

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293384

研究課題名(和文) 長期の心肺補助を可能とするポータブル緊急生命維持装置の実用化研究

研究課題名(英文) Development of portable emergency life support system for long-term cardiopulmonary assist

研究代表者

磯山 隆 (Isoyama, Takashi)

東京大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：20302789

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：人工肺と血液ポンプを一体化したポータブル型的心肺補助装置を実現するための血液ポンプとして2段階昇圧方式のシーケンシャルフローポンプを開発した。圧流量の目標値である流量5L/minを350mmHgを約3,100 rpmで達成し全効率は14%であった。また、人工肺用シリコン中空糸表面の抗血栓性コーティング膜として、ポリマー間を架橋する新たなリン脂質ポリマーを合成し、84日間安定してアルブミンの吸着抑制効果が得られた。

研究成果の概要(英文)：A novel portable heart-lung machine called Emergency Life Support System has been developed using the sequential flow pump which was designed as a built-in blood pump with a new principle of two-stage centrifugal pressurization in one impeller. The hydrodynamic performance at 5L/min against 350mmHg of pump head was obtained at 3,100 rpm, and the pump efficiency was about 14%. To fabricate a highly stable polymer membrane with blood-compatibility on silicone hollow fibers for oxygenator, a newly designed random copolymer, which consists of phospholipids, siloxane, and cross-link polymers was synthesized. Protein adsorption was suppressed on the polymer-coated silicone surface, and the effect was maintained for 84 days.

研究分野：医用生体工学

キーワード：心肺補助 血液ポンプ 人工肺 抗血栓表面修飾 2段階昇圧 リン脂質ポリマー 架橋型コーティング

1. 研究開始当初の背景

経皮的心肺補助法(PCPS)は救命救急領域において着実な成績を確立しており、急性心筋炎や肺血栓塞栓症、偶発性低体温症などの患者の救命救急にも大きな効果を発揮している。将来のPCPS装置に要求されることは、回路の小型化、一体化、セットアップ時間の短縮、病院外での使用、気泡の混入防止など安全性の確保である。近年、重症肺炎を併発する感染症である重症急性呼吸器症候群(2003年SARSコロナウィルス)の発生や新型インフルエンザ(2009年H1N1)のパンデミックの際にも心肺補助システムはECMOとして平均10日程度の呼吸補助手段としても使用され緊急生命維持装置としての位置づけも明確となった。さらに新種のコロナウィルス(2012-13年MERS-CoV)も出現し、抗ウィルス薬がない場合には緊急生命維持装置は重症呼吸不全患者に対する最後の砦となる医療機器である。

提案する緊急生命維持装置は血液ポンプと人工肺は一体化され、大容量のバッテリーを搭載することで病院外での使用も可能とし、ディスプレイにはポンプの駆動条件等の表示や、患者生体情報データの表示とモニタリングを組み込むことを想定している。

2. 研究の目的

(1)本研究における血液ポンプにおいては、長期補助による血液凝固系フォンビルブランド因子(von Willebrand Factor: vWF)の低下を起こさないせん断速度の極端に低い新型血液ポンプを提案し、数値流体解析とプロトタイプを試作を目的とする。圧流量特性としての目標はPCPSを想定した細径カニューレや人工肺による圧力損失を想定して差圧350mmHg、流量5L/minとする。

(2)人工肺においては、素材として原理的に血漿リークが皆無であるシリコン均質膜を用い、さらに長期使用のための新しい抗血栓性表面コーティング技術を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

(1)PCPSには一般に遠心ポンプが使用されており、細径カニューレでの脱血および送血による圧力損失が大きいために血液ポンプは揚程300mmHg~400mmHgでの連続運転が必要で、これは補助人工心臓の数倍の負荷である。本研究において使用する血液ポンプにもPCPS同様の揚程が必要であり、かつ1ヶ月以上の長期連続使用も視野に入れているため、フォンビルブランド因子を分断しないための新たな血液ポンプを発案し、これをシーケンシャルフローポンプと命名する(図1)。血流をインペラーに2回通過させることにより直列2段昇圧する点で、これまでにない新規性を有する。これにより同じポンプ回転数でも揚程を約1.5倍に増加できる特徴が得

られる。せん断速度はインペラー外周部で大きいと考えられるため、我々はポンプ回転数の低減が最も効果的であると着想して、比較的小さなインペラーを比較的低回転で駆動しながらも大きな揚程を得られるシーケンシャルフローポンプが適しているだろうと考えた。

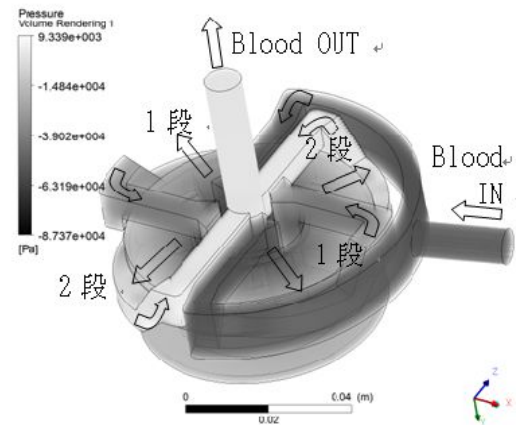


図1. 2段昇圧式遠心ポンプであるシーケンシャルフローポンプの原理図

(2)新しい抗血栓性リン脂質ポリマー

ホスホリルコリン基機能性ポリマーは通称MPCポリマーと呼ばれ、生体の細胞膜表面に類似したリン脂質を表在させることで優れた抗血栓性を示し、国産補助人工心臓のポンプ内面の抗血栓性材料としても採用された実績を有する。我々の研究グループはこれまでもリン脂質ポリマーを基本とし、シリコン樹脂に結合させるためのシロキサン構造の側鎖を持たせた表面修飾材料を開発したが、シリコンエラストマー表面は疎水性回復(hydrophobic recovery)と呼ばれる表面性状の変化によりコーティングの長期安定性に課題があったため、本研究ではコーティングの安定性を高めるための表面修飾化合物間に新たに架橋を加えることで長期安定性を確立する。

4. 研究成果



図2. 緊急生命維持装置プロトタイプ (Emergency Life Support System)

図2に本研究で試作した緊急生命維持装置コンソールの全景を示す。全長約50cm、高さ約20cm、幅12cmで、全体重量は約10kgである。グリップ先端部のフラットパネルディスプレイに駆動状況を表示する。

(1)シーケンシャルフローポンプ

図3に本研究の血液ポンプとして設計した2段昇圧式遠心ポンプであるシーケンシャルフローポンプの横断面図を示す。ポンプ下半分の円筒部には動圧浮上とマグネットカップリングを構成している。

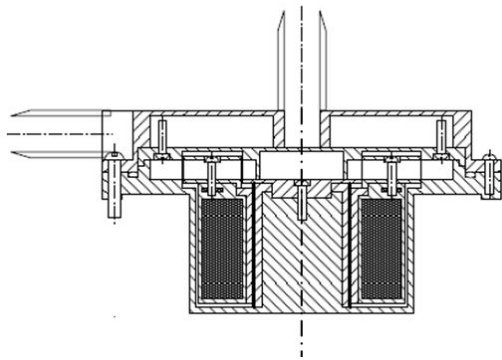


図3. シーケンシャルフローポンプ断面図

図4にはインペラーの上面図を示す。インペラーの直径は59.6mm、高さは7mmである。血液流路はインペラー内にストレートパスとして形成した。血液流路は幅6mm、高さは5mmの8本である。

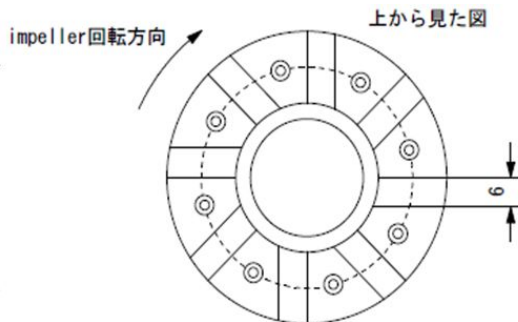


図4. インペラー上面図

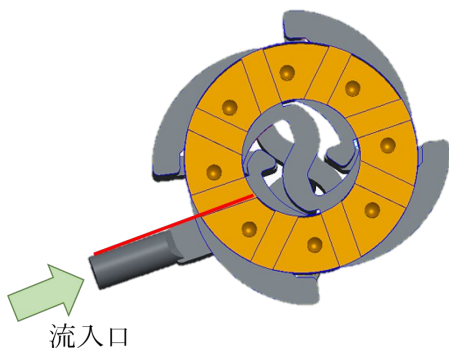


図5. インペラーと血液流路

図5は、流路部分を可視化したときのハウジングを下からインペラーとハウジング側血液流路を見た図である。オレンジ色がインペラーを示しており、灰色部分がハウジング側の流路部分を示している。インペラー外周の4つの灰色部分はポリウレタン構造であり、インペラー内周の灰色部分は2段昇圧のための血流分配流路である。

図6に実際に製作したシーケンシャルフローポンプ(SFP)とその構成要素を示す。

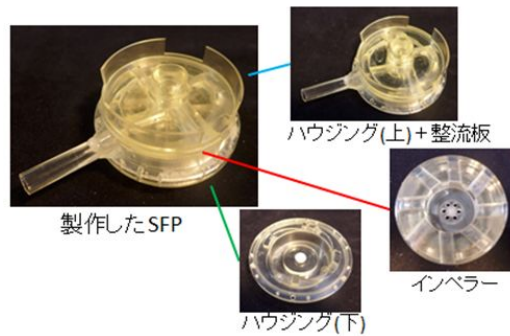


図6. 試作したシーケンシャルフローポンプ

図7に試作したシーケンシャルフローポンプの圧流量特性を示す。目標の5L/min、350mmHgを一般的な遠心ポンプより低回転数の約3,100回転/分で達成した。

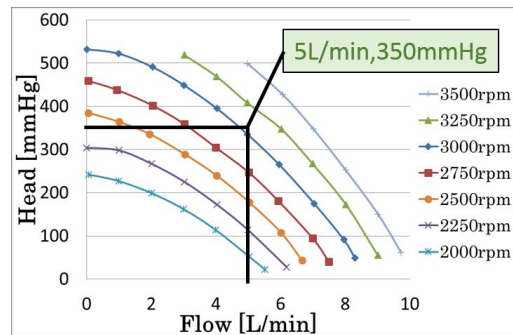


図7. 圧流量特性

図8はモーターを含めたポンプの全効率のグラフであり、5L/min、350mmHg時の効率は約14%であった。

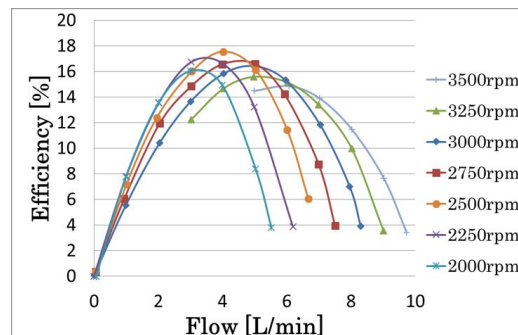


図8. 全効率

(2)新しい抗血栓性ポリマー

図9に新たに開発された架橋型リン脂質ポリマーの化学構造式を示す。左の親水基はリン脂質で抗血栓性を示し、中央の疎水基はシリコン樹脂と結合する。右の架橋剤はシランカップリング剤としてポリマー間を架橋することで、シリコン表面の疎水性回復に対抗してコーティング膜を補強する。

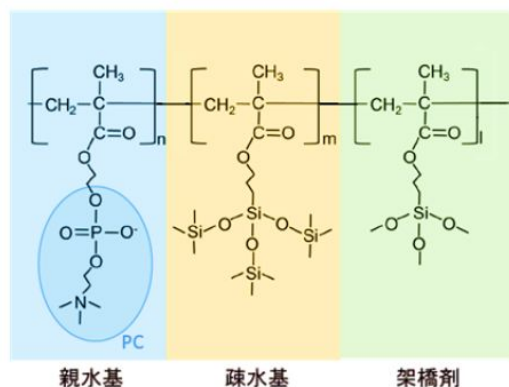


図9. 架橋型リン脂質ポリマーの化学構造式

図10は新規架橋型コーティングのアルブミンの吸着抑制効果を計測したグラフである。84日間継続してコーティングの長期安定性が示された。

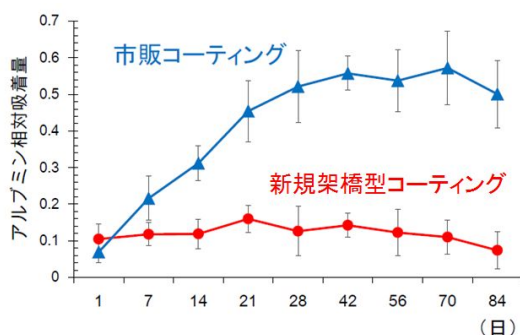


図10. アルブミン吸着抑制効果の結果

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2件)

Shintaro Hara, Erina Maeno, XinYang Li, Terumi Yurimoto, Takashi Isoyama, Itsuro Saito, Toshiya Ono, Yusuke Abe, Principle and basic property of the sequential flow pump, Journal of Artificial Organs, 査読有, 2017, 1-6
DOI: 10.1007/s10047-017-0959-4

Koji Nagahashi, Yuji Teramura, Madoka Takai, Stable surface coating of silicone elastomer with phosphorylcholine and organosilane copolymer with cross-linking for repelling proteins, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 査読有, 134, 2015, 384-391,

<http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.07.040>

〔学会発表〕(計21件)

原伸太郎、磯山隆、斎藤逸郎、李欣陽、坎本晃海、羽合住範、太田英伸、阿部裕輔、数値流体解析を用いたシーケンシャルフローポンプ2次モデルの開発、第54回日本人工臓器学会、2016/11/25、米子コンベンションセンター(鳥取)

YEH SHUYUN, 寺村裕治、高井まどか、坎本晃海、原伸太郎、磯山隆、阿部裕輔、Implantation of artificial heart with MPC polymer-coated silicone surface、日本バイオマテリアル学会 シンポジウム 2016、2016/11/21、福岡国際会議場(福岡)

Shintaro Hara, Takashi Isoyama, Itsuro Saito, Terumi Yurimoto, Xin-Yang Li, Yusuke Inoue, Yusuke Abe, Development of the Sequential Flow Pump: Performance and Hemolytic Property, 24th ISRP, 2016/9/20, Hotel Lake View(Mito)

原伸太郎、磯山隆、渡辺真吾、斎藤逸郎、坎本晃海、李欣陽、太田英伸、阿部裕輔、数値流体解析を使用したシーケンシャルフローポンプにおける高せん断応力部位の検討、第55回日本生体医工学会大会、2016/4/28、富山国際会議場(富山)

原伸太郎、磯山隆、前野映里奈、斎藤逸郎、坎本晃海、李欣陽、太田英伸、井上雄介、阿部裕輔、シーケンシャルフローポンプにおけるインペラーの安定性の検討、第44回人工心臓と補助循環懇話会学術集会、2016/3/4、ホテル松島大観荘(宮城)

前野映里奈、磯山隆、原伸太郎、坎本晃海、李欣陽、斎藤逸郎、田代彩夏、熊谷寛、阿部裕輔、シーケンシャルフローポンプのインペラーデザインによる特性の検討、第53回日本人工臓器学会、2015/11/20、東京ドームホテル(東京)

原伸太郎、磯山隆、前野映里奈、斎藤逸郎、坎本晃海、李欣陽、太田英伸、井上雄介、阿部裕輔、シーケンシャルフローポンプのインペラーの動圧浮上における上下バランスの検討、第53回日本人工臓器学会、2015/11/20、東京ドームホテル(東京)

磯山隆、坎本晃海、原伸太郎、前野映里奈、斎藤逸郎、田代彩夏、太田英伸、李欣陽、村上遥、有吉洗希、小野俊哉、井上雄介、井街宏、阿部裕輔、東京大学医用生体工学講座における定常流ポンプの研究開発、日本定常流ポンプ研究会 2015、2015/11/19、東京ドームホテル(東京)

原伸太郎、磯山隆、前野映里奈、齋藤逸郎、
坂本晃海、李欣陽、渡辺真吾、井上雄介、阿部裕輔、新しい昇圧原理を持つ血液ポンプ：シーケンシャルフローポンプの開発、第 15 回生命科学シンポジウム、2015/6/27、武田先端知ビル（東京）

Shintaro Hara, Takashi Isoyama, Terumi Yurimoto, Erina Maeno, Xinyang Lee, Itsuro Saito, Yusuke Inoue, Yusuke Abe, Development of the Sequential flow pump: Principle of the Sequential pressurization, 61st ASAI0 2015, 2015/6/25, Hilton hotel(Chicago)

前野映里奈、磯山隆、原伸太郎、齋藤逸郎、
坂本晃海、李欣陽、井上雄介、熊谷寛、阿部裕輔、シーケンシャルフローポンプのインペラーにおける流路数と形状、第 54 回日本生体医工学会大会、2015/5/7、名古屋国際会議場（名古屋）

原伸太郎、磯山隆、齋藤逸郎、坂本晃海、
前野映里奈、李欣陽、井上雄介、阿部裕輔、シーケンシャルフローポンプにおけるインペラーの上下バランスの検討、第 54 回日本生体医工学会大会、2015/5/7、名古屋国際会議場（名古屋）

前野映里奈、磯山隆、原伸太郎、坂本晃海、
李欣陽、齋藤逸郎、田代彩夏、阿部裕輔、熊谷寛、シーケンシャルフローポンプの研究：数値流体解析によるインペラーの検討、光・量子デバイス研究会、2015/4/25、北里大学(相模原)

原伸太郎、磯山隆、坂本晃海、齋藤逸郎、
前野映里奈、李欣陽、井上雄介、阿部裕輔、シーケンシャルフローポンプの研究開発：ポンプ内圧と昇圧メカニズムの検討、第 43 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会、2015/2/20、熱海後楽園ホテル（静岡）

磯山隆、高井まどか、新居恭介、長橋孝治、
原伸太郎、坂本晃海、齋藤逸郎、福長一義、阿部裕輔、長期の心肺補助を可能とする生体適合性ポリマー膜の開発研究、第 52 回人工臓器学会、2014/10/19、京王プラザホテル(札幌)

前野映里奈、磯山隆、原伸太郎、坂本晃海、
齋藤逸郎、李欣陽、井上雄介、熊谷寛、阿部裕輔、シーケンシャルフローポンプにおけるインペラ 形状の検討、第 52 回人工臓器学会、2014/10/18、京王プラザホテル（札幌）

原伸太郎、磯山隆、坂本晃海、齋藤逸郎、
前野映里奈、李欣陽、井上雄介、阿部裕輔、動圧軸受を用いたシーケンシャルフローポ

ンプの開発、第 52 回人工臓器学会、
2014/10/18、京王プラザホテル（札幌）

Shintaro Hara, Takashi Isoyama, Terumi Yurimoto, Erina Maeno, Xin-Yang Li, Itsuro Saito, Yusuke Abe, Development of the Sequential flow-Type Centrifugal Pump (Sequential Flow Pump), 22nd International Society for Rotary Blood Pumps, 2014/9/25, Hotel NIKKO (San Francisco)

Shintaro Hara, Takashi Isoyama, Itsuro Saito, Terumi Yurimoto, Xin-Yang Li, Yoshinori Kusakabe, Erina Maeno, Yusuke Inoue, Yusuke Abe, The sequential flow pump: a novel built-in blood pump for heart-lung equipment, 第 53 回日本生体医工学会大会、2014/6/26、仙台国際センター（宮城）

Takashi Isoyama, Shintaro Hara, Terumi Yurimoto, Itsuro Saito, Li XinYang, Erina Maeno, Yusuke Inoue, Toshiya Ono, Yusuke Abe, Research of a new blood pump for built-in apparatus, 第 53 回日本生体医工学会大会、2014/6/24、仙台国際センター（宮城）

②原伸太郎、磯山隆、齋藤逸郎、坂本晃海、
李欣陽、前野映里奈、井上雄介、阿部裕輔、緊急生命維持装置用シーケンシャルフローポンプの開発：ポンプ性能の解析、東京大学生命科学シンポジウム、2014/4/26、伊東国際学術研究センター（東京）

〔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

磯山 隆 (ISOYAMA, Takashi)
東京大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：20302789

(3) 連携研究者

福長 一義 (FUKUNAGA, Kazuyoshi)
杏林大学・保健学部・准教授
研究者番号：30366405

高井 まどか (TAKAI, Madoka)
東京大学・大学院工学系研究科・教授
研究者番号：40287975

齋藤 逸郎 (SAITO, Itsuro)
東京大学・大学院医学系研究科・特任研究員
研究者番号：80334225

阿部 裕輔 (ABE, Yusuke)
東京大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：90193010

(4)研究協力者

原 伸太郎 (HARA, Shintaro)
前野 映里奈 (MAENO, Erina)