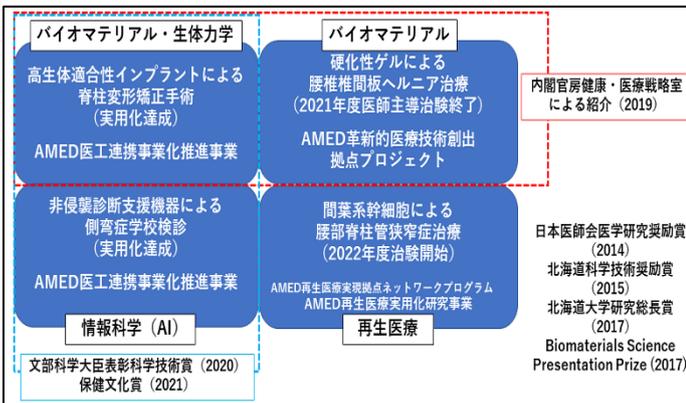
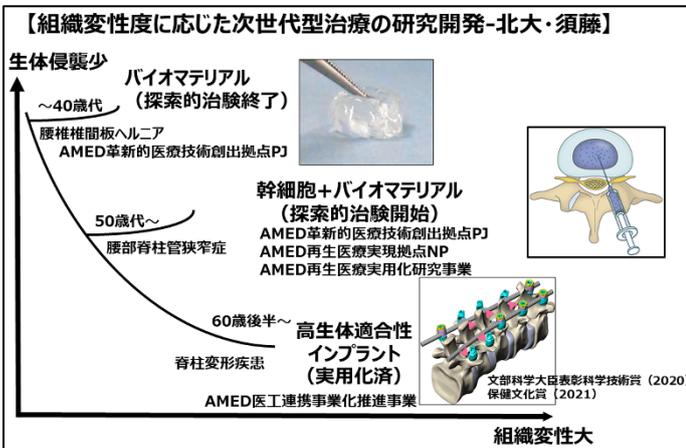


各研究開発に対するアウトリーチ（北海道大学 須藤英毅）

【研究開発の現状と展望】

整形外科分野のサブスペシャリティー領域である脊椎脊髄外科においては、脊椎固定術などの外科治療が広く普及しているが、術後隣接椎間障害などの機能障害が認知されており、次世代型の医療技術が期待されている。

これまでに、症例毎に個別化し低侵襲化を目的とする手術法や医療機器開発を行い、一方では、幹細胞生物学、分子生物学、生体材料学、生体力学などを組み合わせた分野横断的複合アプローチによる椎間板再生医療研究を実施してきた。研究代表者として10億円を超える競争的資金を獲得しながら、大学発起業を含めて複数の企業と共同研究を行うことで、世界最先端の医療機器や再生医療等製品の社会実装を目指している。



【臨床的研究】

I. 骨粗鬆症性椎体骨折に対する低侵襲手術法の開発

現在、わが国では骨粗鬆症患者が飛躍的に増加している。骨密度が著しく低下した椎体骨折例では従来の手術法では対応が困難な場合が多い。低侵襲化を企図して椎体形成や超高分子量ポリエチレンケーブルを複数組み合わせた後方単独脊柱再建術を開発し、その手術手技と臨床成績 (Sudo et al. Eur Spine J 2011, Spine J 2013) は現在でも引用されており、2020年には日本整形外科学会学術総会からの依頼により、シンポジストとして講演を行った。



II. 脊柱変形疾患に対する次世代型手術治療法の確立

整形外科分野で最も難易度の高い手術治療の一つである脊柱側弯症に対する手術法について、エビデンスを積み上げながら改良を行い、世界有数の臨床英文論文を発表してきた。「北海道大学病院の海外に提供できる医療」にも選定されて、国内外から見学者を受け入れている。

北大整形外科金田清志第4代教授が開発し、世界的に著名な Kaneda device を使用した胸腰椎前方法については優れた長期成績が明らかになっていたが (Sudo, Kaneda et al. J Bone Joint Surg 2013 他)、後方法については技術開発が遅れていた。特に、最重要手術手技の一つであるロッド曲げ形成は、術者の経験や勘に左右され、生じる notch により疲労強度も低下する。これらの課題に対し、時空的観点を取り入れた4D解剖学的矯正法を世界で初めて考案した (Sudo et al. Spine 2018, Sci Rep 2021)。



さらに、こうした次世代型手術戦略を容易に実現できる脊椎インプラント (Kokabu, Sudo, et al. J Orthop Res 2018, Yamada, Sudo et al. Spine 2020, Tachi, Sudo et al. Front Bioeng Biotech 2021) を AMED 医工連携事業化推進事業の支援により開発し、2019年から製品の実用化を開始した (国内外特許取得済)。手術時間が短縮し、手術難易度や合併症の低下にも繋がることで医療安全の向上に貢献している。

術者の知識・経験や勘に頼っていた手術手技 (暗黙知) を定量化することを目的に、医療技術と情報処理技術の異分野連携によりアルゴリズムを開発し、脊椎外科手術用医療機器のデザインから製造までを一貫して行っ

た世界初の事例であり、北大情報科学研究院金井理教授、東北大学金属材料研究所千葉晶彦教授とともに文部科学大臣表彰科学技術賞を受賞した。

この次世代型手術法は、整形外科分野のトップジャーナルである Journal of Bone and Joint Surgery においてエビデンスに基づいた手術手技のみを掲載するビデオジャーナル総説誌である JBJS Essential Surgical Techniques に Most Popular Article の一つとして掲載されている。

https://journals.lww.com/jbjses/fulltext/2022/03000/four_dimensional_anatomical_spinal_reconstruction.6.aspx

CVS Continuously Variable Simulation SPINAL SYSTEM は、**工直連携のアプローチにより開発された日本発の脊柱変性・変形矯正手術用インプラントです。**

- ◆高い生体適合性を考慮したロッド形状
 - ・腰部のシフト・シフトによる高負荷部削減と変性抑制向上
 - ・ロッド形状による変性抑制による変性抑制効果の向上
 - ・Hand-Freeによるロッド調整や固定装置のリスク軽減
- ◆4D FEA 手術支援システムを利用可能
 - ・4次元解析による変性抑制効果の予測と最適化
 - ・変性抑制効果の予測と最適化による変性抑制効果の向上
 - ・変性抑制効果の予測と最適化による変性抑制効果の向上
- ◆解剖学的脊柱再建を考慮したロッド形状

◆豊富なサイズバリエーション

◆ロッド連結が容易なサイドローディング

◆カーブタイプに適したロッドバリエーション(11種類)

◆シングルカーブ用 (9種類) ダブルカーブ用 (9種類)

【脊柱変形疾患に対する革新的医療機器の開発と実用化研究】

術前画像情報 + 過去に使用した医療機器データのIT処理とデータの活用 → シミュレーションによる手術法の確認と最適なインプラント形状の選択

3D湾曲ロッドのダイレクト製造と逆変態熱処理 (内部応力の均一化)

人工組織・臓器 低侵襲治療 イメージング

【高生体適合性医療機器】

4非侵襲評価 (IT処理) 現在、AIへ発展中

政府全体及び経済産業省における医療機器産業重点5分野のうち4分野に該当

AMED 工直連携事業化推進事業 (2016~2018)

令和2年度文部科学大臣表彰科学技術賞 (研究部門) 受賞

III. 3D 非対称性解析による革新的脊柱側弯症診断システムの開発

側弯症学校検診では、耳鼻科用オージオメータのような数値化される医療機器がなく、発見率の地域差等の課題があった。そこで、非侵襲・非接触により側弯角を自動解析できる世界初の側弯症診断支援アルゴリズムを開発した (国内特許取得済、PCT 出願済)。AMED 工直連携事業化推進事業の支援による医療機器開発と多施設臨床研究に繋げ、2019年にクラスII医療機器としての実用化を達成して、東京都などの多くの自治体で導入が進んでいる。AI追加搭載による精度の向上や着衣解析が可能なることも臨床試験を通して実証しており (Kokabu,

Sudo, et al. Spine J 2021, Ishikawa, Sudo, et al. J Clin Med 2023)、複数の新聞等に取り上げられた。本バージョンアップ製品は2025年の薬事承認を予定している。

以上の取り組みから、「側弯症学校検診の確実な実施に向けた啓蒙活動と側弯症を早期に発見し支援に繋げていく環境整備を幅広く実施することで、重症化を予防する先制医療等による小児保健衛生の向上に貢献している」との業績により、保健文化賞を受賞した。本賞は厚生労働大臣賞等も同時に受賞し、皇居内にて天皇皇后両陛下の拝謁を賜る大変栄誉ある賞とされる。

SCOLIOMAP®
脊柱側弯モニタ

推定側弯角を自動算出 (世界初)
3D スキャナによる非侵襲・非接触測定

特長

- 5秒以内に推定側弯角を算出
- X線被曝や感染症のリスクを排除
- 国の支援による製品開発 (日本医療研究開発機構:AMED、科学技術振興機構:JST)
- 臨床データに基づいた薬事承認

製品名 SCOLIOMAP®
クラスII承認医療機器 (管理医療機器)
承認番号: 30100BZX00133000
製造販売元: 株式会社コスミックエムイー

受賞および論文一覧

文部科学大臣表彰科学技術賞 (2020)
厚生労働大臣表彰保健文化賞 (2021)
North American Spine Society Best Paper Award (2021)
Sci Rep 2018, Sci Rep 2019, Spine J 2021

公益財団法人日本学校保健会推薦

【基礎的研究、橋渡し研究】
I. アポトーシス・細胞周期関連遺伝子をターゲットにした椎間板に対する組織変性制御機構の解明

脊柱変形・変性疾患や腰痛等のスポーツ障害の主要原因となる椎間板障害に対して多面的にアプローチする研究開発を行ってきた。特にアポトーシス誘導遺伝子 caspase 3 の発現をノックダウンすることで椎間板組織の変性抑制が可能であることを *in vivo* レベルにおいて世界で初めて証明し、米国整形外科基礎学会 (2011年脊椎部門 top score)、米国整形外科学会 (2011年招待発表) など国際学会においても高く評価された。Arthritis Rheum (Sudo et al. 2011) に発表した成果は、北海道大学中期目標期間評価に基づき、「医学研究科を代表する優れた研究業績」として論文が選定された。

II. 椎間板再生医療に向けた橋渡し研究

これまでの基礎的研究を背景とする椎間板細胞/組織の特殊性についての理解から、生体内の組織修復環境を最適化することで組織再生が可能であると考えるに至り、

生体吸収性硬化性ゲルを用いた椎間板自然再生誘導法の研究開発を臨床への橋渡し研究として実施した。

本研究開発は、国内製薬企業との共同研究として実施し、AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクト シーズ B の支援により非臨床 POC を確立し、その成果は Lancet 姉妹誌に掲載された (Tsujiimoto, Sudo, et al. EBioMedicine 2018、国内外特許取得済)。続くシーズ C の支援により First-in-Human 試験として探索的医師主導治験を実施した (Yamada, Sudo, et al. Nature Communications 2025)。内閣官房 健康・医療戦略室による紹介を受けた本研究開発は、2026 年度開始予定の検証的治験を二重盲検下多施設共同無作為化並行群間比較臨床試験として予定している。

I. 臨床研究・治験への移行等

4. 椎間板再生治療における組織修復材の開発 (革新的医療技術創出拠点プロジェクト)

(1) 概要
2018年9月に治験計画書を提出し、20~49歳の腰椎椎間板ヘルニア患者のうち、1椎間(1か所の椎間板)のみにヘルニアがあり、痛みが強く手術が必要と診断された患者を対象として、腰椎椎間板ヘルニア摘出術後にアルギン酸ゲルを埋植する医師主導治験を開始した。2018年度末までに当初計画通りの10症例登録し、順調に進捗している。

(2) 今後の予定
2019年度は2018年度に引き続き治験を実施する。探索的治験後には企業にライセンスアウトし、検証的企業治験へ移行する。組織修復効果が明らかになれば腰椎椎間板ヘルニアに対する世界的な標準術式になることが期待される。

平成30年度医療分野研究開発の主な成果 平成31年4月26日
内閣官房 健康・医療戦略室 から抜粋

また、中高齢者の組織変性進行例に対してはバイオマテリアル単独では限界があると考え、幹細胞を併用した細胞治療法の確立を目指している。これまでに明らかにした幹細胞と椎間板細胞の相互作用による組織再生メカニズムと治療コンセプトの確認作業を主体とした基礎研究の成果 (Ukeba, Sudo, et al. EBioMedicine 2020) は、国内複数企業との橋渡し研究へと発展している。

AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクト preB と再生医療実現拠点ネットワークプログラムの支援により、超高純度な骨髄由来間葉系幹細胞 (GCTP 製造) と硬化性ゲル (QMS 製造) の融合研究領域における再生医療等製品としての品質と安全性が確認されている (Ukeba, Sudo, et al. EBioMedicine 2022)。AMED から「極めて優れている」と事後評価され、さらに AMED 再生医療等実用化研究事業に採択されたことで、2022 年 4 月から探索的医師主導治験を実施している。

さらに、こうした臨床試験により明らかになった新たな課題を解決するため、基礎的な研究に立ち戻って作用機序の解明等を行うことを目的としたリバース・トランスレーショナルリサーチも開始している (基盤研究 A2024-2027)。

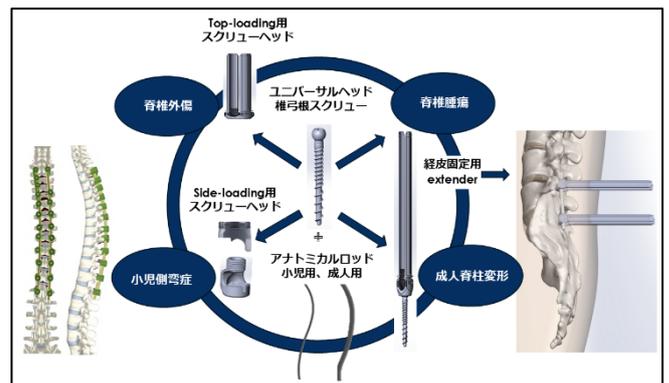
【大学発スタートアップ企業の設立】

複数の特許技術を基盤とする北大発ディープテックスタートアップ企業を 2023 年に設立した。患者負担を軽減し、治療成績の向上に資する革新的医療機器や再生医療等製品を開発することを目指している。

AMED 医工連携イノベーション推進事業 (ベンチャー育成) に採択されたことで、第一種医療機器製造販売業許可を取得するなどの事業化が加速した。ベンチャーキャピタルや銀行からの第一次資金調達完了し、薬事承認を得た品目から販売を開始している。

製品化第一号の脊椎固定術用インプラントについては 2025 年 7 月 1 日付で保険収載された。小児から高齢者まで使用できる多彩なアナトミカルロッドと、開創あるいは経皮のいずれのアプローチにも対応可能なユニバーサルヘッドデザインを有する椎弓根スクリューにより構成される世界初の脊椎固定術用医療機器を目指しており、脊柱に精密な 3 次元形状を与えることで患者負担が軽減し、低侵襲化及び安全性が向上するとともに、ロッドの機械的強度が向上することで再手術率が激減することが期待される。また、外傷や腫瘍など小児から高齢者の幅広い脊椎疾患に対して本品により対応できるため、医師にとっては手術手技の統一化が図られ、医療機関は在庫管理が極めて容易になる。

さらに、国産医療機器として欧米メーカーよりも納入価を安く設定することが可能となったことで病院経営上の利点も大きく、既に北大病院などへの販売が開始されている。



【研究成果に対する受賞】

学内では北海道大学研究総長賞を受賞し、国内外では北海道科学技術奨励賞、日本バイオマテリアル学会ハイライト講演賞、日本医師会医学研究奨励賞、文部科学大臣表彰科学技術賞、保健文化賞、John Moe Award (Scoliosis Research Society)、Biomaterials Science Presentation Prize (Royal Society of Chemistry) 等を受賞した。

また、指導した大学院生が Orthopaedic Research Society Force & Motion Foundation/ORS Young Scientist Travel Grant (2017)、ORS/OREF Travel Grant in Orthopaedic Research Translation (2 名: 2018)、North American Spine Society Best Paper Award (2021)、Resident/Fellow Research Award (2021) を受賞し、国内においては、日本整形外科学会最優秀口演賞 (2023)、日本整形外科学会基礎学術集会最優秀演題賞 (2022)、日本脊椎脊髄病学会奨励賞 (2 名: 2020, 2022)、日本軟骨代謝学会賞 (2 名: 2020, 2021) 等を受賞している。

(2018 年 11 月初版、2025 年 8 月第 8 版作成)