

## Development of a stent-biovalve with round-shaped leaflets: in vitro hydrodynamic evaluation for transcatheter pulmonary valve implantation (TPVI)



\*1国立循環器病研究センター研究所人工臓器部,

\*2国立循環器病研究センター研究所医工学材料研究室

住倉 博仁\*<sup>1</sup>, 中山 泰秀\*<sup>2</sup>, 大沼 健太郎\*<sup>1</sup>, 武輪 能明\*<sup>1</sup>, 巽 英介\*<sup>1</sup>

Hirohito SUMIKURA, Yasuhide NAKAYAMA, Kentaro OHNUMA, Yoshiaki TAKEWA,

Eisuke TATSUMI

### 1. 背景と目的

我々は、人工物を体内に留置した際に起こる結合組織によるカプセル化反応を組織工学に応用し、皮下などの体内を組織構築の場(バイオリクター)にして、自己組織からなる移植片を作製する新しい生体内組織形成術を開発している<sup>1)</sup>。2014年より我々は、生体内組織形成術とステントバルブ作製法を組み合わせ、経カテーテル的肺動脈弁置換術(transcatheter pulmonary valve implantation, TPVI)に適用可能な、自己組織からなる折り返しチューブ型ステントバイオバルブ(stent-biovalve, SBV)を開発してきた<sup>2)</sup>。現在までに、作製したSBVの適切な弁葉長について検討を行い、逆流の最も低い弁葉長を明らかとした。ただし、その逆流率は生体弁と比較して約4倍と多く、更なる改良の必要性が示された<sup>3)</sup>。本研究では、SBVの性能向上を目的とし、弁葉形状を改良した新たなSBVの開発を行った。更に、その性能について、拍動流模擬循環回路を用いた評価を行った。

### 2. 方法

先行研究にて試作したSBVは単純な円柱基材を鋳型として作製したため、その弁葉は平坦形状で開放位(flat-

shaped SBV, FS-SBV)であった。そのため、弁葉の閉鎖速度が遅く、弁葉が閉じる際の逆流が多いことが示された<sup>2)</sup>。そこで、我々はSBVの弁葉の閉鎖特性を改善するために、弁葉が半円形状で閉鎖位のSBV(round-shaped SBV, RS-SBV)を開発した。

RS-SBV用基材は、3Dプリンタにて作製したアクリル製の9つのパーツ、および3本の柱部分を持つ自己拡張型ステントから構成した。弁葉を模擬した半球状の3つのパーツを、ロッド型のセンターパーツに組み込んだ(図1a)。組み合わせたパーツは、自己拡張型ステントを設置した導管部となる円柱パーツにはめ込み、ナット部品を用いて固定した(図1b)。最後に、弁葉を作製するための隙間を形成するために、スリットを有する3つのカバーパーツを組み合わせて、RS-SBV用基材を作製した(図1c~f)。作製した基材をヤギの皮下に埋入し、約1~2ヶ月後に移植物を形成した組織とともに摘出した。複数のパーツを組み合わせた基材を用いたことで、基材周囲に形成された組織を傷つけることなくアクリル基材のみを除去することが可能であり、ステントが完全に埋植されたチューブ状結合組織膜構造物を得ることができた(図1g)。弁葉部を導管部の内側に完全に折り返して重ね、交連部を縫着し三葉弁を形成することで弁葉が半円形状のRS-SBV(内径25 mm)を作製した(図1h, i)。

RS-SBVの弁機能は、拍動流模擬循環回路(Labo Heart NCVC)を用いて肺循環系の圧力を負荷して調べた<sup>4)</sup>。拍動流模擬循環回路は拍動ポンプ、コンプライアンスチャンバ、流体抵抗、リザーバから構成した。RS-SBVを肺動脈弁位に、三尖弁位にはゴム製弁をそれぞれ組み込んだ。模擬循環回路における肺動脈圧、右心室圧は圧力計を用いて計

本受賞レポートの対象論文はJ Artif Organ誌に掲載されています。Sumikura H, Nakayama Y, Ohnuma K, et al. J Artif Organs 19: 357-363, 2016

#### ■ 著者連絡先

東京電機大学理工学部理工学科電子・機械工学系  
(〒350-0394 埼玉県比企郡鳩山町石坂)  
E-mail. sumikura@mail.dendai.ac.jp

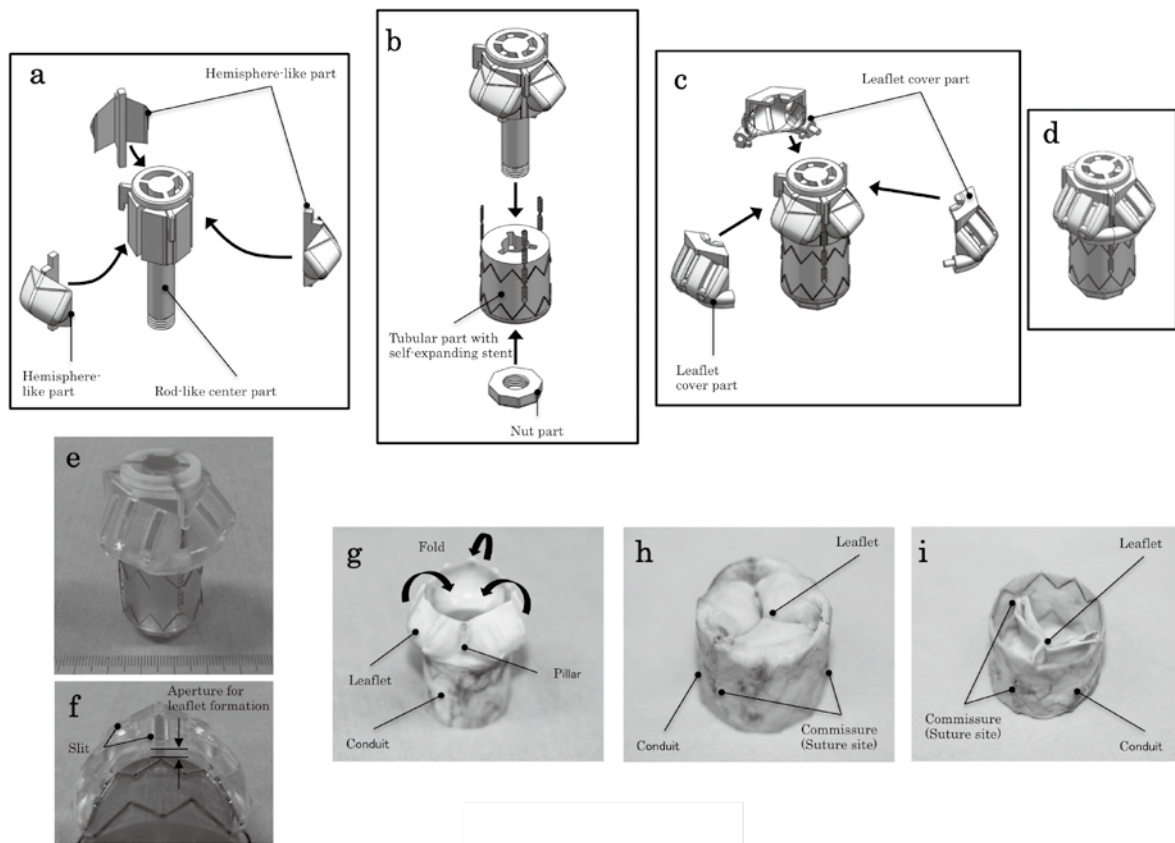


図1 RS-SBVの作製過程の概略図(a~d)と写真(e~i)

表1 拍動数70 bpm時の各人工弁における圧較差, EOA, 逆流率

Parameter	FS-SBV	RS-SBV	Biological valve
Heart rate (bpm)	70	70	70
Flow rate (L/min)	6.20	6.17	5.57
Pressure difference (mmHg)	2.20	3.25	9.73
EOA (cm <sup>2</sup> )	3.41	2.75	1.41
Regurgitant fraction (Regurgitant volume) (%)	10.28	6.14	2.20
Regurgitant fraction (Closing volume) (%)	6.26	4.45	0.92
Regurgitant fraction (Leakage volume) (%)	4.01	1.69	1.28

測した。また、流量は、肺動脈弁下流に設置した超音波流量計にて計測した。肺循環系の圧力負荷になるようチャンバのコンプライアンス、リザーバの水位を調整し、拍動ポンプの拍動数70~120 bpmにおける弁機能について評価を行った。作動流体は37℃の生理食塩水を用いた。弁機能については、圧較差、有効弁口面積 (effective orifice area, EOA)、逆流率について評価した。なお、RS-SBVの性能は、先行研究におけるFS-SBVとコントロール弁として用いた生体弁 (25 mm, Epic Valve, St. Jude Medical Inc.) のデータ

と比較した<sup>3)</sup>。

### 3. 結果

表1に拍動数70 bpm時のFS-SBV, RS-SBV, コントロール弁における圧較差, EOA, および逆流率を示した。RS-SBVはFS-SBVに比べ、圧較差の増加、およびEOAの減少を示した。これは弁葉を半円形状にしたことで、弁葉の面積が増加したためと考えられた。しかし、RS-SBVはコントロール弁に比べ圧較差は低く、また、広いEOAを示した。

FS-SBVの逆流率 (regurgitant volume) はおよそ10%であったのに対し, RS-SBVの逆流率は約6%に減少した。一方, コントロール弁の逆流率はRS-SBVより少ない2%であった。SBVの弁葉を半円形状で閉鎖位にすることで, 弁葉の閉鎖特性が改善し, 弁機能の向上が確認された。

#### 4. まとめ

本研究では, TPVI用として新たに自己組織からなるRS-SBVを開発し, その弁機能について, 拍動流模擬循環回路を用いた評価を行った。弁葉を半円形状で閉鎖位にすることで, RS-SBVの逆流率は肺循環系の圧力負荷において約6%に改善された。自己組織からなるRS-SBVは肺動脈弁置換に有用である可能性が示唆された。

#### 5. 独創性

生体内組織形成術により作製した自己組織からなるバイオバルブの弁葉は, ホルマリン処理などを施せば簡易にその形状を閉鎖位型などに変更可能である。しかし, バイオバルブの利点である生体適合性などの優位性は損なわれてしまう。本論文にて提案した基材を用いることで, 生体適

合性などの優位性を保持したまま弁機能を向上させたRS-SBVを開発することは可能であった。生体内組織形成術における基材の設計技術は, 自己組織からなる人工心臓弁の開発に有用であると考えられた。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

#### 文 献

- 1) Nakayama Y, Ishibashi-Ueda H, Takamizawa K: In vivo tissue-engineered small-caliber arterial graft prosthesis consisting of autologous tissue (biotube). *Cell Transplant* **13**: 439-49, 2004
- 2) Funayama M, Sumikura H, Takewa Y, et al: Development of self-expanding valved stents with autologous tubular leaflet tissues for transcatheter valve implantation. *J Artif Organs* **18**: 228-35, 2015
- 3) Sumikura H, Nakayama Y, Ohnuma K, et al: In vitro hydrodynamic evaluation of a biovalve with stent (tubular leaflet type) for transcatheter pulmonary valve implantation. *J Artif Organs* **18**: 307-14, 2015
- 4) Sumikura H, Homma A, Ohnuma K, et al: Development and evaluation of endurance test system for ventricular assist devices. *J Artif Organs* **16**: 138-48, 2013