

令和 6 年 5 月 9 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09129

研究課題名（和文）生体吸収性素材を用いた経カテーテル心房中隔閉鎖術の移植後組織再生に関する検討

研究課題名（英文）Investigation of Tissue Regeneration after Transplantation of Transcatheter Atrial Septal Closure Using Bioabsorbable Material

研究代表者

黒部 裕嗣 (Kurobe, Hirotsugu)

愛媛大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：30380083

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：羊/豚を用いた生体分解性心房中隔欠損孔閉鎖デバイスを経カテーテル的に移植し、その後経時的に犠牲死させ、摘出臓器を各染色法を用いて評価した。

その結果、移植半年後、一年後、一年半後の自己組織化は良好で、拒絶反応や治療の不完結性を疑う所見は認めなかった。本デバイスを用いた機能性には問題無いことを確認出来た。ただし、Micricarcificationをとどころに確認され、将来何か問題を引き起こす可能性がないのか、今後も引き続きの評価が必要であることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

試作中の生体分解性心房中隔欠損孔閉鎖デバイスを経カテーテル的に移植する実験を米国オハイオで羊で、福島県で実施した豚で実施し、動物を犠牲死させ、摘出臓器をHE染色、von Kossa染色、Azan染色などを駆使し染色・評価した。

その結果、移植後半年、一年、一年半の自己組織化は良好で、拒絶反応や治療の不完結性を疑う所見は認めず、本デバイスの実用化に近づく結果を得た。ただし、Micricarcificationを認めたものの、治療完遂性には問題ないことも確認出来た。

生体吸収性素材を用いて治療デバイス実用化目処に近づいたことは、社会貢献に寄与でき、本実験により非

研究成果の概要（英文）： Biodegradable atrial septal defect occluder devices were transcatheterally implanted in sheep and pigs, and subsequently, they were sacrificed over time. The explanted organs were evaluated using various staining techniques.

The results revealed satisfactory autologous organization at six months, one year, and one and a half years after implantation, with no indications of rejection or incomplete treatment. It was confirmed that the functionality of the device was intact. However, micricarcification was observed in some tissue areas, necessitating further evaluation to mitigate potential future issues.

研究分野：循環器

キーワード：生体分解性素材 心房中隔欠損症 医療デバイス

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心房中隔欠損症(ASD)は外科的治療法を要する代表的な先天性心疾患である。従来、人工心肺を用いた心停止下欠損孔閉鎖術が行われるが、手術侵襲と術後美容面から患児の大きな精神的・肉体的負担が指摘されてきた。近年、それを代替する治療法として、経カテーテル的 ASD 閉鎖術が急速に普及してきた。

一方、後天性心疾患の心臓外科治療でも、大動脈弁置換術が、近年、経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVI) の普及により低侵襲治療化が進んでいる。

また僧帽弁・不整脈治療でも、カテーテルアブレーションや僧帽弁逆流症に対する Mitral Clip では心房中隔アプローチによるカテーテル治療が急速に普及しており、さらに経心房中隔アプローチによるカテーテル的僧帽弁置換術治療が実用化に向けて研究されている。

このように今後も低侵襲治療が多岐にわたり普及すると思われ、特に経心房中隔アプローチは重要さを増すと考えられる。

このような中、ASD 治療に用いられる経カテーテル的 ASD 閉鎖デバイスは非生体吸収性のナイチノールと ePTFE からなり、生涯心房中隔壁に残り続け、閉鎖後新たにカテーテル治療のために再貫通させることは難しいと考えられ、経カテーテル的 ASD 閉鎖術の対象が、小児・若年層が多いことを考えると、

将来、後天性心疾患に対する心房中隔を介したカテーテル (低侵襲) 治療が難しい、または不可能になる

生涯体内に異物が残存し続けることによる安全性・心臓形態に与える影響

が懸念され (*J Card Surg. 2009;24(6):672-674, J Card Surg. 2009 ;24(6):672-674.*) ”生涯残る ASD 閉鎖デバイスでいいのか??”という疑問に至った。

そこで、これら問題点を解決するために、“低侵襲という利点を活かし、一方で生体吸収素材を用いた ASD 閉鎖デバイスの臨床実用化が出来ないか?”という着想に至った。

心房中隔欠損症は、外科治療を要する小児先天性心疾患の中でも頻度の高い疾患の一つである。我が国で 2014 年に実施された先天性心疾患開心手術 8,744 例中 1,032 例、約 11% が ASD である (*Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2019*)。一方で、ASD 手術は、患児負担軽減や美容的観点から経カテーテル的心房中隔欠損孔閉鎖術用術 (Abbott 社製 Amplatzer など) が急速に普及し、米国では年間 1 万例近くが実施され、日本でも既に約 1 万例以上に留置され、急速に普及している。このデバイスは、ナイチノール金属と ePTFE 不織布からなる非生体吸収性素材から構成され、生涯にわたり体内 (心房間孔) に残存し、後天性心疾患治療の時に心房壁を再貫通することは難しい。そこで生体内移植後吸収されるデバイスの誕生が注目・期待されている。特許では様々な考案によるコンセプト出願がなされているものの、我々は既に試作・動物実験を施行し、得られた知見による使用に耐えうる具体的な特許申請に至っており、世界的にも数少ない先進的で独創的な研究と言える。

2. 研究の目的

開発中の生体吸収性 ASD 閉鎖デバイスが移植された大動物から、移植後、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年を目処に安楽死させ、心臓や肝臓、脳等各臓器の摘出を行う。

摘出臓器を用いて、組織学的評価 (HE 染色、EVG 染色、免疫染色、石灰化所見の有無、内皮化の程度) を行い、

デバイスの生体適合性・細胞障害性

デバイス分解能

自己組織再生

梗塞等合併症

等に関して評価し、その結果から、さらに生体に適合したデバイス改良を行うこと目的とし、3 年間の研究期間を予定している。

また、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 等と相談を随時行いながら、‘Bench to Clinical’の臨床応用化に道筋をつける。

3. 研究の方法

生体分解性ポリマー ASD 閉鎖デバイス心房中隔壁への移植動物実験 (豚・羊) とマクロ解析

生体吸収性 ASD 閉鎖デバイスは、日本では豚、米国では羊を用いて、心房中隔壁へ経カテーテル的移植を行う。具体的には、大腿静脈より経カテーテル的ブロックンブロー法で ASD 孔を作製し、デバイス埋込を行う (ふくしま医療機器開発支援センター・Ohio 州立大学動物実験倫理委員会承認済)。

埋植後の大動物、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年を目処に犠牲死させ、臓器摘出し、肉眼評価 (マクロ評価) を下記の項目に関して行い、明らかにする。

a) デバイス状態評価

b) 残存孔の有無、梗塞 (脳・肺など) 所見の有無

摘出後臓器標本を用いたミクロ解析：

摘出した心臓及びその他の臓器（主に肺・脳）を用いて、組織染色等にて、下記の項目について検討を行い、下記の項目に関して明らかにする。

組織評価；ミクロ評価

- a) 生体分解性能に関して
- b) 組織再生・細胞浸潤・異常所見の評価
- c) 血栓・出血等の合併症有無（脳梗塞、肺梗塞等の確認）
- d) 埋込デバイスの生体内分解過程の確認

デバイス設計の改良検討

移植実験とマクロ・ミクロ解析で得られた結果を検討し、デバイスのP(CL/LA)やPGAの生体吸収性素材の見直しやカテーテル設計の改良などを行い、より生体適合性と操作性に優れたデバイスに改良を行う。

PMDAと事前相談や薬事戦略相談等を行い、Bench to Clinicalへの道筋

動物実験とマクロ・ミクロ解析データを基に、臨床実用化に向けた審査のための評価項目についてPMDAと相談を行う。

4. 研究成果

生体分解性ポリマーASD閉鎖デバイス心房中隔壁への移植動物実験（豚・羊）とマクロ解析【研究成果】

- a) デバイス状態評価
 - ・ 3ヶ月目ではデバイス骨格が肉眼視できるのに対し、6ヶ月後、12ヶ月後になるにつれて肉眼での判断が難しくなるほど、自己組織化が進むのを確認した。
- b) 残存孔の有無、梗塞（脳・肺など）所見の有無
 - ・ 肉眼的に残存孔は認めず、治療完遂性を確認した
 - ・ 脳梗塞を疑う異常行動はどの動物にも認めず、脳の肉眼診断でも異常所見は認めなかった
 - ・ 肺臓器でも肉眼的に変色等の異常所見は認めなかった
 - ・ デバイス脱落等は認めなかった

摘出後臓器標本を用いたミクロ解析【研究成果】

3ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後に国内では豚、海外では羊を使用し、Sacrifice時摘出臓器にて評価。

- a) 生体分解性能に関して
 - ・ 移植したデバイスは良好に経時的に加水分解をしていることを確認。
- b) 組織再生・細胞浸潤・異常所見の評価
 - ・ 3ヶ月目から、自己組織化が十分に進んでおり、表面はない。
 - ・ 一方で、経時的にmacrocalcificationsがCaseによっては進むことがあることを確認しており、今後更に経過観察を必要とすると思われた。
- c) 血栓・出血等の合併症有無（脳梗塞、肺梗塞等の確認）
 - ・ 肺塞栓症の合併症は全例で認めず
 - ・ 脳梗塞所見認めず
 - ・ デバイス脱落認めず
- d) 埋込デバイスの生体内分解過程の確認
 - ・ 3カ月時にはまだ骨格のPL/CLポリマーがしっかり残っているものの、6、12ヶ月には加水分解が進んでいることを確認した。

デバイス設計の改良検討【研究成果】

- ・ 本研究より得られた結果から、それほど高密度での繊維織デバイスは必要ないことが示唆され、骨格に使用するPL/CL吸収糸の細径化やその間隙を覆っていたPGA布の見直しにより、デバイスの薄型化を行った。
- ・ 中心部にナイチノールバネを使用していたが、より完全吸収型を目指し、PLAを用いたロック機構による傘閉鎖方式を考案し、試作中である。
今後、改良型での動物実験へ移行する予定である

PMDAと事前相談や薬事戦略相談等を行い、Bench to Clinicalへの道筋【研究成果】

- ・ COVID-19の遷延等により実験計画が当初よりずれこんだ影響も有り、PMDAへの事前相談までしかいたっていないが、今後、本研究結果を基に、更に規制当局との実用化にいたるまでのハードルについて擦り合わせを行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsuzaki Yuichi, Berman Darren P., Kurobe Hirotsugu, Kelly John M., Iwaki Ryuma, Blum Kevin, Toshihiro Shoji, Harrison Andrew, Cheatham John P., Shinoka Toshiharu	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Pre-clinical Evolution of a Novel Transcatheter Bioabsorbable ASD/PFO Occluder Device	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatric Cardiology	6. 最初と最後の頁 02809-5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00246-021-02809-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 黒部裕嗣
2. 発表標題 循環器治療用デバイスへの生体吸収性素材の可能性
3. 学会等名 2022年 繊維学会秋季研究発表会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒部裕嗣
2. 発表標題 循環器治療用デバイスへの生体吸収性素材の可能性
3. 学会等名 第60回日本人工臓器学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒部裕嗣
2. 発表標題 生体内分解性素材を用いた循環器治療用デバイス開発の現状-ASD閉鎖デバイスでの取り組み-
3. 学会等名 第53回日本心臓血管外科学会
4. 発表年 2023年

〔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	平田 陽一郎 (Hirata Yoichiro) (40447397)	北里大学・医学部・准教授 (32607)	
研究 分担者	坂上 倫久 (Sakaue Tomohisa) (20709266)	愛媛大学・医学系研究科・講師(特定教員) (16301)	

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
---------	---------