

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08617

研究課題名(和文)次世代新規脊髄髄膜瘤胎児治療の開発—マイクロデバイスを用いた胎児再生誘導治療

研究課題名(英文)Development of next generation fetal therapy for Myelomeningocele using microdevices

研究代表者

渡邊 美穂 (Watanabe, Miho)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：40791728

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：この3年間、胎児脊髄髄膜瘤が凸型かつ羊水により湿った環境下で、内部に注入した細胞を内包したまま1週間胎児皮膚に接着しつづけるデバイス作りをIn vitroとIn vivoで実験を行った。非常に難渋したが、パッチに吸引孔を付け最大陰圧がかかるような吸引孔構造にした、吸引孔に針構造を内蔵させ、長期に接着する形状にした、吸引孔に吸収材料を入れ湿った環境でも初期吸引が有効となるような構造にした、胎児脊髄髄膜瘤の形状に追従するような素材・厚みの構造に変更したなどを行い、濡れた環境で胎児皮膚に数時間接着できるデバイス開発ができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は臨床応用を目指してこれからも動物実験を継続し条件・デバイスの最適化を継続していく予定である。この治療法が臨床応用できた場合には、現在の脊髄髄膜瘤に対する胎児手術(子宮開放手術)もしくは子宮鏡手術よりもより早期にかつ低侵襲な方法で脊髄髄膜瘤完全被覆が可能となるため、さらなる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。

研究成果の概要(英文)：Over the past three years, we have been developing a device capable of adhering to fetal skin for a week while maintaining the injected cells inside, even in the convex and amniotic fluid-moistened environment of a fetal spina bifida. This task has been extremely challenging, but we achieved the following. Designed the patch with suction holes to create a structure that allows for maximum negative pressure. Incorporated needle structures into the suction holes to ensure long-term adhesion. Included absorbent materials in the suction holes to ensure effective initial suction even in a moist environment. Modified the material and thickness of the structure to conform to the shape of the fetal spina bifida. As a result, we successfully developed a device that can adhere to fetal skin for several hours in a wet environment.

研究分野：胎児外科

キーワード：脊髄髄膜瘤 胎児手術 次世代治療

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。

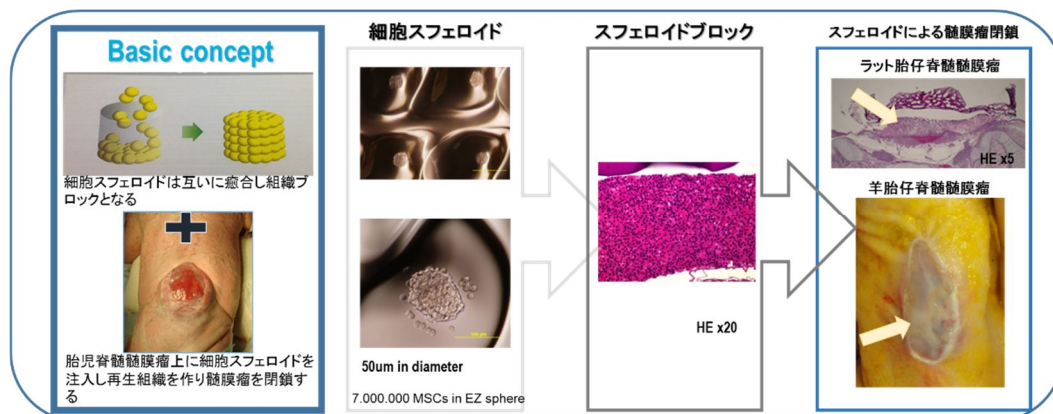
今後、更に早期にかつ母体子宮開放手術以外の低侵襲な方法で脊髄髄膜瘤完全被覆が可能となれば、現在の問題点は改善でき、神経機能予後の改善と母体・胎児の合併症の軽減が期待できる。具体的には、妊娠 16 週までに施行可能な羊膜剥離・子宮収縮を引き起こさない低侵襲治療法の開発が望まれる。

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で穿刺し、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、胎仔ウサギ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)と胎児羊脊髄髄膜瘤モデルを用いた長期成績(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 + の脱着式細胞スフェロイド固定用低侵襲デバイスの開発と細胞スフェロイドの最適化、胎仔ウサギ脊髄髄膜瘤モデルを用いた評価を行う事を目的としている。

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(立命館大学理工学部・

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。

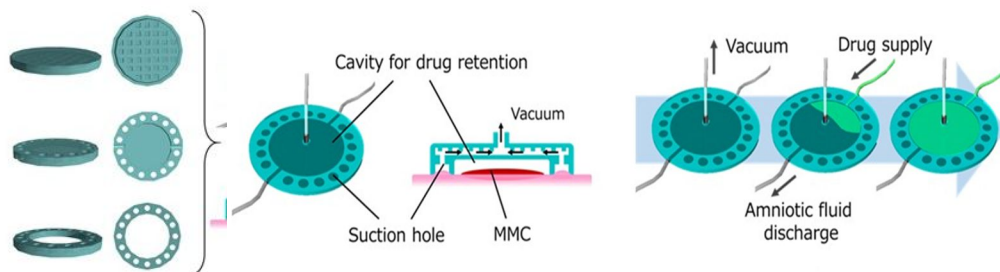
本研究では『胎児治療用細胞スフェロイド固定用低侵襲脱着式デバイスの開発』を目的としており、具体的には 超音波ガイド下に細胞スフェロイドを胎児脊髄髄膜瘤上に注入・固定する脱着式デバイスの開発を行い、In vitro モデルと In vivo モデル(胎仔ラット・胎仔ウサギ)でのデバイス使用・再現性の確認を行った。

4. 研究成果

(1) デバイスの修正(担当者:小西)

共同研究者の研究室で既に実績のある、眼球内で使用する為に作製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を作製した。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製した。

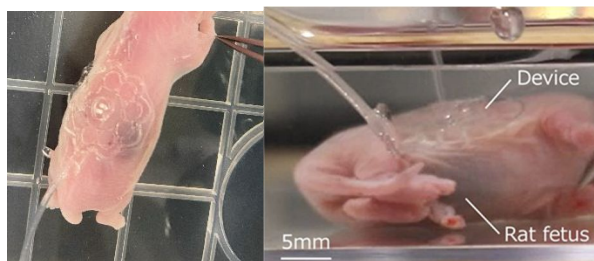
将来的には脱着式にする予定であるが、本研究では脱着のないプロトタイプで接着性の最適化を行った。



上記デバイスの使用感、密着性、再現性を、人工皮膚などの In vitro モデルとラット・ウサギ胎仔モデルで検討したところ、接着力が不十分であったため、 : デバイスサイズの変更、 : 粘着層の内包、 : アンカーニードルの統合、 : 吸引流路・細胞胸腔流路の集約化、 : 粘着層構造変更、 : アンカーニードルの小型化を行い、接着力を向上させた。

(2) In vitro・In vivo TEST(担当者:渡邊)

(1)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を繰り返し、最終的には、空气中、湿った環境であればデバイスは胎児皮膚に接着した。水中であれば短時間で接着した。今後、再現性良く更に長時間接着し続けられるデバイスを追求しながら、In vivo モデル(胎仔ウサギ)での評価を行う予定である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 渡邊美穂
2. 発表標題 胎児脊髄髄膜瘤モデルに対する細胞スフェロイドを用いた再生医療
3. 学会等名 第37回日本小児外科学会秋季シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊美穂
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 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 生体表面への物質輸送・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、K20200009	取得年 2022年	国内・外国の別 国内

〔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
---------	---------