

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K12869

研究課題名(和文)遠心分離式人工腎臓の基礎研究

研究課題名(英文)Centrifugal separator for implantable artificial kidney

研究代表者

磯山 隆 (Isoyama, Takashi)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・講師

研究者番号：20302789

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、人工腎臓の体内埋め込みを可能にするために、二段階連続遠心分離方式を用いた新しい人工腎臓の実現可能性を検討することを目的とした。

試作した遠心分離型人工腎臓は、直径70 mmのディスクを6枚重ねた試作機で3,000 rpmの条件において血球の連続分離に成功し、1時間あたり50mlの血漿成分を連続的に得ることができた。さらに、同試作モデルを用いて血漿中のタンパク質を減少させることに成功した。これらの結果より、遠心分離型の人工腎臓によって連続的に原尿を生成できる可能性が示され、よって体内埋込式遠心分離型人工腎臓の実現可能性を示すことができた。

研究成果の概要(英文)：We designed a new artificial kidney using centrifugal separation. Disk-type centrifugal separation is used to separate serum from whole blood continuously. A disk rotating at a high speed gives centrifugal force to blood on the disk and separates blood cells and protein by centrifugal force. But because excessive centrifugal force causes blood clotting, we will use two stages of centrifugal separation. The first separates blood cells and fibrinogen from plasma by low centrifugal force, and the second separates protein from plasma by high centrifugal force.

In this study we developed the first-stage separator and performed experiments using porcine blood. The diameter of the rotating disk was 70 mm. The experimental condition was set as follows: inlet blood flow = 500 ml/h, outlet blood flow = 450 ml/h. We separated serum output continuously 50 ml/h. The second-stage separator decreased protein concentration from plasma.

研究分野：生体医工学

キーワード：人工腎臓 遠心分離

1. 研究開始当初の背景

2015年における国内で透析療法を受けている患者数全体は324,986人で、前年度より4,538人増加した。一方で腎移植件数は1,661件（生体腎移植1,494件、献腎167件）であり移植待機患者も年々増える一方である。現在、わが国では施設血液透析が圧倒的多数を占めており主要国の中で最も在宅透析実施件数の少ない。その背景には、日本の施設血液透析のレベルの高さ（透析施設の数が多い、医療技術が高いなど）や日本固有の保険制度、治療に対する国民の考え方など、さまざまな要因が関わっているためであると考えられている。現在行われている透析治療は様々な問題を抱えている。第一に、週3回、1回4時間の通院治療である。特に、若い患者は通院のために仕事を継続できなくなることも少なくない。第二に、厳しい飲水制限である。腎不全患者は急激な循環血漿量の増加を防ぐために一日の水分摂取量を10程度に抑える必要がある。第三に太い留置針を2本使用した穿刺と、心臓に負担をかけてしまうシャント手術である。痛みを伴う行為は患者にとって物理的、肉体的および精神的な負担が大きい。

2. 研究の目的

現況の透析治療において生ずる頻回通院や穿刺痛、飲水制限等の問題を解決するためには体内埋込式人工腎臓の開発が必要であると考えられる。しかし、現在の人工透析方法では、透析膜の劣化により長期の連続透析ができず体内埋め込みは困難である。そこで透析膜に変わる新しい方法として、持続遠心分離法を提案する（図1）。

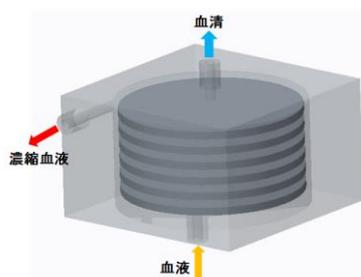


図1.
遠心分離式
血液分離法

具体的には本研究において小型持続遠心分離

装置を開発して、将来の体内埋込式遠心型人工腎臓（図2）の実現可能性を検討することを目的とする。

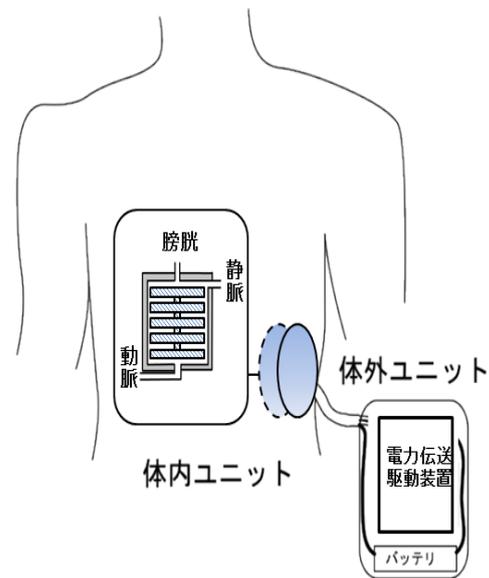


図2. 体内埋込式遠心型人工腎臓構想図

3. 研究の方法

遠心分離で血液を分離する場合、加速度（G）が高いと凝固系が活性化してしまい、血栓の発生が危惧される。また、高シアストレスによる溶血の発生も危惧される。

そこで、二段階遠心分離を採用し、一次分離では比較的低いGの遠心分離で血球成分を分離し、血栓や溶血の恐れがない二次分離では高いGかつ長時間の遠心分離によってタンパク成分を分離する（図3）。

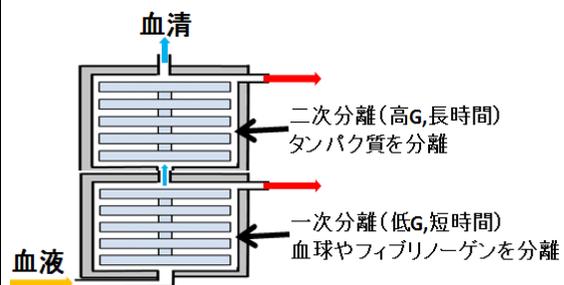


図3. 二段階遠心分離機構

3 (1). 一次分離用遠心機的设计

ディスク形状の中心部分は遠心力が小さいため、積層型ディスクを支える支柱が太いほど成績は良くなると考えられる一方で、柱が太いほど柱の得られる血漿量が減少してしまう。そこで、インレット付近では太い柱、アウトレット付近では細い柱を併せ持つ混合型ディスクが適切であると考えた(図4)。

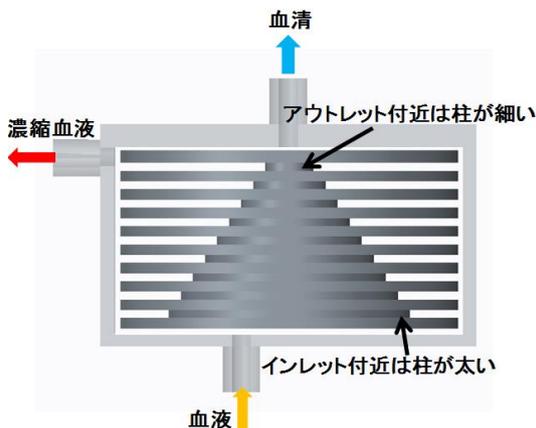


図4. 一次分離用遠心機モデル

実機を製作する前に、内部流れや、過度の陰圧が発生する箇所を確認するために数値流体解析を行った。生成した解析条件を表1に示す。

Analysis	Steady state
Turbulences model	k-ε
Rotation speed(rpm)	4000
Wall surface condition	non slip
inlet flow condition (l/min)	Mass flow
Outlet flow condition(Pa)	Opening
Fluid type	Newtonian fluid
Dynamic viscosity (mPa · s)	0.89
Density (kg/m ³)	997
Nodes	940712
Elements	4457031

表1. 数値流体解析の境界条件

3 (2). 二次分離用遠心機的设计

一次分離機において血球分離されたあとの血

漿成分からタンパク質を分離するための二次分離用遠心機的设计は図5のように6枚の円錐状コーンを積層した形状とする。

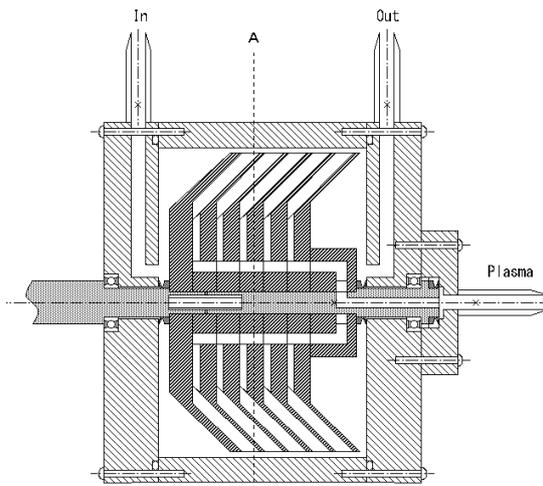


図5. 二次分離用遠心機モデル

4. 研究成果

4 (1). 一次分離用遠心機

数値流体解析の結果を図6に示す。血液は本体下面の流入ポートよりディスク面に供給されるが、入口にも過度の陰圧の発生はなかった。

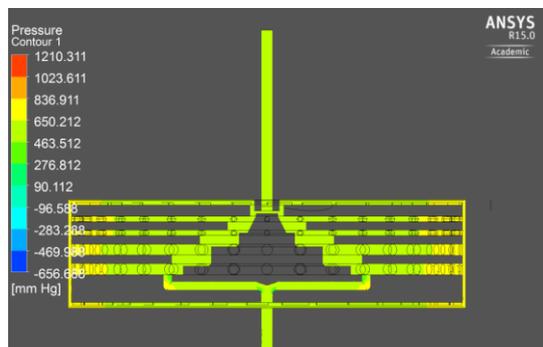


図6. 数値流体解析結果(圧力分布)

一次分離用遠心機実機は、アクリル樹脂を用いて製作した。図7に製作した実機を示す。

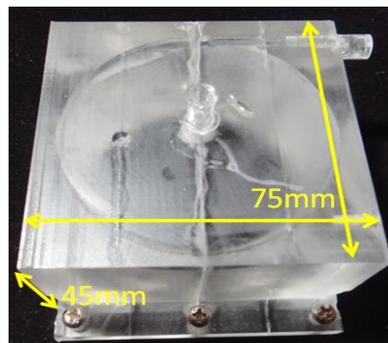


図7. 一次分離用遠心機

一次分離用遠心機は積層平板型ディスクで構成されているが、最上部に位置するディスクは中心に柱無し、中間部のディスクは中心に15 mm の柱があり、下層側のディスクには中心に30 mm の柱があるため、独立した分離実験を実施した。3 種類のディスクにおける回転開始時の写真を図8に、毎分4,000回転で600秒分離させた結果の写真を図9に示す。

回転開始
(4000 rpm)

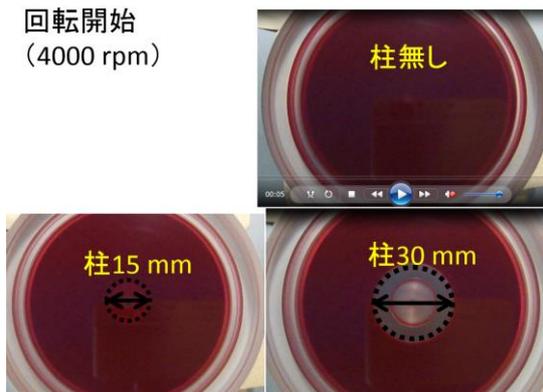


図 8. 分離開始時のディスク

実験開始600秒後



図 9. 血漿分離された様子

3 種類のディスクに発生した血漿の面積から得られた血漿量を算出したグラフを図10に示す。

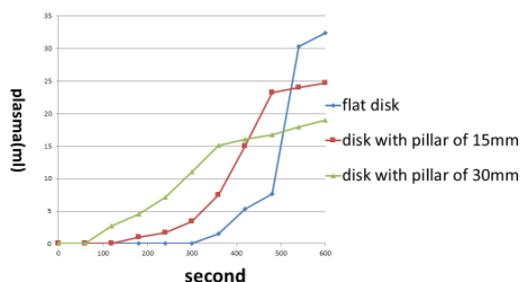


図 10. 各ディスクで得られた血漿量

4 (2). 二次分離用遠心機

アクリルで作製した実機を図 11 に示す。

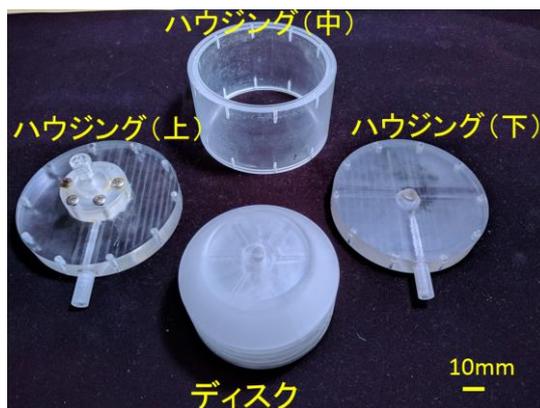


図 11. 二次分離用遠心機

血漿からのタンパク分離能力を調べるためにインレット流量別の分離実験を実施した。ディスク回転数毎分3,000回転での結果を図12に示す。データは平均値±SD で示した。流量12 ml/h(滞留時間13 時間) ではTP が11.5%低下したが、流量が増え、滞留時間が短くなるとTP はほとんど減少しなかった。完全分離のためには流量をさらに遅くして滞留時間を増やすか、回転数を上げる必要があると考えられた。

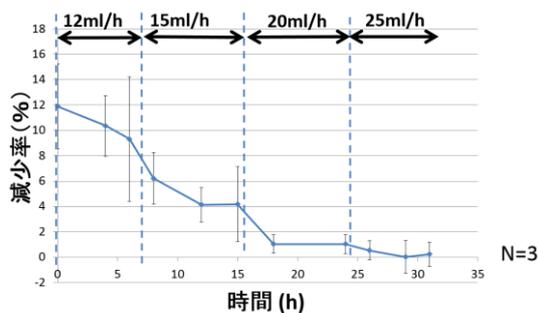


図 12. タンパク分離実験結果

試作した遠心分離型人工腎臓は、一次分離用遠心機モデルにおいて血球の連続分離に成功し血漿成分を連続的に得ることができた。さらに、二次分離用遠心機モデルを用いて血漿中のタンパク質を減少させることに成功した。これらの結果より、将来さらに性能を向上させることで遠心分離型の人工腎臓によって連続的に原尿を生成できる可能性が示され、体内埋込式遠心分離型人工腎臓の実現可能性を示すことができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計5件)

①有吉洗希、磯山隆、原伸太郎、阿部裕輔、遠心分離を利用した体内埋込式人工腎臓の開発、日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会、2017/11/18、千葉(千葉大学)

②有吉洗希、磯山隆、原伸太郎、阿部裕輔、体内埋込式人工腎臓用小型血液連続遠心分離装置の開発、第55回日本人工臓器学会、2017/9/2、市ヶ谷(法政大学)

③ Koki Ariyoshi, Takashi Isoyama, Shintaro Hara, Yusuke Abe, Centrifugal separator for implantable artificial kidney, 63nd ASAIO, 2017.6.24, Cicago(Hyatt Regency)

④有吉洗希、磯山隆、原伸太郎、阿部裕輔、体内埋込式遠心型人工腎臓用遠心分離器に関する基礎研究、第56回日本生体医工学会大会、2017/5/4、仙台(東北大学)

⑤有吉洗希、磯山隆、原伸太郎、阿部裕輔、体内埋め込み型人工腎臓のための遠心分離器、第54回日本人工臓器学会、2016/11/24、米子(米子コンベンションセンター)

[その他]

ホームページ等

<http://www.bme.gr.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

磯山 隆 (ISOYAMA, Takashi)

東京大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：20302789

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

齋藤 逸郎 (SAITO, Itsuro)

東京大学・大学院医学系研究科・特任研究員

研究者番号：80334225

阿部 裕輔 (ABE, Yusuke)

東京大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：90193010

(4) 研究協力者

有吉 洗希 (ARIYOSHI, Kouki)

原 伸太郎 (HARA, Shintaro)