

令和元年5月27日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01375

研究課題名(和文) 生体組織・電子・機械工学系を融合した生体融合化新世代人工心臓システムの開発研究

研究課題名(英文) Development of a next generation electro-mechanical artificial heart system integrating tissue engineering technology

研究代表者

岡本 英治 (Okamoto, Eiji)

東海大学・札幌教養教育センター・教授

研究者番号：30240633

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：大動脈と大動脈弁を構成要素として使用し、自然心臓と補助人工心臓を直列に接続する新しい補助循環方式の軸流型補助人工心臓と、強い剛性と電気伝導性を示す唯一の人工細胞外マトリックスであるチタンメッシュの人工心臓システムへの応用に関する研究を行った。その結果、左心室内にモータ、大動脈弁位置にインペラを設置する後部インペラ設置式軸流型血液ポンプを開発すると同時に、チタンメッシュを用いた組織誘導電極を装着する人工心臓用経皮的情報通信システムの開発を行い良好な結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、生体と機械・電子回路を融合する新しい人工心臓のコンセプトを提唱したことに学術的意義がある。具体的には、左心室や大動脈を補助人工心臓の一部として使用し左心室が作り出す拍動流をそのまま循環補助に活かすこと目的に、左心室内にモータ部、大動脈弁位置にインペラを配置する後部インペラ設置式軸流型補助人工心臓を提案し開発したこと、また唯一の金属製人工細胞外マトリックスである強い剛性と電気伝導性を有するチタンメッシュを、金属・高分子で作られる人工心臓と生体との融合を目的に使用することを提唱したもので、今後の人工心臓開発における新たな方向性を示すことができたものと考えている。

研究成果の概要(英文)：A left ventricular assist device connected with left ventricle in series can support circulation with pulsatile flow generated by left ventricle even if the motor speed increase. We developed a new device: a rear-impeller axial flow blood pump whose motor is installed in left ventricle and its impeller is placed at aortic valve position. The pump is small enough to install in left ventricle and the in-vitro results show it has enough pump performance to support cardiac function. Also we have investigated application of titanium mesh to an artificial heart system. The titanium mesh is an only metal scaffold that has strong stiffness and electrical conductivity. We have developed a transcutaneous communication system(TCS) using intra-body communication, and we developed a tissue-induced electrode using titanium mesh for applying communication current into a body. The animal experiments show that the titanium mesh electrode has enough electrical and tissue-induced performance for the TCS.

研究分野：生体医工学

キーワード：人工心臓 補助循環 経皮的情報通信 軸流ポンプ チタンメッシュ scaffold 電極

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究では、大動脈と左心室を人工心臓の要素の一部として使用する大動脈弁位置埋込み軸流型補助人工心臓の開発と、体内に埋め込まれた人工心臓のモニタリングを目的に人体を通信媒体として双方向通信を行う経皮的情報通信システムの開発を行った。

その背景として、大動脈弁位置埋込み軸流型補助人工心臓では、前基盤研究 C の研究において、受動磁気軸受けと動圧軸受けによる非接触にインペラが回転する小型の軸流型補助人工心臓を開発し、動物実験を行った。下行大動脈に直列に接続した軸流型補助人工心臓は、臨床使用されている並列接続型補助人工心臓と異なり、ポンプ拍出量の増加にかかわらず自然心臓の生み出す拍動流がそのまま維持されることがわかり、新たな補助循環法として期待されることが分かった一方、ポンプ上流の冠循環と脳循環に対する影響が課題となった。

一方、人体通信を利用した経皮的情報通信システムでは、1000mAh のリチウム電池を用い約 3 年間連続動作可能な体内側通信ユニットを開発すると同時に、体内側通信ユニットの胸郭内壁への装着用電極として、チタンメッシュを応用した組織誘導型電極を考案した。この体内側通信ユニットを動物実験にて評価したところ、胸郭内壁への良好な装着を確認することができた。今後の課題としてチタンメッシュ電極の電極としての電気的特性の評価ならびに、体内埋込み通信ユニットからのデータ送信信号の体外での受信感度に課題があり、本研究でこれらの課題に対する研究を行った。

2. 研究の目的

本研究では左心室に直列接続した補助人工心臓の上流側の血液循環の血行動態を測定し、予測されることではあるが体循環、冠循環、脳循環がポンプ下流に位置することになる大動脈弁位置が、軸流型補助人工心臓の直列挿入に最も適した位置であることを確認する。その結果をもとに、大動脈弁位置に埋込み可能な小型軸流型補助人工心臓の開発を行う。ただし、小型化に伴い磁気反発力が弱くなることより受動磁気軸受けは使用できないことが想定されるため、ピポット軸受けを利用する第 2 世代ポンプとして開発を進め、大動脈弁位置埋込み可能な補助人工心臓の開発を目指すこととした。

人体通信による経皮的情報通信システムでは、体内側通信ユニットの設置が想定される胸郭内壁への装着可能な電極として、本研究ではチタンメッシュを応用した組織誘導型電極を考案する。その基礎として、骨再生用細胞足場材料であるチタンメッシュの電極としての電気的特性に着目し検討を行い、その性能を有していることを明らかにすることを目的に研究を進めた。

3. 研究の方法

3.1 大動脈弁位置装着式軸流型補助人工心臓の開発

1) 直列装着式軸流型補助人工心臓のポンプ上流部における血行動態の測定

血行動態の測定は、体循環ではポンプ上流に超音波血流計、ポンプ下流に圧力トランスデューサ、脳循環系では左総頸動脈に電磁流量計、深耳介動脈に圧力トランスデューサをそれぞれ設置し、体循環系と脳循環系の血行動態を測定した。また左前下行枝上に超音波流速計を設置し冠循環系の変化を測定した。

2) 大動脈弁位置埋込み軸流型補助人工心臓の開発

左心室機能の代行には 10Watts 程度の出力をもつモータが必要になる。そこで本研究では、最初にモータ設計用ソフト

(JMAG_Express, (株)JSOL, 日本) を使い実用回転速度にて最大 10Watts の出力をもつモータ設計と開発を行い、そのモータ形状をもとに 2 つの大動脈弁位置埋込み軸流型補助人工心臓の開発を行った。

最初に、大動脈弁位置設置式軸流型補助人工心臓の外観を図 1 に示す。大動脈弁を切除後の位置に人工大動脈弁置換術と同じ手技で植え込む軸流型補助人工心臓で、左心室機能の部分補助を目的に開発した。この軸流型補助人工心臓は、モータとインペラが分離された構造になっており、モータ部は外径 19mm × 長さ 26mm、インペラ部は大動脈位置への設置を考慮し外径 25mm × 長さ 12.5mm で、重さは 27g である。モータはブラシレスモータで、

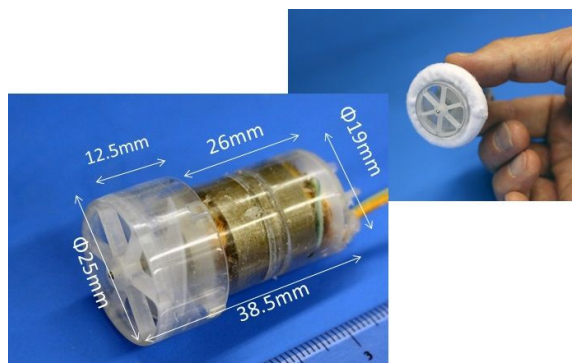


図 1 大動脈弁位置設置式軸流型補助人工心臓

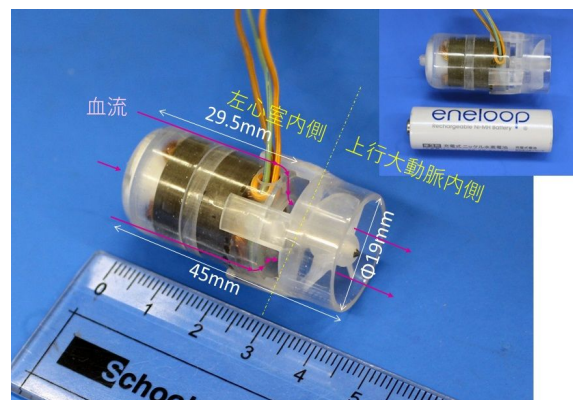


図 2 インペラ後部設置式軸流型補助人工心臓

軸受けにはポリエチレンとステンレスの組み合わせによるピンベアリングとなっており、インペラは3枚羽根である。In vitro 実験の結果は後述するが、大動脈基部に外径 19mm のポンプを設置した場合、大動脈内の血液流路が 3mm 以下と極めて狭まる。であるならば、インペラの位置は大動脈弁位置そのままに、モータをスペースに余裕がある左心室内に配置する方が合理的と考えた。そこでこの 10Watts モータを使い、モータを左心室内に設置しインペラをモータ後部に配置し、大動脈弁を貫通する形で軸流型補助人工心臓を装着するインペラ後部設置式軸流型補助人工心臓を開発した。その写真を図 2 に示す。モータ後部より血液が流入しインペラにより駆出される構造で、ロータ部分にも小さいインペラを設置してあり、血液駆出の補助的役割を担っている。全体の体積は 13ml、重さ 18g と超小型であることが特徴で、この方式でさらに小型化を進めることでカテーテル設置型へと発展させることを念頭に置いている。

3.2 人体通信を用いた経皮的情報通信システムの開発

チタンメッシュを応用した組織誘導電極は、チタン繊維径 50 μm 、空隙サイズ 200 μm 、空隙率 87% の骨再生細胞外マトリックスのチタンメッシュ (Hi-Lex co., Cell web) を用いたものである (図 3)。

チタンメッシュ電極の性能評価として、生体組織 電極間界面抵抗の変化を、直径 5mm、厚み 1.5mm のチタンメッシュを用い、ラットを使った動物実験で 12 週間測定し検討した。

また、体内側送信データの体外受信側での S/N 比向上に向け、体内埋込みユニットの改良も併せて行った。



図 3 本研究で使用したチタンメッシュ

4. 研究成果

4.1 大動脈弁位置装着式軸流型補助人工心臓の開発

1) 直列装着式軸流型補助人工心臓のポンプ上流部における血行動態の測定

下行大動脈に軸流型補助人工心臓を挿入した時のポンプ下流の体循環、ポンプ上流の冠循環と脳循環の血行動態を図 4 に示す。

下行大動脈に装着した軸流型補助人工心臓を停止状態からインペラ回転速度を 8000rpm まで増加させポンプを稼働したところ、下行大動脈の血流量はポンプ停止時の 4L/min から 6.7L/min へと上昇し、血流の拍動性もそのまま維持され、ポンプ下流側に位置する末梢臓器に対し良好な補助効果が期待できる結果となった。

一方、ポンプ上流側では、左総頸動脈の血流量がポンプ停止時と比較しインペラ回転速度 8000rpm で 0.8L/min 低下し、同時に左前下行枝で測定した冠循環の血流速度もポンプ停止時のピーク血流速度 70cm/s からポンプ回転速度 7000rpm で 40cm/s へと低下した。以上の結果より、左心室に軸流型補助人工心臓を直列挿入する場合、体循環、冠循環、脳循環を全てポンプ下流に配置する必要があり、大動脈弁位置が軸流型補助人工心臓を直列接続するに最も適した箇所であることを確認した。

2) 大動脈弁位置埋込み軸流型補助人工心臓の開発

開発した 2 つの大動脈弁位置装着式軸流型補助人工心臓を血液に流体的特性を合わせた 33% グリセリン溶液を用い in vitro 実験でポンプ特性を評価した。

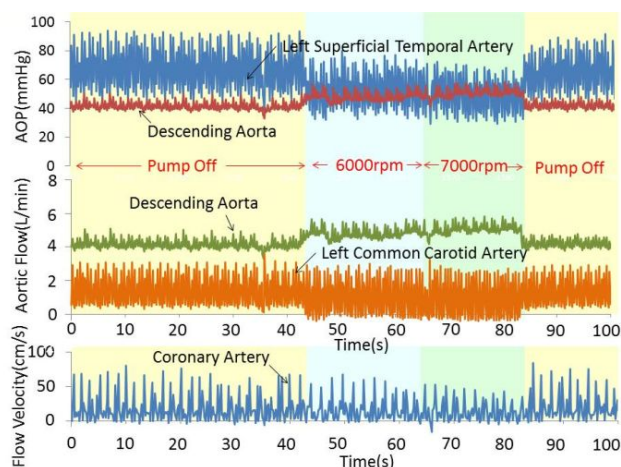


図 4 直列接続補助循環下における血行動態

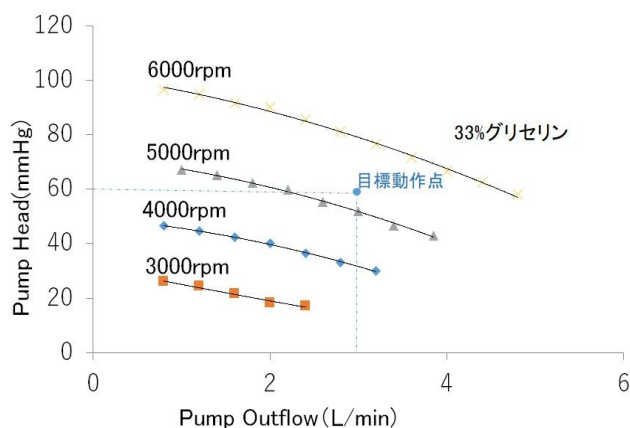


図 5 大動脈弁位置装着式軸流型補助人工心臓のポンプ特性

図5に最初に開発した大動脈弁位置設置式軸流型補助人工心臓のポンプ特性を示す。インペラ回転速度6000rpmで、Pump Head 60mmHgに対し4.8L/minのポンプ排出量を得ることができ部分補助ポンプとして十分なポンプ特性を有している。しかし、最大ポンプヘッドが100mmHg程度であるため、ポンプ拡張期に大動脈側から左心室側に逆流する恐れがある。これは、大動脈内設置可能なまでにモータを小型化すると低トルク高速回転型モータにならざるを得ない一方、大動脈弁と同程度の径をもつインペラを回転させるにはトルクを要しモータ径を大きくせざるを得なく、この方式ではモータとインペラのマッチングが難しいことが課題となった。

図6に、上記と同じモータを使用したインペラ後部設置式軸流型補助人工心臓のポンプ特性を示す。インペラ回転速度12000rpmでポンプ差圧100mmHgに対し最大8.5L/分の排出量を得ており、部分補助ではなく完全な左心室補助も可能なポンプ特性を有している。設計段階でこのモータで10Wattsの出力を得るには9000rpm以上が必要であることは分かっており、このサイズのモータで大動脈弁位置装着式軸流型補助人工心臓を実現するには、大動脈弁を残し、モータを左心室内に設置し、インペラを大動脈弁位置に配置するインペラ後部設置式軸流型補助人工心臓の方が適していると考えられる。

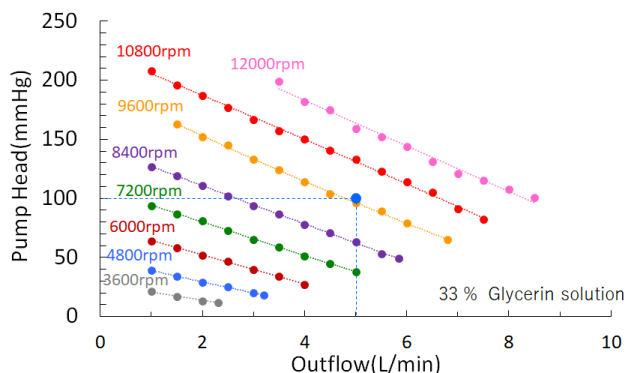


図6 インペラ後部設置式軸流型補助人工心臓のポンプ特性

4.2 人体通信を用いた経皮的情報通信システムの開発

1)チタンメッシュ電極の電極インピーダンスの測定

ラット皮下に間隔を変え3つの端子を装着したチタンメッシュ電極を植込み、3つの組み合わせの端子間インピーダンスをLCRメータで測定し、生体組織インピーダンスと区別することでチタンメッシュ電極インピーダンスを測定した(図7)

12週間測定したチタンメッシュ電極の電極インピーダンスの結果を図8に示す。比較対象としてチタン合金を用いた電極も併せて示す。チタン合金電極は生体組織との接触状態により電極インピーダンスが大きく影響を受けるが、チタンメッシュを用いた組織誘導型電極は生体組織との接触が安定である。また電極インピーダンスはチタンの酸化にともない増加する傾向にあるが70程度で安定することより、体内埋込み電極として非常に優れた性能を有していることを明らかにした。

2)体内埋込み通信ユニットの改良

体内埋込み通信ユニットから送信されるデータの受信信号のS/N比の向上のため、体外側受

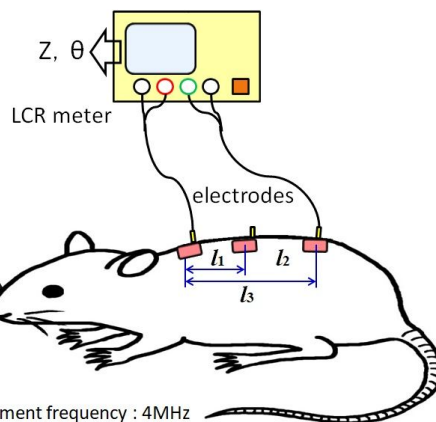


図7 チタンメッシュ電極の電極インピーダンスの測定方法

信信号と密接に関わる体内側通信ユニットの基板回路 - 電池間距離について検討を行った。その結果を図9に示す。体内側通信ユニットの回路基板 - 電池間距離と体外側受信信号の大きさは比例関係にあり、体内側通信ユニットを小型化するためその距離を狭めると受信感度が大きく落ちる。従って受信信号がノイズレベルを下回らないようするには、体内側回路基板中心 - 電池間距離を20mm以上にすることがわかり、この実験結果を基に新たな体内側通信ユニットを製作した。その外観を図10に示す。この体内側通信回路により、人体通信を利用した体内 - 体外間通信が実現できると思い、今後動物実験で評価する予定である。

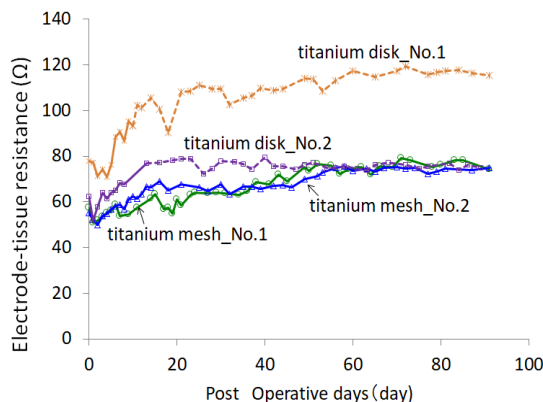


図8 チタンメッシュ電極の電極インピーダンス測定結果

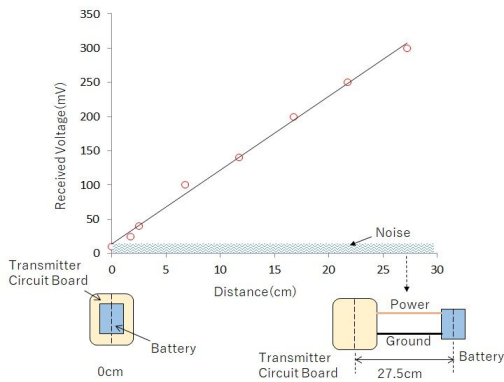


図 9 回路基板 電池間距離を変えたときの受信感度とノイズレベルの関係

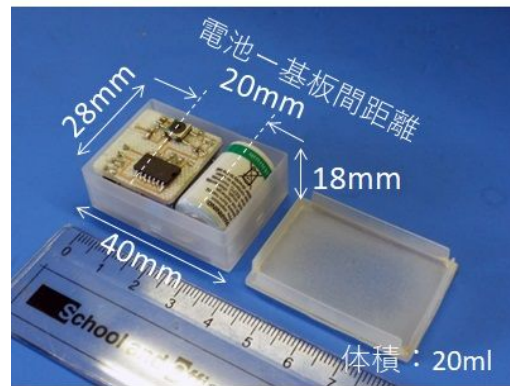


図 10 新たに開発した体内側通信ユニット

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

Okamoto E, Arimura K, Mitamura Y, Histological investigation of the titanium fiber mesh with one side sealed with non-porous material for its application to the artificial heart system, *J.Artificial Organs* 21(4):486-490,2018 Doi: 10.1007/s10047-018-1066-x 査読有り

Okamoto E, Miura H, Shiraishi Y, Yambe T, Mitamura Y, Improvement of transcutaneous communication system using intra-body communication for practical use. *Proceeding of the 57th annual meeting of the Japanese Society for Medical and Biological Engineering*:590-591,2018 <https://doi.org/10.11239/jsmbe.Annual56.42> 査読無し

Okamoto E, Yano T, Miura H, Shiraishi Y, Yambe T, Mitamura Y, Measurement of hemodynamic changes with the axial flow blood pump installed in descending aorta, *Journal of Artificial Organs*, 20(4), 390-393,2017 Doi: 10.1007/s10047-017-0985-2 査読有り

Okamoto E, Kikuchi S, Mitamura Y, Electrical characteristic of the titanium mesh electrode for transcutaneous intrabody communication to monitor implantable artificial organs. *J. Artificial Organs* 19(3):257-261,2016 Doi: 10.1007/s10047-016-0889-6 査読有り

〔学会発表〕(計 15 件)

岡本英治, 矢野哲也, 井上雄介, 白石泰之, 山家智之, 三田村好矩, “大動脈弁位置設置式軸流型補助人工心臓 trans-valve axial flow blood pump の基礎開発”, 第 31 回代用臓器再生医学研究会(2/16/2019, 札幌, 札幌医科大学)

Okamoto E, Yano T, Inoue Y, Shiraishi Y, Yambe T, Mitamura Y. “Development of a percutaneously deployable axial flow blood pump placed at aortic valve position: early prototype and its performance”, 26th annual meeting of the international society for mechanical circulatory support(11/2/2018, Tokyo, Tokyo Hilton Odaiba)

岡本英治, 三浦英和, 白石泰之, 山家智之, 三田村好矩, “人体通信を利用した経皮的情報伝送システムの実用化に向けた改良”, 第 57 回日本生体医工学会大会 (6/21/2018, 札幌, 札幌コンベンションセンター)

岡本英治, 矢野哲也, 白石泰之, 井上雄介, 山家智之, 三田村好矩, “インペラ後部設置式軸流型補助人工心臓のインペラ設計”, 第 30 回代用臓器再生医学研究会総会(2/24/2018 札幌, 北大歯学部)

岡本英治, 矢野哲也, 白石泰之, 山家智之, 三田村好矩, “インペラ後部設置式軸流型補助人工心臓のポンプ設計”, 第 55 回日本人工臓器学会大会(9/3/2017, 東京, 法政大学)

Okamoto E, Yano T, Miura H, Shiraishi Y, Yambe T, Mitamura Y, “Development of axial flow blood pumps that implanted at aortic valve position to realize concept of Valvo Pump” *The 63rd annual conference of ASAIO*(6/22/2017, Hyatt Regency Chicago, Chicago, USA)

岡本英治, 有村響子, 三田村好矩, “チタンメッシュの組織誘導特性と人工心臓システムへの応用”, 第 56 回日本生体医工学会大会 (5/3/2017, 仙台, 東北大学)

有村響子, 岡本英治, 三田村好矩, “一面を塞いだチタンメッシュ電極の組織学的・電気的性能力評価”, 第 29 回代用臓器再生医学研究会 (2/25/2017, かでる 2-7, 札幌)

岡本英治, 矢野哲也, 三浦英和, 白石泰之, 山家智之, 三田村好矩, “大動脈弁位置への設置を目指した軸流型補助人工心臓に関する検討”, 第 29 回代用臓器再生医学研究会 (2/25/2017, かでる 2-7, 札幌)

岡本英治, 矢野哲也, 三浦英和, 白石泰之, 山家智之, 三田村好矩, “大動脈弁位置埋込み式

軸流型補助人工心臓の実現に向けたポンプ開発”第54回日本人工臓器学会大会(11/24/2016, 米子コンベンションセンター, 米子)

有村響子, 岡本英治, 三田村好矩, “一面を塞いだチタンメッシュの組織誘導特性とその電極特性の評価”, 第54回日本人工臓器学会大会(11/24, 米子コンベンションセンター, 米子)

有村響子, 岡本英治, 三田村好矩, “一面を塞いだチタンメッシュ電極の電気的特性と組織誘導特性の検討”, 第55回日本生体医工学会北海道支部大会(10/29/2016, 北海道大学, 札幌)

Okamoto E, Yano T, Shiraishi Y, Miura H, Yambe T, Mitamura Y, “Development and Improvement of the Miniature Axial Flow Blood Pumps to Realize Concept of the Valvo Pump”, 24th Congress of International Society of Rotary Blood Pumps(9/22/2016, Hotel Lake View Mito, Mito)

Okamoto E, Yano T, Shiraishi Y, Miura H, Yambe T, Mitamura Y, “Hemodynamic Evaluation of Ventricular Support Using the Axial Flow Blood Pump Placed at Descending Aorta”, 62th annual conference of ASAIO (6/17/2016, Hotel Hyatt Regency, San Francisco, USA)

岡本英治, 矢野哲也, 有村響子, 三田村好矩, “大動脈弁埋込み補助人工心臓を目指した超小型軸流ポンプの試作”, 第55回日本生体医工学会大会(4/29/2016, 富山国際会議場, 富山市)

〔図書〕(計 0 件)

なし

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

なし

取得状況(計 0 件)

なし

〔その他〕

その他報告書

岡本英治, 山家智之, 白石泰之, 三浦英和, 矢野哲也, “健康寿命延伸に向けた大動脈基部装着補助人工心臓システムの生理・組織学的評価, 平成27年度加齢医学研究拠点共同利用・共同研究報告書, p 39-40, 2016

ホームページ等

<http://artificialorgans.web.fc2.com/>

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 三田村好矩(北海道大学名誉教授)

ローマ字氏名: Yoshinori Mitamura

研究協力者氏名: 山家智之(東北大学加齢医学研究所・教授)

ローマ字氏名: Tomoyuki Yambe

研究協力者氏名: 矢野哲也(弘前大学・准教授)

ローマ字氏名: Tetsuya Yano

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。