

令和 元年 6 月 14 日現在

機関番号：11301

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2016～2018

課題番号：15KK0294

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  
（国際共同研究強化）研究課題名（英文）Establishment of biomedical network platform for the development for paediatric  
circulatory support system(Fostering Joint International Research)

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） 9,100,000円

渡航期間： 6ヶ月

研究成果の概要（和文）：小児先天性心疾患患者に応用する革新的循環補助デバイス開発が必用とされている。本研究課題では、国内で研究開発を進めた小児用循環補助デバイスのうち肺動脈弁および右心循環バイパス補助装置の医工学医用物理学解析に基づいて国内外の研究開発および臨床試験に向けた数値・実験解析の応用を国際共同研究において実施した。豪Macquarie大学医学部バイオメカニクス教室および英国Sheffield大学医用物理学教室において、心臓血管系の血管形状変化に対する流体解析および小児用肺動脈弁挙動の流体数値解析モデリングに関して研究の深化と開発デバイスの革新的な定量評価が行われた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、人工臓器を用いた先天性心疾患治療において世界に先んじて行われている右室流出路再建の医工学・医用物理学解析に基づいて設計および血行力学的解析を進め、さらなる臨床応用への有効な設計指標を提示することを目的としている。小児先天性心疾患に対しては、成人のすぐれた循環補助技術をそのまま応用することで解決が困難である。本研究課題の新しい試みは国内外で臨床研究およびレギュラトリーサイエンスの観点から開発改良の方法論を含めて議論する必要がある。本研究では、欧州など海外独自の基礎研究開発から臨床試験に至るデータの位置づけと、豪州の国際的非臨床試験審査評価を視野に入れ研究を進めた。

研究成果の概要（英文）：The development of innovative circulatory support systems for paediatric congenital heart failure patients is highly needed because they still poses a unique set of challenges, despite successful advances in cardiovascular surgical treatment with artificial organs for adult patients. The present project exhibited the integrated research and development of an artificial pulmonary heart valve conduit and a right ventricular circulatory support device based on the international biomedical and medical physics approaches with Macquarie University in Australia and the University of Sheffield in the UK. Consequently, the fluid dynamics evaluation for complicated structural flow analysis based on the vascular wall-fluid structure and the valve leaflet numerical reconstruction for dynamic analysis were achieved for more sophisticated congenital circulatory support device design.

研究分野：応用生体学

キーワード：重症心不全 先天性心疾患 モデリング数値解析 Fontan補助循環 心臓代用弁

## 1. 研究開始当初の背景

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。これらの基盤技術開発においては、非臨床試験における機能評価が重要であり、本研究課題においては、右心流出路における機能的循環補助システム開発における医工学医用物理学研究による国際プラットフォームを創生することを目標とした。

## 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他に長期循環補助を実現する大胆手段はない。本研究では、基盤研究(B)の展開としてナノテク形状記憶合金線維を応用した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外部から血液との直接接触がなく、「必要なときに必要なだけ」循環を補助し溶血、血栓形成の問題を回避。先天性心疾患患者でも適応可能な先天性心疾患の人工臓器による補助循環支援基盤技術を、海外研究期間において実臨床へ継続する前臨床試験・臨床試験に向けたモデリング解析と数値解析による改良およびそれに伴う安全性有効性評価の迅速化とを、国際非臨床評価基準に則って進め、前臨床試験による開発中の右心系逆流制御 Fontan 補助循環アクチュエータの具現化に向けて評価方法論を確立する。

## 3. 研究の方法

「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」を課題として、先天性心疾患に伴う肺循環不全を改善しうる小型埋込型肺循環サポートシステムの開発を進めている。小児の重症心不全治療には、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。これにより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が構築できる。これまでに心外導管(TCPC)を収縮補助するものと右心壁を力学的に補助する方法論の開発基盤を構築しつつあり、併せて動物実験および循環シミュレーション系においても性能評価を進めている。現在までに右心型人工心筋・拍動循環補助デバイス改良において、主に以下の結果をまとめつつあり、これらの基盤で国際共同研究を行う。

a)心不全モデルによる右心補助人工心筋評価：薬液心筋注右室心不全モデルを作成し心室壁の菲薄化を来すモデルで、容量負荷に対する収縮能低下時に右心補助による収縮機能増加率を評価。(b)遠心ポンプを用いた Fontan 循環モデル山羊による TCPC 拍動補助デバイス評価：遠心型補助人工心臓を用いた動物モデルで右心停止時の人工血管装着型 TCPC 補助循環デバイスによる肺循環血流の拍動負荷有効性を評価、確認。(c)呼吸同期可能な Fontan 循環パッシブ型能動クリップ開発試作：Fontan 循環の呼吸に伴う下大静脈逆流抑制に着目し、臓器静脈系の負荷を制御する長期使用のための人工血管装着型能動クリップの開発設計(特願 2015-57427、平成 27 年 3 月 27 日出願)

具体的には、1)Macquarie University; Yi Qian 教授：血管及び血液導管の材料変形にともなう流体境界条件の変動による流体内部剪断速度変化と圧変動について、単一腔形状モデルを用いて内部流体の流線解析を含めて助言をいただく。造影画像解析による境界面の設定についても実施し、動物実験データおよび実臨床データのまの境界条件における内部流体解析についても展開する。2)University of Sheffield; Patricia Lawford 教授、Andrew Naracott 講師：血管内形状に弁様の可変境界をもつ低圧低流速の逆流抑止装置構造について、IDAC-Sheffield 型心臓代用弁試験装置によるデータ計測を実施し、同施設および欧州規格・ISO に則った新規補助装置評価解析手法について助言のうえでシステムとデータ共有を進める。さらに、これらの実験データだけでなく、数値解析との整合性およびバリデーション手法についてもあわせて検討を進める。

## 4. 研究成果

### (1) 単一管腔内圧力流線形状解析による流体壁面形状の圧力分布解析

管腔の材料変形による内部流体の流線及び圧力分布を調べる方法として、変形を来した人工血管や管腔部分の変形量をエコー短軸像から再構成し、解析モデルへ接続する方法を構築した。開胸下でも容易に形態計測と実施し、得られたデータから管腔外形及び内腔形状の複雑な形態を再現するため、短軸画像データから 3D 光造形モデルを用いて流体力学的循環解析モデルを実現するモデリング手法を構成し、例として動物実験より得られた血管断面造からの 3 次元構築

(数値および造形)モデルを行い得た。得られた数値モデルに対して、開発デバイスにおいて流体エネルギー損失を設計指標として用いることが重要であるという観点から大動脈壁面の形態に対する流線解析を大動脈瘤解析の方法論を用いて流速及び圧力分布の解析手法の構築を行った。

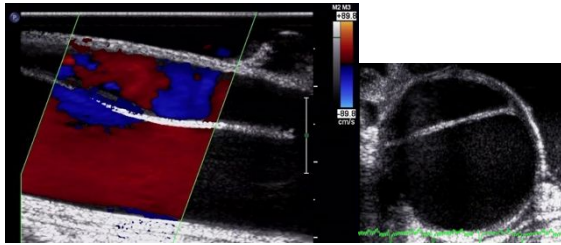


Fig. 1 Measurement of vascular structure with ultrasound imaging; a longitudinal(left) and a short-axis (right) images.



Fig. 2 3D-reconstructed vascular structure by photopolymerisation with an elastic membrane.

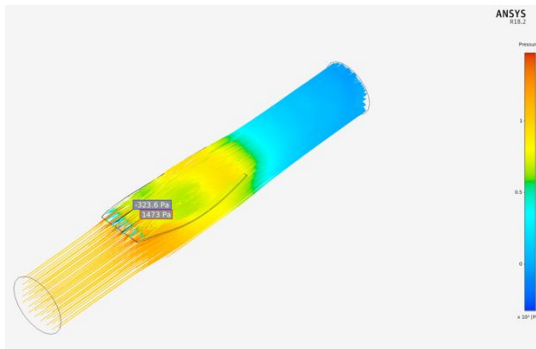


Fig.3 An example of the pressure distribution with the changes of vascular structural walls.



Fig. 4 Intra-vascular imaging achieved in the transparent vascular models

## (2) 3D ePTFE Heart Valve Leaflet Deformation Analysis Using Multi High-Speed Camera Digital Image Correlation

The expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) conduit with fan-shaped leaflets and bulging sinuses is widely used for the surgical reconstruction of right ventricular outflow tract in congenital heart failure children. The purpose of this study was to investigate the dynamic motion of the leaflets with opening and closing function in the pulse duplicator using multi high-speed cameras by the digital image correlation methods. The 0.1mm-thickness ePTFE leaflet membrane sheet was coloured with speckle patterns and fixed on the valve annulus of the holder at the head of the pulse duplicator. The three cameras were used for the measurement, and each image was captured at an angle of every 32 degrees in the same plane with the distance from the subject by 140mm. Prior to the measurement, the surface data validation was performed and the filtering coefficient. The closed and opening leaflet structures were observed by the digital image correlation method at 960 fps. The motion design parameters of the leaflet can be evaluated by the 3D image reconstruction modelling under the dynamic changes in the pulsatile flow test conditions.

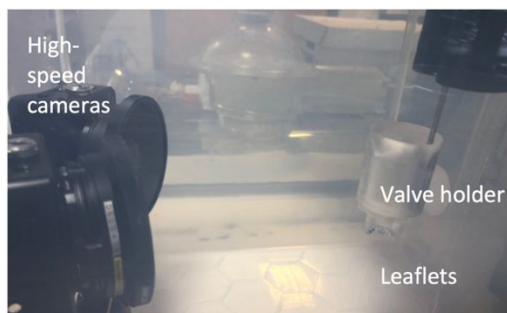


Fig. 5 Multi digital image detection with multiple synchronized cameras

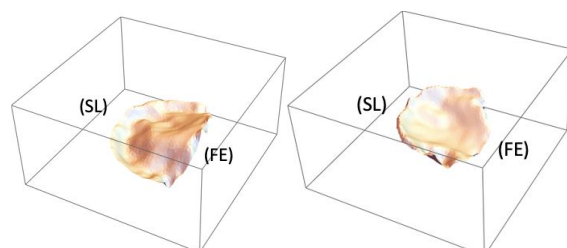


Fig. 6 Reconstructed images from the 3D measurement of the leaflet structure under the water using multi-camera image correlation

5 . 主な発表論文等  
( 研究代表者は下線 )

[ 雑誌論文 ] ( 計 5 件 )

Shiraishi Y, Iwamoto N, Narracott J, Fenner J, Yambe T, Yamagishi M. 3D ePTFE heart valve leaflet analysis using multi high speed camera digital image correlation, 2019 ( 3 次元画像カンファレンス論文集 )  
ほか。

[ 学会発表 ] ( 計 21 件 )

白石泰之. 東北大学の非臨床 ME、第 57 回日本生体医工学会大会、2018 年  
軽部雅人、白石泰之. 先天性心疾患治療用逆流抑制デバイスの流体抵抗制御の基礎検討、第 57 回日本生体医工学会大会、2018 年  
ほか。

[ 図書 ] ( 計 0 件 )

[ 産業財産権 ]

出願状況 ( 計 0 件 )

取得状況 ( 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 : 2016-174738  
取得年 : 2016 年 10 月 6 日  
国内外の別 : 国内

[ その他 ]

ホームページ等

<https://www.idac.tohoku.ac.jp/>

<http://mec1.idac.tohoku.ac.jp/>

6 . 研究組織

研究協力者

[ 主たる渡航先の主たる海外共同研究者 ]

研究協力者氏名 : Yi Qian

ローマ字氏名 : Yi Qian

所属研究機関名 : Macquarie University

部局名 : Faculty of Medicine

職名 : Professor

研究協力者氏名 : Andrew James Narracott

ローマ字氏名 : Andrew James Narracott

所属研究機関名 : University of Sheffield

部局名 : Department of Infection, Immunity and Cardiovascular Disease

職名 : Senior Lecturer

研究協力者氏名 : John Fenner

ローマ字氏名 : John Fenner

所属研究機関名：University of Sheffield

部局名：Department of Infection, Immunity and Cardiovascular Disease

職名：Senior Lecturer

研究協力者氏名：Pat Lawford, Rod Hose

ローマ字氏名：Pat Lawford, Rod Hose

所属研究機関名：University of Sheffield

部局名：Department of Infection, Immunity and Cardiovascular Disease

職名：Professor

〔その他の研究協力者〕

研究協力者氏名：Vanessa Diaz

ローマ字氏名：Vanessa Diaz

研究協力者氏名：山岸正明

ローマ字氏名：Masaaki Yamagishi

研究協力者氏名：山家智之

ローマ字氏名：Tomoyuki Yambe

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。