

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 4月 10日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659661

研究課題名（和文） 左心機能を改善する人工乳頭筋の開発

研究課題名（英文） Development of an artificial papillary muscle recovering left ventricular functions

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

研究成果の概要（和文）：

僧帽弁機能不全に対して弁形成や腱索再建が行われるが、乳頭筋を含む心筋収縮拡張機能への影響は極めて大きい。本研究では、微細形状記憶合金線維を応用し、心筋収縮に同期し収縮拡張が可能な人工乳頭筋を開発することを目的とした。大動脈・僧帽弁を有する摘出組織ハイブリッド・シリコン心室モデルを新たに開発し、形状記憶合金線維乳頭筋を心尖部から挿入し心臓拍動シミュレータにより健常時の心拍出機能を高度に再現できた。

研究成果の概要（英文）：

We developed an artificial papillary muscle by using covalent-type Ni-Ti anisotropic shape memory fibres. We could achieve the development of a tissue-rubber hybrid left ventricular model including native heart valves. Subsequently we could investigate optimised mechanical interactions between mitral valve leaflets and the left ventricle with the artificial papillary muscle reducing mitral valve regurgitation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：応用生体工学、人工臓器学

科研費の分科・細目：胸部外科学・心臓大血管外科学

キーワード：人工乳頭筋・形状記憶合金線維・心筋・心機能・ハイブリッド

1. 研究開始当初の背景

左室容量負荷の増大をきたす僧帽弁機能不全の外科的治療として弁形成や腱索再建が行われるが、残された乳頭筋を含む心筋収縮拡張能の影響はきわめて大きい。本研究では、微細形状記憶合金線維を応用し、心筋収縮に同期し収縮拡張が可能な人工乳頭筋を開発する。これは僧帽弁閉鎖時に乳頭筋にかかる約 10N の力学的負荷に対して必要なときにリアクティブに収縮制御し、心収縮時の弁尖位置の調節を機能的に補助するもので、形態学的修復に機能的補助を付加する新しいシステムである。本研究で開発する装置は、超小型のマイクロマシン化した機械式アクチュエータを用いて、人工心筋の制御技術を基盤として僧帽弁機能を補助するシステムである。僧帽弁機能不全をともなう心不全では、僧帽弁および乳頭筋の形態学的位置関係が心収縮・拡張期においてきわめて重要である。本研究では、経験的・解析的には説明のしづらい僧帽弁逆流メカニクスと治療に対して、日本発の材料・ロボット工学的制御技術を駆使して挑戦することを目的として研究を進めた。

2. 研究の目的
本研究で開発する装置は、超小型のマイクロマシン化した機械式アクチュエータを用

いて、人工心筋の制御技術を基盤として僧帽弁機能を補助するシステムである。これまで開発してきた Ni-Ti 極細形状記憶合金線維を応用した人工心筋開発過程において、僧帽弁機能不全を伴う心不全においては、僧帽弁および乳頭筋の形態学的位置関係が心収縮-拡張期においてきわめて重要である。これは、これまで経験的・解析的には説明が困難であった僧帽弁逆流のメカニクスと治療診断に対して、日本発の材料・ロボット工学的制御技術を駆使して挑戦するものであり、100 μ m オーダの極細形状記憶合金線維を用いて、心筋収縮と同期する人工乳頭筋の開発に挑戦し、研究期間内にプロトタイプを開発を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 新鮮摘出心ハイブリッドモデル開発による人工乳頭筋開発設計指標の確立

動物実験組織摘出ハイブリッドモデルを構築し、乳頭筋にかかる血行力学モデル解析を行った。健常成山羊心臓より大動脈弁および僧帽弁-乳頭筋を有する組織を摘出し、人工的に作成した弾性心基部台に縫合し、左室モデルを作成した。中隔および心尖部は離断させ、左室自由壁および乳頭筋と僧帽弁を含む心基部の構造連関を維持するためにこの部位の左室内壁を約 1mm 厚に残し、これ以外の左室心筋を心筋外膜側に向かって剥離除去した構造とした (図 1)。このモデルを定圧水力学的負荷回路に接続し、左室収縮期圧の負荷時の乳頭筋張力と僧帽弁逆流を調べた ($n=8$)。この組織-合成高分子材料ハイブリッド左室モデルを用いた成果として、左室収縮にかかる定圧負荷 (100mmHg) 時には、乳頭筋張力の上昇により僧帽弁逆流は有意に低下し、同張力が 14N 以上となったときに僧帽弁逆流が約 0.1L/min と低減されることが明らかとなった。これらの結果に基づき、僧帽弁機能を支援する形状記憶合金線維を用いたロボティクス制御が可能な人工乳頭筋プロトタイプ試作を行った。

(2) 人工乳頭筋の設計開発

開発したプロトタイプモデルを用いた僧帽弁機能の制御性を検証する。健常成山羊の新鮮摘出心を用いたハイブリッド心臓モデルによる僧帽弁逆流特性と僧帽弁-腱索-乳頭筋間の構造的相互関係を静的な負荷条件下で基礎特性として調べ、乳頭筋にかかる力学的作用を検証した。具体的にはハイブリッド心臓モデルを用いた高度に血行動態を再現する僧帽弁挙動におよぼす弁尖腱索張力の調節性と僧帽弁逆流および乳頭筋-僧帽弁・心基部の相対変位と回旋角を調べ、人工内臓として心室内腔に完全に埋め込んだときにおいても、左室心機能の障害とならない接続方

法をあわせて検討し、人工乳頭筋開発を進めた。

(3) 人工乳頭筋システムの血行力学的シミュレーションによる左心室拍出機能評価

摘出組織ハイブリッドモデルを心基部とし、左室収縮拡張機能を流体駆動型シリンダにより高精度に再現できる循環シミュレーションモデルを新たに開発した。摘出ハイブリッドモデルには、上行大動脈および大動脈弁もそのまま含まれ、僧帽弁-大動脈弁の開閉挙動によって生じる相互作用による拍出量変化も検討できる拍動シミュレーション回路として構築した。ハイブリッドモデル心基部を駆動する流体駆動型シリンダは、アクチュエータにパルスモータを有し、最小分解能 0.025 mL/pulse での駆動を可能とした。シリンダによる左室収縮拡張による容積時系列波形は、健常成山羊大動脈基部で取得した大動脈流量を高度に再現しうる収縮加速と、各拍の収縮-拡張時相を動物実験データと合致させた時系列データを入力とした。開発した人工乳頭筋デバイスについて血行力学的効果を動物実験を想定した人工乳頭筋設置方法で左心室モデルに接続し、僧帽弁尖腱索にかかる負荷を調節してモデル心室の拍出特性による血行動態を調べた。本研究の実施にかかる動物実験に関しては東北大学動物委員会の審査承認を経て定められた規則に厳密に則って行われたものである。

4. 研究成果

(1) 摘出組織ハイブリッド心基部モデルによる乳頭筋特性評価

人工乳頭筋 (図 1) の形状記憶合金を応用した開発設計 (図 2) の指標の定量化を目的として、実験終了後の合計 30 頭以上の健常成山羊の摘出サンプルを用いたハイブリッドモデルの作成を行い得た。モデルの試作方法も含めて、高分子膜および高分子製ケーシングに生体弁組織の縫合固定を高い再現性を持って実現し、僧帽弁機能と乳頭筋負荷を定量的に評価しうるハイブリッドモデルを開発できた (図 3, 4)。

(2) 形状記憶合金線維を用いた人工乳頭筋設計開発

これらの開発した摘出組織ハイブリッド左心心基部モデルを用いて、定圧負荷下での僧帽弁逆流と乳頭筋張力の機能評価を行い、研究当初の目標であった人工乳頭筋の設計仕様を決定し、形状記憶合金線維を応用した人工乳頭筋のプロトタイプモデルを開発できた。Ni-Ti 形状記憶合金線維はシリコン製チューブに挿入し、十分なカバーを施した後駆動制御系に接続することとした (図 5)。



図 1: 形状記憶合金線維を応用した人工乳頭筋開発イメージ: 心尖部位と僧帽弁尖・心基部の形態的整合性を能動的に調製する。

Structure and surgical implantation

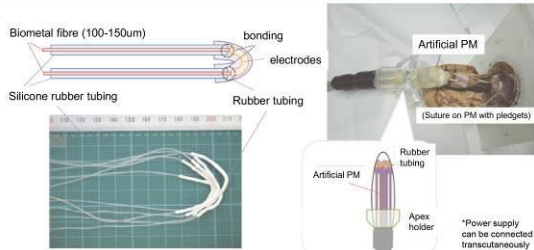


図 2: 形状記憶合金線維型完全埋込アクチュエータ乳頭筋メカニクス

Goat heart model

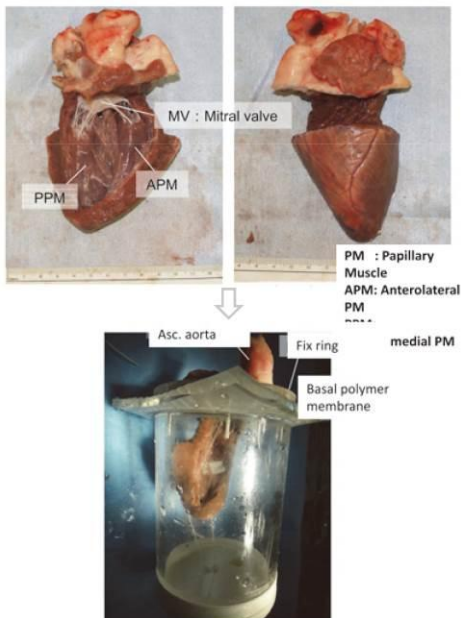
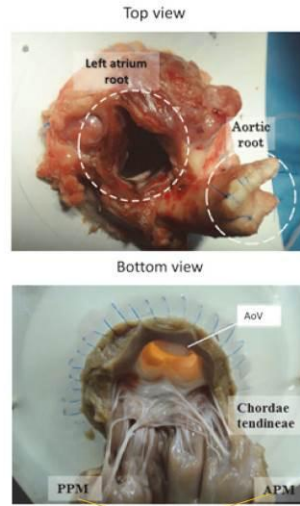


図 3: 摘出山羊心組織を用いた左心室モデル
Installation into the plastic casing



APM/PPM to be connected with the artificial PM
図 4: 僧帽弁・心基部-乳頭筋の力学的相互作用解析のための摘出組織応用左心室モデル
大動脈・僧帽弁 (心基部を弾性高分子材料に固定)

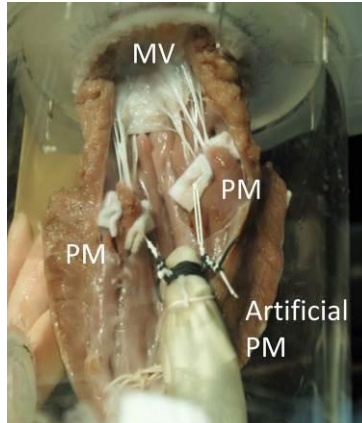


図 5: 僧帽弁収縮時の圧負荷保持力に見合う応力を発生する Ni-Ti ファイバ (14 本) をシリコン製シースに挿入した後、高分子膜で外装した人工乳頭筋。両乳頭筋には縫合固定し、腱索からの張力を心尖部位外部の固定端間で支持する構造とした。

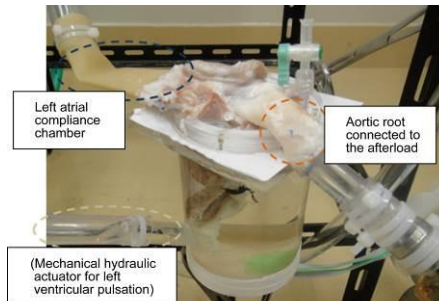


図 6: 拍動シミュレーション装置に接続した摘出組織左室モデル: 流体機械駆動式シリンダを制御することで、左室内腔の容量変化を高精度に模擬する。

(3) 拍動シミュレーションによる人工乳頭筋-僧帽弁機能の流体力学的評価

図6に示すがごとく、開発した人工乳頭筋および摘出組織左心室モデルを接続し、心尖部側の固定は人工乳頭筋として左室心機能の拍出性能を調べた。

図7は流体管路系を示したもので、大動脈圧負荷再現のためオーバーフロータンクを左心室モデル部後流部に接続した。また、大動脈コンプライアンスを模擬するため、コンプライアンスチャンバーをオーバーフロータンクと左心室モデル間に接続し、拍動負荷を再現する回路構成とした。

左心室モデルでは、心基部に大動脈弁および僧帽弁・左心房があり、左心室モデルから駆出された流体は、摘出組織の大動脈弁を経てこれらの動脈系管路へ流入する。左心房は肺静脈流入口をすべて結紮し、心房容積緩衝系として高分子材料を接続してチューブ弾性により心室モデル拡張期の僧帽弁流入圧の受動的な調整が可能となる構成とした。

これらの構成から動脈系と心房へと接続する二連のオーバーフロータンクを開放系とする一巡の管路を作成し、人工乳頭筋-僧帽弁の力学的負荷を検討した。

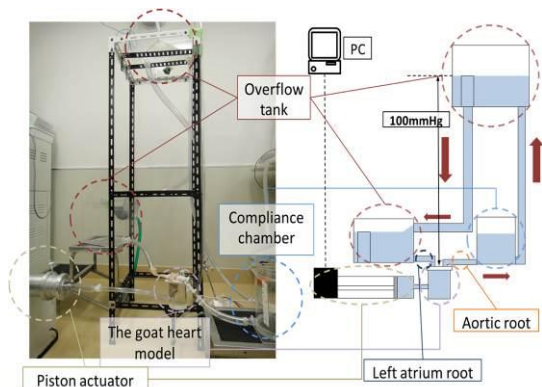


図7：左室モデル拍動シミュレーションモデル

Mitral valve leakage:

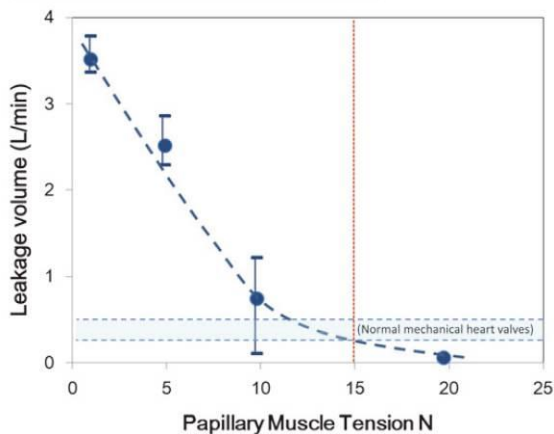


図8：静的人工乳頭筋負荷時の僧帽弁逆流測定値の変化

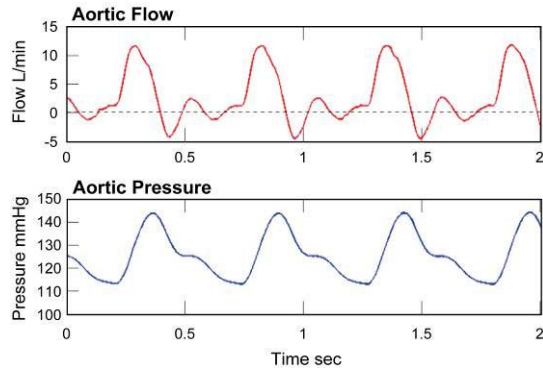


図9：流体機械駆動式シリンダによる摘出心室モデルを用いた血行動態の一例。人工乳頭筋張力は15N(定値)として計測。

図8は拍動シリンダによる収縮拡張を行わない条件下で僧帽弁腱索の張力負荷を人工乳頭筋で調節したときの静的僧帽弁逆流の変化を示したものであるが、本モデルにおいて、両乳頭筋にかかる負荷張力が約15N異常において僧帽弁-人工乳頭筋間の力学的相互作用が整合し、僧帽弁逆流が臨床用心臓代用の静的逆流量より低値をとることが示された。この条件下で拍動シミュレーションを行い、図9に示す生体血行動態を高度に再現する圧流量波形を生成できた。

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20件)

1. Shiraishi Y, Yambe T, Hashimoto H, Homma D, et al. Examination of mitral regurgitation with a goat heart model for the development of intelligent artificial papillary muscle, Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2012;2012:6649-52. doi: 10.1109/EMBC.2012.6347519. 査読有 [学会発表] (計42件)
1. 白石泰之、山家智之、本間大ほか：人工乳頭筋開発のための左心室組織を応用したシミュレーションモデルの開発、第51回日本生体医工学会2012年5月11日福岡
2. Shiraishi Y, Yambe T, Homma D, et al. Preliminary study on the development of artificial papillary muscle using shape memory alloy fibre, XXXIX European Society for Artificial Organs, 2012年9月28日、ロストック(ドイツ)
3. Shiraishi Y, Yambe T, Homma D, et al. Study on the development of artificial papillary muscle using shape memory alloy fiber, World Congress of Medical Physics and Biomedical Engineering, 2012年5月29日、北京(中国)

〔産業財産権〕
なし。

〔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 (SHIRAISHI YASUYUKI)
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

山家 智之 (YAMBE TOMOYUKI)
東北大学・加齢医学研究所・教授
研究者番号：70241578

(3) 連携研究者

三浦 英和 (MIURA HIDEKAZU)
東北大学・加齢医学研究所・助教
研究者番号：50451894
梅津 光生 (UMEZU MITSUO)
早稲田大学・先端生命医科学センター・教授
研究者番号：90132927

(4) 研究協力者

本間 大 (HOMMA DAI)
株式会社トキ・コーポレーション・開発部長取締役
研究者番号：なし