

医工連携が切り拓く胎児外科の未来 — 脊髄髄膜瘤胎児手術から再生誘導医療へ —



医療と技術

渡 邊 美 穂*

Advancing Fetal Therapy: From Fetal Myelomeningocele Repair to Regenerative Medicine

Key Words: Fetal therapy Myelomeningocele Tissue engineering Medical-Engineering Integration

はじめに

外科手術は、かつては大きく切開する開腹・開胸手術が中心でしたが、腹腔鏡・胸腔鏡手術、さらにロボット支援手術へと発展してきました。治療効果を保ちながら患者さんの負担を減らすことは、現在の外科医療におけるスタンダードとなっています。

胎児手術でも同様により小さな侵襲で胎児を治療する方法が求められています。その実現には、外科手技の工夫だけでなく、再生医療、生体材料、機械工学、ロボット工学など、さまざまな分野との連携が欠かせません。

私は小児外科医として、新生児外科や胎児外科の診療・研究に携わってきました。米国フィラデルフィア小児病院では胎児再生医療や幹細胞を用いた研究を行い、京都大学再生医科学研究所では再生医療と生体材料について学びました。その後、シンシナティ小児病院で小児外科・胎児外科の臨床研修を行いました。現在は大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科学にて、胎児外科の国内での普及と、より低侵襲な次世代胎児治療の開発に取り組んでいます。

本稿では、脊髄髄膜瘤の胎児治療を例に、臨床上の課題からどのように医工連携による技術開発が始まり、再生誘導医療や低侵襲治療へと発展してきたのかをご紹介します。

脊髄髄膜瘤と胎児手術

脊髄髄膜瘤は、開放性二分脊椎の中で最も重症な先天性奇形です。通常、胎児の発生初期には神経管が閉鎖し、脳や脊髄は背骨の中に収まります。しかし、開放性二分脊椎では神経管が正常に閉鎖しないため、本来は背骨の中にあるはずの脊髄神経が体外へ露出した状態で出生します。

露出した脊髄神経は皮膚による保護を受けられず、妊娠中から羊水への暴露や機械的刺激を受け続けます。その結果、病変部より下位の神経機能が徐々に障害され、下肢の運動・感覚障害、膀胱直腸障害、キアリⅡ型奇形、水頭症などを生じます。これらの障害は出生後も生涯にわたり患者さんの生活に大きな影響を及ぼします。

従来は出生後に髄膜瘤を閉鎖する手術が行われてきました。この手術は髄膜炎を防ぐために重要ですが、出生時点ですでに生じている神経障害を改善することは困難です。

一方、胎児早期では、脊髄髄膜瘤があっても神経機能が比較的保たれていることが分かってきました。神経管の閉鎖不全に加え、その後、露出した神経が羊水や物理的刺激にさらされることで、妊娠中に二次的な神経障害が進行するという「Two-hit hypothesis」が提唱されています。

この考え方をもとに、神経障害が進行する前に胎児期に病変を閉鎖し、脊髄を保護しようとするのが脊髄髄膜瘤胎児手術です。

米国では、羊胎仔モデルを用いた研究を経て臨床応用が進められました。2011年に報告された前向きランダム化比較試験であるMOMS trialでは、妊娠中期に胎児髄膜瘤閉鎖術を行うことで、後脳ヘルニアの改善、水頭症に対するシャント手術の減少、運動機能の改善が示されました。

その一方で、現在標準治療となっている胎児手術



* Miho WATANABE

筑波大学大学院 人間総合科学科博士課程
2015年卒業

現在、大阪大学大学院 医学系研究科 外科学講座 小児成育外科 教授

医学博士、医療倫理修士、専門 新生児外科、胎児外科、小児直腸肛門、小児肺疾患など

TEL : 06-6879-3753

FAX : 06-6879-3759

E-mail: watanabe@pedisurg.med.osaka-u.ac.jp

は、母体を開腹し、子宮を切開して胎児の背部を手術する大きな治療です。母体への負担に加え、早産や前期破水などのリスクがあることから、より低侵襲な方法が求められています。

日本への胎児手術の導入

私が胎児手術に強く関心を持ったのは、米国留学中に、胎児手術を受けた脊髄髄膜瘤の赤ちゃんが元気に足を動かしている姿を見たことがきっかけでした。胎児期の治療によって、その後の運動機能に新たな可能性が生まれることに大きな衝撃を受け、日本でもこの治療を実施したいと考えるようになりました。

同じ留学先で胎児治療を学んでいた大阪大学産婦人科の遠藤誠之先生とともに、国内導入に向けた準備を進めました。胎児手術には、産婦人科、小児外科、脳神経外科、麻酔科、新生児科、看護師など、多診療科・多職種による連携が欠かせません。また、手術だけでなく、出生後から成長後までを見据えた長期的な診療体制も必要です。

海外施設での研修、倫理審査、AMED研究、手術シミュレーション、診療体制の整備を重ね、国立成育医療研究センターと協力して国内で10例の早期安全性試験を実施しました。現在は先進医療として、さらに10例の胎児手術を進めています。今後も安全性と有効性を丁寧に検証しながら、国内の標準的な治療選択肢となることを目指しています。

「縫って閉じる」以外の方法を考える

胎児髄膜瘤閉鎖術は、神経機能を守る可能性のある治療ですが、すべての神経障害を防げるわけではありません。より多くの神経機能を残すためには、神経障害が進行する前の、さらに早い時期に脊髄を保護する必要があると考えました。

しかし、妊娠早期の胎児は非常に小さく、皮膚も薄く脆弱です。そのため、通常の外科手術のように組織を縫合して閉鎖することは容易ではありません。

そこで大学院時代より、手術で皮膚を縫って閉じるのではなく、再生医療の技術を用いて脊髄の上に新しい組織を形成し、神経を保護するという研究を始めました。

細胞、スキャフォールド、成長因子などを組み合わせ、脊髄髄膜瘤の表面に羊水を通さない組織、す

なわち生物学的なWater-tight closureをつくることを目標としました。

一方で、研究を始めた当時は、羊水中の胎児に対して再生医療が有効であることを示すデータはほとんどありませんでした。胎児は羊水中にあり、成人の創傷治癒とは大きく異なる環境に置かれています。まずは、胎児自身の組織に再生する力があり、それを生体材料によって誘導できるかを確かめる必要がありました。

ゼラチンスキャフォールドによる再生誘導

最初に用いたのは、生体吸収性のゼラチンスキャフォールドと塩基性線維芽細胞増殖因子であるbFGFを組み合わせた方法です。

スキャフォールドは、細胞が移動し、増殖し、新しい組織を形成するための足場です。ゼラチンは生体適合性が高く、体内で分解される性質を持っています。また、bFGFを保持しながら徐々に放出することができ、周囲の組織再生を促す材料として利用できます。

胎仔ラットおよび羊胎仔の脊髄髄膜瘤モデルを用いて、病変部をゼラチンシートとゼラチンスポンジで覆い、bFGFを加えました。その結果、欠損部の周囲から胎児自身の細胞や組織がスキャフォールド内に入り込み、病変全体が新しい組織で被覆されることを確認できました。脊髄組織の温存や後脳ヘルニアの改善も認められ、羊水中にいる胎児に対しても、再生誘導が可能であることが示されました。

一方で、課題も明らかになりました。ゼラチンスキャフォールドでは、周囲から細胞が移動し、新しい組織が成熟するまでに一定の時間が必要です。その間に露出した脊髄は羊水にさらされるため、神経障害の進行を十分に抑えられない可能性があります。

再生が可能であることは示されましたが、神経保護の観点からは、より早期に欠損部を被覆する方法が求められました。

細胞スフェロイドを「生きた材料」として使う

次に着目したのが、細胞スフェロイドです。

細胞スフェロイドとは、多数の細胞が球状に集まった細胞塊です。平面的に培養された細胞とは異なり、細胞同士が立体的に接触し、細胞外基質を作りながら一つの組織に近い構造を形成します。オルガ

ノイド研究や3Dバイオプリンティングの分野では、複数の細胞スフェロイドを接触させると、短時間で互いに融合し、より大きな組織を形成することが知られています。

この性質を利用し、細胞スフェロイドそのものを「生きた材料」として脊髄髄膜瘤の欠損部に配置すれば、周囲から細胞が入り込むのを待たず、早い段階で組織による被覆を形成できるのではないかと考えました。

胎仔ラットおよび羊胎仔モデルを用いた実験では、スフェロイドを病変部へ投与し、その上をゼラチンシートで固定しました。投与されたスフェロイドは互いに癒合しながら病変部に残存し、その周囲には胎児自身の組織が進展しました。

その結果、スキヤフォールドのみを用いた方法よりも早期に欠損部が被覆され、脊髄組織も比較的良好に温存されていました。

再生材料を胎児へ届けるための技術

再生誘導によって髄膜瘤を被覆できる可能性が見えてくると、次の課題は、それをどのように胎児へ届けるかという点に移ります。胎児の病変部まで少ない侵襲で安全かつ正確に運び、適切な位置に固定することが必要となります。

現在、私たちは工学系研究者と連携し、胎児鏡を通して使用できるデリバリーシステムの開発を進めています。

その一つが、細胞スフェロイドを病変部へ注入するための細径カテーテルです。そのため、スフェロイドを傷つけずに通過させる内径、チューブの材質、注入速度などを検討する必要があります。

また、胎児の皮膚上に材料を保持するための吸着型固定デバイスも開発しています。胎児は羊水中に浮かび、呼吸様運動や体動もあるため、成人の皮膚に貼付するデバイスと同じ考え方は使えません。羊水中で使用でき、胎児皮膚を傷つけず、一定期間安定して固定できる構造が必要です。吸盤構造、固定用の微細なアンカー、細胞注入口、再生材料を保持する空間などを組み合わせ、限られた大きさの中で複数の機能を持たせることを検討しています。

さらに、胎児鏡の細いポートを通過させるためには、デバイスを小さく折りたたみ、子宮内に入った後に展開させる機構も必要です。操作性だけでなく、

母体・子宮・胎児に対する安全性、滅菌、材料の生体適合性など、多くの条件を同時に満たさなければなりません。

こうした課題は、臨床医だけでは解決できません。材料工学、機械工学、精密加工、流体工学など、それぞれの専門家と意見を交わしながら、試作と改良を繰り返しています。

胎児鏡手術とロボット支援手術

現在診療で行っている胎児髄膜瘤閉鎖術では、母体を開腹し、子宮を約8 cm切開して胎児を手術します。この方法は確実に病変を閉鎖できる一方で、母体と子宮への侵襲が大きいことが課題です。

現在世界では、細径のポートを子宮内へ挿入して行う胎児鏡下手術も進められています。ただし、胎児鏡手術には、視野が限られる、器具の可動域が小さい、羊水中で細かな縫合を行う必要があるなど、特有の難しさがあります。

この問題を補う方法として、ロボット支援手術の応用も検討しています。子宮壁に加わる力、ポートの配置、器具の太さ、胎児との距離、羊水中での視認性などを一つずつ評価し、胎児手術に適した使用方法を検討しています。

将来的には、ロボットを用いて従来の縫合手術を低侵襲化するだけでなく、再生材料を正確に配置するための操作支援に応用できる可能性もあります。

医工連携によって見えてくるもの

小児医療の現場には、「もう少し小さな器具があれば」「もう少し先端が繊細なら」といった課題が数多くあります。一方、工学分野には、その課題を解決できる技術やアイデアが存在します。

医工連携は、医師が持つ臨床ニーズと、工学研究者が持つ技術シーズを結び付けることで、新しい治療を生み出す取り組みです。試作と改良を繰り返しながら、一つずつ課題を解決していくプロセスそのものが、医工連携の醍醐味だと感じています。

おわりに

私たちが目指しているのは、胎児に対してより早い時期に、より低侵襲に神経を保護できる治療です。その実現には、再生医療、生体材料、デバイス開発、ロボット技術など、さまざまな技術を融合させるこ

とが欠かせません。

まだ研究開発の途中ではありますが、臨床で生まれた疑問を工学の力で解決し、新しい治療へとつなげていくことが医工連携の大きな魅力だと考えてい

ます。今後も異分野との連携を大切にしながら、患者さんに還元できる医療の実現を目指して研究を続けていきたいと考えています。

