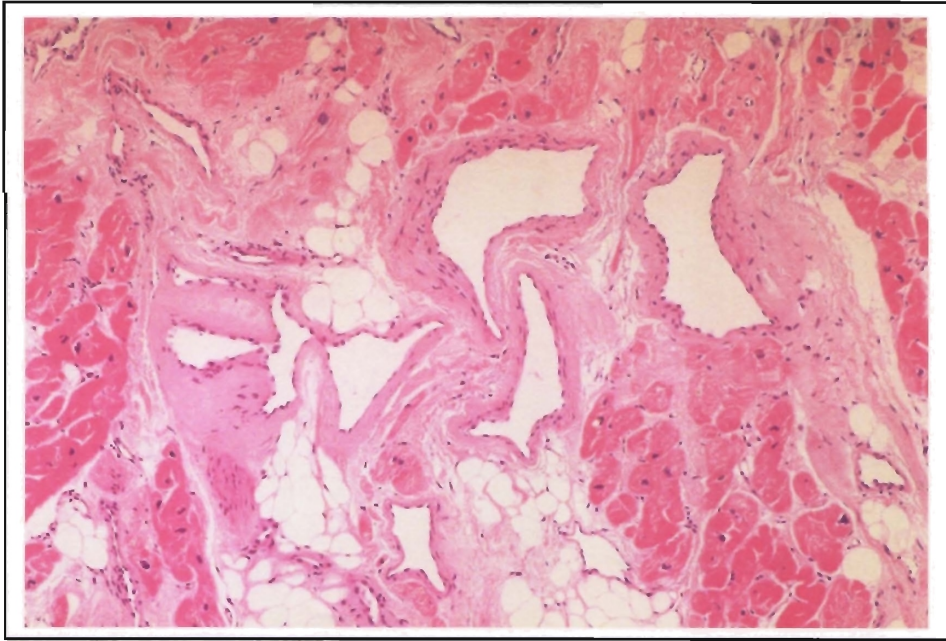


図4 血管腫の組織学的検討  
血管腔が著しい。  
(ヘマトキシリン-エオシン染色)

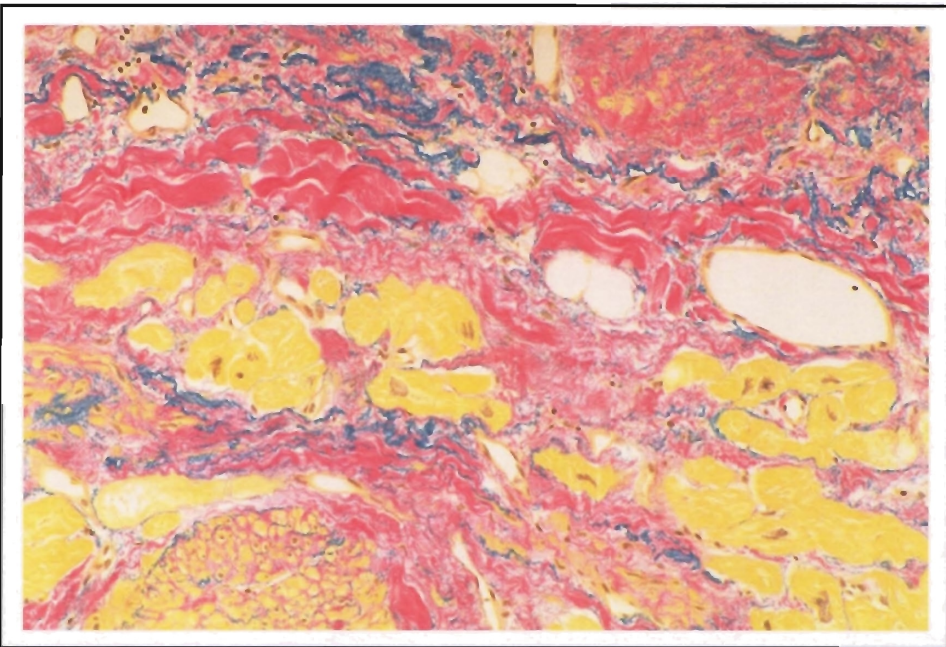


図5 摘出血管腫の組織学的検討  
筋線維、脂肪、血管、弾性線維等が観察される。  
(ビクトリア-ブルー染色)