

日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業
産学連携医療イノベーション創出プログラム セットアップスキーム (ACT-MS)
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 自己組織化ハイブリッドシートによる「生きてる」心臓弁尖の開発
(英語) A “living” artificial heart valve using a newly developed hybrid sheet inducing tissue regeneration

研究開発実施期間: 令和2年9月2日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 根本 慎太郎
(英語) Shintaro Nemoto

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 大阪医科薬科大学 医学部 胸部外科学 教授
(英語) Osaka Medical and Pharmaceutical University, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Professor

II 研究開発の概要

小児先天性心疾患の外科治療に際し、右心室と肺動脈の連続性の再建に、弁付き心外導管（以下、「弁付き導管」）の設置が行われ、その短期手術成績は安定している。しかし、現在用いられている製品は材料劣化、過剰内膜増殖（新生内膜の壊死堆積）による弁機能不全や導管狭窄を生じ、遠隔期ではしばしば再手術による交換を余儀なくされる。この問題の解決には弁尖材料と弁構造の改良による耐久性の向上の必要性が世界的に認識され、多くの工夫がなされてきた。代表的な弁尖材料の改良としてティッシュエンジニアリング法（各種細胞を使った再生医療の一種）や異種動物材料の新しい処理法（製品化済み）が試みられて来たが未だに問題解決に至っていない。

本研究では、心臓血管修復手術でのパッチ材料として現在臨床試験（治験）で主要評価項目を達成した“自己組織化を誘導する材料（先行ハイブリッドシート）”を応用し、弁機能を最適化する革新的弁付き導管の構造デザインおよび弁尖素材の検討を通し、材料劣化と過剰内膜増殖を予防することで弁機能の維持を可能とする弁付き導管の実現を目的とした。具体的には、事業化で製造販売業を担う企業の協力を得ながら、試作品製造、ヒト模擬回路を用いた弁機能および耐久性評価、および大型動物への埋植、のPDCAサイクルにより検証した。

試作品製造では、弁付き導管の導管部および弁尖部のデザインを検討し、立体構造体を試作した。また、弁尖素材を選定するため、原料の特性や規格を変更して異なる特性を持つハイブリッドシートを試作し、物性および

外科医による臨床的評価を加えた。

弁機能評価に関しては、in vitro ヒト模擬回路を用いて、生理学的弁機能および加速耐久性の試験系を確立した。この試験系を用い、人工弁 ISO 基準を満たす試作品を絞り込み、動物埋植試験による生体内検討に移行した。

動物モデルでは、わが国では類を見ない、難易度の高い、体外循環を使用する大型動物を用いた埋植モデルを確立した。試作品の埋植後から剖検時まで定期的な心臓超音波検査を実施した結果、良好な弁機能および心機能を実現する候補を選定することが可能であった。また、その候補試作品の剖検後の病理組織学的検査の結果、材料に沿った自己組織化が進んでいること、劣化の無いこと、そして偽性内膜の増生がないことを確認した。一方で微少ではあるがカルシウム沈着を認めたため、現在材料の改良を継続している。

以上、本研究から、弁付き導管に必要とされる弁機能を発揮する優れた弁尖素材および導管デザインを絞り込み、それらを組み合わせた開発品の要求仕様の基盤を決定した。今後、実用化に向け、更なる調整を加え、設計検証へと進める予定である。

なお、知財戦略では、先行ハイブリッドシートの開発時に取得した特許が本研究での弁尖開発の基本的技術要素を包含していたこと、弁尖部または導管部に関する本研究で得られた新規技術に更なる追加改良が必要であること、そして本領域での先行特許群の精査から、請求項の強化が得られない段階での不完全な特許出願は不適切と判断した。今後、論文発表との時宜を図り特許出願を実施する予定である。

本開発品は、形状を変更することで、肺動脈弁用だけでなく、外科手術で埋植する従来型人工弁、経カテーテル埋植人工弁 (TAVI)、および弁形成用材料として応用展開することが可能であり、また、本コンセプトによる製品化の実現は、患者の QOL の向上ばかりでなく、海外既製品に依存するわが国の膨大な輸入超過による限られた健康保険原資の海外流出の解消にも寄与しうると考えられる。

Placement of a valved extra-cardiac conduit (ECC) has been a mainstay in reconstruction of a new pulmonary circulation route between the right ventricle and the pulmonary artery in pediatric congenital cardiac surgery. The ECC consists of valve leaflets and tubular body. While the short-term surgical results of the previous ECC have been acceptable, replacement of the ECC by reoperation is often unavoidable in the long-term because currently used products have innate drawbacks such as valve leaflet malfunction and lumen stenosis due to material degradation and excessive growth of a pseudo-intimal layer. In order to solve these problems, it has been widely recognized that improvement of the durability is necessary by developing ideal valve material and conduit structure. Although many attempts have been employed, such as tissue engineering (a type of regenerative medicine using various cells) and new processing methods for heterogeneous animal materials (already commercialized) have been employed, the innate drawbacks have not yet been solved.

In this research to develop an innovative ECC, we applied our previously developed hybrid sheet inducing autologous tissue restoration, currently under clinical trial in pediatric cardiac surgery, to maintain valve function by preventing material degradation and excessive pseudo-intimal proliferation. Specifically, we manufactured ECC prototypes and assessed the valve function and durability of the prototypes using a human-simulated circuit and a new animal implantation model with the cooperation of a company with medical device marketing license through the PDCA cycle of the above steps.

As for prototype manufacturing, we examined a various design of three-dimensional structure of the ECC and characteristics and specifications of valve leaflets with different physical properties.

Regarding the evaluation of the valve function, we established test systems for the physiological valve function and accelerated durability using an in vitro human simulating circuit and evaluated

prototypes according to the ISO criteria for artificial valves. The selected prototypes were also evaluated in vivo using the animal implantation model.

We established a unique but difficult animal implantation model using cardiopulmonary bypass. Serial echocardiographic evaluations of valve function after the implantation revealed satisfactory valve and cardiac function maintained. In addition, histopathological examination at necropsy has confirmed autologous tissue restoration developed over the new valve material without material deterioration and pseudo-intimal proliferation. We are continuing further improvement of the material to resolve minimal calcium deposits on the material.

In summary, we have successfully selected a candidate ECC prototype with the excellent valve material and 3D structure for the basic specifications required for a product. We are planning to make further adjustments for design verification for practical use.

We postponed a new patent application because of claim without reinforcement requiring further technical improvement.

The new valve materials developed in this study has a potential used not only for pulmonary valves, but also for conventional surgically implanted artificial valves, transcatheter aortic valve implantation (TAVI), and materials for cardiac valve repair. In addition, the commercialization of the ECC based on this concept could contribute to not only improvement of the quality of life of patients but also to eliminating the overwhelming excess imports of foreign products and outflow of domestic limited health insurance resources.

III 事後評価総合所見

セットアップ企業との連携の下に、弁尖用ハイブリッドシートのデザイン、試作及び模擬回路による評価、動物への埋植試験等概ね目標を達成し、開発候補品を選定するに至った。再手術を減らす等、臨床的優位性を示すことが出来れば、臨床ニーズはあり、医療のイノベーションにつながる可能性がある。

一方で、微少なカルシウム沈着の発生など遠隔期に影響を与える事象が認められており、弁尖構造・材料の最適化等、更に長期的な検討が必要である。また、特許出願などの知的財産の形成に関する記載が見いだせず、知財戦略の策定と確保に向けた努力は必須である。

難易度は高く課題も多いが、チャレンジングな取り組みを期待する。