

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4483545号
(P4483545)

(45) 発行日 平成22年6月16日(2010.6.16)

(24) 登録日 平成22年4月2日(2010.4.2)

| | | | |
|----------------------|------------------|---------------|---|
| (51) Int. Cl. | | F I | |
| A 6 1 F 2/06 | (2006.01) | A 6 1 F 2/06 | |
| A 6 1 L 27/00 | (2006.01) | A 6 1 L 27/00 | Q |

請求項の数 5 (全 11 頁)

| | | | |
|--------------|--|-----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2004-335754 (P2004-335754) | (73) 特許権者 | 300090824 中山 泰秀 |
| (22) 出願日 | 平成16年11月19日(2004.11.19) | | 大阪府豊中市緑丘3-11-15-310 |
| (65) 公開番号 | 特開2006-141681 (P2006-141681A) | (73) 特許権者 | 390010744 新幹工業株式会社 |
| (43) 公開日 | 平成18年6月8日(2006.6.8) | | 大阪府大阪市西淀川区竹島3丁目4番15号 |
| 審査請求日 | 平成19年10月23日(2007.10.23) | (74) 代理人 | 100086911 弁理士 重野 剛 |
| 特許法第30条第1項適用 | 平成16年9月15日 日 本人工臓器学会発行の「人工臓器 第33巻 第2号」 に発表 | (72) 発明者 | 中山 泰秀 大阪府豊中市緑丘3-11-15-310 |
| | | (72) 発明者 | 神田 圭一 京都府京都市上京区寺之内通り新町東入る 古木町410-9 ローレルコート今出川 707号 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 人工血管及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

生体内へ埋入した人工物の周辺に形成される管状の組織体よりなる人工血管において、
該人工血管の端部の内側に円環形の保形部材が設けられている人工血管であって、
該保形部材は、連通性のある多孔性三次元網状構造の熱可塑性樹脂よりなり、
該熱可塑性樹脂の空孔に該組織体が入り込み、該熱可塑性樹脂の空孔の少なくとも一部
が該組織体で埋まっていることを特徴とする人工血管。

【請求項2】

請求項1において、前記熱可塑性樹脂は、セグメント化ポリウレタン樹脂であることを
特徴とする人工血管。

【請求項3】

請求項1又は2において、前記多孔性三次元網状構造の平均孔径が100～650μm
で、見掛け密度が0.01～0.5g/cm³であることを特徴とする人工血管。

【請求項4】

請求項1ないし3のいずれか1項において、該組織体が脱細胞処理されていることを特
徴とする人工血管。

【請求項5】

生体内へ埋入した人工物の周辺に形成される管状の組織体よりなる人工血管を製造する
方法において、

該人工血管の端部の内側に円環形の保形部材が設けられている人工血管であって、

10

20

該保形部材は、連通性のある多孔性三次元網状構造の熱可塑性樹脂よりなり、
該熱可塑性樹脂の空孔に該組織体が入り込み、該熱可塑性樹脂の空孔の少なくとも一部
が該組織体で埋まっている人工血管を製造する方法であって、

前記熱可塑性樹脂よりなる保形部材を装着した人工物を生体（人体を除く）内に埋入し、
 該保形部材及び人工物の外面に組織体を付着させると共に、該熱可塑性樹脂の空孔の少
 なくとも一部を組織体で埋める第1工程と、

該第1工程の後、該人工物を生体内から取り出す第2工程と、

該保形部材及び人工物の外面に付着した組織体から、該人工物のみを引き抜く第3工程
 と、

を有することを特徴とする人工血管の製造方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生体内へ人工物を埋入した際にこれを被覆するように形成される組織体より
 なる人工血管に係り、特に血管との縫合が容易な人工血管及びその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

従来、人工血管としては、ポリエステル樹脂やPTFE樹脂製のメッシュからなるチュ
 ーブが古くから実用化されており、小口径化や開存率向上などを課題として研究が進めら
 れている。現在までに検討されている技術は、主に、抗血栓材料として実績のあるセグメ
 ント化ポリウレタンチューブを使用したもの、グラフト鎖などを利用してヘパリンなどの
 抗血栓物質を表面に固定した人工血管材料などがある。

20

【0003】

本出願人は、生体内へ人工物を埋入した際にこれを被覆するように形成される組織体よ
 りなる人工血管を特開2004-261260号にて提案している。該組織体は繊維質を
 含有しているため、物理的強度に優れており、組織適合性と血液適合性に優れる。

【特許文献1】特開2004-261260号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

上記特開2004-261260号に記載の、生体内へ埋入した人工物の周囲を被覆する
 ように形成される組織体を利用した人工血管は、それ自身の保形性を有しておらず、平た
 く潰れた形状となり易い。そのため、この人工血管は、生体中の血管と縫合しにくい。

30

【0005】

一般に、針と糸とを用いた血管の縫合には術者の技量に頼るところが大きく、特に、口
 径が3mm以下の小口径血管を縫合する際には、顕微鏡下での不自由な環境下で極めて小
 さな針と細い糸とによる縫合が必要であり、術者には習熟した特別な技術が要求され、そ
 のような技術の修得にはかなりの年月を要する。人工血管に保形性がないと、血管との縫
 合術の難度はさらに高いものとなる。

【0006】

本発明は、組織適合性及び血液適合性に優れた生体内へ人工物を埋入した際にこれを被
 覆するように形成される組織体よりなり、しかも血管との縫合が極めて容易となるように
 改良された人工血管及びその製造方法を提供することを目的とする。

40

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の人工血管は、生体内へ埋入した人工物の周辺に形成される管状の組織体よりな
 る人工血管において、該人工血管の端部の内側に円環形の保形部材が設けられている人工
 血管であって、該保形部材は、連通性のある多孔性三次元網状構造の熱可塑性樹脂よりな
り、該熱可塑性樹脂の空孔に該組織体が入り込み、該熱可塑性樹脂の空孔の少なくとも一
部が該組織体で埋まっていることを特徴とするものである。

50

【0008】

この保形部材は、平均孔径100～650 μm 、見掛け密度0.01～0.5g/cm³の、連通性のある多孔性三次元網状構造の熱可塑性樹脂よりなるものが好ましい。

【0009】

本発明の人工血管の製造方法は、生体内へ埋入した人工物の周辺に形成される管状の組織体よりなる人工血管を製造する方法において、該人工血管の端部の内側に円環形の保形部材が設けられている人工血管であって、該保形部材は、連通性のある多孔性三次元網状構造の熱可塑性樹脂よりなり、該熱可塑性樹脂の空孔に該組織体が入り込み、該熱可塑性樹脂の空孔の少なくとも一部が該組織体で埋まっている人工血管を製造する方法であって、前記熱可塑性樹脂よりなる保形部材を装着した人工物を生体(人体を除く)内に埋入し、該保形部材及び人工物の外面に組織体を付着させると共に、該熱可塑性樹脂の空孔の少なくとも一部を組織体で埋める第1工程と、該第1工程の後、該人工物を生体内から取り出す第2工程と、該保形部材及び人工物の外面に付着した組織体から、該人工物のみを引き抜く第3工程と、を有することを特徴とするものである。

10

【発明の効果】

【0010】

本発明の人工血管は、生体内へ人工物を埋入した際にこれを被覆するように形成される組織体よりなるため、生体適合性及び血液適合性に優れる。この人工血管は、端部に保形部材が設けられているので、血管との縫合が極めて容易である。

【0011】

なお、この保形部材が、平均孔径100～650 μm 、見掛け密度0.01～0.5g/cm³の、連通性のある多孔性三次元網状構造を有する熱可塑性樹脂よりなる場合には、この多孔性三次元網状構造部の空孔部分へコラーゲンなどの細胞外マトリックスを深部まで均質に含浸させること容易となり、また、組織からの細胞の侵入や毛細血管の構築などに有利に働くこととなる。また、この保形部材自体を人工血管として使用した場合にも、人工血管内壁に血管内皮細胞を存在させることが可能であり、閉塞が起こりにくく、結果として小口径の人工血管を実現することが可能である。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

以下に本発明の人工血管の実施の形態を詳細に説明する。

30

【0013】

図1は実施の形態に係る人工血管の製造工程を示す模式的な断面図である。

【0014】

人工血管を製造するには、(a)、(b)図の通り、棒状の人工物(以下、マンドレルということがある。)1を用意すると共に、このマンドレル1の両端にスポンジ状の保形部材2を装着する。この保形部材2は短い円筒形であり、マンドレル1に外嵌される。

【0015】

この保形部材2付きのマンドレル1を生体内に埋入すると、やがて(c)図の通り、マンドレル1及び保形部材2の外面に組織体3が付着する。なお、スポンジ状の保形部材2内にも組織体が入り込み、スポンジ状保形部材2の空孔の少なくとも一部が組織体で埋まる。

40

【0016】

そこで、この埋入物を生体から取り出し、マンドレル1を引き抜く。これにより、(d)図に示すように組織体よりなり、両端に保形部材2が設けられた人工血管4が得られる。

【0017】

この人工血管4は、生体内へ人工物を埋入した際にこれを被覆するように形成される組織体よりなるため、生体適合性及び血液適合性に優れる。また、両端にスポンジ状の円筒状の保形部材2が設けられ、両端が筒形を保つため、血管と容易に縫合することができる。なお、自己の体内で組織体を成長させた人工血管は、図1(d)の状態のものを人工血

50

管として用いることもできる。動物体内で組織体を成長させる場合には、脱細胞処理して人工血管とする。

【0018】

なお、図1の(e), (f), (g), (h), (i)図はそれぞれ(a)~(d)図のE-E線、F-F線、G-G線、H-H線、I-I線に沿う断面図である。

【0019】

本発明の人工血管の製造方法について、さらに詳細に説明する。

【0020】

この人工血管は、生体内へ埋入した人工物の周辺に形成される管状の組織体よりなる。ここでいう生体とはヒト、ヤギ、ウシ、イヌ、ウサギ、ラット、マウスなど動物界に分類される生物を意味する。

10

【0021】

人工物の埋入部位としては例えば、人工物を受け入れる容積をある程度有する腹腔内や、四肢部、臀部又は背部などの臓器に近くない部位の皮下が好ましい。また、埋入には低侵襲な方法で行うことと動物愛護の精神を尊厳し、十分な麻酔下で最小限の切開術で行うことが好ましい。

【0022】

埋入する人工物(マンドレル1)としては、埋入した際に変形することがない強度(硬度)を有しており、化学的安定性があり、滅菌などの負荷に耐性があり、生体を刺激する溶出物がない又は少ないことから、好ましくは、本発明においては、アクリル樹脂、オレフィン樹脂、スチレン樹脂、ポリエステル樹脂、ポリアミド樹脂、塩化ビニル樹脂、シリコン樹脂、フッ素樹脂、エポキシ樹脂、ガラス、チタン、プラチナ、及びSUSからなる群から選択される少なくとも1種を基材とし、該基材の表面にメチルメタクリレート、スチレン、2,2,2-トリフルオロエチレンメタクリレート、N,N-ジメチルアクリルアミド、メタクリル酸ナトリウム、及び(N,N-ジメチルアミノプロピルアクリルアミド)メチオグライドからなる群から選択されるモノマーの1種又は2種以上をグラフト重合したものをを用いる。

20

【0023】

これらのモノマーを基材の表面に導入することにより、基材の表面の性状が改質され、良好な組織体を形成することができるようになる。

30

【0024】

また、特にメチルメタクリレートを基材の表面にグラフト重合させた場合は、この表面を更に、ジチオカーボネートポリマーでコーティングしても良い。即ち、メチルメタクリレートをグラフト重合させたアクリル樹脂の表面は接触角が約70°の疎水性であるが、これを若干強く、接触角で約80°とすることで形成される組織体の性質を微妙に調整することが可能となる。

【0025】

表面にグラフト重合させるモノマーの種類によって、得られる組織体の性質が変化するため、どのようなモノマーを導入したアクリル樹脂を使用するかは、人工血管を移植吻合する生体血管のコンプライアンス値を考慮して当業者によって適宜選択することができる。

40

【0026】

これらのモノマーの基材表面へのグラフト重合は、例えばアクリル樹脂基材の表面に光重合開始剤を側鎖に有するポリスチレン誘導体を薄く塗布し、前記グラフト導入するモノマーの溶液へ浸漬して光開始グラフト重合することにより行うことが可能である。

【0027】

また、メチルメタクリレートをグラフト重合させたアクリル樹脂の表面をジチオカーボネートポリマーでコーティングする方法としては、ジチオカーボネートポリマー溶液を噴霧する方法や、浸漬する方法等が挙げられる。

【0028】

50

グラフト率は、X線光電子分光法で元素分率を測定することにより求めることができ、例えばポリメチルメタクリレートグラフト導入する場合にはO/C比で0.30~0.50、特に0.40程度が、さらにこれをジチオカーボネートポリマーでコーティングする場合はN/C比で0.022~0.032、特に0.027程度であり、S/C比で0.040~0.060、特に0.054程度であることが好ましい。また、ポリスチレンをグラフト導入した場合はO/C比で0.01~0.05、特に0.03程度、ポリ(2,2,2-トリフルオロエチレンメタクリレート)をグラフト導入した場合はO/C比で0.30~0.40、特に0.35程度、F/C比で0.35~0.55、特に0.43程度、ポリ(N,N-ジメチルアクリルアミド)をグラフト導入した場合はN/C比で0.10~0.30、特に0.20程度、O/C比で0.10~0.30、特に0.18程度、ポリメタクリル酸ナトリウムをグラフト導入した場合は、O/C比で0.40~0.60、特に0.49程度、Na/C比で0.10~0.30、特に0.16程度、ポリ(N,N-ジメチルアミノプロピルアクリルアミド)メチオダイドをグラフト導入した場合はN/C比で0.05~0.25、特に0.14程度、O/C比で0.05~0.20、特に0.13程度、N/I比で0.8~1.5、特に1.2程度が好適であり、得られる組織体の物性を移植しようとする生体血管の物体に近づけるべく、これらモノマーの重合時間、モノマー濃度などをパラメーターとして当業者によって適宜調整すれば良い。

【0029】

また、本発明においては生体内へ埋入する人工物の表面には、増殖因子としての生理活性物質を表面被覆するなどして固定することが可能である。増殖因子を固定することで、組織体の形成を促進することが可能であり、これにより組織体の形成のための人工物の埋入期間を短縮することができる。また、形成される組織体に毛細血管を誘導することができ、脱細胞処理後の密度や柔軟性などの物性値を人工血管としてより好ましい値に調整することも可能となる。

【0030】

このような生理活性物質としては、血管内皮増殖因子、インスリン様増殖因子、インスリン様増殖因子結合蛋白や繊維芽細胞増殖因子が使用可能であり、例えば、血管内皮増殖因子を使用すれば毛細血管の誘導と内皮化の促進が可能となり、繊維芽細胞増殖因子を固定すれば組織体の形成を促進して短期間の埋入で人工血管として有用な組織体を形成させることができる。また、インスリン様増殖因子又はインスリン様増殖因子結合蛋白を固定すれば組織体に筋繊維を誘導することができる。生理活性物質の固定量としてはいずれの生理活性物質も0.1~1.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、特に0.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 前後が好適であり、人工血管に要求される物性や形成させるまでの期間を考慮して、当業者によって適宜増減すれば良い。

【0031】

埋入する人工物(マンドレル1)の形状としては、直径0.3~15.0mmの棒状部を有するものであれば良く、これにより、人工物の直径(外径)をほぼ内径とする管状の組織体を得られる。この人工物が分岐部を有する場合には、分岐部以降の枝部分の径を同一のものを使用したり小さくしたりすることも可能であり、これにより種々の枝状の組織体を得ることができる。

【0032】

保形部材2は、好ましくは、平均孔径100~650 μm で、見掛け密度が0.01~0.5 g/cm^3 の、連通性の、即ち、連続気孔性の多孔性三次元網状構造の熱可塑性樹脂よりなる。

【0033】

この熱可塑性樹脂からなる多孔性三次元網状構造の平均孔径は100~650 μm で、見掛け密度は0.01~0.5 g/cm^3 であるが、好ましい平均孔径は100~400 μm 、より好ましくは100~300 μm である。見掛け密度としては0.01~0.5 g/cm^3 範囲内であれば、細胞生着性が良好で、優れた物理的強度を維持し、生体に近似した弾性特性が得られるが、好ましくは0.01~0.3 g/cm^3 、より好ましくは

10

20

30

40

50

0.01 ~ 0.2 g / cm³ である。

【0034】

また、平均孔径の概念において、孔径の分布は単分散の方が好ましく、細胞の侵入に重要な孔径サイズである孔径150 ~ 300 μmの孔の寄与率が高いことが望ましい。孔径150 ~ 300 μmの孔の寄与率が10%以上、好ましくは20%以上、より好ましくは30%以上、更に好ましくは40%以上、特に好ましくは50%以上あると、細胞が侵入し易く、また、侵入した細胞が接着、成長しやすいため、人工血管としての用途に有効である。

【0035】

なお、多孔性三次元網状構造の平均孔径における孔径150 ~ 300 μmの孔の寄与率とは、後述の実施例1における平均孔径の測定方法における、全孔の数に対する孔径150 ~ 300 μmの孔の数の割合を指す。

【0036】

このような平均孔径、見掛け密度及び孔径分布の多孔性三次元網状構造であれば、細胞が容易に空孔部分へ浸透し、多孔性構造層へ細胞が接着、成長しやすい。

【0037】

保形部材2を構成する熱可塑性樹脂としては、セグメント化ポリウレタン樹脂が抗血栓性や物理特性などの点でも優れた人工血管を得ることができ、好ましい。

【0038】

セグメント化ポリウレタン樹脂は、ポリオール、ジイソシアネート及び鎖延長剤の3成分から合成され、いわゆるハードセグメント部分とソフトセグメント部分を分子内に有するブロックポリマー構造によるエラストマー特性を有するため、このようなセグメント化ポリウレタン樹脂を使用した場合に得られるスキャホールド材及び人工血管は、弾性力学的に生体血管に近似なS-S曲線（低血圧領域では高いコンプライアンスで低弾性であり、高血圧領域では低血圧領域よりも低いコンプライアンスの高弾性である特性）を示す管状構造体に成形することも可能であり、抗血栓性や物理特性にも優れている。

【0039】

また、熱可塑性樹脂が加水分解性又は生分解性を有するものであれば、人工血管の生体移植後に徐々に分解、吸収され、最終的には生着した細胞を残したまま樹脂製の基材自体を生体から排除することも可能である。

【0040】

このような熱可塑性樹脂で構成される多孔性三次元網状構造部には、コラーゲンタイプI, コラーゲンタイプII, コラーゲンタイプIII, コラーゲンタイプIV, アテロ型コラーゲン, フィブロネクチン, ゼラチン, ヒアルロン酸, ヘパリン, ケラタン酸, コンドロイチン, コンドロイチン硫酸, コンドロイチン硫酸B, ヒドロキシエチルメタクリレートとジメチルアミノエチルメタクリレートの共重合体, ヒドロキシエチルメタクリレートとメタクリル酸の共重合体, アルギン酸, ポリアクリルアミド, ポリジメチルアクリルアミド及びポリビニルピロリドンからなる群から選択される1種又は2種以上が保持されていても良く、更には繊維芽細胞増殖因子, インターロイキン-1, 腫瘍増殖因子, 上皮増殖因子及び二倍体繊維芽細胞増殖因子よりなる群から選ばれる1種又は2種以上のサイトカイン類が保持されていても良く、更に、胚性幹細胞、血管内皮細胞、中胚葉性細胞、平滑筋細胞、末梢血管細胞及び中皮細胞よりなる群から選ばれる1種又は2種以上の細胞が接着されていても良い。胚性幹細胞は分化されたものであっても良い。

【0041】

この多孔性三次元網状構造層を構築する熱可塑性樹脂からなる骨格自体にも微細な孔を設けてもよい。このような微細孔は、骨格表面を平滑な表面でなく複雑な凹凸のある表面とし、コラーゲンや細胞増殖因子などの保持にも有効であり、結果として細胞の生着性を上げることが可能である。ただし、この場合の微細孔は、本発明でいう多孔性三次元網状構造部の平均孔径の計算の概念に導入されるものではない。

【0042】

10

20

30

40

50

この保形部材2の肉厚(外径(半径)と内径(半径)との差)は0.5~1.0mm程度が好ましい。

【0043】

組織体が形成されたマンドレル1は、該マンドレル1が直線状であれば生体内から摘出した後に、そのまま組織体から抜去すれば管状の組織体を得られ、直線状の人工血管とすることができる。なお、生理食塩水中に浸漬した状態で、マンドレル1を容易に抜き出すことができる。

【0044】

人工物が分岐部を有する場合には生体内から摘出後に人工物のみを一部切断したり、破碎又は溶解することにより組織体から容易に除去することができ、分岐部を有する管状の組織体を得られる。この分岐部を有する組織体を用いた人工血管は、本発明の最も好ましい例である。即ち、血管の分岐部位は、血流が血管壁へぶつかるように当たっている部位であり、動脈瘤が発生しやすいが、このような分岐型人工血管であれば、これをそのまま動脈瘤の治療に使用することができる。

【0045】

このようにして得られた組織体よりなる人工血管は、自己の体内にて成育させたものである場合には、これをそのまま用いることができる。他の動物で生育した場合には、組織体を脱細胞処理する。脱細胞処理の方法としては、コラゲナーゼなどの酵素処理によって細胞外マトリックスを溶出させて洗浄する方法やアルコールなどの水溶性有機溶媒で洗浄する方法があるが、グルタルアルデヒドやホルムアルデヒドなどのアルデヒド化合物及びノ又はメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等の水溶性有機溶媒で処理する方法がある。具体的には、アルデヒド化合物を終濃度1~3%程度となるように調整し、組織体の体積の約50倍量の固定液中へ組織体を2時間以上浸漬する方法が好ましい。これによってタンパク鎖のリジン残基などを架橋することで、組織体の構造を維持することが可能となる。

【0046】

脱細胞処理の後の組織体は、更に凍結乾燥することにより、密度などを安定して制御することができる。脱細胞処理後に凍結乾燥せずに、アルコールなどの水溶性有機溶媒、燐酸緩衝生理食塩水、生理食塩水中で保存することも可能であるが、保存時の物性変化を抑制する意味でも凍結乾燥させることが好ましい。ここで乾燥方法としては、乾燥時の収縮現象において空孔の閉塞や繊維質の会合が起こる可能性があり、再現性良く人工血管として有用な物性を有する組織体を得られなくなる可能性があるため、凍結乾燥が好ましい。

【0047】

本発明によれば、人工物の材質、導入するモノマーの種類やその導入量、表面に固定する生理活性物質の種類や固定量、埋入期間等を調整することによって、様々なコンプライアンス値を有する人工血管を形成することができる。従って、本発明においては、これらの条件を調整することにより、吻合する生体血管のコンプライアンス値に近いコンプライアンス値を有する人工血管を形成することが好ましい。例えば、ヒト冠状動脈であればコンプライアンス値は約40であるが、ポリメチルメタクリレート鎖を表面にグラフト導入したアクリル樹脂製の人工物を1ヶ月間埋入して得られる組織体を脱細胞処理して得られる人工血管のコンプライアンス値は約40となり、冠状動脈用の人工血管として有用である。

【実施例】

【0048】

以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明する。

【0049】

実施例1

[マンドレルの製作]

外径2mm、長さ30mmのシリコン樹脂製の丸棒(生体組織を物理的に必要以上に刺激しないように、丸棒表面は鏡面仕上げで両末端は半球状の曲面仕上げとした。)に光重

10

20

30

40

50

合性開始剤を側鎖に有するポリスチレン誘導体を塗布し、常法によって精製したメチルメタクリレート・ベンゼン溶液中に浸漬して、光開始グラフト重合を行い、ポリメチルメタクリレート鎖を表面にグラフト導入した。グラフト率としては、X線光電子分光法により、O/C比で0.4であることが確認された。この丸棒よりなるマンドレル1の両端に、内径2mm、外径4mm、長さ3mmの円筒形の保形部材を装着した。この保形部材2付きのマンドレル1を常法によりエチレンオキサイドガス滅菌した。

【0050】

なお、この保形部材は次のようにして製造したものである。

【0051】

[保形部材の製造]

熱可塑性ポリウレタン樹脂（日本ミラクトラン社製，ミラクトランE980PNAT）をN-メチル-2-ピロリジノン（関東化学社製，ペプチド合成用試薬，NMP）にディゾルバー（約2,000rpm）を使用して室温下で溶解して5.0%溶液（重量/重量）を得た。このNMP溶液約1.0kgをプラネタリーミキサー（井上製作所製，2.0L仕込み，PLM-2型）に秤量して入れ、ポリウレタン樹脂と同重量相当のメチルセルロース（関東化学社製，試薬，25cpグレード）を40で20分間混合し、その後攪拌を継続したまま10分間、20mmHg（2.7kPa）まで減圧して脱泡し、ポリマードープを得た。

【0052】

化学実験用濾紙（東洋濾紙社製，定性分析用，2番）で作成した内径4mm，外径6mm，長さ60mmの筒状の紙管と、SUS440製の直径2mmの芯棒と、この芯棒を紙管の中心部分に固定できる医用ポリプロピレン樹脂製の円柱状密栓から構成させるチューブ成形治具中に、上記ポリマードープを23ゲージの針を使用して射出注入し、その後密栓した後、還流状態にあるメタノール中へ投入して72時間還流を継続して、紙管面から内部のNMP溶媒を抽出除去することによりポリウレタン樹脂を凝固させた。この際、メタノールは還流状態を維持したまま、随時新液と交換した。72時間後、チューブ成形治具を還流状態のメタノールから乾燥させることなく室温下のメタノール浴中に移し、浴内でチューブ成形治具から内容物を取り出し、日本薬局方精製水中で72時間洗浄することによりメチルセルロース、メタノール及び残留するNMPを抽出除去した。洗浄用の水は随時新液を供給した。これを室温下で24時間減圧（20mmHg（2.7kPa））乾燥させて、管状の多孔性三次元網状構造体を製造した。これを所定長さに切断して保形部材2とした。

【0053】

得られた保形部材について、下記方法により平均孔径及び見掛け密度の測定を行った。なお、平均孔径と見掛け密度の測定において、試料の切断は両刃カミソリ（フェザー社製，ハイステンレス）を使用して室温下で行った。

【0054】

(1) 平均孔径の測定

両刃カミソリで切断した試料の平面（切断面）を実体顕微鏡（キーエンス社製，VH-6300）にて撮影した写真を使用して、同一平面上の個々の孔を三次元網状構造の骨格から包囲された図形として画像処理（画像処理装置はニレコ社のLUZEX APを使用し、画像取り込みCCDカメラはSONYのLEN50を使用した。）し、個々の図形の面積を測定した。これを真円面積とし、対応する円の直径を求め孔径とした。多孔体の骨格部分に穿孔した微細孔を無視して同一平面上の連通孔のみを測定した結果、平均孔径は $169 \pm 55 \mu\text{m}$ と計測された。同時に、孔径分布における孔径 $150 \sim 300 \mu\text{m}$ の寄与率は71.2%と計測され、細胞接着に有効なサイズの孔を主体とする多孔体であることが確認された。

【0055】

(2) 見掛け密度の測定

約10mm長さに両刃カミソリで切断した試料を投影機（Nikon，V-12）にて

10

20

30

40

50

測定して得た寸法より体積を求め、その重量を体積で除した値から求めた結果、 $0.077 \pm 0.002 \text{ g/cm}^3$ と計算された。

【0056】

[埋入及び摘出]

通常手技によって局所麻酔、剃毛されたウサギ背部の表皮をイソジン消毒後に速やかに約30mm切開し、滅菌した丸棒を皮下組織の下へ埋入して縫合した。縫合部位はイソジンにて1日2回の消毒を行い、水は自由給水とし、飼料としてオリエンタル酵母社製ORC4を体重に応じて適量給仕した。

【0057】

埋入期間中、縫合部において感染の所見は認められず、抗生物質は一切使用する必要がなかった。埋入から1ヶ月後に埋入時と同様の手順にて丸棒を摘出した。摘出したマンドレル1及び保形部材2は、全面が肉厚約100ミクロンの組織体で均質に被覆されていた。

10

【0058】

電子顕微鏡観察の結果、組織体に不規則な部分は存在せず、肉厚方向に対して均質な多孔体であることが分かる。

【0059】

次に、このマンドレル1の埋入期間を1ヶ月から2、3、4ヶ月と延長したこと以外は同様にして組織体を生成させた。

【0060】

20

[耐内圧試験]

埋入期間が1ヶ月のもの4ヶ月のもので耐内圧試験を行うと、水の圧入によって内圧を200mmHg(26.6kPa)まで負荷しても破裂することなく、この時に外径は約10%まで伸長した。この圧力負荷を0~200mmHgの間で徐々に上下変化させ、繰り返し圧力負荷に対する外径の変化を確認したが、履歴回数によらず外径変化は同じ挙動を示し、本発明の人工血管が、血管の拍動に追従できる柔軟性を有していることが確認された。

【0061】

この人工血管は、端部にスポンジ状の保形部材を有するため、血管との縫合が極めて容易であった。

30

【図面の簡単な説明】

【0062】

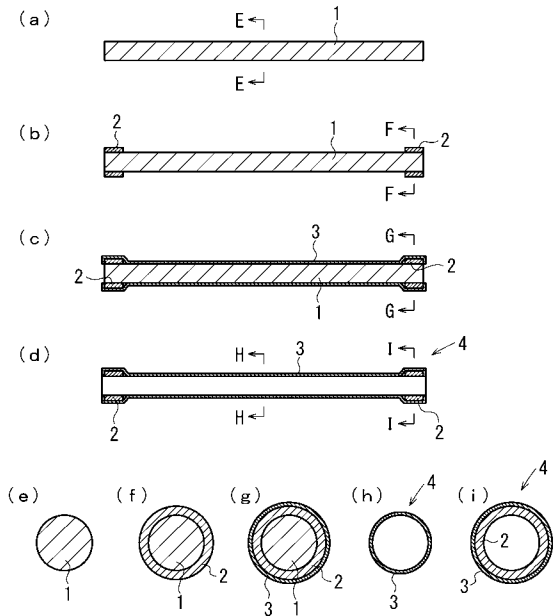
【図1】本発明の人工血管の製造方法を示す模式的な断面図である。

【符号の説明】

【0063】

- 1 マンドレル
- 2 保形部材
- 3 組織体
- 4 人工血管

【 図 1 】



フロントページの続き

審査官 内山 隆史

- (56)参考文献 特開2002-095684(JP,A)
実開昭57-007519(JP,U)
特開2003-284767(JP,A)
特開2004-261260(JP,A)
特開2004-097268(JP,A)
特開2000-189445(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61F2/00-2/80, A61L27/00