

令和 3 年 5 月 18 日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03555

研究課題名(和文)非臨床性能評価を深化する超小型血液循環シミュレータの開発

研究課題名(英文)Development of the small blood circulation simulator to deepen the non-clinical evaluation of medical devices

研究代表者

梅津 光生(Umezumi, Mitsuo)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：90132927

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者(梅津)の血液循環シミュレータ開発45年の総仕上げとして、従来の1/6のスケールの“超小型血液循環シミュレータ”を開発した。その回路にヒト新鮮血を注入し、このミニ循環内に脳動脈瘤の破裂を未然に防ぐことを狙った新規医療機器のフローダイバータ留置を行った。シミュレータ内の圧力・流量の関係は、ヒトの血行動態と酷似し、超音波診断装置で撮像した結果から、血栓形成過程も明らかとなった。以上より、今回開発した超小型血液循環シミュレータは、実臨床における効果的な治療指針を決める上で有益な手段となりうることを確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究成果の学術的意義：2014年の薬事法の70年ぶりの大改訂により、医薬品と同様に医療機器においても、その性能や安全性に関して審査の段階で科学的根拠を明確に示すことが要求されている。本研究では、単に動物実験の成果をまとめて示す方法とは異なり、血液循環シミュレータにより新規医療機器の性能の明確化を図るという点で学術的意義がある。

研究成果の社会的意義：従来、アイデアをなかなか実用化・市販化に反映できないという現実があった。そこで、血液循環シミュレータを実臨床に近い形で応用し、新規治療デバイスのリスク分析を科学的に行える。その

研究成果の概要(英文)：As a final model of the blood circulatory simulator developed by the principal investigator (Prof Umezumi) experienced for over 45 years, our team members have developed a 1/6 scale "ultra-small blood circulatory simulator". Fresh human blood was injected into the circuit, and a flow diverter, which is a new medical device aimed at preventing the rupture of a cerebral aneurysm, was placed into this mini-circuit. The relationship between pressure and flow rate in the simulator is very similar to that of human hemodynamics, and the results of imaging with an ultrasonic diagnostic device revealed the thrombus formation process. From the above, it was confirmed that our newly-developed ultra-small blood circulatory simulator can be regarded as a useful tool to determine effective treatment guidelines for the patients.

研究分野：医用生体工学・生体材料学

キーワード：血液循環シミュレータ 小容量拍動ポンプ 脳動脈瘤モデル

1. 研究開始当初の背景

2014年に「薬事法」が70年ぶりに大幅に改訂され、名称も「医薬品・医療機器等の品質・有効性・安全性の確保に関する法律」と名称が変更された。このことは、新規の医療機器に対してもその性能・安全性・有効性に対する科学的根拠を示すことが求められたが、その手法に関しては定まった方法がない中で、従来は非臨床評価＝動物実験という考えが一般的であった。それに対して我々のグループが開発してきた循環シミュレータを使用する方法が注目され始めていった。

2. 研究の目的

研究代表者(梅津)の血液循環シミュレータ”開発45年の総仕上げとして、従来の1/6のスケールの“超小型血液循環シミュレータ”の開発を進めた。Fig.1は本研究費を用いて開発したミニ血液循環モデルの構成図である。その回路にヒト新鮮血(全容量は71ml)を注入し、このミニ循環内に挿入した新規医療機器の適正使用法やリスク対応の明確化を目指した。

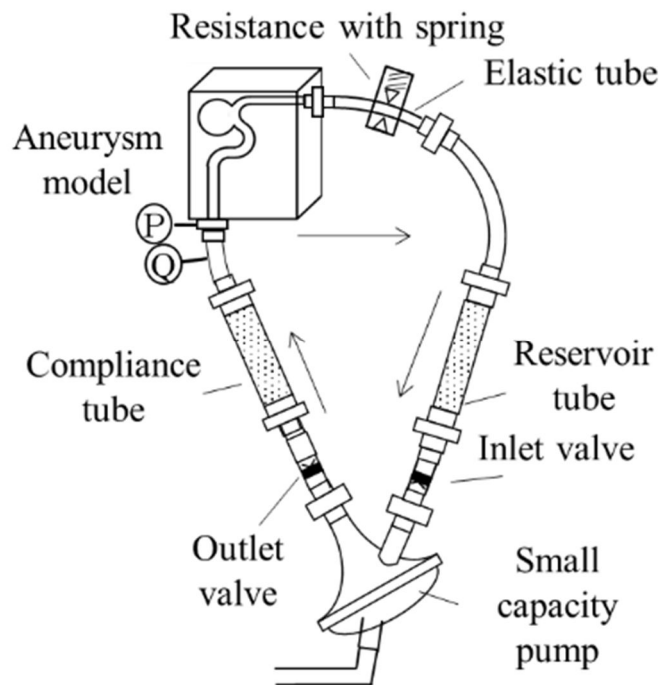


Fig.1 脳動脈瘤モデルを組み込んだ超小型血液循環シミュレータ

3. 研究の方法

その応用例として、脳腫瘍の破裂を未然に防ぐ治療法であるフローダイバータ(以下:FD)留置術を取り上げた。FD留置術とは、カテーテルを用いて脳腫瘍が位置する親血管に網目の細かい筒状のデバイスを留置し、瘤内の血流を停滞させて血栓化することで破裂を予防する。さらに、デバイスを足場として新生内皮細胞を成長させ、最終的には血管を再構築することを期待する治療法である。本邦では2015年に導入されたが、より効果的な治療を行うためには詳細な治療順序の解明が重要である。そこで、脳血管の中でも瘤の発生頻度が高い内頸動脈を模擬した瘤モデルにFDを留置しモデル内に形成される血栓を経時的に可視化するシステムを開発した。

Fig.2は、本研究に用いたシリコン製脳腫瘍モデルである。

まず、本試験ではヒト血液(ヒト倫理申請番号:2020-240)で循環可能な内頸動脈特有の平均値に対してピーク値の高い流量環境を創出するため、弾性チューブとばねを組み合わせた流量調整機構を考案した。さらに、超音波診断装置を用いてFD留置後に脳腫瘍モデル内に形成される血栓を経時的に可視化する手法を開発した。

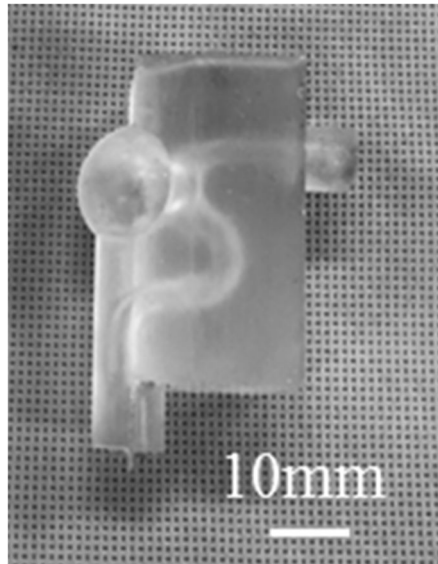


Fig.2 ミニ・シミュレータ内に組み込んだシリコン製脳動脈瘤モデルの写真

4. 研究成果

まず、本試験回路内とヒト内頸動脈の流量・血圧を同等に調整することができた。そのシミュレータ内で計測した血行動態の波形をFig.3、Fig.4に示す。

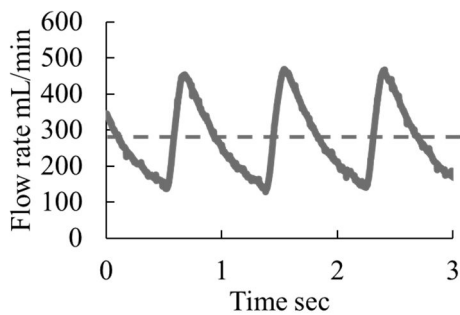


Fig.3 ミニ・シミュレータの内頸動脈部分の流量波形

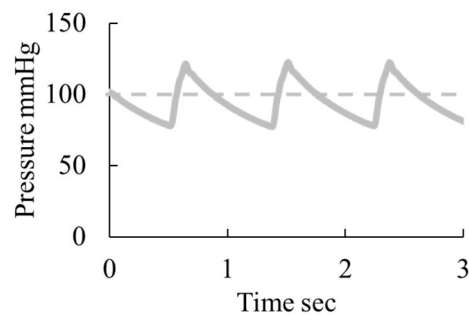


Fig.4 ミニ・シミュレータの内頸動脈部分の血圧波形

また、超音波診断装置で撮像した結果より、Fig.5、Fig.6にシミュレータ内に注入した血液による循環9分後と16分後の脳腫瘍内での血栓の成長の状態を可視化する事に成功した。具体的には、血栓の形成は瘤の下部およびFD付近で開始、その後全体に拡大することが明らかになった。Fig.7は瘤モデル内の龍泉の分布と流速変化を計測した結果を図に表示したものである。

以上により、今回開発した超小型血液循環シミュレータは、実臨床の治療指針を決める上での有益な手段となりうる事が確認できた。

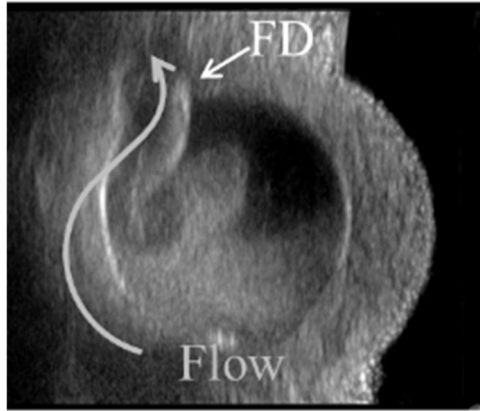


Fig.5 血液循環開始後 7 分後の脳動脈瘤内の血栓の成長状態

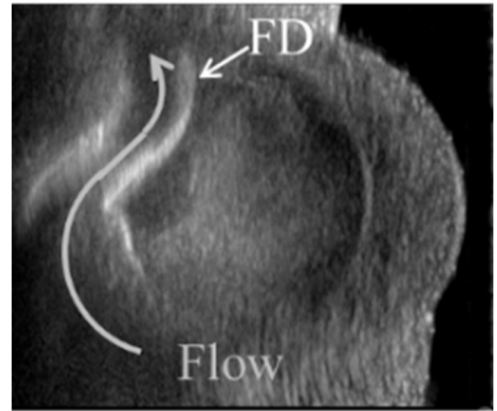


Fig.6 血液循環開始後 16 分後の脳動脈瘤内の血栓の成長状態

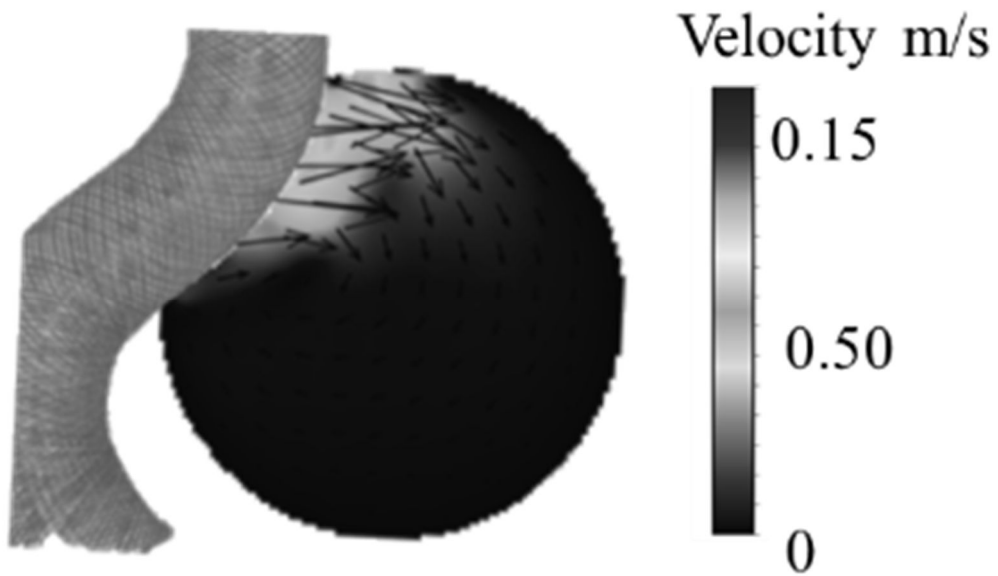


Fig.7 FD 挿入後の瘤内の血流速分布

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Mitsuo Umezu	4. 巻 -
2. 論文標題 Regulatory Science Measure to Promote Research and Development and Improve Market, Rebalancing Innovation and Sustainability	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rebalancing Innovation and Sustainability Taskforce Report	6. 最初と最後の頁 24-31
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Uemura Nobuo, Kasanuki Hiroshi, Umezu Mitsuo	4. 巻 -
2. 論文標題 New Visualization Models of Designation Pathway and Group Categorization of Device?Drug and Device?Biologic Combination Products Classification in the United States: Analysis of FDA Capsular Decisions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Therapeutic Innovation & Regulatory Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s43441-021-00276-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahashi Sara, Iwasaki Kiyotaka, Shirato Haruki, Ho Mami, Umezu Mitsuo	4. 巻 24
2. 論文標題 Comparison of supportive regulatory measures for pediatric medical device development in Japan and the United States	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 90~101
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10047-020-01216-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 4件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 山崎健二, 本村禎, 胡盛寿, 董念国, 陳良万, Mark Slaughter, 小野稔, 齋木佳克, 戸田宏一, 齋藤聡, 立石実, 岩崎清隆, 梅津光生
2. 発表標題 国産植込型補助人工心臓EVAHEARTの中国展開
3. 学会等名 第58回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梅津光生
2. 発表標題 新しい発想や技術を臨床現場にどう持ち込むか：Another EBM (Engineering Based Medicine) の活用
3. 学会等名 第56回日本小児循環器学会総会・学術集会2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梅津光生
2. 発表標題 医工連携45年間における心臓外科医10人からの印象に残る一言の紹介
3. 学会等名 第25回AHVS研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 M. Umezu, K. Iwasaki, Y. Matsuhashi, Y. Tsuboko, H. Kasanuki
2. 発表標題 Biomedical engineering education program for graduate students at Twins
3. 学会等名 ICBME 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅津光生, 岩崎清隆, 松橋祐輝, 坪子侑佑, 笠貫宏
2. 発表標題 医療レギュラトリーサイエンス分野の専門人材の育成の現況
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松橋祐輝, 青山祐介, 鮫島啓, 熊谷直紀, 頼卓然, 保延慶紀, 梅津光生, 岩崎清隆
2. 発表標題 塞栓コイルの3次元留置形態と血栓形成の関係性に関する研究
3. 学会等名 第41回バイオレオロジー学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 保延慶紀, 松橋祐輝, 鮫島啓, 頼卓然, 熊谷直紀, 青山祐介, 梅津光生, 岩崎清隆
2. 発表標題 ヒト血液を用いた血液適合性比較試験を実現するための小型拍動回路の開発
3. 学会等名 第41回バイオレオロジー学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	八木 高伸 (Yagi Takanobu) (00468852)	早稲田大学・理工学術院・主任研究員(研究院准教授) (32689)	
研究分担者	岩崎 清隆 (Iwasaki Kiyotaka) (20339691)	早稲田大学・理工学術院・教授 (32689)	
研究分担者	坪子 侑佑 (Tsuboko Yusuke) (40809399)	早稲田大学・理工学術院・次席研究員(研究院講師) (32689)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	松橋 祐輝 (Matsuhashi Yuki) (50754777)	早稲田大学・理工学術院・助教 (32689)	
研究分担者	伊関 洋 (Iseki Hiroshi) (90119892)	早稲田大学・理工学術院・教授（任期付） (32689)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関