

令和 3 年 5 月 14 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：18K08536

研究課題名(和文)次世代新規脊髄髄膜瘤治療法の開発—低侵襲脱着式子宮内治療デバイスの開発

研究課題名(英文)In Utero deploying system for fetal myelomeningocele repair

研究代表者

渡邊 美穂 (Watanabe, Miho)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：40791728

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)：脊髄髄膜瘤は生涯に渡る神経損傷を来す先天性奇形であり、新生児期もしくは胎児期に髄膜瘤閉鎖術が行われる。しかし胎児期に進行する神経損傷を防ぐことが難しい。そのため本研究では妊娠早期に行える次世代新規脊髄髄膜瘤治療法の開発を目的として、子宮内で細胞を用いた再生誘導治療を行うための低侵襲治療デバイスを開発した。具体的には、内視鏡のトロッカー越しに挿入でき、脊髄髄膜瘤部の上に固定でき、デバイスを通して脊髄髄膜瘤上に細胞を注入できるような新規デバイスを作製した。水中で胎児皮膚上に固定する際の接着力が問題となったが、吸引、穿刺、粘着シートなどの構造を追加し接着力を向上させた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で行う、単ポートの子宮鏡を使用してデバイスを子宮内に挿入して再生誘導による組織被覆を行う胎児治療は、子宮壁・羊膜への侵襲が最小限に抑えられ母体合併症の軽減が大いに期待できるBreakthroughとなりえる技術開発であり、これまで近似した治療法は存在せず全くの新規治療となりえる。

研究成果の概要(英文)：Myelomeningocele (MMC) is the most severe form of spina bifida. Although fetal surgical repair of an MMC at mid gestation has been shown to improve outcomes, open fetal surgery still has risks for both the mother and fetus. Thus, the development of a less invasive approach than the current open surgical approach is desirable to further improve neurological symptoms and reduce maternal and fetal risks. In this project, We created a thin-film drug delivery microdevice for a fetoscopic approach to inject cells over the MMC defect. This novel drug delivery microdevice functions for both suction-fixing and drug-retention on fetal skin in water. Also, the adhesion of the device was improved by adding a needle fixing structure and adhesive sheet.

研究分野：小児外科、胎児外科

キーワード：脊髄髄膜瘤 胎児治療 胎児再生治療 細胞

1. 研究開始当初の背景

脊髄髄膜瘤(二分脊髄)は脊髄の一部が皮膚組織に覆われず背中で露出しているという神経管閉鎖不全が原因で生じる先天性奇形の一つである。生涯に渡る下肢麻痺・膀胱直腸障害・アーノルドキアリ奇形を呈し、長期通院治療と頻回の入院手術を必要とし本人家族の負担はとても大きい。2000 出生に 1 例と高頻度に生じ、近年日本での発生頻度は増加している。脊髄髄膜瘤に伴う神経障害は、奇形が存在する事に加えて、露出した脊髄神経が子宮内で羊水による物理的・化学的刺激を受けることにより、徐々に進行する。妊娠後期には神経損傷は不可逆的となり、現在日本で行われている様な生後の髄膜瘤閉鎖手術では神経改善は期待できない。近年米国にて神経損傷が軽度と考えられる胎生中期に行う母体子宮開放手術による胎児手術“胎児髄膜瘤閉鎖術”が開発され、下肢機能改善とアーノルドキアリ奇形の改善が示された。日本では未施行であるが、世界の代表的胎児治療センターでは既に治療選択肢の一つとなっている。しかし胎生中期の胎児手術による神経保護効果は完全ではなく、侵襲の大きな手技であるため母体・胎児への侵襲と早産による未熟性に起因する合併症が問題となっている。

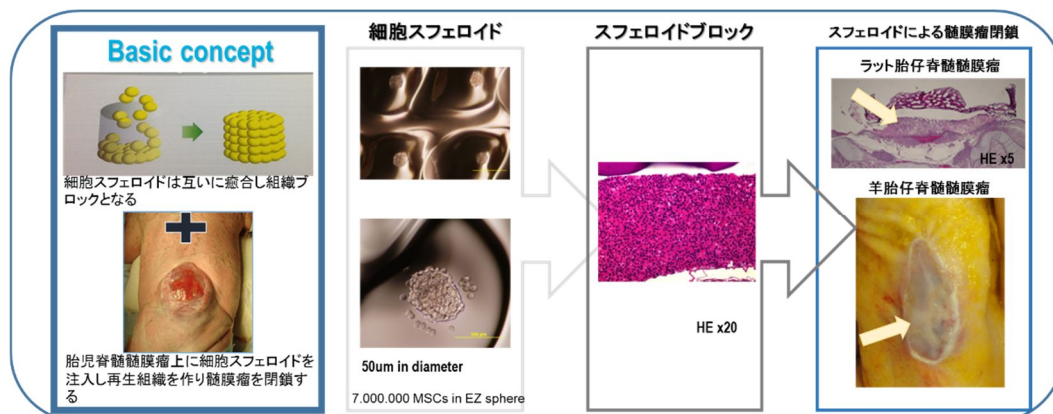
今後、更に早期にかつ母体子宮開放手術以外の低侵襲な方法で脊髄髄膜瘤完全被覆が可能となれば、現在の問題点は改善でき、神経機能予後の改善と母体・胎児の合併症の軽減が期待できる。具体的には、妊娠 16 週までに施行可能な羊膜剥離・子宮収縮を引き起こさない低侵襲治療法の開発が望まれる。

2. 研究の目的

本研究は将来の臨床応用を見据えたトランスレーショナルリサーチとして、神経機能の更なる改善と母体・胎児合併症を最小限にするための低侵襲かつ妊娠早期に行える次世代新規脊髄髄膜瘤治療法の開発を目指している。

具体的には、超音波ガイド下に子宮内にデバイスを穿刺し、胎児脊髄髄膜瘤の上に細胞スフェロイドを注入し、移植細胞と胎児自己組織による再生組織による胎児脊髄髄膜瘤被覆を行い脊髄神経保護を試みる。

以前施行した胎仔ラットと胎仔羊の子宮開放手術実験にて、移植細胞スフェロイドを胎児脊髄髄膜瘤上に固定すると再生組織により脊髄髄膜瘤が完全に被覆される事は証明した。



今後は、この発想を低侵襲的に用いる方法を確立し、同様の結果があることを証明する事となる。具体的には、超音波ガイド下に子宮内に挿入でき、胎児脊髄髄膜瘤上に細胞スフェロイドを注入し固定できるような、パラシュート型の脱着式デバイスを開発し、移植用自己由来細胞スフェロイドの適正化を行い、胎仔羊脊髄髄膜瘤モデルを用いて + の技術の確認を行い、同モデルで短期成績(出生時の脊髄髄膜瘤の被覆程度、移植細胞の生着度、胎児生存率)と長期成績(生後の下肢麻痺程度、膀胱直腸障害程度、キアリ奇形程度)を評価する事を予定している。

本研究ではその内の である脱着式細胞スフェロイド固定用低侵襲デバイスの開発を目的としている。

3. 研究の方法

本研究は、これまで胎児脊髄髄膜瘤の再生医療の研究を推進してきた研究代表者(大阪大学小児外科 渡邊美穂)と、マイクロ・ナノメカトロニクスの特徴を生かしたデバイス(マイクロマシン)の開発とバイオメディカルへの応用の実績のある研究分担者(立

命館大学工学部・機械工学部 小西聡教授)とのコラボレーションである。デバイス開発は主に研究分担者(小西)が、開発したデバイスの In vitro・In vivo での評価は主に研究代表者(渡邊)が担当する。

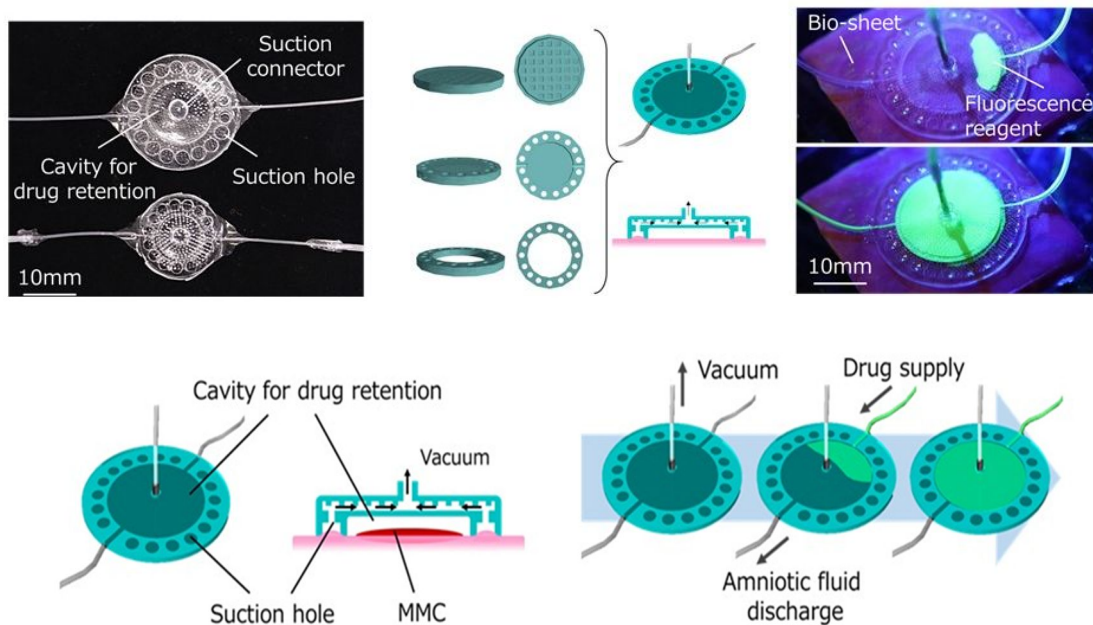
本研究では『胎児治療用細胞スフェロイド固定用低侵襲脱着式デバイスの開発』を目的としており、具体的には 超音波ガイド下に細胞スフェロイドを胎児脊髄髄膜瘤上に注入・固定する脱着式デバイスの開発を行い、In vitro モデルでのデバイス使用・再現性の確認を行った。

4. 研究成果

デバイスの作成(担当者:小西)

共同研究者の研究室で既の実績のある、眼球内で使用する為に作成された筒状から面状に開くマイクロマシンの技術を元に、本研究用新規デバイスの作製した。まずは、胎児組織へ適合の良い素材の適正化、細胞スフェロイド注入用マイクロチューブの追加、面部分のサイズの調整、面部分の脱着機能追加、面部分の胎児への固定力調整を行った後、3 mm trocar 越しに挿入可能となるようにサイズ調節を行い、ウサギ胎仔脊髄髄膜瘤モデルで用いるデバイスを作成した。

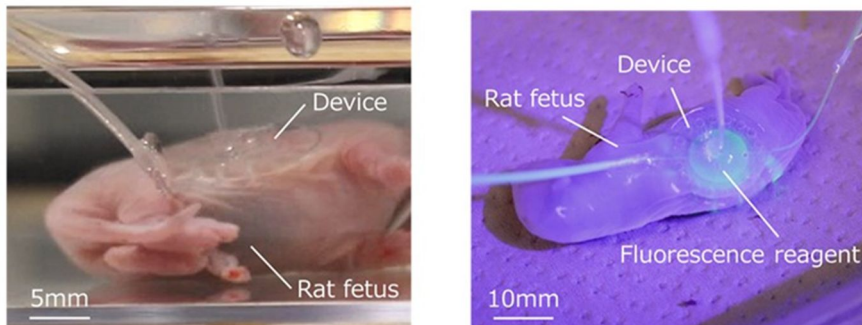
将来的には脱着式にする予定であるが、まずは脱着のないプロトタイプを作り実験を行い特に接着性の最適化を図った。



In vitro TEST (担当者:渡邊)

で作成したデバイスの使用感、密着性、再現性を、人工皮膚などの In vitro モデルとラット

胎仔モデルで検討した。空气中、水中ともデバイスは胎児皮膚に接着した。しかし、再現性が不十分であり、今後の課題となった。



上記デバイス作成に関しては、特許申請、論文投稿を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 平池三奈美、渡邊美穂、小西聡
2. 発表標題 吸着固定機能と薬剤供給・保持機能を備えたフィルム型ドラッグデリバリーデバイス
3. 学会等名 The 36th センサ・マイクロマシンと応用システム Symposium
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平池三奈美、渡邊美穂、小西聡
2. 発表標題 吸着固定型ドラッグデリバリーデバイスのせん断方向固定力向上のためのアンカー構造効果
3. 学会等名 The 37th センサ・マイクロマシンと応用システム Symposium
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊美穂、小西聡
2. 発表標題 胎児再生医療研究における医工連携の取り組み
3. 学会等名 第58回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 生物表面への物質輸送・保持機構	発明者 小西聡、渡邊美穂	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、20PK0035	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	小西 聡 (Konishi Satoshi) (50288627)	立命館大学・理工学部・教授 (34315)	

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