

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)

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：非臨床試験等実施費 200,000 円

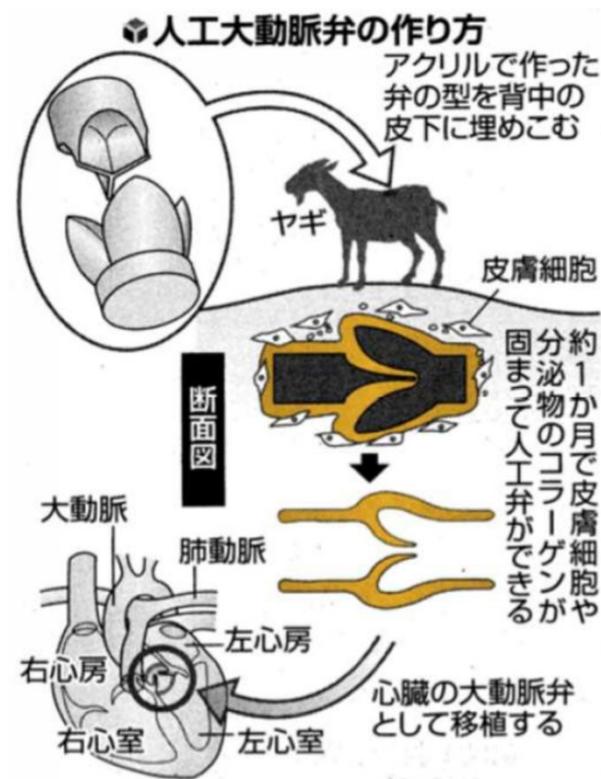
[2] 研究経過

我々のグループでは、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鑄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組織化された。

次の展開として、本研究では、自己組織計カテーテル僧帽弁の開発を行うこととした。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 弁などの開発評価技術を発展応用し、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した。再生僧

房弁の力学的特性を有効に評価するための有効性安全性試験のプロトコルを検討した。

本年度は、Covid-19の感染拡大により、東北大学との往来を伴う実験や会議は実施できなかったが、遠隔打ち合わせを複数回実施し、メール等での進捗相談を頻回に実施した。



[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、下記2点について研究を実施し、評価手法について検討した。

① 僧帽弁形状の評価手法プロトコルの作成
新規に作成された僧帽弁は、拍動流下での有効性安全性試験による圧較差および流量特性試験が必須となるが、僧帽弁機能を形態学的に評価する方法論が十分でなく、新規に作成された再生僧帽弁試験の評価プロトコル構築も含めた試験を実施した。

② 僧帽弁形状評価の Validation

僧帽弁評価の方法論として構築した 3 次元化形態評価指標の可能性について検討した。

生体内組織形成術は、医療機器として鋳型を皮下に埋植することでコラーゲン線維を主体とした自己組織による再生材料を得て、それらを弁形成のための人工材料として血液循環系の代用臓器として応用しようとする方法であり、本試験においては形態的に再形成された僧帽弁機能評価を流体力学的観点だけではなく、形態的評価を併せて実施することにより人工弁機能とその材料学的耐久性を安全性の観点から検査する方法論を開発した。形成された僧房弁を、擬似的に心腔（僧帽弁流出側）から生理食塩水を用いて加圧されると弁葉の閉鎖と弁輪の変形生じることを利用し、本試験では、これらの状態観察を 3 次元カメラを用いて、撮像データ（3 次元座標値）から画像再構成を行うことができた。左室心腔内への生理食塩水流入時の流速に対する弁輪—弁葉変形を定量化でき、新たな指標である mitral valve index の提案を行った。

（3-2）波及効果と発展性など

本研究の基盤技術である生体の皮下に高分子製の鋳型を 1 ヶ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）は、製品がなく困窮する小児用心臓弁と国産初をめざす TAVI デバイスの開発につながるものである。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るものである。AMED をはじめとした大型予算も申請して行く予定であり、自己組織再生材料の迅速な臨床応用と普及を目指す。

[4] 成果資料

[1] Nakayama, Yasuhide, Keishi Yuasa, and Tsutomu Tajikawa. "First Time Development of Biovalve Mitral Valve: In Vitro Performance." *Structural Heart* 3.sup1 (2019): 138-138.

[2] Takewa, Yoshiaki. "Development of next-generation type autologous heart valve (biovalve)." *Impact* 2019.7 (2019): 20-22.