

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08832

研究課題名(和文) 経カテーテル的僧帽弁治療システムの開発

研究課題名(英文) Development of Novel Transcatheter Mitral Valve Repair Device

研究代表者

田端 実 (Tabata, Minoru)

順天堂大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：20620199

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)：田端が2017年に特許取得している僧帽弁閉鎖不全症に対する新規カテーテル弁治療デバイスの開発を行っている。2021年度は摘出ブタ僧帽弁を用いて機能性僧帽弁閉鎖不全症モデルを作製、膜製弁を縫着することで逆流が制御されることを示した。2022年度はMitraClip(MC)の課題である交連部病変の逆流制御性能を評価するため、交連部の器質性僧帽弁閉鎖不全症モデルを作製し、膜製弁を縫着して逆流が制御されることを示した。2023年度は拍動循環シミュレータを改良し、僧帽弁前後の圧較差測定を可能とした。3年間で目標としていた膜製弁の逆流制御性能に関するPoCを取得することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究成果の学術的意義は、新しいコンセプトのカテーテル弁治療デバイスの有効性を実証した点にある。既存カテーテルデバイスの課題である交連部病変の逆流制御や圧較差上昇回避に成功し、膜製弁による逆流制御性能のPoCを取得したことは、今後の治療法の進化に寄与する重要な一歩ある。また、本研究が進むことで、低侵襲カテーテル治療がより多くの患者に適用できる可能性が高まり、患者の負担軽減と治療成績の向上が期待される。特に、高齢者や合併症を持つ患者にとって治療選択肢が広がる。さらに、欧米諸国や中国に大きく遅れている本邦の循環器デバイス開発の活性化につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：Professor Tabata has been developing a catheter valve treatment device based on his surgical mitral valve repair techniques for mitral regurgitation. In the fiscal year 2021, a model of functional mitral regurgitation was created using excised porcine mitral valves. It was demonstrated that regurgitation could be controlled by suturing a membrane valve. In the fiscal year 2022, to evaluate the regurgitation control performance for commissural lesions, which is a challenge of the MitraClip (MC), an organic mitral regurgitation model of the commissural area was created, and it was shown that regurgitation could be controlled by suturing a membrane valve. In the fiscal year 2023, the pulsatile circulation simulator was improved, enabling the measurement of the pressure gradient before and after the mitral valve. Over three years, the proof of concept (PoC) for the regurgitation control performance of the membrane valve, which was the goal, was achieved.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：僧帽弁形成術 経カテーテル心臓弁膜症治療 僧帽弁閉鎖不全症 低侵襲心臓治療

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 (共通)

1. 研究開始当初の背景

中等度以上の僧帽弁閉鎖不全症 (MR) は 75 歳以上の 9.3% が罹患するとされ、国内の潜在的患者数は 200 万人弱と推計される。治療の第一選択は開胸外科手術だが、高齢患者層は耐術困難と判断される場合が多く、手術を受けられるのは 15% に過ぎない。この unmet needs を満たすために経カテーテル的僧帽弁形成 (TMVr) デバイスが開発されたが日米で承認された TMVr デバイスは 2 種に留まり、いずれも同じ機構 (Edge-to-edge: 前尖と後尖をクリップで接合) で僧帽弁を修復するため、弁尖が小さい、或いは弁尖の離間が高度である、弁口面積が小さいといった場合はクリップ型デバイスでの把持が困難である。また、病変が弁の端に存在する場合も良い適応とならない。海外では、様々な経カテーテル僧帽弁置換 (TMVR) デバイスが開発されているが、それらのデバイスは留置後の左室流出路狭窄が大きな問題となり、適応は非常に限られている。これらのことから、高齢あるいはハイリスクの僧帽弁閉鎖不全症患者が低侵襲なカテーテル治療を受けられる機会が限られており、大きなアンメットニーズが存在している。

2. 研究の目的

本邦では現在年間 1 万人もの患者が僧帽弁手術を受けているが、僧帽弁閉鎖不全症 (中等度以上) の潜在的患者数は 100 万人弱と推計されている。手術が必要でも実際に受けられているのは僅か 1-2% に過ぎず、外科的手術は侵襲性が高く、経カテーテル的僧帽弁形成/置換術は解剖学的制約が大きく治療適応が限定されてしまうことが原因の一つと考えられる。よって、既存のデバイスと異なるシステムで、より多彩な解剖学的形態に適応する経カテーテル的僧帽弁形成デバイスを開発できれば、現在治療適応外である患者の救命と QOL 向上に貢献できる。本研究では、代表研究者の田端が開発した全く新しいコンセプトの僧帽弁形成術手技 (Double Leaflet Technique) をもとにカテーテルデバイスを開発するため、ブタ僧帽弁を用いた僧帽弁閉鎖不全症モデルを作成し、そのモデルにデバイスを実装し、デバイスの性能評価を行うことで有効性を示すことを目的としている。このデバイスコンセプトは既存デバイスの欠点・制限を克服するポテンシャルがあり、上記のように現状デバイスでは治療を受けられない患者に治療を届けることを最終的に目指している。

3. 研究の方法

【デバイス弁葉の評価】

拍動流モデルのなかにブタ心臓にて病変モデル (器質性僧帽弁閉鎖不全症と機能性僧帽弁閉鎖不全症) を作成し、そのモデルにデバイス弁葉を縫合により植込み、僧帽弁逆流制御の評価を行った。拍動流モデルでは、収縮期率を 35%、心拍動数 70 回/分とし、大動脈圧 120/80 mmHg、心拍出量 4L/分を目安に循環させ、血流計で左室への流入量と左房への逆流量を計測した。僧帽弁の逆流率を左房への逆流量/左室への流入量として計算した。器質性僧帽弁閉鎖不全症モデルは、後尖逸脱モデルだけでなく既存の TMVr 適応が困難な交連部逸脱モデルを作成して、実験を行った。

【心室固定部の評価】

デバイスを左室壁に固定するアンカーの引張試験を行った。ブタ心臓の左室を 65x65x20mm にトリミングして治具に取り付けた。アンカーを左室心筋に固定して上方に引っ張り、アンカーが心筋から外れる際の牽引力 (引張強度) を計測した。レファレンスとして人工腱索を左室壁に縫合固定して引張強度を計測した。

【左房・自己弁葉固定部の評価】

デバイス弁葉を左房内に固定するためのステントモデルを作成して、ブタやウシの心臓内への固定を試みた。続いて、自己弁葉にクリップ型の固定方法を考案しプロトタイプを作成し、ブタ心臓モデルに装着した。

【圧較差の評価】

拍動循環シミュレータを改良し、僧帽弁前後の圧較差測定を可能とした。改良後のシミュレータに器質性僧帽弁閉鎖不全症モデル (後尖逸脱) を装着し、既存のクリップ型デバイスを模した 6mm 幅の Edge-to-edge (EE) 縫合と我々のデバイス弁葉を縫着して、逆流制御性能と治療後の圧較差を比較した。

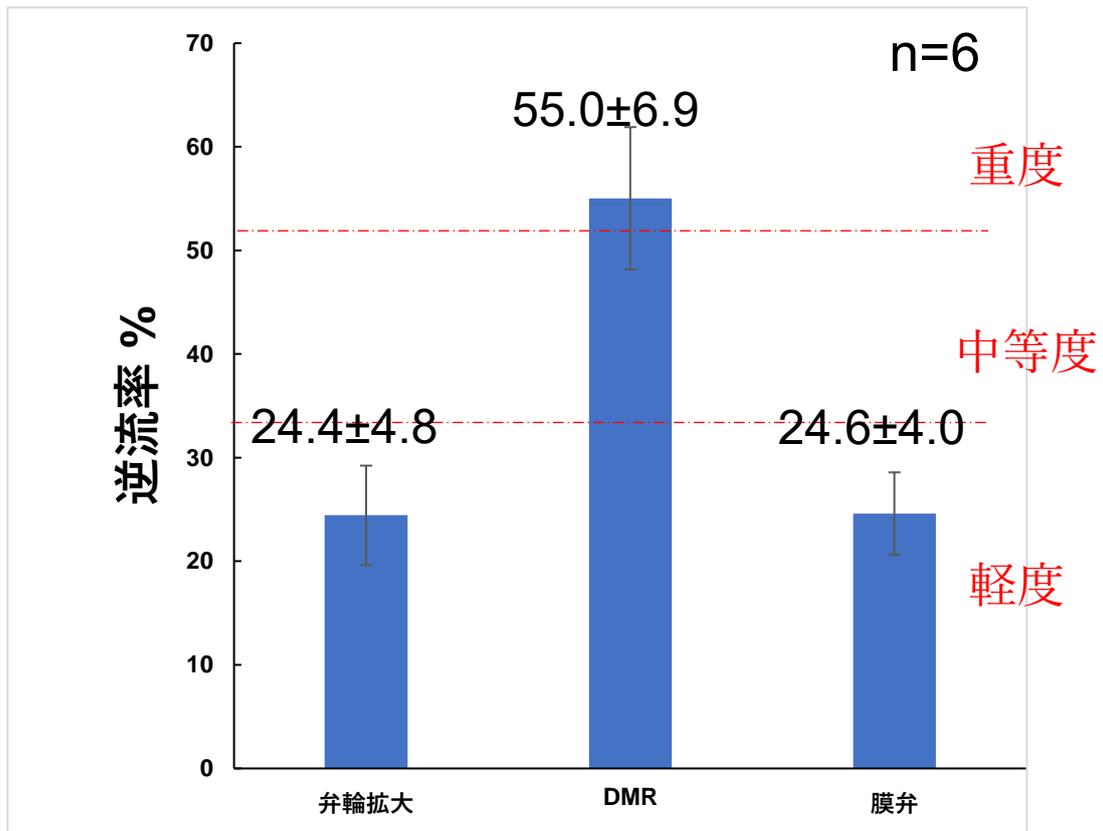
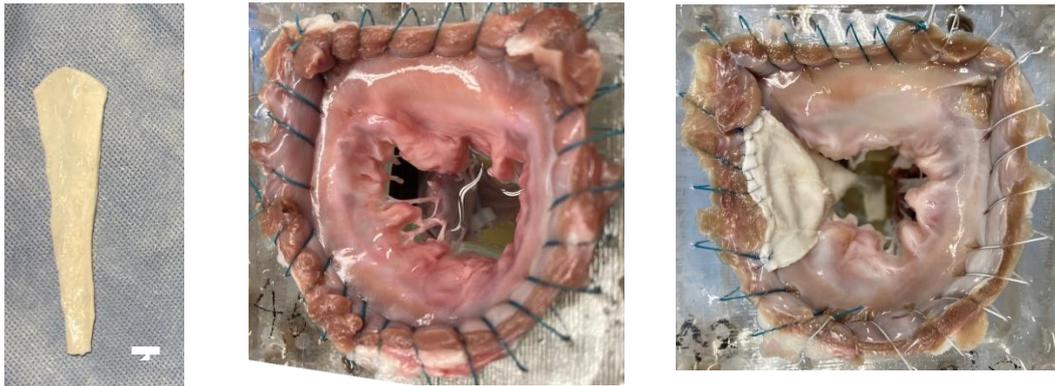
4. 研究成果

(1) 機能性僧帽弁閉鎖モデルにおけるデバイス弁葉の評価

機能性僧帽弁閉鎖不全症のモデルでは平均逆流率が42%で、デバイス弁葉を縫着することで平均逆流率を27%に低下することができた。器質性僧帽弁閉鎖不全症のモデルでは平均逆流率が57%で、デバイス弁葉を縫着することで平均逆流率を26%に低下することができた。

(2) 器質性僧帽弁閉鎖モデルにおけるデバイス弁葉評価

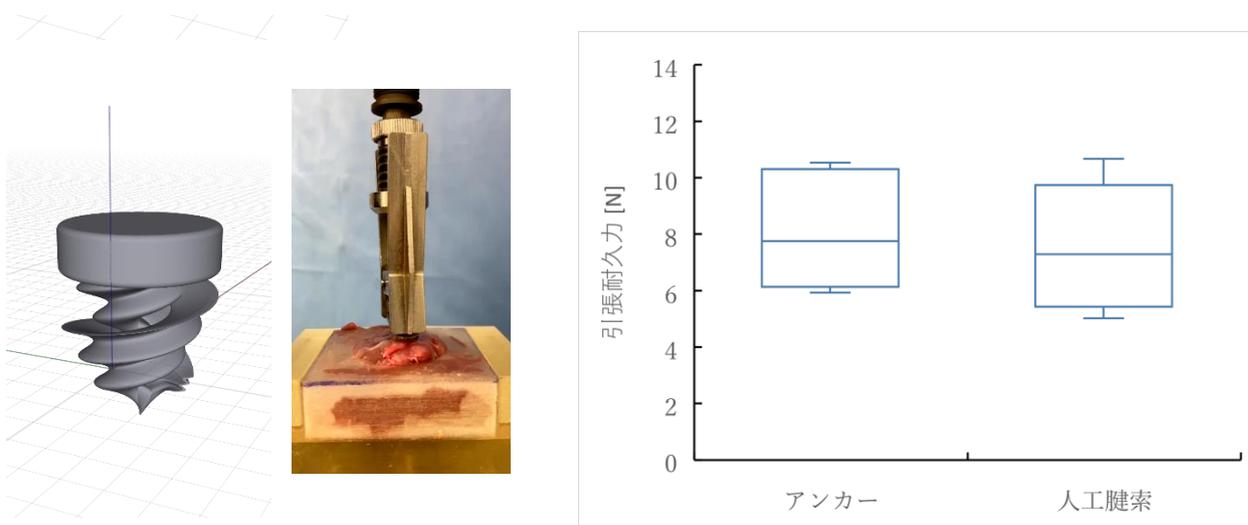
後尖逸脱モデルと交連逸脱モデルそれぞれにおいて、デバイス弁葉を縫着することで逆流率を有意に低下できることを示した。下に交連部逸脱モデルの写真と結果グラフを示す。
上段左：デバイス弁葉モデル、上段中：交連部逸脱モデル、上段右：交連部逸脱モデルにデバイス弁葉を縫着後、下段：弁輪拡大モデル（逸脱なし）とDMRモデル（逸脱あり）とデバイス弁葉縫着後モデルの逆流率



(3) アンカー固定性能評価

ネジ式アンカーをデザインして、ブタ心筋にアンカリングしたうえで引張強度を評価した。同時に外科手術で用いる人工腱索（ePTFE 糸）を心筋に縫着して引張強度を評価し比較した。アンカーの引張強度は平均 8.1N であり、人工腱索の引張強度は平均 7.5N であり、デバイスアンカーは十分な引張強度があることを示した。

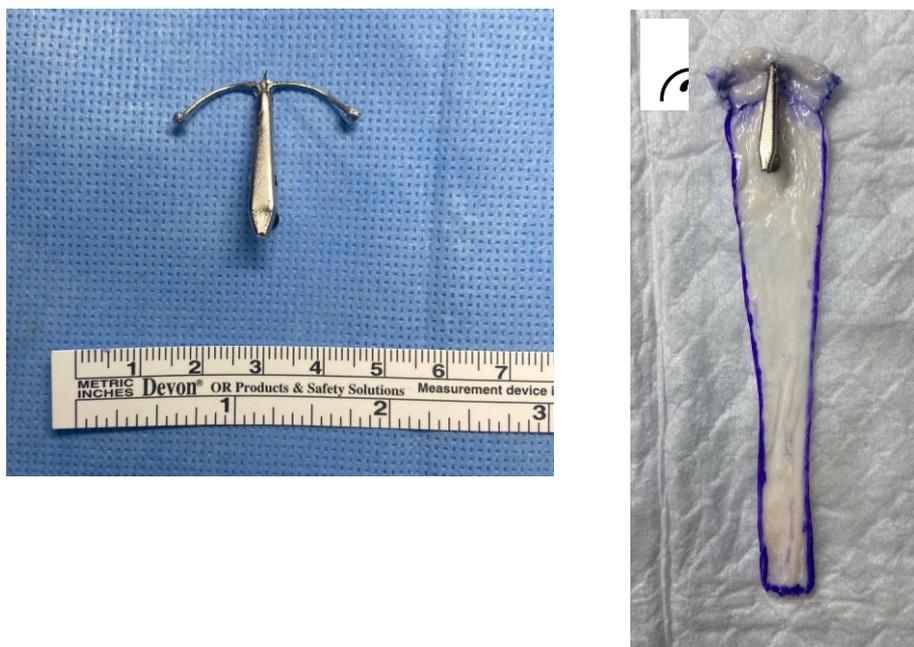
図左：ネジ式アンカーのデザイン、中：引張強度試験の様子、右：引張強度試験の結果



(4) 左房・弁葉固定部の開発

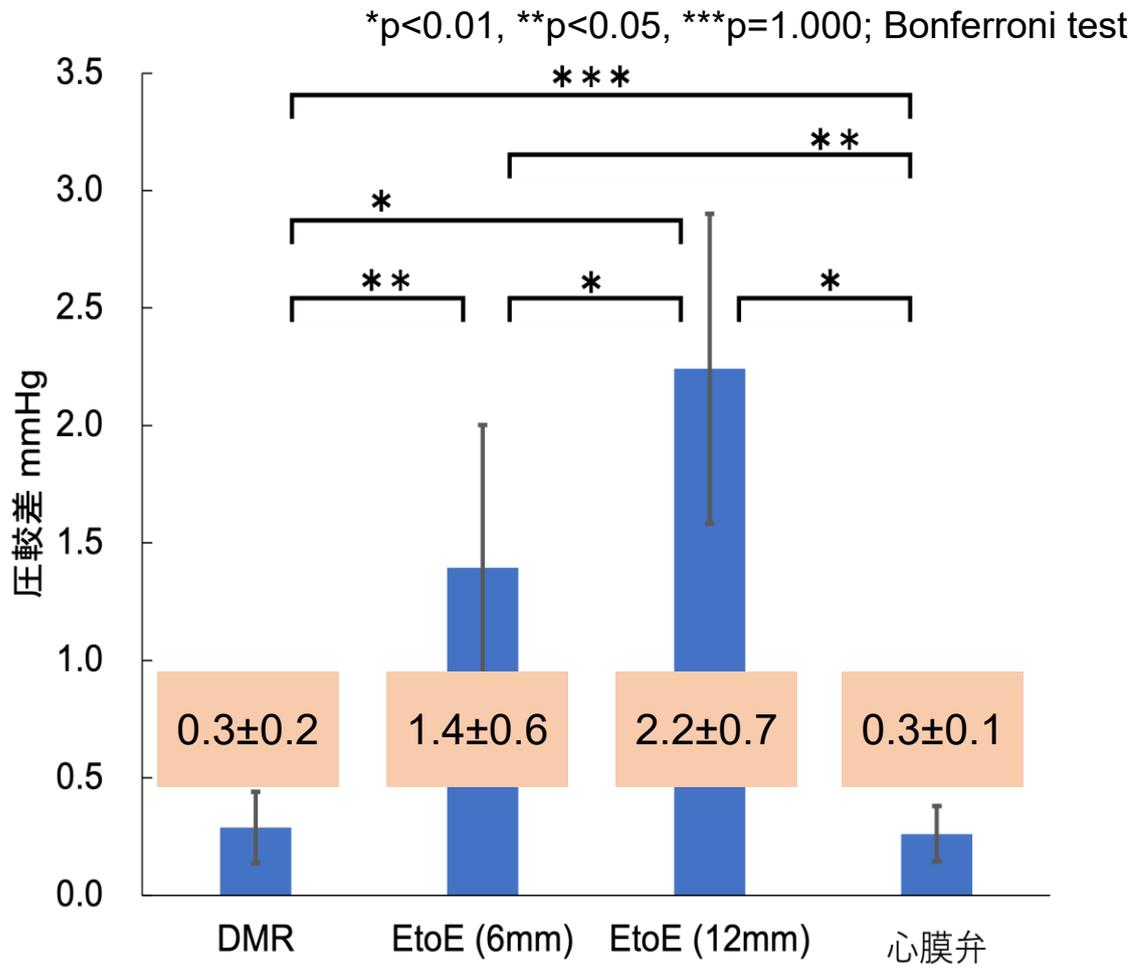
デバイス弁葉を左房内に固定するためのステントモデルを作成して、ブタやウシの心臓内への固定を試みたが、固定は困難であった。次に、自己弁葉にクリップで固定する方法を考案しプロトタイプを作成した。定量評価は未施行であるが、ブタ心臓モデルにおいて一定の固定性を確認できた。

図左：クリップ型固定、右クリップ型固定部と弁葉



(5) 圧較差の評価

デバイス弁葉モデルと既存 TMV_r デバイスモデル(E to E)で左房と左室の圧較差を評価し比較した。デバイス弁葉モデルは既存 TMV_r デバイスモデルよりも有意に圧較差が低いことを示した。また、デバイス弁葉モデルはデバイス未装着の病変モデルと比べて圧較差が変わらないことも示した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Morimura H, Okamoto Y, Takada J, Tabata M, Iwasaki K.	4. 巻 64
2. 論文標題 Repairable ex vivo model of functional and degenerative mitral regurgitation.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Cardiothoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ejcts/ezad371	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tatsuki S, Ueki C, Ota M, Tabata M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Tricuspid valve repair using double-leaflet technique for tricuspid regurgitation with a small, displaced leaflet	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 JTCVS Techniques	6. 最初と最後の頁 1,4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.xjtc.2024.03.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Y. Okamoto, H. Morimura, J. Takada, S. Mineta, K. Oshima, K. Iwasaki
2. 発表標題 An in-vitro lesion model of mitral regurgitation that mimics the clinical setting and fulfills the surgical indication
3. 学会等名 45th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡本裕成、森村隼人、高田淳平、峰田紫帆、尾嶋浩太、田端実、岩崎清隆
2. 発表標題 機能性僧帽弁閉鎖不全症モデルを用いた 新規僧帽弁形成デバイスの開発と機能性評価
3. 学会等名 第46回日本バイオレオロジー学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡本裕成、森村隼人、高田淳平、峰田紫帆、尾嶋浩太、田端実、岩崎清隆
2. 発表標題 機能性閉鎖不全症を模擬した僧帽弁モデルの開発と新たに開発している生体膜性人工弁の 流体力学的特性評価
3. 学会等名 第62回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森村 隼人、岡本 裕成、高田 淳平、田端 実、岩崎 清隆
2. 発表標題 Development of Mitral Valve Repair Devices for Treating Mitral Valve Regurgitation: Experimental Investigation
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡本 裕成、森村 隼人、高田 淳平、濱田 紘平、峰田 紫帆、田端 実、岩崎 清隆
2. 発表標題 機能性僧帽弁閉鎖不全症病変モデルの開発と膜性人工弁の評価
3. 学会等名 第50回 人工心臓と補助循環懇話会
4. 発表年 2021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	森村 隼人 (Morimura Hayato) (10898844)	公益社団法人地域医療振興協会(地域医療研究所)・東京ベイ・浦安市川医療センター・医師 (82694)	

6. 研究組織（つづき）

	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	岩崎 清隆 (Iwasaki Kiyotaka) (20339691)	早稲田大学・理工学術院・教授 (32689)	
研究分担者	坪子 侑佑 (Tsuboko Yusuke) (40809399)	国立医薬品食品衛生研究所・医療機器部・主任研究官 (82601)	

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