

大阪医科大学

平成28年 秋季学術講演会

プログラム 講演内容抄録

日 時 平成28年11月9日(水)

< 16:00 ~ 17:30 >

場 所 大阪医科大学 臨床第一講堂

————— 当番教室 —————

皮 膚 科 学 教 室

口 腔 外 科 学 教 室

大阪医科大学医学会

高槻市大学町2番7号・大阪医科大学(大阪医大サービス内)

電 話 072(683)1221番

プログラム

1. 開 会 の 辞
1. 会 長 挨 拶
1. 特 別 講 演

特 別 講 演

医学・医療と環境 ～電気分解の医療応用～

〈16:10～16:50〉

大阪医科大学医学教育センター・微生物学教室

専門教授 中 野 隆 史

クラス4 新規医療材料開発への挑戦

～リアル・ガウディ計画～ 〈16:50～17:30〉

大阪医科大学医学部医学科胸部外科学教室

専門教授 根 本 慎太郎

医学・医療と環境 ～電気分解の医療応用～

大阪医科大学医学教育センター・微生物学教室
専門教授 中 野 隆 史

病原微生物が起こす病気＝感染症に対し、先達たちは病原微生物の撲滅を究極の目標として努力を重ねてきたが、ヒトの感染症で根絶されたのは現時点では痘瘡（天然痘）ただ1つである。新興・再興感染症や多剤耐性菌による感染症がますます問題となっている昨今、病原微生物をすべて撲滅するという考え方ではなく、むしろ微生物と「うまくつきあう」という、感染制御 infection control に基づいたアプローチが必要である。感染制御の実施には、消毒薬を適切に用いることが必須である。従来、医療現場ではグルタラル（グルタルアルデヒド）を代表とする高水準消毒薬が汎用されていた。しかしグルタラルは細胞毒性・変異原性や環境負荷等の理由でその使用が事実上制限されている。そのため、消毒効果を維持しながら毒性が低い代替物質の開発が急務である。われわれは電気分解（電解）によって生成される電解水の消毒効果に着目し、その効果と限界を明らかにすることで医療応用に必要なエビデンスを確立する目的で研究を進めている。またその研究の過程で、電解による有機物の分解作用に着目し、医療廃液に含まれる医薬品を分解し不活化できるのではないかとこの着想を得た。医薬品は微量でも生理活性を持つため、医療廃液を放流することはヒトや生態系への影響が大きい。そこでわれわれは電解を応用した医薬品含有医療廃液の適切な処理法の開発についても研究を進めている。今回はこれらの成果を紹介したい。

1. 電解水の消毒効果

食塩水等を電気分解して得られた水＝電解水に消毒効果があることは古くから知られており、1990年代、食塩水を有隔膜電解槽で電解して得られる強酸性水、とくに比較的遊離塩素濃度が高い（50 ppm程度）強酸性水を臨床応用するための研究が進められた。このような強酸性水は十分な消毒効果を示したが、金属腐食性が問題となっていた。われわれは原水である食塩水の濃度を下げ、遊離塩素濃度を5 ppm程度にしても適当な条件下であれば十分な消毒効果があることを示した（H. Kiura et al., 2002）。

通常の水道水にも微量の塩化物イオンが含まれているため、水道水を電解することで殺菌効果を持った水が得られる可能性がある。この着想をもととし、水道水電解によつ

て一般細菌のみならず、有芽胞菌をも殺菌できることを明らかにした (N. Nakajima et al., 2004)。この成果は「洗剤の要らない洗濯機」の開発に応用された。

電解水が有機物によって容易に不活化されることは、環境負荷が少ないという長所ともなるが、消毒効果が安定しないという短所にもなる。そこで電解水を「消毒薬」として用いるのではなく、有機物との接触によって不活化された電解水を還流し再電解することで消毒力を回復させ、一定の条件下で消毒対象物に持続的に接触させる原理の「消毒機器」を開発することを考えた。その理論的裏付けとして、一旦不活化された電解水の消毒力が再電解により回復することを証明した (T. Nakano et al., 2015)。その成果は消化管内視鏡消毒機の改良に役立てられている。

2. 電解による医療廃液の不活化

医療廃液にはさまざまな医薬品が含まれている。とくに多くの抗癌薬は発癌性、催奇形性などを持ち、ヒトの健康や自然環境に影響を与える。われわれは主要な系統の抗癌薬が電解で不活化できることを示し (J. Hirose et al., 2005)、さらに医療現場で廃液を処理できる実用試作機を開発し、その性能を病院で発生した実廃液で検証した (T. Kobayashi et al., 2008)。また、ヒト尿に含まれる抗癌薬の不活化にもこの原理が応用できることを示した (T. Kobayashi et al., 2012)。一方、抗菌薬や抗ウイルス薬は対ヒト毒性は低い、自然界に放流すると環境微生物に耐性誘導を来す、あるいは自然耐性微生物の選択圧を高めるおそれがある。われわれは抗ウイルス薬 (T. Kobayashi et al., 2013)、そして抗菌薬を電解で不活化できることを示した (T. Nakano et al., 2013)。現在、医療廃液の現場レベルでの不活化処理の可能性について検討を進めている。

3. 展望とまとめ：医学・医療と環境

「人間の命は地球より重い」という言葉がある。医療はヒトの命を扱う分野であるので、環境問題について社会に多少の無理を強いてきた面はないだろうか。今回、高水準消毒薬や抗癌薬、抗菌薬、抗ウイルス薬などがもたらす環境負荷の問題に対して、高水準消毒薬代替物質・代替消毒法の開発とその評価、医療廃液の不活化法の開発などの取り組みを紹介することで、医療がもたらす環境負荷とその対策の方向性についてひとつの例を示したいと考えた。人命を救うことはわれわれ医療者にとって最優先の使命であることは疑いがなく、地球なくして人類が存在し得ないこともまた真実である。難しい命題であるが、これからも研究を進めていきたい。

クラス4 新規医療材料開発への挑戦

～リアル・ガウディ計画～

大阪医科大学医学部医学科胸部外科学教室

専門教授 根本 慎太郎

1. はじめに

先天性心疾患の外科治療は、「塞ぐ、広げる、新しい血流路を再建する」を手術材料の埋植によって達成しなければならない特殊性を有する。既存の合成および生体由来の心臓修復シート（パッチ）は遠隔期に劣化、変性、そして石灰化から退縮と非伸張性を来すため新しいものに交換する再手術をしばしば必要とする。特に小児では再手術がもたらす生命の危機および経済的負担が一生継続するため、再手術の回避は解決しなければならない喫緊の課題である。この達成のため、自己組織に置換され、かつ身体の成長に合わせて伸長可能な心臓修復材料が求められて来た。合成ポリマーや生体材料による細胞足場材に様々な幹細胞播種を組み合わせる“ティッシュ・エンジニアリングによる再生治療”アプローチが20年来試みられて来たが決定打は出て来ていない。実用化に至ったとしても施設限定の特殊高額治療であり普及は難しい。

そこで“世界中どこでも誰でも使える心臓修復シート”を独自の視点で新規開発、実用化を目指すべくリアル「ガウディ計画」を開始した。特許取得の関係上、本抄録には公開済みの内容のみとする。

2. リアル「ガウディ計画」の開始にあたって

近年の各省庁の政策による医工連携活動の誘導、開発・事業化促進、そしてPMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）審査期間の短縮化が達成されているにも関わらず、我が国の多くの革新的基礎研究が実用化される成功例は少数に留まっている。今までの多くの失敗が、工学従事者がニーズの反映を考慮せずに企業への技術移転を目的として迷路に入る場合、企業が製品コンセプトに市場ニーズを反映せず高付加価値にこだわり「規制が悪い」、「優れた製品は自然と売れる」と過信している場合、そして一個人の医師による「このアイディアを製品化すれば間違いなく売れる」（その医師以外は評価していない！）とのニッチまたは誤ったニーズを企業や工学従事者に妄信させた場合に起こりやすい。

薬事法ではペースメーカーや冠動脈ステント等と同じ“高度管理医療機器クラス4（患者への侵襲が高く、不具合が生じた場合、人の生命の危険に直結するおそれがあるもの）”に分類される新規心臓修復シートが世に出るためには、厚労省の薬事承認を得

るための PMDA の審査が必要である。またその申請には安全性と効能を担保するための GCP 遵守の臨床試験データを添付しなければならない。医療機器である製品は“医療機器製造業者”が QMS 省令基準で製造・品質管理で製造しなければならず、製品の承認や認証を受ける審査の申請は“医療製造販売業者（第一種）”が行う必要があり、更に安全・品質管理、出荷・上市、販売後の情報収集・分析・必要な対策を講じなければならない。

これらの難関を突破するためには必須のプレーヤーとして熱意のある“医療機器製造業者（多くは技術力を持つ中小企業）”と体力のある“医療製造販売業者（経験と人材の豊富な大企業）”の開発への参加と出口を意識した開発プロセス設定を当初に確保し、パートナーと団結し“呼び水”としての平成26年度経済産業省（現 AMED）「医工連携事業化推進事業」に応募し採択された。

3. 本開発事業の現況（小説とドラマの設定とは少々異なりますが・・・）

目標：非吸収素材と吸収素材を独自のシミュレーション技術とそれを実現する編み技術により全く新たな心臓修復パッチを製品化する。

実施コンソーシアム体制：事業管理機関を大阪医科大学とし、“医療製造販売業者”に帝人株式会社、“医療機器製造業者（取得予定）”に福井経編興業株式会社を配置した。プロジェクト体制を技術開発、知財、非臨床薬事安全、販売、品質保証の機動的チームに分割し、それぞれのコンソーシアム構成単位からメンバーを担当させ、定期的な全体会議により進捗の確認、計画の調整を行っている。

基本設計：生分解性ポリマー糸と非吸収性糸を独自のシミュレーション技術で成形した経編に血液漏出を抑える後加工を施した布であり、生体内埋植後に自己細胞の浸潤と置換を受け成長に伴う伸長が可能である。

市場調査：日本胸部外科学会の年間手術実績報告の精査と学会 Key Opinion Leader からの意見聴取からニーズと市場性の確認、市場規模の概算、投資回収計画を行った。現有する要素技術内での対応が可能であることを確認した。

設計：デザインインプットに基づく試作を重ね、各種物性評価とビーグル犬埋植モデルを使った生物学的評価による候補製品仕様を決定した。この段階で抽出された課題と製品特性を考慮して短期計画を見直した。加えて PMDA との面談と各種コンサルテーションを適宜活用し、医薬品医療機器法で要求される基準を満たすデータ取得が可能な開発ロードマップを作製した。請求項目の整理と障害特許調査を重ね特許取得願を行った。

検証：GLP 基準を満たす非臨床試験パラメーターのパッケージ（適宜外部委託）を検討、製品最適化の検討、および QMS 対応の製品製造体制確立への行程検討を行い

PMDA との開発前相談を開始した。GCP 基準対応下での臨床試験（治験）実施への検討も開始し、PMDA 治験相談に進む計画である。今後 3 年後に臨床試験の開始、4 年後の承認申請を目標としている。