

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：32653

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17577

研究課題名（和文）3次元積層技術を用いた人工肺のための基礎研究

研究課題名（英文）Basic research for artificial lungs using 3D stacking technology

研究代表者

原 伸太郎（Hara, Shintaro）

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号：00791112

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：近年、Covid-19などで最後の砦としてECMOは国内外で大きく活躍した。ECMOの構成要素のうち、人工肺については血液ポンプ（人工心臓）と比べて耐久性・性能が乏しく、頻回の交換を余儀なくされる欠点がある。本研究では長期間使える人工肺としてこれまでの中空糸膜型人工肺を超える人工肺として3次元積層型人工肺を提案し、その製造方法および周辺システムの開発について基礎原理の構築を行った。その結果、主たる目的である人工肺についてプロトモデルについて完成した。今後、関連学会での発表を含めて実施する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

長期耐久を可能とした人工肺についてはECMOとしての成果にとどまらず、血液ポンプにおける人工心臓同様、体内埋め込み型人工肺に繋がる研究へのロードマップとなる。本邦においては臓器移植が下火であるため、異種移植などの研究も盛んに進んでいるが、医療機器の本質は汎用性のある使用と生体組織と比べて免疫反応を考えないという利点がある。また現状の完成度でも、動物モデルとしては研究者が研究・製作しやすいことから汎用性も高いことやマイクロ流路という特性上他分野への展開も視野に考えることができ、学術的意義や社会的意義も高いと考えている。

研究成果の概要（英文）：Among the components of ECMO, artificial lungs have the disadvantage of low durability and performance compared to blood pumps (artificial hearts) and must be replaced frequently. In this study, we proposed a three-dimensional laminated artificial lung as an artificial lung that can be used for a long period of time, surpassing the conventional hollow fiber membrane type artificial lung, and developed the basic principles of its manufacturing method and peripheral systems. As a result, a prototype model of the artificial lung, which is the main objective of this project, has been completed. We plan to make a presentation at a related academic conference in the future.

研究分野：生体工学

キーワード：ECMO 人工臓器 人工肺 光硬化 3Dプリンター マイクロ流路

1. 研究開始当初の背景

近年、新型インフルエンザを始めとする急性呼吸器疾患に対して、生体肺による換気をベースに行う人工呼吸器治療と人工肺をベースに行う膜型人工肺治療の2つが実施される。しかし前者は肺損傷や慢性的な呼吸能の低下についてはむしろ悪影響であること、後者は侵襲性の観点や人工呼吸器で対応できない患者への治療であることや抗凝固管理などで技術的難易度から実施できる施設も限られている。そこで本研究では膜型人工肺を簡便かつ容易な管理を実施できるような新型の人工肺を開発することを目的とした研究である。

2. 研究の目的

本研究では現在市販されている人工肺とは異なり、3D プリンターを用いた3次元積層技術を用いて慢性呼吸不全解消を目的とした埋め込み型人工肺作成を最終目的とした人工肺とその周辺技術の確立を中核とした実験である。本研究期間においては、人工肺として使用可能な材料の開発とマイクロ流路を想定したプロトタイプ政策を中心に行った。

3. 研究の方法

(1) 積層用材料の作成

3-メルカプトプロピルトリメトキシシラン(TSH)とジメチルジメトキシシラン(D)を原料とし、チオール基量が 1.3 mmol/g であるチオール基含有ポリシロキサン(TSHD)およびトリメチルトリメトキシシラン(M)、ビニルジメチルメトキシシラン(Mvi)、テトラエトキシシラン(Q)を原料とし、ビニル基量が 1.3 mmol/g であるビニル基含有ポリシロキサン(MviMQ)をそれぞれ加水分解・縮合反応により合成した。合成した TSHD および MviMQ をチオール基量とビニル基量が等量になるように混合し、光重合開始剤を添加することで液状の光硬化性シリコーンを作製した。硬化前の光硬化性シリコーンの粘度を E 型粘度計(PTD100 Cone-Plate, Anton Paar, オーストリア)を用いて測定した。

得られた光硬化性シリコーンに波長 365 nm の UV-LED を照射し、硬化性を確認した。得られたシリコーン硬化膜の 380 nm-900 nm の吸光度を UV-vis 分光光度計を用いて測定した。

(2) 積層方法の確立

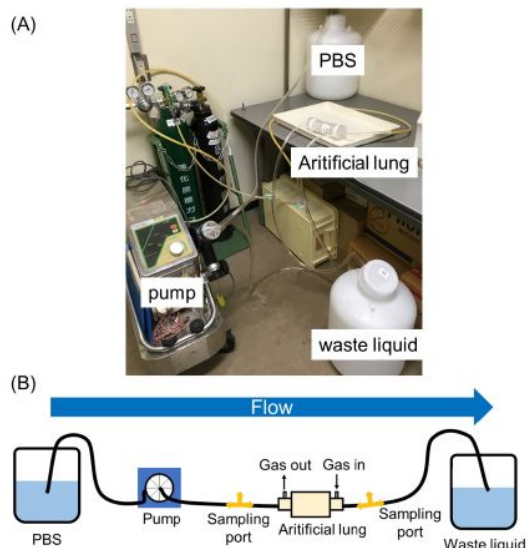
光造形 3D プリンターを用いて精度よく造形できるように、光硬化性シリコーンに重合禁止剤および紫外線吸収剤を添加することで臨界露光量と硬化深度の調整を行った。3D プリンター(DARAM3、株式会社ディーメック、東京)を用いて造形試験を行った。

(3) ガス交換の連続計測を目的とした基礎技術

人工肺使用環境を模擬した構築したシステムの概要を示した。回路全体のプライミング量は 500 mL 程度である。ポリタンクから溶液を落差およびポンプを使用して人工肺モジュールに流入させたのち別のポリタンクに捨てる。溶液のガス交換は人工肺モジュール部分で行われるため、モジュール出口以降の溶液はガス交換された後の溶液である。そのため人工肺モジュールでのガス交換の評価は、人工肺モジュール入口部の溶液と出口部の溶液のガス量の差を見ることが出来る。そのため、人工肺モジュール入口部および出口部の溶液中のガス量の測定を行う。

この回路内にガス移動量を連続して測定することを可能にするため、ガス濃度を測定することができる電極をサンプリング部分に留置した 図 3.8。酸素電極としてポータブル溶存酸素計 (DO 31P、東亜ディーケーケー株式会社、東京)、二酸化炭素電極としてポータブル炭酸ガス濃度計 (CGP 31、東亜ディーケーケー株式会社、東京) を使用した。電極を使用してガス移動量を測定するためにはシステムの回路内に電極を留置する必要がある。そのため、各電極を設置するためのセルを作成した 図 3.9, 3.10。セルは CAD ソフト (CREOparametric 7.0、PTC、USA を使用して 5 つの部品に分けて製図し、3次元切削加工機 (MDX540、

ローランド DG 株式会社 日本) を使用してアクリル板を切削加工して製作した。製作された部品を研磨したのちジクロロメタン (和光純薬工業株式会社、大阪) を使用して組み立てた 図 3.11, 3.12)。作成したセルはシステム回路内のサンプリング部位と同様の場所に設置した。またセル内はスターラー (TR 300、アズワン株式会社、大阪) で攪拌した。



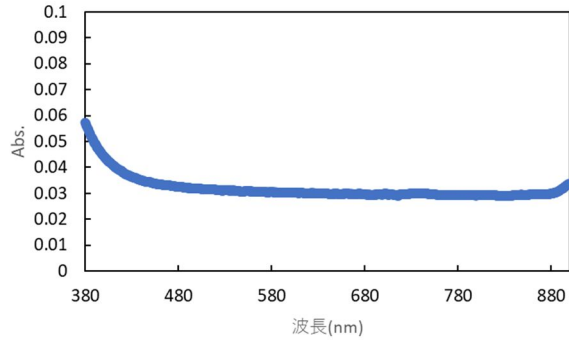
(4)電気化学的な酸素透過試験について

白金電極を 1 μm 研磨用ダイヤモンドと 0.05 μm 研磨用アルミナでそれぞれ 1 分間ずつ研磨し、純水に浸して超音波洗浄を 3 分間行った。白金電極の上に filter paper, sample, アクリルの順番に重ねて parafilm で固定した。全ての電極をポテンシオメーターに接続し、白金電極がカソード、Ag/AgCl 電極がアノードとなるように 0.7 V 電圧を印加した。窒素バブリングにより脱酸素化溶液にすることでゼロ点を確保したのち、酸素バブリングをして電流値が安定したときの電流値を記録した。

4. 研究成果

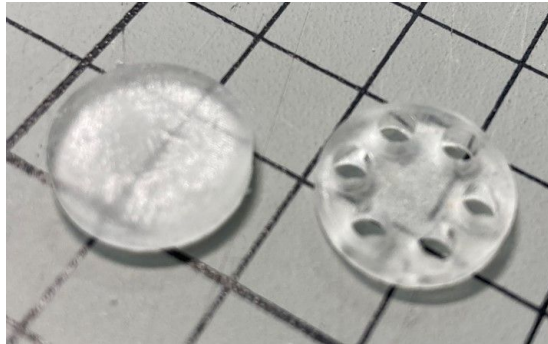
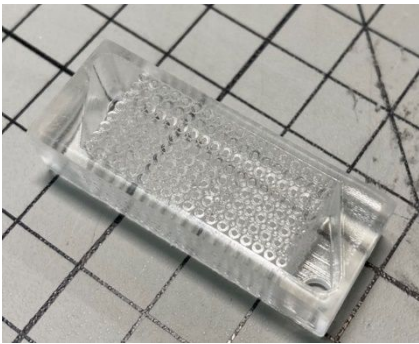
(1)積層用材料について

作製した光硬化性シリコンの粘度を測定した結果、2.757 Pa·s であった。光硬化性シリコンに波長 365 nm の UV-LED を照射することで硬化することを確認できた。得られたシリコン硬化膜の 380 nm-900 nm の吸光度を uv-vis 分光光度計で測定したところ、吸光度は 0.06 以下であり、可視光域で透明性の高い材料を作製することができた。



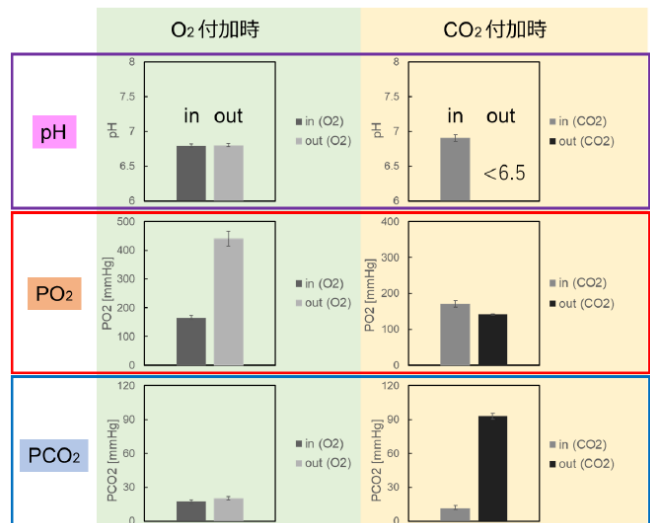
(2)作成した材料における積層結果

積層材量については 3 種類の構造体を実施した。1つは扁平円柱 (15 mm) 構造体の実体、および貫通穴 (3mm) の有無を有する物体と、マイクロ流路型人工肺 (全長 100 mm) を想定した外径内径 1 mm / 0.5 mm 程度となるような無数のパイプ構造を有する物体とした。



どちらの構造体についても、異常接着や構造破綻などが発生していないことから、構造模擬として材料が成功していることを確認した。今後、人工肺としての性能試験を行い、さらなるブラッシュアップを行い、人工臓器学会にて発表することを予定している。

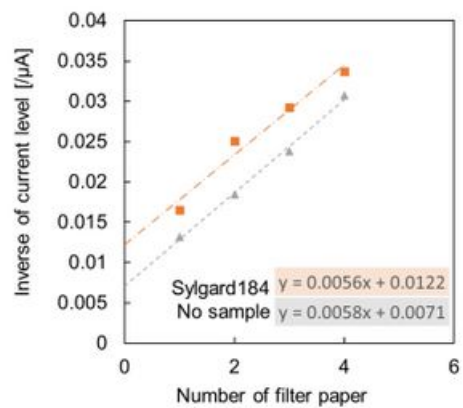
(3)ガス交換の連続計測を目的とした基礎技術中空系を用いたモジュールによるガス交換性能評価の実験結果のグラフを図 3.13 に示した。pH のグラフについて、二酸化炭素を付加した時の人工肺出口では測定機器の検出限界である 6.5 を下回ったため測定をすることができなかった。これは使用した PBS 溶液が緩衝液であるが、二酸化炭素が緩衝範囲を超えて付加されてしまったためであると考えられる。PCO₂ と PO₂ について、酸素を付加した時は PO₂ が、二酸化炭素を付加した時は PCO₂ がそれぞれ増加した。従って、酸素・二酸化炭素ともにモジュール内でガス交換が行われたとことが確認できた。これらの結果より、人工肺モジュールを使用したガス移動量の測定を行うことができ、サンプリング型ガス移動量測定システムは正しく働いていると考えられる。



(4)電気化学的な酸素透過試験について

電気化学的手法を用いて測定された電流値の逆数の結果について、サンプルがあるときと

ないときでそれぞれグラフ化した。このグラフから filter paper の枚数が 0 枚のときの電流値を見積り、その値を使用して酸素透過係数を計算した。PDMS の酸素透過係数の文献値は約 350 barrer である。このグラフより計算された酸素透過係数は 358 barrer であるためこの実験は正確に行うことができていると考えられる。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 原伸太郎, 伊藤菜乃, 増田造, 内田和杜, 磯山隆, 高井まどか
2. 発表標題 ECMOリアルタイム血液ガス計測システムの基礎研究
3. 学会等名 日本人工臓器学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内田和杜, 原伸太郎, 増田造, 高井まどか
2. 発表標題 医用応用をに向けたシリコン表面への架橋型リン脂質ポリマー修飾とガス透過性に及ぼす影響
3. 学会等名 日本生体医工学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 登祐哉, 安樂真樹, 原伸太郎, 横井涼, 小野俊哉, 磯山隆, 井下尚子, 高井まどか, 小野稔, 中島淳
2. 発表標題 新規開発人工肺の耐久性とECMO装着形態の安全性の検討
3. 学会等名 日本移植学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 登祐哉, 安樂真樹, 原伸太郎, 小野俊哉, 磯山隆, 竹下尚子, 小野稔, 中島淳
2. 発表標題 人工肺による長期肺補助が自己肺に及ぼす影響
3. 学会等名 日本移植学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 菜乃, 原 伸太郎, 周 ファンユ, 松尾 陽一, 増田 造, 高井 まどか
2. 発表標題 シリコーン中空糸膜を利用した中長期型人工肺における血液適合性とガス交換性能の両立
3. 学会等名 第59回日本生体医工学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 菜乃, 原 伸太郎, 周 芳仔, 松尾 陽一, 増田 造, 高井 まどか
2. 発表標題 医用応用をに向けたシリコーン表面への架橋型リン脂質ポリマー修飾とガス透過性に及ぼす影響
3. 学会等名 第30回日本MRS年次大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 活性エネルギー線硬化シリコーン組成物とその硬化物	発明者 原伸太郎	権利者 東京大学
産業財産権の種類、番号 特許、2022-112752	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------