

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03723

研究課題名(和文) 日米医工連携による補助人工心臓技術を組んだ体外心臓灌流システムの開発

研究課題名(英文) Japan-U.S. Collaboration for Development of Ex Vivo Heart Perfusion
Incorporating Ventricular Assist Device Technologies

研究代表者

迫田 大輔 (Sakota, Daisuke)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・主任研究員

研究者番号：40588670

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：体外心臓灌流(EVHP)は、欧米の移植医療において摘出したドナー心臓の保存や移植適合性評価のために使用されている。EVHPの歴史において、灌流方式は大動脈に圧をかけ冠灌流のみを行う Resting modeと、左心房に灌流液を流入させ心臓自身に拍出させる Working modeがある。我々は、左心室補助人工心臓(LVAD)を組んだCo-pulse心拍同期左心室補助型 Working mode、「LVAD mode」を新規に開発した。ブタ心臓を用いた6時間EVHPにおいて、開発したLVAD modeはRestingおよびWorking modeと比較して、心機能がより保存できることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ドナーから摘出した心臓の冷保存限界は約4時間しかない。EVHPは37℃灌流液で灌流することで長時間保存、移植適合性評価、治療等の未来移植医療の技術として期待されているが、現状欧米で臨床使用されているEVHP(Resting mode)は保存と評価の両面において十分な機能を有しているとは言い難い。LVAD modeはWorking modeと同様の左心房流入があることで心筋代謝活動を活性化させエネルギー産生を促すが、左心室収縮に伴うエネルギー消費はLVADで抑制することで更なる長時間保存が可能な灌流法であり、心臓保存において前負荷は不要で冠灌流さえ行えば良いという既存の固定観念を覆した成果を得た。

研究成果の概要(英文)：Ex vivo heart perfusion (EVHP) is clinically used in U.S. and Europe to preserve donor hearts and to evaluate their suitability for transplantation. Historically, there have been two types of perfusion modes: “resting mode”, in which perfusion pressure is applied to the aorta and only coronary perfusion is performed, and “working mode”, in which perfusate flows into the left atrium and the heart generates the cardiac output. Herein, we have developed a left ventricular assist device (LVAD). We have newly developed “left ventricular assist device (LVAD) mode” as a co-pulse left ventricular unloading in a working mode which incorporates a left ventricular assist device (LVAD). In a 6-hour EVHP using a pig heart, the developed LVAD mode showed better preservation of cardiac function compared to the resting and working modes.

研究分野：人工臓器工学

キーワード：移植 臓器保存 臓器機能評価 心臓力学 代謝 補助人工心臓

1. 研究開始当初の背景

心臓移植医療において、ドナー心臓摘出後に許容される冷保存時間は約4時間である。また、冷保存中の心臓は停止しており、移植可能な心機能を有しているかを評価することはできない。そこで、保存時間の延長や移植適合性評価を目的として、摘出したドナー心臓を37℃で灌流する体外心臓灌流(Ex Vivo Heart Perfusion: EVHP)が近年欧米で注目されている。現状ではTransMedics社のポータブル型EVHP装置Organ Care System (OCS) Heartのみが2021年9月にFDA承認を得て、臨床使用されている。OCS Heartはこれまでの大規模な臨床研究において、約5時間の灌流保存を経た移植後成績は冷保存と有意な差は無かった(Lancet 2015;385:2577-84)。しかしOCS Heartは大動脈に圧をかけ冠灌流のみを行うResting mode EVHPであり、心拍出が無いため血行力学的な心機能評価ができない点が問題視されている。OCS Heartにおける代表的な心機能評価指標は灌流中のLactate値であるが、正常なLactate値であっても、8時間の灌流保存を経た場合に重篤なprimary graft dysfunctionを起こした報告もあり(Heart Lung Circ 2015;24:611-3)、心機能評価については課題が残っている。

左心房に灌流液を流入させ、心臓拍出があるWorking modeが研究開発されている。Resting modeとWorking modeのどちらが心機能保存に良いのか、即ち左心房流入という前負荷が心臓の保存のどの様に寄与するかが明らかとなっていない。

2. 研究の目的

補助人工心臓(Left Ventricular Assist Device: LVAD)をEVHPに組込んだ新たな灌流方式「LVAD mode (図1)」を開発する。

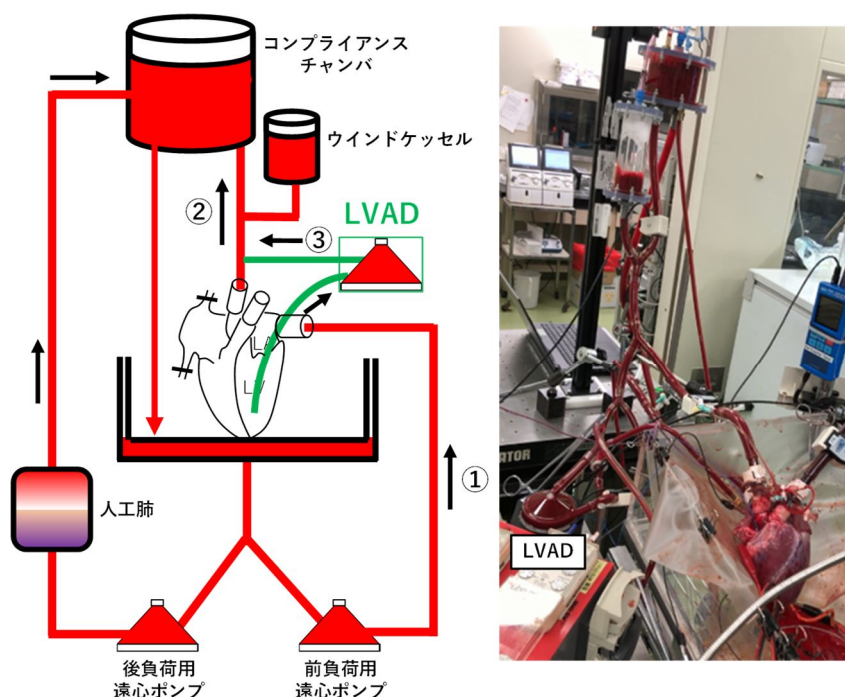


図1 開発したEVHPシステム

Resting mode = クランプ, オープン, クランプ
 Working mode = オープン, オープン, クランプ
 LVAD mode = オープン, オープン, オープン

LVAD mode は、Co-pulse 心拍同期左心室補助型の Working mode であり、拡張期にはポンプは作動せず、収縮期開始の瞬間に LVAD が左心室内の灌流液を脱血することで、心臓の収縮をアシストする灌流法である。すなわち定性的には、LVAD mode は拡張期のみ通常の Working mode と同等で、収縮期は心臓外的仕事を Resting mode 状態に近づける灌流法ともいえる。Resting、Working、そして LVAD mode の 3 群を比較することで、EVHP における前負荷の意義を明らかにし、LVAD mode が他二つの mode と以上長時間心機能保存が可能であることを示す。

3 . 研究の方法

実験は産業技術総合研究所および東京医科歯科大学の倫理委員会承認を得た実施された。ブタ (Landrace and large White pigs, 76 ± 2 kg, $n = 18$) を図 2 に示す 3 グループにランダムに $n = 6$ ずつ割当てた。全身麻酔下において心臓移植におけるドナー心臓摘出術に準拠しブタ心臓を摘出した。心筋保護液として 4 の St. Thomas Hospital 液を 2000 cc 冠動脈に順行性にフラッシュして摘出し、冷虚血時間 30 min で Resting mode を開始した。37 に復温後必要に応じて DC shock により除細動し、60 min で Working mode を開始した。左心房圧を徐々に増加させ、75 min で左心房圧 6 ~ 8 mmHg に制御したときの心機能評価 (Cardiac output (CO), Stroke Work (SW) 等) を行った。前実験において、左心房圧はこの値を維持した。Resting group はその後 Resting mode に戻した。Working group は Working mode を継続した。LVAD group は LVAD mode を実行した。300 min で全ての group で Working mode に戻し、330 min で心機能評価を行った結果を統計学的に比較した。

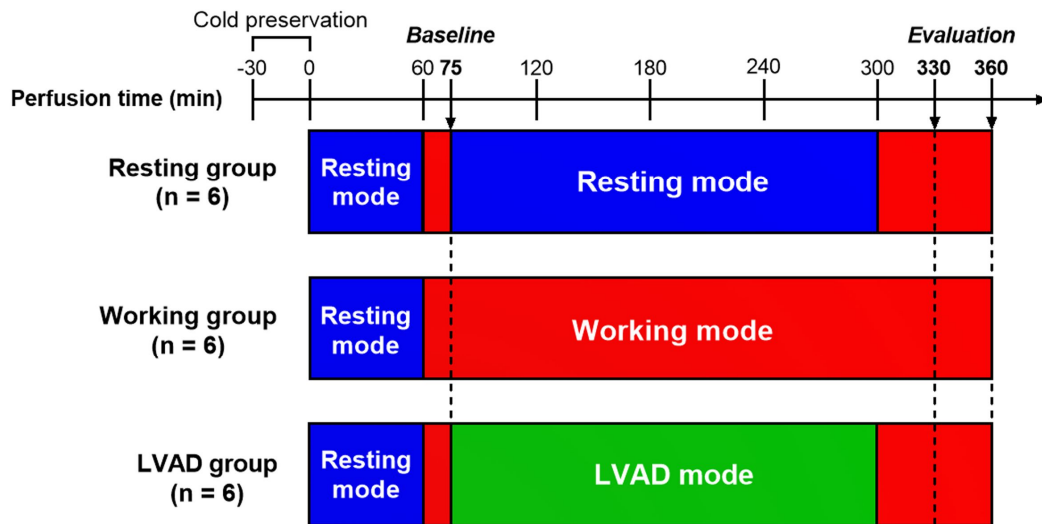


図 2 実験方法

4 . 研究成果

図 3 に EVHP 中の CO の推移を示す。Resting mode 中では前負荷が無いいため、CO は 0 になる。Working group では Working mode 中に CO が徐々に減衰していく様子を確認した。LVAD group では、LVAD mode 中の CO は全群で最も高く、LVAD mode 中の心臓単体の心拍出量 iCO は約 1 L/min で、補助率は約 71% だった。330 min での CO 評価は、Resting group と Working group でほぼ同じであったが、LVAD group は約 2 倍の CO を示した。SW 評価についても同様の結果であった。これより、LVAD mode が他の二つの mode と比較して有意に心機能保存が可能であることを示した。

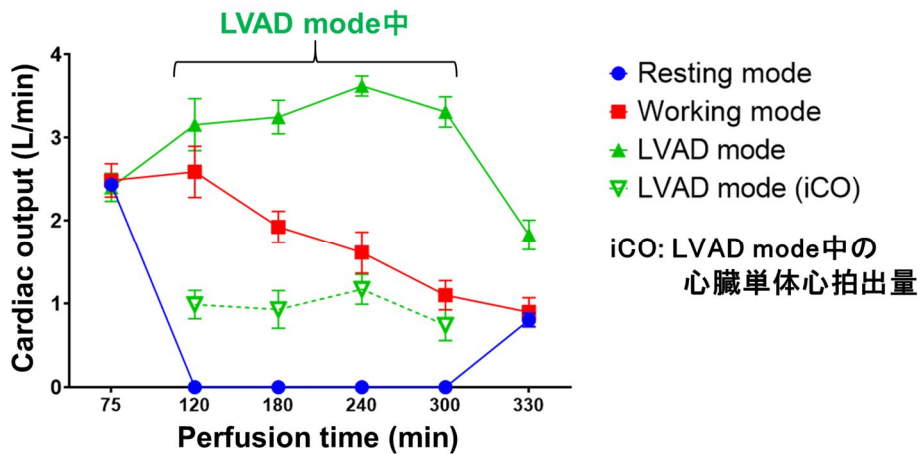


図3 心拍出量 (Cardiac Output, CO) の推移

図4にEVHP中の心筋酸素消費量 (Myocardial Oxygen Consumption, MVO_2) の評価を示す。Resting groupは有意に MVO_2 が低くなった。このことからResting modeを行うと代謝が抑制される可能性が示唆された。

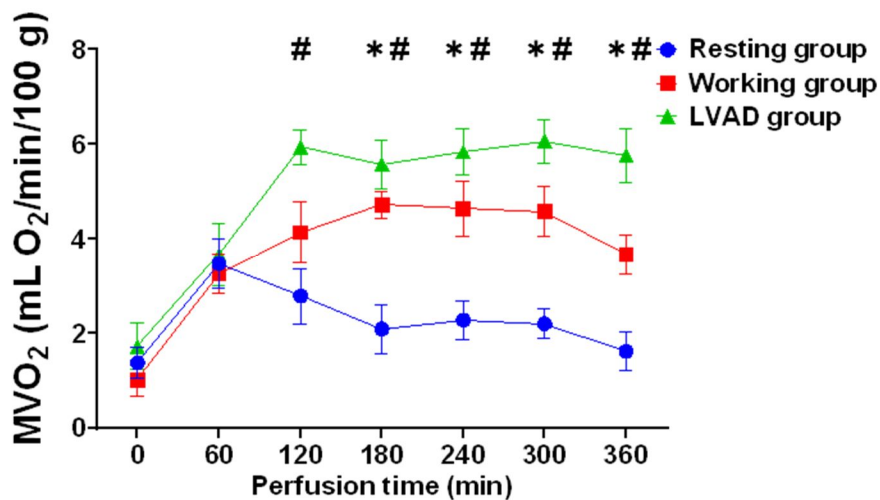


図4 心筋酸素消費量 (Myocardial Oxygen Consumption, MVO_2) の推移

* $P < 0.05$ (Resting vs Working group), # $P < 0.05$ (Resting vs LVAD group)

図5はEVHP中の灌流液中グルコース濃度およびピルビン酸量を測定した結果である。グルコースの消費量はResting modeで最も低く、ピルビン酸の生成量もResting modeが最も低かった。ピルビン酸は解糖系代謝の最終産物であることから、Resting modeでは解糖系代謝が抑制されていることが示唆された。EVHP後の心筋組織内ATP量を測定した結果、Resting group: $1.1 \pm 0.1 \mu\text{mol/g}$, Working group: $0.7 \pm 0.1 \mu\text{mol/g}$, LVAD group: $1.6 \pm 0.1 \mu\text{mol/g}$, $P < 0.001$ であり、LVAD groupのATP量が3 group内で最も高いことを示した。これらの結果より各modeについて以下のことが考えられた。

- Resting mode 群：左心房流入(前負荷)が無いいため心筋酸素代謝が抑制されATP産生が抑制されている。一方、心臓の外的仕事も最小であるためATP消費量も抑制されている
- Working mode 群：前負荷があることによって心筋酸素代謝を促しATPの産生が多いと考えられるが、心臓に外的仕事をさせるためATP消費量もまた大きい

- LVAD mode 群 : Working mode 群と同等の前負荷により ATP の産生は多く、外的仕事は LVAD がアシストする分 ATP 消費量は抑制できる

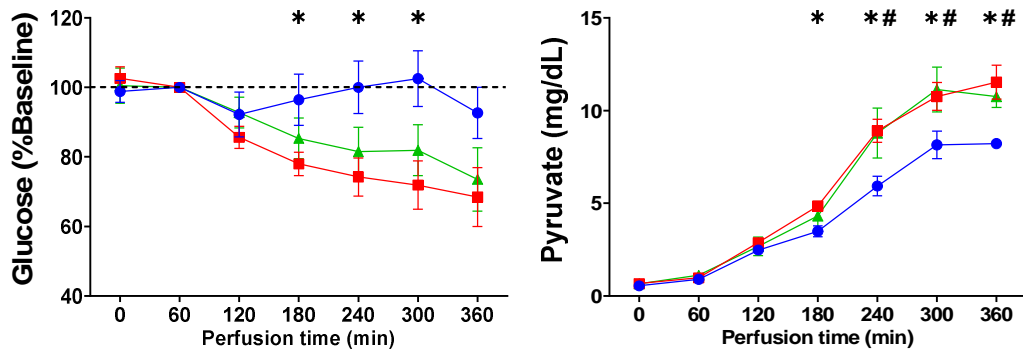


図5 左：グルコース濃度，右：ピルビン酸

* $P < 0.05$ (Resting vs Working), # $P < 0.05$ (Resting vs LVAD group)

心臓は冠動脈から栄養を得ているため、従来の EVHP による心臓保存の考え方は冠灌流のみで良い、即ち Resting mode で良いという考え方であった。しかし本研究によって、左心房流入(前負荷)は心臓の代謝活動を活性化させ、ATP 産生を促す作用があることが示された。加えて前負荷は心臓に仕事をさせ ATP 消費をさせるという負の要素もあり、これについては開発した LVAD mode で抑制することが可能であることを明らかにした。本研究により、心機能の保存における前負荷の意義を明らかにし、従来の Resting mode と Working mode の心機能保存におけるそれぞれの作用を明確にすることができ、更に LVAD mode によって、これらを超える心機能保存能を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sakota D., Kosaka R., Nagaoka E., Ohuchi K., Tahara T., Arai H., Sakanoue I., McCurry K.R., Okamoto T.	4. 巻 41
2. 論文標題 Left Ventricular Assist Device Mode: Co-Pulse Left Ventricular Unloading in Working Mode of Ex Vivo Heart Perfusion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Heart and Lung Transplantation	6. 最初と最後の頁 S98 ~ S99
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.healun.2022.01.229	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 迫田大輔、小阪亮、長岡英気、大内克洋、田原禎生、荒井裕国、Kenneth R. McCurry、坂之上一郎、岡本俊宏	4. 巻 51
2. 論文標題 日米医工連携による補助人工心臓技術を組込んだ体外心臓灌流システムの開発	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 人工臓器	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 2件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 迫田大輔
2. 発表標題 ドナー心臓の長期保存と心機能評価可能な体外心臓灌流装置開発
3. 学会等名 第34回バイオエンジニアリング講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sakota D., Kosaka R., Nagaoka E., Ohuchi K., Tahara T., Arai H., Sakanoue I., McCurry K.R., Okamoto T.
2. 発表標題 Left Ventricular Assist Device Mode: Co-Pulse Left Ventricular Unloading in Working Mode of Ex Vivo Heart Perfusion
3. 学会等名 The International Society for Heart and Lung Transplantation（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 迫田大輔、小阪亮、新井川弘道、長岡英気、大内克洋、田原禎生、荒井裕国、Kenneth R. McCurry、坂之上一郎、岡本俊宏
2. 発表標題 胸部臓器移植医療に貢献する体外臓器灌流システムの開発
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 迫田大輔、小阪亮、長岡英気、大内克洋、田原禎生、荒井裕国、Kenneth R. McCurry、坂之上一郎、岡本俊宏
2. 発表標題 日米医工連携による補助人工心臓技術を組込んだ体外心臓灌流システムの開発
3. 学会等名 第59回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 体液の光学観察方法及びその観察装置	発明者 小阪亮、迫田大輔	権利者 産業技術総合研究所
産業財産権の種類、番号 特許、2019-126943	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>researchmap https://researchmap.jp/daisuke_sakota</p> <p>産総研 健康医工学研究部門 人工臓器研究グループ https://unit.aist.go.jp/hmri/group/ao/index.html</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	木賀田 哲人 (Kitaga Tetsuto) (70886655)	防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・解剖学・助教) (82406)	
研究分担者	大内 克洋 (Ohuchi Katsuhiro) (20322084)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附研究部門准教授 (12602)	
研究分担者	新井川 弘道 (Niikawa Hiromichi) (80636027)	東北大学・加齢医学研究所・非常勤講師 (11301)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	小阪 亮 (Kosaka Ryo) (10415680)	産業技術総合研究所・健康医工学研究部門・上級主任研究員 (82626)	
研究協力者	長岡 英気 (Nagaoka Eiki) (30526463)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師 (12602)	
研究協力者	田原 禎生 (Tahara Tomoki) (40885307)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・医員 (12602)	
研究協力者	荒井 裕国 (Arai Hirokuni) (50202718)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授 (12602)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	坂之上 一朗 (Sakanoue Ichiro)	クリーブランド・クリニック	
研究協力者	ケニス マッカリー (Kenneth McCurry)	クリーブランド・クリニック	
研究協力者	岡本 俊宏 (Okamoto Toshihiro)	クリーブランド・クリニック	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	Cleveland Clinic Foundation			