

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）生体内組織形成術による成長する小児用人工弁の研究開発
（英 語）Study of growable pediatric artificial heart valves
by in body tissue architecture

実施期間：令和5年6月5日～令和7年3月31日

補助事業担当者 氏名：（日本語）佐藤 康史
（英 語）Sato Yasushi

補助事業担当者 所属機関・部署・役職：
（日本語）国立大学法人旭川医科大学・先進医工学研究センター・助教
（英 語）Asahikawa Medical University・Advanced Medical Engineering Research Center・Assistant Professor

II 補助事業の概要

補助事業の成果およびその意義等

【背景】

日本において出産児の約 1.4% (1 万人/年) は生まれつき心臓に障害 (先天性心疾患) を有しており、約 15% は心臓弁の障害があるといわれている。心臓弁膜症は心臓弁の形成不全や変性が生じることにより、血液の逆流や狭窄など血行動態に異常が起こり心臓に負担がかかる疾患であり、重症化すると心不全に進行するリスクが高い。日本において推計患者数は 300 万人と言われており、年間約 4 万件の手術が行われている。弁膜症に対する治療法の一つとして人工心臓弁への置換術がある。現在臨床で使われている人工弁は機械弁と異種生体弁の 2 種類があるが、金属やカーボン製の機械弁は血栓形成が起こるため一生にわたる抗凝固療法の必要である。生体弁はウシやブタの組織を化学処理し作製するため、免疫原性や遠隔期における石灰化などの構造変性が生じ、耐久性が劣るといった課題がある。加えて、体格の小さな小児患者に適用可能な人工弁は存在しない。小児用の医療機器は個体の成長を考慮する必要があるが、現在使用されている人工弁は人工材料や化学処理された動物組織で作られており、組織の再生や成長に伴うサイズ変化は起こらない。そのため、成長に伴う血管・心臓弁の拡大は望めず、通過する血流量が制限され、正常な成長が阻害される可能性がある。移植した材料の劣化や患者成長に伴うサイズミスマッチなどにより、先天性心疾患の患者は生涯にわたって複数回の開胸を伴う外科的治療介入を繰り返す必要があり患者負担が大きい。このような課題に対し、抗血栓性や高耐久性、さらには正常組織へと置き換わり、患者の成長に合わせてサイズ変化が起こる人工弁および患者負担の少ない低侵襲な治療法の開発が求められている。我々は患者の皮下で移植用グラフトを作製する技術 (生体内組織形成術) を用いて、自己組織のみからなる人工弁の開発を行っている。本事業では、成長性を有し、小児疾患にも適応可能な医療機器としてのコンセプト決定に向け、自己組織由来人工弁 (バイオバルブ) のプロトタイプ作製および機能評価を行った。

【成果】

バイオバルブの実用化に向け、人工弁作製に使用する鋳型の設計最適化、移植デバイスの開発、およびバイオバルブの機能評価を行い、小児用人工弁としての有効性検証を行った。

心臓弁を模した鋳型を設計、3D プリンターで造形することで、バイオバルブ作製鋳型を構築した。鋳型を実験動物 (ヤギ) 皮下に 2 か月程度埋入すると、鋳型内に新生組織が形成し、心臓弁の形をした自己組織 (バイオバルブ) を得ることができた。作製したバイオバルブを流体力学的評価や組織学評価等を行い、臨床応用に向けた課題を洗い出した。組織形成率の向上および血行動態を改善する設計変更を行い、臨床ニーズ情報と合わせてバイオバルブ作製鋳型の仕様を決定した。将来的な経カテーテル的移植デバイスとして、対象患者に合わせたステントの設計およびそれらを心臓弁までデリバリーするカテーテルを開発し、大動物への移植実験を行った。バイオバルブ作製鋳型にステントを組み込むことで、ステントと一体化したバイオバルブを得ることができ、小径化しカテーテル内に収納およびカテーテルから展開を行っても、組織の剥離や弁の破壊は起こらなかった。生体内での機能評価を行うため、バイオバルブをヤギの心臓弁位に移植し、血行動態および組織学評価を実施した。移植後の造影において顕著な狭窄や逆流は観察されず、抗凝固療法を行わずに経過観察期間も良好に経過した。6 か月後の評価において、バイオバルブに血栓形成や石灰化などは見られず、周囲組織から細胞が浸潤し、周囲組織との一体化および組織再生が進んでいた。表面は血管内腔と同様に滑らかであり、組織内部は細胞の浸潤およびエラスチンの再構築を認めた。また成長性を評価するため、成長過程の子ヤギにバイオバルブを移植し、経過観察を行った。異常は見られず、体重の増加も確認されたことから、子ヤギモデルにおいても移植したバイオバルブは弁として機能していると考えられる。

本成果はバイオバルブが移植環境下で弁として機能する、移植後に組織の再生が起こるといった特徴を明らかにでき、さらに体格の小さな個体にも適応できる可能性を示すことができたと考ええる。

【本事業の意義】

現在、小児患者に適応可能な医療機器は限られており、既存の人工材料では組織再生や成長が起こらないため、経年劣化による機能不全やサイズミスマッチの問題が生じる。本事業では自己組織のみからなる人工弁（バイオバルブ）の開発し、その機能評価を行った。優れた抗血栓、生体親和性を示し、さらには体格の小さな子ヤギにも適用でき、個体成長にも対応できる可能性を示した。本成果は既存の人工材料に代わる新たな医療材料としての有用性を示すものであり、小児医療のニーズを満たすと同時に、服薬や再手術の軽減による患者負担軽減、医療費の削減効果が期待される。さらに、国産の医療機器を実用化することで、医療機器の輸入超過・輸入依存を解消でき、社会・経済的なニーズも満たすものとする。

一方で、小児用の医療機器は開発リスク・コストが大きい上に、市場が小さく事業化が難しいことから企業での開発が進んでいないのが現状である。本事業の支援により、小児用医療機器など開発リスクが高いものでもアカデミアが研究開発を進めて行くことができ、さらにこれまで企業との連携が進んでいなかったが、マッチングイベントを通じて委託製造が可能な企業とコンタクトすることができ、開発が加速できた。

サポート機関の支援により、ニーズ分析や競合分析、各種メンタリングを実施し、開発品のコンセプトを明確化できた。また、薬事メンタリングにより薬事上の論点を事前に整理できたことで、PMDA 相談の際に有意義な議論をすることができた。その他の個別メンタリングにおいて、事業性・知財・薬事・保険などを開発品に合わせて議論することで、研究開発から事業化までのロードマップを作成することができた。

本事業では、製品化に向けた研究開発だけでなく、研究者個人の人材育成も大きな意義を持つと考えられる。アカデミアの研究者が普段の研究業務において、医療機器開発のノウハウを学ぶ機会はなく、製品開発のロードマップを描くことは難しいと考える。本事業の教育プログラムを通じて、医療機器の基礎知識を学ぶことができ、さらに個別メンタリングにより自身の開発品にそれらを落とし込み、戦略を立てることができた。医療機器開発に関わる一連の流れを理解することが、今後開発を進める上で重要な意味を持つと考える。

英文：

In Japan, approximately 1.4% of newborns (10,000 per year) are diagnosed with congenital heart disease, with 15% of these cases involving heart valve disorders. Valvular heart disease disrupts blood flow due to valve malformation or degeneration, increasing the risk of heart failure. Around 3 million people in Japan suffer from this condition, with approximately 40,000 surgeries performed each year. A common treatment is heart valve replacement using either mechanical or bioprosthetic valves. However, mechanical valves require lifelong anticoagulation therapy due to thrombus formation, while bioprosthetic valves, made from animal tissue, suffer from calcification and limited durability. Importantly, no artificial valves are currently available for pediatric patients, as existing options do not grow with the patient, necessitating multiple open-heart surgeries.

To address these challenges, we are developing BioValve, a self-tissue-derived artificial valve created through in-body tissue engineering. This technique utilizes a patient's own cells to form implantable grafts, offering potential advantages such as biocompatibility, durability, and the ability to adapt to growth. This study aimed to prototype and evaluate BioValve as a pediatric heart valve replacement.

To advance BioValve toward clinical use, we optimized mold design, developed implantation devices, and conducted functional evaluations. Using 3D printing, we designed heart valve-shaped molds, which were implanted subcutaneously in goats for two months. This method enabled tissue formation within the mold, resulting in a self-tissue heart valve structure. Hemodynamic and histological evaluations guided refinements to enhance tissue development and blood flow efficiency.

For future transcatheter implantation, we integrated BioValve with a stent and developed a catheter delivery system. In large-animal studies, the BioValve maintained structural integrity and function even after being miniaturized and deployed via catheter.

To assess *in vivo* performance, BioValves were implanted in goat heart valve positions. Post-implantation angiography showed no significant stenosis or regurgitation, and function remained stable without anticoagulation therapy. At six months, no thrombus formation or calcification was observed, and the surrounding tissue successfully integrated with BioValve, supporting regeneration. The valve surface remained smooth, while internal structures exhibited cellular infiltration and elastin reconstruction.

Additionally, BioValve was implanted in juvenile goats to evaluate growth adaptability. The animals exhibited normal weight gain and no abnormalities, suggesting the valve could function effectively in growing individuals. These findings highlight BioValve's ability to replace heart valves, promote tissue regeneration, and adapt to size changes over time.

Currently, artificial heart valves for pediatric patients are limited, leading to repeated surgeries and increased medical burdens. BioValve demonstrated excellent biocompatibility, antithrombotic properties, and adaptability to growth, offering a promising alternative to conventional artificial valves. Its development could significantly reduce the need for lifelong medication and repeat surgeries, ultimately improving patient outcomes. Furthermore, domestic production of BioValve could lessen reliance on imported medical devices, contributing to advancements in both healthcare and economic sustainability.