

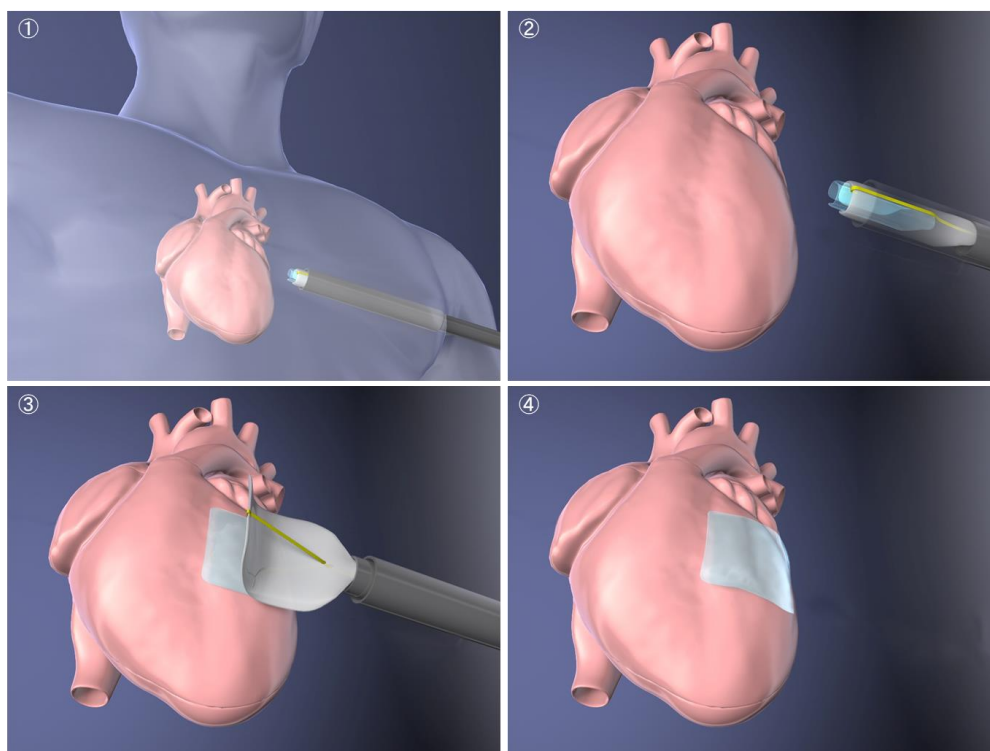
手術負担の少ない内視鏡による心臓表面への細胞シート移植デバイスを開発

—心臓再生医療への応用を目指して—

概要

近年、ヒト人工多能性幹細胞（iPS 細胞）などから作られた細胞シートを心臓表面に移植し、心不全の治療に応用するための心臓再生医療研究が進められています。現状では、胸の真ん中や肋骨の間を切開する手術によって、心臓を露出したうえで細胞シートを貼り付ける方法が一般的ですが、このような手術は、創（きず）の感染などの合併症を生じたり、また術後の痛みが強くなるなど、治療を受ける患者さんの負担が大きくなる可能性があります。今回、京都大学医学部附属病院 升本英利 特定助教、大学院医学研究科 長田裕明 博士課程学生、芦森工業株式会社 山下英樹 産業資材技術開発二課長、株式会社ニッケ・メディカル 上杉昭二 取締役らの研究グループは、細胞シートをより負担の少ない内視鏡を用いた方法で心臓の表面に移植するためのデバイスを開発しました。この内視鏡デバイスの開発にあたり、成人ヒトの CT データを用いた 3D プリントにより作製した人体シミュレータを用いて、確実かつ歪みなく細胞シートを移植できるための手技を確立し、検証しました。将来的には、このデバイスの応用により、安全で負担の少ない心臓再生医療の普及が期待されます。

本成果は、2020 年 11 月 17 日に日本の国際学術誌「Regenerative Therapy」にオンライン掲載されました。



1. 背景

高齢化社会に伴い、心不全など重い心臓病を患う患者さんは今後ますます増加することが予想されます。究極の治療法は心臓移植ですが、特にわが国ではドナー（提供者）が少なく、一般的に手の届く治療法とは言えません。このような状況のなか、ヒト人工多能性幹細胞（iPS 細胞）などを用いた心臓再生医療に、近年期待が集まっています。特に iPS 細胞から誘導した心臓の細胞をシート状にして移植する方法は、大阪大学病院での治験が始まっており、京都大学病院でも臨床研究を準備中です。

細胞シートの移植方法として、現状では、胸の真ん中や肋骨の間を大きく切開し、心臓を露出して表面に移植する方法がとられますが、こういった再生医療の対象となる患者さんは、心不全であることや、他人の細胞を移植する際は免疫抑制剤の投与が必要になることから、一般の心臓手術よりも創部感染などのリスクが高くなることが考えられます。このような背景から、細胞シート移植による心臓再生治療の普及のためには、より負担やリスクの少ない、小さな切開による内視鏡を用いた移植方法の提供が望まれますが、それに役立つようなデバイスの研究開発は進んでいないのが現状です。

2. 研究手法・成果

今回の研究では、細胞シートを内包し、体内に挿入後に広げて心臓表面に移植できるような“内視鏡的細胞シート移植デバイス”を開発しました。開発したデバイスは Endoscopic Cell Sheet Delivery Device [ECSheetD]（エクシード）と命名しました。本デバイスでは、2種類の太さのフレームを組み合わせることで、細胞シート部分をスムーズに体内にデリバリーすることが可能になりました。また、切開をなるべく小さくするためには、細胞シート部分を移植前にはフレーム内に小さく収納し、体内にデリバリーしたのちに広げる必要があります。細胞シートをスムーズに、かつ損傷することなく閉じ広げられるよう、適度な硬さを持った素材（エラストマー）によるアプリケーション（貼付装置）を備え付けました。加えて、細胞シートを歪みなくきれいに心表面に貼り付けるため、アプリケーションには表面を濡らすことができるようなチューブを設け、また体内で先端から徐々に折り曲げることができる機能を追加しました。

ECSheetDが実際に内視鏡的な移植に使用しうるかどうかを検証するために、株式会社クロスメディカルのご協力で、ヒトの成人男性のCTデータをもとに作製した、皮膚・筋肉・肋骨・肺・心臓までを再現した3Dプリントシミュレータを作成しました。実際の手術に似せた状況で、小さな切開を通して心臓近くまでECSheetDを進め、カメラで位置を確認しながら心臓表面にナイロンメッシュに載った細胞シートを移植します。様々な条件を検討して、最終的に100%の確率で心臓表面に細胞シートを貼り付けることが出来るようになりました。

このデバイスは、心臓以外の他の臓器への内視鏡的な移植への応用が将来的に考えられます。また、細胞以外のシート状バイオマテリアルの心臓表面への移植にも応用できる可能性があります。さらに、医療機器開発における3Dプリントシミュレータの使用は、手術のシミュレーションといった教育的観点や、実験動物の使用数を減らすという動物愛護的な観点からも有用なアプローチと思われます。

3. 波及効果、今後の予定

実際の患者さんへの使用には、ヒトでの手術と同じように、実際に心臓が拍動するモデルなどによる検討が今後必要で、拍動モデルでも問題なく移植ができるよう、デバイスをさらに改良していく必要があると考えています。本研究は今後の細胞移植による心臓再生医療の標準化において重要なステップと考えられ、将来的には本デバイスの商品化により、安全でより負担の少ない心臓再生医療の提供が期待されます。今後はニプロ株

株式会社および日本毛織株式会社との共同開発により、医療機器としてさらに開発を進めることを予定しています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学産官学連携本部 GAP ファンドプログラム（研究代表者：升本英利）からの資金援助を受けました。

<研究者のコメント>（左：升本英利、右：長田裕明）

京都大学心臓血管外科では、iPS 細胞を用いた心臓再生医療を心不全の患者さんへ提供できるよう研究を進めています。心臓再生医療はまだ発展途上ですが、細胞シートの性能の向上とともに、患者さんに優しい治療提供方法を考えることは非常に重要で、これらを両輪として、さらに治療効果を高めることができるよう研究を重ねていきたいと思えます。



<論文タイトルと著者>

タイトル：Novel device prototyping for endoscopic cell sheet transplantation using a three-dimensional printed simulator（3Dプリントシミュレータを用いた内視鏡的細胞シート移植デバイスの開発）

著者：Hiroaki Osada, Wen-Jin Ho, Hideki Yamashita, Kazuhiro Yamazaki, Tadashi Ikeda, Kenji Minatoya, Hidetoshi Masumoto（責任著者）

掲載誌：Regenerative Therapy DOI：https://doi.org/10.1016/j.reth.2020.10.007

< 参考図表 >

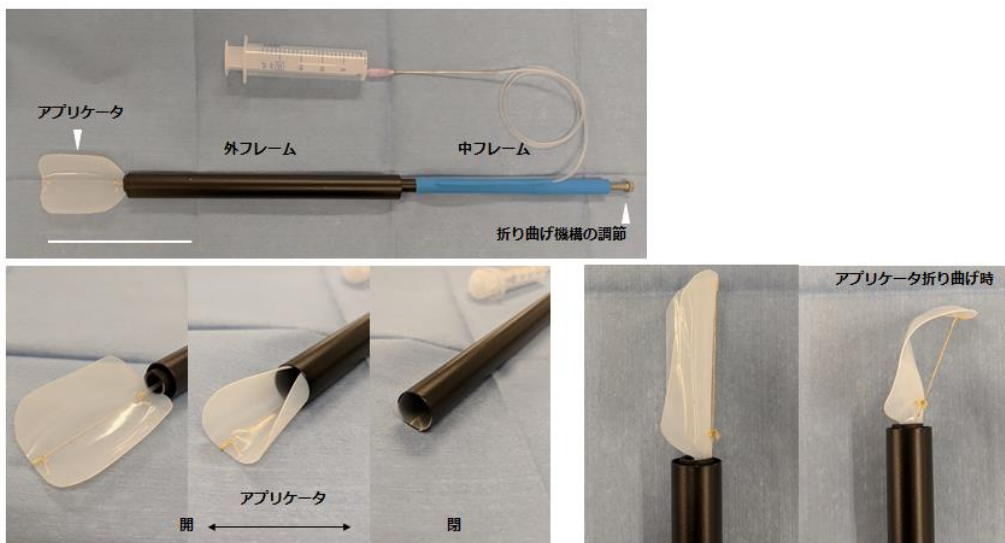


図1 ECSheeDの外観および機構



図2 3Dプリントシミュレータ (写真提供：株式会社クロスメディカル)

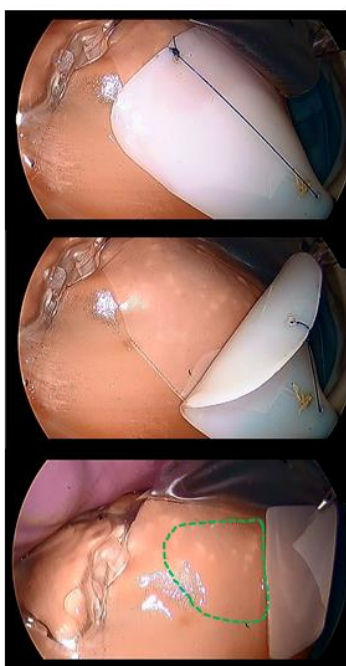


図3 シミュレータ心臓表面への細胞シート移植 (緑破線)