

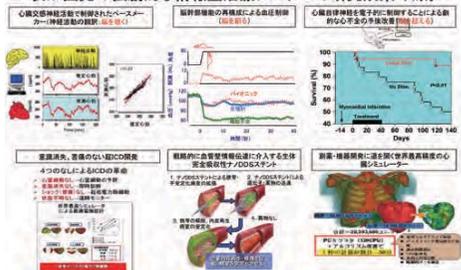
日本発の独創的な技術に基づいた情報型先進治療システム開発 (革新的な医療機器の開発)

研究代表者 砂川 賢二 九州大学

プロジェクトの背景・意義

生命科学の著しい進歩により多くの難治性疾患が克服されたが、依然として最先端医学でも克服し難い疾患がある。人類最大の死因である循環器疾患はその病態に循環調節異常が深く関わる。これまでに、すべての心疾患の最終像である心不全に対して、人工脳幹部で自律神経の活動を電子的に最適化し予後を劇的に改善する技術(脳を超える)、人工脳幹部により血圧を制御する技術(脳を創る)は世界に衝撃を与えた(バイオニック医学の創成)。さらに、バイオニック医学を基盤にした心臓数値シミュレータを駆使して従来の植込み型除細動装置(ICD)の持つ作動時の苦痛や不整脈時に意識消失を起こさない、極めて優れたICD(超ICD)の基盤が開発された。我が国で開発された生体モデル化を基盤にした生体情報伝達系に介入し難治性疾患の治療に劇的な効果を上げる先進技術を結集し、その仕組みを最大限に活用して情報型治療システムの実用化が図られると、難治性疾患の克服につながり、国民や人の福祉に直接資する。循環器疾患の罹患率が突出している現状を考えると、その経済的効果は極めて大きい。さらに世界をリードする先端工学を駆使した治療機器の実用化は、医療機器産業の活性化および人材育成に直結し、長期的な経済的・社会的な効果は極めて大きいと考えられる。

我が国発の独創的な情報型治療システムの研究成果・知財



プロジェクトの目標

我が国に知財あり、医学的、社会的なニーズや波及効果の高い以下の3つの情報型治療機器システムの開発を行う。

1. 神経情報型治療システム:

① 脊損患者の体位性低血圧を予防する、経皮的に脊髄反射を利用して血圧を安定化するシステムを開発する。② 同様の原理に基づき、全身麻酔下の血圧安定化システムを開発する。血圧は観血的に測定し、交感神経を脊髄硬膜外電極を用いて刺激することで血圧の安定化を図る。実用化は連携企業を介して行う。

2. 電気情報型治療システム:

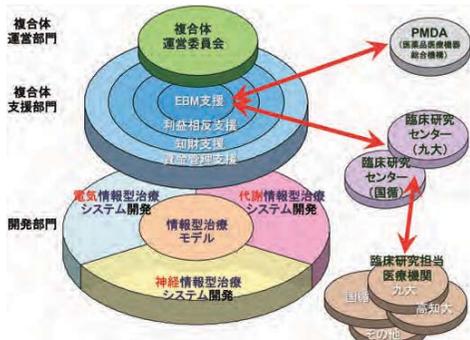
現在の植込み型除細動システムは多くの致死的不整脈患者の救済に貢献している。しかしながら、現行ICDは不整脈の予防はできず、大電力除細動のため、誤動作時の苦痛は著しい。本研究では従来の1/10程度の電力で除細動が可能な次世代ICDの開発を目指す。実用化は連携企業を介して行う。

3. 代謝情報型治療システム:

ナノDDS技術による動脈硬化予防の実用化を目指す。有効性が明らかに

なった製品について、早期にGMP基準のナノ粒子製造と製品規格を決定し、実用化担当企業が主体となって本特区内の臨床研究センターならびに医療機関において前臨床試験(GLP基準での毒性・安全性試験)とライセンスリング、first in man (FIM) 臨床試験実施を目標とする。

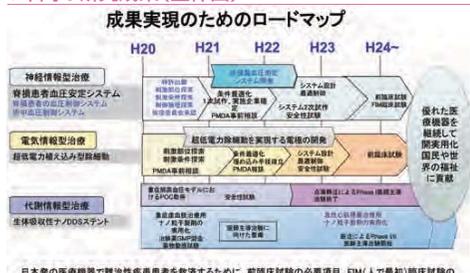
プロジェクトの実施体制



各機関の役割

スーパ-特区構想の最大の特徴である、開発から臨床試験までの包括的一元的な支援に基づき、複合体に運営部門、支援部門、開発部門の3部門を設置した。運営部門と支援部門は九州大学に特化した組織として設置した。臨床研究担当医療機関(九大、高知大、国研)において、動物実験を含めた基礎研究部分を行い(開発部門・情報型治療モデル)、国研および九大の臨床研究センターでヒトでの試験にむけてのプロトコル作成を行った。(複合体支援部門: 利益相反支援、知財支援など)これらは有機的に連携し、各部門が集結し、複合体運営委員会において、各機関の進捗状況と情報交換が有効に行われた。平成24年には、ナノ粒子製剤においては、医師主導試験が開始され、実用化へ加速した。

5年間の研究成果(全体図)



日本発の医療機器で難治性疾患患者を救済するために、前臨床試験の必須項目、FIM(人で最初)臨床試験の実施、GLP基準(高品位試験)施設の確保、医薬品医療機器総合機構(PMDA)における相談・承認をそれぞれそのサイズで初めて実現にむけて行われた。

5年間の研究成果(主な研究の具体的な成果)

先端医療開発スーパ-特区を活用することによって、研究開発資金を重点的に投入された。その結果、研究開発は加速されるとともに、開発段階からPMDAに事前相談することが可能になり、実用化までの期間が大幅に短縮された。

1. 神経情報型治療システム:

① 脊損患者の血圧安定化システムの開発: 脊損患者(特に頸髄損傷患者)は運動や感覚神経の障害のみならず、自律神経機能も障害される。そのため、頭位を挙上すると、しばしば意識消失を起こすような深刻な低血圧をおこす。我々は経皮的に脊髄反射を利用して負帰還をかけることで血圧を安定化させるシステムを開発した。臨床試験の結果、本法の有用性と安全性が示された。実用化は連携企業が担当している。

② 術中血圧安定化システム開発: 全身麻酔下では血圧安定化に重要な役割を果たしている脳幹部の血管運動中枢の機能が低下する。そのため、少量の失血でも極端な低血圧を起こす。安全な術中管理をするために血圧安定化システムを開発した。血圧は観血的に測定し、脊髄硬膜外電極を用いて刺激することで血圧を負帰還制御する。臨床試験の結果、本法の有用性と安全性が示された。実用化は連携企業を介して行う。

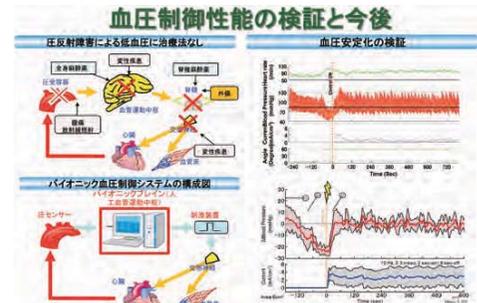
2. 電気情報型治療システム:

高齢人口の増加にともない、循環器疾患が爆発的に増加(日本: 3500万人、世界: 10億人)するなかで、最終像である慢性心不全が激増している。薬物治療の進歩にもかかわらず、5年生存率は50%に満たず、新たな治療法の開発は急務である。近年、植込み型除細動装置(ICD)や心室再同期療法装置(CRT)などの植込み装置による慢性心不全の劇的な予後改善が報告されている。しかしながら、現在のシステムは誤作動時の耐え難い苦痛や意識消失をともない普及を妨げている。本研究では、早期不整脈診断のための重回帰モデルを用いた致死性不整脈検出アルゴリズムを加え、苦痛を伴わない、かつ自律神経に介入する神経情報型治療システムと一体化した超低電力無痛性ICDを開発した。

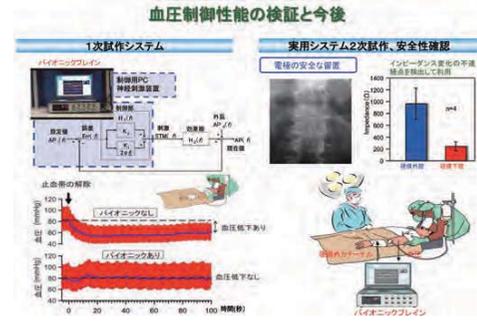
3. 代謝情報型治療システム:

日本発の革新的医薬品・医療機器の実用化を目指したナノ医療実現化プロジェクトによって医療イノベーションを推進してきた。具体的には、以下の先端医療開発スーパ-特区課題として採択された橋渡し研究加速ネットワーク研究加速プログラム(文科省)や難治性疾患克服事業(厚労省)を実施した。

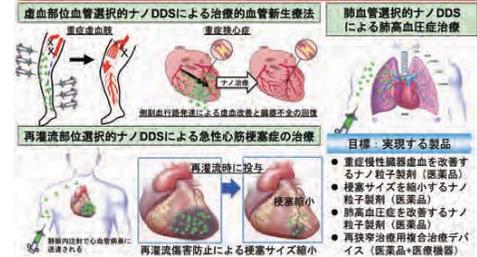
- ① ナノ医療デバイスの研究開発: ナノ粒子溶出ステント、脈波衝撃投与DDSカテーテルを用いた動脈硬化病変(再狭窄ならびに不安定化プラーク)の治療法を開発した。
- ② ナノ粒子製剤の研究開発: 内皮細胞選択的ナノDDS技術による血管新生制御(重症虚血肢・心に対する治療的血管新生etc)、再灌流部位選択的ナノDDSによる急性心筋梗塞の治療、単球選択的ナノDDS技術による動脈硬化性病変(治療法)を開発した。本研究を発展させ、重症虚血肢に対する臨床試験(第I/IIa相)を2012年7月に開始した。2013-2015年度にかけ



て重症虚血心(急性心筋梗塞症)や難治性肺疾患(肺高血圧症、肺線維症、COPDなど)に対する複数の試験を予定している。



革新的ナノ医療の実用化と臨床試験 @九州大学 (安倍総理大臣ご視察5月19日)



成果の実用化・産業化への貢献

1. 神経情報型治療システム

- ① 脊髄損傷(脊損)患者の血圧安定化システム開発: 脊損患者のQOLの改善や延命に繋がり、その社会的影響は極めて大きい。世界のどこにも存在しない全く新たな治療機器システムの開発は我が国の医療機器産業の育成に直結するとともに、自律神経系にインテリジェントに介入する医療の実現化する世界最先端のシステムであり、今後の医療の新たな展開に大きく貢献する。
- ② 術中の血圧安定化システムによる慢性心不全の予後改善が報告された。機器治療に対する期待が高まっている。超ICDは既存機器の性能を圧倒的に凌駕するため、大きな市場獲得が期待される。我が国の医療機器産業の活性化に大きな波及効果が期待される。

3. 代謝情報型治療システム開発

超低電力無痛性埋込み型除細動システム: 高齢人口の増加にともない、慢性心不全が激増している。しかしながら慢性心不全の予後は不良であり、新たな治療法の開発は急務である。近年、植込み型除細動装置(ICD)や心室再同期療法装置(CRT)による慢性心不全の予後改善が報告された。機器治療に対する期待が高まっている。超ICDは既存機器の性能を圧倒的に凌駕するため、大きな市場獲得が期待される。我が国の医療機器産業の活性化に大きな波及効果が期待される。

3. 代謝情報型治療システム

ナノDDS技術の開発を基盤として日本発世界標準のナノ医療を創生するものであり、実用化はQOL改善、健康寿命の延長、生命予後改善、医療費の適正化をもたらす、その意義は大きい。重症虚血肢に対する臨床試験(第I/IIa相)を2012年7月に開始した。2013-2015年度にかけ重症虚血心(急性心筋梗塞症)や難治性肺疾患(肺高血圧症、肺線維症、COPDなど)に対する複数の試験を予定している。