

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目：基盤研究(A)  
 研究期間：2006～2009  
 課題番号：18200029  
 研究課題名（和文） 微小循環から見た人工心臓の最適流れ状態に関する総合的基礎研究  
 研究課題名（英文） Comprehensive basic study on optimum flow condition of total artificial heart from the view point of microcirculation  
 研究代表者  
 井街 宏 (IMACHI KOU)  
 東京大学・大学院医学系研究科・名誉教授  
 研究者番号：10010076

研究成果の概要（和文）：拍動流や連続流など人工心臓の流れ状態が生体の末梢循環にどのような影響を及ぼすかを解明するための以下に示す研究手段の確立に成功した。1) 体重 40Kg から埋込可能で任意の流量波形を産み出せるコンパクトな波動型完全人工心臓の開発を行った。2) 体内に埋め込んで常時微小循環の観察が可能な小型の微小循環観察プローブを開発した。3) これらを埋込んだヤギを 153 日間の長期生存させることに成功し、この間拍動流と連続流の差異、連続流が生体に及ぼす影響などを微小循環の見地を含めて検討する事ができた。

研究成果の概要（英文）：It was succeeded to develop the following research tools to clarify the influences of flow dynamic states of total artificial heart such as pulsatile flow, continuous flow, etc. on microcirculation of the living body; 1) Undulation pump total artificial heart that was enough compact to be implanted into the chest cavity of a goat weighing 40 Kg and could generate any style of flow waveform, was developed. 2) A microcirculation probe that could be implanted into the body and observe continuously the microcirculation in the peripheral system without a microscope was developed. 3) These systems were implanted into goats chronically. The longest implantation period was 153 days and the difference between pulsatile and continuous flow on the living body including microcirculation was analysed during this period.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	15,700,000	4,710,000	20,410,000
2007年度	7,300,000	2,190,000	9,490,000
2008年度	7,300,000	2,190,000	9,490,000
2009年度	7,300,000	2,190,000	9,490,000
年度			
総計	37,600,000	11,280,000	48,880,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：微小循環、人工心臓、拍動流、連続流、波動型完全人工心臓、微小循環観察プローブ、血管新生、Scaffold

## 1. 研究開始当初の背景

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心臓移植への繋ぎとして半ば日常的に使用されつつある。ことに2000年からは軸流ポンプを用いた脈のない連続流の補助心臓の臨床応用が開始され、主として心臓移植への繋ぎとして多くの患者の救命に役立っている。しかし、いっぽう心臓の機能を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で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、連続流の補助心臓に関しても、臨床応用を進める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。

このように病態生理学的研究が進まない大きな理由としては、1) 拍動流、連続流など任意の血流波形を瞬時に産み出せる人工心臓がなかったこと、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に、連続的に観察し、解析する手段が無かったことなどが挙げられる。しかし、我々は長年にわたる独自の人工心臓及び医用工学の研究から、最近本研究の遂行のための強力な武器となる二つの研究手段の基礎開発に成功した。本研究は、コンピュータによるモータパラメータの変更のみで瞬時に流量波形が変更できる波動型完全人工心臓と長期間連続的に低侵襲に微小循環を観察できる CMOS プローブを研究の武器として、長年不可能であった本研究に挑戦するところが特徴で、なおかつ他では出来ない研究である。

## 2. 研究の目的

本研究は、慢性実験下に波動型完全人工心臓で拍動流や連続流など種々の形態の流れを生体に与え、微小循環の連続観察、血行動態データの変化、各種ホルモン分泌の変化などを総合的に調べ、連続流で長期間灌流された場合に生体が生きていけるのか、どう反応するのか、拍動流が必要な場合は最適な流量波形があるのかなどを明らかにすることを目的としている。本研究の遂行によって完全

人工心臓の流れ様式に対する生体の応答の全体像が明らかになるが、これは単に完全人工心臓の開発のみならず、生体循環系の機構の解明に大きく貢献するものと期待できる。また、最近重要な問題とされている重症心不全患者や乳幼児、小児への連続流の影響を明らかにすることももう一つの目的である。

## 3. 研究の方法

### (1) 波動型完全人工心臓の開発・改良

本研究では、瞬時に流れ状態を変更でき、長期の動物実験が可能な波動型完全人工心臓の開発・改良が鍵となる。そこで、波動型完全人工心臓の耐久性や信頼性の強化、胸腔内に埋込んだ際の生体へのフィッティングの改善、人工心臓の流れ状態を瞬時に変更出来る駆動制御方法の開発等を行った。

### (2) 微小循環観察プローブの開発

微小循環を長期間安定に低侵襲で観察するために微小循環観察プローブの開発を行う。血管を誘導する足場を観察プローブ内に組み込むことで、これまで課題であった長期観察における視野の安定確保を図った。倍率と視野範囲の背反条件を満たすために3種類の異なる倍率の観察プローブの開発を行った。オートフォーカス機構を組み込むことで組織・血管新生による焦点距離の変動にも対応し、高解像度な画像の取得を行った。高解像度 CMOS センサーを観察プローブに組み込むことでプローブの小型化と高解像度化を図った。

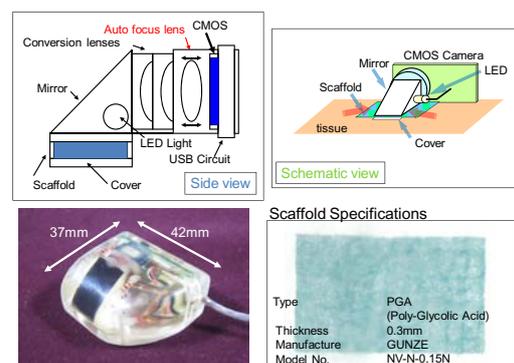


図 3-2 微小循環観察プローブの構成図

### (3) 動物実験

東京大学大学院医学系研究科動物実験委員会の許可の下、動物実験指針に従い、波動型完全人工心臓4次モデルおよび5次モデルと、開発した計測制御システムを用いて、拍動流および無拍動流による1/R制御の慢性動物実験を行った。体重40~60kgの成獣雌ヤギを用いて、右側臥位全身麻酔下に左開

胸し、体外循環下に心臓を切除し、同所性に波動型完全人工心臓を装着した。術後は抗血栓性の評価のため、抗凝固療法および抗血小板療法を行わずに管理した。

人工心臓装着後血行動態が安定し始めた時点（3～5日後）で1/R制御に切り替え維持すると共に実験計画に従って人工心臓の流れ状態の変更を行い、切り換え前後におけるヤギの一般状態、血行動態、肝機能や腎機能、微小循環動態などを微小循環観察プローブや血液検査、各種測定機器を用いて観察・解析した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 波動型完全人工心臓の開発・改良

波動型完全人工心臓の耐久性に関してはこれまでの実験から駆動シャフトの摩耗や破損が主たる原因であった。そこで、その改良としてシャフトを支えるベアリングのサイズを27mmと23mmから32mm2個に変更し、ベアリングの負荷軽減を図った。さらにユニバーサルジョイントのブッシュを超硬フランジブッシュとして耐摩耗性を向上させた。

また、波動型完全人工心臓の駆動モータの発熱防止や信頼性の向上のために、左心モータのステータのヨークの厚みを6.4mmから14mmに、ロータの厚みを9mmから15mmにサイズアップしモータのパワーアップを計り負荷による発熱を押さえた。さらに左心モータを端面から左心と右心の間に置く新しいデザイン（Version 5）の波動型完全人工心臓を開発しモータから発生する熱を血流中に放熱する事に成功した。

新しいモータはセンサーレスとすることによって駆動の信頼性を高めた。そのための駆動ソフトも新たに開発した。Version 5の波動型完全人工心臓はVersion 4よりひと回り大きくなったが、心房カフや大動脈カニューレなどのデザイン改良により、より良いフィッティングが実現できた。

新たな駆動制御ソフトの開発によって人工心臓の流れ状態を瞬時に変更する事が可能となった。

##### (2) 微小循環観察プローブの開発

倍率の異なる3種類の微小循環観察プローブを開発した（図4-2[A]）。足場に血管が新生する様子をリアルタイムに観察した（図4-2[B]）。またデバイス中の足場に血管を新生させることで、長期間安定に視野を確保することに成功した。これまでに様々な倍率の微小循環観察プローブを埋込み、42例（低倍

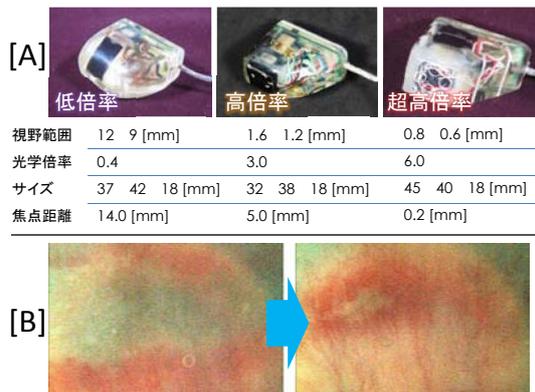


図4-2 開発した微小循環観察プローブ[A] 足場に新生してゆく組織と血管[B]

率：24例、高倍率：15例、超高倍率：3例）の動物実験を行ったが、全ての微小循環観察プローブ足場に血管と組織を新生させ、安定して観察することに成功した。

足場に皮下細胞を播種することでより早く血管・組織を誘導させることが可能であることがわかった（図4-2[C]）。今後、選択的な細胞の播種（血管内皮細胞等）、様々な薬剤（VEGF・抗がん剤等）の投与、血流の流れ様式の変化（拍動流・連続流）、代謝量変化（運動負荷等）という条件下で血管・組織新生の変化を観察する予定である。

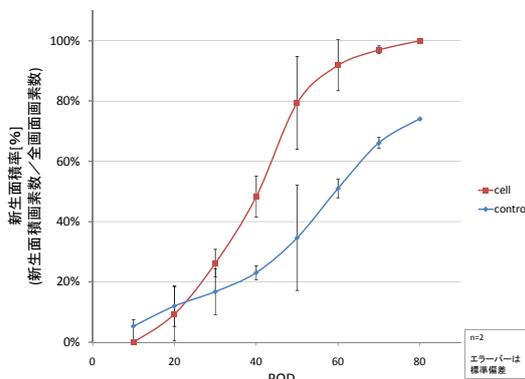


図4-2[C] 細胞播種による新生速度の変化

##### (3) 動物実験

微小循環観察プローブに関しては、足場に新生した血管の様子を様々な実験条件下で観察を行った。昇圧剤を（ノルアドレナリン2ml）用いて観察したところ、血圧の上昇に伴って動脈径の著しい変化、それに追従した静脈の径変化が観察された。次に、微小循環観察プローブを植え込み、足場に血管が新生した動物に人工心臓の植込実験を実施した。その時の観察結果を図4-3に示す。安静時から麻酔、開胸、人工心肺、自然心臓摘出、波動型人工心臓駆動、閉胸、覚醒まで常時血管画像を取得した。血圧・代謝量に対応して微

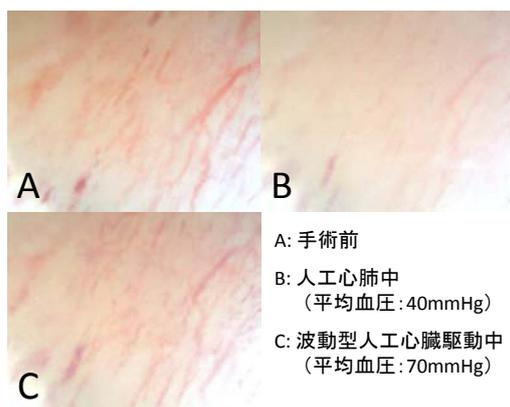


図 4-3 人工心臓植込時の微小血管の様子

小循環が変動する様子が観察された。これらの結果から今回開発した微小循環観察プローブは微細血管の血行動態をリアルタイムに観察可能なデバイスであると判断でき、今後人工心臓の流れ様式（拍動流・連続流）を変化させたときの微小循環の血行動態を観察することで、この微小循環観察プローブが人工心臓の流れ様式に対する生体の応答の全体像が明らかになり、生体循環系の機構の解明に大きく貢献することができるデバイスであると明らかになった。

波動型完全人工心臓に関してはヤギ（体重 41～54Kg）を用いて 4 年間に 15 例の埋込実験を行った（Version 4: 9 例、Version 5: 5 例）。1 ヶ月以上の生存は 5 例で、最長生存は 153 日であった。

動物実験では、最長 3 週間の無拍動流駆動 1/R 制御実験に成功した。拍動流から無拍動流に切り換えても、ヤギの一般状態に変化はなかった。血行動態的にも著変は見られなかった。また、肝機能や腎機能にも変化はなかった。しかし、無拍動流駆動では心房の吸着が発生しやすく心房圧の設定値を徐々に高くせざるを得なかった。この間のデータの周波数解析では、拍動流および無拍動流ともに日内変動（サーカディアンリズム）、1/f ゆらぎ、HF および LF 領域のピークが観察された。日内変動、1/f ゆらぎおよび HF 領域のピークは拍動流と無拍動流にさほど差が見られなかったことより、1/R 制御下では、無拍動流でも自律神経機能は保たれることが分かった。

今回の研究では微小循環観察プローブを実験前に埋め込んだヤギでは長期生存が得られなかったりして人工心臓の流れ状態と微小循環の関連を詳細に観察することができなかったが、これまでの研究でプローブの性能はほぼ完成されたので今後流れ状態が微小循環や血管新生に及ぼす影響が観察可能となった。

## 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 13 件）

- ① T. Yambe, K. Imachi, Y. Shiraishi, et al(5): Baroreflex sensitivity of an arterial wall during rotary blood pump assistance, *Artif Organs*, 33(9), 767-770, 2009, 査読有
- ② Abe Y, Saito I, Isoyama T, et al(11) (14 番目), A nonpulsatile total artificial heart with 1/R control, *J Artif Organs*, 11:191-200, 2008, 査読有
- ③ Abe Y, Isoyama T, Saito I, et al(13) (16 番目), Development of mechanical circulatory support device at the University of Tokyo, *J Artif Organs*, 10:60-70, 2007, 査読有
- ④ Vasku J, Wotke J, Dobsak P, et al(9) (7 番目), Acute and chronic consequences of non-pulsatile blood flow pattern in long-term total artificial heart, *Pathophysiology*, 14:87-95, 2007, 査読有
- ⑤ Imachi K, Mochizuki S, Baba A, et al(7), Development of implantable probe for observation of microcirculation, *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 27(1/2):45-52, 2007, 査読有
- ⑥ 岸亜由美, 磯山隆, 斎藤逸郎, 他 11 名 (14 番目), 生体内で作る人工臓器ジェリーフ イッシュユ 弁・弁葉、*生体医工学*, 45(4):267-273, 2007, 査読有
- ⑦ Dobsak P, Novakoba M, Baba A, et al(6) (9 番目), Influence of flow design on microcirculation in condition of undulation pump artificial heart testing, *Artif Organs*, 30(6):478-484, 2006, 査読有
- ⑧ Dobsak P, Novakova M, Fier B, et al(15)(12 番目): Electrical stimulation of skeletal muscle: An alternative to aerobic exercise training in patients with chronic heart failure? *Intern Heart Journal*. 47(3) 441-453, 2006 査読有
- ⑨ K. Imachi, I.Saito, K. Takiura, et al(15): Compact ventricular assist device and total artificial heart using undulation pump. *Proceeding of World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006*, 3021 - 3025, T18-4501, 2006 査読無

- ⑩ K.Imachi, S.Mochizuki, A.Baba, et al (10): An implantable probe for chronic observation of microcirculation. Proceeding of World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006, 2219 - 2223, T14-3947, 2006査読無
- ⑪ Kou Imachi: Artificial heart research and present status of clinical application in Japan. ASAIO Journal, 52(1), 9 - 16, 2006査読有
- ⑫ 井街 宏: 完全埋込型人工心臓の現状、分子心血管病、7(5), 492-502, 2006査読無
- ⑬ E Okamoto, T. Makino, M. Nakamura, et al(12)(10番目): Numerical estimation of heat distribution from the implantable battery system of an undulation pump LVAD, J Artif Organs, 9(2), 77-83, 2006査読有

[学会発表] (計 32 件)

- ① 井上雄介、体内埋め込み型小型顕微鏡を用いた微小循環の観察、第 37 回人工心臓と補助循環懇話会、2009.2.27、越後湯沢・NASPA ニューオータニ
- ② Inoue Y, Development of an Implantable Observation System for Angiogenesis, 第 13 回生体医工学国際会議, 2008.12.3, シンガポール
- ③ 井上雄介、血管新生観察のための埋め込み型超小型観察装置の開発、第 46 回日本人工臓器学会大会、2008.11.27、東京・六本木ヒルズ
- ④ 阿部裕輔、無拍動流完全人工心臓の生理的制御、日本定常流研究会 2008、2008.11.27、東京・六本木ヒルズ
- ⑤ Abe Y, Fluctuation of hemodynamic parameters in non-pulsatile total artificial heart with 1/R control, 第 54 回米国人工臓器学会大会, 2008.6.21, 米国・サンフランシスコ
- ⑥ 阿部裕輔、無拍動流完全人工心臓 1/R 制御における循環系パラメータのゆらぎ解析、第 47 回日本生体医工学会大会、2008.5.9、神戸・神戸国際会議場
- ⑦ 斎藤逸郎、波動型完全人工心臓のセンサーレス吸着制御の開発、第 47 回日本生体医工学会大会、2008.5.9、神戸・神戸国際会議場
- ⑧ 井上雄介、テーブルマッピング法を用いた波動型人工心臓の流量推定、第 36 回人工心臓と補助循環懇親会、2008.3.7、越後湯沢・ホテル双葉
- ⑨ Abe Y, Nonpulsatile total artificial heart with 1/R control, 第 45 回日本人工臓器学会-第 2 回国際人工臓器学術大会, 2007.10.31, 大阪・大阪国際会議場
- ⑩ Isoyama T, Computational fluid dynamics analysis of undulation pump, 第 45 回日本人工臓器学会-第 2 回国際人工臓器学術大会, 2007.10.30, 大阪・大阪国際会議場
- ⑪ Inoue Y, Development of an implantable small camera for continuous observation of angiogenesis in vivo, 第 45 回日本人工臓器学会-第 2 回国際人工臓器学術大会, 2007.10.30, 大阪・大阪国際会議場
- ⑫ K Imachi, Five years results of multi-institutional cooperative project to develop a totally implantable ventricular assist system 第 45 回日本人工臓器学会-第 2 回国際人工臓器学術大会, 2007.10.30, 大阪・大阪国際会議場
- ⑬ J. Vasku, Impact of the long-term UPVAD pumping on the histopathological profile of selected vital organs in goats 第 45 回日本人工臓器学会-第 2 回国際人工臓器学術大会, 2007.10.29, 大阪・大阪国際会議場
- ⑭ 中川英元、生体内に埋め込み可能な組織新生観察カメラの試作、日本分析化学会第 56 年会、2007.9.20、徳島・徳島大学
- ⑮ Abe Y, Hemodynamic change in non-pulsatile total artificial heart with 1/R control, 第 53 回米国人工臓器学会大会, 2007.6.7, 米国・シカゴ
- ⑯ Mitsumune N, Optimization of pump clearance for the undulation pump with computational fluid dynamic analysis, 第 53 回米国人工臓器学会大会, 2007.6.7, 米国・シカゴ
- ⑰ Sugino A, Development of implantable observation device for angiogenesis, 第 53 回米国人工臓器学会大会, 2007.6.7, 米国・シカゴ
- ⑱ 阿部裕輔、人工弁を内蔵しない波動型完全人工心臓-拍動流駆動および両心連続流駆動における 1/R 制御の慢性動物実験-、第 46 回日本生体医工学会大会、2007.4.26、仙台・仙台国際センター
- ⑲ 斎藤逸郎、波動型完全人工心臓のセンサーレス駆動、第 46 回日本生体医工学会大会、2007.4.26、仙台・仙台国際センター
- ⑳ 杉野礼佳、超小型ビデオカメラを用いた血管新生の生体内観測、第 46 回日本生体医工学会大会、2007.4.26、仙台・仙台国際センター
- ㉑ 井街 宏、Total Artificial Heart のこれまでとこれから、第 35 回人工心臓と補助循環懇話会、2007.3.9、群馬・水上温泉

- ② 齋藤逸郎、波動型完全人工心臓における制御—動物実験とシミュレーション—、第 35 回人工心臓と補助循環懇話会、2007.3.9、群馬・水上温泉
- ③ 阿部裕輔、波動型完全人工心臓の研究開発現況、第 44 回日本人工臓器学会、2006.11.1、横浜・パシフィコ横浜会議センター
- ④ 杉野礼佳、血管新生観察のための体内埋込型 CCD プローブの開発、第 44 回日本人工臓器学会、2006.11.1、横浜・パシフィコ横浜会議センター
- ⑤ K. Imachi, Compact Ventricular Assist Device and Total Artificial Heart Using Undulation Pump, 医用物理生体医工学国際会議 2006, 2006.8.28, 韓国・ソウル
- ⑥ K. Imachi, Be challenger to develop super artificial organs!!, 医用物理生体医工学国際会議 2006, 2006.8.28, 韓国・ソウル
- ⑦ K. Imachi, An implantable probe for chronic observation of microcirculation. 医用物理生体医工学国際会議 2006, 2006.8.28, 韓国・ソウル
- ⑧ Isoyama T, Design evaluation of undulation blood pump using computational fluid dynamics analysis, 医用物理生体医工学国際会議 2006, 2006.8.28, 韓国・ソウル
- ⑨ K. Imachi, Development of compact VAD and TAH using undulation pump 第 16 回胸部心臓外科医世界会議, 2006.8.17, カナダ、オタワ
- ⑩ Mitsumune N, Estimation of the Effect of Clearances on Performance of the Undulation Pump with Computational Fluid Dynamics Analysis, 第 33 回ヨーロッパ人工臓器学会大会, 2006.6.22, スウェーデン・ウメア
- ⑪ Abe Y, Undulation pump total artificial heart employing pulsatile flow without any valve, 第 52 回米人工臓器学会大会, 2006.6.7, 米国・シカゴ
- ⑫ 杉野礼佳、CCD カメラを用いた体内埋込込み型血管新生観測装置の開発、第 45 回日本生体医工学学会大会、2006.5.15、福岡・福岡国際会議場

[その他]

○ホームページ

[http://www.bme.gr.jp/Research\\_info/AH.html](http://www.bme.gr.jp/Research_info/AH.html)

○受賞

- ① 井上雄介、井街宏、第 37 回人工心臓と補助循環懇話会 若手奨励賞[学会発表①による受賞]、2009 年 2 月 27 日
- ② 井上雄介、井街宏、平成 21 年度人工臓器学会 Yoshimi Memorial T.M.P. Grant,

[課題名：完全人工心臓における微小循環動態の実時間観察]、研究費 50 万円、期間 2 年間

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

井街 宏 (IMACHI KOU)

東京大学・大学院医学系研究科・名誉教授  
研究者番号：10010076

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者 (全員 2006, 2007 年度は研究分担者)

山家 智之 (YANBE TOMOYUKI)

東北大学・加齢医学研究所・教授

研究者番号：70241578

白石 泰之 (SHIRAIISHI YASUYUKI)

東北大学・加齢医学研究所・准教授

研究者番号：00329137

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

齋藤 逸郎 (SAITO ITSURO)

東京大学・大学院医学系研究科・特任研究員

研究者番号：80334225

(下記 3 名は 2008 年度まで連携研究者)

馬場 敦 (BABA ATSUSHI)

芝浦工業大学・システム工学部・教授

研究者番号：50392444

瀧浦 晃基 (TAKIURA KOUKI)

山形大学・工学部・准教授

研究者番号：60375194

望月 修一 (MOCHIZUKI SHUICHI)

大阪工業大学・工学部・准教授

研究者番号：00345042

### (4) 研究協力者

バスク ジャロミール (VASKU JAROMIR)

チェコマサリク大学医学部・名誉教授

ドブザク ペーター (DOBSAK PETR)

チェコマサリク大学医学部・教授

河野 明正 (KOUNO AKIMASA)

東京大学・大学院医学系研究科・技術専門員

小野 俊哉 (ONO TOSHIYA)

東京大学・大学院医学系研究科・技術専門職員

井上 雄介 (INOUE YUSUKE)

東京大学・大学院医学系研究科・大学院博士課程 3 年