

生体内組織形成術による 経カテーテル治療用再生僧帽弁の開発

[1] 組織

代表者：中山 泰秀

(大阪大学・バイオチューブ株式会社)

対応者：山家 智之

(東北大学加齢医学研究所)

白石 泰之

(東北大学加齢医学研究所)

井上 雄介

(東北大学加齢医学研究所)

山田 昭博

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

東田 隆治

(横浜総合病院・バイオチューブ株式会社)

研究費：物件費 17 万 5 千円，旅費 2 万 5 千円

[2] 研究経過

中山は患者自身の組織のみで移植用組織体を作製できる「生体内組織形成術」の開発を行っており、異物に対してコラーゲンのカプセルが覆う生体反応を利用している。これまでにマウスからヤギまでの背部皮下に鋳型の埋入を行ったが、いずれでも約4週後には組織体を形成した。結合組織体の細胞成分は主に線維芽細胞であり、炎症性細胞はほとんど認めない。本技術を応用して、バイオチューブ人工血管、バイオバルブ心臓弁、バイオカバードステントグラフトなど主に循環器系組織体の開発を行ってきた。例えばバイオチューブを移植すると、移植約2週で血管内皮化され、約12週で壁内は血管平滑筋細胞に置き換わり、生体血管と肉眼的に見分けがつかない程に成熟し、瘤化や狭窄、石灰化は認められておらず、移植期間が長くなる程自己化された。次の展開として自己組織計カテーテル僧帽弁の開発を行う。大動脈弁用(TAVI)バイオバルブの開発は行っているが、さらに高い圧力のかかる僧帽弁の開発を目的として、東北大学が知見を有する JellyFish 弁を生体内組織形成術と組み合わせて血管内治療可能なデバイスとして開発することを目的とする。山家らは中山から提供を受けたバイオシートを用いて高

耐久の JF 弁を試作し、弁葉の厚さ、展開収納可能な弁座の形状を設計する。設計に基づいて中山らは、ウシの皮下で生体内組織形成術によって JF 弁の作成を行う。さらにその評価のために山家らが有する非臨床設備を用いて、模擬循環回路および大動物(ヤギ)によって評価し開発を行う。

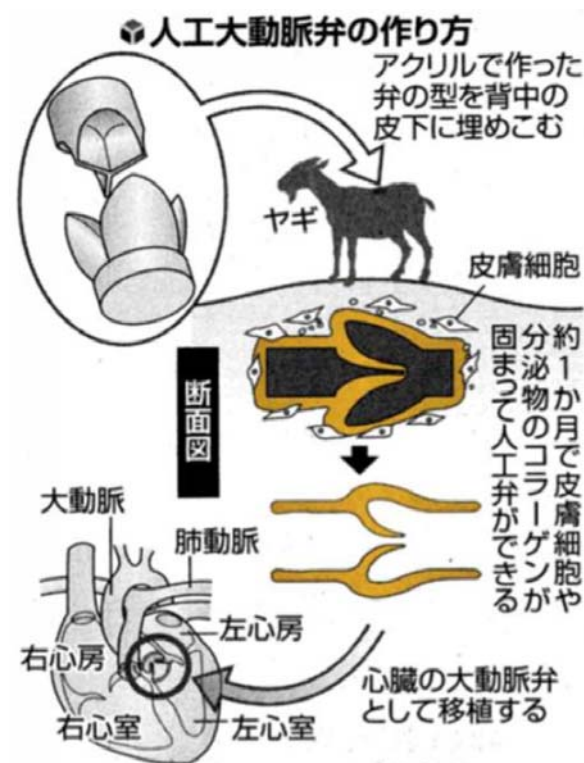


図 生体内組織形成術による再生僧帽弁開発の概要

2019年11月にも加齢研で研究打ち合わせを実施しており、さらに生体内組織形成術によって作製した、血管、シート、ステントグラフトを山家らに提供しており、連絡状況は密にできている。また、東北大学加齢医学研究所および国立循環器病研究センターの動物実験規定に基づいて、各施設の研究倫理委員会への届け出と許可のもとに行う。遺伝子組み換え実験は実施しない。本年度は、東京で研究打ち合わせを実施したほか、東北大に2回訪問し研究打ち合わせと実験を実施した。

特に実験では動物の皮下に型を挿入し、IBTA 手法によって1ヶ月間で組織工学的に材料を得た。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

具体的な研究計画の立案と臨床研究に向けた情報交換を行った。具体的に申請者である中山・東田は3度東北大学を訪問し、山家らは2度中山らが行う外部研究期間に赴き情報交換と実験を実施した。また、医薬品医療機器総合機構の試験計画相談へも東北大学側からも参加出席して、今後の試験内容と現在の試験結果に関して報告を行った。具体的な研究結果としては大動物（ヤギ）の皮下に植え込んで樹脂の周りに再生した組織を用いて人工血管を作製し、その血管を自己の血管と置き換える実験を実施した。血管系に適用することで作製した人工血管の抗血栓性・抗石灰化生などの生体適合性を評価し、開発している医療機器の安全性と有効性を評価した。これらの結果を元に、東北大学 Crieto が募集していた橋渡し AMED の公募に応募した。

(3-2) 波及効果と発展性など

生体の皮下に高分子製の鋳型を1ヵ月程度埋入させるだけで、完全に自己組織のみからなる自分用の移植用組織体が自動的に得られる画期的な再生医療技術「生体内組織形成術」(体内造形)を基盤として、製品がなく困窮する小児用心臓弁と国産初をめざす TAVI デバイスの開発を行う。研究期間内に、耐圧性と耐久性を獲得するための鋳型の最適設計を行い、移植実験によって生着する再生能力を調べる。小児用としては臨床研究の着手まで視野に入れる。我々の先駆的な生体内組織形成術によって、血栓性や耐久性に問題を有し、生着性の欠如する人工代用弁に置き換わる、待望の成長性の可能性を有する「再生型心臓弁」を安全、確実、経済的に提供可能となり、一般医療として普及をめざす。

[4] 成果資料

1. Yasuhide Nakayama, et al. "In - body tissue - engineered collagenous connective tissue membranes (BIOSHEETs) for potential corneal stromal substitution." *Journal of tissue engineering and regenerative medicine* 10.10 (2016).
2. Furukoshi Maya, Takeshi Moriwaki, and Yasuhide Nakayama. "Development of an in vivo tissue-engineered vascular graft with designed wall thickness (biotube type C) based on a novel caged mold." *Journal of Artificial Organs* 19.1 (2016): 54-61.
3. Kishi, Ayumi, et al. "Use of in vivo insert molding to form a jellyfish valve leaflet." *Artificial organs* 34.12 (2010): 1125-1131.
4. Imachi, Kou. "Artificial heart research and present status of clinical application in Japan." *ASAIO journal* 52.1 (2006): 9-16.
5. Nakayama, Yasuhide, Keishi Yuasa, and Tsutomu Tajikawa. "First Time Development of Biovalve Mitral Valve: In Vitro Performance." *Structural Heart* 3.sup1 (2019): 138-138.
6. Takewa, Yoshiaki. "Development of next-generation type autologous heart valve (biovalve)." *Impact* 2019.7 (2019): 20-22.