

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K12503

研究課題名(和文)小児用超小型人工心臓開発のための微小循環解析

研究課題名(英文)Microcirculation analysis for development of ultra small artificial heart for children

研究代表者

井上 雄介 (Inoue, Yusuke)

東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号：80611079

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：長期安定的に微小循環を観察できる顕微鏡を開発し、それらを用いて脈のない血流が生体へ与える影響を明らかにすることが本研究の目的で、微小循環観察装置の開発を行った。基本的構造は血管を誘導する足場部と、その足場に新生する血管・組織を観察するカメラ部の2つで構成した。螺旋流型人工心臓駆動様式を連続流・拍動流と切り替えて、微小循環に与える影響をリアルタイムに観察した。新たに開発した観察デバイスを用いて連続流と拍動流の血管の様子を観察できた。平均血圧と1分間の平均血流量を同地にした条件下で観察を行った。この条件下においては微小循環に大きな変化は見られず、連続流の劣勢はみられないということがわかった。

研究成果の概要(英文)：The observation device consisted of camera and scaffold. The observation device can observe microcirculation of artificial heart driven by continuous flow and pulsatile flow in real time. Observation was carried out under the condition that the average blood pressure and the average blood flow rate per minute were kept constant. Under these conditions, no significant change was observed in the microcirculation and it was found that there was no inferiority of continuous flow.

研究分野：循環生理医工学

キーワード：循環生理学 微小循環解析 人工心臓 顕微鏡 医工学

1. 研究開始当初の背景

補助人工心臓(VAD)の臨床応用は急速に進展し(1)、日本においても軸流・遠心ポンプを用いた補助人工心臓の臨床応用が開始されている。しかし、心臓の機能を100%置換する完全人工心臓(TAH)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(2)で、多くの問題点が残されている。特に自然心臓と併用する補助人工心臓とは異なり、自然心臓と完全に置換する完全人工心臓においては、人工心臓の駆動様式がそのまま生体へ伝搬されるため、拍動流や連続流などの流れ様式が生体の循環系・代謝系に及ぼす影響を解明することは非常に重要であるにもかかわらず、現状で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。そのため小児用や体内に埋め込み可能なTAHは近年も研究が進んでいないのが現状である。人工心臓の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一つのポンプで駆出できる人工心臓が無かったこと。
- 2) 微小循環系への影響を長期的・連続的に安定に観察・解析する手段がなかったこと。が挙げられる。しかし、我々は任意の血液波形を生み出せる小型の埋込型完全人工心臓(以下 螺旋流型完全人工心臓)を近年の研究で得た。そこで、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、ウサギの耳介窓や眼球での観察(3)はどれも、薬剤が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

人工心臓には駆動方式として拍動流と連続流の2種類が存在するが、どちらが循環生理学的に生体に適しているか、もしくは問題があるかが明らかになっていない。もし連続流でも生理的に問題がないことが明らかになれば、超小型の人工心臓が開発可能となり小児にも適用可能となる。連続流駆動は大血管系に大きな影響はないが、肺や微小循環などの、血液の主たる機能であるガス交換部位における影響は未解明である。これまで拍動流と連続流のどちらも駆動できる人工心臓が存在せず、長期間観察可能な顕微鏡もなかったため研究はすすめられなかったが、我々は拍動流・連続流のどちらも駆動可能な完全人工心臓すでに開発済みである。そこで長期間安定的に微小循環を観察できる顕微鏡を開発し、それらを用いて脈のない血流が生体へ与える影響を明らかにすることが本研究の目的である。

3. 研究の方法

本研究は微小循環観察装置の開発を行い、

その後人工心臓を装着した動物の血流駆動様式を変更し、微小循環への影響を観察する実験的研究である。これまでなし得なかった、観察の安定性の確保と麻酔等の外乱抑制という条件を満たすために、観察装置内に血管を新生させる機構を組込む。初年度は市販の観察装置を購入し、足場を組み込んで使用し、人工心臓の流れ様式の変化を観察する。同時に高解像度の微小循環観察装置の独自開発を行う。次年度では開発した微小循環観察装置を肺や毛細血管など各種臓器近傍に埋め込み、微小循環の観察を行う。螺旋流型人工心臓駆動様式を連続流・拍動流と切り替えて、微小循環に与える影響をリアルタイムに観察する。また長期間(数週間)一定の流れ様式に駆動した時の影響も観察・解析する。実験終了後は、血液代謝データと病理組織的データを加えて総合的に、流れ様式が生体に与える影響の解析を行う。

4. 研究成果

人工心臓には駆動方式として拍動流と連続流の2種類が存在するが、どちらが循環生理学的に生体に適しているか、もしくは問題があるかが明らかになっていない。連続流でも生理的に問題がないことが明らかになれば、超小型の人工心臓が開発可能となり小児にも適用可能となる。連続流駆動は大血管系に大きな影響はないが、肺や微小循環などの、血液の主たる機能であるガス交換部位における影響は未解明である。これまで拍動流と連続流のどちらも駆動できる人工心臓が存在せず、長期間観察可能な顕微鏡もなかったため研究はすすめられなかったが、我々は拍動流・連続流のどちらも駆動可能な完全人工心臓すでに開発済みである。そこで長期間安定的に微小循環を観察できる顕微鏡を開発し、それらを用いて脈のない血流が生体へ与える影響を明らかにすることが本研究の目的であった。

微小循環観察装置の開発を行い、その後人工心臓を装着した動物の血流駆動様式を変更し、微小循環への影響を観察する実験的研究を行った。観察の安定性の確保と麻酔等の外乱抑制という条件を満たすために、観察装置内に血管を新生させる機構を組込んだ。基本的構造は血管を誘導する足場部と、その足場に新生する血管・組織を観察するカメラ部の2つで構成した。生体内で血管を誘導する足場にはすでに臨床応用されている、高分子のポリグリコール酸を用いることとした。また、足場に新生する血管を効率的に観察することを目的に平面形状である0.4mm厚の不織布のポリグリコール酸を用いる。微小循環を観察するためのカメラ部はCMOSセンサー、レンズ、プリズム、とLED光源から構成する。開発した微小循環観察装置を皮下に埋め込み、微小循環の観察を行った。螺旋流型人工心臓駆動様式を連続流・拍動流と切り替えて、微小循環に与える影響をリアルタイムに観

察し、流れ様式が生体に与える影響を観察した。新たに開発した観察デバイスを用いて連続流と拍動流の血管の様子を観察できた。今回の実験条件は、平均血圧と1分間の平均血流量を同地にした条件で観察を行った。この条件下においては微小循環に大きな変化は見られず、連続流の劣勢はみられないということがわかった。

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 4 件)

井上雄介、山家智之、白石泰之、山田昭博、三浦英和、石井耕平、阿部裕輔、人工心臓と心臓をシームレスに接続する新しいハイブリッド医療材料の開発、生体医工学、査読有、55巻、2016、275-276
Yusuke Inoue, Yusuke Abe, Kohei Ishii, Itsuro Saito, Takashi Isoyama, Shintaro Hara, Toshiya Ono, Yasuyuki Shiraishi, Akihiro Yamada, Yusuke Tsuboko, Tomoyuki Yambe, Development of an Implantable Micro Circulation Observation System for Total Artificial Heart、International Society for Rotary Blood Pumps、査読無 vol.24、2016、37

Yusuke Inoue, Itsuro Saito, Takashi Isoyama, Yusuke Abe, Kohei Ishii, Toshiya Ono, Kou Imachi, Hidekazu Miura, Kazumasu Sasaki, Yasuyuki Shiraishi, Tomoyuki Yambe、Development of an Implantable Capillary Flow Observation System for Helical Flow Total Artificial Heart、Japanese Society for Rotary Blood Pumps、査読無、23巻、2015、19-23
Yusuke Inoue, Yasuyuki Shiraishi, Hidekazu Miura, Itsuro Saito, Takashi Isoyama, Yusuke Abe, Kohei Ishii, Toshiya Ono, Kou Imachi, Tomoya Kitano, Kyosuke Sano, Shota Watanabe, Yusuke Tsuboko, Kazumasu Sasaki, Tomoyuki Yambe、Current Progress of a Peripheral Perfusion Evaluation during Mechanical Circulatory Support、Non-invasive measurement in cardiovascular dynamics、査読無、1巻、2015、5-11

[学会発表](計 3 件)

Yusuke Inoue, Itsuro Saito, Kohei Ishii, Takashi Isoyama, Yasuyuki Shiraishi, Akihiro Yamada, Kou Imachi, Yusuke Abe, Tomoyuki Yambe、Development of an Implantable Micro Circulation Observation System for Total Artificial Heart、24th Congress

of the International Society for Rotary Blood Pumps、2016年9月20日 Hotel Lake View Mito, Ibaraki, Japan
井上雄介、斎藤逸郎、磯山隆、石井耕平、小野敏哉、井街宏、阿部裕輔、白石泰之、三浦英和、山田昭博、山家智之、完全人工心臓の連続流・拍動流駆動による微小循環への影響、第2回医工学懇親議会、2016年7月30日、ホテルシーピロス、東京都・日本

Yusuke Inoue, Masaki Sekino, Tomoyuki Yokota, Tsuyoshi Sekitani, Itsuro Saito, Takashi Isoyama, Yusuke Abe, Tomoyuki Yambe, Takao Someya、Suppression of angiogenesis by electric stimulation using flexible ultrathin electrodes、37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)、2015年8月25-29日、Milan, Italy

[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

6. 研究組織

(1)研究代表者

井上 雄介 (INOUE, Yusuke)
東北大学・加齢医学研究所・助教
研究者番号：80611079

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

阿部 裕輔 (ABE, Yusuke)

東京大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：90193010

磯山 隆 (ISOYAMA, Takashi)

東京大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：20302789

(4)研究協力者

()