

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670105

研究課題名(和文)脈のない連続流人工心臓の循環生理学

研究課題名(英文)Circulation physiology of continuous flow with artificial heart

研究代表者

井上 雄介 (Inoue, Yusuke)

東京大学・工学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：80611079

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：体内埋込型の超小型顕微鏡を有する微小循環観察装置の開発を行い、倍率の異なる3種類の装置を開発した。PGAの不織布やポリエステルを足場として組み込むことで、安定した視野を確保し、高解像度のCMOS素子を導入することで解像度を確保した。完全人工心臓を用いて短期慢性動物実験を3度行った。完全人工心臓で駆動し、その間継続して微小循環観察を続けた。駆出波形や運動負荷、薬物による微小循環への影響を長期的に数日間に分けて観察し、解析を行った。拍動流と連続流では微小循環に流れる血流量には差があることが確かめられた。

研究成果の概要(英文)：We developed microscope for micro circulation. We developed 3 type devices. The observation microscope has scaffold for angiogenesis. The PGA fabric and polyester fabric was used as scaffolds. And we get stable data with this device. We experiment with Total Artificial Heart. The animal with artificial heart living, and we observed our observation device. We change the heart drive pattern, exercise stress test, dose a medicine. We analyze the data. We found the difference of flow in the micro circulation via pattern of artificial heart moving.

研究分野：医工学・生理学

キーワード：微小循環 循環生理学 末梢循環 循環調節 顕微鏡 体内埋込 人工心臓 駆動方式

1. 研究開始当初の背景

(1)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自然心臓移植へのつなぎとして、半ば日常的に使用されつつある。特に2000年からは軸流ポンプを用いた脈のない連続流の補助人工心臓の臨床応用が開始され、主として心臓移植へのつなぎとして多くの患者救命に役立っている。しかし、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に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、軸流ポンプなどの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、連続流の補助人工心臓に関しても、臨床応用が進む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。

(2)このように病態生理学的研究が進まない大きな理由は

拍動流・連続流など任意の血液波形を瞬時に生み出せる人工心臓が無かったこと。

微小循環の観察など生体循環系に及ぼす流れの影響を、長期的・連続的に安定して観察し、解析する手段がなかったこと。

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および、医用工学の研究から、本研究を遂行するにあたって強力な武器となる任意の血流波形を生み出せる小型の埋込型完全人工心臓(以下 波動型完全人工心臓)を得ている。そこで、これまではなかった、体内に埋め込んで、長期間連続的に微小循環の観察が可能な超小型微小循環観察装置の開発を行う。他研究室でも微小循環の観察は行われているが、ウサギの耳介窓や眼球での観察はどれも、薬剤が激しい抑制の影響が微小循環に現れており、外乱の影響の無い環境で微小循環を超長期的に観察できるデバイスの開発が急務である。

2. 研究の目的

麻酔等の薬剤を用いずに、生体内において数ヶ月に渡って微小循環を超長期的に安定して観察できる微小循環観察装置を開発し、慢性動物実験下において、任意の血流波形を生み出せる波動型完全人工心臓を用いて、種々の拍動数(一回拍出量)で心拍出量を増減させた場合や、拍動流・連続流などの血流波形の違い、心拍出量一定制御や1/R制御(生体の総末梢抵抗に応じて人工心臓の拍出量を変化させる当施設で開発した制御法)などの

制御形態の違いなど、様々な条件で駆動させた場合の微小循環の変化をリアルタイムに観察する。それにより人工心臓の制御や駆動形態が生体の微小循環に及ぼす影響を明らかにすることを目的とし、生体が脈動のない連続流の完全人工心臓で正常に生存し得るか否かを明らかにすると共に、生体にとって最適の制御方法を確立することを最終目標とする。

3. 研究の方法

(1) 微小循環観察装置作製

第一段階として皮下に微小循環観察装置の埋込を行う。この観察装置には足場材料(ポリグリコール酸ファブリック)を組み込み、足場に新生した血管の観察を行う。この方法により、体動による視野の変化を受けることなく微小な血管を安定して観察することが可能になる。

超小型顕微鏡部 高感度のCMOSセンサーを用いて超小型電子顕微鏡を構成する。レンズ系には高倍率の複数レンズと、外部から調整可能なオートフォーカスレンズを使用する。体内埋込可能なサイズに構成するため、外形を40×40×15mm以下で作製を行う。

血管・組織新生チャンバー 高倍率で微小な視野範囲を観察する場合には安定した視野を確保することが大変重要である。特に皮下など体動の受けやすい場所で長期に観察する場合には視野の確保は必須の要件となる。そこで足場材料とそれを囲むカバーで構成するチャンバーを観察装置に組み込む。足場材料にはポリグリコール酸でできた布を用いて、血管・組織の誘導を行う。

(2) 完全人工心臓システム

完全人工心臓の改良

当研究室で開発された波動型人工心臓をもちいて、動物へ植え込みを行う。

(3) 短期慢性動物実験

実験方法の確立を目的として、約一ヶ月程度の期間で慢性動物実験を行う。完全人工心臓の埋込 日本人の体格と同程度の50kg前後のヤギを用いて、人工心肺下において当研究室で開発した波動型完全人工心臓の埋込みをおこなう。微小循環観察装置の埋込 ヤギの皮下(広背筋近傍)に微小循環観察装置を埋込み、足場に新生する組織・血管の様子を観察する。新生後は血管内の血流を観察できることを確認する。病理解剖・組織染色 実験終了後に足場に生えた組織血管を、組織染色して組織学的に検討を行う。

(4) デバイスの改良

微小循環観察装置の改良 高解像度・高倍率の微小循環観察装置の開発を行い、さらに小型化を行う。発熱の影響や光源の影響を評価し、改善を図る。

(5) 長期慢性動物実験による評価

完全人工心臓の埋込・微小循環観察装置の埋込 微小循環装置を腎臓・肺・腸間膜などの臓器に設置し、人工心臓が他臓器に与え

る影響の観察を行う。

微小循環の観察 実験条件(人工心臓の流れ様式・血流波形・拍出流量・運動負荷)を変えて長期的に実験を行い微小循環の変化を観察する。特に動脈・静脈血管比、拍動性、血球性、拍動リズムなどを観察する。

病理解剖・組織染色 実験終了後に剖検を行い、足場に生えた組織血管に加え、他の血管系・肺・腎臓・肝臓・脾臓・筋肉・脳等を採取し、肉眼・顕微鏡(走査・透過)で観察する。部位によって各種染色(HE・免疫等)を行い観察する。

評価・解析

取得したすべての情報を元に、開発した微小循環観察装置の評価を行う。また微小循環観察装置によって取得した情報を元に人工心臓駆動様式の違いによる生理循環を解析する。

4. 研究成果

超小型顕微鏡装置の基礎的な開発を行い、低倍率で全体像を観察可能なものから高倍率で赤血球を観察可能な装置まで3種類の装置を開発した。

また観察装置に生体医療材料であるポリグリコール酸の不織布を足場として組み込み、そのスキヤップフォルドに血管を新生させることで、安定した視野と解像度を確保することを試みた。短期慢性動物実験を3度行った。完全人工心臓を駆動し、その間観察を続けた。人工心臓を埋め込んだ動物には事前に観察装置を埋め込んでおき、通常心臓と機械的人工心臓での観察比較を行った。観察装置は最長140日間埋め込みを行って、その間継続して観察を続けた。観察装置に組み込んだスキヤップフォルドには血管が新生することが確かめられた。また、スキヤップフォルドに新生した血管を観察することで、体動等に影響を受けることなく安定して血管を観察することができた。はじめに薬剤に反応する微小循環の様子を開発した観察デバイスで観察した。血圧の変動に対応した動脈・静脈の血管径の変化をリアルタイムに観察できた。またこれにより、開発した観察デバイスは、血管系の違いから動脈と静脈の違いを画像から判別することができた。次に駆出波形を連続流と拍動流とで駆動し、そのときの微小循環の違いを観察した。また運動負荷による微小循環への影響を長期的に数日間に分けて観察し、解析を行った。観察装置のスキヤップフォルドに新生した生体組織を実験後に摘出し、光学顕微鏡を用いて組織学的に評価を行った。

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 4 件)

1. Ishii K, Hosoda K, Nishida M, Isoyama

T, Saito I, Ariyoshi K, Inoue Y, Ono T, Nakagawa H, Sato M, Hara S, Lee X, Wu S, Imachi K, Abe Y, Hydrodynamic characteristics of the helical flow pump, J Artif Organs, 査読有, vol18, 2015, 10.1007/s10047-015-0828-y

2. Wu S, Saito I, Isoyama T, Inoue Y, Sato M, Hara S, Li X, Yurimoto T, Murakami H, Kawase K, Ono T, Abe Y, Concept of left atrial pressure estimation using its pulsatile amplitude in the helical flow total artificial heart, J Artif Organs, 査読有, vol.17, 2014, 10.1007/s10047-014-0788-7

3. Hosoda K, Ishii K, Isoyama T, Saito I, Inoue Y, Ariyoshi K, Ono T, Nakagawa H, Imachi K, Kumagai H, Abe Y, Computational fluid dynamics analysis of the pump parameters in the helical flow pump, J Artif Organs, 査読有, vol.17, 2014, 10.1007/s10047-013-0739-8

4. Abe Y, Ishii K, Isoyama T, Saito I, Inoue Y, Sato M, Hara S, Hosoda K, Ariyoshi K, Nakagawa H, Ono T, Fukazawa K, Ishihara K, Imachi K, The helical flow total artificial heart: implantation in goats. In: Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2013 35th Annual International Conference of the IEEE. 査読有, IEEE, 2013. p. 2720-2723.

〔学会発表〕(計 11 件)

1. Yusuke Abe, Takashi Isoyama, Itsuro Saito, Terumi Yurimoto, Shintaro Hara, Xin-Yang Li, Yusuke Inoue, Development of the Helical Flow Total Artificial Heart: Results of Animal Experiment with the First Version Model, 22nd International Society for Rotary Blood Pumps, 2014年09月25日~2014年09月25日, アメリカ・サンフランシスコ・ホテルニッコウ

2. 阿部裕輔、磯山隆、斎藤逸郎、原伸太郎、佐藤雅巳、坂本晃海、李欣陽、村上遥、小野俊哉、川瀬由季乃、前野映里奈、田代彩夏、井上雄介、深沢今日子、石原一彦、高井まどか、小野稔、井街宏、次世代完全人工心臓の実用化を目指して：螺旋流完全人工心臓の開発、第43回人工心臓と補助循環懇話会学術集会、2015年02月20日~2015年02月20日、静岡県・熱海・後楽園ホテル

3. Wotke Jiri, Vasku Jaromir, Dobsak Petr,

- 井上雄介、齋藤逸郎、磯山隆、井街宏、阿部裕輔, Histopathology image analysis in 4 animal experiments with helical flow total artificial heart (HF-TAH), 第 52 回人工臓器学会, 2014 年 10 月 19 日 ~ 2014 年 10 月 19 日, 北海道・札幌・京王プラザホテル札幌
4. 阿部裕輔、磯山隆、齋藤逸郎、坂本晃海、原伸太郎、李欣陽、村上遥、佐藤雅巳、川瀬由季乃、前野映里奈、田代彩夏、井上雄介、小野俊哉、深沢今日子、石原一彦、高井まどか、小野稔、井街宏、螺旋流完全人工心臓による長期生存ヤギの病態生理, 第 52 回人工臓器学会, 2014 年 10 月 19 日 ~ 2014 年 10 月 19 日, 北海道・札幌・京王プラザホテル札幌
 5. 井上雄介、齋藤逸郎、磯山隆、小野俊哉、井街宏、阿部裕輔, 完全人工心臓による微小循環血行動態の実時間観察, 第 52 回人工臓器学会, 2014 年 10 月 19 日 ~ 2014 年 10 月 19 日, 北海道・札幌・京王プラザホテル札幌
 6. Yurimoto Terumi, Itsuro Saito, Takashi Isoyama, Yusuke Inoue, Masami Sato, Shintaro Hara, Xin-Yang Li, Haruka Murakami, Yukino Kawase, Toshiya Ono, Kyoko Fukazawa, Kazuhiko Ishihara, Minoru Ono, Yusuke Abe, Investigation of the right blood pump for the helical flow total artificial heart, 第 53 回日本生体医工学会大会, 2014 年 06 月 26 日 ~ 2014 年 06 月 26 日, 宮城県・仙台・仙台国際会議場
 7. Yusuke Abe, Takashi Isoyama, Itsuro Saito, Terumi Yurimoto, Shintaro Hara, Xin-Yang Li, Haruka Murakami, Yukino Kawase, Masami Sato, Yusuke Inoue, Toshiya Ono, Kyoko Fukazawa, Kazuhiko Ishihara, Madoka Takai, Minoru Ono, Design concept and elemental technologies of the helical flow total artificial heart, 第 53 回日本生体医工学会大会, 2014 年 06 月 26 日 ~ 2014 年 06 月 26 日, 宮城県・仙台・仙台国際会議場
 8. 井上雄介, 電気刺激に対する血管系の応答, 第 6 回医用生体電磁気学シンポジウム, 2014 年 01 月 28 日, 首都大学東京 (東京都)
 9. 井上雄介, 埋込型センサのため の生体反応のリアルタイム観察, 東大病院先端医療開発フォーラム, 2014 年 01 月 24 日, 東京大学 (東京都)
 10. Yukino Kawase, Yusuke Inoue, Development of hybrid blood inflow cannula using titanium core for ventricular assist device, IEEE EMBS 2013, 2013 年 07 月 06 日, 大阪国際会議場 (大阪府大阪市)
 11. Sheng-Yuan Wu, Yusuke Inoue, The nonlinearity of left atrium volume-pressure relationship and the applicability in the pressure sensor calibration of helical flow total artificial heart (HFTAH), JSAO & IFAO Joint Congress 2013, 2013 年 09 月 28 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
 12. 井上雄介, ハイブリッド材料を用いた補助人工心臓用脱血カニューレの開発, 代用臓器再生医学研究会, 2014 年 03 月 01 日, 北海道大学 (北海道)
- 〔図書〕(計 0 件)
- 〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)
名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:
- 取得状況 (計 0 件)
名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:
- 〔その他〕
ホームページ等
<http://www.bme.gr.jp/>
6. 研究組織
(1) 研究代表者
井上 雄介 (INOUE YUSUKE)
東京大学・大学院工学系研究科・特任研究員
研究者番号: 80611079
- (2) 研究分担者
() 研究者番号:
- (3) 連携研究者
() 研究者番号: