

冷保存臓器の二次温阻血防止に関する製品開発の動向

虎井真司^{1) 2)}, 小林英司¹⁾

1) 東京慈恵会医科大学 腎臓再生医学講座, 2) 株式会社SCREENホールディングス

TOPICS

The global trend for development of organ protection device to reduce secondary warm ischemic injury

1) Department of Kidney Regenerative Medicine, Jikei University School of Medicine

2) SCREEN Holdings Co., Ltd.

Shinji Torai^{1), 2)}, Eiji Kobayashi¹⁾

〔Abstract〕 The issue of cold-stored donor kidneys falling into a secondary warm ischemic state during vascular anastomosis in the recipient body has been a longstanding problem since the beginning of organ transplantation therapy. The authors have successfully developed an organ protector that suppresses secondary warm ischemia in cold-stored kidneys by using insulating materials based on polymer chemistry and thermodynamics. In this review, we introduced the development process and the functions of the product, Organ Pocket, the world's first organ protector for kidney transplantation, which was successfully developed through the realization of medical-industrial collaboration.

〔要旨〕 冷保存されたドナー腎臓がレシピエント体内で血管吻合時に二次的温虚血状態に陥る課題については臓器移植治療が始まってからの長い間の問題であった。著者らは、高分子化学と熱力学を応用した断熱材料を用いることで冷保存された腎臓の二次温虚血を抑制する臓器保護具の開発に成功した。本稿では、医工連携の実現により世界で初めて開発に成功した腎臓移植用の臓器保護具である「オーガンポケット」の開発経緯と最終製品としての機能について紹介した。

はじめに

臓器移植の萌芽期より、レシピエント体内における血管吻合中の二次的温虚血障害が、ドナー臓器の術後機能に悪影響を与えることはよく知られてきた。1912年、「血管縫合および血管と臓器の移植に関する研究」でノーベル生理学・医学賞を受賞した Alexis Carrel が目指したことは、ドナー臓器の血管吻合を迅速に終え、できるだけ早く血液を再循環させることであった。取り出された移植用臓器は自己代謝による劣化を防ぐため冷保存

されているが、一旦体内にこの臓器が持ち込まれれば、血行再建が終了し血液の再循環が開始されるまで二次的温虚血状態に曝される。したがって移植外科医は血管吻合技術を磨き上げ、迅速に手術を行うことに注力してきた。レシピエント手術は、低侵襲化が図られ、鏡視下手術やロボット手術が臓器移植の世界でも注目されるようになってきた。それでも血管吻合は極めて時間を要するため前述の二次的温虚血障害をどのように低減するかが大きな課題であった。

先に小林らは、取り出した臓器の循環を保ちな



図1 遮熱効果を有する臓器保護シートの開発初期
 A. 日常的にある材料で考えたシート。内面はヒートテック®の布，外面はサララップ®で包んだ。B. 試作タイプ。内部をポリエチレン，外部をシリコンシートで作出。C. ブタ肝移植でのテスト。

から血管吻合を行う外科技術を他に先駆けて研究開発してきた^{1,2)}。SCREENホールディングス社は、2015年より新規開拓分野として医療機器事業を考え、国産の臓器還流・培養装置を研究開発してきた。さらに産学連携研究としてその周辺機器開発に取り組み始めていた。その研究成果として、世界初となる移植臓器の二次温虚血防止効果を有するオーガンポケットの開発に成功した。

本稿では、この製品開発中に経験した世界との競争の経過も踏まえ、産学連携から上市に成功したわが国発、世界初の移植用臓器保護医療機器‘オーガンポケット’(クラスI)を紹介する。

開発のきっかけ

2015年の開発当初は、二次温虚血を防ぐ目的で、遮熱効果を持った「臓器保護用シート」を考えたと(図1)。医療機器開発で多くのアカデミアは、材料や設計を最初に考え、新しいアイデアのテストが遅れがちになるが、われわれは当初日常目にする物品を用いて手作りで試行を繰り返した。同時に遮熱シート内を冷水で冷やす Active cooling

のテストも行っていた。

これらの臓器保護具は、会社戦略を踏まえ、知財申請を行いながら袋状に臓器を包む巾着型などを開発した。図2に特許に関わる資料をまとめた。最終的に2020年と2021年に摘出臓器の収容容器としての知財戦略を展開していった。

世界の競合

2018年1月の American Journal of Transplantation 誌に著者らが考えていた遮熱シートのなかでも能動的にシート内を冷やす方式の製品について、ブタ腎移植モデルを用いた非臨床試験の結果が報告された(図3)³⁾。アイデアはまさに時代の要求に合わせたロボット手術を想定したもので、臓器を包むシートの内面には冷エタノールが還流されるアクティブクーリング機能を持つものであった。

著者らは、当初このアイデアの具現化までは、学会発表や論文投稿をせずに製品化を考えていたが、世界の競争力に驚きを覚えた。そしてこの論文に対して Transplantation Direct 誌に Letter として、バック式でも臓器に冷保存液を流しながら長

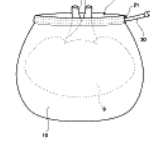
1. 「臓器保護用シート」 特許番号:6621381

概要: 可撓性を有する断熱層と、前記断熱層の2つの主面に面接着した2枚の防水層とを備える臓器保護用シート。



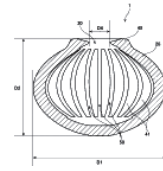
2. 「臓器収容袋および移植方法」 特許公開番号: 2020-44287

概要: 器を収容する臓器収容袋であって、臓器が通過可能な開口部と前記開口部を介して挿入された臓器を保持する袋状の断熱シートとを備え、前記断熱シートは、一对の防水層と、前記一对の防水層の間に位置する断熱層と、を有する、臓器収容袋。



3. 「臓器収容容器」 特許公開番号:2021-40938

概要: 臓器を収容する臓器収容容器であって、伸縮性を有し、開口を有する袋状の胸部を有し、無負荷状態において、前記開口の最大幅は、前記胸部の最大幅よりも小さく、前記開口は、前記開口の最大幅が前記胸部の最大幅よりも大きい状態まで伸張可能である、臓器収容容器



4. 「臓器収容容器」 特許公開番号:2021-126384

概要: 臓器を収容する臓器収容容器であって、臓器が通過可能な開口部と、前記開口部を介して挿入された臓器を保持する袋状の断熱シートとを備え、前記断熱シートは、内面に凹凸形状を有する、臓器収容容器。

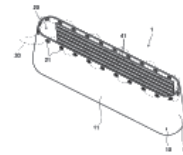
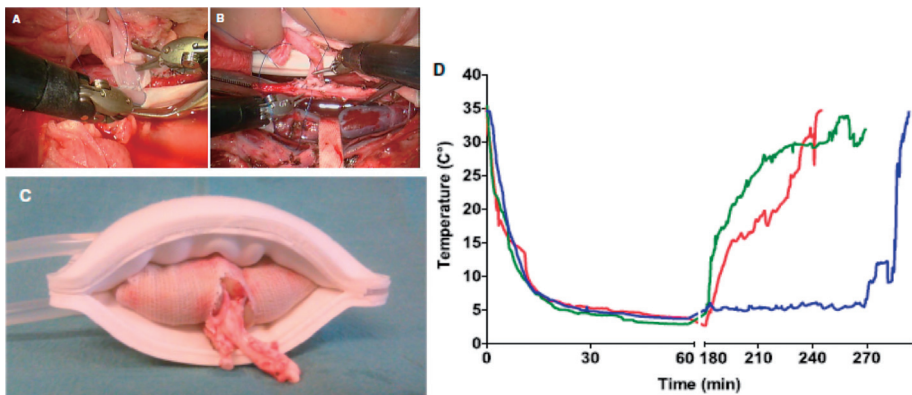


図2 遮熱効果を有する臓器保護シートの知財戦略

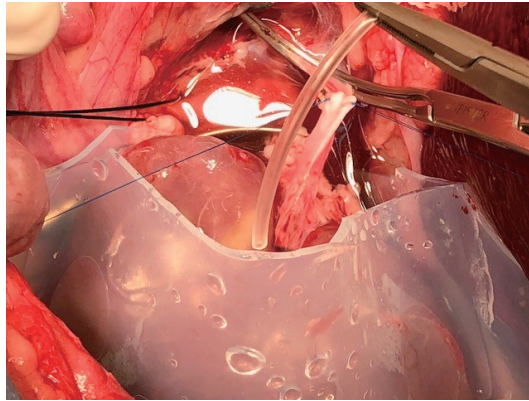
シリコンならびにエラストマーを用いた臓器保護具に関する特許戦略の一部を記載。保護シートに関する知財は特許登録されており、その他3つの特許出願は公開されている。



(R. P. H. Meier et al. AJT 2018)

図3 MEIERらによる腹腔内冷却システムに関する報告

ロボット補助腎臓移植における温虚血障害を抑制するために、エタノールを冷媒液として能動的に循環させることで臓器を冷却させるシステム。腎臓移植時の温度や病理解析、MRIによる血流確認を行った結果、システム適応例において従来法よりも血流再開後の腎機能保護の効果があることが示唆されることが示されている(参考文献3 Meier RPH et al. 2018より)。Adapted from Meier RPH et al. Intra-Abdominal Cooling System Limits Ischemia-Reperfusion Injury During Robot-Assisted Renal Transplantation. Am J Transplant 2018 ; 18 (1) : 53-62. 2017 (DOI : 10.1111/ajt.14399), Figs. 1, 2. Copyright© 2017 The Authors. Used under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International Public License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)



(Kobayashi E & Trai S. Transplant Direct 2019)

図4 医療用グレードのシリコンで作られた腎臓収容器。腹腔鏡下で移植腎の腎動静脈吻合を行うとき使用した写真。シリコン収容器の上方が開いているところよりチューブで冷保存液を滴下する(参考文献4 Kobayashi E, Torai S. 2019より)。Adapted from Kobayashi E, Torai S et al. Intra-abdominal Cooling System for the Transplanted Kidney. *Transplant Direct* 2019 ; 5 (4) : e438. DOI : 10.1097/TXD.0000000000000882 (Intra-abdominal Cooling System for the Transplanted Kidney : *Transplantation Direct* (lww.com) Fig. 1. Copyright © 2019 The Authors.

時間血管吻合ができるとするシリコン製の臓器固定器具を紹介した(図4)⁴⁾。その後、このグループからはさらに開腹手術時におけるデバイスの使用効果を示す論文が報告されている(図5)⁵⁾。

著者らはこの臓器固定器具の材質を臨床腎移植治療に応用可能とすべくブタ腎移植モデルを用いて研究開発を進めた(図6)⁶⁾。当初、臨床移植に用いるため、生体適合性と断熱機能を持ったシリコン材料を主原料とした臓器固定器具を開発した。開発品の効果を検証するため、30分の循環停止ドナー腎を用いたブタ腎臓移植モデルにおいて血管吻合中のドナー腎臓の表面温度と7日間生存時の生化学値を評価した。固定具を使用しない従来法と臓器固定器具を装着した例を比較した結果、血管吻合完了の30分後において約9℃の差があった(装着例; 21℃, 従来法; 30℃)。7日間の生存評価では、従来法で1例が1日目に primary non-function (PNF)で死亡してしまったのに対し、臓器固定器具装着例では7日後まで生存し、血清BUN, クレアチニンも正常値まで戻った。

驚くべきことに同様の取り組みをオーストラリ

アのKhanらも行っていたことが最近わかった⁷⁾。彼らも二次的温虚血障害を抑制するために臓器保護器具(Jacketと命名)をブタ腎臓に装着し、その断熱効果をEx-vivoにて検証を行っていた。Khanらは、3Dプリンターを用いてシリコン製とウレタン製の臓器固定器具を試作して試験を実施した。その結果、従来法と比較して30分後のドナー腎臓の温度を約13℃(従来法; 約25℃, 装着例; 約12℃)低く維持できていることが確認された。この結果は著者らが行った結果とも酷似するものであった。

世界初の移植臓器保護バックの製品化に向けて

シリコン材料は生体適合性が高いため多くの医療機器に応用されているが、硬度が高く伸縮率が低いいため臓器に損傷を与える危険性がある。そこで著者らは高い断熱性を維持したまま生体に適合し、臓器に損傷を与えることなく保護するために独自に材料としてエラストマー系ゲル材料を用い

2018 2019 2020 2021

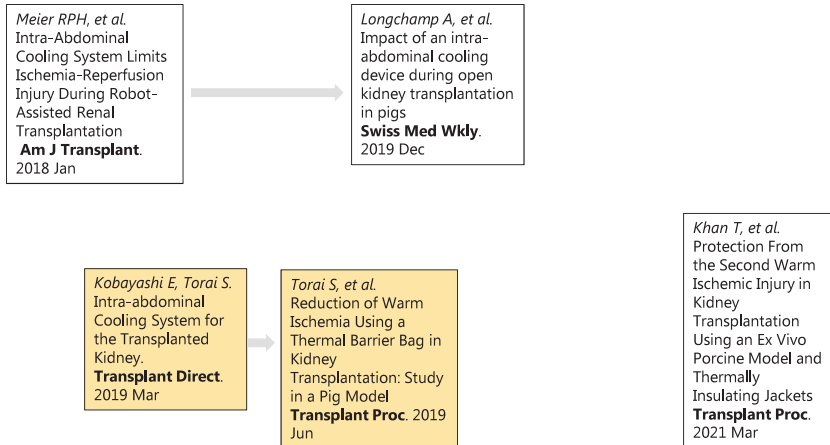
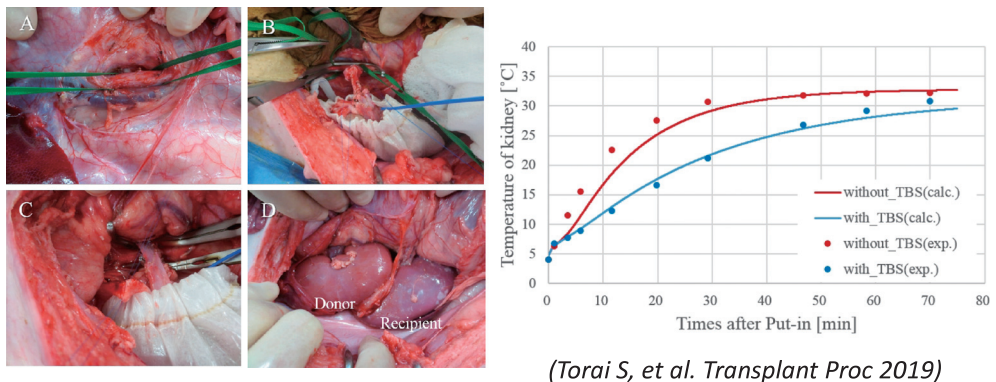


図5 血管吻合時の移植腎臓の2次温阻血を防止するデバイス開発
各国における血管吻合中の温虚血障害低減に向けた研究報告を時系列で記載。



(Torai S, et al. *Transplant Proc* 2019)

図6 血管吻合中の温虚血障害に対する臓器保護具の効果

ブタモデルにおいて、腎動脈遮断後30分経過したドナー腎臓を移植した際に、臓器保護具を適応した例としなかった例を比較したところ、術中の腎臓表面温度の上昇を抑制でき、予後については適応例において改善された(参考文献6 Torai S et al. 2019より)。Reprinted from *Transplant Proc* 2019; 51 (5). Torai S, et al, Reduction of Warm Ischemia Using a Thermal Barrier Bag in Kidney Transplantation: Study in a Pig Model, P.1442-1450 (DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.01.136.). Fig. 2, 4. Copyright © (2019), with permission from Elsevier.

た。硬度は人の腹腔内と同等の柔らかさで、可逆的な伸縮性を持たせることに成功した。さらに世界中のドナー腎へ対応するために各国のCTやMRIデータで腎臓のサイズに関する報告を調査し、成人の腎臓の平均サイズを算出し、大小2種類の商品名「オーガンポケット」を製品化した(図7)。

ブタ腎臓を用いて、新開発したオーガンポケッ

トが持つ断熱効果や腎機能の保護効果に以下の実験を行った。4°Cに冷却されたドナー腎を臓器保存液から取り出し、腹腔内を想定して37°Cに温調されたステンレスバットの上に静置した。ドナー腎の温度変化を測定するために、尿管から腎盂に向けて熱電対を挿入し、30分間37°C環境下にて加温を行った後、腎動脈へカニューレを挿入し、ドナーブタから採血した全血をチュービング

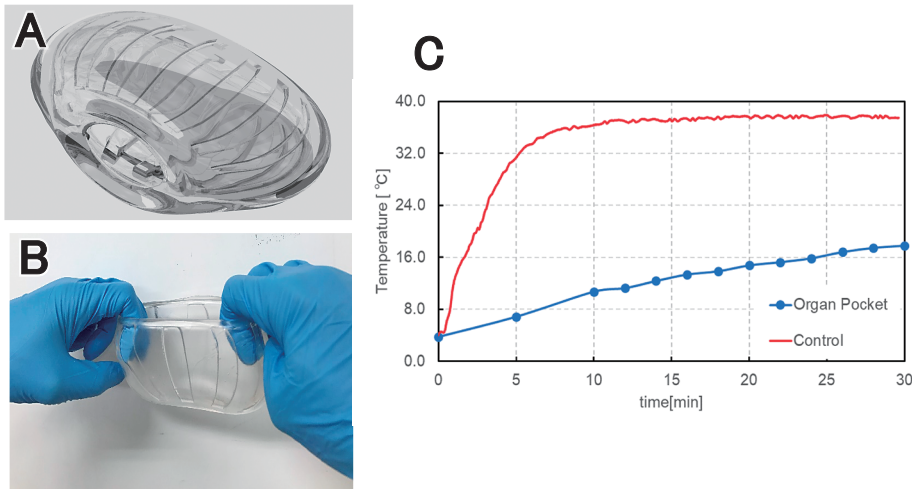


図7 世界初の臓器保護具‘Organ Pocket’と性能試験

A. 超軟質エラストマーを用いたオーガンポケットの概要図。透明かつ生体適合性を示した断熱材を主原料として、腎臓に適した形状に設計されたオーガンポケットの俯瞰図。B. オーガンポケットの使用時の様子。オーガンポケットは超軟質材料を用いているため、臓器を挿入する際にはわずかな力で口を開き着脱することができる。C. オーガンポケットを用いた際の血管吻合中の温度変化。オーガンポケットを適応した例と適応しなかった例のドナー腎臓の表面温度の測定結果。

ポンプで45分間循環灌流させ血中BUNとクレアチンを測定した。ドナー腎臓にオーガンポケットを装着した例(対象群)ならびに装着しない例(コントロール群)を比較した。温度測定の結果は、図7Cに示すように、対象群では30分後の腎臓中心部が16°Cであるのに対し、コントロール群ではわずか5分で37°Cに至った。血中BUNとクレアチニンにおいてもオーガンポケット使用群でBUN:最大7.0mg/L、クレアチニン:最大1.2mg/Lとコントロール群でBUN:最大8.0mg/L、クレアチニン:最大1.6mg/Lの差異が生じた。これらのことから、血管吻合中における腎臓の加温を抑制することで、血液再灌流後の機能保全効果があることがわかった。

終わりに

現在オーガンポケットは、医療機器申請に求められる基礎評価を完了し、広島大学病院消化器外科・移植外科(大段秀樹教授)にて臨床研究「腎移植レシピエント手術における遮熱バッグ(オーガンポケット)の安全性及び有効性に関する単施設非盲検非対照単群試験(First in human 試験)」が実

施されている。

謝辞

本稿で紹介した臓器保護具オーガンポケットの開発は、株式会社SCREENホールディングスにおける医療機器開発に向けた研究成果である。同社の倉内幹太氏をはじめとした開発メンバーに感謝申し上げる。また、著者の小林英司は、株式会社SCREENホールディングスの医療機器に関する社外技術アドバイザーであることを付記する。

文献

- 1) Kobayashi E. “In-Site” Perfusion Technique for Rinse Solution in Liver Transplantation. *Transplant Direct* 2017;3 (4):e141. doi: 10.1097/TXD.0000000000000656. eCollection 2017 Apr.
- 2) Kobayashi E, Yoshimoto S. Novel Triangular Tube for Ischemia-free Organ Transplantation. *Transplant Direct* 2019;5 (4):e435. doi: 10.1097/TXD.0000000000000874. eCollection 2019 Apr.
- 3) Meier RPH, Piller V, Hagen ME, Joliat C, Buchs JB, Nastasi A, Ruttimann R, Buchs NC, Moll S, Vallée JP, Lazeyras F, Morel P, Bühler L. Intra-Abdominal Cooling System Limits Ischemia-Reperfusion Injury During Robot-Assisted Renal Transplantation. *Am J Transplant* 2018;18(1):53-62. doi: 10.1111/ajt.14399. Epub 2017 Jul 24.

- 4) Kobayashi E, Torai S. Intra-abdominal Cooling System for the Transplanted Kidney. *Transplant Direct* 2019;5(4):e438. doi: 10.1097/TXD.0000000000000882. eCollection 2019 Apr.
- 5) Longchamp A, Meier RPH, Colucci N, Balaphas A, Orci LA, Nastasi A, Longchamp G, Moll S, Klauser A, Pascual M, Lazeyras F, Corpataux JM, Bühler L. Impact of an intra-abdominal cooling device during open kidney transplantation in pigs. *Swiss Med Wkly.* 2019;149:w20143. doi: 10.4414/smw.2019.20143. eCollection 2019 Dec 16.
- 6) Torai S, Yoshimoto S, Yoshioka M, Nadahara S, Kobayashi E. Reduction of Warm Ischemia Using a Thermal Barrier Bag in Kidney Transplantation: Study in a Pig Model. *Transplant Proc* 2019;51(5):1442-1450. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.01.136. Epub 2019 May 9.
- 7) Khan T, Kwarcinski J, Pang T, Hameed A, Boughton P, O'Grady G, Hawthorne WJ, Rogers NM, Wong G, Pleass HC. Protection From the Second Warm Ischemic Injury in Kidney Transplantation Using an Ex Vivo Porcine Model and Thermally Insulating Jackets. *Transplant Proc* 2021;53(2):750-754. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.01.037. Epub 2021 Feb 11.