

厚生労働科学研究委託費（医療機器開発推進研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

生体内分解性素材を用いた国産治療デバイスの開発
- 経カテーテル的心房中隔欠損孔閉鎖デバイスの開発 -

研究進捗の確認・方向性の打合せ

担当責任者 北川 哲也 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
心臓血管外科学分野 教授
黒部 裕嗣 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
心臓血管外科学分野 助教

研究要旨

本研究は、現在普及途中にある経カテーテル心房中隔欠損孔（ASD）閉鎖デバイスに関して、生体分解性素材を用いたデバイス開発を目的としている。加えて、循環器領域の多くデバイス（人工血管、人工弁、心膜シート、ステントなど）が海外からの輸入に頼っており、国内医用デバイス産業育成がなされていないのが現状で、結果的に長期的にコスト高やデバイスラグを起す原因となっている。これら現状を打破すべく、国内企業中心に協力体制を敷き、研究実施している。

今回、研究実施体制が、東京大学（東京）・グンゼ株式会社（大阪及び京都）、オハイオ州立大学（米国・オハイオ州）と多地域にまたがるため、On siteでの打合せに加えて、それを補完する意味で、緊密なWeb会議システムを用いた研究者間の連携を図った。

A．研究目的

迅速な研究開発とデバイスの試作には、デバイス試作・改良者と動物実験等実施者側での共通のコンセプト認識と問題点等の情報共有が重要である。

本年度、On siteでの打合せに加えて、特に動物実験実施を行っている米国とは、それを補完する貯めにWeb会議システムを用いた研究検討会議を行う。

B．研究方法

3ヶ月に一度程度、Skypeまたは対面での研究打合せを適宜行い、進捗状況の確認と方向性について確認する。

（倫理面への配慮）

患者等情報の共有および動物実験は本件には含まれず、該当無し。

C．研究結果

今回、研究委託（共同研究）先として、グンゼ株式会社と連携して実施している。

グンゼ社とは、8月より研究協力協定を含めまず文面での本研究に関わる研究契約準備に入り、その体制作りが完了した。

また、運用面に関しては、研究の打合せを、基本対面にて毎月グンゼ大阪本社で施行した。内容は、開発の進捗状況や改良点の確認を行い、問題点や改良点を指摘するという形式を取っている。

具体的な内容としては、デバイス改良点やカテーテル開発に関して、使用者側と生産・開発者側との意見を調整し、デバイスを進化させるよう改良を進めてきた。

今後も引き続き、綿密な打合せを行い、実用化・商品化に向けた迅速な研究開発を行う予定である。

動物実験実施においては、コスト面や実施経験数、施設整備の優れた点からアメリカオハイオ州立大学の新岡教授に委託している。一方で、実施にあたっては、綿密な打合せが必要であり、2014年10月、2015年1月、2015年3月の3度にわたり現地での打合せと抽出組織の評価実験を行った。

加えて、その間も、研究進捗に関して最新情報にupdateし、知識の共有を行うため、2014年11月、2014年12月、2015年1月、2015年3月にそれぞれテレビ会議にて、進捗状況の確認をグンゼ社と共に行っている。

東京大学 平田助教を中心に、開発中のデバイスのハンドリング、組織評価を毎月検討する場を設け、国内での組織解析等も行ってきた。また東京大学関連施設である成育医療センターではすでに市販化されているデバイス使用経験に基づいて、我々が開発を目指すデバイスにその意見を反映した。2015年度も、継続していく予定である。

また2015年3月には大阪にて薬事戦略相

談個別面談をグンゼ社担当者と受け、今後の開発の方向性に対して助言を得た。今後、さらにPMDA薬事戦略相談を受ける予定としている。

D．考察

本年度の問題点や進行状態の共有という意味では、問題なく進められた。

次年度研究を進めていく予定としている。

E．結論

移植デバイスの開発・改良に関しては一定の目処がついたと考える。また、その安全性についても、in vitro大動物実験を見る限り問題ないと思われる。

一方でデリバリーカテーテルの開発が当初目論見より遅れており、次年度大動物実験まで持って行けるように、開発を急ぐ予定である。

平行して、認証取得に向けて、PMDAとの薬事戦略相談を次年度は施行していく予定である。

F．健康危険情報

委託業務成果報告書（総括）に記載。

G . 研究発表

1. 論文発表

黒部裕嗣

1. Kurobe H*, Maxfield MW*, Naito Y, Cleary M, Stacy M, Solomon D, Rocco KA, Tara S, Lee A, Sinusas A, Snyder E, Shinoka T, Breuer CK. Comparison of a Closed System to a Standard Open Technique for Preparing Tissue Engineered Vascular Grafts. Tissue Eng Part C Methods. 2015 Jan;21(1):88-93. *These authors equally contributed to this work.
2. Kurobe H*, Tara S*, Maxfield MW, Rocco KA, Bagi P, Yi T, Udelsman B, Dean EW, Khosravi R, Powell HM, Shinoka T, Breuer CK. Comparison of the biological equivalence of two methods for isolating bone marrow mononuclear cells for fabricating tissue-engineered vascular grafts. Tissue Eng Part C Methods. 2014 Nov 14. [Epub ahead of print] *These authors equally contributed to this work.
3. Kurobe H*, Tara S*, Rocco KA, Maxfield MW, Best CA, Yi T, Naito Y, Breuer CK, Shinoka T. Well-organized neointima of large-pore poly(l-lactic acid) vascular graft coated with poly(l-lactic-co-ε-caprolactone) prevents calcific deposition compared to small-pore electrospun poly(l-lactic acid) graft in a mouse aortic implantation model. Atherosclerosis. 2014 Oct 17;237(2):684-691 *These authors equally contributed to this work.

4. Stacy MR, Naito Y, Maxfield MW, Kurobe H, Tara S, Chan C, Rocco KA, Shinoka T, Sinusas AJ, Breuer CK. Targeted imaging of matrix metalloproteinase activity in the evaluation of remodeling tissue-engineered vascular grafts implanted in a growing lamb model. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Nov;148(5):2227-33. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.037. Epub 2014 May 21. *Drs Stacy and Naito contributed equally to this work.
5. Tara S*, Kurobe H*, Maxfield MW, Rocco KA, Yi T, Naito Y, Breuer CK, Shinoka T. Evaluation of remodeling process in small-diameter cell-free tissue-engineered arterial graft. J Vasc Surg. 2014 Apr 15.*These authors equally contributed to this work.
6. Kinoshita H, Fujimoto E, Sogabe H, Fujita H, Nakayama T, Sugano M, Kurobe H, Kanbara T, Kitaichi T, Kitagawa T. Iliac access conduit facilitates endovascular aortic aneurysm repair and ipsilateral iliofemoral bypass. J Med Invest. 2014;61(1.2):204-7.
7. 北市 隆, 菅野幹雄, 木下 肇, 中山泰介, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 北川哲也. Norwood手術におけるBlalock-Taussig シェント - 実験から臨床への展開 - 胸部外科 Vol.67: No.4:274-277,2014

北川哲也

1. Hajime Kinoshita, Eiki Fujimoto, Hi

- toshi Sogabe, Hiroshi Fujita, Taisuke Nakayama, Mikio Sugano, Hirotsugu Kurobe, Tamotsu Kanbara, Takashi Kitaichi, Tetsuya Kitagawa .
Iliac access conduit facilitates endovascular aortic aneurysm repair and ipsilateral iliofemoral bypass.
The Journal of Medical Investigation 2014; 61(1-2):204-7.
2. Rina Tamai, Tomoya Hara, Hirotsugu Yamada, Susumu Nishio, Mika Bando, Junko Hotchi, Shuji Hayashi, Toshiyuki Niki, Tetsuya Kitagawa, Masataka Sata.
Massive tricuspid regurgitation due to pacemaker-lead puncture of the tricuspid valve: successful diagnosis by 3-dimensional echocardiography.
J Med Ultrasonics (2014) 41:69-71
 3. Naoko Matsui, MD, PhD; Izumi Ohigashi, PhD; Keijirou Tanaka, MS; Mie Sakata, PhD; Takahiro Furukawa, MD; Yasushi Nakagawa, MD, PhD; Kazuya Kondo, MD, PhD; Tetsuya Kitagawa, MD, PhD; Sumimasa Yamashita, MD, PhD; Yoshiko Nomura, MD, PhD; Yousuke Takahama, PhD; Ryuji Kaji, MD, PhD.
Increased Number of Hassall's Corpuscles in Myasthenia Gravis Patients with Thymic Hyperplasia.
J Neuroimmunol. 2014 Apr 15;269(1-2):56-61.
 4. 北市 隆, 菅野幹雄, 木下 肇, 中山泰介, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 北川哲也
Norwood手術におけるBlalock-Taussigシャント - 実験から臨床への展開 -
胸部外科 Vol.67: No.4:274-277,2014
 5. 北川哲也, 曾我部仁史
画像診断 Q&A
胸部外科
2. 学会発表
黒部裕嗣
 1. 黒部裕嗣, 日比野成俊, 太良修平, 杉浦唯久, Christopher K. Breuer, 新岡俊治
生体吸収性素材を鋳型とした再生血管移植の研究と臨床の現状
第45日本心臓血管外科学会学術総会(京都府), 2015年2月16日 18日
 2. 木下 肇, 藤本鋭貴, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 神原 保, 割石精一郎, 加納正志, 筑後文雄, 北市 隆, 北川哲也
当科における破裂性腹部大動脈瘤に対する緊急ステントグラフト内挿術の検討
第45日本心臓血管外科学会学術総会(京都府), 2015年2月16日 18日
 3. 井口道代, 富田紀子, 今西正樹, 黒部裕嗣, 菅澤典子, 佐藤 至, 松永慎司, 富田修平
肺高血圧症モデルマウスにおける血管構築細胞の低酸素応答転写因子の役割
第67回日本薬理学学会西南部会(福岡県), 2014年11月23日
 4. 北市 隆, 木下 肇, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 阪田美穂, 早淵康信, 北川哲也
小児開心術後縦隔炎に対する VAC 療法と閉胸のタイミングについて
第10回四国小児循環器病研究会(愛媛県), 2014年11月15日
 5. 木下 肇, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 加納正志, 北市 隆, 筑後文雄, 北川哲也.

当科における破裂性腹部大動脈瘤に対する緊急ステントグラフト内挿術の検討
第55回日本脈管学会総会（岡山県），2014年10月30日 11月1日

6. 木下 肇, 藤本鋭貴, 黒部裕嗣, 神原 保, 北市 隆, 北川哲也
下肢動脈血栓性閉塞に対し血栓除去とEVTが有効であった1例
第14回血管外科アカデミー（徳島県），2014年9月6日
7. 木下 肇, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 北市 隆, 北川哲也
下肢動脈閉塞に対するハイブリッド治療の経験
第89回中国四国外科学会（島根県），2014年9月4日 5日
8. 東口文治, 菅澤典子, 中山泰介, 木下 肇, 宅見央子, 栗飯原賢一, 黒部裕嗣, 北川哲也
アポE欠損マウスに対する分散ヘスペレチンの抗動脈硬化作用
公益社団法人日本食品科学工学会 第61回大会（福岡県），2014年8月28日 30日
9. 藤本鋭貴, 筑後文雄, 木下 肇, 黒部裕嗣, 神原 保, 割石精一郎, 加納正志, 北市 隆, 北川哲也
Stanford B 型大動脈解離に対するステントグラフト治療の有効性
第104回日本循環器学会 中国・四国合同地方会（岡山県），2014年7月18日 19日
10. 北市 隆, 菅野幹雄, 木下 肇, 中山泰介, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 川人伸次, 坂田美穂, 早淵康信, 北川哲也
小児心臓手術時における経食道心エコー

の合併症の検討

第50回日本小児循環器学会総会・学術集会（岡山県），2014年7月3日 5日

11. 北市 隆, 菅野幹雄, 木下 肇, 中山泰介, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 北川哲也
乳児期のcriticalな僧帽弁膜症に対する外科治療
第57回関西胸部外科学会学術集会（大阪府），2014年6月19日 20日
12. 木下 肇, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 北市 隆, 北川哲也
感染性腹部大動脈瘤に対して上腸間膜動脈に Snorkeling EVAR を施行した1例
第2回四国心臓血管外科フォーラム（愛媛県），2014年5月31日
13. 木下 肇, 中山泰介, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 北市 隆, 北川哲也
二尖性大動脈弁に対する大動脈弁置換術時の上行大動脈壁の問題点
第42回日本血管外科学会学術総会（青森県），2014年5月21日 23日
14. 藤本鋭貴, 筑後文雄, 中山泰介, 木下 肇, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 神原 保, 割石精一郎, 加納正志, 北市 隆, 北川哲也
傍腎動脈腹部大動脈瘤に対するEVARの検討
第42回日本血管外科学会学術総会（青森県），2014年5月21日 23日
15. 黒部裕嗣, 菅澤典子, 平田陽一郎, 島袋充生, 中山泰介, 吉田恭史, 松岡祐貴, 木下 肇, 佐田政隆, 北川哲也
エゼチミブ投与が動脈リモデリング・機能へ与える影響の検討

第42回日本血管外科学会学術総会（青森県），2014年5月21日 23日

16. 木下 肇，中山泰介，菅野幹雄，黒部裕嗣，神原 保，藤本鋭貴，北市 隆，北川哲也

感染性腹部大動脈瘤に対して上腸間膜動脈にsnorkeling EVARを施行した1例

第42回日本血管外科学会学術総会（青森県），2014年5月21日 23日

17. H. KUROBE, T. Motoki, Y. Hirata, M. Sugano, T. Nakayama, H. Kinoshita, T. Kanbara, E. Fujimoto, T. Kitaichi, T. Hori, H. Sogabe, M. Sata, T. Kitagawa.

PPAR- γ Agonist Administration

Attenuates inflammation In Patients With Aortic Aneurysm

AATS Aortic Symposium 2014 (New York, NY, USA) April 24 25,2014

18. Hajime kinoshita, Taisuke Nakayama, Mikio Sugano, Hirotsugu Kurobe,

Tamotsu Kanbara, Eiki

Fujimoto, Takashi Kitaichi ,Tetsuya Kitagawa

The efficacy of endovascular treatment for type B aortic dissection

AATS Aortic Symposium 2014 (New York, NY, USA) April 24 25,2014

19. 北市 隆，木下 肇，中山泰介，菅野幹雄，黒部裕嗣，神原 保，藤本鋭貴，北川哲也

特異な臨床経過を認めた静脈血栓塞栓症の2例

第34回日本静脈学会総会（沖縄県），2014年4月17日 18日

20. 木下 肇，中山泰介，菅野幹雄，黒部裕嗣，神原 保，藤本鋭貴，北市 隆，北川哲也

うっ滞性皮膚潰瘍を合併した下肢静脈瘤に対して血管内レーザー焼灼術の有効性
第34回日本静脈学会総会（沖縄県），2014年4月17日 18日

21. Hirotsugu Kurobe, Noriko Sugawara, Yoichiro Hirata, Mitsuo Shimabukuro, Taisuke Nakayama, Takeshi Yoshida, Mark W. Maxfield, Tetsuya Kitagawa
Vascular remodeling effects by administrating Ezetimibe after arterial wire-injury in mice.
ASCVTS 2014(ISTANBUL, TURKEY), April 3 6, 2014

22. 藤本鋭貴，筑後文雄，中山泰介，木下 肇，菅野幹雄，黒部裕嗣，神原 保，割石精一郎，加納正志，北市 隆，北川哲也
胸部大動脈破裂に対する緊急TEVARの検討

第114回日本外科学会定期学術集会（京都府），2014年4月3日 5日

北川哲也

1. 木下 肇，藤本鋭貴，菅野幹雄，黒部裕嗣，神原 保，割石精一郎，加納正志，筑後文雄，北市 隆，北川哲也

当科における破裂性腹部大動脈瘤に対する緊急ステントグラフト内挿術の検討

第45回日本心臓血管外科学会学術総会（京都府），2015年2月16日 18日

2. 北市 隆，木下 肇，黒部裕嗣，神原 保，藤本鋭貴，阪田美穂，早淵康信，北川哲也

小児開心術後縦隔炎に対する VAC 療法と閉胸のタイミングについて

第10回四国小児循環器病研究会（愛媛県），2014年11月15日

3. 木下 肇,菅野幹雄,黒部裕嗣,神原 保,藤本鋭貴,加納正志,北市 隆,筑後文雄,北川哲也
当科における破裂性腹部大動脈瘤に対する緊急ステントグラフト内挿術の検討
第 55 回日本脈管学会総会(岡山県), 2014 年 10 月 30 日-11 月 1 日
4. 木下 肇,藤本鋭貴,黒部裕嗣,神原 保,北市 隆,北川哲也
下肢動脈血栓性閉塞に対し血栓除去と EVT が有効であった 1 例
第 14 回血管外科アカデミー(徳島県), 2014 年 9 月 6 日
5. 木下 肇,黒部裕嗣,神原 保,藤本鋭貴,北市 隆,北川哲也
下肢動脈閉塞に対するハイブリッド治療の経験
第 89 回中国四国外科学会(島根県), 2014 年 9 月 4 日 5 日
6. 東口文治,菅澤典子,中山泰介,木下 肇,宅見央子,栗飯原賢一,黒部裕嗣,北川哲也
アポ E 欠損マウスに対する分散ヘスペレチンの抗動脈硬化作用
公益社団法人 日本食品科学工学会 第 61 回大会(福岡県), 2014 年 8 月 28 日-30 日
7. 藤本鋭貴,筑後文雄,木下 肇,黒部裕嗣,神原 保,割石精一郎,加納正志,北市 隆,北川哲也
Stanford B 型大動脈解離に対するステントグラフト治療の有効性
第 104 回日本循環器学会 中国・四国合同地方会(岡山県), 2014 年 7 月 18 日 19 日
8. 北市 隆,菅野幹雄,木下 肇,中山泰介,黒部裕嗣,神原 保,藤本鋭貴,川人伸次,坂田美穂,早淵康信,北川哲也
小児心臓手術時における経食道心エコーの合併症の検討
第 50 回日本小児循環器学会総会・学術集会(岡山県), 2014 年 7 月 3 日 5 日
9. 北市 隆,菅野幹雄,木下 肇,中山泰介,黒部裕嗣,神原 保,藤本鋭貴,北川哲也
乳児期の critical な僧帽弁膜症に対する外科治療
第 57 回関西胸部外科学会学術集会(大阪府), 2014 年 6 月 19 日 20 日
10. 木下 肇,菅野幹雄,黒部裕嗣,神原 保,藤本鋭貴,北市 隆,北川哲也
感染性腹部大動脈瘤に対して上腸間膜動脈に Snorkeling EVAR を施行した 1 例
第 2 回四国心臓血管外科フォーラム(愛媛県), 2014 年 5 月 31 日
11. 木下 肇,中山泰介,菅野幹雄,黒部裕嗣,神原 保,藤本鋭貴,北市 隆,北川哲也
二尖性大動脈弁に対する大動脈弁置換術時の上行大動脈壁の問題点
第 42 回日本血管外科学会学術総会(青森県), 2014 年 5 月 21 日 23 日
12. 藤本鋭貴,筑後文雄,中山泰介,木下 肇,菅野幹雄,黒部裕嗣,神原 保,割石精一郎,加納正志,北市 隆,北川哲也
傍腎動脈腹部大動脈瘤に対する EVAR の検討
第 42 回日本血管外科学会学術総会(青森県), 2014 年 5 月 21 日 23 日
13. 黒部裕嗣,菅澤典子,平田陽一郎,島袋

- 充生, 中山泰介, 吉田恭史, 松岡祐貴, 木下 肇, 佐田政隆, 北川哲也
エゼチミブ投与が動脈リモデリング・機能へ与える影響の検討
第 42 回日本血管外科学会学術総会 (青森県), 2014 年 5 月 21 日 23 日
14. 木下 肇, 中山泰介, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 北市 隆, 北川哲也
感染性腹部大動脈瘤に対して上腸間膜動脈に snorkeling EVAR を施行した 1 例
第 42 回日本血管外科学会学術総会 (青森県), 2014 年 5 月 21 日 23 日
15. H. KUROBE, T. Motoki, Y. Hirata, M. Sugano, T. Nakayama, H. Kinoshita, T. Kanbara, E. Fujimoto, T. Kitaichi, T. Hori, H. Sogabe, M. Sata, T. Kitagawa.
PPAR- γ Agonist Administration Attenuates inflammation In Patients With Aortic Aneurysm
AATS Aortic Symposium 2014 (New York, NY, USA), April 24 25, 2014
16. Hajime kinoshita, Taisuke Nakayama, Mikio Sugano, Hirotsugu Kurobe, Tamotsu Kanbara, Eiki Fujimoto, Takashi Kitaichi, Tetsuya Kitagawa
The efficacy of endovascular treatment for type B aortic dissection
AATS Aortic Symposium 2014 (New York, NY, USA), April 24 25, 2014
17. 北市 隆, 木下 肇, 中山泰介, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 北川哲也
特異な臨床経過を認めた静脈血栓症の 2 例
第 34 回日本静脈学会総会 (沖縄県), 2014 年 4 月 17 日 18 日
18. 木下 肇, 中山泰介, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 神原 保, 藤本鋭貴, 北市 隆, 北川哲也
うっ滞性皮膚潰瘍を合併した下肢静脈瘤に対して血管内レーザー焼灼術の有効性
第 34 回日本静脈学会総会 (沖縄県), 2014 年 4 月 17 日 18 日
19. Hirotsugu Kurobe, Noriko Sugasawa, Yoichiro Hirata, Mitsuo Shimabukuro, Taisuke Nakayama, Takeshi Yoshida, Mark W. Maxfield, Tetsuya Kitagawa
Vascular remodeling effects by administrating Ezetimibe after arterial wire-injury in mice.
ASCVTS 2014 (ISTANBUL, TURKEY), April 3 6, 2014
20. 藤本鋭貴, 筑後文雄, 中山泰介, 木下 肇, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 神原 保, 割石精一郎, 加納正志, 北市 隆, 北川哲也
胸部大動脈破裂に対する緊急 TEVAR の検討
第 114 回日本外科学会定期学術集会 (京都府), 2014 年 4 月 3 日 5 日

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

1. PCT/JP2014/06317

平成 26 年 4 月 22 日 PCT 出願

2. 特願 2015-038961

平成 27 年 2 月 27 日出願

3. 特願 2014/234767

平成 26 年 11 月 19 日出願

4. 2015 年 7 月までに 1 件出願予定

