

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08756

研究課題名(和文)内視鏡的細胞移植法による重症心不全予防の開発

研究課題名(英文)Development of prevention of severe heart failure by endoscopic cell transplantation

研究代表者

森 大輔 (MORI, Daisuke)

大阪大学・医学系研究科・特任助教(常勤)

研究者番号：90735185

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ブタ心筋梗塞モデルに対し内視鏡的細胞移植術を実施することができた。また本法を用いて脂肪由来間葉系幹細胞をブタ虚血性心筋梗塞モデルに移植し心機能改善効果が確認できた。同時に内視鏡的細胞スプレー補助デバイスである、バルーンスタビライザーおよびクワトロスプレーを開発し特許申請を検討している。研究結果に関しては今後学会発表および論文発表するとともに、実用化に向けて研究開発を継続していく所存である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この方法が確立すれば低侵襲に心臓表面に細胞を移植することができ、患者さんの負担が軽減される。また間葉系幹細胞は虚血性心筋症の増悪を予防することが期待できるため、将来的に心不全予防治療になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We have developed a technique for endoscopically transplanting adipose-derived mesenchymal stem cells into a porcine myocardial infarction model using the cell spray method. After cell transplantation using this method, cardiac function improved and its effectiveness could be confirmed. We have developed balloon stabilizers and quattro sprays, which are auxiliary devices for endoscopic cell spraying, and are considering applying for a patent. In the future, we will make presentations at academic conferences on research results and continue research toward practical use.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：重傷心不全予防 脂肪由来間葉系幹細胞 内視鏡的細胞移植

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

本研究の学術的背景

我々は筋芽細胞に代わる細胞として、汎用性の面から脂肪組織由来間葉系幹細胞(ADSC)に注目した。この細胞は心筋症に対する有効性に関して多数の臨床研究報告がある。一方細胞シート法に代わる移植方法とし我々は細胞直接噴霧移植法[特願 2016-204590]を開発し、ADSCの虚血性心筋症に対する有効性を検証してきた。以上のことから ADSC および細胞直接噴霧移植法の内視鏡的低侵襲移植術の開発を目指した。

本研究の目的及び学術的独自性と創造性

心臓表面への細胞直接噴霧という移植方法は他に類をみない方法である。この移植技術を応用し内視鏡下、低侵襲手術による細胞移植の術式を確立する。同時に術後心タンポナーデなど有害事象の回避や有効性の至適投与量を決め臨床応用での安全性を担保する。

また、他家細胞移植での低侵襲移植が達成されれば再生医療の市場が拡大することが期待される。さらに将来的に心臓カテーテル治療などと併用をめざすことで、さらに市場規模が大きくなることを見込まれる。

本研究は再生医療分野において外科的他家細胞移植法のモデルの一つとなり得、他の臓器を標的とした再生医療の発展に寄与すると考えられる。虚血性心筋症においては慢性的に進行する重症化を予防し、より早い病期への介入をすることで重症心不全患者の軽減に寄与すると考えられる。結果的に人工心臓装着・心臓移植に至る患者数を減少させ、心血管イベントを減少させることで医療費の低減にもつながると予想している。

2. 研究の目的

これまで、新しい心不全治療として自己筋芽細胞シートはハートシートとして保険収載された、しかしこのような自己細胞治療は産業化を考えた場合不利であった。今後、汎用性を向上させるためには、細胞種を他家細胞に変更すると同時に、移植手術の低侵襲性を向上させることが必要である。本研究においては、再生治療のさらなる汎用性を目指して、他家細胞の臨床応用の可能性を探ると同時に、内視鏡的外科手術手技を応用して細胞の移植の「内視鏡的低侵襲移植術」を開発することである。

3. 研究の方法

平成 30 年度実施計画

低侵襲移植術式・デバイスの開発(術式を 2 パターン想定しており術式毎に記載；モデル動物は我々の使用経験が多いブタを用いる。左前下行枝領域に心筋梗塞を惹起し、4 週間後に細胞移植を施行する。

(1)肋間・胸腔アプローチ：ブタ慢性心筋梗塞をモデル動物として使用する。移植術式は左肋間開胸を 2~3 箇所小切開し胸腔内にポートを挿入。内視鏡カメラ、鉗子をポートから挿入、ビデオガイド下に肺を圧排し心嚢を露出する。心嚢を小切開し展開、噴霧空間を確保する。スプレーノズルをポートから挿入し標的領域に移植細胞を噴霧する。

(2)心窩部アプローチ：案同様にブタ慢性心筋梗塞をモデル動物として使用する。移植術式は心窩部を小切開し、横隔膜頭側の心嚢底部に到達。カメラガイド下に心嚢を切開してポートを挿入。ポートから送気し心嚢内にスペースを作り、カメラ・スプレーノズル・ライトを挿入し噴霧位置

を決めて細胞を投与する。

※噴霧終了後、心嚢内圧センサーを留置し心嚢を縫合閉鎖する。内視鏡は既存の硬性鏡を利用する。本研究では移植時に心臓を固定、術野確保の新規デバイスの開発・臨床応用を主眼とする。

平成 31 年度以降実施計画

細胞直接噴霧法プロトコールの作成：

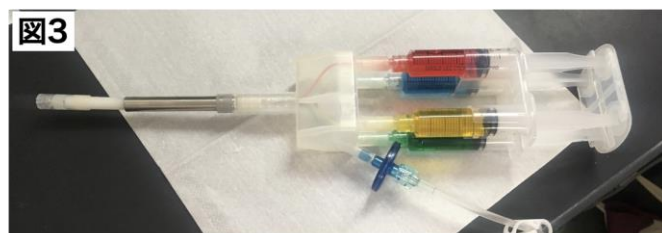
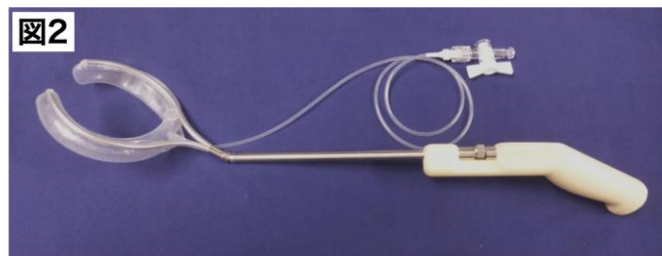
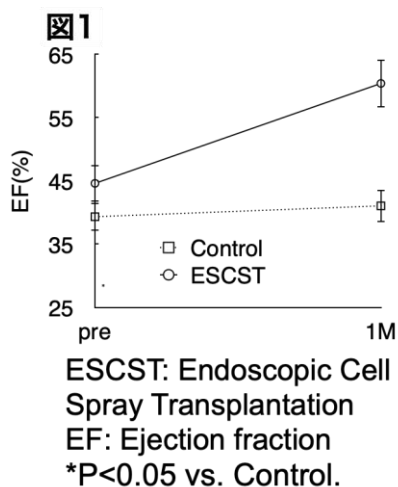
- (1) 至適移植細胞数の決定：ブタ約 20kg で治療効果を検証し 1×10^8 個の ADSC により十分な治療効果を示唆するデータを得ている。低侵襲手術でもこの治療効果が再現されるか否か検証する。
- (2) 至適投与総容量（安全性試験）の決定：一般的にヒトにおいて心嚢液は 10-50mL 存在すると言われている。移植術後心嚢内圧のモニタリングをするために、術中にカテーテルを心嚢内に留置し術後合併症との相関を探索する。

(3) 反復投与可能性の検討：

再手術では心外膜および心嚢など心臓周囲の癒着が起こっている場合が多い。上記方法にて初回細胞移植を行う。初回の移植から 1 ヶ月後、再び内視鏡的な細胞移植および細胞移植術の実施可能性を検証する。

4. 研究成果

ブタ心筋梗塞モデルに対し内視鏡的細胞移植術を実施することができ、また心機能改善効果が確認できた(図 1)。同時に内視鏡的細胞スプレー補助デバイスである、バルーンスタビライザー(図 2)およびクワトロスプレー(図 3)を開発し特許申請を検討している。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	谷岡 秀樹 (Tanioka Hideki) (10815509)	大阪大学・医学部附属病院・医員 (14401)	削除：2019年11月13日

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関