

**医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)
平成 28 年度終了課題 事後評価報告書**

プロジェクトリーダー (企業責任者)	新幹工業株式会社 代表取締役 大家 智憲
研究責任者	国立研究開発法人国立循環器病研究センター 研究所 医工学材料研究室長 中山 泰秀
支援タイプ	ハイリスク挑戦タイプ
研究開発実施期間	平成 25 年 12 月 ~ 平成 28 年 11 月
研究開発課題	新発想再生医療技術(生体内組織形成術)に基づく小児用心臓弁の開発と 臨床応用に向けた非臨床試験

1. 研究開発の目的

研究責任者らは既に患者(ヒト)の皮下に人工物(高分子や金属)の「型」を一時的に留置することで、その周囲に形成される自己コラーゲン組織を用いて自分自身の組織のみからなる専用の移植体が自動的に得られる画期的な再生医療に関する基盤技術(生体内組織形成術)を確立している。本事業ではこの基盤技術を応用して、既存製品が存在せず臨床で困窮する小児外科での自己組織心臓弁(バイオバルブ)の実用化とその作製用基材を製品化することを最終目的とする。具体的には、材料の安全性の確認と形状の最適化を図り、得られた組織体の有効性(生着性と成長性)を動物実験により検証し、肺動脈弁として実際にヤギに移植して生体内機能評価する。更にはそれらの成果を統合して、小児用肺動脈弁として臨床検討段階に到達することを目指す。

2. 研究開発の概要

成果

研究開発目標・実施内容	達成度
<p>目標:自己組織体の移植後の生体機能(安全性・自己組織化・血管機能)を動物モデルで確認後、ヒト臨床試験へレベルアップする。</p> <p>実施内容: ビーグル犬肺動脈用の埋入基材を開発し、「生体内組織形成術」で作成したバイオチューブが血管として機能するかを確認した。基材の生物学的安全性を確立後、シャント血管として人工透析患者へのヒト臨床研究へ適用した。</p>	<p>生体内組織形成術で用いる基材の生物学的安全性試験を GLP 基準で実施し、長期埋め込み材としての安全性を確かめることができた。生体内組織形成術で得られたバイオ組織体が肺動脈として生着することをビーグル犬の移植実験で確かめ、バイオ組織が自己組織化することを確認した。生体内組織形成術をヒト臨床に応用し、ヒト体内での動物同様にバイオ組織が形成できること、血管として移植、機能することを確認することができた。</p>
<p>目標:自己組織体の移植後の成長性を動物の血管モデルで確認する。</p> <p>実施内容;ビーグル犬の成犬で作成した小口径のバイオチューブを幼犬に移植</p>	<p>ビーグル成犬で作成したバイオチューブを幼犬に移植する動物実験モデルを確立し、ビーグル幼犬へのバイオチューブの頸動脈移植モデルを用いた1年の経過観察によって、自己血管に</p>

<p>し、幼犬の成長による移植後の血管径および血管長の変化を血管造影検査により観察し、バイオチューブの成長性の有無を確認した。</p> <p>目標：動物モデルで肺動脈移植による心臓弁機能を確認する。</p> <p>実施内容：バルブ用の埋入基材を開発し、ヤギの皮下でバイオバルブを作成した。体外での弁機能評価後、肺動脈弁として移植し、3 か月間の弁としての機能評価、組織評価を実施した後、長期の弁機能評価を開始した。</p>	<p>追従するバイオチューブの成長性を確認し、これによりバイオ組織の基本性質として、生着後の成長性を併せ持つと判断した。具体的には、自己血管に追従して移植 1 年後には内径・全長とも 1.5 倍に大きくなり、成長性の確証を得た。</p> <p>ヤギへのバイオバルブの肺動脈弁置換術モデルを用いて長期観察を行い、1年以上の石灰化の無い良好な弁機能の維持、弁構造の再生を認めることができた。ヒトに比べて短寿命で高心拍のヤギを使用したことで、長期の信頼性が得られたと考える。また、子ヤギへの移植にも成功し、それにより今後の成長追従性を確認する。</p>
---	---

今後の展開

子ヤギへの弁移植の例数を増やすことで弁としての成長性評価を実施し、従来の人工弁には全く無い「移植後の成長」を実証できれば、バイオバルブの有用性の提示が完了すると考える。実用化のためには、形成用基材の医療機器としての詳細設計、体内で形成されるバイオバルブ組織の品質保証方法の早急な確立が必要である。また、市場規模の小さい小児用弁市場にいかにして「バイオバルブ」を投入するかのビジネスモデルの構築も目指す。

3. 総合所見

腹腔内に埋設した鋳型周辺に自己組織を付着成長させた後、体外にて鋳型を除去し移植用小児心臓を得るシステムを目指して研究開発を進め、複雑形状の心臓弁の自己組織化と機能確保、および小児用組織としての成長性確認などの成果が得られた。移植用小児心臓弁の市場は小さいが社会的意義が高く、実用化が期待される場所である。

なお、自己組織である心臓弁の非破壊機能評価及び品質管理、供給体制、薬事および治験戦略、事業戦略などが今後の課題である。鋳型製造中心（部材供給型）の現状体制では実用化が難しいと予想され、開発実績のある企業の参画が望まれる。

記載の情報は平成 29 年 3 月時点の情報です。