

平成 24 年度戦略的基盤技術高度化支援事業（継続事業）

「三次元造形技術による極限疑似血管モデルの開発」

研究開発成果等報告書

平成 25 年 3 月

委託者 東北経済産業局

委託先 株式会社インテリジェント・コスモス研究機構

目次

第1章 研究開発の概要

1.1	研究開発の背景・研究目的及び目標	1
1.1.1	研究開発の背景	1
1.1.2	研究目的	1
1.1.3	研究目標	1
1.2	研究体制	2
1.2.1	研究組織及び管理体制	2
1.2.2	研究員及びプロジェクト管理員	4
1.2.3	経理担当者及び業務管理者の所属、氏名	5
1.2.4	他からの指導・協力者名及び指導・協力事項	6
1.3	開発概要	7
1.4	研究実施場所	8
1.5	知的財産権等の取組状況	8
1.6	対外発表等の状況	8
1.7	当該研究開発の連絡窓口	8

第2章 本論

2.1	本研究開発の目的	9
2.1.1	三次元積層造形装置の構造設計と部品の調達と造形装置の開発	9
(1)	三次元積層造形装置インジェクション部の構築	10
(2)	複雑形状、複雑特性を実現するPVA-H材料の最適化	10
(3)	複雑形状を支持可能なサポート方法構築	11
(4)	動作制御プログラミングの構築	12
2.1.2	血管モデルの高機能化に資する材料最適化、物性最適化	14
(1)	PVA-H血管モデルの多層化技術の開発	14

(2) PVA-H に血色顔料を添加しても物性値を維持するための材料の最適化	15
(3) 積層物に細胞付着を可能とするパターン及び表面修飾法の構築 ...	15
2.1.3 事業化に向けた検討.....	16
最終章 全体総括	
3.1 研究開発成果	19
3.2 研究開発後の課題・事業化展開	19

第1章 研究開発の概要

1.1 研究開発の背景・研究目的及び目標

1.1.1 研究開発の背景

近年、医療現場における医療事故やその訴訟などがマスコミなどで大きく取り上げられている。例えば、医療技術の中でも最も手技に依存するところが大きい顕微鏡下微小外科（マイクロサージャリー）の国内学会では、医師のトレーニングに関する研究発表が5年前にはほぼゼロであったのが、2009年度には全体の5%を占めるに至っている。こうした背景から医師の技術向上及び医療事故の予防に対する意識がさらに高まっており、トレーニング用の疑似骨、疑似皮膚、疑似血管などの物性値の生体との近似値化だけでなく、より術中の状況に近いモデルのニーズがあり、生体モデルに対するさらなる要求が高まっている。

そこで、従来のシリコンなどでは再現できない触感性を再現するために、造形品としても軟質で湿潤性のあるもので、かつ、形状の自由度の高い造形技術によるトレーニング用血管モデルが優位性を示すものとする。

本研究では、造形材に軟質で造形に高度なノウハウを必要とするポリビニルアルコールハイドロゲル（以下、PVA-Hと略する）を使用し、独自の造形サポート・造形プログラム等を開発し、高度な三次元積層技術による内・外膜の多層構造化、物性の多様変化、形状の複雑化により高機能病的血管モデル化を実現するものである。

1.1.2 研究目的

医療事故防止対策として血管系疾患の医療技術教育の充実喫緊の課題であり、現場では高機能トレーニング用血管が求められている。本提案では、造形材に軟質で造形に高度なノウハウを必要とするPVA-Hを使用し、独自の造形サポート・造形プログラム等を開発し、高度な三次元積層技術による内・外膜の多層構造化、物性の多様変化、形状の複雑化により高機能病的血管モデル化を実現する。

1.1.3 研究目標

本研究では川下事業者のニーズに合致する品質及び造形技術の高度化の確立を目指すものであるが、具体的な目標を以下に示す。

最終目標（平成24年度終了時点）

造形技術 = 造形品の三次元データとの乖離率 5%以内

チューブ形状 = 口径0.7mm～5mmを造形 及び 瘤の形成

臨床データと駆動装置の連携構造の確立

材料物性層構造化とその物性の適正化

病変モデル製作とその病変に資する物性値の確立

チューブ（病的血管モデル）物性値 = 弾性率 10～250kPa

摩擦係数 = 0.08～0.12

血色性 = 生体血管に対しての色調乖離率 10%以内

ポート高径 = 最小高径値は100 mm以上とする

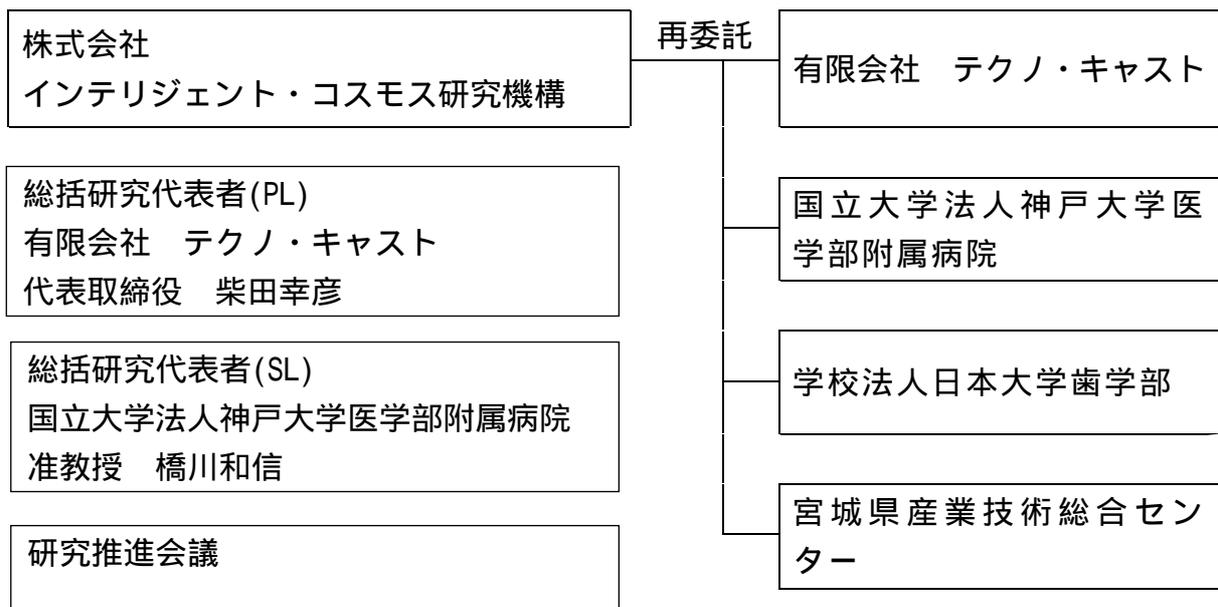
積層物に細胞付着を可能とするパターン及び表面修飾法の構築

これらを達成することにより、極限まで臨床に即したスキルのトレーニングや顕微鏡下血管吻合やカテーテルによる血管内治療を極限までリアルに再現したトレーニングが可能になる。

1.2 研究体制

1.2.1 研究組織及び管理体制

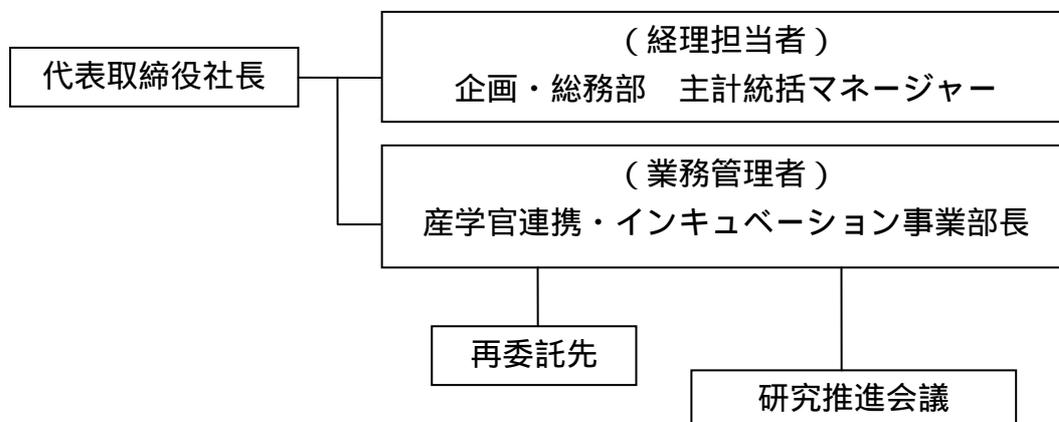
(1) 研究組織（全体）



(2) 管理体制

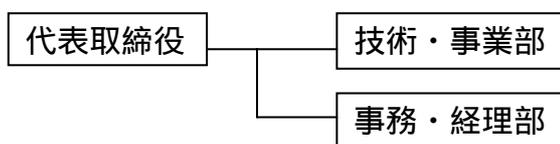
事業管理者

株式会社インテリジェント・コスモス研究機構

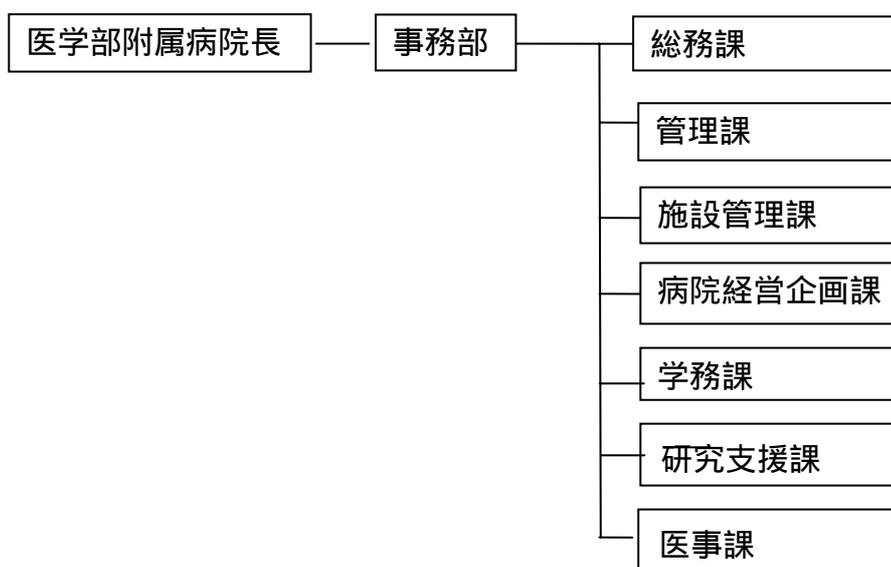


再委託先

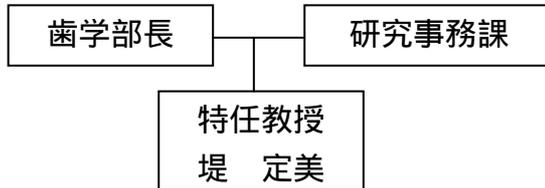
a. 有限会社テクノ・キャスト



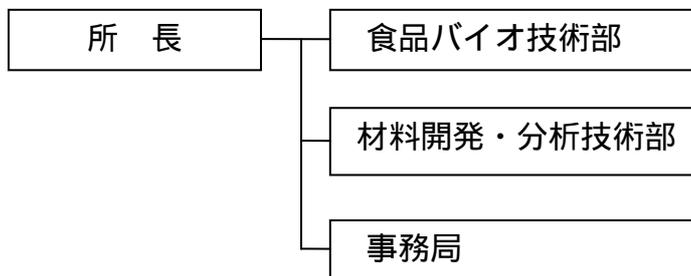
b. 国立大学法人神戸大学医学部附属病院



c. 学校法人日本大学歯学部



d. 宮城県産業技術総合センター



1.2.2 研究員及びプロジェクト管理員

【事業管理者】株式会社インテリジェント・コスモス研究機構

管理員

氏名	所属・役職	実施内容(番号)
齋藤 昭一郎	産学官連携・インキュベーション事業部 プロジェクト・マネージャー	
松田 さとみ	産学官連携・インキュベーション事業部 管理員	

【再委託先（研究員）】

有限会社 テクノ・キャスト

氏名	所属・役職	実施内容（番号）
柴田幸彦	代表取締役（PL）	-1～4, -1～3,
伊藤優太	技術主任	-1, -3, -4, -3
片倉裕司	技術主任	-1, -3, -4, -3
青山祐紀	研究員	-2, -1, -2
曾根千枝子	研究員	-2, -1, -2
武田幸恵	研究員	-3, -4, -3

国立大学法人神戸大学医学部附属病院

氏名	役職・所属	実施内容（番号）
橋川和信	神戸大学医学部附属病院形成外科 准教授（SL）	-2, -1～3
大澤沙由理	神戸大学医学部附属病院形成外科 特定助教	-2, -1～3

学校法人日本大学歯学部

氏名	役職・所属	実施内容（番号）
堤 定美	日本大学 特任教授	-1, -4
		-1, -2
菅原明喜	日本大学歯学部 客員教授	-1, -2
姜 有峯	日本大学歯学部 研究員	-1, -4

宮城県産業技術総合センター

氏名	役職・所属	実施内容（番号）
佐藤信行	食品バイオ技術部 研究員	-2, -1, -2
佐藤勲征	材料開発・分析技術部 副主任研究員	-2, -1, -2

1.2.3 経理担当者及び業務管理者の所属、氏名

【事業管理者】株式会社インテリジェント・コスモス研究機構

（経理担当者）企画・総務部 主計統括マネージャー 高橋 徹

（業務管理者）常務取締役兼産学官連携・イノベーション事業部長 穴戸 郁郎

【再委託先】

有限会社テクノ・キャスト (経理担当者) 代表取締役 (業務管理者) 代表取締役		柴田 幸彦 柴田 幸彦
国立大学法人神戸大学医学部附属病院 (経理担当者) 神戸大学医学部管理課研究科契約係長 (業務管理者) 准教授		中 宏樹 橋川 和信
学校法人日本大学歯学部 (経理担当者) 日本大学歯学部 研究事務課長 (業務管理者) 日本大学特任教授		谷内 英之 堤 定美
宮城県産業技術総合センター (経理担当者) 事務局 主任主査 (業務管理者) 副所長兼食品バイオ技術部長		遊佐 克城 池戸 重信

1.2.4 他からの指導・協力者名及び指導・協力事項

アドバイザー 氏 名	所属・役職	主な指導・協力事項
末岡 明伯	株式会社メディカルユーアンドエイ 薬事部 技術顧問	外科手術手技技術動向、市場動向に関するアドバイス
太田 信	東北大学流体科学研究所 准教授	材料の適正化に関するアドバイス
松村 和明	北陸先端科学技術大学院大学 マテリアルサイエンス研究科 准教授	材料の適正化に関するアドバイス

1.3 成果概要

	平成 22 年度		平成 23 年度			平成 24 年度	
	前期	後期	前期	中期	後期	前期	後期
三次元積層造形装置の構造設計と部品の調達と造形装置の開発							
-1	三次元造形装置設計 組立 積層実験	→	構造の試作 回転装置導入	→	冷却ガス使用での 積層実験	→	模擬構造 試作機製作 試作 ~ 完成
			→	回転機構制御ソフト導入			
		→	単管ノズル試作 導入 ~ 実験	→	改良 射出装置制御ソフト導入	→	圧力制御方式実験 完成
		→	射出装置(多重管構造ノズル) 検討・試作	→	導入 ~ 実験	→	一時保留 ×中止
-2	PVA 材料選定 (ケン化度・重合度別) (材料複合による物性 の変化)	→	病的モデル製作 (動脈硬化モデル：物性評価済・官能評価済) (動脈瘤モデル：試作段階) (冷解凍時間別変化の検証)	→		→	試作 ~ 評価 ~ 材料特定
-3	WAX サ ポート実 験の為の 物性調査 と検討	→	WAX の 調整と検 証	→	PVA 温度とサポート材の溶解 温度の調性	→	× -1 の積層 方法が冷凍固化 法とすること により中止
-4	協議・ 検討	→	積層プログラム試作(単層)	→	積層プログラム 試作(多層)	→	積層プログラム 試作(単層・縦型) ~ 実験 ~ 完成 積層プログラム 試作(単層・横型) ~ 実験 ~ 完成
複雑形状、複雑特性を実現する PVA-H 材料の適正化							
-1	三層構造其々の厚 みのコントロール	→	多層チューブ形状製作 官能評価済(課題有) シート形状(物性評価用)製作	→		→	試作 ~ 評価 ~ 完成
-2	着色料の特定	→	透過試験 顔料含有量で物性が変化するか解析	→		→	検証 ~ 特定
-3	細胞培養実験 (血管チップ使用)	→	細胞培養実験	→		→	~ 実験 ~ 結果良好
			定着無				定着有

1.4 研究実施場所

泉ビル賃貸ラボ（最寄り駅：JR 東日本古川駅）
〒989-6161 宮城県大崎市古川駅南3丁目15番地

有限会社テクノ・キャスト（最寄り駅：JR 東日本古川駅）
〒989-6135 宮城県大崎市古川稲葉字前田3-10

国立大学法人神戸大学医学部附属病院（最寄り駅：JR 東海道山陽本線神戸駅）
〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7丁目5-2

学校法人日本大学歯学部（最寄り駅：JR 中央線お茶の水駅）
〒101-8310 東京都千代田区神田駿河台1-8-13

宮城県産業技術総合センター（最寄り駅：仙台市地下鉄泉中央駅）
〒981-3206 宮城県仙台市泉区明通二丁目2番地

1.5 知的財産権等の取組状況

【出願番号】特願 2013-033376

【発明の名称】脈管モデル製造装置、脈管モデル製造方法、及び脈管モデル

【発明者】柴田幸彦、堤定美

【出願人】有限会社テクノ・キャスト、学校法人日本大学

1.6 対外発表等の状況

なし

1.7 当該研究開発の連絡窓口

株式会社インテリジェント・コスモス研究機構
産学官連携・インキュベーション事業部
プロジェクト・マネージャー 齋藤 昭一郎

〒989-3204 宮城県仙台市青葉区南吉成6丁目 3
連絡先 TEL 022-279-8811
FAX 022-279-8880

第2章 本論

2.1 本研究開発の目的

医療事故防止対策として血管系疾患の医療技術教育の充実は喫緊の課題であり、現場では高機能トレーニング用血管が求められている。本提案では、造形材に軟質で造形に高度なノウハウを必要とする PVA-H を使用し、独自の造形サポート・造形プログラム等を開発し、高度な三次元積層技術による内・外膜の多層構造化、物性の多様変化、形状の複雑化により高機能病的血管モデル化を実現する。

従来の疑似生体材料は、豚などの大動物の骨や血管などで、骨切りや縫合、切開をトレーニングするケースとシリコン、スタイロホームなどのポリマー材料でトレーニングするケースが大半であるが、前者は医師が日常臨床の合間に利用するには衛生面での問題があるうえに、管理コストがかかりすぎるため一般化していない。また前者・後者共通して湿潤性や触感性などが人体と大きく異なることが問題である。これらの要因のため、世上の要望に十分応えるだけの臨床トレーニングは、現実には不可能な状況である。そこでシリコンなどでは再現できない触感性を再現するために、造形品としても軟質で湿潤性のあるもので、かつ、形状の自由度の高い造形技術によるトレーニング用血管モデルが優位性を示すものと考え、本研究において、造形材に軟質で造形に高度なノウハウを必要とする PVA-H を使用し、独自の造形サポート・造形プログラム等を開発し、高度な三次元積層技術による内・外膜の多層構造化、物性の多様変化、形状の複雑化により高機能病的血管モデル化を実現するものである。

2.1.1 三次元積層造形装置の構造設計と部品の調達と造形装置の開発

PVA-H による複雑自由形状血管モデルの作製を可能とするために、インジェクションノズルの形状、温度制御、PVA-H 溶液の射出量・速度の検討を行って構造を設計し部品の検討を行う。

複雑自由形状血管モデルを作製するためには、基本的な血管モデルの作製が必要となる。血管は外膜、中膜、内膜という三層の血管壁から成り、動脈は拍動性の血流と血圧に耐えるため厚く弾力があり、内圧が低下しても円筒形が保たれるようになっているが、静脈は薄く柔らかい。動脈・静脈は物性としては弾性率が異なり、これを再現するには PVA-H の濃度調整によって再現が可能である。(これらの物性調整に関しては次項にて述べる。) よって、PVA-H による血管モデルの作製には、血管壁の層構造の再現が重要となる。

そこで、平成 22 年度は三次元造形機本体の導入と射出部のインジェクションノズル試作実験を試み、更に多重管構造とすることで中空円筒形の射出が可能な

多重管構造ノズルの試作に取り組み、平成 23 年度は其々のノズルを本格導入し実験を行い、それに伴い積層物のサポート方法も新機軸を盛り込み当初計画していた WAX でのサポートを必要としない方法を検討し繰り返し実験を行い、これらと並行し動作制御プログラムも積層条件に合わせて流動的に試作製作を行った。

平成24年度は、前年度に引き続きWAXでのサポートを必要としない冷却個化方式で口径5mm、積層高さ100mm以上の血管造形物を作製することを目標に試作実験を試みたが、射出部が目詰まりし改善することが困難であった。根本的にPVA-Hを冷却して造形することは合理的であったが、冷却する方法が効率的でなかったことから、冷却方法を改めて考え直す必要があると認識した。

従って、-1インジェクション部、-3サポート方法、-4動作制御プログラミングと並行し、冷却方法を一体的に改善し試作実験を行った。

(1) 三次元積層造形装置インジェクション部の構築

(有限会社テクノ・キャスト / 学校法人日本大学歯学部)

平成23年度、単管ノズルにてガスを使用した冷却方式で積層実験を試みた結果、ノズル部分と合わせ温度制御等調整に課題を残し引き続き改良を加え実験を行った。

先ず、PVA-Hを一定量射出させることは積層に於いて絶対条件であったが、ガスを直接造形物に吹き付ける方法はノズル先端の温度が急激に下がり PVA-H が温度低下することで高粘度になり射出口でPVA-Hが出にくくなるがあった。その為、PVA-Hの温度や粘性が変わっても射出量がバラつかないようにする為には、従来の重力落下式だった射出方法を圧力押し出し式にする事等と考え、インジェクション部の改良を行った。空気圧で押し出す為に小型コンプレッサーを用い、また圧力計も設置し射出量を制御することとした。

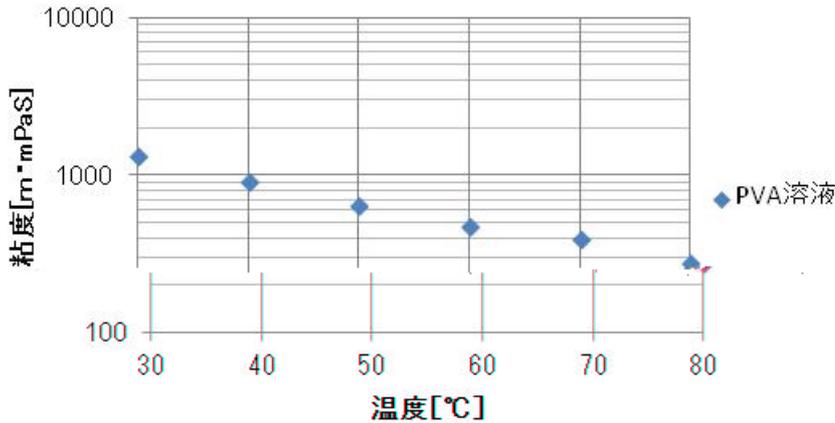
(2) 複雑形状、複雑特性を実現する PVA-H 材料の最適化

(有限会社テクノ・キャスト / 国立大学法人神戸大学医学部附属病院 / 宮城県産業技術総合センター)

平成23年度、有限会社テクノ・キャストは多品種のPVA-Hの中で評価・検証により得た結果を基にPVA-Hの種類を決定し、その中で重合度・粘度の違うPVA-Hを其々適宜配合し病的血管モデルの試料を作製し国立大学法人神戸大学医学部附属病院にて官能試験を行った。結果、「動脈硬化で硬くなった動脈に似ている」と評価を得た。この評価を基に平成24年度は、単層シート状から二層構造、筒状試料に改良し国立大学法人神戸大学医学部附属病院による数回の官能試験評価を受け、病的血管モデルの適正なPVA-H材料を特定する事が出来た。

また、そのPVA-H溶液の粘度にバラつきがないことを確認するため宮城県産業技術総合センターにて粘度測定を行った。

PVA-H 溶液の保管は通常、常温で保管し一週間以内に新しいものと交換するようにしていた。その為その溶液粘度が常に安定した状態にあるのかを知るために先ずは、PVA-H 溶液の温度変化を測定し、(第 2.1.1-1 表 温度変化による粘度測定結果) 温度の上昇に伴い単調に減少することが判った。また、PVA-H 溶液作製直後から一週間後の粘度測定を行った。



(第2.1.1-1表 温度変化による粘度測定結果)

その結果、作製直後の値に対し一週間後の値は高い数値を示した。これは実際に使用しているPVA-H溶液濃度の3%高い、粘度とほぼ同じ値を示した。しかし、三日目から一週間後の粘度にはさほど変化しておらず、初日から三日目にかけて大きく変化していた。

これは、PVA-H溶液を作製した直後に蒸気で水分が飛び、濃度の変化が影響していると考え、先ずPVA-Hの溶解前に重量測定を行い溶解後に水分が蒸発した分だけ補充することで安定した粘度を保つことが出来た。その結果、PVA-H材料の最適化を図る事が出来た。

(3) 複雑形状を支持可能なサポート方法構築

(有限会社テクノ・キャスト / 宮城県産業技術総合センター)

平成 23 年度、これまでの WAX 等でサポートをする方法ではなく射出部及び射出直後の積層物の冷却方法に課題があると考え、PVA-H 材料の特性を活かし冷却固化させながら積層する方法に切り替えた。全ての条件が最適化する様、様々なパターンでの試作実験を行った。PVA-H 温度と冷却温度と更に射出された PVA-H 積層接着面と冷却液との距離がある一定を保った場合上手く接着し積層され、これら全ての条件を組み合わせた事により三次元造形装置によって、目標値、積層高さ 100mm、口径 5mm の血管モデルを作製できた。(第 2.1.1-1 図 完

成した血管モデル) また、瘤形状モデルも製作しこれも目標である病変モデル製作とその病変に資する物性値の確立が出来た。(第2.1.1-2図 瘤付モデル)

垂直に積層させた造形物



水平に積層させた造形物



(第2.1.1-1図 完成した血管モデル)



(第2.1.1-2図 完成した瘤付モデル)

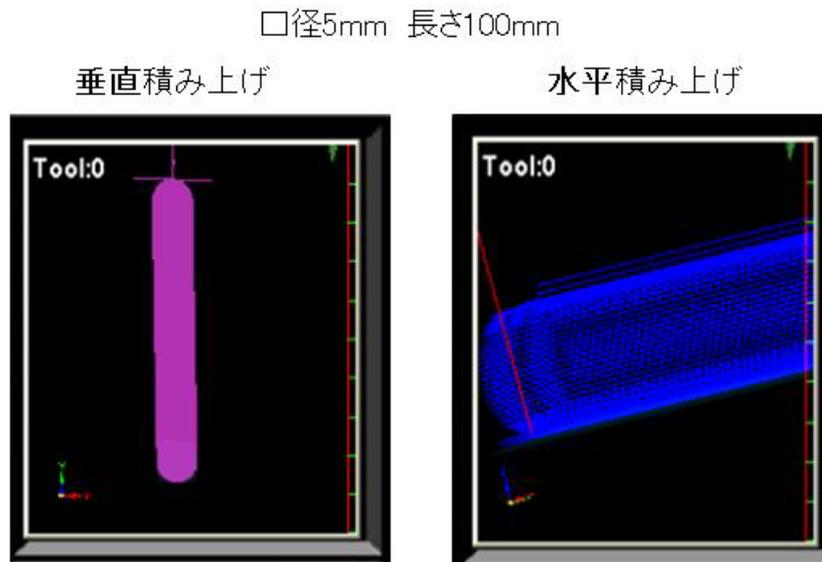
これらの造形品と三次元データの乖離率は、口径 5mm の三次元データに対して造形品はバラつきがあるものの 5.1mm ~ 5.5mm だった。よって 5%以内の乖離率で目標を達成することが出来た。

(4) 動作制御プログラミングの構築

(有限会社テクノ・キャスト / 学校法人日本大学歯学部)

平成24年度は、冷却方法を変更したことで積層精度が向上しこれまでのプログラムをより高い精度で構築することができた。

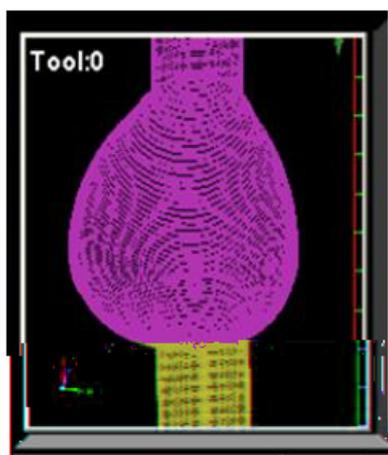
水平方式で積層する場合に最も困難であった点は、外側又は内側に湾曲するように積み上げなければいけないという点だった。これについては、プログラムの修正と積層実験を繰り返し行い、少しずつ修正し最善なプログラムを構築させる事が出来た。(第2.1.1-3図 血管モデル画像)



(第2.1.1-3図 血管モデル画像)

また、上記のノウハウを応用し球体形状のプログラムを構築させた。球体形状は直径30mmの球体で内部は空洞にさせるようにプログラミングした。しかしこの球体形状は積層後、冷解凍しゲル化した際に内部が空洞のため重力で形状を保つことが出来なかった。従って、重力で潰れないような工夫を施し積層実験を繰り返した結果、完成させる事が出来た。この事によってプログラムの積層経路は複雑化したが重要なノウハウとなり、また、球体形状を造形出来たことによって、瘤付血管モデルの瘤部分に球体形状のノウハウを応用して、プログラムを構築することが出来た。瘤付血管形状は長さ100mm、正常な血管部分の口径は5mm、瘤部は端から20mmのところにつけ直径は12mmでプログラミングし完成させ、臨床データと駆動装置の連携構造を確立することが出来た。(第2.1.1-4図 瘤付血管モデル画像)

瘤付血管



(第2.1.1-4図 瘤付血管モデル画像)

2.1.2 血管モデルの高機能化に資する材料適正化、物性適正化

平成23年度有限会社テクノ・キャストは多層化血管モデルを三層構造(外膜・中膜・内膜)で作製する事が出来た。しかし、国立大学法人神戸大学医学部附属病院から多層構造の外膜としての構造上の要件に関する指摘(外膜のみを把持可能である事)を受けそれを実際に再現するのは困難であった。従って、平成24年度も引き続き改良改善を重ね三層構造の試料を作製し国立大学法人神戸大学医学部附属病院にて官能試験を行い、三層構造の外膜の開発を進展させ、またその血管モデルの体積弾性率を学校法人日本大学歯学部にて測定し、更にはアドバイザーである国立大学法人東北大学流体科学研究所の協力を得て摩擦係数の比較を行った事により血管モデル材料物性構造化とその物性の最適化を図った。

更に、血管内皮細胞培養実験に於いては、極めて良好な実験結果を得る事が出来た。

(1) PVA-H 血管モデルの多層化技術の開発

(有限会社テクノ・キャスト / 国立大学法人神戸大学医学部附属病院 / 学校法人日本大学歯学部 / 宮城県産業技術総合センター)

多層評価用試料は、PVA-Hの濃度調整や添加剤等の配合を変えシート状及び筒状試料を数種類作製し神戸大学医学部附属病院にて数回の官能試験評価を行った。その結果、完成としても良いとの評価を受け病的血管モデルに於いて物性の適正化を図る事が出来た。

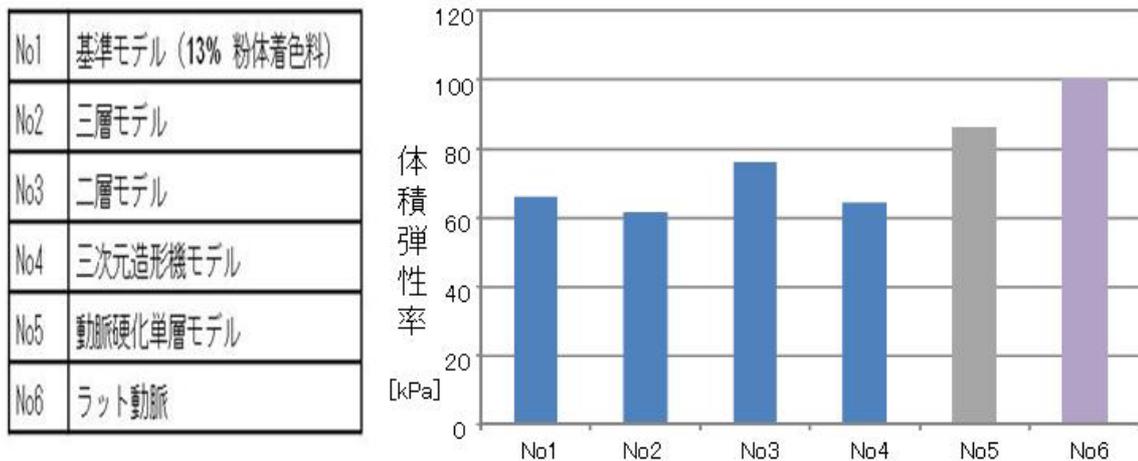
また、国立大学法人東北大学流体科学研究所にてブタの血管の摩擦係数との比較測定を行った。血管表面上の摩擦係数を測定した報告は非常に限られており代表的なものに高嶋ら(K. Takashima, et al., Tribology International, 40, (2007)

319-328)の報告がある。PVA-H 上におけるステンレススチールの摩擦係数の結果と高嶋らのそれを比較してみると、摩擦係数の値はおおよそ近似しているとの結果を得られ、目標値である摩擦係数 = 0.08 ~ 0.12 の範囲内である事が判明した。以上の結果により物性値を確立する事が出来た。

(2) PVA-H に血色顔料を添加しても物性値を維持するための材料の適正化

(有限会社テクノ・キャスト / 国立大学法人神戸大学医学部附属病院 / 学校法人日本大学歯学部 / 宮城県産業技術総合センター)

平成23年度、有限会社テクノ・キャストは三層構造血管モデルの着色の組み合わせ透過試験を宮城県産業技術総合センターにて行い、また学校法人日本大学歯学部にて添加する着色料が力学特性に及ぼす影響を評価するために、着色料を添加したPVA-H 血管モデルの体積弾性率を測定し着色材料を決定した。更に色彩評価を国立大学法人神戸大学医学部附属病院にて行う事により着色の判別がし易い組み合わせを確定する事ができた。よって平成24年度有限会社テクノ・キャストは、この結果を基に宮城県産業技術総合センターと共に検証を行い着色材料の含有量を決定し、また学校法人日本大学歯学部にて着色料を添加したPVA-H 溶液を使用した各形状の血管モデルの体積弾性率を測定し、物性値 = 弾性率10 ~ 250kPa内であることを検証した。(第2.1.2-1表 病的血管モデル体積弾性率測定結果)合わせて、国立大学法人神戸大学医学部附属病院にて生体血管に対しての色調乖離率を検証した結果、生体血管と同等であるとの結果を得られた。



(第2.1.2-1表 病的血管モデル体積弾性率測定結果)

(3) 積層物に細胞付着を可能とするパターン及び表面修飾法の構築

(有限会社テクノ・キャスト / 国立大学法人神戸大学医学部附属病院)

本プロジェクトの目標の一つは、PVA-H 製血管モデルの内腔面へ血管内皮細胞

を付着させることにあるが、PVA-H の表面に血管内皮細胞が付着するかどうか、どのような条件で可能になるかについて詳細に調べた報告はほとんどみられない。これらを明らかにするためのロードマップは、血管内皮細胞の安定培養プロトコル確立、*in vitro* における細胞付着条件確立、*in vivo* における細胞付着条件確立の順であると考えられる。については、神戸大学形成外科学教室で既に安定したプロトコルを確立している。については、平成 22 年度に実施した実験で表面を処理しない状態の PVA-H には細胞が付着しないことが明らかとなったが、平成 23 年度に実施した実験で表面をコラーゲン固定化した PVA-H シートには血管構成細胞（血管内皮細胞、線維芽細胞、血管平滑筋細胞）が生きた状態で付着（生着）することが明らかとなった。

平成 24 年度は を検討するため血管型 PVA-H チューブ（以下、管型 PVA-H）の表面へ細胞を付着させる実験を行い（*in vitro* 系）、さらに を検討するため血管型 PVA-H を試験的にラットに移植する実験を行った（*in vivo* 系）。

その結果、

1. 表面処理を施さない PVA-H の表面には細胞が生着しない。
2. PVA-H の表面に一定の条件でコラーゲンを固定すると、シート型あるいは血管型などの形状によらず、表面に血管構成細胞（血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、線維芽細胞）が生着する。
3. 表面にコラーゲンを固定した血管型 PVA-H は、生体内で血管と置換した環境下でも表面に細胞が生着し、同環境下では PVA-H 表面に細胞がよく接着する可能性がある。
4. 以上のことから、本事業で作製したコラーゲン固定化血管型 PVA-H は血管構成細胞との親和性が極めて高く、これらの細胞が生着する機能を有している。との高評価を得る事が出来た。

2.1.3 事業化に向けた検討

（有限会社テクノ・キャスト）

アドバイザーの形成・美容外科・脳神経外科・口腔外科・小児外科等の関連医療機器の販売事業をしている株式会社メディカルユーアンドエイと協力し血管モデルの科別ヒアリング調査を行った結果、下記の回答を得られた。

脳神経外科

- 脳神経外科医は大きく腫瘍系と血管系ドクターに分かれ、おもにシミュレーションモデルを必要とするドクターは、もやもや病やその他の血管系疾患を扱うドクターが対象となる
- 脳血管外科の専門医としてのレベルとその目的としては、
若手ドクター マイクロサージェリー入門、トレーニング、腕慣らし

熟練ドクター 習熟、腕慣らし、スピードアップ
が考えられ、それに合った径のモデルを用意する必要がある。

- シミュレーションモデルとしては、血管縫合練習用モデル、動脈瘤モデル（クリッピング練習用）、深部バイパス用モデル、血管内留置用ステント操作練習用モデル等が望まれる。また、部分的な（一部の組織、臓器）ものではなく、骨格、軟組組織等、実際の人体の環境を再現したものがあれば、より忠実な手術のシミュレーションができる。

形成外科

- 形成外科医は基本的にマイクロ手術を行うことが必須であり、そのため以前より様々なモデル（例：ラット、手羽先、かいわれ大根、インスタント麺等）を使用しトレーニングを行ってきた。
- 形成外科の専門医としてのレベルとその目的としては、
若手ドクター マイクロサージェリー入門、トレーニング、腕慣らし（2mm～3mm 血管）
熟練ドクター 習熟、腕慣らし、スピードアップ（0.5mm～1mm 血管）が考えられ、それに合った径のモデルを用意する必要がある
- 対象術式に対しては、今後、動脈、静脈等の硬さの異なる血管モデル、0.3mm～0.5mmの直径のスーパーマイクロ用モデル及びリンパ管の開発が期待される。

臓器モデルを使用したトレーニングの現状と問題点

- 手術手技のスキルアップトレーニングは、現存する臓器模型やその他の代用素材（シリコンチューブや食品等）を使用し行っているが、その物性や感触が本物とは大きく違っているため、結局は人体（患者）を対象にオベを繰り返すことにより上達を目指しているというのが現実である。
- トレーニング準備（飼育、事後処理等）及び動物愛護の観点からも、ラット等の実験動物を使用したトレーニングについては、今後さらに困難な状況になる可能性が高い。

開発予定の組織、臓器モデルがもたらすメリットについて

- より人体の組織、臓器に近い模型があれば、これを活用したトレーニングを実施することにより、人体を練習対象としたような現在の教育システムを改善できるのではないかと。
- 通常スキルアップトレーニングという枠にとらわれず、患者個々の疾患に合わせた組織、臓器モデルをカスタマイズすることにより、術前

に手術のリスクを理解し、それを回避することも可能となるのではないだろうか。

- この技術をさまざまな人体の組織、臓器に応用することにより、外科医だけでなく、多くのコメディカルの技術向上に寄与し、医療に貢献できるものとする。

国内及び海外における市場について

日本国内

- 市場規模は未知数であるが、医師、看護師、及びコメディカルの技術向上のためのツールとしてそのニーズは十分に見込める。
- 医療機器メーカーにおける、製品開発時の臨床前試験や、発売後のハンズオンワークショップ等に使用するニーズは高く、さまざまな臓器モデルの開発が可能となれば、対象となる医療機器メーカーは多数存在すると考える。

海外

- 上記、日本国内と同様の市場ニーズの存在が予測される。
- 特に、動物愛護、環境保護等の観点から、大きな市場が予測される。

また、極限擬似血管モデルの量産方法(量産用製造装置、製造手法、品質確保)についても協議検討を行い、早期事業化を目指すべく次年度以降引き続き推進を図る。

最終章 全体総括

3.1 研究開発成果

X - Y - Z 軸の位置決め機構部からなる三次元造形機の基本装置の開発を行い、さらに基本装置に回転機構と射出装置を付加し、PVA-H 材料の特性を活かした血管モデルを造形する血管造形ソフトを開発し、PVA-H 積層のサポート方法の試行と、PVA-H 血管モデルの試作を繰り返しながら最適な手法、条件を見出し、戦略的基盤技術高度化支援事業の提案時に掲げた目標を達成することができた。

更に、PVA-H 血管モデル(コラーゲン固定化血管型)は血管構成細胞との親和性が極めて高く、これらの細胞が生着する機能を有しているとの結果を得ることが出来た。また、市場調査の結果、多方面でのニーズも高く日本国内のみならず海外市場ニーズも大きな市場が予測されるとの見解を得た。その為、今後の知的財産戦略を構築するべく特許を出願するまでに至った。

3.2 研究開発後の課題・事業化展開

戦略的基盤技術高度化支援事業で研究開発した極限擬似血管モデルは、本テーマに於ける最終目標は達成する事が出来たが、事業化に向けた商品化への取組みは未だ初期段階である。特に、量産方法については課題が残る結果となった。しかし、三次元造形装置については、プログラム次第で様々な造形物を造り出せる可能性を秘めており、量産方法を確立する事が出来ればこれと連動し事業化への道が開ける。また、極限擬似血管モデルを使用した化学的、物理的表面修飾法の技術開発も継続し、発展的改良を加え進める事により更なる結果を見出せるものと確信している。よって、次年度以降も各種支援事業や補助金制度を利用しステップアップを図る。