

				技術総合研究所)		
継続	山下修蔵	医薬品・医療機器実用化研究支援事業	アルトロンを溶出制御した新規冠状動脈用ステントの臨床研究	代表	計380,000 150,000/H21 150,000/H20 80,000/H19	医薬基盤研究所(厚生労働省)
新規 H20～H24 (一次面接をパスして二次面接終了)	山下修蔵	独創的シーズ展開事業	海外製品に独占されている国内ステント市場の奪取を企図する医療経済性・QOLに優れたベアメタルステントの臨床開発と国産化	代表	50,000/年	科学技術振興機構(文部科学省)
継続	代表:原口 妙中(分担) 西江(分担) 白数(分担)	NEDO・ナノテク実用化研究開発	ナノコンポジット型ヒドロゲルを用いた新規医療部材の開発	代表(分担)	60,000/H20 70,000/H19 70,000/H17	経済産業省
継続	野々木 宏	循環器病研究委託費事業	循環器急性期医療におけるモバイル・テレメディシン実用化とその評価に関する研究	代表	11,000	厚生労働省
継続	宮本 享	財団法人循環器病研究振興財団 指定研究助成金	頭蓋内主幹動脈狭窄症に対する血管内治療用 covered stent (ステントグラフト)の開発	研究代表者	4,750	財団法人循環器病研究振興財団
継続	山本晴子	厚生労働科学研究費補助金(臨床研究基盤整備推進研究事業)	生活習慣病領域における臨床研究のインフラストラクチャー創生とその応用に関する基盤研究(主任)	代表	101,112	厚生労働省
継続	渡辺 敏	医療機器開発推進研究:ナノメディシン研究	低侵襲医療機器の実現化を目指した領域横断的な知的基盤の創出と運用に関する研究	代表	44,851	厚生労働省

1.5. 革新的技術開発を促す構造改革に向けた取組に係る提案(※)

<p>○革新的技術開発を促す構造改革に向けた取組について、提案事項がある場合は記入すること。</p> <p>【研究開発、製品化の振興、開発過程での規制緩和】</p> <p>○特区内限定 IDE による企業収益確保と治験推進企業が参画する開発機器の治験前の臨床応用の推進。特区研究費の充たなどによる治験費用の拠出。参画企業の臨床試験にかかわる研究費拠出分の免税措置。申請企業が税金として納付するお金を、代わりに治験費用に投じてよいという「優遇税制」が認められれば、治験経費の雪だるま式増大は防ぐことができる。この意味で、混合診療または優遇税制の導入により、治験費用の適正化を図る。持ち出しの自己資金負担が委託費の数倍になる場合、企業の負担割合を軽減できるような仕組みづくりが特にベンチャー企業に対して重要。</p> <p>○米国 FDA と同様に医薬品や医療機器の開発を促進する法律上の義務を負う機関が必要。医療機器開発に特化した産学連携を有機的に支援する機関とそれに必要な人材育成が急務。医療機器開発ベンチャー企業を経済的に支援する制度、医療機器による副作用救済制度。</p> <p>○特区に含まれる異省庁管轄複数研究費に関する申請書や報告書、中間評価、などを研究機関、企業などの枠を超えて一本化。同一の申請書や報告書で各研究費による支援に対応。執行事務処理要項の規約統一と事務書類の様式統一。</p> <p>○臨床の現場は規制緩和と逆行して、例えば MR が病棟に入れないなど、多くの規制が入り。臨床現場の情報が企業人に入</p>

りにくくなってきた。特区を活用することによって医療現場のニーズを入手しやすくする。

【審査・臨床試験の規制の変更】

○PMDA への相談の優先受付と経費優遇措置、優先審査。希少疾病医療機器や優先審査品目の要件を満たしていても、各省庁の科学研究費で採択されている研究プロジェクトはすべて PMDA の事前相談が無制限無料で受けられるようになること。企業側の相談とは区分して研究サイドからの相談窓口があれば、より前向きで有益な研究開発が進められ、研究現場と実用化の円滑な橋渡しが出来る。

○治験費用の直接補助、特区内 IDE の実現（＝臨床試験中の経費回収）、混合診療の承認（＝治験費用の負担軽減）などの経済的サポートを行う必要がある。「医師主導治験」や「高度医療」の制度を拡充し、補償保険の充実などを行う必要。また、製品化後の保険収載が不透明な状態にあることは製品化への決断をためらう大きな要因であるため、特区から出た製品に関しては、適正な専門家の判断を通じて、通常の中医協審査ではない特別な枠組みでの迅速な保険収載の仕組みを作ることも必要かと思う。

○各省庁からの補助金または委託開発の認定期間の最終年度において、研究開発のステージアップの目処がついた場合でも、重複受給の規制の関係から空白期間が発生して研究資金の統合的かつ効率的な運用が困難で、開発の遅延につながる。特区に参画することにより、研究計画の軽微な変更手続きでステージアップまでの空白期間の発生を回避して、研究開発の促進を図ることが可能になる。

○材料・部品提供企業への品質保証以外の責任（PL、医療訴訟）遡及免除の明確化など、本スーパー特区では、特区内での日本版 BAA 法の実現など、技術協力を行う企業の不安が解消されるような法整備を主要施策の筆頭として採り上げるべきと考える。

○特区を通じて、承認審査に携わる審査担当者の知識レベル、技術レベルの向上を図るべき。具体的には、審査担当者も特区における実験的検討、実用化開発において、実験現場や臨床現場の実務を経験すべきと考える。

○薬事法の医療機器開発の実情に応じた改変か別個の「医療機器承認法」の制定が必要。

※ 本事項については、特区の採択時において評価を行うものではありません。

先端的循環器系治療機器開発特区

次世代呼吸循環補助システム

基礎研究、開発改良研究・非臨床試験
 国立循環器病センター、
 産業技術総合研究所、
 東京電機大学
 臨床応用、治験
 国立循環器病センター、
 大阪大学、東京大学、
 東京女子医科大学
 参加企業
 ニプロ、三菱重工業、東洋紡績

革新的循環器病カテーテル治療機器

基礎研究、開発改良研究・非臨床試験
 国立循環器病センター、
 早稲田大学、京都大学、
 長崎大学、広島大学、東海大学
 臨床応用、治験
 国立循環器病センター、
 京都大学、三重大学
 参加企業
 日本ステントテクノロジー、
 トーヨーエイテック、カネカ、テルモ
 日本メトロニック

生体制御への人工介入による心不全治療機器

基礎研究、開発改良研究・非臨床試験
 国立循環器病センター、
 横浜国立大学、東北大学
 臨床応用、治験
 国立循環器病センター、九州大学
 参加企業
 オリンパス、日本メトロニック

高機能体内埋め込み型人工補助心臓

基礎研究、開発改良研究・非臨床試験
 国立循環器病センター、
 産業技術総合研究所、
 早稲田大学、東京電機大学、
 京都大学、長崎大学、広島大学
 臨床応用、治験
 国立循環器病センター、
 大阪大学、東京大学、
 東京女子医科大学
 参加企業
 ニプロ、三菱重工業、プリヂストン
 トーヨーエイテック、
 日本メトロニック、DIC、
 川村理化学研究所

医療クラスター

利用現場のニーズ
 研究現場のアイデア

研究開発

臨床研究・治験

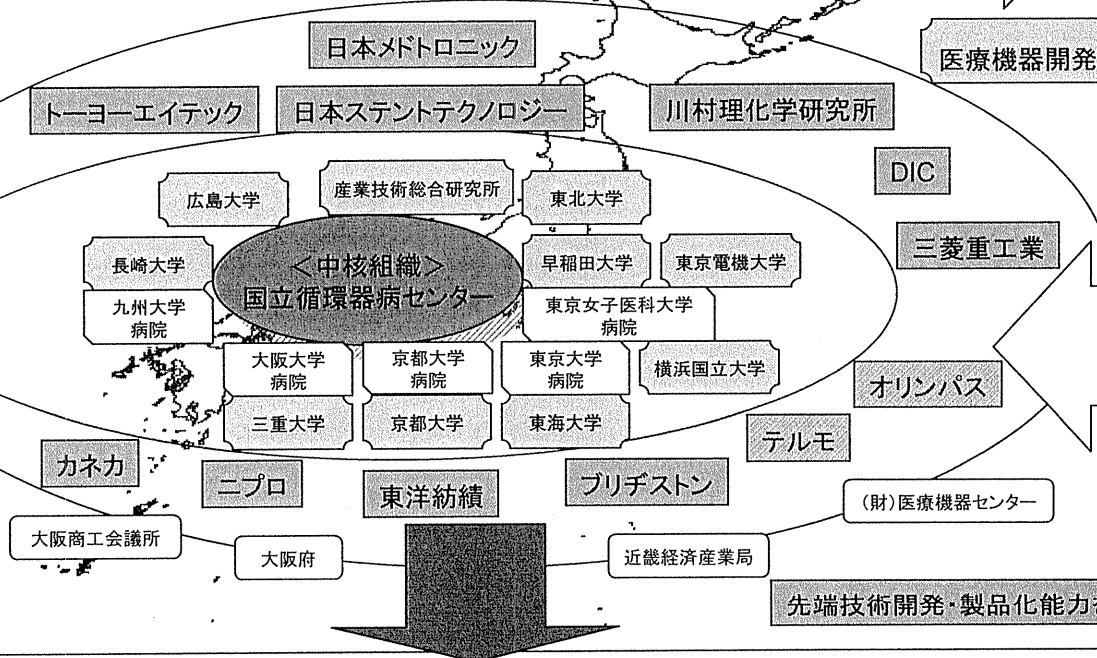
審査

承認取得

販路開拓

切れ目ないシステム

治験拠点医療機関



医療機器開発の実績を有する医工学研究施設

【規制に関わる特例】

- 承認審査体制の整備
 - ・ 相談窓口の整備
 - ・ 優先審査の導入
- 審査ガイドラインの作成
- 未承認機器の臨床利用の承認
- 高度医療指定
- 研究費による治験費用の負担
- 【研究資金】
- 研究投資の重点及び継続配分
- 支援事業の報告書などの一本化

【臨床研究参加促進】

- 臨床試験時の補償制度の整備

先端技術開発・製品化能力を持つ有力企業や医療機器企業

先端医療機器開発の環境整備

先進医療の実現

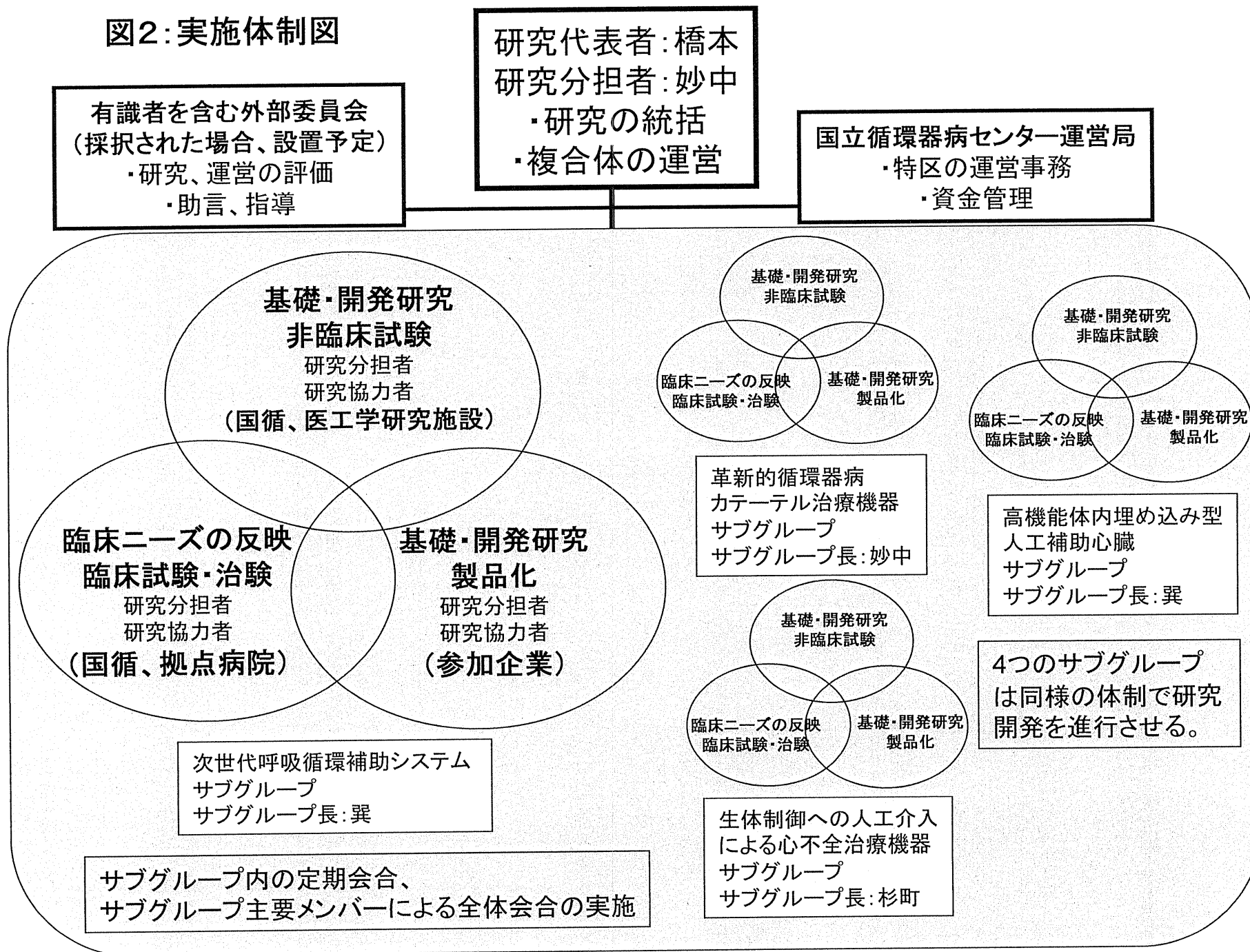
「次世代の国民の生命・健康への投資」
 「チャレンジングな研究開発を行う企業が活躍できる社会の実現」

ものづくり企業のバイオ・ライフサイエンス分野新規参入促進

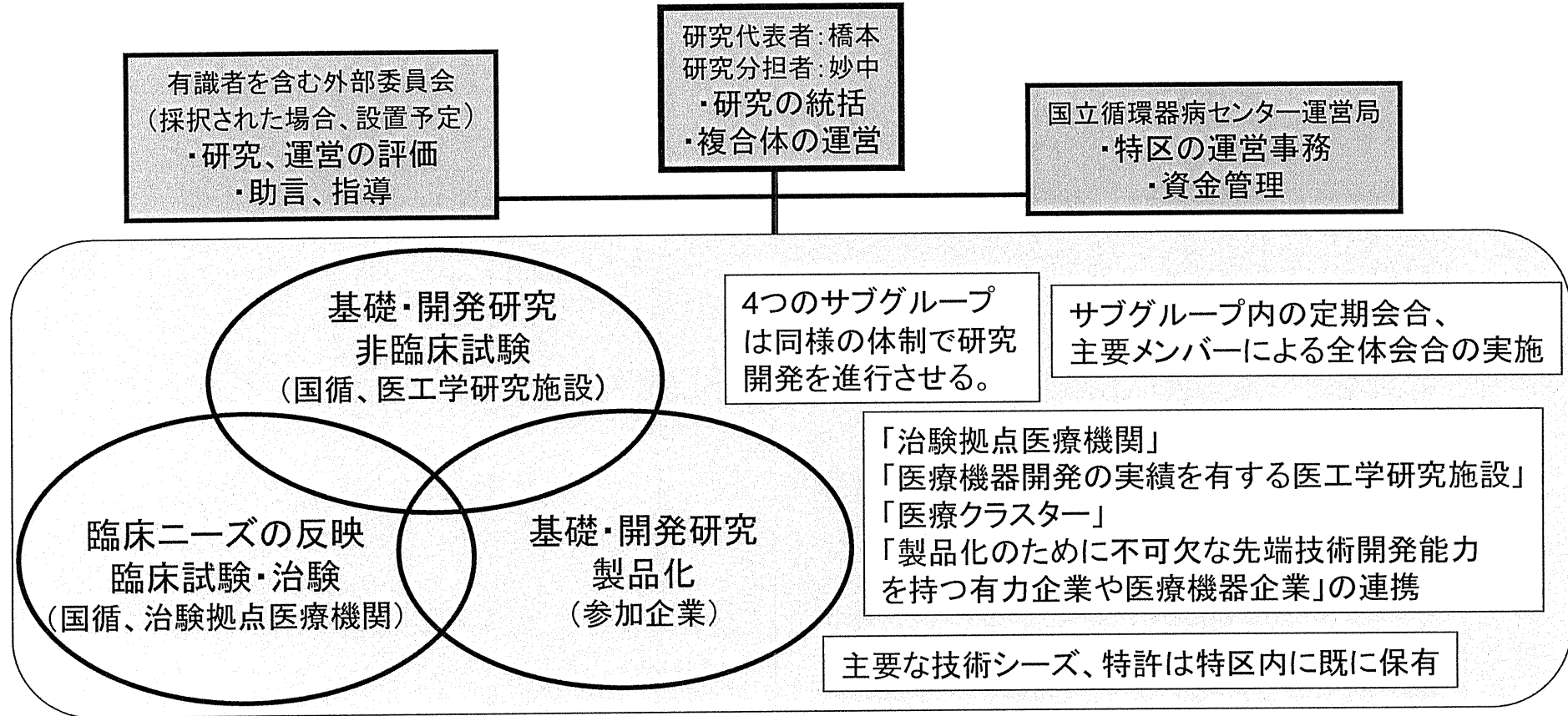
革新的技術の実用化

製造業の高度化実現

図2:実施体制図



研究体制と実施方法



革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略の推進

- 3つの革新的技術(総合科学技術会議によって選定)を含む提案する全ての医療機器技術は製品化・治療への応用に向けて、既に研究開発を実施中(厚生労働省、文部科学省、経済産業省による支援)
- 医療クラスターの整備事業(厚生労働省による支援)
- 医療機器開発のための研究基盤整備事業(厚生労働省による支援)
- 治験活性化のための事業(厚生労働省、文部科学省、経済産業省による支援)

を統合的横断的に進行させる。

図6:サブグループ4:高機能体内埋め込み型人工補助心臓

システム改良

非臨床試験

国立循環器病センター
産業総合研究所
早稲田大学
東京電機大学
三菱重工
ニプロ

臨床応用

国循センター
大阪大学
東京大学
東京女子医科大学

製品化

ニプロ
三菱重工株式会社

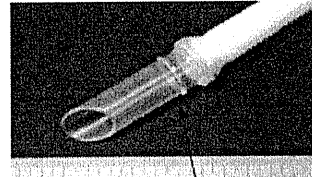
医用構造材料の改良

長崎大学、広島大学
東京電機大学、京都大学
ブリヂストン
トーヨーエイテック
DIC社
川村理化学研究所

基礎技術

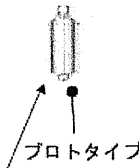
三菱重工
国立循環器病センター
産業総合研究所の共同研究

動圧軸受け技術
高速回転技術

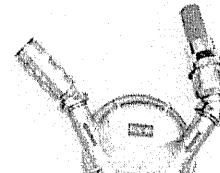


埋込み手術を容易にするフレキシブル送脱血管

単一乾電池

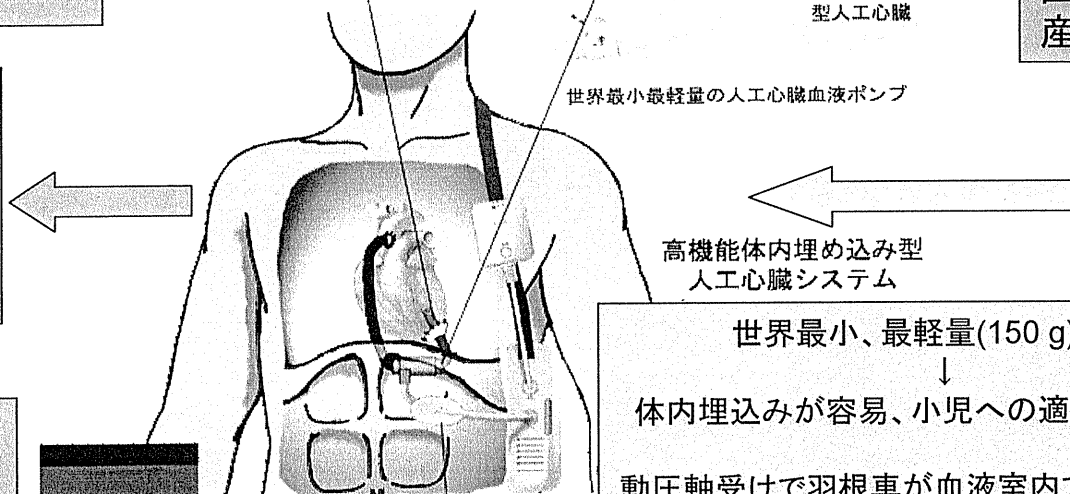


プロトタイプ



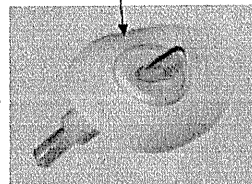
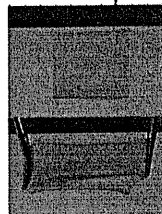
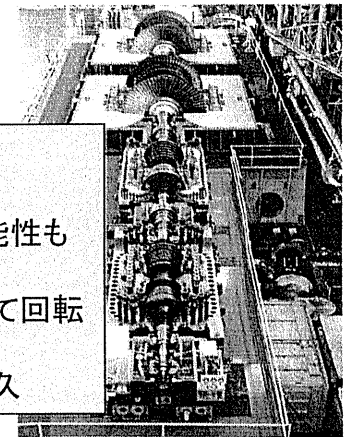
従来の埋込み型人工心臓

世界最小最軽量の人工心臓血液ポンプ



高機能体内埋め込み型人工心臓システム

世界最小、最軽量(150 g)クラス
↓
体内埋込みが容易、小児への適用の可能性も
動圧軸受けで羽根車が血液室内で浮上して回転
↓
少ない電力消費、機械的耐久性は永久



皮膚と一体化し、消毒不要で感染症を防止する皮膚貫通装置



基礎技術 国立循環器病センターとブリヂストンの共同研究

高機能体内埋め込み型人工補助心臓

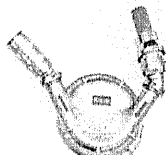


埋込み手術を容易にする
フレキシブル送血血管

単一乾電池

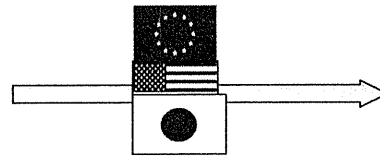


プロトタイプ



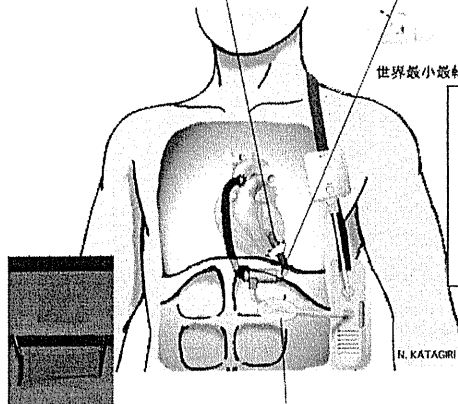
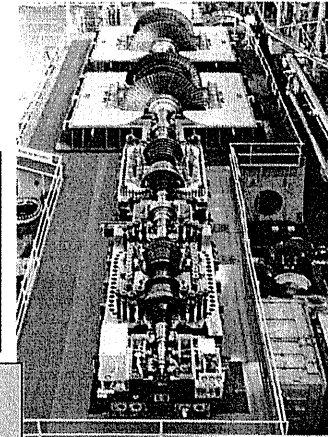
従来の埋込み
型人工心臓

世界最小最軽量の人工心臓血液ポンプ



欧米でも社会復帰用装置の開発中

動圧軸受け技術
高速回転技術

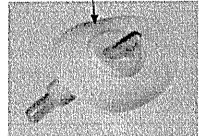
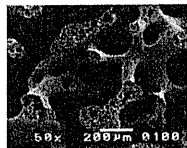


N. KATAGIRI

世界最小、最軽量(150 g)クラス
体内埋込みが容易、小児への適用の可能性も
動圧軸受けで羽根車が血液室内で浮上して回転
少ない電力消費、機械的耐久性は永久

心臓移植を待たずに帰宅し、社会復帰が可能。
患者や家族のQOL改善、入院期間の短縮、
就労により医療費負担を大幅に軽減。

製品化: 三菱重工、ニプロ



3次元多孔体技術の応用による経皮電線部の
長期間感染予防の実現(2年間の実績)

2008年 2009年 2011年 2012年 2020年

システムの構築、改良、安全性
と有効性の評価、非臨床試験

海外展開、更なる改良と製品化

治験と製品化

基礎研究、開発改良研究・非臨床試験

国立循環器病センター、
産業技術総合研究所、
早稲田大学、東京電機大学、
京都大学、長崎大学、広島大学
臨床応用、治験

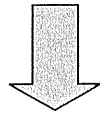
国立循環器病センター、
大阪大学、東京大学、
東京女子医科大学

参加企業

ニプロ、三菱重工業、ブリヂストン、
トーヨーエイテック、
日本メトロニック、DIC、
川村理化学研究所

特区の必要性と社会的意義・有用性

1. 先端技術の融合とサブグループの枠を越えた技術連携
2. 研究開発の目標設定の明確化、安全性・有効性試験の科学性向上と迅速化への貢献
★研究開発者と臨床医、学会、省庁の連携による開発・審査ガイドライン策定に貢献！！
3. 医療機器の臨床応用への支援、過程の明確化と治験活性化
★特区内でこそ、米国IDE (Investigational Device Exemption) 制度に近い運用を！！
4. 基礎研究から製品化、治療への応用への一連の過程の切れ目のない連携
★米国FDAの提案するCritical Path (臨界経路: 開始から終了までの最適・最短な経路) の我が国での構築！！
5. 医療機器開発と製品化のための基盤・人材育成の更なる発展
★特区内での活動が次世代の施設基盤、人材基盤を育てる！！



特区によって可能となる各種の研究開発支援政策や規制緩和

研究開発の加速と成果実現の可能性を一段と高める。
次世代の国民の生命・健康への貢献と投資
チャレンジングな研究開発をする企業が活躍できる社会の実現

欧米に負けない「国を挙げての医療機器開発方策」
策定の基盤形成

H20年度厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

循環器病治療機器の医工連携による研究開発・製品化・汎用化を
実現するための基盤整備に関する研究

人工臓器開発に関する基盤整備・人材育成

分担研究者 巽 英介 国立循環器病センター 人工臓器部長

研究要旨 医療機器開発プロセスの中で、これまでは初期の臨床試験が重要視されてきたが、今後はそれ以後の治験を含む製品化プロセス、いわゆるクリティカルパスを如何にして通過するかが大切である。その中で、国立循環器病センターなど国立高度医療センターの役割は極めて重要で、個別の要素技術研究だけではなく、研究拠点、臨床試験施設、人材活用・育成機関としての基盤整備が、革新的医療機器を世の中に出す役割を担う必要がある。本研究は循環器系人工臓器とその派生技術に関して、医工連携・産学官連携に基づいて基礎研究から開発研究、治験を含む臨床研究までをシームレスに繋ぐ基盤整備、人材育成と活用を図ることを目的とした。人工臓器のうち、次世代型呼吸循環補助システム、体内埋め込み型人工心臓システムに関して、「先端医療開発特区（スーパー特区）」に指定された「先端的循環器系治療機器の開発と臨床応用、製品化に関する横断的・統合的研究」を実施するに当たって、外部の医療機関、研究機関、企業などを連携させて、研究体制が構築できた。

A. 研究目的

医療機器開発プロセスの中で、これまでは初期の臨床試験が重要視されてきたが、今後はそれ以後の治験を含む製品化プロセス、いわゆるクリティカルパスを如何にして通過するかが大切である。その中で、国立循環器病センターなど国立高度医療センターの役割は極めて重要で、個別の要素技術研究だけではなく、研究拠点、臨床試験施設、人材活用・育成機関としての基盤整備が、革新的医療機器を世の中に出す役割を担う必要がある。本研究は循環器系人工臓器とその派生技術に関して、医工連携・産学官連携に基づいて基礎研究から開発研究、治験を含む臨床研究までをシームレスに繋ぐ基盤整備、人材育成と活用を図ることを目的とする。

B. 研究方法

これまでも研究開発を実施してきた次世代型呼吸循環補助システム、体内埋め込み型人工心臓システムに関して、「先端医療開発特区（スーパー特区）」に指定された「先端的循環器系治療機器の開発と臨床応用、製品化に関する横断的・統合的研究」を実施するに当たって、外部の医療機関、研究機関、企業などを連携させて研究体制の構築を図った。

（倫理面への配慮）

動物実験に関しては、国立循環器病センターの実験動物福祉小委員会でプロトコルの評価を受け、実験動物に関する福祉・倫理について十分な配慮を行う。また、臨床応用に際しては国立循環器病センター高度先駆的医療専門委員会、治験審査委員会、倫理委員会の全ての評価を受け、科学的・倫理的に問題がないと判断されたものに

限って実施する。

C. 研究結果

添付する別紙に示すような研究実施体制を構築することができた。対象となる人工臓器の具体的な研究開発実施内容については、総括研究報告書内に示した先端医療開発特区（スーパー特区）」に指定された「先端的循環器系治療機器の開発と臨床応用、製品化に関する横断的・統合的研究」の研究計画書に詳細に記述されている。

D. 考察

「先端的循環器系治療機器の開発と臨床応用、製品化に関する横断的・統合的研究」を研究課題として、国立循環器病センター全体がその中核機関として取り組んだ。その結果、「治験拠点医療機関」、「医療機器開発の実績を有する医工学研究施設」、「医療クラスター」、「製品化のために不可欠な先端技術開発能力を持つ有力企業や医療機器企業」の連携体制を構築し、次世代呼吸循環補助システム、高機能体内埋め込み型人工心臓、を研究対象として複合体を形成し、本年度から「特区」としての認定を受け、本基盤整備研究の遂行を開始することができたと考える。今後は内閣府、厚生労働省、経済産業省、文部科学省などによるこの特区の本来の目的を目指した支援と、人工臓器の早期製品化に向けての規制の柔軟な運用が不可欠で、その環境の下に医療機器開発の基盤整備をさらに推進して行く予定である。

E. 結論

次世代型呼吸循環補助システム、体内埋め込み型人工心臓システムに関して、「先端医療開発特区（スーパー特区）」に指定された「先端的循環器系治療機器の開発と臨床応用、製品化に関する横断的・統合的研究」を実施するに当たって、外部の医療機関、研究機関、企業などを連携させて、

研究体制が構築できた。

F. 健康危険情報

健康危険に該当する情報はない。

G. 研究発表

別紙のとおり

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

1) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」

特願 2008-264174

2) 「カフ部材及びカフ部材ユニット」

特願 2008-242685

2. 実用新案登録

なし

3. その他

1) 「人工心肺用稼動架台」

意匠出願予定

サブグループ：高機能体内埋め込み型人工補助心臓：主として装着したままの患者の社会復帰（Destination Therapy）を目指した体内埋め込み型軸流ポンプ技術の開発と臨床応用、製品化

基礎研究、開発改良研究、非臨床試験	臨床ニーズの開発への反映、臨床応用、治験 (これ以外の役割は以下に追記)	参加企業
<p>巽部長（国循）：サブグループ長、基礎開発、非臨床試験、改良、審査開発ガイドラインの作成</p> <p>妙中副所長（国循）：システムのスペックの決定</p> <p>山岡部長（国循）：組織親和性表面の構築と、長期安定経皮デバイスの改良開発</p> <p>丸山グループ長（産総研）：動圧軸受け軸流式血液ポンプの基礎開発、工学的設計と改良</p> <p>梅津教授（早稲田大学）：性能、耐久性、血液適合性のドライラボでの総合的評価、最適設計法体系化</p> <p>岩田教授（京都大学）：抗血栓性向上材料面検討</p> <p>福井教授（東京電機大学）：軸流ポンプの改良とシステム設計</p> <p>舟久保教授（東京電機大学）：血液ポンプのデザインの最適化</p> <p>平栗教授（東京電機大学）：高分子構成要素の DLC コーティング技術</p> <p>藤山教授（長崎大学）：DLC 成膜過程の解析と成膜条件の最適化</p> <p>高菫教授（広島大学）：抗血栓 DLC 最表面と内部構造の性状解析評価、表面処理条件の最適化</p>	<p>友池病院長（国循）：病院医師の統括</p> <p>八木原副院長（国循）：臨床試験の実施管理</p> <p>中谷部長（国循）：審査開発ガイドラインの作成</p> <p>小林部長（国循）：心臓外科部門の統括</p> <p>北風部長（国循）：臨床研究副センター長の役割</p> <p>山本室長（国循）：臨床試験・治験管理</p> <p>澤教授（大阪大学）：審査開発ガイドラインの作成</p> <p>許教授（東京大学）：審査開発ガイドラインの作成</p> <p>山崎教授（東京女子医科大学）：審査開発ガイドラインの作成</p> <p>渡辺理事長（財団法人医療機器センター）：循環器系医療機器のニーズ・シーズ調査、データベースの活用</p>	<p>ニプロ株式会社（高野センター長）：人工補助心臓システム全体の事業化、流入出力ニューレの開発改良、試作、製品化、</p> <p>三菱重工株式会社（長田次長）：軸流式血液ポンプと小型駆動装置、流入出力ニューレの開発改良、試作、製品化</p> <p>株式会社ブリヂストン（根本開発職）：感染予防のための皮膚貫通デバイスの開発、改良、製品化支援</p> <p>トーヨーエイテック（中谷主幹）：DLC コーティング技術開発、人工補助人工心臓システムへの応用と製品加工</p> <p>DIC 社：ナノコンポジットゲル技術の製品への応用の検討</p> <p>川村理化学研究所：ナノコンポジットゲル技術の基礎開発と応用法の検討</p> <p>日本メドトロニック株式会社（島田社長）：研究の方向性の評価、国外市場への展開の支援</p>

サブグループ：次世代呼吸循環補助システム：国立循環器病センター、DIC、東洋紡、ニプロなどで製品化してきた人工肺システムの改良、新たな発展と臨床応用と製品化

基礎研究、開発改良研究、非臨床試験	臨床ニーズの開発への反映、臨床応用、治験 (これ以外の役割は以下に追記)	参加企業
<p>巽部長（国循）：サブグループ長、基礎開発、非臨床試験、評価に基づいた改良、審査開発ガイドラインの作成</p> <p>妙中副所長（国循）：システムのスペックの決定</p> <p>丸山（産総研）：呼吸循環補助用血液ポンプの基礎開発、工学的設計と改良</p> <p>福井教授（東京電機大学）：システム設計</p> <p>舟久保教授（東京電機大学）：人工肺の高機能化</p> <p>梅津教授（早稲田大学）：材料特性の術前術後の比較検討</p>	<p>友池病院長（国循）：病院医師の統括</p> <p>八木原副院長（国循）：臨床試験の実施管理</p> <p>小林部長（国循）：心臓外科部門の統括</p> <p>中谷部長（国循）：審査開発ガイドラインの作成</p> <p>北風部長（国循）：臨床研究副センター長の役割</p> <p>山本室長（国循）：臨床試験・治験管理</p> <p>澤教授（大阪大学）：審査開発ガイドラインの作成</p> <p>許教授（東京大学）：審査開発ガイドラインの作成</p> <p>山崎教授（東京女子医科大学）：審査開発ガイドラインの作成</p> <p>渡辺理事長（財団法人医療機器センター）：循環器系医療機器のニーズ・シーズ調査、データベースの活用</p>	<p>ニプロ株式会社（高野センター長）：人工肺、血液回路の試作、製品化、事業化</p> <p>三菱重工株式会社（長田次長）：呼吸循環補助用血液ポンプの開発、試作、製品化</p> <p>東洋紡績株式会社（佐藤部長）：抗血栓性表面修飾、動物実験後のシステムおよび材料特性の解析</p>

循環器病治療機器の医工連携による研究開発・製品化・汎用化を

実現するための基盤整備に関する研究

心臓・自律神経電気刺激による循環器病治療におけるガイドライン策定、人材育成

（分担課題名）

分担研究者 杉町 勝（国立循環器病センター研究所 部長）

研究要旨：

心臓・自律神経電気刺激による循環器病治療機器のうち、生体制御への人工介入による心不全治療機器：植え込み型の微小分散電子治療機器と除細動器を協調統合させた慢性期における心不全治療システム、心不全増悪に対する薬物による血行動態自動正常化システム開発と臨床応用、製品化に関して、「先端医療開発特区（スーパー特区）」に指定された「先端的循環器系治療機器の開発と臨床応用、製品化に関する横断的・統合的研究」を実施するに当たって、外部の医療機関、研究機関、企業などを連携させて、研究体制が構築できた。また、心不全のデバイス治療の開発に必要な基盤として、迷走神経刺激による心不全治療のガイドライン作成に向け情報の収集を行った。また人材育成のため、開発に携わる企業担当者を対象に教育プログラムの一環として講義を行い、関連知識について一定の習得が得られた。

A. 研究目的

心不全を中心とする循環器病の治療においてデバイス治療の果たす役割は大きい。近年のICD（植え込み除細動器）やCRT（心臓再同期治療装置）の効果実証に加えて、自律神経のひとつである迷走神経の電気刺激による心不全の進行抑制作用に注目が集まっている。本研究ではこれらの治療法に関して実用化を推進するために必要な基盤整備、人材育成に関して検討した。

B. 研究方法

これまでも研究開発を実施してきた心臓・自律神経電気刺激による循環器病治療に関して、「先端医療開発特区（スーパー特区）」に指定された「先端的循環器系治療機器の開発と臨床応用、製品化に関する横断的・統合的研究」を実施するに当たって、外部の医療機関、研究機関、

企業などを連携させて研究体制の構築を図った。具体的な研究開発内容は以下の通りである。

B-1. 迷走神経刺激に関するガイドライン策定

迷走神経の電気刺激による心不全治療は、いまだ全く行われたことのない治療法である。迷走神経治療はてんかんの治療法として欧米では行われているが、わが国では未承認である。このことから迷走神経刺激の治療装置の承認過程において、その評価すべき項目を予め設定し、ガイドラインとして参考にすることによって承認作業の円滑な進展が期待される。

分担研究者は本年度より2年間、次世代医療機器評価指標作成事業ニューロモジュレーション分野審査ワーキンググループに参加し、迷走神経刺激療法のガイドライン策定を行うことになった。ここで策定されるガイドラインは、一般的に同種機器に適応され承認申請において参照されるものである。本研究では、その過程を

通して得られたリソースを生かし、分担研究者自身が開発中の機器に特化した、さらに詳細なガイドラインを策定することを目指す。

B-2. ICD 開発に関する人材育成

心臓ペースメーカーや ICD、CRT は最も成功した循環器病の治療装置である。その成功の鍵は、自律的に治療を行う装置であったことである。またペースメーカーや CRT では、生体興奮膜の特性を利用することでわずかな電力で心臓全体を制御でき、省電力と長期動作を可能にした。

しかしながら、これらの機器は改良が加えられるに従って複雑化し、多数の設定項目がプログラム可能となっている。すべての設定項目の意義と設定方針は不整脈専門医によって理解されているが、同等の知識がデバイス開発には必要である。特に設定項目の意義については心臓電気生理学の基礎および臨床双方の知識に立脚して理解しなければならない。

このことから本年度は ICD 開発に資する人材育成のために、その教育プログラムを策定し、実際に教育訓練を行った。

C. 研究結果

研究体制の構築に関しては、添付する別紙に示すような研究実施体制を構築することができた。対象となる機器の具体的な研究開発実施内容については、以下の通りである。

C-1. 迷走神経刺激に関するガイドライン策定

ガイドライン策定初年度は情報収集を行った。以下のような情報を収集した。

1. 機器の概要

2. 臨床でのニーズ

- (1) 適応疾患と対象患者数（国内外）
- (2) 現時点での治療法とその問題点、対象機器の必要性（薬物治療、再生医療・人工心臓・心臓移植、既存の医療機器による治療）

- (3) 対象機器に求められる条件

3. 現在の研究状況

- (1) 研究機器の一般的な構造、利点、特長
- (2) 現時点及び将来の市場規模
- (3) 現在の進捗状況（国内、海外）

4. その他の検討

- (1) 刺激条件の調整
- (2) 有効性の指標候補
- (3) 安全性に対する検討方針

これらの調査から以下の情報が明らかとなった。対象患者は米で 250 万人、欧で 325 万人、日で 70 万人、市場規模は 6700 億円と考えられた。薬物治療は最も確立した心不全の治療法であるが、40 年間での進歩によっても 5 年生存率は 10% しか改善していなかった。イスラエルの BioControl Medical 社で迷走神経刺激機器の心不全患者でのパイロット試験が行われており、途中経過が発表された。

C-2. ICD 開発に関する人材育成

ICD を取りまく不整脈学の基礎と臨床について、次の 8 つのテーマに分けて、講義による教育プログラムを策定した。

1. 不整脈の基礎研究
2. 不整脈の検査法、治療法
3. 徐脈性不整脈と上室性頻拍の診断、治療
4. 心室性頻拍と遺伝性不整脈疾患の診断と治療
5. 心室細動の診断と治療
6. 心不全を中心とした病態と不整脈の関係
7. ICD
8. CRT

これをもとに企業の開発担当者約 15 名を対照に教育訓練を行った。講義は、当センターの心臓内科に所属する不整脈専門医および循環動態機能部に所属する基礎電気生理学者がそれぞれ最も適した分野について担当した。

講義終了後にまとめておこなったアンケートの結果、各回の講義内容（参加者平均 19.3 名）

について理解度は、 1.6 ± 0.2 点から 3.1 ± 0.3 点（各 5 段階評価）へと増加した。一方で講義後においても 5 点の理解に到達する受講者は平均 2.6%にとどまった。また講義内容の実際の開発への関連性に関しては 4.0 ± 0.3 点（5 段階評価）と評価された。

D. 考察

D-1. 迷走神経刺激に関するガイドライン策定

いまだ全く行われたことのない治療法である迷走神経の電気刺激による心不全治療には、わが国での承認を円滑に行うためのガイドライン策定が必要である。現在、ガイドライン策定のために情報の収集を行っている。

未経験の機器であるだけにガイドライン作成においては細かな試験条件などを定めるのは難しいことが予測される。しかし迷走神経刺激によるてんかん治療の経験や副作用情報などから、安全性の検討はある程度可能ではないかと考えられる。

D-2. ICD 開発に関する人材育成

ICD 開発においては、基礎および臨床電気生理学（不整脈学）の知識を基盤としてもつことが、ICD 実用機の開発、設計、試作、改良、試験いずれの段階においても必須な条件となる。知識の基盤なしに、研究開発をすすめることは非常に効率が悪い。

このことから本年度は ICD 開発に必要な教育プログラムを策定し、実際に講義を行った。講義内容は開発内容にかなり即したものであると評価された。またアンケートの結果だけでは、講義の理解度は把握できないものの、 1.6 ± 0.2 点から 3.1 ± 0.3 点とある程度増加した。しかし講義後も 5 点の理解を得た受講者は限られており、講義内容や復習方法、資料などに工夫の余地があるものと考えられた。実習等を含めたもっとインターアクティブなプログラムが必要かも知れない。

E. 結論

心不全のデバイス治療の開発に必要な基盤として、迷走神経刺激による心不全治療のガイドライン作成に向け情報の収集を行った。また人材育成のため、開発に携わる企業担当者を対象に教育プログラムの一環として講義を行い、関連知識について一定の習得が得られた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Kawada T, Mizuno M, Shimizu S, Uemura K, Kamiya A, Sugimachi M. Angiotensin II disproportionately attenuates dynamic vagal and sympathetic heart rate controls. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 (in press).
2. Takahama H, Minamino T, Asanuma H, Fujita M, Asai T, Wakeno M, Sasaki H, Kikuchi H, Hashimoto K, Oku N, Asakura M, Kim J, Takashima S, Komamura K, Sugimachi M, Mochizuki N, Kitakaze M. Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats. *J Am Coll Cardiol*. 2009; **53**: 709-717.
3. Uemura K, Sunagawa K, Sugimachi M. Computationally managed bradycardia improved cardiac energetics while restoring normal hemodynamics in heart failure. *Ann Biomed Eng*. 2009; **37**: 82-93.
4. Kashihara K, Kawada T, Sugimachi M,

- Sunagawa K. Wavelet-based system identification of short-term dynamic characteristics of arterial baroreflex. *Ann Biomed Eng.* 2009; **37**: 112-128.
5. Yamamoto H, Kawada T, Kamiya A, Kita T, Sugimachi M. Electroacupuncture changes the relationship between cardiac and renal sympathetic nerve activities in anesthetized cats. *Auton Neurosci.* 2008; **144**: 43-49.
 6. Mizuno M, Kamiya A, Kawada T, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Sugimachi M. Accentuated antagonism in vagal heart rate control mediated through muscarinic potassium channels. *J Physiol Sci.* 2008; **58**: 381-388.
 7. Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, Akiyama T, Kamiya A, Mizuno M, Takaki H, Sunagawa K, Sugimachi M. Contrasting effects of presynaptic alpha2-adrenergic autoinhibition and pharmacologic augmentation of presynaptic inhibition on sympathetic heart rate control. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; **295**: H1855-H1866.
 8. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Kitagawa H, Shimizu S, Mizuno M, Li M, Sugimachi M. Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial myoglobin release. *Life Sci.* 2008; **83**: 490-495.
 9. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M. Muscle mechanoreflex augments arterial baroreflex-mediated dynamic sympathetic response to carotid sinus pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; **295**: H1081-H1089.
 10. Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Mizuno M, Shimizu S, Sugimachi M. Upright tilt resets dynamic transfer function of baroreflex neural arc to minimize the pressure disturbance in total baroreflex control. *J Physiol Sci.* 2008; **58**: 189-198.
 11. Sugimachi M, Kawada T, Yamamoto H, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K. Modification of autonomic balance by electrical acupuncture does not affect baroreflex dynamic characteristics. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2008; **2008**: 1981-1084.

G-2. 学会発表

1. Masaki Mizuno, Atsunori Kamiya, Toru Kawada, Masaru Sugimachi. Muscarinic potassium channels play a significant role in the negative chronotropic response with or without background sympathetic tone. *Experimental biology 2008*
2. 川田 徹、李 梅花、杉町 勝 電気鍼を利用した血圧制御システムの開発 第29回日本循環制御医学会総会
3. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、佐藤 隆幸、杉町 勝 アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ロサルタン）とアセチルコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル）の併用投与による心筋梗塞後重症心不全ラットの心機能、心臓モデリングの改善作用 第29回日本循環制御医学会総会
4. 杉町 勝 複雑ネットワーク理論は複雑な生物系の解明に必須である 第47回日本生体医工学会大会
5. 神谷 厚範、杉町 勝 自律神経活動をモニター且つ刺激するマルチ電極 MEMS 神経装置の開発 第47回日本生体医工学会

- 大会
6. 畝 大、清水 秀二、宍戸 稔聡、杉町 勝、吉鷹 秀範、杭ノ瀬 昌彦 冠動脈バイパス術中に測定されたグラフト血流は何を意味するのか? 第 47 回日本生体医工学会大会
 7. 水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、宍戸 稔聡、杉町 勝 交感神経緊張はムスカリン K⁺チャンネルによる徐脈作用の迅速性に影響を及ぼさない 第 47 回日本生体医工学会大会
 8. 清水 秀二、宍戸 稔聡、川田 徹、水野 正樹、日高 一郎、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝 Ebstein 奇形における右房化右室が 2 心室修復術後の心機能に与える影響 第 47 回日本生体医工学会大会
 9. 川田 徹、清水 秀二、水野 正樹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 血圧制御のための電気鍼の刺激強度調節システムの開発 第 47 回日本生体医工学会大会
 10. Shuji Shimizu, Toshiaki Shishido, Toru Kawada, Shunji Sano, Masaru Sugimachi. Presence of PA to PV regurgitation minimally affects postoperative hemodynamics of Norwood procedure: A theoretical analysis with valved RV-PA conduit. *43^d Annual Meeting of The Association for European Paediatric Cardiology*
 11. Masaru Sugimachi, Toru Kawada, Hiromi Yamamoto, Atsunori Kamiya, Tadayoshi Miyamoto, Kenji Sunagawa. Modification of autonomic balance by electrical acupuncture does not affect baroreflex dynamic characteristics. *30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*
 12. 川田 徹、日高 一郎、宍戸 稔聡、杉町 勝 神経刺激と循環調節 第 23 回生体・生理工学シンポジウム
 13. Kazunori Uemura, Masaru Sugimachi, Toshiaki Shishido, Atsunori Kamiya, Shuji Shimizu, Kenji Sunagawa. Theoretical and experimental demonstration of minimizing O₂ consumption under preserved hemodynamics in heart failure. *XVIIIth Cardiovascular System Dynamics Society*
 14. Toshiaki Shishido, Kazunori Uemura, Yuichi Baba, Tomoko-Sugiyama Kato, Kazuhiko Hashimura, Yoshio Yasumura, Masaru Sugimachi. It is possible to predict hemodynamic response to phosphodiesterase 3 inhibitor in patients with heart failure? *XVIIIth Cardiovascular System Dynamics Society*
 15. Motoaki Ibuki, Hiroshi Takaki, Shogo Oishi, Takuya Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi. Slower periodic V_{O₂} oscillations during exercise indicate worse clinical status and poorer prognosis of patients with heart failure. *American Heart Association 2008*
 16. Takuya Taniguchi, Hiroshi Takaki, Motoaki Ibuki, Ryo Namikawa, Shogo Oishi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi. Is the extent of exercise V_{O₂} oscillations related to the severity and prognosis of heart failure? *American Heart Association 2008*
 17. Kinya Seo, Masashi Inagaki, Satoshi

Nishimura, Ichiro Hidaka, Masaru Sugimachi, Toshiaki Hisada, Seiryō Sugiura. Structural heterogeneity of the ventricular wall modulates the globally applied stretch to impose different strain condition to local myocardium and evoke focal excitation. *American Heart Association 2008*

18. 水野 正樹、川田 徹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 ラット交感および迷走神経刺激に対する動的心拍数応答 第101回近畿生理学談話会
19. 清水 秀二、秋山 剛、川田 徹、水野 正樹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 心臓マイクロダイアリシス法による心房アセチルコリン濃度の定量化 第101回近畿生理学談話会
20. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、上村 和紀、宍戸 稔聡、秋山 剛、杉町 勝 Blockade of $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors attenuates cardio-protective effects of donepezil in rats with extensive myocardial infarction 第73回日本循環器学会総会・学術集会
21. 上村 和紀、鄭 燦、李 梅花、杉町 勝 Early short-term vagal nerve stimulation improves left ventricular function and attenuates myocardial structural remodeling after reperfused myocardial infarction 第73回日本循環器学会総会・学術集会
22. 清水 秀二、秋山 剛、川田 徹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 In vivo direct monitoring of postganglionic vagal nerve activity on the sinoatrial node 第73回日本循環器学会総会・学術集会
23. 山本 裕美、川田 徹、宮崎 俊一、杉町

勝 Cardiac acceleration relative to renal inhibition in sympathetic nerve activities during electroacupuncture 第73回日本循環器学会総会・学術集会

24. 谷口 琢也、高木 洋、伊吹 宗晃、中西 道郎、川上 利香、野口 輝夫、後藤 葉一、杉町 勝 More pronounced exercise V_{O_2} oscillations are associated with poorer prognosis 第73回日本循環器学会総会・学術集会
25. 谷口 琢也、高木 洋、伊吹 宗晃、中西 道郎、川上 利香、野口 輝夫、後藤 葉一、杉町 勝 The presence of previous cerebral infarction in vertebrobasilar system may exacerbate ventilatory oscillations during exercise in patients with heart failure 第73回日本循環器学会総会・学術集会
26. 伊吹 宗晃、高木 洋、大石 醒悟、谷口 琢也、川上 利香、中西 道郎、野口 輝夫、後藤 葉一、杉町 勝 Slower periodic V_{O_2} oscillations during exercise indicate poorer prognosis of patients with heart failure 第73回日本循環器学会総会・学術集会
27. 山田 憲明、高木 洋、野口 輝夫、後藤 葉一、伊吹 宗晃、川上 利香、中西 道郎、杉町 勝、塘 義明 Abnormal ventilatory and oxygen kinetics to exercise in patients with arteriosclerosis obliterans (ASO) 第73回日本循環器学会総会・学術集会

G-3.新聞報道

なし

H.知的所有権の取得状況

1. 国内特許「生体調節機能代替を用いた治療用システム並びに該システムに基づく心臓

ペーシングシステム、血圧調節システム及び心疾患治療用システム」2002年8月5日出願、2008年9月26日登録、4189448号（他に3ヶ国登録済、4ヶ国審査中）

2. 国内特許「超小型一体化心臓ペースメーカー及び分散心臓ペーシングシステム」2002年8月5日出願、2008年9月26日登録、4189442号（他に2ヶ国登録済、5ヶ国審査中）

医療機器用材料に関する基盤整備・人材育成

(分担) 研究者 山岡 哲二
国立循環器病センター研究所 生体工学部

研究要旨 国立循環器病センター研究所生体工学部と同センター心臓血管外科との連携により、合成材料および生体由来材料を利用した人工血管の開発を進めてきた。いずれも再生型人工血管であり、技術面の完成度のみでは、その製品化は困難である。製品化を目指す企業、PMDA、および NIHS との協力体制構築により再生医療用医療機器の基盤整備を進める。

A. 研究目的

2007年、日本初の再生医療製品として自家培養表皮の製造承認がおりた。技術的には、グリーンらにより約30年前に技術開発されたものであり、再生衣料製品の実用化の困難さが伺える。我が国では、自己細胞を利用した医療機器に関するレギュレーションの緩和が世界に先駆けて行われようとしており、これら、培養表皮のみならず、自己幹細胞などを利用した細胞移植療法の早期実現が期待される。

細胞成分をサポートすべきキャホールドに関しては、1990年代に組織工学(再生医療)が注目されて以来、スポンジ状あるいは不織布状の生体吸収性合成材料が利用されてきた。その後、ポリ乳酸系材料を利用した再生型人工血管の臨床研究は我が国が世界をリードする状況となったが、2007年以降、その臨床研究は進んでいない。ポリエチレンテトラエフタレートやテフロン製の人工血管は、ほぼすべて輸入製品に頼っている状況下で、再生型人工血管の開発と実用

化を達成することは、我が国の再生医療産業の将来を左右する大きなマイルストーンである。ラボスケールでの材料合成は、材料特性の安定性の確保が困難であり、化学企業の協力を得て、材料合成のラインを設置して純度と安定性を確保している。

一方、海外では合成材料ではなく、ヒトや大動物組織から細胞成分を除いた脱細胞組織が、再生型人工血管、あるいは再生型人工弁として、研究され、数年の間に多くの臨床例が報告されている。現在、AllodermTMという脱細胞ヒト皮膚組織は米国で承認されている。脱細胞ヒト心臓弁がドイツで精力的に検討され、脱細胞ブタ弁も基本技術は確立されようとしている。我々も、超高压印加法により脱細胞弁を開発し、当センター病院部との連携により、大動物移植実験を続けてきた。高压系の脱細胞血管や弁の移植においては、国外のいくつかのグループと同様に、石灰化がもつとも問題となる。そこで、脱細胞法の改良により、石灰化の抑制を検討するとともに、早期の組織