

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2011～2012

課題番号：23800020

研究課題名（和文） 完全人工心臓の駆動方式解析のための微小循環観察装置の開発

研究課題名（英文） Development of micro circulation camera device for analysis of total artificial heart driving pattern

研究代表者

井上 雄介（INOUE YUSUKE）

東京大学・大学院工学系研究科・特任研究員

研究者番号：80611079

研究成果の概要（和文）：体内埋込型の超小型顕微鏡装置の基礎的な開発を行い、倍率の異なる 3 種類の装置を開発した。ポリグリコール酸の不織布を足場として組み込むことで、安定した視野と解像度を確保した。完全人工心臓を用いて短期慢性動物実験を 6 度行った。最長 121 日間完全人工心臓で駆動し、その間継続して微小循環観察を続けた。駆出波形や運動負荷、薬物による微小循環への影響を長期的に数日間に分けて観察し、解析を行った。拍動流と連続流では微小循環に流れる血流量には差があることが確かめられた。

研究成果の概要（英文）：We developed implantable microscope for micro circulation. We developed 3 type diameter device. The observation microscope has scaffold for angiogenesis. And we get stable data with this device. We experiment 6 times use with Total Artificial Heart. The animal with artificial heart living 121days maximum, and we observed our observation device. We change the heart drive pattern, exercise stress test, dose a medicine. We analyze the data. We found the difference of flow in the micro circulation via pattern of artificial heart moving.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：医用生体工学・生体材料学

キーワード：微小循環・血管新生・人工心臓・拍動流・顕微鏡

1. 研究開始当初の背景

(1) この 10 年間人工心臓の臨床応用は急速に進展し、心臓手術後の低心拍出量症候群や自然心臓移植へのつなぎとして、半ば日常的に使用されつつある。特に 2000 年からは軸流ポンプを用いた脈のない連続流の補助人工心臓の臨床応用が開始され、主として心臓

移植へのつなぎとして多くの患者救命に役立っている。しかし、心臓の機能を 100% 置換する完全人工心臓に関しては、米国で症例数を限って試験的に臨床応用が開始された程度で、耐久性や小型化、血液適合性の他に生理学的、病態生理学的にも多くの問題点が残されている。中でも拍動流や連続流などの

流れ様式や流量波形が生体の循環系・代謝系に及ぼす影響に関しては、急性の動物実験以外にはほとんど研究が進んでいないのが現状である。このために、軸流ポンプなどの小型の連続流ポンプが完全人工心臓として使えるか否かも明らかでなく、体内埋込が可能な完全人工心臓の開発の大きなネックとなっている。また、連続流の補助人工心臓に関しても、臨床応用が進むにつれて重症の心不全患者への適用は問題があるという意見や、小児や乳幼児への適用の可能性についても議論が高まっている。

(2)このように病態生理学的研究が進まない大きな理由は

①拍動流・連続流など任意の血液波形を瞬時に生み出せる人工心臓が無かったこと。

②微小循環の観察など生体循環系に及ぼす流れの影響を、長期的・連続的に安定して観察し、解析する手段がなかったこと。が挙げられる。しかし、我々は長年にわたる独自の人工心臓および、医用工学の研究から、本研究を遂行するにあたって強力な武器となる任意の血流波形を生み出せる小型の埋込型完全人工心臓（以下 波動型完全人工心臓）を得ている。そこで、これまでにはなかった、体内に埋め込んで、長期間連続的に微小循環の観察が可能な超小型微小循環観察装置の開発を行う。他研究室でも微小循環の観察は行われているが、ウサギの耳弁や眼球での観察はどれも、薬剤か激しい抑制の影響が微小循環に現れており、外乱の影響の無い環境で微小循環を超長期的に観察できるデバイスの開発が急務である。

2. 研究の目的

麻酔等の薬剤を用いずに、生体内において数ヶ月に渡って微小循環を超長期的に安定して観察できる微小循環観察装置を開発し、慢性動物実験下において、任意の血流波形を生み出せる波動型完全人工心臓を用いて、種々の拍動数（一回拍出量）で心拍出量を増減させた場合や、拍動流・連続流などの血流波形の違い、心拍出量一定制御や1/R制御（生体の総末梢抵抗に応じて人工心臓の拍出量を変化させる当施設で開発した制御法）などの制御形態の違いなど、様々な条件で駆動させた場合の微小循環の変化をリアルタイムに観察する。それにより人工心臓の制御や駆動形態が生体の微小循環に及ぼす影響を明らかにすることを目的とし、生体が脈動のない連続流の完全人工心臓で正常に生存し得るか否かを明らかにすると共に、生体にとって最適の制御方法を確立することを最終目標とする。

3. 研究の方法

(1) 微小循環観察装置作製

第一段階として皮下に微小循環観察装置の埋込を行う。この観察装置には足場材料（ポリグリコール酸ファブリック）を組み込み、足場に新生した血管の観察を行う。この方法により、体動による視野の変化を受けることなく微小な血管を安定して観察することが可能になる。

① 超小型顕微鏡部 高感度のCMOSセンサーを用いて超小型電子顕微鏡を構成する。レンズ系には高倍率の複数レンズと、外部から調整可能なオートフォーカスレンズを使用する。体内埋込可能なサイズに構成するため、外形を40×40×15mm以下で作製を行う。

② 血管・組織新生チャンパー 高倍率で微小な視野範囲を観察する場合には安定した視野を確保することが大変重要である。特に皮下など体動の受けやすい場所で長期に観察する場合には視野の確保は必須の要件となる。そこで足場材料とそれを囲むカバーで構成するチャンパーを観察装置に組み込む。足場材料にはポリグリコール酸でできた布を用いて、血管・組織の誘導を行う。

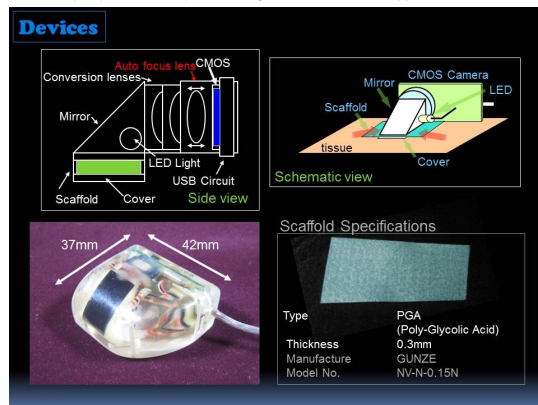
(2) 完全人工心臓システム

① 完全人工心臓の改良

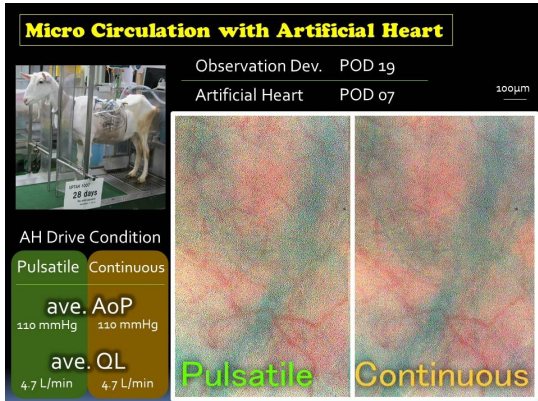
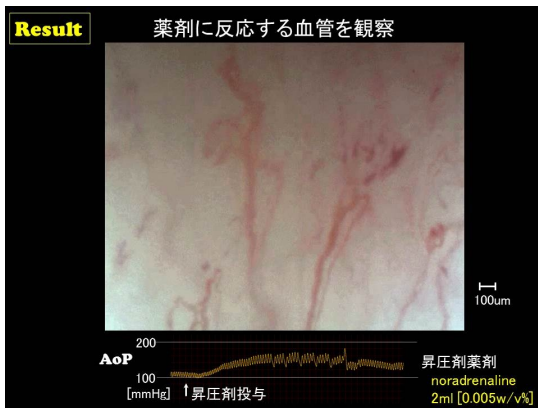
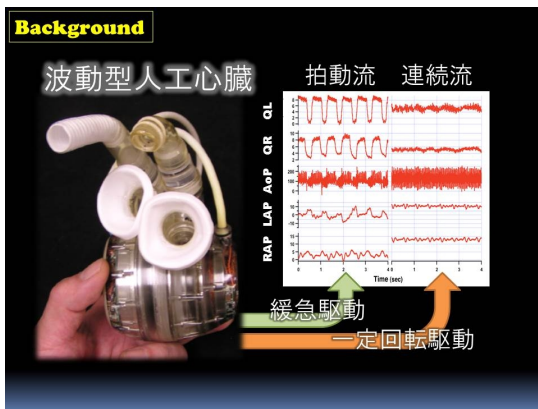
当研究室で開発された波動型人工心臓をもちいて、動物へ植え込みを行う。

(3) 短期慢性動物実験

実験方法の確立を目的として、約一ヶ月程度の期間で慢性動物実験を行う。完全人工心臓の埋込 日本人の体格と同程度の50kg前後のヤギを用いて、人工心肺下において当研究室で開発した波動型完全人工心臓の埋込み



Devices			
	低倍率	高倍率	超高倍率
視野範囲	12×9 [mm]	1.6×1.2 [mm]	0.8×0.6 [mm]
光学倍率	0.4	3.0	6.0
サイズ	37×42×18 [mm]	32×38×18 [mm]	45×40×18 [mm]
焦点距離	14.0 [mm]	5.0 [mm]	0.2 [mm]
撮像素子	1/3インチ CMOS		
画素数	130万画素		
解像度	1280×1024 (SXGA)		



をおこなう。微小循環観察装置の埋込 ヤギの皮下（広背筋近傍）に微小循環観察装置を埋込み、足場に新生する組織・血管の様子を観察する。新生後は血管内の血流を観察できることを確認する。病理解剖・組織染色 実験終了後に足場に生えた組織血管を、組織染色して組織学的に検討を行う。

(4) デバイスの改良

微小循環観察装置の改良 高解像度・高倍率の微小循環観察装置の開発を行い、さらに小型化を行う。発熱の影響や光源の影響を評価し、改善を図る。

(5) 長期慢性動物実験による評価

① 完全人工心臓の埋込・微小循環観察装置の埋込 微小循環装置を腎臓・肺・腸間膜などの臓器に設置し、人工心臓が他臓器に与える影響の観察を行う。

② 微小循環の観察 実験条件（人工心臓の

流れ様式・血流波形・拍出流量・運動負荷）を変えて長期的に実験を行い微小循環の変化を観察する。特に動脈・静脈血管比、拍動性、血球性、拍動リズムなどを観察する。

③ 病理解剖・組織染色 実験終了後に剖検を行い、足場に生えた組織血管に加え、他の血管系・肺・腎臓・肝臓・脾臓・筋肉・脳等を採取し、肉眼・光顕・電顕（走査・透過）で観察する。部位によって各種染色（HE・免疫等）を行い観察する。

④ 評価・解析

取得したすべての情報を元に、開発した微小循環観察装置の評価を行う。また微小循環観察装置によって取得した情報を元に人工心臓駆動様式の違いによる生理循環を解析する。

4. 研究成果

超小型顕微鏡装置の基礎的な開発を行い、低倍率で全体像を観察可能なものから高倍率で赤血球を観察可能な装置まで3種類の装置を開発した。

また観察装置に生体医療材料であるポリグリコール酸の不織布を足場として組み込み、そのスキップフォルドに血管を新生させることを試みた。短期慢性動物実験を3度行った。最長121日間完全人工心臓で駆動し、その間観察を続けた。人工心臓を埋め込んだ動物には事前に観察装置を埋め込んでおき、通常心臓と機械的人工心臓での観察比較を行った。観察装置は最長140日間埋め込みを行って、その間継続して観察を続けた。観察装置に組み込んだスキップフォルドには血管が新生することが確かめられた。また、スキップフォルドに新生した血管を観察することで、体動等に影響を受けることなく安定して血管を観察することができた。はじめに薬剤に

応答する微小循環の様子を開発した観察デバイスで観察した。血圧の変動に対応した動脈・静脈の血管径の変化をリアルタイムに観察できた。またこれにより、開発した観察デバイスは、血管系の違いから動脈と静脈の違いを画像から判別することができた。次に駆出波形を連続流と拍動流とで駆動し、そのときの微小循環の違いを観察した。また運動負荷による微小循環への影響を長期的に数日間に分けて観察し、解析を行った。観察装置のスキップフォルドに新生した生体組織を実験後に摘出し、光学顕微鏡を用いて組織学的に評価を行った。

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）

〔雑誌論文〕(計3件)

① Yusuke Inoue, Itsuro Saito, Takashi Isoyama(12人中1人目)、Development of an implantable small camera for angiogenesis、ASAIO Journal、査読有、57-2巻、2011、123、DOI: 10.1097/01.mat.0000395437.21150.99

② Yusuke Abe, Kohei Ishii, Yusuke Inoue (12人中8番目)、The helical flow pump with a hydrodynamic levitation impeller、Journal of Artificial Heart、査読有、15巻、2012、331-340、DOI: 10.1007/s10047-012-0659-z

③ Kohei Ishii, Yusuke Abe, Yusuke Inoue (12人中7番目)、Development of normal-suction boundary control method based on inflow cannula pressure waveform for the undulation pump ventricular assist device、Artificial Organs、査読有、36-9巻、2012、812-816、DOI: 10.1111/j.1525-1594.2012.01451.x

〔学会発表〕(計20件)

① Yusuke Inoue, Development of an implantable small camera for angiogenesis、XXXVIII Congress of the European Society for Artificial Organs、2011年9月11日ポルトコンGRESセンター(ポルトガル)

② 井上雄介、GRANT 成果報告:完全人工心臓における微小循環動態の実時間観察、第49回日本人工臓器学会、2011年11月26日、日本都市センターホテル(東京都千代田区)

③ 井上雄介、完全人工心臓における微小樹幹血行動態の実時間観察、第49回日本人工臓器学会、2011年11月27日、都市センターホテル(東京都千代田区)

④ 井上雄介、生体内血管新生における細胞播種による影響の観察、第24回代用臓器再生医学研究会、2012年1月28日、北海道大学(北海道札幌市)

⑤ 井上雄介、螺旋流人工心臓システムの研究

と開発、医用アクチュエーション研究会(招待講演)、2012年3月30日、東北大学、(宮城県仙台市)

⑥ 阿部裕輔、石井耕平、磯山隆、斎藤逸郎、井上雄介、小野俊哉、中川英元、中野英美子、深沢今日子、石原一彦、福長一義、小野稔、井街宏、螺旋流完全人工心臓の開発、第51回日本生体医工学会大会、2012年5月11日、福岡(福岡国際会議場)

⑦ 井上雄介、中野英美子、磯山隆、斎藤逸郎、中川英元、小野俊哉、石井耕平、有吉洗希、細田享平、井街宏、阿部裕輔、ハイブリッド型人工材料を用いた補助人工心臓用脱血カニューレの開発、第51回日本生体医工学会大会、2012年5月11日、福岡(福岡国際会議場)

⑧ Yusuke Abe, Kohei Ishii, Takashi Isoyama, Itsuro Saito, Yusuke Inoue, Toshiya Ono, Hidemoto Nakagawa, Kazuhiko Ishihara, Minoru Ono, Kou Imachi, The helical flow total artificial heart: design concept and initial development、ASAIO 58th annual conference、2012/6/15、Fairmont San Francisco, San Francisco, California, USA

⑨ 細田恭平、CFD解析に基づいた人工心臓血液ポンプの設計、第14回生体物理医学専攻セミナー、2012年6月20日、東京(東京大学医学部付属病院)

⑩ 石井耕平、細田享平、磯山隆、有吉洗希、斎藤逸郎、大橋広宜、中川英元、小野俊哉、井上雄介、中野英美子、井街宏、阿部裕輔、螺旋流完全人工心臓のための動圧軸受の開発、第51回日本生体医工学会大会、2012年5月10日、福岡(福岡国際会議場)

⑪ Yusuke Inoue, Itsuro Saito, Takashi Isoyama, Hidemoto Nakagawa, Toshiya Ono, Kohei Ishii, Koki Ariyoshi, Emiko Nakano, Kou Imachi, Yusuke Abe, Development of an Implantable Small Observation Camera with Scaffold Chamber for Angiogenesis、World Congress 2012 Medical Physics and Biomedical Engineering、2012/5/27、Beijing International Convention Center, Beijing, China

⑫ Yusuke Inoue, Emiko Nakano, Itsuro Saito, Takashi Isoyama, Hidemoto Nakagawa, Toshiya Ono, Kohei Ishii, Koki Ariyoshi,

Kou Imachi, Yusuke Abe, Development of Hybrid Inflow Cannula for Helical Flow Ventricular Assist Device, ISRBP2012 (20th Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps), 2012/9/21, Grand Cevahir Hotel, Istanbul, Turkey

⑬Yusuke Abe, Kohei Ishii, Takashi Isoyama, Itsuro Saito, Yusuke Inoue, Hidemoto Nakagawa, Toshiya Ono, Kazuhiko Ishihara, Minoru Ono, Kou Imachi, The helical flow total artificial heart: initial results of animal experiment, ISRBP2012 (20th Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps), 2012/9/22, Grand Cevahir Hotel, Istanbul, Turkey

⑭Yusuke Inoue, Emiko Nakano, Itsuro Saito, Takashi Isoyama, Hidemoto Nakagawa, Toshiya Ono, Kohei Ishii, Koki Ariyoshi, Kou Imachi, Yusuke Abe, DEVELOPMENT OF HYBRID INFLOW CANNULA FOR VENTRICULAR ASSIST DEVICES, 39th Congress of ESAO, 2012/9/28, Academy of Music and Theatre, Rostock, Germany

⑮Yusuke Abe, Kohei Ishii, Takashi Isoyama, Itsuro Saito, Yusuke Inoue, Toshiya Ono, Hidemoto Nakagawa, Kou Imachi, The helical flow pump and the helical flow total artificial heart, 39th Congress of ESAO, 2012/9/29, Academy of Music and Theatre, Rostock, Germany

⑯石井耕平、細田享平、西田正浩、磯山隆、有吉洗希、斎藤逸郎、中川英元、小野俊哉、井上雄介、井街宏、阿部裕輔、完全人工心臓用螺旋流血液ポンプの基礎特性解析、定常流ポンプ研究会 2012、2012年11月22日、福岡(アクロス福岡)

⑰石井耕平、細田享平、磯山隆、有吉洗希、斎藤逸郎、井上雄介、佐藤雅巳、原伸太郎、小野俊哉、中川英元、井街宏、阿部裕輔、螺旋流血液ポンプの溶血特性向上に向けた検討、第50回日本人工臓器学会大会、2012年11月23日、福岡(アクロス福岡)

⑱井上雄介、中野英美子、磯山隆、斎藤逸郎、小野俊哉、石井耕平、佐藤雅巳、原伸太郎、呉昇原、李欣陽、有吉洗希、細田享平、川瀬由希乃、中川基貴、中川英元、関野正樹、井街宏、阿部裕輔、螺旋流型補助人工心臓用ハイブリッド脱血カニューレの研究、第50回日本人工臓器学会大会、2012年11月23日、福岡(アクロス福岡)

⑲石井耕平、西田正浩、細田享平、磯山隆、有吉洗希、斎藤逸郎、中川英元、小野俊哉、井上雄介、井街宏、阿部裕輔、完全人工心臓用螺旋流血液ポンプの内部流れ解析、日本機械学会第25回バイオエンジニアリング講演会、2013年1月10日、産業技術総合研究所つくばセンター

⑳石井耕平、細田享平、磯山隆、斎藤逸郎、有吉洗希、井上雄介、佐藤雅巳、原伸太郎、李欣陽、呉昇原、小野俊哉、中川英元、井街宏、阿部裕輔、螺旋流血液ポンプの原理の検討、第41回人工心臓と補助循環懇話会学術集会、2013年2月2日、信州湯田中温泉よつや

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井上 雄介 (INOUE YUSUKE)
東京大学・大学院工学系研究科・
特任研究員
研究者番号：80611079

(2) 研究分担者

()
研究者番号：

(3) 連携研究者

()
研究者番号：