

迷走神経刺激による心不全治療の最適化

実施予定期間：平成 22 年度～平成 26 年度
総括責任者：有川 節夫（九州大学 総長）
研究代表者：砂川 賢二（九州大学大学院医学研究院循環器内科 教授）

I. 概要

植込み型除細動装置（ICD）は、慢性心不全の予後を改善するが、現行 ICD は心不全の進行や心室細動の予防はできない。スーパー特区事業の中核事業として開発されている「電気情報型治療システム」では、現行 ICD の限界を克服する超 ICD の実用化を目指している。本提案は動物実験により、当該治療法の有効性と安全性を最適化し、超 ICD の実用化の加速を目指す。

1. 機関の現状

a. スーパー特区における取組内容について

本機関は「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特区（革新的な医療機器の開発）」に選定され、以下の取り組みを行っている。

(1) スーパー特区の目的・必要性・背景

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てきた。しかしながら、最先端医学でも克服しがたい疾患が多数あることも明確になってきた。21 世紀に入り申請者らは、生体情報制御系に工学的的手段（制御理論の駆使）を用いて介入することで、難治性疾患を治療する新たな治療戦略：情報型治療システムを創成してきた。人類最大の死因である循環器疾患は、その病態の本質に循環調節系の異常が深く関わっている。情報調節系に工学的に介入する新たな治療戦略は難治性の循環器疾患に劇的な治療効果を発揮する。とりわけ、自律神経活動を翻訳する脳を聴く技術、すべての心疾患の最終像である心不全に対して、人工脳（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脳を超える技術、失われた血管運動中枢機能を人工脳により再構築し血圧を制御する脳を創る技術の開発は世界に大きな衝撃を与えた。本特区では、わが国で開発された、情報型治療システムに関連する先進技術を結集し、スーパー特区の仕組みを最大限に活用して、革新的な治療システムを世界に先駆けて実用化し、難治性循環器疾患に苛まれている患者を救済することを目的とする。

(2) 研究計画：以下の 3 つ情報型治療システムの開発

(a) 神経情報型治療システム（人工脳による脊損患者および術中血圧安定化システム開発）：脊髄損傷患者の 70% は深刻な体位性低血圧に苛まれ、臥床を余儀なくされ QOL は著しく悪化すると共に、誤嚥などによる易感染性のため若年で死亡する。麻酔下の術中患者は脳幹部機能が低下するため、しばしば深刻な低血圧を起こし、安全な手術が妨げられる。当該システムは自律神経の緊張を負帰還システムにより制御し、血圧の安定化を図る。

(b) 電気情報型治療システム（次世代植込み型除細動システム開発）：次世代植込み型除細動装置（次世代 ICD）を開発し、実用化するにあたり、本提案はこの事業の加速を目指すものである。

(c) 代謝情報型治療システム（DDS、ナノ技術、血管内情報伝達系への薬理的介入による動脈硬化の予防）：血管内の

代謝情報に薬理的に介入することで、動脈硬化を予防する情報型治療システムの開発と、その臨床試験を目指す。

(3) 実用化の効果

特区により実用化が加速され、情報型治療システムの実用化が実現すれば、難治性疾患の克服につながり、国民や人類の福祉に直接資する。人類最大の死因である循環器疾患患者が対象になるため、莫大な市場規模があり、実用化の経済的効果は極めて大きい。さらに技術立国を目指す我が国にとって、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。

b. 機関の実施している革新的な医薬品等に関する研究開発の状況、国内外における位置付け

本提案は、上述の電気情報型治療システムに搭載する神経刺激による心不全治療機能の開発を加速することを旨とする。

(1) 電気情報型治療システム（超 ICD）開発の必要性・背景

高齢化社会を迎え循環器疾患の最終像である慢性心不全が世界規模で激増している（欧米患者：1200 万人、死亡 120 万人/年、日本患者：100 万人超）。慢性心不全の薬物治療の進歩は著しいが、5 年生存率は 50% に満たず、新たな治療法の開発は我が国のみならず世界の先進国において急務である。一方、植込み型除細動装置（ICD）は、致死的不整脈の有無に関わらず、低心機能患者の生命予後を劇的に改善することが知られている（MADIT-II, New Engl J Med 2002）。米国では FDA が慢性心不全の標準治療として ICD を承認している。しかしながら、現行 ICD は心不全の進展や心室細動を予防することができない。また、致死的不整脈が実際に発症した際には、その診断および除細動電力充電のために時間がかかり、装置が発火するまでの間に患者は循環虚脱により意識を消失する。そのため、高所の作業や運転を安心してすることができず、社会活動も極端に制限される。さらに、50% 近くが ICD による致死的不整脈の誤診により誤って発火し、大電流が意識下で突然流され、耐え難い苦痛に苛まれる。スーパー特区事業のコアプロジェクトとして開発されている超 ICD は、現行 ICD のこれらの限界を独自機能によりすべて克服し、より安全安心な治療手段を提供するものである。

(2) 超 ICD 開発を加速する神経刺激による治療の有効性と安全性の最適化

(a) 迷走神経刺激の有効性と安全性を最適化する刺激条件の確立：迷走神経刺激により心不全動物の予後を改善することはすでに報告されている。しかし、その有効性の最適化および安全性についての検討に関して検討することが、本研究の課題である。

(b) 迷走神経刺激条件の最適化研究による超 ICD 実用化の劇的な加速：心不全の進展を防ぎ、不整脈の発生を抑制する迷走神経刺激の有効性と安全性を最大にする刺激条件を確立するためには、多くの小動物および大動物で、実験を繰り返す必要がある。

(3)超 ICD 開発の国内外における位置付け

高齢化を迎え難治性心不全が急増するなかで、ICD (CRT-D) に対する大きな期待が寄せられている。しかしながら、現行 ICD には動作時の激しい痛み、意識消失が不可避であり、患者の QOL は劣悪である。また心不全そのものの進行を抑制する上流治療ではないため、原理的な問題を有しており、臨床の期待に充分に応えていない。

申請者が提案する超 ICD はこれらの現行 ICD の問題点を克服するものである。ICD 開発については競争の激しい分野であり、我が国としても本治療法開発の加速を行う必要がある。世界のいずれの開発でも提案者らの刺激条件を基本として模倣しており、本提案によって最適の刺激条件を求めることは我が国が超 ICD 開発において、世界のイニシアティブをとることができることを意味している。人類最大の死因である循環器疾患を対象とすることから、超 ICD には巨大な市場規模が想定されており、科学技術立国を目指す我が国において、その意味は極めて大きいと考える。

2.計画構想の内容

除細動の低電力化については有効性の最適化が行われてきたが、迷走神経刺激による心不全進行抑制については有効性や安全性の最適化は行われていない。本研究では有効性と安全性の双方を検討するためのデータを蓄積する。また研究を効率化するために小動物と大動物をともに用いて各々の利点を生かした研究計画を立てて研究を推進する。

a.有効性最適化に関する研究計画

目的に合致した動物モデルを用いて有効性の最適化をはかる。

b.安全性最適化および有害事象に関する研究計画

目的に合致した動物モデルを用いて安全性の最適化および有害事象に関する研究を行う。

3.実施期間終了時における具体的な目標

a.有効性に関する研究計画

心不全小動物モデルにおいて神経刺激によるデータを

蓄積する。さらに大動物心不全モデルにおいてこれを繰り返し、大動物においても同様の結果が得られるかどうか確認する。

b.安全性および有害事象に関する研究計画

正常および心不全モデル大動物において、神経刺激条件による有害事象発生のデータを蓄積する。

4.実施期間終了後の取組

有効性・安全性に関する網羅的なデータを蓄積することで、臨床応用に資するべき機器の合理的開発がはじめて可能となる。この結果は貴重な知識ベースとして、わが国より神経刺激による心不全治療を発信する原動力となるものと思われる。

5.期待される波及効果

神経刺激による心不全治療は複数の海外機器メーカーが開発を行っている。本研究の遂行によって、わが国の企業が優位に開発を推進することが出来、わが国の医療産業の育成に資することができる。また本研究は他の電気刺激装置にも応用可能である。同様の開発を行う他の研究機関でも同様の方法を用いることができる。

6.生命倫理・安全面への配慮について

本開発に必要な動物実験は、九州大学では九州大学動物実験審査委員会の承認を受け、国立循環器病センターでは厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針に従って実験動物委員会の承認を受け行う。

7.実施体制

本研究は、九州大学総長のリーダーシップの下で、九州大学医学研究院および国立循環器病研究センター研究所と共同して行う。

研究代表者：研究推進に責任を持つ。研究を推進するために、各研究機関（代表機関、参画機関）に対し、定期的に進捗確認のために進捗報告を求め、その結果を受けて進捗を管理し、計画調整や資源再配分を行う。

そのほか主な研究実施体制は下記の通りである

氏名	所属機関名・職名	当該構想における役割
有川 節夫	九州大学・総長	総括責任者
砂川 賢二	九州大学大学院医学研究院・教授	研究代表者、植え込み刺激装置の改良
廣岡 良隆	九州大学大学院医学研究院・教授	有効性最適化に関する研究統括
井手 友美	九州大学病院・講師	有効性に関する大動物での評価
戸高 浩司	九州大学病院・准教授	医療機器の有効性安全性評価の専門家
岸 拓弥	九州大学大学院医学研究院・講師	有効性に関する小動物での評価
杉町 勝	国立循環器病研究センター ・部長	安全性および有害事象評価に関する実験統括
稲垣 正司	国立循環器病研究センター ・室長	有害事象に関する大動物での評価
川田 徹	国立循環器病研究センター ・室長	安全性に関する大動物での評価
神谷 厚範	国立循環器病研究センター ・研究員	安全性に関する小動物での評価

8.各年度の計画と実績

a.平成 22 年度

(1)計画:小動物心不全モデルを作成し、既存の刺激装置による刺激実験を行う。安定した動物モデルとその植え込み手技の習熟を目標とした。

(2)実績:小動物心不全モデル作成技術を確立し、安定したモデルが作成できた。既存の刺激装置での刺激が可能となった。

b.平成 23 年度

(1)計画:大動物心不全モデルを作成し、安定した病態モデルとなるよう手技の確立を行う。

(2)実績:安定した小動物心不全モデルに対し、新規開発した刺激装置による刺激を行うことに成功し、治療効果を確認した。大動物心不全モデルを作成した。

c.平成 24 年度

(1)計画:小動物心不全における神経刺激条件を確定し、その効果について評価する。大動物心不全モデルを安定して作成できるよう習熟し、併せて神経刺激の手技を確立する。

(2)実績:小動物心不全モデルでの神経刺激条件を網羅的に検討し、最適な条件を決定した。大動物心不全モデルを安定して作成でき、神経刺激も可能となった。

d.平成 25 年度

(1)計画:小動物心不全における長期の迷走神経刺激に関する影響を解析する。大動物心不全モデルにおいても血行動態、心機能および組織学的解析を行う。

(2)実績:小動物心不全モデルでの最適な神経刺激条件にて血行動態・組織学的に検討し、有効性メカニズムの解析を行った。心機能に関する検討では、左室リモデリングのみならず、左室機能の改善も得られることが明らかとなり、組織学的検討では、心筋局所での抗炎症作用がその機序として重要であることが示された。

また、長期の迷走神経刺激による影響、特に安全性、有効性に関する実験を開始した。

e.平成 26 年度

(1)計画:前年度に引き続き、いくつかの条件の違いによる大動物・小動物の安全性、有効性を比較検討し、最終的な「最適な」刺激条件の最終決定を行う。迷走神経植え込み刺激機器について、さらに改良を加え、より小型化と省電力化を目指す。

また、大動物で迷走神経刺激による長期刺激が有効であるか、またラットで得られた刺激条件がイヌでも適切に当てはめられるかについて、血行動態(心機能、血圧など)、病理学的(心筋肥大、繊維化)、さらに血液中尿中のマーカー(カテコラミン、各種サイトカイン、BNP)組織学的解析を行うことで、有効性の確立を行う。

9.年次計画

取組内容	1年度目	2年度目	3年度目	4年度目	5年度目	実施期間 終了後
有効性最適化に関する研究 (代表機関:九州大学)		小動物への刺激とその検討				----->
				大動物心不全に関する指標検討		
安全性最適化および有害事象に関する研究 (参画機関:国立循環器病研究センター)		↑ 協調 ↓				----->
	大動物心不全モデル確立		心不全モデル大動物での有害事象			
			正常大動物での有害事象			
			正常大動物での組織評価			