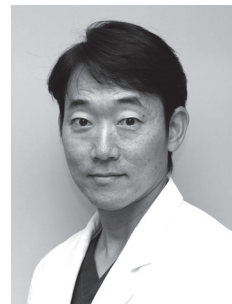


人工血管 —TEVGの臨床開発—

*¹佐賀大学医学部胸部・心臓血管外科, *²佐賀大学医学部循環器内科, *³佐賀大学医学部附属再生医学研究センター

伊藤 学*¹, 蒲原 啓司*¹, 野出 孝一*², 中山 功一*³

Manabu ITOH, Keiji KAMOHARA, Koichi NODE, Koichi NAKAYAMA



1. はじめに

医療技術は日進月歩で進化を遂げているが、臨床現場では克服できない課題が多く存在する。実際、心臓・血管外科領域で用いられる口径6 mm未満の小口径人工血管においては、安定した長期開存性が得られないままで、製品としての市場が十分には確立されていない。そこで、従来の化学合成樹脂製品とは異なるアプローチである組織工学(tissue engineering, TE)技術を用いた人工血管(tissue-engineered vascular graft, TEVG)の開発に注目が集まっており、アンメットニーズの解消が期待されている。

本稿では、TEVGの臨床開発について、特に臨床試験まで進んでいるものに焦点を絞り、歴史的背景を交えて現状を紹介し、今後の方向性を展望したい。

2. 人工血管開発の歴史・現状

人工血管の歴史は1950年代にさかのぼる。1952年、Voorheesらによって当時、軍用パラシュートの素材であったVinyon N(ポリ塩化ビニル繊維)で作製した人工血管が報告された¹⁾。これが世界で初めての化学合成樹脂製の人工血管である。1954年にはDeBakeyが、ポリエステル繊維で作製した人工血管を腹部大動脈瘤の置換術に使用した²⁾。その後、ポリエステル製人工血管は繊維の平織り(woven)、メリヤス編み(knitted)といった形状に二分され、さらに繊維の隙間からの血液漏出を防ぐために、ゼラチンやコラーゲンなどを被覆したシールドグラフトへと進化した。ポリエステル製人工血管は、素材そのものの強度

に加えて、異物人工材料を生体側が何とか受け入れようとして起こす組織反応からの仮性内膜・外膜形成(器質化現象)も奏効し、優れた止血性と長期的な耐久性を獲得した。現在、胸部および腹部大動脈に用いる大口径(内径10 mm以上)人工血管の主流となり、低侵襲治療として広く普及しているカテーテルを使った大動脈ステントグラフトの基材としても多く使用されている。

1970年代以後、高い疎水性を持つことでタンパク質や血小板、細胞が接着しにくい、いわゆる抗血栓性材料の1つであるポリテトラフルオロエチレン(PTFE)を延伸して多孔質構造にしたexpanded PTFE(ePTFE)が登場した。その後、ePTFE製人工血管は約半世紀にわたる層構造の工夫やコーティング技術の改良を経て、中口径(内径6~10 mm未満)、小口径(内径6 mm未満)人工血管として一般に使用されるようになった³⁾。頸部や腹部分枝、下肢などの動脈バイパス術、小児先天性心疾患の短絡術、血液透析用バスキュラーアクセス再建術(動静脈シャント)に用いる人工血管として主流となっている。

現在、透析用人工血管として早期穿刺を目的としたポリウレタン樹脂製のものもあるが、実際に医療応用されている人工血管の素材は、ポリエステル繊維、ePTFEが大半を占めている。大・中口径人工血管の長期開存性、耐久性に関しては満足できる状況にあるが、小口径化に伴う開存性低下や感染抵抗性といった課題が残されている。実際、市販されているePTFE製の小口径人工血管は、血管弾性を示す指標の1つである血管コンプライアンスが低く、生体血管と大きく異なる。そのため、生体血管と人工血管の吻合部においてコンプライアンス不適合による応力集中、および流体力学的乱流が発生し、その結果、移植早期には血栓形成、長期においては吻合部での内膜肥厚による狭窄で閉塞しやすい^{4)~6)}。

■ 著者連絡先

佐賀大学医学部胸部・心臓血管外科
(〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島5-1-1)
E-mail. itomana@cc.saga-u.ac.jp

一方、自己の小口径代用血管(生体血管グラフト)についてはどうであろうか。例えば、冠動脈バイパスに用いられる口径3 mm未満の弾性動脈である内胸動脈グラフトは、血管内皮細胞(EC)や平滑筋細胞(SMC)、並びに豊富な弾性線維(内弾性板、外弾性板を含む)から構成され、極めて優れた長期開存性や耐久性、成長可能性⁷⁾、自己修復性⁸⁾とともに生命予後の改善効果を有する^{9), 10)}。その要因は、生体への移植後に適度な柔軟性を維持しながら自己組織(冠動脈)と一体化することにより、収縮・弛緩作用、血液凝固や炎症の調整による抗血栓性など、本来備わった生理的な機能が発揮され、閉塞の原因となる血栓形成や内膜肥厚を防いでいるためと考えられている¹¹⁾。

一方、人工血管については、前述の血栓閉塞や内膜肥厚の課題に加えて、感染(グラフト感染、穿刺部の細菌感染からのbiofilm形成などを含む)や成長しないなどの重大な課題もあり、臨床現場で満足できる小口径人工血管は存在しないのが現状である。そのような課題を克服すべく、TEVGの研究、開発が進められてきた。

3. TEVGの臨床開発

1993年にLangerらがTEの概念を提唱した¹²⁾。組織は本来、細胞同士が集合体を形成しており、その間隙を埋めるように細胞外マトリックス(ECM)と呼ばれるタンパク質が存在する。このような構造を人工的に作り出すのがTEであり、コラーゲンなどの生体由来材料や、薬事承認されている医療機器や医薬品にも含まれるポリ乳酸などの生分解性高分子を細胞の足場材料(scaffold)として利用することが一般的であった。しかしながら、基本的には生体にとって異物であるscaffoldは炎症を引き起こし、感染の危険性も完全には回避できないため、scaffoldを用いずに3次元の組織を構築する試みもなされてきた^{13~17)}。

TEVGの製造法は、scaffoldを用いる方法(scaffold based)と、scaffoldを用いずに細胞自身がつくるECMをベースとした自己組織化法(scaffold free)に大別される。しかし、近年の再生医療技術の進歩による細胞源の多様化と、様々なscaffoldを用いた誘導法や3Dプリンティング技術の導入、さらにはそれぞれのテクノロジーの複合などにより、その分類は複雑化している。ヒト臨床試験にまで至ったTEVGに焦点を絞り、論文報告や国内外の政府機関の公開情報といった限られた範囲の情報になるが、TEVGの臨床開発の方法と進捗について次のように分けて紹介する。

1) 生分解性ポリマーを用いる方法(scaffold based①)

2001年にShin'okaらは、成長への期待が寄せられる小児心臓外科領域への生分解性ポリマーの臨床応用に初めて成

功した¹⁸⁾。生分解性ポリマーに自己末梢静脈の細胞を播種したTEVGを、下大静脈-肺動脈の間をつなぐフォンタン手術の際の心外導管として使用した。2001年から2004年の間に移植された25人の追跡調査においては、グラフトの感染や瘤化、石灰化はみられず、最も頻度の高かった問題はグラフトの狭窄であった。全体の24%の患者が無症候性のグラフト狭窄に対してバルーン血管形成術を必要とした¹⁹⁾。その後も機械的特性や分解速度を調整するために、様々な種類や形状の生分解性ポリマーを用いたTEVGの基礎研究が行われ、2023年9月現在、第2世代TEVGとして医師主導による治験が進行中である[National Clinical Trials Network(NCTN)(NCT04467671)]。これは手術室内で特殊な閉鎖回路を用いて、採取した高密度の自己骨髄細胞を無菌的に生分解性ポリマーに播種したTEVGである。単心室患者4例のフォンタン手術において、TEVGの開存性は良好であると報告されており、移植後の4次元MRIでの評価により、TEVGの成長やリモデリング機序について検討されている²⁰⁾。本アプローチによる移植部位は、低圧で血流量の多い大口径の右心系(静脈系)に限定されている。

一方、小口径で近年注目されているのは、Xeltis社のポリカーボネートウレタン(PCU)をベースとした生分解性ポリマーを採用したTEVGである。透析用人工血管(aXessグラフト)は、2022年9月に登録されたfirst-in-human試験の一環として、2023年4月の時点で欧州ではすでに20人の患者への移植に成功している。欧州の最大25施設で110人の患者を登録し、5年間追跡する試験計画(NCT04898153)がWeb上で公表されている。

また特筆すべきは、これまで全世界で長年待ち望まれてきた口径4 mmの冠動脈バイパスグラフト(XABG)としてのfirst-in-human臨床試験(NCT04545112)も進行中であるということである。XABGの前臨床試験では、伏在静脈よりも優れている可能性が示された。これは、小口径(直径4 mm、長さ15 cm)のCABGグラフトとしては、過去の大動物実験において最長の開存性を示したものであった²¹⁾。

2) 脱細胞化したECMを用いる方法(scaffold based②)

ヒトあるいはウシやブタなど異種動物の生体組織・臓器から細胞などの抗原性をもつ成分を除去して得られるECMは、より忠実に生体を再現したscaffoldとして注目されてきた。細胞成分の除去効率を最大にしなが、ECMの破壊を最小限に抑えることが現在の脱細胞化の目的になっており、化学的手法、生物学的手法、物理的手法といった主に3つの手法がある²²⁾。ウシ頸動脈[Artegraft®(LeMaitre Vascular社)], ウシ尿管[Synergraft®Vascular

Graft Model 100 (CryoLife社)], ヒト大伏在静脈 [Cryovain® (Artivion社)] などを先駆けとし, いくつかの小口径脱細胞化グラフトが市販された。Artegraft®は, 1970年に欧米で薬事承認され, 透析用人工血管および下肢動脈バイパス用人工血管として過去50年間に50万人以上の患者に移植された²³⁾。一般的に透析用人工血管としての脱細胞化グラフトの開存性は従来型のePTFE graftと同程度であることが示されている^{24), 25)}。

一方, 本邦においては前述の小口径脱細胞化グラフトの薬事承認は得られていないが, シート状のウシ心膜 [XenoSure® (LeMaitre Vascular社)] が2020年4月に承認され, 現在, 大腿動脈, 大腿静脈, 頸動脈のパッチ形成術に臨床使用されている²⁶⁾。また, 基礎研究段階であるが, 脱細胞化大動脈の中膜層をシート状にし, さらにロール状に形成して血管を作製する試みや²⁷⁾, CD34陽性ECを補足するためのペプチドを内腔面に配列したダチョウ頸動脈を用いた小口径脱細胞化long graft²⁸⁾も注目されている。

3) 生分解性ポリマーと脱細胞化したECMを用いる複合方法 (scaffold based③)

生分解性ポリマーと脱細胞化したECMを用いる方法として, NiklasonらによるHumacyte human acellular vessel (HAV)がある。1999年の開発当初は, 生分解性ポリマーにSMCとECを組みこんだ, 生きたTEVGであった²⁹⁾。しかし, 臨床応用を想定した場合のSMC採取に限界があり, 同種ドナー細胞を用いる方法に切り替えられた。具体的には生分解性ポリマーに臓器提供者(同種ドナー)の大動脈由来SMCを播種し, バイオリクターによる拍動性循環下で培養する。ポリマーはほぼ分解され, SMCによって生成されたコラーゲンを主とするTEVGとなる。拍動性循環下培養を8週間行った後, 得られたTEVGを脱細胞化し, 同種抗原を除去する。このようにしてできあがった小口径TEVGは, 2012年に米国とポーランドにて末期腎不全患者60例の透析用人工血管として移植された。移植後の追跡調査で免疫拒絶反応は認められず, 第2相臨床試験としての1次開存率は移植後6か月で63%, 1年で28%であった³⁰⁾。この時点ではePTFEとの比較で優位性は示されなかった。また, 移植後16~55週目に, 8人の患者から得られたグラフトの組織学的分析では, 炎症が少なく, グラフト壁の内腔側内皮化と血管SMCからなる良好な自家組織の侵入が認められ³⁰⁾, その後, 移植後5年(39.2~73.1か月)で2次開存率は58.2%と良好であった³¹⁾。現時点では, HAVとePTFE, さらにはHAVと自己動静脈シャントを比較する2つの第3相臨床試験が進行中である(NCT02644941, NCT03183245)。

また, 下肢動脈バイパス(大腿動脈から膝上膝窩動脈)グ

ラフトとしても第2相臨床試験が実施され, 20例の移植結果が報告された。開存率は既報の文献に示されているePTFEおよび自家静脈グラフトの開存率の範囲内で, 移植後2年間にわたってTEVG移植肢の切断は発生せず, グラフト感染も認めなかった³²⁾。

4) 細胞シートから作製する方法 (scaffold free①)

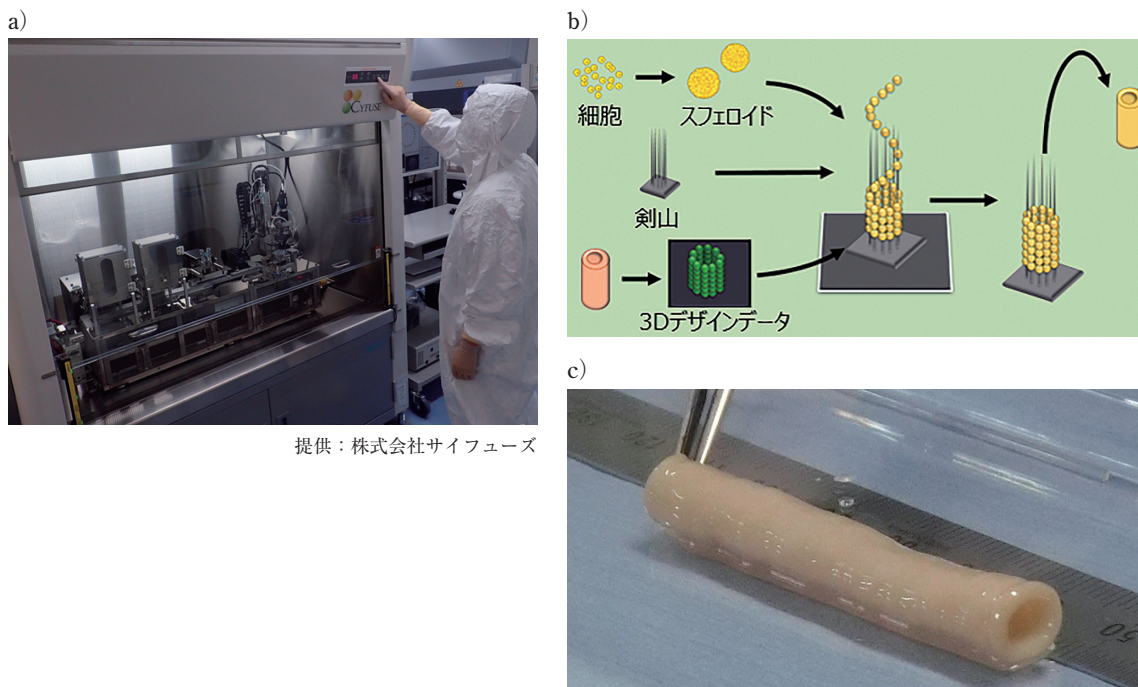
細胞シートから作製する方法として, L'HeureuxらによるTissue Engineered Blood Vessel (TEBV)がある。単層培養で作製した自家皮膚由来線維芽細胞(FC)シートを心棒に巻きつけて重層化させ, バイオリクターによる拍動性循環培養下で熟成させる。心棒は取り除き, 最後に, 表在静脈から採取した自家血管ECを内腔面に播種した人工血管である³³⁾。動物由来成分や合成成分といった外在性のscaffoldを一切用いていないため, 異物感染や生物毒性といった問題を完全に回避できる可能性がある点で脚光を浴びた。第2相臨床試験として2004年から末期腎不全患者10例に移植され³⁴⁾, 最長3年を超える長期遠隔成績も報告された³⁵⁾。しかし, 組織構築に6~9か月という長い期間を要することによる患者待機や膨大なコストが問題となり, 産業製品としては成り立たなかった。

次の第2世代のモデルでは自家ではなく, 同種FCを用いた管状組織を乾燥処理して凍結保存されたoff-the-shelf graftへと変貌を遂げ, また, ECの裏打ちも省略されて3例の臨床試験が行われた³⁶⁾。培養中のFCは主要組織適合複合体クラスII抗原を発現しないため, FCのみを用いる場合には, 移植前の脱細胞化の重要性は低いと判断された。よって, 同種移植に伴う抗原性を抑える目的としては, 脱細胞化法ではなく, 乾燥や凍結による脱活性化法が用いられた。移植全3症例において有害な免疫反応は確認されなかった³⁶⁾。

さらに第3世代のモデルへと進化した。CAM (cell assembled membrane) と呼ばれる同種FCシートを乾燥させた後, 細くカットしてねじり合わせることでより繊維を作り, これを編み込むことで管を作りあげた。前述と同様の脱活性化法により, 移植後の炎症反応は少なく抑えられ, 十分な機械的強度と生産性の向上が示された^{37), 38)}。

5) 生体内組織形成術により体内で形成する方法 (scaffold free②)

scaffoldとしてのECMに頼らない手法は, 1970年代にSparksらにより臨床応用された³⁹⁾。これはシリコンなどの基材からなる鋳型を生体の皮下に埋植することにより, 生体防御反応を利用して, FCが産生するコラーゲンを主体として作製する技術である。また, 2004年に小口径TEVGとしての「バイオチューブ」が報告され⁴⁰⁾, 生体内組織形成術に



提供：株式会社サイフューズ

図1 剣山メソッドバイオ3Dプリンタ

a) クリーンルーム内に設置した臨床用のバイオ3Dプリンタ(澁谷工業株式会社と株式会社サイフューズの共同開発)、b) バイオ3Dプリンタのプリント方式の概略図、c) 患者皮膚由来線維芽細胞と細胞が分泌するECMのみから成る小口径細胞製人工血管

用いるデバイスや組織処理法の研究開発が進んだ。その後、バイオチューブは移植前のエタノール処理を基本とし、透析用人工血管としてのfirst-in-human臨床試験⁴¹⁾や、小児心臓外科領域での肺動脈形成術に用いる血管壁パッチとして臨床試験が行われた。また、2022年から重症下肢虚血患者を対象に、下肢動脈バイパス(膝上レベル)グラフトとして用いる第2相臨床試験が進行している[Japan Registry of Clinical Trials (jRCT) (jRCT2072220062)]。

基礎研究段階であるが、自家移植の枠を超え、off-the-shelf graftを想定した同種・異種由来組織を脱細胞化する試みもなされている⁴²⁾。

6) 3Dバイオプリンティング技術を用いる方法(scaffold free^③)

細胞を利用して立体的な構造体を製造する3Dバイオプリンティング技術が急速に進歩している。よく知られたプリント方式では、細胞を支持するためのscaffoldとしてマトリゲルやコラーゲンなどのハイドロゲルを細胞を混ぜたものが使用される^{43), 44)}。一方、外在性のscaffoldを一切用いずに3次元組織を作製可能なプリント技術が、Nakayamaらにより開発された^{13), 45)}。剣山メソッドバイオ3Dプリンタである(図1)。この最大の特徴は、細胞が本来もつ自己組織化能によって形成される細胞凝集塊(スフェロイド)を「剣山」で仮止めすることでスフェロイドを

融合させて立体的な形を作る点である。3Dデータに基づいて配置されたスフェロイド同士が融合し、最終的に剣山は抜去されるため、細胞と細胞が分泌するECMのみから成る立体構造ができあがる。本技術を用いたscaffold free小口径細胞製人工血管の臨床開発が行われ^{46), 47)}、透析用バスキュラーアクセス再建に用いる人工血管として自家移植する臨床研究が進められている(jRCTb070190033)。

4. おわりに

化学合成樹脂を用いた人工血管には70年の歴史があり、TEの概念が提唱されてからのTEVGの歴史はその半分にも満たない。本稿の執筆にあたり、これまでTEVGの開発を先導された方々の取り組みと貴重な成果について改めて確認することができた。国内外における様々なTE技術の次世代化と融合、そして新たな技術革新も加わることで、実用化に向けたTEVGの開発が加速している。2000年代初期までは、生体血管と同様の細胞組成や血管壁構造、および強度を再現したグラフトを*in vitro*で作製することを目指して開発が行われていた^{29), 48)~50)}。しかし近年では、移植されたTEVGが生体内で成熟し「生きた血管」となることを見据えて製品を設計するアプローチにシフトしてきた。移植されたTEVGは、生体環境をバイオリクターとして活用し、移植後に長期間かけて血管壁構造や強度、生

理学的な機能を獲得し、native血管に匹敵する高機能な血管になるのである。

TEVGの臨床試験の対象は小児心臓血管外科領域、透析領域にほぼ限定されていたが、長年待ち望まれてきた口径4 mm以下の動脈バイパスグラフトへと範囲が広がり、膝下の遠位バイパス、そして最終ゴールともいえる冠動脈バイパスにも広がったのは最近のことである。さらに、実用化や産業化を見据え、固有のヒト白血球抗原を持たないユニバーサルiPS細胞(induced pluripotent stem cell)を含む他家細胞を使用することによる生産性向上や高機能化、および保存方法の開発によって既製品化する動向も近年盛んにみられるようになった^{51), 52)}。今後のTEVGのさらなる発展が期待される。

利益相反の開示

中山功一：株式会社サイフューズ共同創業者、【創業株】株式会社サイフューズ

本稿のその他の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) VOORHEES AB Jr, JARETZKI A 3rd, BLAKEMORE AH: The use of tubes constructed from vinyon "N" cloth in bridging arterial defects. *Ann Surg* **135**: 332-6, 1952
- 2) DE BAKEY ME: Successful resection of aneurysm of distal aortic arch and replacement by graft. *J Am Med Assoc* **155**: 1398-403, 1954
- 3) Piffaretti G, Dorigo W, Castelli P, et al; PROPATEN Italian Registry Group: Results from a multicenter registry of heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene graft for above-the-knee femoropopliteal bypass. *J Vasc Surg* **67**: 1463-71.e1, 2018
- 4) 林 紘：人工血管とレオロジー. 日本バイオレオロジー学会誌 (B&R) **4**: 69-80, 1990
- 5) Abbott WM, Megerman J, Hasson JE, et al: Effect of compliance mismatch on vascular graft patency. *J Vasc Surg* **5**: 376-82, 1987
- 6) Yao Y, Pohan G, Cutiongco MFA, et al: In vivo evaluation of compliance mismatch on intimal hyperplasia formation in small diameter vascular grafts. *Biomater Sci* **11**: 3297-307, 2023
- 7) Kitamura S, Seki T, Kawachi K, et al: Excellent patency and growth potential of internal mammary artery grafts in pediatric coronary artery bypass surgery. New evidence for a "live" conduit. *Circulation* **78**: I129-39, 1988
- 8) Forouzandeh F, Douglas JS Jr: The Left Internal Mammary Artery Graft: Durable and Self-Reparative. *JACC Case Rep* **1**: 168-70, 2019
- 9) Cameron A, Davis KB, Green G, et al: Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts--effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med* **334**: 216-9, 1996

- 10) Raza S, Blackstone EH, Houghtaling PL, et al: Influence of Diabetes on Long-Term Coronary Artery Bypass Graft Patency. *J Am Coll Cardiol* **70**: 515-24, 2017
- 11) 北村 惣：冠動脈バイパス手術と臨床脈管生理学. 脈管学 **50**: 247-55, 2010
- 12) Langer R, Vacanti JP: Tissue engineering. *Science* **260**: 920-6, 1993
- 13) Nakayama K: In vitro biofabrication of tissue and organs, 2013
- 14) 森田 茂, 野口 亮, 野出 孝, 他：最近の進歩 再生医療による人工臓器研究の最近の進歩：scaffold freeの心臓・血管組織の構築. *人工臓器* **41**: 168-71, 2012
- 15) Sawa Y, Miyagawa S, Sakaguchi T, et al: Tissue engineered myoblast sheets improved cardiac function sufficiently to discontinue LVAS in a patient with DCM: report of a case. *Surg Today* **42**: 181-4, 2012
- 16) Shimizu T, Yamato M, Kikuchi A, et al: Two-dimensional manipulation of cardiac myocyte sheets utilizing temperature-responsive culture dishes augments the pulsatile amplitude. *Tissue Eng* **7**: 141-51, 2001
- 17) Miyagawa S, Sawa Y, Sakakida S, et al: Tissue cardiomyoplasty using bioengineered contractile cardiomyocyte sheets to repair damaged myocardium: their integration with recipient myocardium. *Transplantation*. **80**: 1586-95, 2005
- 18) Shin'oka T, Imai Y, Ikada Y: Transplantation of a tissue-engineered pulmonary artery. *N Engl J Med* **344**: 532-3, 2001
- 19) Hibino N, McGillicuddy E, Matsumura G, et al: Late-term results of tissue-engineered vascular grafts in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* **139**: 431-6, 436.e1-2, 2010
- 20) Schwarz EL, Kelly JM, Blum KM, et al: Hemodynamic performance of tissue-engineered vascular grafts in Fontan patients. *NPJ Regen Med* **6**: 38, 2021
- 21) Ono M, Kageyama S, O'Leary N, et al: 1-Year Patency of Biorestorative Polymeric Coronary Artery Bypass Grafts in an Ovine Model. *JACC Basic Transl Sci* **8**: 19-34, 2023
- 22) 岸田 晶. 脱細胞化生体組織の現状と将来展望. *Organ Biology* **25**: 27-34, 2018
- 23) Li Y, Zhou Y, Qiao W, et al: Application of decellularized vascular matrix in small-diameter vascular grafts. *Front Bioeng Biotechnol* **10**: 1081233, 2023
- 24) Katzman HE, Glickman MH, Schild AF, et al: Multicenter evaluation of the bovine mesenteric vein bioprosthesis for hemodialysis access in patients with an earlier failed prosthetic graft. *J Am Coll Surg* **201**: 223-30, 2005
- 25) Chemla ES, Morsy M: Randomized clinical trial comparing decellularized bovine ureter with expanded polytetrafluoroethylene for vascular access. *Br J Surg* **96**: 34-9, 2009
- 26) 坂下 英, 深山 紀, 山本 暢, 他：大腿動脈血栓内膜摘除のパッチ形成におけるXenoSureウシ心膜パッチの使用経験. 脈管学 **62**: 73-7, 2022
- 27) Negishi J, Hashimoto Y, Yamashita A, et al: Evaluation of small-diameter vascular grafts reconstructed from decellularized aorta sheets. *J Biomed Mater Res A* **105**: 1293-8, 2017
- 28) Mahara A, Somekawa S, Kobayashi N, et al: Tissue-engineered acellular small diameter long-bypass grafts with neointima-inducing activity. *Biomaterials* **58**: 54-62, 2015
- 29) Niklason LE, Gao J, Abbott WM, et al: Functional arteries grown in vitro. *Science* **284**: 489-93, 1999

- 30) Lawson JH, Glickman MH, Ilzecki M, et al: Bioengineered human acellular vessels for dialysis access in patients with end-stage renal disease: two phase 2 single-arm trials. *Lancet* **387**: 2026-34, 2016
- 31) Jakimowicz T, Przywara S, Turek J, et al: Five Year Outcomes in Patients with End Stage Renal Disease Who Received a Bioengineered Human Acellular Vessel for Dialysis Access. *EJVES Vasc Forum* **54**: 58-63, 2022
- 32) Gutowski P, Gage SM, Guziewicz M, et al: Arterial reconstruction with human bioengineered acellular blood vessels in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* **72**: 1247-58, 2020
- 33) L'Heureux N, Dusserre N, Konig G, et al: Human tissue-engineered blood vessels for adult arterial revascularization. *Nat Med* **12**: 361-5, 2006
- 34) McAllister TN, Maruszewski M, Garrido SA, et al: Effectiveness of haemodialysis access with an autologous tissue-engineered vascular graft: a multicentre cohort study. *Lancet* **373**: 1440-6, 2009
- 35) Wystrychowski W, Garrido SA, Marini A, et al: Long-term results of autologous scaffold-free tissue-engineered vascular graft for hemodialysis access. *J Vasc Access* **30**: 11297298221095994, 2022
- 36) Wystrychowski W, McAllister TN, Zagalski K, et al: First human use of an allogeneic tissue-engineered vascular graft for hemodialysis access. *J Vasc Surg* **60**: 1353-7, 2014
- 37) Magnan L, Labrunie G, Fénelon M, et al: Human textiles: A cell-synthesized yarn as a truly "bio" material for tissue engineering applications. *Acta Biomater* **105**:111-20, 2020
- 38) Borchiellini P, Rames A, Roubertie F, et al: Development and characterization of biological sutures made of cell-assembled extracellular matrix. *Biofabrication* **15**, 2023
- 39) Sparks CH. Silicone mandril method of femoropopliteal artery bypass. Clinical experience and surgical technics. *Am J Surg* **124**: 244-9, 1972
- 40) 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
- 41) Higashita R, Miyazaki M, Oi M, et al: First-in-human results of an in-body tissue architecture-induced tissue-engineered vascular graft "Biotube" for application in distal bypass for chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg Cases Innov Tech* **8**: 488-93, 2022
- 42) Yamanami M, Kanda K, Kawasaki T, et al: Development of xenogeneic decellularized biotubes for off-the-shelf applications. *Artif Organs* **43**: 773-9, 2019
- 43) Murphy SV, Skardal A, Atala A: Evaluation of hydrogels for bio-printing applications. *J Biomed Mater Res A* **101**: 272-84, 2013
- 44) Borovjagin AV, Ogle BM, Berry JL, et al: From Microscale Devices to 3D Printing: Advances in Fabrication of 3D Cardiovascular Tissues. *Circ Res* **120**: 150-65, 2017
- 45) Itoh M, Nakayama K, Noguchi R, et al: Scaffold-Free Tubular Tissues Created by a Bio-3D Printer Undergo Remodeling and Endothelialization when Implanted in Rat Aortae. *PLoS One* **10**: e0136681, 2015
- 46) Itoh M, Mukae Y, Kitsuka T, et al: Development of an immunodeficient pig model allowing long-term accommodation of artificial human vascular tubes. *Nat Commun* **10**: 2244, 2019
- 47) Itoh M: Scaffold-Free Autologous Cell-Based Vascular Graft for Clinical Application. *Kenzan Method for Scaffold-Free Biofabrication*: 117-25, 2021
- 48) Weinberg CB, Bell E: A blood vessel model constructed from collagen and cultured vascular cells. *Science* **231**: 397-400, 1986
- 49) Matsuda T, Miwa H: A hybrid vascular model biomimicking the hierarchic structure of arterial wall: neointimal stability and neoarterial regeneration process under arterial circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* **110**: 988-97, 1995
- 50) Solan A, Mitchell S, Moses M, et al: Effect of pulse rate on collagen deposition in the tissue-engineered blood vessel. *Tissue Eng* **9**: 579-86 2003
- 51) Luo J, Qin L, Zhao L, et al: Tissue-Engineered Vascular Grafts with Advanced Mechanical Strength from Human iPSCs. *Cell Stem Cell* **26**: 251-61. e8, 2020
- 52) Luo J, Qin L, Park J, et al: Readily Available Tissue-Engineered Vascular Grafts Derived From Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Circ Res* **130**: 925-7, 2022