Preclinical study of patient-specific cell-free nanofiber tissue-engineered vascular grafts using three-dimensional printing in a sheep model
（ナノファイバー・３D プリンター技術を用いた患者特異的組織工学血管再生の前臨床大動物実験）

北里大学　心臓血管外科　福西　琢真

論文要旨

背景：
小児心臓血管領域では、解剖学的再建のため人工医療用材料が使用されているが、術後血栓形成や感染、石灰化、成長性がないなどの欠点を有する。これらの合併症や成長に伴うサイズミスマッチによる再手術を回避するため、生体吸収性素材を用いた血管再生医療（Tissue-Engineered Vascular grafts: TEVGs）の応用研究が進められてきた。2001 年に機能的単心室症の Fantan 手術 25 例に対して、TEVGs 臨床研究が行われ、長期成績で術後合併症、再手術、TEVGs 関連死亡はなかった。しかし、25 例中 4 例に狭窄（術後バルーン拡張 3 例、ステント 1 例）を認めた。人工血管（ダクロン、ePTFE）や既存の TEVGs は、術中の制限された時間内でその走行、長さを決定しなければならない。現在、コンピューター断層撮影（Computed Tomography: CT）や磁気共鳴画像（Magnetic Resonance Imaging: MRI）の血流解析を用いて、術前から理想的な血流シュミレーションが可能となり、ナノテクノロジーと３D プリンターを統合することで術前に患者特異的な TEVGs の作成が可能となる。今回、我々は Fantan 手術に対しての患者特異的 TEVGs を作成し、臨床試験前の大動物実験を行った。

方法：
患者特異的 TEVGs の作成法として、1）術前 CT を施行し、血流解析を施行、2）血流シュミレーションで獲得した理想的な下大静脈形態を算出、3）３D プリンター技術を用いて鋳型を作成、4）ナノファイバーテクノロジーを用いて生体吸収性素材を鋳型周囲に散布、5）鋳型を抜去し、血流シュミレーションをもとにした患者特異的 TEVGs が完成される。生体吸収性素材は、ポリグリコール酸（poly-glycolic acid: PGA)、ポリ乳酸（ploy-lactic acid: PLA）とポリ－ε－カプロラクタム（ploy- ε-caprolactone: PCL）の共重合体（P［LA/CL]）である。対象大動物は 6 症例の羊（平均体重：23.9±5.0kg)、作成された患者特異的 TEVGs（直径 1.5cm、内径 12mm）を挿管管理、全身麻酔下の左側開胸で下大静脈に移植した。実験期間は 6 ヶ月とし、狭窄評価目的でカテーテルによる造影検査と TEVGs 前後の圧測定を 2 回（3 ヶ月、6 ヶ月）実施した。抽出した検体を用いて、組織学的、生化学的、生体力学的評価を正常下大静脈と比較して施行した。

結果：
患者特異的 TEVGs が移植された 6 症例は、アスピリン内服下で全例開存しており、経過

中に瘤化や石灰化等の合併症はなかった。カテーテル検査では、6ヶ月時の TEVGs 前後の圧較差（2.1±2.2mmHg）は3ヶ月時の値（6.3±2.0mmHg）より明らかに低下しており、リモデリングによる変化が示唆された。TEVGs 採取時に肉眼的、触診的にも生体吸収性素材はほとんど加水分解されており、生体力学的にも正常の下大静脈と同等であった（TEVGs; 11,685±11,506mmHg vs. IVC; 13,062±6847mmHg)。組織学的評価では、能率によい平滑筋層、細胞外マトリックスの滞積と内皮化を認めた。生化学的定量において、TEVGs 内の弾性繊維（エラスチン）と膠原質（コラーゲン）の蓄積量は、正常の下大静脈と同等量であった（エラスチン, IVC; 6.7±3.1μg/mg vs. TEVGs; 7.4±0.88μg/mg, p=0.74, コラーゲン. IVC; 1.8±0.4μg/mg vs. TEVGs; 1.8±0.35μg/mg, p=0.93)。また、TEVGs へのマクロファージ浸潤は、グラフトの壁肥厚との強い関連性を示した（r^2=0.9022, p=0.0037)。

結論：

ナノテクノロジーと3Dプリンターにより作成された患者特異的 TEVGs は、組織学的、生体力学的に正常な IVC と同等であり、今後の Fantan 手術の選択肢の1つになり得る事が示唆された。しかしながら、より複雑な解剖学的形態の患者特異的 TEVGs（心室-肺動脈導管など）が前臨床試験として評価される必要がある。