

平成18年 3月 3日

氏名 牧田 鹿文彦



21世紀 COE プログラム

拠点：大学院工学系研究科

応用化学専攻、化学システム工学専攻、

化学生命工学専攻、マテリアル工学専攻

“化学を基盤とするヒューマンマテリアル創成”

平成17年度後期リサーチ・アシスタント報告書

ふりがな 氏名	マキタ カヤヒコ 牧田 鹿文彦	生年月日
所属機関名	東京大学大学院 工学系研究科 マテリアル工学専攻	
所在地	〒113-8656 東京都文京区本郷7-3-1 電話 03-5841-7656	
申請時点での 学年	博士課程 2年	
研究題目	細胞置換型リン脂質ポリマー内表面を構築したハイブリッド型人工血管の創製	
指導教官の所属・氏名	東京大学 大学院 工学系研究科 マテリアル工学専攻 石原 一彦	

I 研究の成果 (1000字程度)

(図表も含めて分かりやすく記入のこと)

<緒言>

大・中口径人工血管では吻合部から1cm程度が、生体血管から伸展した血管内皮細胞に置換される。しかし、残りの表面は、血栓膜で覆われ血流速が大きい場合のみ開存する。つまりこの機構では、口径4mm以下の小口径人工血管は開存しない。またこれまでに、小口径人工血管の内面を抗血栓性のリン脂質ポリマーアロイで被覆した系では最長8ヵ月間の開存を示したが閉塞例も見られ、その場合は主として吻合部であった。これは、吻合部における生体血管とのコンプライアンスミスマッチが原因の一つであると考えられる。本研究では、ハイブリッド型人工血管に不可欠な機能の一部として、より高いレベルの抗血栓性と生体血管に匹敵する力学的特性(Jカーブ)が必要と考え、リン脂質ポリマーが血管内皮細胞(HUVEC)によって置換される内表面に注目し設計した。本研究が目指す人工血管はHUVEC置換型リン脂質ポリマー層、力学的強度とJカーブを担う中空糸層、血圧を制御する血管平滑筋細胞(SMC)層の三層構造から成るハイブリッド型人工血管である(Fig. 1)。

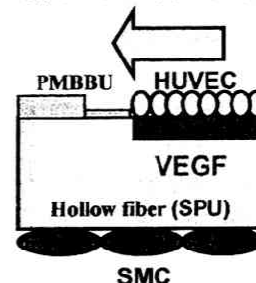


Fig.1 New-type hybrid vessel

<実験>

Jカーブ特性を発現させるためにセグメント化ポリウレタン(SPU)から中空糸を作成した。SPU:ジメチルスルホキシド(DMSO):エタノール=20:75:5(wt%)外凝固溶媒温度60℃で作製し引張試験を行なった。細胞置換型リン脂質ポリマーの評価として一部を水溶性のリン脂質ポリマーPMBBU(Fig. 2)で被覆したPET板にSMCを播種し経時の変化を観察した。

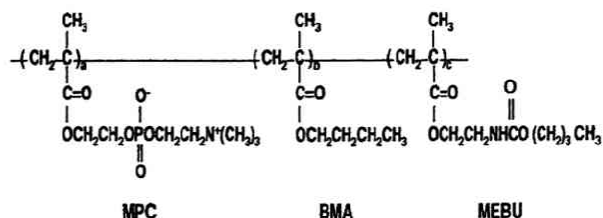


Fig.2 Chemical structure of PMBBU

<結果・考察>

3.3MPaよりも強い破断強度、子ウシ大腿動脈(Fig. 3(1))よりも小さいヤング率をもつJカーブ(Fig. 3(4))を有する中空糸が得られた。これは、本研究が目指す人工血管に充分適用できるコア材料である。一方で、溶媒にDMSOを用いた場合とジメチルホルムアミド(DMF)を用いた場合では中空糸の断面構造に著しい差が見られ外表面の多孔質度の差も含めて(Fig. 4)応力-歪み曲線に及ぼす影響について検討する必要がある。

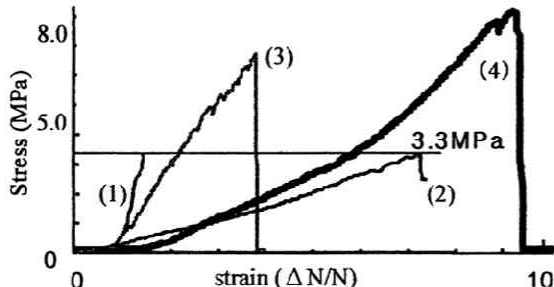


Fig.3 Stress-strain curve of SPU Hollow fiber(HF)s
 (1) Bovine arteria femoralis
 (2) SPU (DMF) HF (Outer coagulant temp.= 50℃)
 (3) SPU (DMF) HF (Outer coagulant temp.= 90℃)
 (4) SPU (DMSO) HF (Outer coagulant temp.= 60℃)

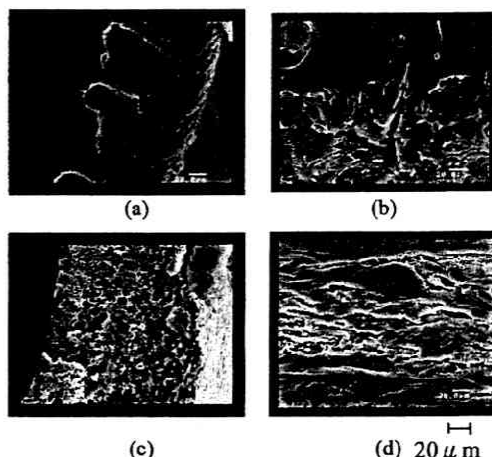
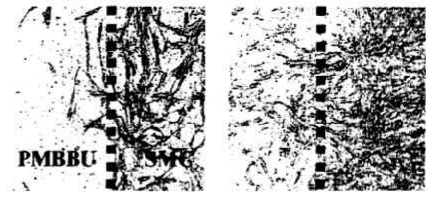


Fig.4 SEM photographs of SPU HF
 (a) Cross section of SPU (DMF) HF
 (b) Outer surface of SPU (DMF) HF
 (c) Cross section of SPU (DMSO) HF
 (d) Outer surface of SPU (DMSO) HF

時間とともに PMBBU との境界線を SMC が侵食していく様子が、観察できた (Fig. 5)。次に PET 板の代わりに SPU 中空糸を、SMC の代わりに HUVEC を用いた細胞置換型リン脂質ポリマーの実験系で、細胞の伸展速度と PMBBU の溶解速度についての検討を行なう。つまり、血管内皮増殖因子 (VEGF) が HUVEC の生長を促進し、細胞の生長に応じて PMBBU が溶解することにより常に抗血栓性を維持しつつ、最終的には内側表面全体が HUVEC に置換される内表面の創製を行なう。



(a) (b)
Fig.5 SMC proliferation on PMBBU
(a) After 1 week (b) After 2 weeks

II 学術雑誌等に発表した論文（掲載を決定されたものを含む。）

共著の場合、申請者の役割を記載すること。

（著者、題名、掲載誌名、年月、巻号、頁を記入）

学術雑誌と学会等のプロシーディングなどを以下のように区別して記入すること

(1) 学術論文（査読あり）

* Kayahiko Makita, Sang Ho Ye, Junji Watanabe, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara,

Tissue Compatible Segmented Polyurethane Hollow Fiber as a Scaffold for Hybrid Blood Vessel,

Transactions of the Materials Research Society of Japan, 2005, 30[4], 1077-1080

* Kayahiko Makita, Sang Ho Ye, Tomohiro Konno, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara,

Preparation of Segmented Polyurethane Hollow Fiber with Tissue Compatible Properties for Hybrid

Blood Vessel, Transactions of the Materials Research Society of Japan, 2006, in press

(2) 学会等のプロシーディング

*牧田鹿文彦、エサンホ、渡邊順司、高井まどか、石原一彦、ポリウレタン非対称中空糸を利用した J カーブ特性ハイブリッド型人工血管の構築、高分子学会予稿集、2005 年 5 月、54 巻 1 号、58 頁

*牧田鹿文彦、三浦龍志、エサンホ、金野智浩、高井まどか、石原一彦、細胞置換型リン脂質ポリマー内表面を構築したハイブリッド型人工血管の創製、高分子学会予稿集、2006 年 5 月、55 巻 印刷中

III 学会において申請者が口頭発表もしくはポスター発表した論文
(共同研究者(全員の氏名), 題名, 発表した学会名, 場所, 年月を記載)
国内学会および国際学会を区別して記入のこと

*2004. 12., 日本 MRS 学術シンポジウム, 日本大学 (駿河台校舎)

Tissue Compatible Segmented Polyurethane Hollow Fibers as a Scaffold for Hybrid Blood Vessel
(Kayahiko Makita, Sang Ho Ye, Junji Watanabe, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara)

*2005. 5., 高分子学会年次大会, パシフィコ横浜

ポリアウレタン非対称中空糸を利用した Jカーブ特性ハイブリッド型人工血管の構築
(牧田鹿文彦, エサンホ, 渡邊順司, 高井まどか, 石原一彦)

*2005. 8., 医用高分子シンポジウム, 上智大学

生体血管に類似したハイブリッド型人工血管の構築
(牧田鹿文彦, エサンホ, 渡邊順司, 高井まどか, 石原一彦)

*2005. 12., 日本 MRS 学術シンポジウム, 日本大学 (駿河台校舎)

Preparation of Segmented Polyurethane Hollow Fiber with tissue compatible Hybrid Blood Vessel
(Kayahiko Makita, Sang Ho Ye, Tomohiro Konno, Madoka Takai and Kazuhiko Ishihara)

*2006. 5., 高分子学会年次大会, 名古屋国際会議場

細胞置換型リン脂質ポリマー内表面を構築したハイブリッド型人工血管の創製
(牧田鹿文彦, 三浦龍志, エサンホ, 金野智浩, 高井まどか, 石原一彦)