

機関番号：32689

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20760542

研究課題名(和文) 光応答性ガスキャリア液循環型酸素濃縮器の開発

研究課題名(英文) Development of a new type oxygen concentrator using photoresponsive gas carrier solution

研究代表者

小堀 深 (KOHORI FUKASHI)

早稲田大学・理工学術院・講師

研究者番号：70329093

研究成果の概要(和文)：

慢性閉塞性肺疾患に対する酸素療法のために、ガスキャリア液循環型酸素濃縮器の開発を行った。このシステムは、空気中に存在する酸素を高濃度化するもので、小音化かつ小型化を可能とし、将来的にはポータブル酸素濃縮器の開発を目指すものである。酸素運搬体の開発では、コバルト錯体を合成しその有用性を確認した。また、酸素濃縮器のシステム設計においては、コンピュータシミュレーションを用いて、必要な仕様を算出し、装置の最適化を行った。

研究成果の概要(英文)：

The gas carrier liquid circulation type oxygen concentrator was developed for oxygen therapy of the chronic obstructive pulmonary disease. This system raise the concentration of existing oxygen in the air with a small sound and a small component, which aims the development of the portable oxygen concentrator in the future. At the development of the oxygen carrier, a cobalt complex were synthesized and confirmed their usefulness. In the systems architecture of the oxygen concentrator, necessary specifications were calculated using computer simulation and the device was optimized for clinical use.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
2010年度	300,000	90,000	390,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：プロセス工学・生物機能・バイオプロセス

キーワード：酸素濃縮器，ポルフィリン錯体，酸素療法

## 1. 研究開始当初の背景

WHO(世界保健機関)の統計によると、慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD)は2005年の世界の死亡原因の第4位にランクされる病気である。COPDとは、喫煙や有害物質の吸入により、気管支や肺泡に慢性的な炎症が起こる病気であり、その結果、肺への空気流量が

減少し、呼吸機能が低下する。このCOPDの重度の患者に対して、高濃度の酸素を連続的に吸入させる治療法を“酸素療法”という。睡眠時間も含めて1日15時間以上の長時間酸素吸入を行うと、患者の生存率が高まることがわかっている。

現在、酸素療法に用いる酸素供給源としては、空気中から酸素を濃縮する酸素濃縮器が

広く用いられている。実用化されている酸素濃縮器には膜型と吸着型がある。膜型酸素濃縮器は供給できる酸素濃度が 40 % と低濃度である。吸着型酸素濃縮器は低流量でしか酸素を供給できない。また、いずれの方式も空気を圧縮する際、コンプレッサーによる騒音があるため、就寝中の使用に制限があるといった欠点がある。

一方、研究代表者はこれまでに、スキューバダイビングにおける酸素ポンプの代替品として、長期の水中活動を可能にする“ガスキャリア液循環型人工えらシステム”の研究を進めてきた。このシステムは、海水中に溶存する低濃度の酸素を、左側モジュールを介してガスキャリア液中に取り込んだ後、温度を変化させ、ガスキャリア液と酸素との親和力を制御することで、右側モジュールにおいて酸素を気相中へ放散させ、ヒトの呼吸に必要な酸素濃度まで濃縮して供給する。この人工えらシステムを、水中ではなく気相中で使用することによって、医療用の酸素濃縮器として応用できる可能性を考えた。人工えらシステムは、中空糸膜モジュールを膜型酸素濃縮器の酸素分離膜、ガスキャリア液を吸着剤型酸素濃縮器の吸着剤とみなすと、膜型酸素濃縮器と吸着剤型酸素濃縮器をうまく組み合わせたシステムといえる。

本研究で提案する酸素濃縮装置は、人工えらシステムの研究成果を発展させた独自の方式のものであり、この装置を最適化することにより、小音化かつ小型化を可能とし、将来的にはポータブル酸素濃縮器の開発をも目指すものである。このシステムが実現すれば、COPD 患者への治療効果や生活の質の向上に大きく貢献できると考える。

## 2. 研究の目的

ガスキャリア液循環型人工えらシステムに用いるガスキャリア液は、酸素と特異的な親和性を持つヘモグロビン溶液を用いてきた。これに温度変化を加え、酸素親和力を制御することで呼吸に必要な酸素を得るとともに、二酸化炭素を水中に放出する系を構築した。しかし、温度変化によるタンパク質変性やエネルギー源の確保など、実用化に向けていくつかの問題があるため、酸素と結合・解離する金属錯体などの使用を検討しなければならない。さらに、このシステムを医療用の酸素濃縮器へ応用する場合、酸素分圧や流体の流量などの設定値が大きく異なってくる。特にガスキャリア液については、長期使用を前提とすべきであり、最適化された合成系の液体を用いることが必要となってくる。そこで研究代表者は、光に反応して酸素親和力を変化させる金属錯体に注目してきた。本研究では、ガスキャリア液中の酸素運搬体として、遮光時に酸素と結合し、光照射により

酸素を解離する光刺激応答性金属錯体を合成し、システムの最適化を図る。

さらに、この金属錯体を溶解させたガスキャリア液を用いた新規酸素濃縮器を検討する。この光応答性ガスキャリア液循環型酸素濃縮器は、二つの膜モジュール間をガスキャリア液が循環することで効率の良い酸素移動を実現するものである。遮光下の酸素吸収モジュールで空気中からガスキャリア液に酸素を取り込み、光照射下の酸素放散モジュールでガスキャリア液から酸素を解離させて肺疾患の患者に必要な高濃度の酸素を供給する。研究期間内には、さらに膜モジュールの至適設計も行い、システム全体の性能向上を目指す。この酸素濃縮システムにより、高流量かつ高濃度の酸素を低騒音で供給する酸素濃縮器のプロトタイプを完成させる。

## 3. 研究の方法

### (1) 酸素運搬体の開発

ガスキャリア液に用いる酸素運搬体として遮光時に酸素と結合し、光を照射することで酸素を解離する金属錯体を用いる。現在までに、モリブデンポルフィリン錯体 oxo-molybdenum(IV)5,10,15,20-tetra-mesitylporphyrin ( $\text{Mo}^{\text{IV}}\text{O}(\text{tmp})$ ) (Fig.1)を合成し、その錯体の遮光時における酸素結合速度の測定(Fig.2)および光照射時における酸素解離反応速度の測定(Fig.3)を終了している。この結果より、酸素解離速度に比較して酸素結合速度が著しく遅いことを確認した。システム設計によりある程度対応することはできるが、結合・解離反応は速いほうが好ましい。

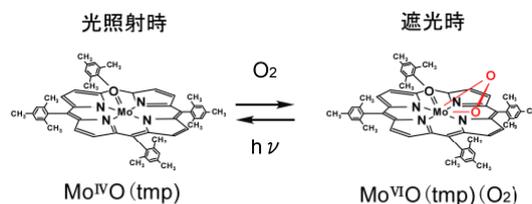


Fig.1. モリブデンポルフィリン錯体の構造

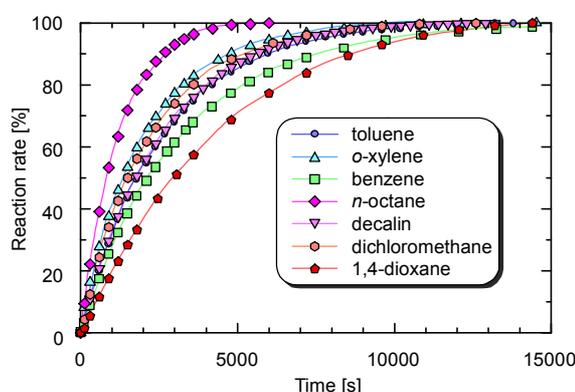


Fig.2. 溶媒による酸素結合速度の違い

ポルフィリン錯体においては、置換基の性質により酸素結合・解離速度が変化することが知られている。そこで研究代表者は、ガスキャリア液用金属錯体として、ピケットフェンス型コバルトポルフィリン

meso-tetrakis( $\alpha,\alpha,\alpha,o$ -pivalamidophenyl)porphyrinatocobalt; CoT<sub>piv</sub>PP (Fig.4)に着目した。この錯体は、血中の酸素運搬体であるヘモグロビンや酸素貯蔵庫であるミオグロビンに共通して存在するヘムの機能を模倣した物質で、酸素親和性かつ安定性に優れている。また、O<sub>2</sub>結合部位側が疎水性環境にあるという特徴を持つ。これは、ヘモグロビンにおいてO<sub>2</sub>結合部位側の疎水性環境がO<sub>2</sub>-Fe錯体の安定化、可逆性に寄与しているという機能を模倣するためである。実際にこの錯体は、Hb同様に酸素と可逆的に反応することが確認されており、酸素運搬体として有用であると考えられる。

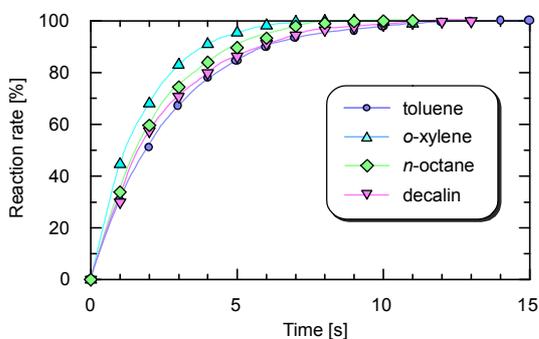


Fig.3. 溶媒による酸素解離速度の違い

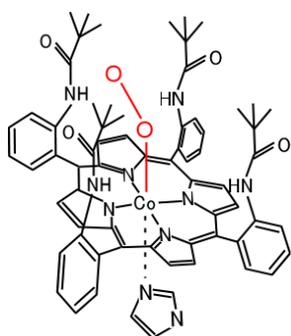


Fig.4. ピケットフェンス型コバルトポルフィリン錯体

#### (2) 酸素運搬体分散溶液の開発・評価

ガスキャリア液に適用する溶媒として、安全性と酸素移動性能の観点から選定を進める。安全性については、使用温度域における蒸気圧がなるべく低いものを検討し、さらに可能な限り生体に無害なものを選定する。また、酸素移動性能に関しては、同じ錯体でも溶解させる溶媒により酸素の結合・解離速度が異なることが分かっているため(Fig. 2, Fig. 3), 錯体との様々な組み合わせを検討する。また、作製したガスキャリア液に光を照射し、その前後での酸素分圧変化を溶存酸素

計により測定することでガスキャリア液の酸素濃縮能を評価する。さらに、ガスキャリア液の膜を介したときの境膜物質移動係数を算出し、酸素移動性能を評価する。

#### (3) 酸素濃縮器のシステム設計

優れた酸素運搬体を開発できても、それを適切な操作条件で使用しなければその機能を発現することはできない。そこで、流体解析ソフトを用いたコンピュータシミュレーションにより効率的な光照射と最適な流動状態を得る中空糸膜モジュール設計により、必要膜面積を最小限に抑え、小型の酸素濃縮器を設計する。現在、研究代表者は人工腎臓のシミュレーション研究を行っており、中空糸周りを流れる血液の流動状態の解析が進んでいる(Fig.5)。この成果を応用し、本申請でのモジュール設計に役立てたい。さらに、呼吸不全患者の安静状態で必要とする 500 mL/min の高濃度酸素を供給できる酸素濃縮器へスケールアップをおこない、必要な膜面積とリザーバタンク容積を算出する。

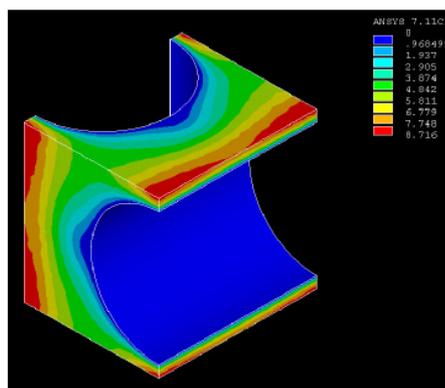


Fig.5. 中空糸周りの流動状態解析

#### 4. 研究成果

はじめに、ガスキャリア液を構成する酸素運搬体として、光に応答して酸素を吸収・放散する水溶性ポルフィリン CoT<sub>aq</sub>PP に着目した。CoT<sub>aq</sub>PP を合成し、水に溶かして作製したガスキャリア液に光を照射し解離した酸素分圧から酸素移動濃縮率を、二室回分セルを用いた放散系における総括物質移動係数から酸素移動性能を評価した。この両者を考慮し、最も効率よく酸素を供給できる錯体濃度(最適濃度)を決定し、COPD 患者が必要とする 500 mL/min(STP)の酸素を供給する酸素濃縮器の至適設計を行った。

解離酸素分圧は錯体濃度の上昇に伴い、より高い解離酸素分圧を得られた。総括物質移動係数は錯体濃度の上昇に伴い減少した。以上の結果と人工肺モジュールを用いた実験データから算出された最高効率濃度より、85 %飽和を CoT<sub>aq</sub>PP-水系のガスキャリア

液における最適濃度とした。最適濃度のガスキャリア液を用いて、COPD患者が必要とする酸素を供給する酸素濃縮器を最適設計した結果、68個のモジュールが必要であることが分かった。またこのとき、大気中から175 mmHgまで酸素を濃縮できた。

以上より、CoT<sub>aq</sub>PP-水系のガスキャリア液を用いることで、安全かつ効率良い酸素濃縮システムが開発でき、酸素濃縮装置の小型化・低騒音化の実現の可能性を示せた。

つぎに、ガスキャリア液を構成する酸素運搬体として、ピケットフェンス型コバルトポルフィリン meso-tetrakis( $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -*o*-pivalamidophenyl)porphyrinatocobalt ; Co T<sub>piv</sub>PP) に着目した。この錯体は、血中の酸素運搬体であるヘモグロビンや酸素貯蔵庫であるミオグロビンに共通して存在するヘムの機能を模倣した物質で、酸素親和性かつ安定性に優れている。また、O<sub>2</sub>結合部位側が疎水性環境にあるという特徴を持つ。これは、ヘモグロビンにおいてO<sub>2</sub>結合部位側の疎水性環境がO<sub>2</sub>-Fe錯体の安定化、可逆性に寄与しているという機能を模倣するためである。実際にこの錯体は、Hb同様に酸素と可逆的に反応することが確認されており、酸素運搬体として有用である。ガスキャリア液に適用する溶媒として、安全性と酸素移動性能の観点から選定を進め、安全性については、使用温度域における蒸気圧がなるべく低いものを検討し、さらに可能な限り生体に無害なものを選定した。また、酸素移動性能に関しては、同じ錯体でも溶解させる溶媒により酸素の結合・解離速度が異なることが分かっているため、錯体との様々な組み合わせを検討した。以上より、CoT<sub>piv</sub>PP-有機溶媒系のガスキャリア液を用いることで、安全かつ効率良い酸素濃縮システムが開発でき、酸素濃縮装置の小型化・低騒音化の実現の可能性を示せた。

一方、酸素運搬能を持ったガスキャリア液を使用したガスキャリア液循環型酸素濃縮装置には、ガス交換モジュールとして人工肺が用いられており、このモジュール内のガスキャリア液の流動状態が装置の効率に強く影響する。今回、解析対象モジュールをSarns5796 (3M, 東京) とし、汎用有限要素法解析ソフトANSYS(ANSYS Inc., U.S.A.) によるコンピュータシミュレーションでガス交換モジュール内の流体流動状態を計算した。これにより、ガス交換モジュールを精度よく構造解析する方法を確立し、システムの最適化を図った。

はじめに、モジュールの最適設計として、入口形状をx, y, z方向それぞれに1.75倍、1/2倍したモデル、出口位置を上端から101.75 mm, 199.3 mm ずらしたモデル、出口位置を中央にずらし出口流路部を6.65

mm, 9.9 mm に変更したモデルを解析した。また、流体の流動状態の最適化として、ガスキャリア液溶媒の物性としてシリコンオイル、エタノール、DMSOそれぞれでスケールアップ時の必要膜面積を比較し、さらに流体流量を1-10 L/min と変更し必要膜面積を算出することで最適流量を考察した。

最適設計の結果、入口形状をz方向に1.75倍したモデル形状において圧力損失が5%減少し、境膜物質移動係数が11%増加した。流体流動状態の最適化として、シリコンオイル、エタノール、DMSOそれぞれの物性で算出した必要膜面積は同じ値となり、ガスキャリア液の物性は必要膜面積に影響を与えないことがわかった。また最適な流体流量は5 L/min のとき、必要膜面積の減少が小さくなり最適流量であることがわかった。以上より、本シミュレーションの解析手法は妥当性を示せ、またガス交換モジュールの最適化、流体流動状態の最適化という目的が達成できた。

## 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3件)

①大西 孝、小堀 深、酒井清孝、温度制御型人工鰓システムの開発と実測、化学工学会第40回秋季大会、平成20年9月25日、東北大学

②小堀 深、水中溶存酸素を利用する人工えら装置の開発、化学工学会新潟大会、平成20年8月21日、新潟大学

③小堀 深、宍戸圭介、酒井清孝、酸素濃縮器に用いる温度応答性ガスキャリア液の開発、第47回日本生体医工学会、平成20年5月9日、神戸国際会議場

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小堀 深 (KOHORI FUKASHI)

早稲田大学・理工学術院・講師

研究者番号：70329093