

留学成果報告書〈概要〉

施設・所属: Nationwide Children's Hospital 氏名 太良 修平

1. 概要の構成は自由ですが、留学成果報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. A4 1ページでまとめてください。(図表・写真などの貼付を含む、日本語)

生体吸収性材料を用いた動脈グラフトの組織再構築の評価

研究目的: 冠動脈疾患、脳動脈疾患、末梢動脈疾患などの動脈硬化性疾患は、先進諸国における主要な死因であり、多くの患者の QOL を著しく低下させる。これらに対する最も一般的な治療方法は、自己動脈、あるいは静脈を用いたバイパスグラフト術であるが、一部の患者では全身の動脈硬化の進行や過去のバイパス手術の既往により、適切な自己グラフトが存在せず、代替として人工血管が用いられることがある。しかしながら、現在のところ、小口径人工血管 (<6mm) は極めて低い開存率から、臨床でのその有用性は認められていない。一方で生体吸収性ポリマーを足場とした人工血管 (Tissue Engineered Vascular Grafts; TEVGs) が、小児の先天性心疾患手術における静脈グラフトとして使用され、その安全性と有効性が示されている。特に、移植後の感染や血栓性、狭窄率は、既存の人工血管と比べて優れた成果をもたらしていることから、この技術を動脈疾患へ応用する試みがなされている。しかしながら、動脈グラフトは、静脈グラフトと異なりポリマーの吸収後も高い耐圧性を維持する必要がある。そのため、ポリマー吸収に伴う組織再構築 (リモデリング) の過程を評価することは、最適な動脈性 TEVGs を作成する上で重要な要素である。

研究方法: ポリ乳酸とポリ(L-ラクチド-co-ε-カプロラクトン)を基材とした生体吸収性動脈グラフトを作成し、マウスの腹部動脈に移植した。移植後 4 か月、8 か月あるいは 12 か月のそれぞれの時点でグラフトを取り出し、組織学的、あるいは遺伝子発現によりリモデリングを評価した。また、超音波、CT を用いてグラフト径、閉塞の有無について経時的に観察した。

研究成果: 移植後 4 か月の段階でポリ(L-ラクチド-co-ε-カプロラクトン)は完全に消失し、良好な細胞増殖が観察された。しかし、ポリ乳酸は 12 か月の段階でも存在していた。また、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞などの血管構成細胞、エラスチンやコラーゲンなどの細胞外基質も 4 か月の時点で認められ、その後も組織形成は良好に進行した。しかしながら、いくつかのグラフトは、観察期間中に瘤化による破裂をきたした。この原因としては、観察期間を通じて炎症と MMP 活性が持続していたことから新生組織の脆弱性が示唆された事、また、胸部動脈瘤の原因の一つとして考えられている TGFB が持続高値を示していたことも瘤化の一要因と考えられた。

今後の展望: 今回、ポリマーの吸収に伴い良好な組織形成が行われたにもかかわらず、多くのグラフトで瘤化を来した。グラフト作成の改良点として、さらに組織形成を促すためにヘパリンや種々のサイトカインをグラフト表面にコーティングする方法や、より耐圧性の強いナノファイバーを用いる方法があげられる。更には、抗炎症作用や TGFB の活性を低下させる作用を有する薬剤の併用なども瘤化を防ぐ有効な手段となり得る。