

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 20 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25282126

研究課題名(和文) ナノテクアクチュエータを応用した小児用循環補助システム開発プラットフォーム創生

研究課題名(英文) Mechanical circulatory support system development platform for congenital heart diseases using a small implantable actuator

研究代表者

白石 泰之 (Shiraishi, Yasuyuki)

東北大学・加齢医学研究所・准教授

研究者番号：00329137

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：小児の重症心不全治療に対して、ナノテク形状記憶合金線維を応用した超小型の埋込型人工心筋システム開発研究リソース基盤を確立した。本研究では、右室機能の低下した肺循環を右心室外部から収縮支援を行うベルト型小型右心室壁収縮デバイスと、機能的単心室に対して行われる下大静脈-肺動脈バイパスに装脱着可能Fontan循環の肺循環補助システム開発を行った。これらの性能評価を独自に開発したシリコン製右心室モデル循環系と右心不全およびFontan循環状態を模擬した動物実験において実施し、小児の重症心不全に対する埋込型小型補助装置の有用性を確認し、循環不全を長期にわたって改善しうるデバイス開発評価技術を構築した。

研究成果の概要(英文)：Long-term mechanical support systems development resources are needed for the surgical treatment of congenital heart failure. We employed a small-sized nano-tech Ni-Ti shape memory alloy fibre as an implantable actuator for the mechanical circulatory support. We focused on the development of two types of implantable devices; a) a right ventricular external contraction support belt, and b) a Fontan circulation active support system that could be used with the total cavopulmonary connection. We examined the systems function in the originally designed mock circulatory system with a silicone-rubber right ventricular model as well as in the animal models. As a result of this study, it was indicated that the micro actuation system for congenital heart failure support could be useful to exhibit the hemodynamic effect for the totally implantable system design.

研究分野：応用生体力学、人工臓器学

キーワード：先天性心疾患 人工心筋 形状記憶合金線維 マイクロマシン 循環器・高血圧

1. 研究開始当初の背景

「先天性心不全の状態においても本来補助が必要なのは心筋の収縮である。」重症心不全患者に対しては、心臓移植や補助人工心臓による血液循環維持の手段しかないが、とくに小児の移植臓器のドナー不足は深刻な問題であり、また現時点で利用することのできる埋込型補助人工心臓は体格の小さな患者にとっては大きすぎる。申請者らは、先天性心疾患を含む重症心不全患者に対する治療メタコンセプトは、機能低下した右室ポンプ機能の心筋収縮を代替することによって達成されると考え、高度に生体と協働する機能をもった人工心筋システムを考案するに至った。先天性心疾患に対してもさらに応用するためには、ナノテク技術を活用した人工心筋開発プラットフォームの創成が必要となる。

[内外の研究動向及び位置づけ]

小児心不全の外科的治療戦略では、段階を経て血流路の再建と循環動態の維持を継続して行う以外にない。本研究では、形状記憶合金線維を応用した心室補助超小型高機能人工心筋を開発し、小児重症心不全に対する超小型の埋込型循環補助デバイスへ展開させる。心臓もしくは心外導管に対して外部から力学的にサポートするという完全埋込型の超小型人工心筋は、申請者らの考案した装置以外になく、循環生理学的に重要な血流量を的確に補助しつつ心臓全体の機能を維持するという発想は内外にない。

[研究経緯]

2005年より微細径形状記憶合金線維を用いた左室補助人工心筋開発を行い、健常性山羊を用いた動物実験において血行力学的に有効な循環補助効果が得られることを示した。また小児用右心補助循環の全く新しい機構構造に関しても研究を進めてきており(若手研究(A))、現在長期慢性実験に向けたプロトタイプモデルを開発中である。

[開発するデバイスの概要]

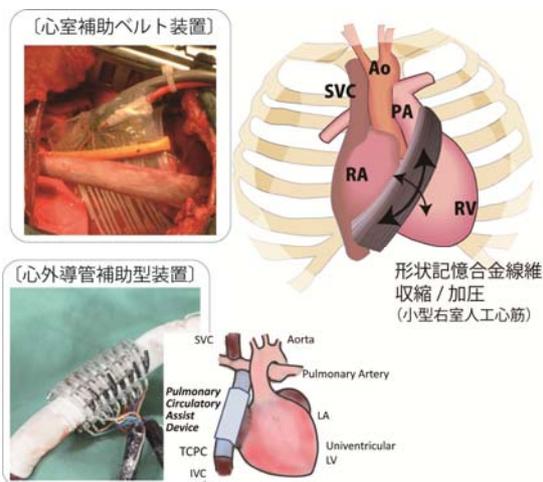


Fig.1 Congenital heart failure support by using shape memory implantable actuators

本研究の基盤技術となるこれまでの研究成果は以下のごとくである。

①ロボティクスを応用した左心補助基本設計手法の確立

→形状記憶合金型心筋補助装置プロトタイプの完成、比例微積分制御による可制御性を実現

②臨床ニーズ・データ提供

→定常流循環補助での血流拍動の有効性、心室内血栓形成の抑制効果を検証

③動物実験による血行動態評価

→人工心筋による左心系循環補助が効果的であることを示し、自律神経系の影響を検討

2. 研究の目的

小児の重症心不全治療に対しては、現在のところ心臓移植のほかに長期循環補助を実現する代替手段はない。本研究では、ナノテク形状記憶合金線維を応用することで、小児の重症心不全治療にも適用できる超小型の埋込型人工心筋システム開発プラットフォームを創成する。極細ナノテク材料を使用したアクチュエータ線維で駆動し、必要な血液循環の拍動を生成し、循環を血行力学的に補助する構造で、心臓の外面に装着され、血液との直接接触がなく“必要なときに必要なだけ”循環を補助するため溶血、血栓形成の問題もない。先天性心疾患患者でも適応可能な人工心筋サポートシステム基盤技術を確立する。

本研究では、ナノテク形状記憶合金線維を応用して、小児の重症心不全治療において右心系に必要な血液循環を力学的にサポートする超小型の埋込型人工心筋装置を開発することを目的とする。本研究で開発する小児用右心循環補助装置(人工心筋装置)は、超小型の形状記憶合金線維型アクチュエータを有する心筋によって、必要な血液循環の拍動を生成し、循環を血行力学的に補助するシステムである。これは、心臓の外面に装着され、Fontan 循環を構成する静脈-肺動脈間の心外導管人工血管を外部から力学的に収縮補助し、蠕動的に拍動流を生成する。従来の人工心臓などのように血栓の危険もなく、人工弁などの耐久性の問題もない。心不全時には、“必要なときに必要なだけ”補助する心機能補助システムが必要であると考え、申請者らはこれまで、形状記憶合金線維を応用した埋込型心室補助装置の開発を行ってきた。本研究は、この開発研究で培ったノウハウを生かし、さらに高効率で体格の小さな患者にとって胸腔内に余裕を持って埋め込める形状記憶合金線維型右心系循環補助システムの開発を進める。

3. 研究の方法

[デバイス設計・試作]

左心人工心筋開発基盤を活用し、小児用循環補助制御系を確立する。これらの制御アプロ

一手法を先天性心疾患治療のための小児右心系補助システムに応用し超小型完全埋め込みシステムとして右心補助装置およびFontan 循環補助システム開発を進める。評価システムには、申請者らの有する小児用肺動脈弁評価システムを一部改良して医工学的評価を行い、動物実験心不全モデル作成による実験評価を試みた。開発プロセスでは、患者ニーズに基づくトータルデザインを行い、動物心不全モデル、Fontan 循環モデル評価を目標として形態的・生理学的設計指標設定と微小人工心筋開発高機能化・マルチモーダルシステム開発をすすめ併せて埋め込み型デバイスの要件についても検討を行った。

〔基本設計の確立・性能評価〕

左心補助制御構造仕様を決定、小児右心系補助構造仕様を改良検討した。模擬循環回路および動物実験により、人工心筋臨床評価指標の検討、要素有効性安全性評価試験、動物実験・力学系評価の検討を進め有効性と循環生理学的影響を評価を行った。

〔長期動物実験評価とプロトタイプ試験系〕

臨床応用を視野に入れて、開発した小児用右心補助デバイスの長期性能評価を開始し、1 ヶ月以上の慢性動物実験への移行と臨床試験に向けた非臨床試験プロセスを進めた。併せて、機能性、耐久性の評価改良を進めた。具体的には、動物実験・臨床試験前段階準備をすすめ、プロトタイプ性能評価に基づく仕様強化、動物実験による生理学的影響評価を行った。さらに Fontan 型循環補助デバイスについては、長期にわたる実臨床の要求仕様による実用化に基づいて新たな特許申請を行い、長期予後を改善しうる仕様を含むデバイス開発を進めた。

4. 研究成果

〔デバイス設計・試作〕

(1) 人工心筋開発技術を応用した右心室サポート用能動的循環補助デバイスの開発

本研究で実施した本来の右心循環を改善する人工心筋もしくは能動的循環補助デバイスの開発では、形状記憶合金線維を応用したバンド型形状の力学的右室壁収縮補助デバイスと、Fontan 循環補助デバイスの能動的循環制御デバイスの開発の2点に着目し、主として以下の成果を得た。

a) 心筋収縮補助評価のための右心室モデルプラットフォーム構築

バンド型形状の人工心筋を用いた右室補助では、心室の心筋走行と収縮構造とに密接な連関があり、右心室収縮期の左室中隔の収縮に伴う長軸方向の収縮と、中隔の変位に伴って収縮する右室壁の様な中隔方向への容量変化が生じる。そのため、右室壁収縮補助において短軸収縮方向の補助を行うことでは、右室壁面曲率の中心が解剖学的な心臓の領域範囲におさまらないことから、有効な右室壁容積変化を生成しにくい。(Fig. 2)

これらの点を考慮して、右心室モデル

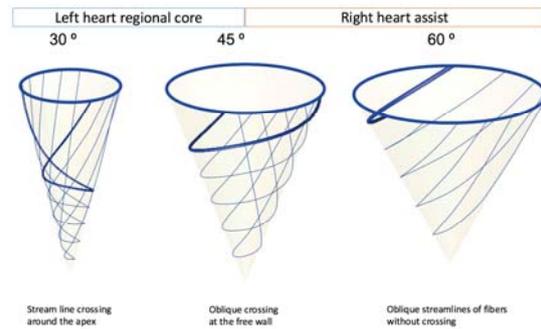


Fig. 2 Right ventricular artificial muscle assistance stream line calculated by geodesic analysis on ventricular wall angles

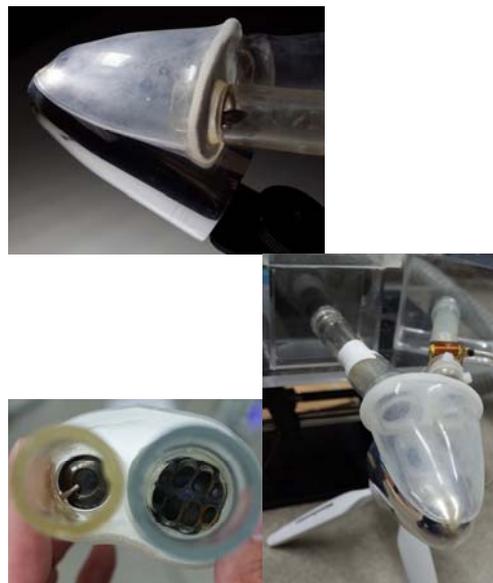


Fig. 3 右心室人工心筋補助デバイス評価のための水学的駆出性能評価用右心室モデルプラットフォーム (top; 左室モデル (剛性砲弾型円筒) に接続されたシリコン製右心室モデル、bottom left; モデル流入出弁の形状、bottom right; 定圧オーバーフロータンクモデルに接続された右心室モデル)

(Fig. 3) を水学的モデル循環系に接続し、右心室補助用人工心筋の評価系を構築した。

b) 右室収縮モジュールユニットの熱制御
右室収縮用アクチュエータの形状記憶合金の比熱冷却特性を改善するために Ni-Ti 金属のコーティングを試み、対流放熱に対する伝熱特性を調べ高分子性シリコンゴムによるコーティング断熱の有用性を確認した。微細アクチュエータを胸腔内に埋め込むための熱源 (収縮アクチュエータ) と熱収支を伴う対象 (生体内および臓器) を考慮した熱移動に対するデバイスユニットモジュールの最適化が可能となった (Fig. 4)。

b) 埋め込み型 Fontan 循環補助システム
先天性心疾患の外科的血行再建術として一般に行われている下大静脈-肺動脈バイパス (Fontan) 術式において、バイパスに用

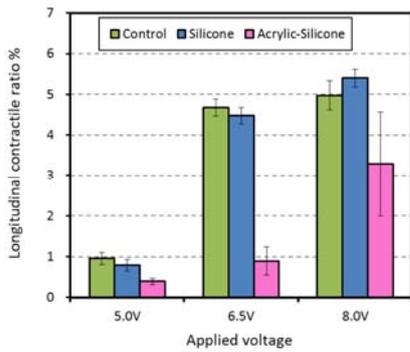


Fig. 4 Comparison of longitudinal contractile changes with three types of Ni-Ti shape memory alloy modules; the silicone rubber shielding on Ni-Ti units is available and showed better feasibility.

いられる人工血管部分に拍動性を付与する装着型メカニカル補助デバイスの開発を進めた (Fig. 5)。小児先天性心疾患の患者胸腔内に埋め込みが可能な小型デバイスでは、体外の device feasibility が重要であり、単心室での力学的循環補助効果とあわせて設計評価を行った。とくに、補助人工心臓用ポンプを用いて左室補助を行った循環条件で、右室下大動脈肺動脈バイパスを作成し、左室心拍動が停止した血液循環での動物試験で開発デバイスの収縮性評価を行いえた (Fig. 6)。さらにデバイスの長期使用を目的とした Fontan 予後の末梢循環改善を目的とする新たな装置の設計を進め (特許申請)、能動的評価を行いつつある。

[基本設計の確立・性能評価/長期動物実験評価に向けたプロトタイプ試験系プラットフォーム開発]

肺循環系の血液循環の血行力学的補助は、循環量の変化と循環系の容量負荷の相互作用を評価する必要がある、新たに不全右心室の作成 (健常動物慢性; イヌ) を行い、心室容量の変化と循環応答に対する右室人工心筋評価系の動物モデル構築を試み、右心負荷に伴う容量負荷応答と左室拡張能の改善可能性を定量的に評価しうることが示唆された (Fig. 7)。右室心筋壊死を作成した動物モデルにおいて、慢性期で容量負荷に対する心拍出量低下を認めた後、開胸下で右室後側壁面を含む心室壁を埋め込み型ベルト型心筋補助デバイスでサポートを行うと、補助位相の左室拡張容積は低下し、次の拍出位相以降で左室拍出の容積増大を来す傾向が示され、今後左右循環バランスの不整に伴う循環不全に対するさらなる有効性を確認してゆく。

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 8 件)

(1) Hirohashi Y, Tanaka A, Yoshizawa M,

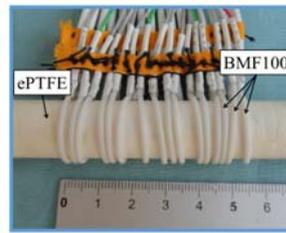


Fig. 5 Fontan 循環補助デバイス (total cavopulmonary connection 導管に装着する)

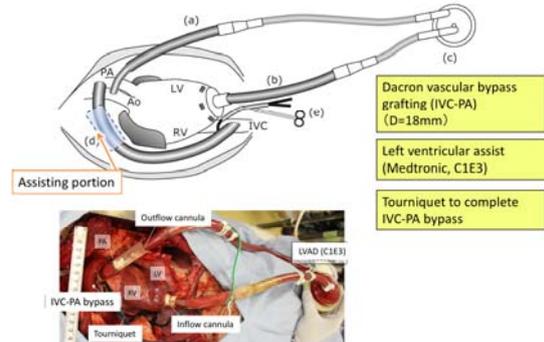


Fig. 6 Schematic illustration of a total cavopulmonary connection procedure in goat experiments using a left ventricular assist device

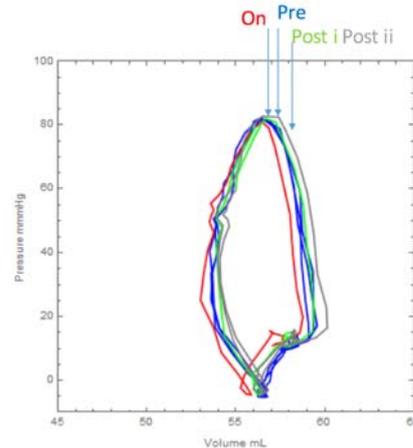


Fig. 7 Changes in the left ventricular pressure-volume relations obtained at the canine model by the right ventricular assist artificial muscle belt

(おもな発表論文等のつづき)

Sugita N, Abe M, Kato T, Shiraishi Y, Miura H, Yambe T. Sensorless cardiac phase detection for synchronized control of ventricular assist devices using nonlinear kernel regression model. J Artif Organs. 2016 Jan 13. [Epub ahead of print] 査読有

(2) Miura H, Yamada A, Shiraishi Y, Yambe T. Fundamental analysis and development of the current and voltage control method by changing the driving frequency for the transcutaneous energy transmission system. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2015 Aug;2015:1319-22. doi: 10.1109/EMBC.2015.7318611. 査読有

(3) Tsuboko Y, Shiraishi Y, Yamada A, Yambe T, Matsuo S, Saiki Y, Yamagishi M. Effect of Valsalva in the pulmonary prosthetic conduit valve on hemodynamic function in a mock circulatory system. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2015 Aug;2015:278-81. doi: 10.1109/EMBC.2015.7318354. 査読有

(4) Yamada A, Shiraishi Y, Miura H, Hashem HM, Tsuboko Y, Yamagishi M, Yambe T. Development of a thermodynamic control system for the Fontan circulation pulsation device using shape memory alloy fibers. J Artif Organs. 2015 Sep;18(3):199-205. doi: 10.1007/s10047-015-0827-z. Epub 2015 Apr 18. 査読有

(5) Hashem MO, Yamada A, Tsuboko Y, Muira H, Homma D, Shiraishi Y, Yambe T. Controlling methods of a newly developed extra aortic counter-pulsation device using shape memory alloy fibers. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2013;2013:2740-3. doi: 10.1109/EMBC.2013.6610107. 査読有

(6) Yamada A, Shiraishi Y, Miura H, Yambe T, Omran MH, Shiga T, Tsuboko Y, Homma D, Yamagishi M. Peristaltic hemodynamics of a new pediatric circulatory assist system for Fontan circulation using shape memory alloy fibers. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2013;2013:683-6. doi: 10.1109/EMBC.2013.6609592. 査読有

ほか。

〔学会発表〕(計 12 件)

(1) 白石泰之、片平晋太郎、山田昭博、井上雄介、三浦英和、秋山正年、齋木佳克、山家智之、本間大、右心模擬循環シミュレーションモデルによる小型右心用人工心筋の改良、第 53 回日本人工臓器学会大会、2015 年 11 月 20 日、東京ドームホテル (東京)

(2) 山田昭博、白石泰之、山家智之、山岸正明、本間大、右心バイパス血流路を有する動物実験モデルによる小児用肺循環補助装置の血行動態評価。第 53 回日本人工臓器学会大会、2015 年 11 月 20 日、東京ドームホテル (東京)

(3) 池田純平、白石泰之、山田昭博、佐々木一益、本間大、山家智之、山岸正明。Fontan 型手術の長期予後を改善する能動クリップ開発のための基礎検討、第 53 回日本人工臓器学会大会、2015 年 11 月 20 日、東京ドームホテル (東京)

(4) Shiraishi Y, Sasaki K, Yambe T, Saiki Y. Embedding quality into interaction between animal models and mechanical evaluation. ICS2015, Goldcoast, 2015 年 11 月 14 日、Gold Coast Convention and Exhibition Centre (シドニー・オーストラリア)

(5) Shiraishi Y, Yambe T. Contraction support for the right ventricle by a shape

memory alloy fibered artificial myocardium, 10th Asian Control Conference, 2015 年 6 月 1 日、ステラ (コタキナバル・マレーシア)

(6) Shiraishi Y. Building an artificial cardiovascular system. Int Conf of Smart Systems Engineering, 2014 年 10 月 16 日、山形大学 (米沢)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称: 医療用能動クリップ

発明者: 白石泰之、山家智之、山岸正明

権利者: 東北大学、京都府立医科大学

種類: 特許

番号: 特願 2015-057427

出願年月日: 平成 27 年 3 月 20 日

国内外の別: 国内 (国外準備中)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

(東北大学・加齢医学研究所・心臓病電子医学分野・非臨床試験推進分野)

<http://mecl.idac.tohoku.ac.jp/>

(東北大学・加齢医学研究所・非臨床試験推進センター)

<http://tops.idac.tohoku.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

白石 泰之 (SHIRAISHI, YASUYUKI)

東北大学・加齢医学研究所・准教授

研究者番号: 00329137

(2) 研究分担者

三浦 英和 (MIURA, HIDEKAZU)

東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号: 50451894

(3) 研究分担者

山家 智之 (YAMBE, TOMOYUKI)

東北大学・加齢医学研究所・教授

研究者番号: 70241578

(4) 研究分担者

佐々木 一益 (SASAKI, KAZUMASU)

東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号: 80738948

(5) 連携研究者

山岸 正明 (YAMAGISHI, MASAOKI)

京都府立医科大学・小児心臓血管外科・教授

研究者番号: 40182422

(6) 連携研究者

秋山 正年 (AKIYAMA, MASATOSHI)

東北大学・心臓血管外科・講師

研究者番号: 80526450

(7) 連携研究者

齋木 佳克 (SAIKI, YOSHIKATSU)

東北大学・心臓血管外科・教授

研究者番号: 50372298