

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350539

研究課題名(和文) 生体組織と電子回路・精密機械を融合した生体組織融合化新世代人工臓器の開発研究

研究課題名(英文) Development of an innovative elector-mechanical artificial organ

研究代表者

岡本 英治 (Okamoto, Eiji)

東海大学・札幌教養教育センター・教授

研究者番号：30240633

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：生体組織を人工臓器構成要素として使用し、自然心臓と補助人工心臓を直列に接続する新しい補助循環方式を採用する軸流型補助人工心臓と、組織工学と通信技術を融合し人体通信を応用して体内-体外間通信を行う経皮的情報通信システムの開発を行い、成ヤギを用いた動物実験により良好な性能を得ることができ、次世代型補助人工心臓システムを提案することができた。

研究成果の概要(英文)：We have developed a new axial flow ventricular assist device that uses organs and tissues as composing elements, and it connects in series with natural heart. We also developed a tissue induced electrode using titanium mesh for the internal communication unit of the new transcutaneous information system using human body as conductive medium. We evaluated them in the animal experiments using goats, and we obtained enough performance to be promising a next generation a ventricular assist system.

研究分野：人工臓器学

キーワード：人工臓器 人工心臓 再生医療 組織工学 人体通信 補助循環

1. 研究開始当初の背景

現在に臨床で使用されている補助人工心臓は、左心室と並列に設置し人工血管やカニューレを介し接続される。そのため、補助人工心臓の埋め込みに要する空間が広くなると同時に、カニューレや人工血管などと血液の接触時間が長くなり、血栓形成のリスクが高くなる。超高齢化社会を迎え高齢者の患者の増加、既存の補助人工心臓の適用にはならない小児の患者への対応を考えると、埋め込みスペースをとらず体格の小さな患者にも埋め込める補助人工心臓の開発が期待される。また血栓形成の抑制も重要な課題であり、血液と人工物が接触する時間を短くすることが最大の解決策である。

また多くの患者は補助人工心臓を装着しつつ自宅で心移植のため待機しているが、患者の安全管理には体内に埋め込まれた補助人工心臓のモニタリングは不可欠であり、我々は従来より人体を通信媒体として利用する人体通信を応用した新しい経皮的情報通信システムの開発を行ってきた。動物実験により本方式により体内・体外の至る所で通信が可能であることを示すことができたが、白金イリジウムなど通常の電極では上皮組織からなる胸腔内壁に安定に装着することができないことが明らかになり、体内埋め込み通信ユニット用の新しい電極を考案する必要があった。

2. 研究の目的

本研究では、以下の2つの開発研究を通し、生体組織と人工臓器技術を融合する次世代型補助人工心臓システムの開発を行った。

我々は従来より大動脈弁位置埋め込み型補助人工心臓 Valvo Pump を提案してきた。Valvo pump は大動脈弁位置に軸流型補助人工心臓を装着し左心室を補助するもので、1) 大動脈がカニューレの役割を果たすことで補助人工心臓のみを設置すればよい、2) 従来型補助人工心臓は左心室と並列に設置されるが、Valvo pump は左心室と直列接続で補助する点が大きく異なる。そこで本研究の最初のテーマは、コンセプトのみ提案されたが

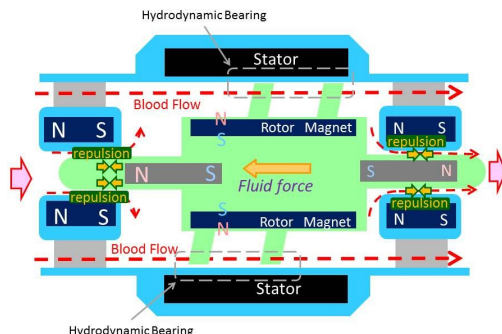


図1 大動脈基部装着式軸流型補助人工心臓の構造

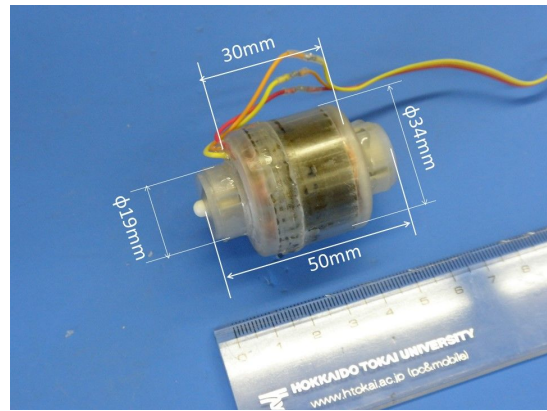


図2 大動脈基部装着式補助人工心臓

誰も実現できてない Valvo pump の開発にある。しかし技術的に克服しなければならない課題が多いため、その最初のステップとして大動脈基部装着式軸流型補助人工心臓の開発を行った。

二つ目の研究テーマは体内に埋め込まれた補助人工心臓のモニタリング用の人体通信を応用した新しい経皮的情報伝送システムにおける体内通信ユニット用通信電極の開発にある。体内通信ユニットの装着が想定される胸腔内壁に電氣的・機械的安定な電極の装着を実現するため、本研究では骨再生の細胞外マトリックスであるチタンメッシュを応用した生体組織誘導型電極の開発を行った。

3. 研究の方法

(1) 大動脈基部装着式軸流型補助人工心臓の開発

図1に開発した大動脈基部装着式軸流型補助人工心臓を示す。ステータの回転磁界でロータを直接に回転させるダイレクトドライブ方式で、軸受けには軸方向を受動磁気軸受けで、径方向を動圧軸受けで支持し、非接触にインペラを回転させる第三代補助人工心臓である。大きさは、直径34mm、長さ50mmで大動脈との接続部径は19mmである。

CFD解析により径方向と軸方向の流体力を計算したところ、径方向最大流体力が0.25N、軸方向が3.5Nとなった。一方、動圧軸受けの径方向支持力をナビエーストックスの式より算出したところ3Nとなった。また軸方向支持力を実測したところ8.5Nとなり、理論的には非接触指示によりインペラを回転させることが可能である。

(2) 人体通信を用いた経皮的情報通信システムの開発

チタンメッシュを応用した組織誘導電極は、チタン繊維径50 μ m、空隙サイズ200 μ m、空隙率87%の骨再生細胞外マトリックスのチタンメッシュ(Hi-Lex co., Cell web)を用いたものである(図3)。

チタンメッシュ電極の性能評価として、生体組織電極間界面抵抗の変化を、ラットを使

った動物実験で 12 週間測定し検討した。

また、チタンメッシュ電極の胸腔内壁への装着性と通信電流の生体組織への影響を検討するため、体内埋め込み通信ユニットを製作し、ヤギを用いた動物実験で評価した。製作したチタンメッシュ電極評価用体内埋め込み通信電極を図 4 に示す。図 4 に示す評価用体内通信ユニットをヤギ胸腔内壁に装着し 4 週間の埋込み実験で評価した。

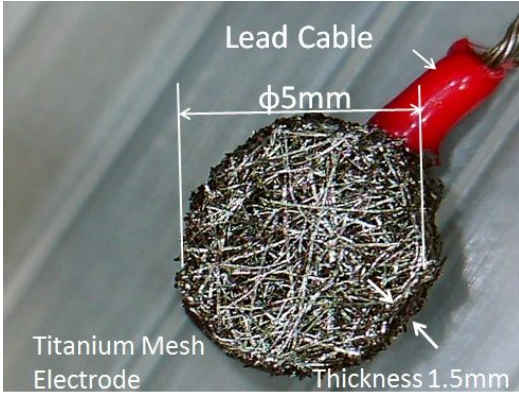


図 3 チタンメッシュを用いた組織誘導型電極

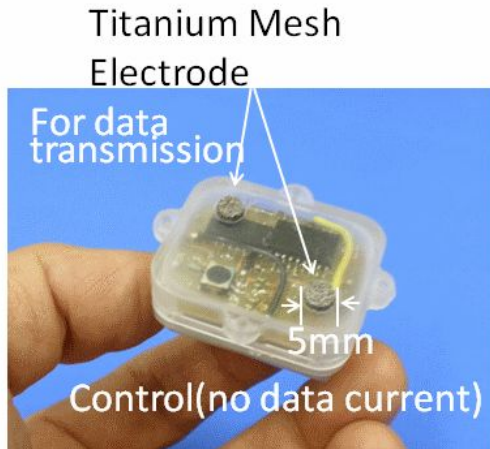


図 4 チタンメッシュ電極評価用体内埋め込み通信ユニット

4. 研究成果

(1) 大動脈基部装着式軸流型補助人工心臓の開発

開発した大動脈基部装着式軸流型補助人工心臓を、最初に、作動流体として 33%グリセリンを使用し、in vitro 実験で評価した。In vitro 実験によるポンプ特性の結果を図 5 に示す。ポンプ差圧 100mmHg に対しインペラ回転速度 9000rpm でポンプ拍出量 6L/分を得ることができ、左心室の機能すべてを代行できる性能を有していることが分かった。

次に、開発した大動脈基部装着式軸流型補助人工心臓をヤギを用いた動物実験で評価した。しかし、ヤギのような草食動物では大動脈基部へのアプローチが非常に難しいため、本研究では下行大動脈にこの軸流型補助

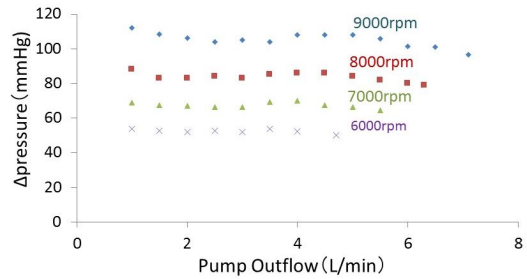


図 5 大動脈基部装着式軸流型補助人工心臓のポンプ特性

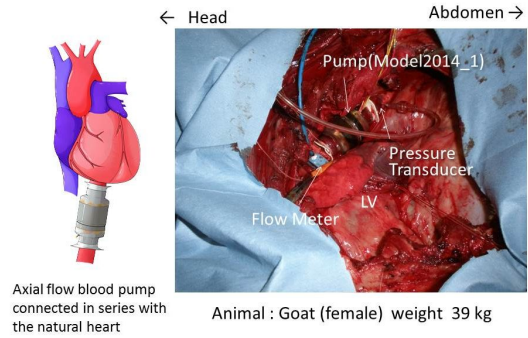


図 6 軸流ポンプの下行大動脈装着による循環補助

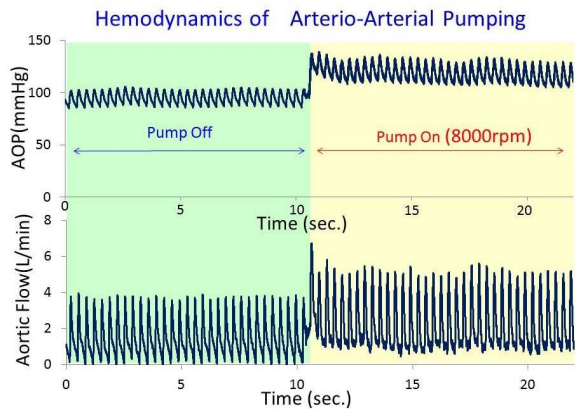


図 7 直列接続方式循環補助下の血行動態変化

人工心臓を装着し、世界初の動脈直列接続方式による定常流補助循環の動物実験を行った(図 6)。

その実験結果を図 7 に示す。ポンプ停止状態からモータ回転速度 8000rpm まで上昇させたところ、臨床で行われている並列接続式循環補助ではモータ回転速度の上昇とともに拍動流成分が減少するのに対し、直列接続方式はポンプ拍出量を増加させても拍動流を維持したままの循環維持ができ、末梢臓器に対しより良好な補助効果が期待できることを世界で初めて明らかにした。

しかし、大動脈吻合部の形状や術式、さらに冠流量・脳血流量の測定による循環補助評価などが次の研究課題となった。

(2) 人体通信を用いた経皮的情報通信シス

テムの開発

人工心臓と再生医療を融合する上で鍵となる材料であるチタンメッシュの胸腔内における生体適合性に関する検討を行った。チタンメッシュを電極として装着した体内通信ユニットをヤギ胸腔内壁に装着し埋込み実験を行った。

埋込み4週間後にHE染色を用い組織標本を作製し比較した。その結果、以下の結果を得た。体内通信ユニットに通信電流(6mA)を印加したチタンメッシュ電極(図8)と、電流を印加していないチタンメッシュ電極(図9)を比較すると、通信電流を印加した電流の方が炎症性細胞が多かった。また、体内通信ユニットに装着したチタンメッシュ電極(通信電流無し・図8,9)と体内通信ユニットに装着せず単独で埋め込んだチタンメッシュ電極(図10)の比較より、体内通信ユニットに装着したチタンメッシュ電極に炎症性細胞が多かった。

この実験結果をさらに検証するため、チタンメッシュ電極の通信ユニットへの装着に使用したシリコンゴム接着剤で片面を塞いだチタンメッシュと何もしていないチタンメッシュをラット皮下に埋込み4週間後と12週間後に取り出し評価検討を行った(図11)。

4週間後に取り出した結果を図12に示す。両者を比較したところ、その結果に優位な差はなかった。この結果より、シリコンゴムの毒性による炎症の可能性はなくなり、通信ユニットに装着したチタンメッシュ電極に炎症性細胞が多いのは、体内埋込み通信ユニットの胸腔内壁装着時は、肺の動きにより通信ユニットに外力が作用しその結果としてチタンメッシュ内に応力が生じた結果と考えられることが分かった。

12週間後に取り出した結果を図13に示す。何もしていないチタンメッシュ電極と比較し片面を塞いだチタンメッシュ電極では、誘導組織内の細胞数の減少とそれに伴う空隙が多く見られるようになった。片面を塞いだことにより毛細血管の発達が十分に得られ

4週で取り出したチタンメッシュ電極の比較(ラット)

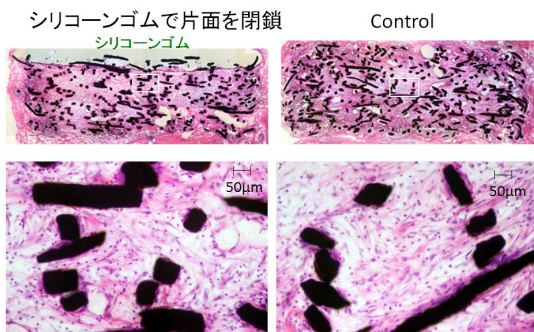


図12 片面をシリコンゴムで閉鎖しラット皮下に埋め込んだチタンメッシュ電極(4週間後取り出し)

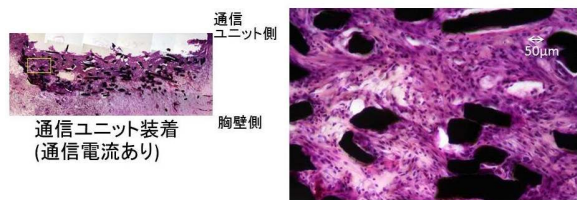


図8 電流を印加したチタンメッシュ電極

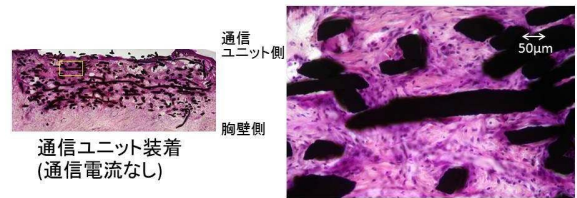


図9 電流を印可していないチタンメッシュ電極

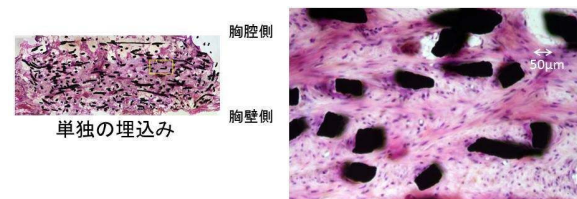


図10 単体で埋め込んだチタンメッシュ電極

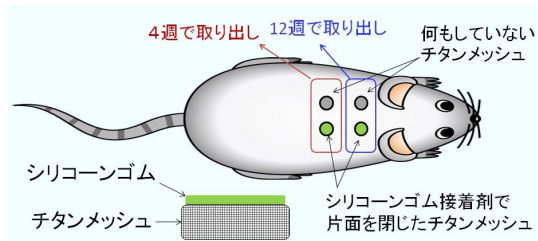


図11 片面を塞いだチタンメッシュ電極誘導組織検証の実験方法

なかったことが原因と考えられるが、今後の検討課題と考えている。

また、通信電流のチタンメッシュ内誘導組織への影響についても今後の検討課題と考えている。

12週で取り出したチタンメッシュ電極の比較(ラット)

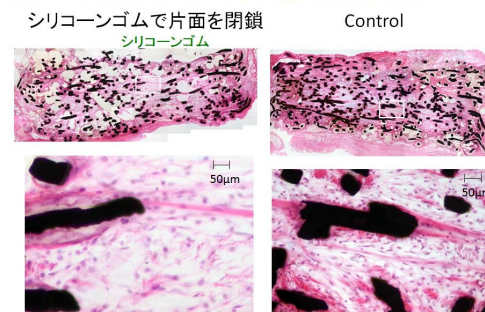


図13 片面をシリコンゴムで閉鎖しラット皮下に埋め込んだチタンメッシュ電極(12週間後取り出し)

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 17 件)

Okamoto E, Kikuchi S, Miura H, Shiraishi Y, Yambe T, Mitamura Y, “Transcutaneous communication system using the human body as conductive medium: Influence of transmission data current on the heart”, J. Bio-Medical Materials and Engineering 23(1-2):155-162, 2013

Okamoto E, Kikuchi S, Mitamura Y, “Evaluation of Titanium Mesh Electrode using for Transcutaneous Intrabody Communication by Tissue-Electrode Impedance”, Proceeding of 35th Annual International Conference of the IEEE EMBS:667-670, 2013

Mitamura Y, Yano T, Nakamura W, Okamoto E, “A magnetic fluid seal for rotary blood pumps: Behaviors of magnetic fluids in a magnetic fluid seal”, Bio-Medical Materials and Engineering 23(1-2):63-74, 2013

Mitamura Y, Yano T, Okamoto E, “A Magnetic Fluid Seal for Rotary Blood Pumps: Image and Computational Analyses of Behaviors of Magnetic Fluids”, Proceeding of 35th Annual International Conference of the IEEE EMBS:663-666, 2013

Mitamura Y, Yano T, Nakamura W, Okamoto E, “A magnetic fluid seal for rotary blood pumps: behaviors of magnetic fluids in a magnetic fluid seal with a shield”, Magnetohydrodynamics 49(3-4):525-529, 2013.

Okamoto E, Kato Y, Kikuchi S, Mitamura Y, “Measurement of electrode-tissue interface impedance for improvement of a transcutaneous data transmission using human body as transmission medium”, Journal of Bio-Medical Materials and Engineering 24,1735-1742, 2014

岡本英治, “人工心臓と電池”, 人工臓器 43 (1), 82-85, 2014

岡本英治, 菊池咲子, 三田村好矩, “人体通信による人工臓器管理”, 第 53 回日本生体医工学会抄録集 CD SY3-04-5, 1-2, 2014

岡本英治, 矢野哲也, 石田裕也, 三田村好矩, “大動脈装着式軸流型補助人工心臓の基礎開発と現況”, 第 53 回日本生体医工学会抄録集 CD OS1-01-4, 1-2, 2014

Yano T, Okamoto E, Mitamura Y, “Numerical analysis of blood flow in the left ventricle partially supported with a continuous flow pump”, 第 53 回日本生体医工学会抄録集 CD O3-24-1, 1-2, 2014

岡本英治, “健康寿命延伸に向けた生体組織 - 電子・機械融合化人工臓器の研究開発”, 平成 25 年度加齢医学研究拠点共同利用・共同研究報告書, 65-66, 2014

Okamoto E, Ishida Y, Yano T, Mitamura Y, “Passive magnetic bearing in the 3rd generation miniature axial flow pump-the valvo pump 2”, J. Artificial Organs

Okamoto E, Yano T, Shiraishi Y, Miura H, Yambe T, Mitamura Y, “Initial acute animal experiment using a new miniature axial flow pump in series with the natural heart”, Artificial Organs 39(8):701-704, 2015

Okamoto E, Shida A, Miura H, Shiraishi Y, Yambe T, Mitamura Y, “Histological observation of titanium mesh electrode for transcutaneous information transmission using human body as conductive medium”, Proceeding of 54 th annual meeting of Japan Society of Medical and Biological Engineering:410-412, 2015

岡本英治, 矢野哲也, 三浦英和, 白石泰之, 山家智之, “健康寿命延伸に向けた大動脈基部装着補助人工心臓システムの生理・組織学的評価”, 平成 26 年度加齢医学研究拠点共同利用・共同研究報告書:39-40, 2015

岡本英治, “体内植込み用バッテリーと体内体外間通信の現状と未来”, 電気学会誌 135(9):623-625, 2015

矢野哲也, 佐藤陵介, 須藤誠一, 岡本英治, 三田村好矩, “循環系へ直列接続される軸流型血液ポンプの数値設計および評価”, 日本定常流ポンプ研究会 2015 抄録集:16-17, 2015

〔学会発表〕(計 27 件)

Okamoto E, Kuzumi A, Ishida Y, Yano T, Kikuchi S, Mitamura Y, “A new axial flow pump install the base of ascending aorta: initial report of development of the VALVO PUMP”, 59th annual conference of American Society of Internal Artificial Organs (Fairmont Chicago (Chicago, 6/12-15/2013)

Okamoto E, Kikuchi S, Mitamura Y, “Evaluation of Titanium Mesh Electrode using for Transcutaneous Intrabody Communication by Tissue-Electrode Impedance”, 35th annual international conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology society (Osaka International convention center (Osaka), 7/3-7/2013)

Okamoto E, Ishida Y, Yano T, Kikuchi S, Mitamura Y, “Development of a new axial flow pump Valvo Pump toward a compact third generation blood pump”, 21st Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps (Pasifico Yokohama (Yokohama), 9/26-28/2013)

岡本英治, "再生医療時代の人工心臓 人工心臓における生体組織応用 - ", リニアドライブ研究会(北大(札幌), 10月7日)

岡本英治, 菊池咲子, 三田村好矩, "人体通信による人工臓器管理", 第53回日本生体医工学会大会(仙台国際センター(仙台市青葉区), 2014年6月26日)

Okamoto E, Yano T, Shiraiishi Y, Miura H, Yambe T, Mitamura Y, "Initial acute animal experiment of the new miniature axial flow pump as arterio-arterial pumping", 22nd Annual Congress of the International Society of Rotary Blood Pump(Hotel Nikko Sanfrancisco (Sanfrancisco,USA), 9/26/2014)

岡本英治, 矢野哲也, 三浦英和, 白石泰之, 山家智之, 三田村好矩, "大動脈挿入 A-A バイパス式軸流型補助人工心臓の急性動物実験評価", 第52回日本人工臓器学会大会(札幌京王プラザホテル(札幌市中央区), 2014年10月18日)

岡本英治, 志田茜, 三浦英和, 白石泰之, 山家智之, 三田村好矩, "チタンメッシュを用いた経皮情報システム用組織誘導電極の組織学的検討", 第54回日本生体医工学会大会(名古屋国際会議場(名古屋市熱田区), 2014年5月7日)

岡本英治, 矢野哲也, 白石泰之, 三浦英和, 山家智之, 三田村好矩, "軸流型補助人工心臓による大動脈直列挿入循環補助における血行動態", 第53回日本人工臓器学会大会(東京ドームホテル(東京都文京区), 2014年10月21日)

岡本英治, 志田茜, 三浦英和, 白石泰之, 山家智之, 三田村好矩, "チタンメッシュを用いた経皮情報システム用組織誘導電極の組織学的検討", 第54回日本生体医工学会大会(名古屋国際会議場(名古屋市熱田区), 2015年5月7日)

Okamoto E, Shida A, Miura H, Shiraiishi Y, Yambe T, Mitamura Y, "Electrical and Histological Evaluation of Titanium Mesh as Electrode for Transcutaneous Communication System of Implantable Artificial Hearts", The 61th annual conference of American Society of Artificial Internal Organs in conjunction with the Internal Federation of Artificial Organs(The Chicago Hilton(Chicago,USA), 2015/6/25)

岡本英治, 矢野哲也, 三浦英和, 白石泰之, 山家智之, 三田村好矩, "大動脈装着式軸流型ポンプの開発と工学的課題", 日本生体医工学会専門別研究会医用アクチュエーション研究会(北海道大学(札幌市北区), 2015年9月15日)

岡本英治, 矢野哲也, 白石泰之, 三浦英和, 山家智之, 三田村好矩, "軸流型補助人工心臓による大動脈直列挿入循環補助における血行動態", 第53回日本人工臓器学

会大会(東京ドームホテル(東京都文京区), 2015年10月21日)

他, 14件

〔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〕
ホームページ等
<http://artificialorgans.web.fc2.com/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡本英治(OKAMOTO EIJI)
東海大学・札幌教養教育センター・教授
研究者番号: 30240633

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

三田村好矩(MITAMURA YOSHINORI)
東海大学・生物理工学部・教授
研究者番号: 70002110

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