

# 日本医療研究開発機構 官民による若手研究者発掘支援事業 事後評価報告書



## I 基本情報

補助事業課題名: (日本語) 心筋内細胞注入カテーテルに関する研究開発  
(プログラム名) (英語) Development of Transendocardial Cell Delivery Catheter

実施期間: 令和2年9月10日～令和4年3月31日(予定)

補助事業担当者 氏名: (日本語) 渡邊 真  
(英語) Shin Watanabe

補助事業担当者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 国立大学法人京都大学大学院・循環器内科学・助教  
(英語) Kyoto University Graduate School of Medicine・Department of Cardiovascular Medicine・Assistant Professor

## II 補助事業の概要

日本の心不全患者は現在約100万人といわれ、2035年をピークに「心不全パンデミック」に陥るとも危惧されている。中でも薬物治療抵抗性の重症心不全患者の予後は極めて不良であり、多能性幹細胞を用いた心筋再生医療が新規治療として期待されている。多能性幹細胞由来心筋細胞の移植法に関しては心筋壁内注入、心筋シート移植ともに、心外膜側からの細胞移植が主流であり、本年には大阪大学においてiPS細胞由来心筋シート移植治療が開始されている。しかしながら心外膜側からの細胞投与は開胸手術を必要とし侵襲性の高さや心外膜の癒着のために繰り返しの治療は困難である。一方でカテーテルを用いた心内膜側からの投与では低侵襲で繰り返しの細胞移植が可能となる。さらに3Dマッピングと組み合わせることにより移植が必要な部位を同定し正確な細胞移植が可能と思われる。

本研究においては、心内膜側から繰り返し心筋細胞移植可能な新規のカテーテルデバイスを開発することにより、確実に治療効果を期待できロバストな心筋再生医療を確立することを目的とする。

本補助事業期間での目的は心筋再生治療に必要な細胞注入デバイスを開発することであり、本研究期間内に製品仕様の決定し特許申請する事を達成することを目標とする。

### <補助事業の成果>

サポート機構によるバイオデザインプログラムで重症心不全患者の診断、治療、若しくは予防につながるかを確定し、医療機器開発につながるニーズ・シーズを明確にした。具体的には従来の心不全治療では細胞を保護する治療しかなかったものを細胞を補充する治療として新たなオプション治療として提案でき

る事がニーズの解決になることが明確となった。

このニーズの解決のために、低侵襲で高い生着率を目指すこととし、具体的には柔軟で組織を障害しないカテーテル構造で高い生着率を実現する特殊針先形状を持ち、適切な場所で細胞を注入するため 3D mapping System を搭載することとした。具体的には「針カテーテル開発」と「可動性ガイディングカテーテル開発」の2の柱で開発を行った。

「針カテーテル開発」に関しては高度微細加工メーカーに他社では再現できないユニークな形状をもった針カテーテルの実現することができた。Prototype I までの試作を行った後、豚肉片をもちいたベンチテストを行い、問題点を洗い出し、より細く柔軟で構造がシンプルな改良型の Prototype II を作製した。ついで細径化した可動性ガイディングカテーテルに内装できるよう針及びシャフト部の細径化と、今後の大量生産や生産コストを念頭におき、Prototype III を作製し、3D プリントで構築した樹脂製の心血管モデルを用いたベンチテストで操作性等を評価し良好な結果を得られた。

「可動性ガイディングカテーテル開発」に関しては開発能力のあるカテーテルメーカー数社と面談し工場見学等を経てカテーテルメーカーを選定した。提供された技術により先端が STEERABLE でカテーテル先端の位置情報取得の為に 3D mapping、針先が心筋内であることの確認のためのセンサーを搭載したガイディングカテーテルの Prototype I の製作を行った。ベンチテストで問題点を明らかにし改良版 Prototype II を作成した。針カテーテル Prototype II と組み合わせた Full Prototype I を用いて樹脂製心血管モデルでのシミュレーションを行い、操作性や機能性に問題ないこと確認した。次にブタを使った生体実験を行い、樹脂製心血管モデルの実験と同様に操作性や機能性を確認し、実際に注入可能なのかを Evans Blue 染色液を用いて注入実験を行った。この実験で操作性がやや劣ることや注入に難があることが判明し更なる改良を行った。改良版の Full Prototype II に Full Prototype I と同様の実験をおこなった。操作性は格段に良くなり機能性や安全性も確保されていた。Full Prototype II を用いた Evans Blue 染色液注入実験では十分な量を安全に注入できている結果であり、当初の予定していた要求要素をクリアするものであった。

これらの「針カテーテル開発」と「可動性ガイディングカテーテル開発」は試作品作製の回転が速く、それぞれブラッシュアップを何度も行うことができた。また各企業とも密に情報共有し工場まで直接伺うことで開発者のアイデアを具現化する事が可能になり、より要求するイメージ通りのプロトタイプを作製することができた。これにより当初予測していたものよりも格段に性能の良いカテーテルが開発することができた。これにより実現可能性が低いと思われていた開発要素にも着手できており、今後より高度にターゲット病変に安全に確実に心筋内注入を行うことが可能となると思われる。

開発段階が上がったことにより iPS 細胞由来の再生医療等製品の開発事業を行うバイオベンチャー企業での治験に組み込まれる可能性が高まったため、京都大学、バイオベンチャー企業及びカテーテルメーカーで共同研究を開始することができた。これにより出口戦略が明確になり、実装化の一步を踏み出すことができた。

知財戦略としては、針カテーテルの特許に関しては京都大学の単独申請で行うこととし、発明提案書を作成し京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構と共に特許出願に際しての準備を行っている。その他の特許についてはステークホルダーと協議しながら出願準備を行った。

#### <補助事業の意義>

本補助事業により、当初予定していた要求要素よりも優れた仕様まで研究開発を推し進めることができた。これにより難治性心不全患者への iPS 細胞を利用した再生医療の実現へ確実に進展しているものと考えられる。細胞補充という心不全治療の新たなコンセプトの治療は医学的なニーズを満たすだけでなく、心臓再生医療市場におけるインパクトも強く、新産業創出及び活性化も期待されるという副次的な社会ニーズ

も解決することができ非常に有用であったと考える。

## **II Summary of Subsidized Project**

The number of heart failure patients in Japan is said to be about 1 million at present, and it is feared that the country will be plunged into a "heart failure pandemic" by 2035, when the number of heart failure patients will peak. The prognosis for patients with severe heart failure who are refractory to drug therapy is extremely poor, and cardiac regenerative medicine using pluripotent stem cells is expected to be a novel therapy. The transplantation of pluripotent stem cell-derived myocardial cells from the epicardial side is the mainstay of both intramyocardial infusion and myocardial sheet transplantation, and this year, Osaka University has started iPS cell-derived myocardial sheet transplantation therapy. However, cell transplantation from the epicardial side is still the most common method. However, cell administration from the epicardial side requires open chest surgery, which is highly invasive, and repeated treatment is difficult due to adhesion of the epicardium. On the other hand, endocardial cell transplantation using a catheter is minimally invasive and can be performed repeatedly. In addition, 3D mapping may be used to identify the site where transplantation is needed and to perform accurate cell transplantation.

In this project, we aim to establish a robust regenerative medicine for myocardium by developing a novel catheter device that enables repeated transplantation of myocardial cells from the endocardial side, which can be expected to have a reliable therapeutic effect.

To solve this need, we decided to aim for a minimally invasive catheter with a high tissue viability. Specifically, we decided to develop a flexible catheter structure that does not interfere with tissue, a special needle tip shape that achieves a high viability, and a 3D mapping system to inject cells at the appropriate location. Specifically, the development of the needle catheter and the development of the mobile guiding catheter were the two pillars of the project.

We were able to brush up the prototypes by performing prototyping many times. We could advance our research and development to specifications that were superior to the originally planned requirements. We believe that this will certainly lead to the realization of regenerative medicine using iPS cells for patients suffering from refractory heart failure.

The new concept of cell replacement therapy for heart failure not only fulfills a medical need, but also has a strong impact on the market for cardiac regenerative medicine and is expected to create and stimulate a new industry.