

平成 22 年 5 月 25 日現在

研究種目：若手研究 (A)
 研究期間： 2007～2009
 課題番号： 19689029
 研究課題名 (和文) 循環動態に適合するパッシブ-アクティブ型マイクロ人工心筋の開発
 研究課題名 (英文) Development of a passive-active artificial myocardium reconciling the physiological demands with hemodynamic changes
 研究代表者
 白石 泰之 (YASUYUKI SHIRAIISHI)
 東北大学・加齢医学研究所・准教授
 研究者番号： 00329137

研究成果の概要 (和文)：

形状記憶合金線維を用いて高度な可制御性を有する人工心筋システムを開発した。微細機械式アクチュエータにより心室収縮を外部から力学的に支援し有効な血液拍出補助効果が得られた。開発した制御系に加えて、逆解析的な心臓血管病態の定量化の検討をさらに発展させ、「必要なときに必要なだけ」循環を補助するという心不全治療のメタコンセプトに対して、循環生理学的な科学的根拠に基づく補助循環が行えることが示唆された。

研究成果の概要 (英文)：

We developed a sophisticated artificial myocardium which consisted of shape memory alloy fibre units. We applied the PID method for the control of myocardial assist, and examined the dynamic performance as well as hemodynamic changes in goats. It was anticipated that the passive-active artificial myocardium control could be achieved which was reconciling the physiological demands with pathophysiological diagnosis by using our new methodology.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2008年度	3,300,000	990,000	4,290,000
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
年度			
年度			
総計	9,400,000	2,820,000	12,220,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：心不全、循環補助、人工心筋、適合制御、形状記憶合金線維

1. 研究開始当初の背景
 心臓が組織の需要に見合うだけの十分量の血液を駆出できない場合や、また、十分な血液を拍出しているものの心室の充満圧が

上昇する場合、内科的もしくは外科的に治療がなされる。現在、このような心不全状態がとくに重篤であれば、心臓移植を最終手段として、補助人工心臓を用いた循環の補助が行われる。しかしながら、世界的に見てもドナー臓器の不足は深刻な問題となっており、国内では移植待機期間が数年にもわたる状況が続いている。

このような中で、心不全に対する補助循環の治療メタコンセプトは、低下した心臓ポンプ機能の心筋収縮をサポートすることによって達成されると考え、微細形状記憶合金線維を応用して高度に生体と共同する機能を持った人工心筋システムの開発研究を進めた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、開発中のナノテク形状記憶合金線維を応用して、その可観測可制御性を応用して、心不全時の血圧、血流応答に受動的かつ能動的に制御されて循環動態に適合する心筋の機能を補助する完全埋込型人工心筋を開発することである。これは、超小型のマイクロマシン化も可能な機械式心筋アクチュエータによって、心臓の拍動を補助するものであり、心臓血管系のモデリングに基づいて心臓を外部から力学的に補助するというシステムである。

3. 研究の方法

心臓全体を取り囲む形状を持ち、ロボット制御に用いられる工学的手法を用いて、微細形状記憶合金線維（直径数マイクロメートルまで加工でき、数百 MPa の収縮応力を有する Ni-Ti 共有結合性二方形状記憶合金）のもつ、可制御可観測性の特長を利用した、人工心筋変位および収縮力（発生張力）を同時に調節可能な人工心筋システムを構築した。工学的には、パラレルリンク構造と呼ばれる冗長的構造を持つ形状の帯状形状の収縮構造をとし、動物（山羊）の心筋層構造および心筋走向（myocardial fibre orientation）の解剖、診断結果を数値的に三次元構築した。この人工心筋システムは、生体心筋構造として冗長な性質を持ちながら、局所の収縮機能が心室の有効な血液拍出を生成するというメカニクスを模擬し、人工心筋システムのユニットを個別に制御することにより心筋補助バンドの局所にかかる収縮力を調節する機能を持つ設計とした。さらに、心室モデルによって効果を調べ、健常成山羊を用いた動物実験によって循環動態に対する人工心筋装置による収縮支援時の血行力学的有効性を検討した。

4. 研究成果

(1) 完全埋込型人工心筋開発

開発した人工心筋システムの構造設計は、

心臓に対して外部から力学的に圧力を加えることをコンセプトとした新しい心不全治療機器として心室補助装置である。心臓を外部から取り囲む構造 (Fig. 1) のため、心臓に対して力学的な拡張障害を引き起こさない制御方法が必須であり、本研究では、成山羊の心筋走向にあわせて人工心筋システムの装着・固定を行い、動物実験を実施した。新たな収縮変位増幅構造 (特許出願) も加え、慢性実験 (Fig. 2) では、健常成山羊の心臓外部に人工心筋を装着し、心電図に同期して収縮を制御させ、収縮期末大動脈流量および左室圧は、それぞれ 11.5L/min から 10% の増大、120mmHg から 5% の上昇を確認し、有効な血行力学的補助効果を示すことができた。



Fig. 1 完全埋込型人工心筋の胸腔内埋込：心臓外部への装着による左室を中心とした力学的収縮支援（健常成山羊による動物実験）

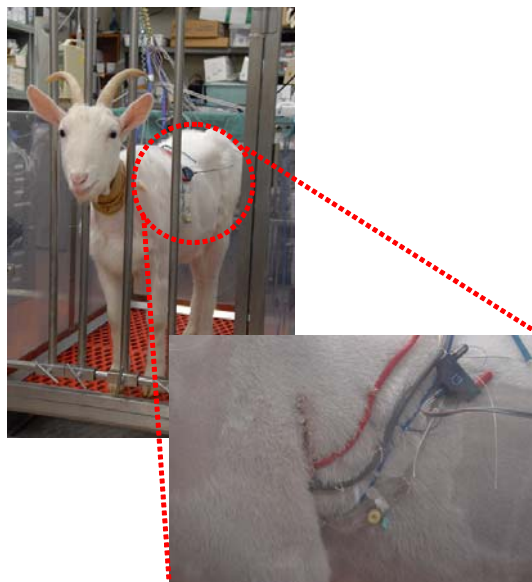


Fig. 2 開発した人工心筋システムによる 1 ヶ月以上の慢性動物実験（健常成山羊による）：胸腔内のスムーズな装着が可能で、有効な血液拍出効果を確認した

(2) 人工心筋制御系の構築

制御目標に対して、リアルタイムかつ心筋の生理学的収縮より短時間で力学量を制御するため、PID 制御によって、人工心筋アクチュエータの形状記憶合金線維の制御を達成させることとした。

PID 制御とは、フィードバック制御の一種であり、入力値の制御を出力値と目標値との偏差に対して、比例 (P)、積分 (I)、微分 (D) という 3 種類の動作で制御する方法である。古典制御論で体系化されたもので着想されてから 70 年の長い歴史を持っている。そのため、様々な制御手法が開発・提案され続けている。十分な調整能力をもっており、その物理的意味が明確で調整が容易であるという特徴を持ち、安全性が設計の要求性能である人工心筋システムでは、きわめて有効な制御方法である。

またこれは速応性や目標値追従性に優れるため、心臓血管といった可変の負荷に対していち速く対応し必要とする収縮補助が可能であると考えられ、人工心筋の制御系として開発を行った。構築した PID 制御系は、人工心筋として収縮を補助する、すなわち生体の心臓血管系の負荷に対応して制御できることが必要条件となり、動脈系負荷に対する心筋変位制御性に関する基礎検討を行った (Fig. 3)。Fig. 4, 5 の結果の一例を示すとく、高精度に制御されたコントローラを用いることで、心臓の負荷にリアルタイム (一拍内) での収縮速度・変位制御が可能であることが示された。

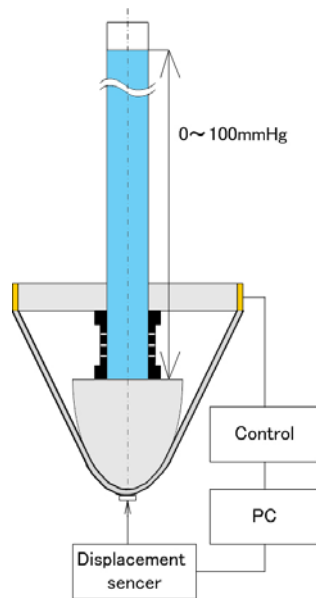


Fig. 3 人工心筋システムの制御系評価のための実験回路模式図：光学式測距センサーによるフィードバック系 (リアルタイム制御) を構築し、PID による収縮制御量の即応性を検討した。

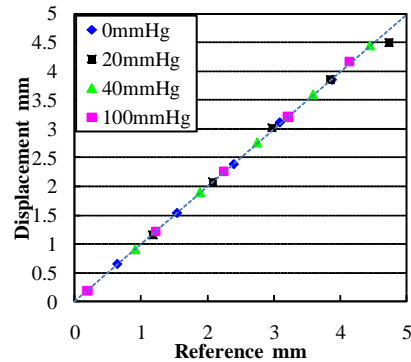


Fig. 4 模擬実験回路で取得した人工心筋ユニットの収縮変位特性：

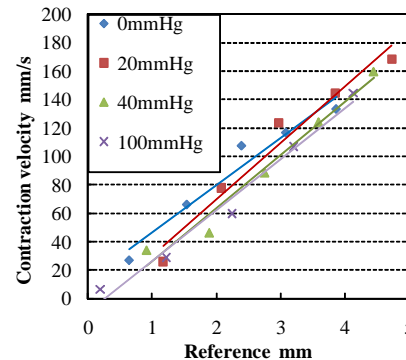


Fig. 5 模擬実験回路で取得した心筋ユニットの収縮速度特性の一例：リアルタイム PID 制御により、圧負荷 (動脈系) に対しても一定値変位収縮・速度収縮が可能であることが示された。

(3) 人工心筋システム評価のための心不全動物モデル・力学モデルの構築

補助循環システム開発設計において、心不全病態における性能の推定はきわめて重要な課題であり、(1) の慢性動物実験結果を検討しつつ、あわせて心不全モデル動物の構築とその心臓血管系の力学的モデル構築を試みた。動物心不全モデルの構築では、以下のプロトコルに基づき心拍出量低下動物モデルの作成を行った。

- ペースング電極の左室前壁 (心基部-心尖部の下方 30% 部位に縫着)
- 閉胸後、1 週間の後ペースングを開始
- 概ね 10-20bpm/week で心拍数を増大
- ペースング 4 週目から 190bpm を維持

これらの方法論により、心拍出量および血圧の低下を伴う動物モデルの作成が可能となった。しかしながら、人工心筋による拍出補助の下で、rapid pacing による心拍出量の低下の循環生理学的および組織学的機序は未だ明らかでなく、今後もさらに心不全病態のモデル動物構築に関して検討を重ねる必要があることが示された。

さらに、これらの継続したデータを解析することで、心臓血管系モデルの工学的表現を逆解析により行い、人工心筋の収縮による外乱入力によるシステム同定と人工心筋制御目標値設定のための定量化が行えることが示唆された。

(4) 研究成果のまとめ

形状記憶合金線維を用いて高度な可制御性を有する人工心筋システムを開発した。微細機械式アクチュエータにより心室収縮を外部から力学的に支援することによって有効な血液拍出補助効果が得られることが示された。さらに、本研究により示唆された、人工心筋などの循環補助システムによる逆解析的な心臓血管病態の定量化の検討をさらに発展させ、本システムに付加された、力学的な制御性により循環動態に適合した血液拍出（血圧補助・血流補助）を行うことにより「必要なときに必要なだけ」循環を補助するという心不全治療のメタコンセプトに対して、臨床における経験論的立場からだけでなく、循環生理学的な科学的根拠に基づく補助循環がおこないうる。これらの医工学的基盤技術の応用に際しては、マルチモーダルなインターフェースを活用することで、機械的なサポートを受ける側の自由度を任意に設定でき、それを限定もしくは低減させないことが重要である。

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 41 件)

- ① 白石泰之 (筆頭, 全 8 名) 人工心筋と生体の適応, 査読無, 適応医学 13(2), 2-8, 2010
- ② Shiraishi Y, et al (筆頭, 全 18 名) Hemodynamic response with an artificial myocardial assistance in chronic animal examination, IFMBE Proc 25/VIII, 査読有, 277-280, 2009
- ③ Liu H, Shiraishi Y, et al (2 番目, 全 9 名) Analysis of baroreflex sensitivity during undulation pump ventricular assist device support, Artif Organs, 33(7) 査読有, 561-565, 2009
- ④ Shiraishi Y, et al. (筆頭, 全 19 名) Assessment of synchronization measures for effective ventricular support by using the shape memory alloy fibred artificial myocardium in goats, Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2009 査読有, 3047-3050, 2009
- ⑤ Iwahashi T, Shiraishi Y, et al. (4

番目, 全 5 名) Clinical comparison of two different types of bifurcated graft for post operative baPWV and ABI, Int Angiol, 28(3), 査読有, 232-237, 2009

- ⑥ 山家智之、金野敏、西條芳文、白石泰之 他 (4 番目, 全 18 名) 多次元の血圧反射機能感受性定量診断、心臓リハビリテーション、査読有、14(1)、108-114、2009
- ⑦ 白石泰之、梅津光生 (全 2 名) 血液循環系の模擬循環システム、油空圧技術、査読無、8、12-16、2008

ほか 34 件

[学会発表] (計 65 件)

- ① Shiraishi Y, et al. (筆頭) Hemodynamic response with an artificial myocardial assistance in chronic animal examination, World Congress 2009 - Medical Physics and Biological Engineering, Munich, 2009 年 9 月 11 日
- ② Shiraishi Y, et al. (筆頭) First trial of the chronic animal examination of the artificial myocardial function, 13th International Conference on Biomedical Engineering, Singapore, 2008 年 12 月 5 日
- ③ Shiraishi Y, et al. (筆頭) Functional improvement of a newly-developed myocardial assist device using shape memory alloy fibres, XXXIV Annual ESAO Congress, Krems Austria, 2007 年 9 月 6 日
- ④ Shiraishi Y, et al. (筆頭) Morphological approach for the functional improvement of an artificial myocardial assist device using shape memory alloy fibres, 29th Annual Congress of the IEEE-EMBS, Lyon, 2007 年 8 月 24 日

ほか 61 件

[図書] (計 2 件)

- ① Shiraishi Y (Yamaguchi T, eds). Nano-Biomedical Engineering 2009, Imperial College Press, 466(449-458), 2009
- ② 白石泰之ほか (共著)、生命・医療・福祉ハンドブック、コロナ社、181(78-79), 2007

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 「人工あるいは再生心筋の収縮力を増強する収縮支援装置」

発明者: 山家智之、井街宏、白石泰之

権利者：東北大学
種類：特許出願
番号：2008-299445
出願年月日：2008年11月25日
国内外の別：国内

[その他]
ホームページ等
<http://mecl.idac.tohoku.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

白石 泰之 (Yasuyuki Shiraishi)
東北大学・加齢医学研究所・准教授
研究者番号：00329137

(2) 研究分担者

なし。

(3) 連携研究者

山家 智之 (Tomoyuki Yambe)
東北大学・加齢医学研究所・教授
研究者番号：00329137

西條 芳文 (Yoshifumi Saijo)
東北大学・医工学研究科・教授
研究者番号：00292277

梅津 光生 (Mitsuo Umezu)
早稲田大学・TWIns・教授
研究者番号：90132927

藤本 哲男 (Tetsuo Fujimoto)
早稲田大学・理工学術院・教授
研究者番号：50267473

馬場 敦 (Atsushi Baba)
芝浦工業大学・生命科学科・教授
研究者番号：50392444

田林 暁一 (Koichi Tabayashi)
東北大学・医学系研究科・教授
研究者番号：90142942

本間 大 (Dai Homma)
トキ・コーポレーション・バイオメタル事業部・取締役開発部長
研究者番号：-