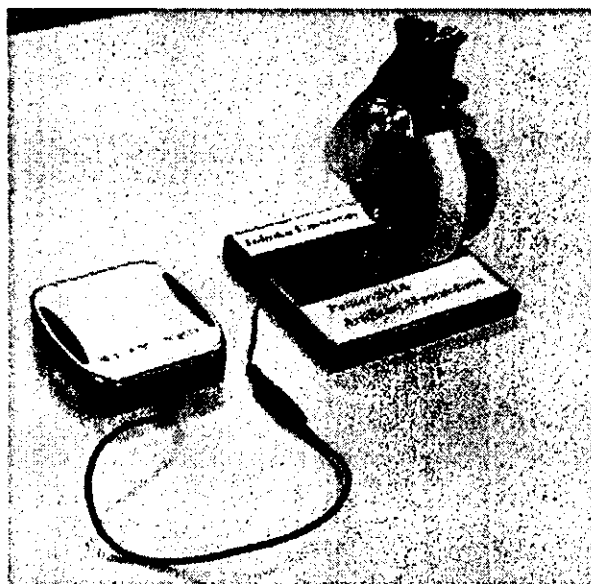


厚生労働省科学研究費補助金  
萌芽の先端医療技術推進研究事業  
H14-Nano-020

# ナノテク集積型埋め込み式心室補助装置

平成16年度 統括・分担研究報告書



主任研究者 山家 智之

東北大学加齢医学研究所

平成17年3月

## 研究組織

研究代表者	山家智之	東北大学加齢医学研究所教授
研究分担者	仁田新一	東北大学加齢医学研究所教授
研究分担者	江刺正喜	東北大学未来科学技術共同研究センター教授
研究分担者	芳賀洋一	東北大学大学院工学研究科講師
研究分担者	吉澤誠	東北大学情報シナジーセンター教授
研究分担者	田中明	ベイラー医科大学研究員
研究分担者	岡本英治	北海道東海大学工学部助教授
研究分担者	圓山重直	東北大学流体科学研究所教授
研究分担者	早瀬敏幸	東北大学流体科学研究所教授
研究分担者	高木敏行	東北大学流体科学研究所教授
研究分担者	羅雲	東北大学流体科学研究所助手
研究分担者	松木英敏	東北大学大学院工学研究科教授
研究分担者	佐藤文博	東北大学大学院工学研究科助手
研究分担者	福田寛	東北大学加齢医学研究所教授
研究分担者	田林暎一	東北大学大学院医学系研究科教授
研究分担者	西條芳文	東北大学加齢医学研究所助手
研究分担者	飯島俊彦	秋田大学医学部長
研究分担者	大阪元久	日本医科大学老人病研究所講師
研究分担者	久保豊	東京女子医科大学第2病院助手
研究分担者	川野聡恭	東北大学学際科学国際高等研究センター助教授
研究分担者	梅津光生	早稲田大学理工学部教授
研究分担者	堀義生	東北大学先進医工学研究機構助教授
研究分担者	紺野能史	東北電子産業株式会社開発部員
研究分担者	山内清	東北大学先進医工学研究機構教授
研究分担者	金野敏	東北大学加齢医学研究所助手
研究分担者	丸山満也	東北大学加齢医学研究所助教授
研究分担者	山口健二	トキコーポレーション部長

## 交付決定額

	国庫補助金精算所要額	間接経費
平成16年度	37,800,000	6,300,000

## 目 次

### 統括研究報告書

ナノテク集積型埋め込み型心室補助装置 (山家 智之) .....	1
----------------------------------	---

### 分担研究報告書

ナノセンサ開発 (江刺 正喜) .....	19
ナノアクチュエータ・センサ実験に関する研究 (芳賀 洋一) .....	23
マイクロ制御チップの開発 (吉澤 誠) .....	25
体内埋込み型アクチュエータの開発 (岡本 英治) .....	35
ナノマイクロアクチュエータ開発に関する研究 (圓山 重直) .....	39
経皮エネルギー伝送装置の開発 (松木 英敏) .....	47
ダイヤモンドナノコンポジット薄膜の開発とセンサ応用 (高木 敏行) .....	51
循環機能画像診断システム開発に関する研究 (福田 寛) .....	55
超音波による不全心の心機能診断 (西條 芳文) .....	61
計測融合シミュレーションによる心室補助装置の最適設計に関する研究 (早瀬 敏幸) .....	69
エレクトロハイドロリック型心室補助装置心室補助装置要素製作技術の確立と工学的モデリング手法を用いた埋込型心室補助装置の最適設計に関する実験的検討 (梅津 光生) .....	73
動物実験による埋め込み式心室補助装置の基礎特性と性能評価 (仁田新一) .....	81
人工心臓制御のための血行動態ゆらぎ解析 (久保豊) .....	91
DNA ナノデバイス創製における流動ダイナミクスと生体適合性材料への応用 (川野聡恭) .....	95

## ナノテク集積型埋め込み型心室補助装置

主任研究者 山家 智之 東北大学加齢医学研究所

研究要旨：ナノテクノロジーを集積することにより、人工心臓や補助人工心臓とは全く異なる新しい補助循環装置を開発した。このシステムは、ナノオプティカルセンサ、ナノDLCセンサ、ナノコントロール集積回路、ナノ粉体経皮エネルギー伝送、ナノアクチュエータなどのナノテクを集積することにより開発されたもので、人工心臓や補助人工心臓とは全く異なる新しいものである。人工心臓ポンプと異なり、常に動作している必要はないので、血栓形成の心配もなく、耐久性も大幅な向上が期待される。現在、開発された要素技術の統合により、動物実験を行っている。既に慢性の動物実験では心補助効果も確認され、今後、耐久性試験へ進み、臨床前試験へのステップへ進む予定である。

### A. 研究目的

ニュースなどでも年金制度の破綻が話題になる昨今であるが、高齢化社会の到来に伴い、高齢心不全患者の社会復帰が今後益々強く求められるようになることは疑いない。重症心不全では人工心臓か心臓移植しか救命の方法論はありえないが、移植臓器の不足は深刻で人工心臓への期待は大きくなりつつある。しかしながら、現在欧米で開発されているシステムは日本人に埋め込むには大きすぎることは定説になっている。原点に戻って考察してみれば、循環を補助するのに心臓を丸ごと摘出したりポンプを埋め込む必要は必ずしもない。救急における心臓マッサージの原理を考察すれば、心臓は外から圧縮することにより比較的容易に拍出を維持できうることは広く知られた事実である。開胸心マッサージにおいては、心臓を手で握ることにより、十分な血圧と血液循環が得られている。

本研究の目的は、心臓を直接圧迫してアシストすることにより心拍出を維持する全く新しい心室補助装置の開発である。東北大で開発中のナノセンサを駆使して心筋の機能と血行動態を感知し、マイクロ制御チップで補助循環の必要性を計算するインテリジェント制御機構を持つ超小型の埋込型心室補助装置を開発し、心不全に苦しむ患者に、簡単にアプリケーションが可能な超小型デバイスをナノテクの応用により開発する。

開発される心室補助装置は、人工心臓のように常に拍動していなければ血栓形成の危険のあるポンプシステムではなく、必要なときに必要なだけアシストするデバイスであるので耐久性も大きく期待される。ここで開発される制御メカニズムは人工心臓だけでなく様々な人工臓器へ応用が可能であり、また内外で開発中の人工心臓にも新しいアプリケーションとして応用できる汎用性の高いものである。

## B. 研究方法

本研究で開発する心室補助装置は超小型アクチュエータで心筋の拍動を補助するシステムであり、心臓の外面に縫着されるので従来の人工心臓のように血栓の危険もなく、人工弁の耐久性の問題もない。必要がない時は自己心の収縮に任せるので耐久性の向上も期待されメカニズムがシンプルなので小型軽量化も可能である。

下図にナノテクを集積することによる心室補助装置の最終的な概念図を提示する。ナノセンサ、ナノコントロールユニット、ナノアクチュエータを組み合わせることによるナノ心筋として人間の心筋をも凌駕する性能を目標にしている。

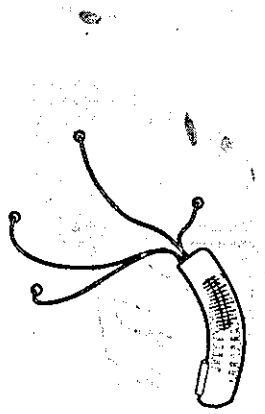


図1 ナノテク心室補助装置

アクチュエータとしては、比較的軽症の患者のためには現在、特許申請中の形

状記憶合金・形状記憶樹脂を用いたナノ・マイクロマシン化が可能なペルチェ運動素子（特願平11292727）を将来的な候補に考えている。

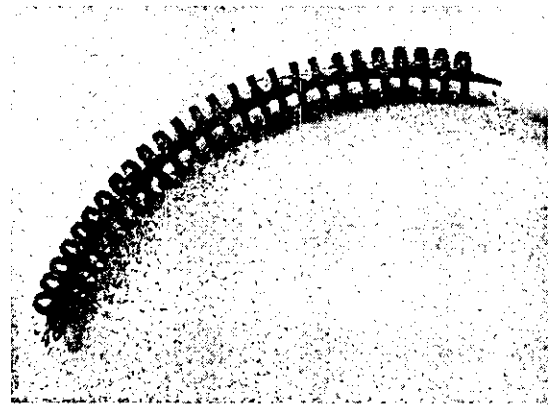


図2 ペルチェ運動素子

また、ナノテクにより分子レベルの結晶配列構造を制御したナノSMAアクチュエータを開発し、ナノレベルの人工筋肉を作成している。

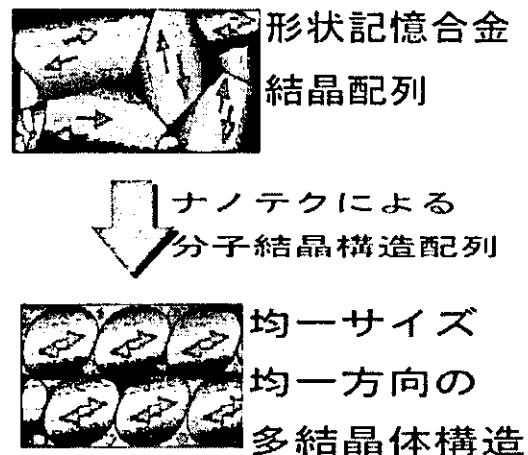


図3 ナノテクによるSMA結晶配列制御

より重症の左心不全患者のためにはモータ駆動型も開発の視野に入れており、現在までに肋間装着型のボールスクリーアクチュエータとして開発を進めている。

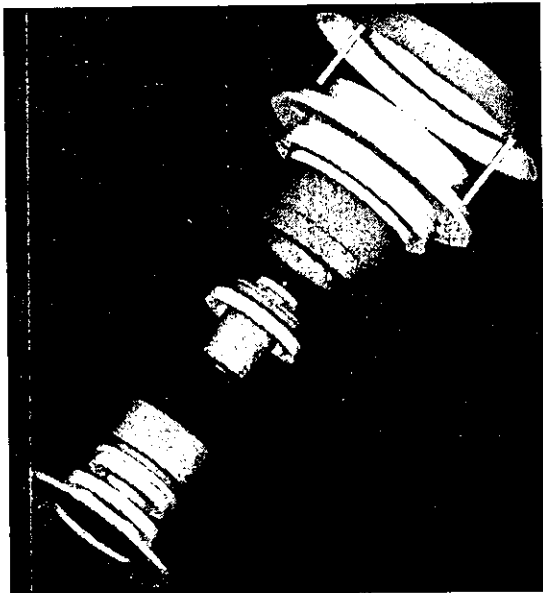


図4 ボールスクリーモータ型アクチュエータ

ボールスクリーは小型で高い効率のアクチュエータとして注目されるが、肋間に埋め込むべくデザインをCAD, CAMで製作している。

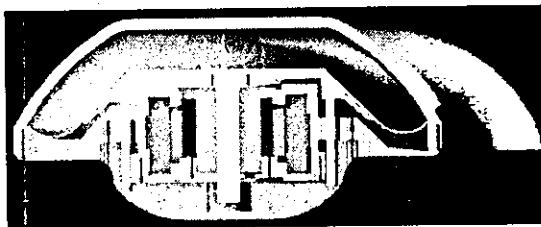


図5 肋間装着型アクチュエータ

最終的には、心室補助装置全体のトータルシステムとしてののナノマシン化も目標としている。

実験に当たっては東北大学加齢医学研究所動物実験倫理委員会との厳密な審査を受け、規定に従って実験を行った。

### C. 研究結果

第1にダイレクトドライブ方式の人工心筋開発を目指して動物実験を行った。そのためにできるだけ小型のものが望まれたので、ペルチェ運動素子を用いた動物実験を試みた。



図6 ペルチェ運動素子動物実験

その結果、ペルチェ運動素子にて1 Hzを超える駆動スピードが得られた。通常の形状記憶合金単体では0.1 Hz前後の駆動スピードが限界であり、飛躍的駆動スピードの向上が具現化し、人工心筋への応用の可能性が大きく開けた。

しかしながら、棒状の形状記憶合金によるペルチェ運動素子を心筋にダイレク

トに縫い付けた結果、収縮時に、心筋の長軸方向から横のねじれてしまう現象が観察され、ダイレクトに収縮補助に結びつけるためには、解剖学的に心筋の走行に従う方向性を持った逢着が不可欠であるものと考えられた。

心筋の走行は解剖学的に三層に別れ、それぞれが機能性を持って全体の収縮性に貢献していることが知られている。心筋梗塞患者では部位や場所によって様々な障害を受けることが報告されているので、解剖学的に最適の方向性に縫い付けて病態生理学的に有効な拍出がえられる可能性が示唆されたものと思われる。

次に広範囲の心筋梗塞患者及び拡張型心筋症患者のために、図2のボールスクリーモータによるダイレクトドライブを試みた。

人工心筋を開発するためにはソフィスティケートされた方法論で心臓にアクチュエータを固定する必要がある。

心臓の手術時には緊急事態がよく起こりえるが、最近スタンダードになりつつある心拍動下の冠動脈バイパス手術などにおいては、虚血に晒されてきた心臓に負担をかける手術になりながら、体外循環を行っていないので、ふとした弾みに心室細動から心停止に至る可能性は非常に高く難易度も高い。

このような緊急時に簡単にアプリケーションすることができる人工心筋システムが存在すれば、臨床的にもその意義付けは極めて大きなものがある。

そこで考案されたのが図に提示する心室カップである。

手術中のアクシデント的な心停止の場

合でも、速やかに心室に装着することが可能である。

日本人成人男性の平均体重とほぼ同様の体重を持つ成山羊を用いた動物実験において予備実験的にポリカーボで試作した心室カップを装着してみたところ、ほぼ三秒以内に装着が可能であった。

人間は心停止してから3分以内に回復できなければ脳虚血から不可逆的な変化を経て意識が回復しないということは心臓発作の多い欧米からの報告でもよく言われてきているが、三秒以内に装着できるデバイスがあれば、手術中といえどもその意義は果てしなく大きい。

麻酔のアクシデントや出血性ショックなど、手術中には様々なアクシデントがいつでも起こりえることは自明であり最悪の場合患者は不幸な転機を取る。

それを予防できうる簡便なデバイスがあればその応用範囲は無限とも言える展開を見せるであろうことは間違いない。

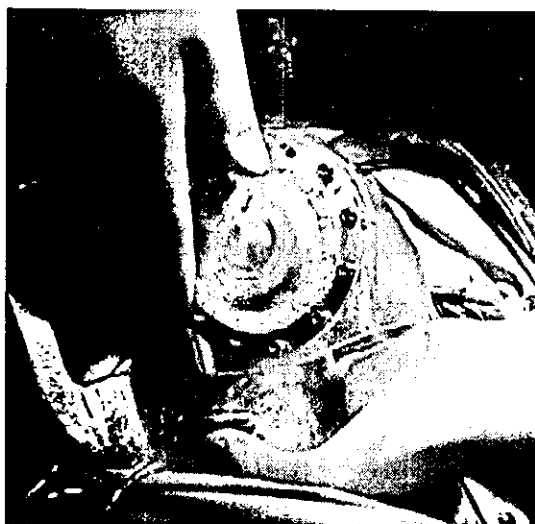


図7 動物実験中の心室カップ

しかしながら問題点としては心室の拡張能が阻害されることで、肥大した心臓などでは心筋カップを嵌めると若干の拡張障害により動脈圧の減少傾向が認められる症例も存在した。

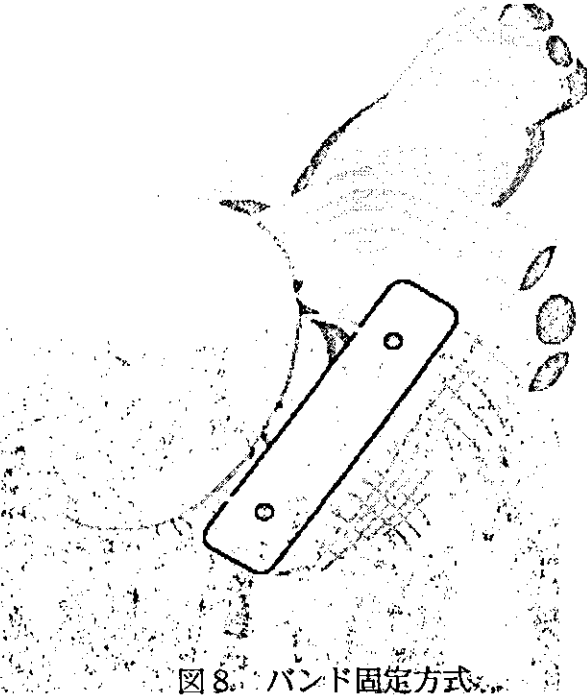


図8. バンド固定方式

そこで次の展開としては拡張能力を保持したままで固定が可能であるバンド方式なども検討した。

動物実験の結果では、心室カップ方式で認められた拡張障害による動脈圧の低下傾向は観察されず、人工心筋デバイスの作動により有意の心補助効果が確認されている。

しかしながら、ボールスクリーモータのダイレクトドライブ方式では、小柄な山羊の場合、胸腔スペースに不自由する場合もあり、更なる小型化の必要性が示唆された。特にボールスクリーモータでは、ストローク分の軸の長さが、反

対方向へも突出してしまうのでこの問題は深刻である。

そこで考案されたのがエレクトロハイドロリック方式への新たな展開である。

ナノテク集中型の心室補助装置を目指してエレクトロハイドロリック方式の人工心筋開発を試みた。

このシステムのコンセプトは、アクチュエータを胸腔の外に置くことで、胸腔のスペースを節約できる。

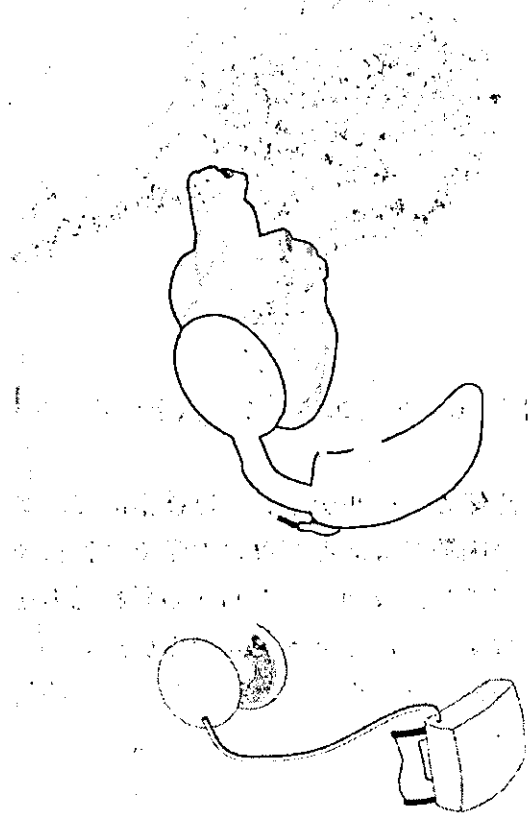


図9 エレクトロハイドロリック人工心筋システム埋め込み概念図

アクチュエータは肋間に置き胸壁のスペースを有効活用する。アクチュエータの駆動エネルギーはシリコンオイルを介してダイヤフラムを駆動し、心室を心マ



ツサージの原理で押すことになる。

駆動エネルギーは経皮エネルギー伝送システムによって体外から供給される。東北大学で開発が進められている経皮エネルギー伝送システムは、外面をアモルファスファイバーで磁気シールドリングしてあることに特徴がある。

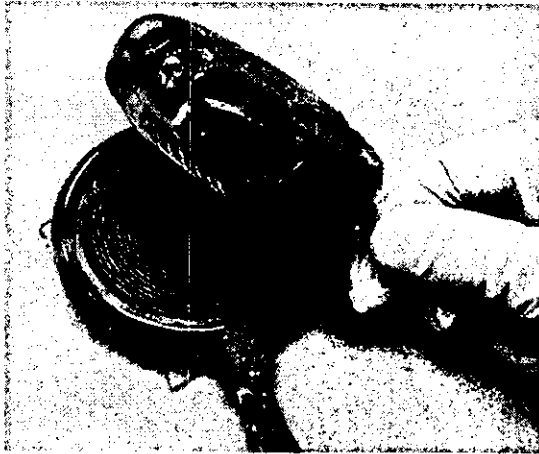


図10 経皮エネルギー伝送システム

磁気のシールドリングは技術的になかなか困難ではあるが東北大学では独自技術でこれに成功し、外側への漏れ磁力を軽減することで世界最高級の伝送効率を具現化した。更にこのシステムの最終目的は、装着レピシエントに意識させる事なく、安定した電力を供給する事であるので、電気的な補償制御装置を開発、組み込む事で、完全埋め込み型人工心筋の実現が飛躍的に高まるものと思われる。

そこで本研究では相対するコイル間の位置ずれ、コイル間隔変化に伴って起こる、電気的インピーダンスの不整合を自動的に調整するシステムを盛り込んだ経皮電力伝送装置の研究を行った。これは

電力伝送周波数を適宜変化させて、電力効率の改善を自動的に行うものである。また併せて伝送コイルの小型化についても検討を行っている。このシステムは体外側のみの応答で処理が可能であり、率いては心筋駆動用電源の小容量化、小型化にも貢献できるシステムであると考えられる。

現在、慢性動物実験の段階に進み、生体適合性、耐久性の検討を行っている。3月20日現在、二ヶ月目に入ってon goingである。



図11 経皮エネルギー伝送慢性実験

人工心筋には、人工心臓や補助人工心臓にはない重要なメリットがある。

それは、常にフルストロークで駆動されている必要がないということである。人工心臓や補助人工心臓は基本的にポンプシステムなので、常に血流が維持されていなければ、ポンプ内面に血流の鬱滞部分が発生し、たちまち血栓の形成に結びつく。血栓が脳動脈へ飛べばたちまち致命的な脳卒中である脳梗塞の発生に至る可能性が高い。現実に世界最初の永久使用型の人工心臓として臨床応用された

ジャービック7は、5例予定された臨床応用例の全ての症例において脳血栓塞栓症の発生を記録するという悲惨な記録が残っている。

ところが、血栓形成を恐れて血流が滞らないように常にフルストロークで人工心臓を稼働していると、今度は人工弁に過大なウォーターハンマー現象による負荷がかかり、人工弁が破損する。

従って、ゆっくり稼働させてもフルストロークで稼働させても問題があるという隘路に陥ることになる。

ところが、本研究計画で考案される人工心筋は本質的に心室の外側に存在し血流に直接触れることはない。従って血栓形成の観点からは圧倒的に有利である。

さらに有利なことはかかる特徴を生かし、必要なときに必要なだけ心臓を補助するシステムを開発すればよいということである。NYHAの分類を省みるまでもなく、ほとんどの心不全患者は、労働作業時にのみ心不全症状をきたす。すなわち運動時のみ心収縮を補助すればよいことになる。例えば振動センサを内蔵したペースメーカーなどは運動時のみ心拍を増加させフォローさせることができる。人工心筋もまた運動時のみ補助すればよい患者は多い。

この場合問題になるのは、その必要時を以下にチェックするのかという問題であり、かかる観点から埋め込み型のセンサの開発が重要になる。

東北大学では以前からナノマイクロテクノロジーを駆使した、生体計測センサ開発研究に従事してきた。カテーテルチップマノメータの開発にも成功し、臨床

へも展開している。また人工心臓制御用の入力ユニットとしては、慢性動物実験にも成功している。

従ってこのシステムを応用すれば、安定した生体計測と、人工心筋駆動制御用入力システムの具現化が期待できることになる。

埋め込み型のセンサは小さければ小さいほど望ましいことはもちろんであるが、最近のナノテクの進展により、膜厚700ナノという超小型ナノセンシングデバイスの開発にも成功した。

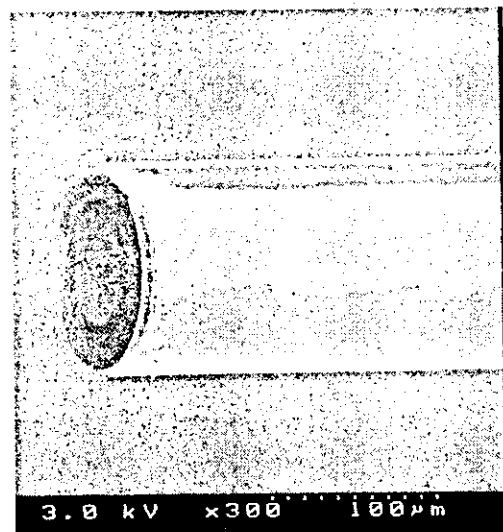


図12 膜厚700ナノメートルの構造を保持するオプティカルナノセンサ

すなわちナノテク集中型心室補助装置制御用入力ユニットとして光ファイバ端面にシリコンマイクロマシニングで構成したダイヤフラムを取り付けた直径わずか125 $\mu\text{m}$ の極細径光ファイバ圧カセンサを開発した。マイクロマシニング技術を用いて直径120 $\mu\text{m}$ のミラー兼ダイヤフラムを製作し、それをハーフミラーが取り付けられた直径125 $\mu\text{m}$ の光ファイバの端

面に接合することにより、光ファイバ先端にファブリ・ペロー干渉計を構成する。光源から光ファイバに入射した光は、ファイバ先端の干渉計において変調されて検出器に入射する。ダイヤフラムはセンサの置かれる環境の圧力に応じてたわむので、ミラーとハーフミラーの間の光路差が変化し検出器で変調の様子を調べることで圧力が測定できる。センサ構造体はシリコンナノマシニング技術を用いて一括に大量生産される。光源として可干渉距離の短い発光ダイオード(LED)や白色光源を用いると、光ファイバ端面ハーフミラーとダイヤフラムの間で生じた光路差がディテクター部の2枚のハーフミラーで補償され干渉が生じ、ミラー間のギャップが同じときに最も強い干渉が生じ、ギャップが異なるに連れて干渉強度が弱くなる。

この原理によりナノ微細構造によるプレッシャーセンシングが具現化した。

現在人工心筋との一体化を計画している。

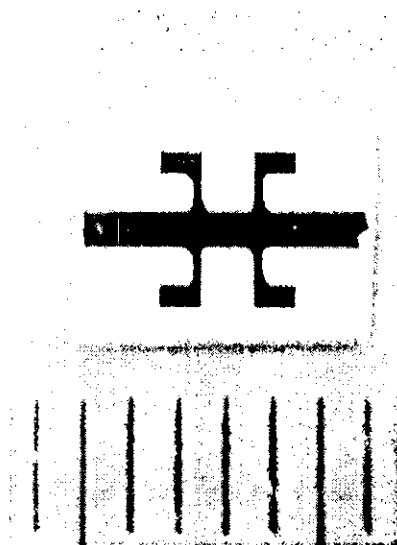


図13 DLCナノセンサ

更に、最近ダイヤモンドライクカーボンナノセンサを開発し、人工心筋の内面に装着するシステムを具体化しつつある。

DLCナノセンサは、本来は温度センサとして開発されたが、プレッシャーセンサとしても有効であることが確認され、研究開発が進められている。

(炭素主体多層抵抗歪みゲージ：特願2003-317956)

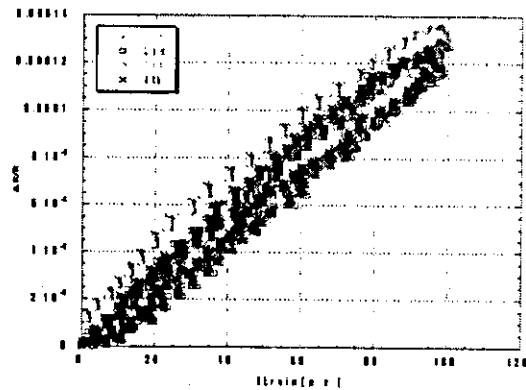


図14 ダイヤモンドライクカーボンナノセンサのプレッシャーナノセンサとしての特性。

図に提示するように、本研究で開発している心室補助装置のセンシングデバイスとして最適である。最終的には形状記憶合金の人工心筋が具現化すれば、内側に二十ミクロン前後でコーティングすることにより、一体型インテリジェント素子として具現化できる。

すなわち生体の心筋を超える可能性のあるインテリジェント素材としてきわめて有望で将来性のある研究分野の萌芽になるものと期待される。

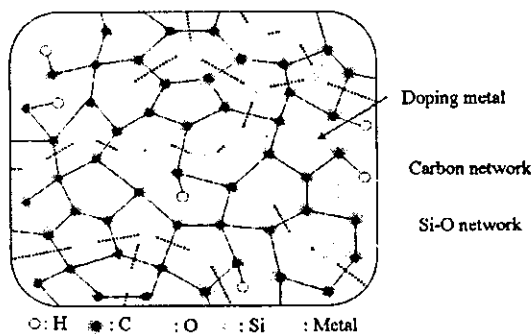


図15 ダイヤモンドライクカーボンの分子構造にドーピングメタルを分子ネットワークに配合することで、様々な要素のセンシングが可能なナノセンサを具現化できる。

人工心筋の制御アルゴリズムとしては我々は現在汎用性の高い「人工血圧反射」制御を開発している。この自動制御システムは、全人工心臓にも補助人工心臓にも、そしてロータリーポンプにさえ応用が可能なものであり、血行動態データから末梢血管抵抗をリアルタイムで計算しデバイスの自動制御を行う。

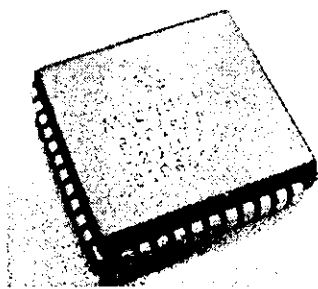


図16 ナノマイクロ制御チップ

外乱により血圧が上昇すれば、それに追従して人工心臓かあの拍出を減少させることができる。結果として血圧が一定

値に維持される生理学で言うホメオスタシスを維持する血圧反射と同じ作用を持つ自動制御機構である。

このシステムの導入により、人工心筋の自動制御が具現化しつつある。

人工心筋制御アルゴリズム開発には、患者の心室のポンプ機能を推定する必要がある。著者らは先に、心室のポンプ機能を表す指標である最大エラストランス( $E_{max}$ )を推定するための方法としてパラメータ最適化法(POM)を提案した。しかし、この方法では、計測量として駆出期における左心室圧(LVP)と大動脈流量(AoF)が必要である。従来 LVP と AoF の計測には非常に強い侵襲性が伴っていたが、LVP についてはその後の研究により橈骨動脈圧から非侵襲的に推定する手法が提案された。一方、AoF は直接的に計測する場合には侵襲的であるが、超音波ドプラ画像を処理することによって非侵襲的に得られる可能性がある。そこで本研究では、 $E_{max}$  を完全に非侵襲的に推定することをめざし、一般的に普及している超音波診断装置のビデオ信号に基づいて AoF を自動的に推定するシステムを作り、AoF の推定値に基づいて求めた  $E_{max}$  の推定精度について検討した。

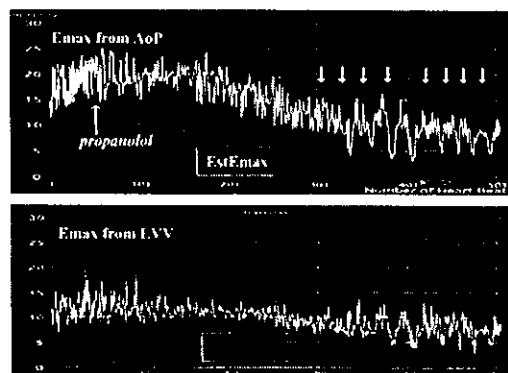


図17 推定Emaxと、実測Emax

その結果、橈骨動脈圧から左心室圧を推定する方法と組み合わせることによって、完全に非侵襲的な $E_{max}$ の推定が自動的にできる可能性が示された。今後、推定された大動脈流量の妥当性を確認するため、実測値との比較が必要であるが、本研究が具現化すれば、人工心筋制御アルゴリズム開発に益することはきわめて大きいものと期待される。

ナノテクを応用して体内に埋め込める超小型人工心筋を生体の心臓に装着するためには心臓の収縮動態の精密な把握と、病的に傷害された心臓の部位を如何に補助すべきかの厳密な計測とシミュレーションが必要である。そこで、流体力学・水力学・超音波医学・核医学・循環病態学などの英知を結集して全く新しい心臓血管系の流れシミュレーション装置の開発に着手した。

流れの制御の問題は、流体を圧力媒体とした従来の流体制御に加えて、流れ場自身の制御への展開も期待されている。流れ場のもつ膨大な流体情報をリアルタイムで獲得するためのスーパーコンピュータと実験計測を融合した新しい解析手法、および流れ場の制御手法に関する研究が流体科学研究所では活発に進められ大きな研究成果を上げつつある。

従来から血液の流れを知る方法としては超音波ドップラー診断装置並びに心臓血管カテーテル検査NMRC Tや様々な装置などが知られている。臨床で汎用されるドプラ診断装置は速度ベクトルをカラーで表示するものである。しかしながら超音波探触子は通常体表面に対して垂直にたてるため皮膚と平行に走っている

大部分の血管では発信されるビームと平行な血流の速度成分が小さいため血流の正確なベクトル速度表示が難しかった。このように従来の超音波ドップラー診断装置では血流速度ベクトルの垂直方向の速度が計測できないために血流を正確に表すことができなかった。また血管の破裂などの予想に重要な血管内圧力分布を計測する技術は現在存在しない。心臓の血管動態を把握するために重要である心臓内圧力分布を把握する方法は現在ところ全く存在しないことは自明である。

血管内の定常的な血液の流れに対しては数値シミュレーションが重要であるものと考えられるが、境界条件を選ぶのは難しく十分な計算精度の得られでないことは自明である。

そこで心臓血管系の代表的な計測手法である超音波と計算機シミュレーションの融合を試みた。その結果、従来にない制度の計測が具現化しつつあり、人工心筋の設計だけでなく心臓血管病学への広い応用範囲が考えられる全く新しい診断装置の具現化が大きく期待される。

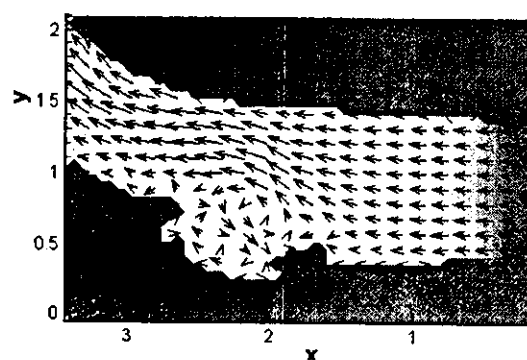


図18 超音波と計算シミュレーションの融合による血管内流れの可視化

ナノテク人工心筋もまた生体制御に制

御に参加しつつ生体にやさしい駆動が行われることが期待されるが、洞調律のゆらぎである心拍変動（HRV）は自律神経のほか、神経内分泌などの調節因子とそれらの相互作用によりいわゆる“複雑な”振る舞い（complex behavior）を呈するので、これを解析することにより、心臓血管制御系に関する様々な情報が得られることになる。HRV情報などのゆらぎの解析を非線形数学理論を駆使して人工心筋の生理的制御を行うことを目指して研究を行った。

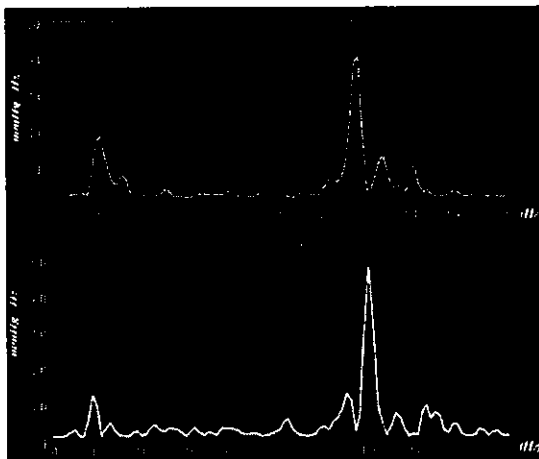


図19 人工心筋駆動前後の心拍変動の周期性ゆらぎの変化

心電図記録からHRV解析を行い、そのなかで平均心拍数、SDNN、HF、LF/HFおよびHurst指数について神経行動機能検査との関連性を検討した。すべての神経行動機能検査のスコアは年齢と相関を示した。また立方体検査は心拍のHurst指数と有意な相関がみられ、神経行動機能と心拍の複雑性の間には何らかの関連性が示唆された。このようなアプローチから高齢

者の行動特性に従った生理的な人工心筋制御が具現化するものと期待される。

ナノテクトータルシステムの具現化のために、すでに人工心筋の慢性動物実験に着手し、五頭の長期生存を得ている。



図20 ナノテク集積心室補助装置慢性実験山羊

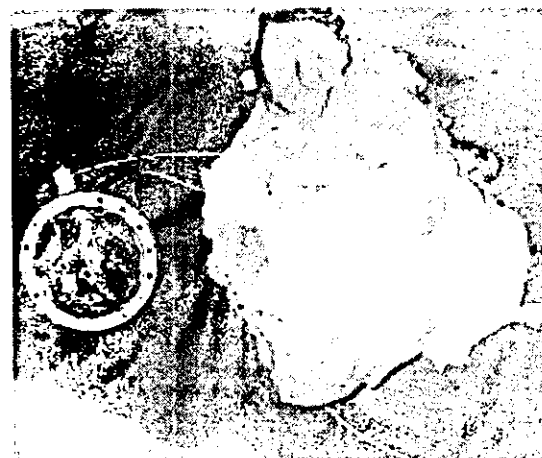


図21 駆動三週間後の摘出心

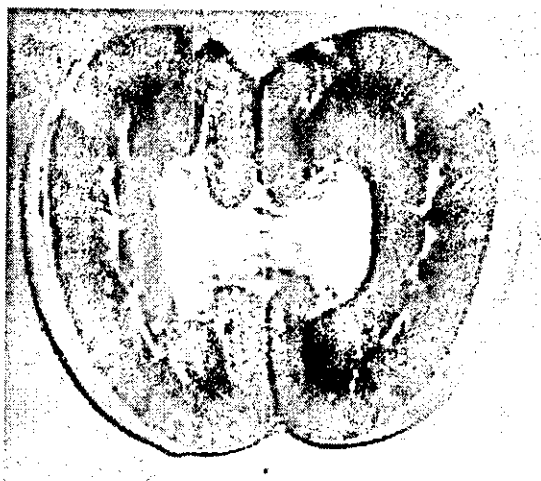


図 2 2 駆動三週間後の摘出左腎臓



図 2 4 駆動三週間後の摘出左肺



図 2 3 駆動三週間後の摘出肝臓

肝臓、腎臓に血栓による壊死の所見などはなく、ナノテク心室補助装置には血栓の形成の心配は要らないという仮説が証明された。また、肝臓・腎臓ともに鬱血の所見はなく、良好な右心循環の維持が確認された。心室の接触面に鬱血所見が認められ、現在、ミクロの微細構造変化の観察を病理専門医に依頼している。また肺にも鬱血の所見はなく、良好な左心循環の維持が確認された。

このシステムは基本的には血液ポンプではないので、血栓形成の問題はなく、耐久性も期待できる。

次世代型の補助循環装置として将来性が期待される。



図 2 5 システムコンセプトのプロトタイプ

#### D. 考察

冠動脈の閉塞、弁の変成などの解剖学的な変化を手術によって解剖学的に治療し病態を改善することは現在では、そう困難ではなくなった。心臓疾患の中で、最終的に最も治療が困難であり、最後まで残るのが心筋自体の病理学的変化による心筋収縮の不全であろう。

すなわち、最終的に心不全で補助しなければならない部位はどこかを考えれば、それは心臓の収縮自体であろう。心臓マッサージの原理を考えれば、心室を押しことにより心拍出量は確保できることは容易に想像できる。そこでマッサージのように心室を押しシステムを縫い付ければ、心臓の拍動を補助できることになる。

東北大学では以前から「人工心筋」の開発研究を進めてきた。空気圧駆動型人工心筋では既に慢性実験に成功し三ヶ月を超える生存実験で心補助効果を確認している。更にQOLに優れた埋め込み方人工心筋を開発するべく、開発プロジェクトに着手し、最先端医工学の集学的連携により飛躍的進展を目指すべく開発研究を開始した。

開発のキーテクノロジーになるのは、人工心筋アクチュエータ、ナノセンサ、制御ナノチップコンピュータ、経皮エネルギー伝送システム、そしてこれらを統合して制御をなしたための生理的カオス制御アルゴリズムなどである。現在、生体情報センシング用のナノセンサを開発中であり、更にこれを飛躍的に発展させて、ダイヤモンドライクカーボンに数十個の金属分子をトッピングすることにより開発が具現化している。分子レ

ベル、ナノレベルの機構により構成されたナノ金属クラスターセンサにより、鋭敏なサーモセンサなどは既に具体化して動物実験の段階にある。

人工心筋は、人工心臓のように常にフルストロークで駆動されていないと血栓形成の危険性が高いデバイスとは異なり、必要なときだけ稼動すればいいので、耐久性は期待できるが、センシングが必須となり、この分野での進歩が必要である。ナノセンサとしてはプレッシャーセンシングが700ナノメータというレベルの膜圧のオプティカルファイバで具現化しており、耐久性を検討する途上にある。小型化可能な人工心筋アクチュエータ候補として幾つかのデバイスが研究された。一つはボールスクリュモータである。これはスペースシャトルにも使われる耐久性に優れたものである。本年度に行われた動物実験の結果、右心室の補助人工心筋としての有効性が観察され、血行動態記録において心補助効果が確認された。このために心筋カバー用のポリカーボナートを新しく開発し、心臓を覆うことで心補助効果を得ている。しかしながら、残念ながら現存のボールスクリュアクチュエータでは右心補助効果はあるものの左心室補助効果を確認できるほどのストロークと推力が得られず、現在、設計を改造している。ユタ大学や、国立循環器病センターで開発している人工心臓はアクチュエータを外におく油圧システムに設計されているが、必ずしもアクチュエータは一体化する必要はない。そこで油圧方式のアクチュエータ開発も試みた。直接縫い付ける方式に比較すればアクチ



ューータをデバイスとして分ける方式は動物実験としては極めて装着が容易であった。人工心筋逢着部を解剖学的構造によらず自由に設定できるので、心筋梗塞などで梗塞部位の収縮力だけをサポートするためには非常に有効性が高いものであるものと判断された。動物実験による血行動態記録の結果、エレクトロハイドロリック人工心筋の心補助効果は抜群であり、著明な心拍出量の増大、動脈圧の上昇などの有効な左心補助効果の他、右心系の循環においてもサポート効果が確認され、臨床的に有効性が高いものと大いに期待される。心停止させた状態においても、作動によりある程度の動脈圧と心拍出量が得られた。現在の構造では心停止させてしまうとややストロークが短い、ここは両心補助や人工心筋のパッチにより向上が期待され、設計変更を行いつつある。人工心筋アクチュエータの制御システムには生体を模した人工動脈圧反射システムが具現化しており、現在動物実験で安定した制御を目指しており、マイクロチップ化する計画である。経皮エネルギー伝送システムはアクチュエータを確立してから最適化する予定なので、現在、基本設定を検討中である。更に、現在臨床例における三次元収縮動態を解析中であり近日中に流れシミュレーションが具現化する予定である。

これが具現化すれば、臨床例において個々の収縮を如何にサポートするか解析可能になり、オーダーメイド人工心筋が具現化する。

#### E. 結論

現在まで進められた精力的な研究により、新しい補助循環システムとして臨床前試験に供給できるナノテク集積補助循環システムの具現化が可能と期待される。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

1. Yambe T, Sekine K, Shiraishi Y, Watanabe M, Shibata M, Yamaguchi T, Quintian W, Duan X, Jian LH, Yoshizawa M, Tanaka A, Matsuki H, Sato F, Haga Y, Esashi M, Tabayashi K, Mitamura Y, Sasada H, Sato E, Saijo Y, Nitta S. Addition of rhythm to non-pulsatile circulation. *Biomed Pharmacother.* 2004 Oct;58 Suppl 1:S145-9.
2. Yambe T, Yoshizawa M, Saijo Y, Yamaguchi T, Shibata M, Konno S, Nitta S, Kuwayama T. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI). *Biomed Pharmacother.* 2004 Oct;58 Suppl 1:S95-8.
3. Yambe T, Kovalev YA, Milyagina IA, Milyagin VA, Shiraishi Y, Yoshizawa M, Saijo Y, Yamaguchi T, Shibata M, Nitta S. A Japanese-Russian collaborative study on aging and atherosclerosis. *Biomed Pharmacother.* 2004 Oct;58 Suppl 1:S91-4.
4. Liu H, Yambe T, Sasada H, Nanka S, Tanaka A, Nagatomi R, Nitta S. Comparison of heart rate variability and stroke volume variability. *Auton Neurosci.* 2004 Nov 30;116(1-2):69-75.
5. Yambe T, Abe Y, Imachi K, Shiraishi Y, Shibata M, Yamaguchi T, Wang Q, Duan X, Liu H, Yoshizawa M, Tanaka A, Matsuki H, Sato F, Haga Y, Esashi M, Tabayashi K, Mitamura Y, Sasada H, Umezu M, Matsuda T, Nitta S. Development of an implantable undulation type ventricular assist device for control of

- organ circulation. *Artif Organs.* 2004 Oct;28(10):940-4.
6. Wang Q, Yambe T, Shiraishi Y, Esashi M, Haga Y, Yoshizawa M, Sato F, Matsuki H, Imachi K, Abe Y, Sasada H, Nitta S. Component engineering for an implantable system. *Artif Organs.* 2004 Oct;28(10):869-73.
7. Wang Q, Yambe T, Shiraishi Y, Duan X, Nitta S, Tabayashi K, Umezu M. An artificial myocardium assist system: electrohydraulic ventricular actuation improves myocardial tissue perfusion in goats. *Artif Organs.* 2004 Sep;28(9):853-7.
8. Luo Y, Takagi T, Okuyama T, Amae S, Wada M, Nishi K, Kamiyama T, Yambe T, Matsuki H Functional evaluation of an artificial anal sphincter using shape memory alloys. *ASAIO J.* 2004 Jul-Aug;50(4):338-43.
- 9 Ono T, Miyamura M, Yasuda Y, Ito T, Saito T, Ishiguro T, Yoshizawa M, Yambe T. Beat-to-beat evaluation of systolic time intervals during bicycle exercise using impedance cardiography. *Tohoku J Exp Med.* 2004 May;203(1):17-29.
- 10: Ono T, Yasuda Y, Ito T, Barros AK, Ishida K, Miyamura M, Yoshizawa M, Yambe T. Validity of the adaptive filter for accurate measurement of cardiac output in impedance cardiography. *Tohoku J Exp Med.* 2004 Mar;202(3):181-91.
11. Tanaka A, Yoshizawa M, Abe K, Takeda H, Yambe T, Nitta S, Abe Y, Chinzei T, Imachi K. Open-loop analysis of transfer characteristics from blood pressure to heart rate using an effectively total artificial heart. *Artif Organs.* 2004 Jan;28(1):109-14.
- 12: Nishi K, Kamiyama T, Wada M, Amae S, Ishii T, Takagi T, Luo Y, Okuyama T, Yambe T, Hayashi Y, Ohi R. Development of an implantable artificial anal sphincter using a shape memory alloy. *J Pediatr Surg.* 2004 Jan;39(1):69-72.
- Yambe T, Yoshizawa M, Taira R, Tanaka A, Tabayashi K, Sasada H, Nitta S. Chaos attractors of ventricular elastance to evaluate cardiac performance. *Artif Organs.* 2003 Jan;27(1):104-7
13. Tanaka A, Yoshizawa M, Abe K, Takeda H, Yambe T, Nitta S. In vivo test of pressure head and flow rate estimation in a continuous-flow artificial heart. *Artif Organs.* 2003 Jan;27(1):99-10.
- 13 Olegario PS, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Takeda H, Yambe T, Nitta S. Outflow control for avoiding atrial suction in a continuous flow total artificial heart. *Artif Organs.* 2003 Jan;27(1):92-8.
- 14 Yambe T, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Kawano S, Matsuki H, Maruyama S, Amae S, Wada N, Kamiyama T, Takagi T, Luo R, Hayashi J, Kovalev YA, X D Sha D, Nanka S, Saijo Y, Mibiki Y, Shibata M, Nitta S. Recent progress in artificial organ research at Tohoku University. *Artif Organs.* 2003 Jan;27(1):2-7.
- 15 Tanaka A, Yoshizawa M, Abe K, Takeda H, Yambe T, Nitta S, Abe Y, Chinzei T, Imachi K. Open-loop analysis of transfer characteristics from blood pressure to heart rate using an effectively total artificial heart. *Artif Organs.* 2004 Jan;28(1):109-14.
- 16 Nishi K, Kamiyama T, Wada M, Amae S, Ishii T, Takagi T, Luo Y, Okuyama T, Yambe T, Hayashi Y, Ohi R. Development of an implantable artificial anal sphincter using a shape memory alloy. *J Pediatr Surg.* 2004 Jan;39(1):69-72.
- 17 Yambe T, Nanka SS, Shiraishi Y, Tanaka A, Yoshizawa M, Abe K, Tabayashi K, Takeda H, Nitta S. Recording vagal nerve activity for the control of an artificial heart system. *ASAIO J.* 2003 Nov-Dec;49(6):698-700.
- 6 Yambe T, Shiraishi Y, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Sato F, Matsuki H, Esashi M, Haga Y, Maruyama S, Takagi T, Luo Y, Okamoto E, Kubo Y,

Osaka M, Nanka S, Saijo Y, Mibiki Y, Yamaguchi T, Shibata M, Nitta S. Artificial myocardium with an artificial baroreflex system using nano technology. *Biomed Pharmacother.* 2003 Oct;57 Suppl 1:122s-125s.

7 Yambe T, Yoshizawa M, Fukudo S, Fukuda H, Kawashima R, Shizuka K, Nanka S, Tanaka A, Abe K, Shouji T, Hongo M, Tabayashi K, Nitta S. Can personality traits predict pathological responses to audiovisual stimulation? *Biomed Pharmacother.* 2003 Oct;57 Suppl 1:83s-85s.

8 Yambe T, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Tabayashi K, Nitta S. Non-linear dynamic analysis of hemodynamic behavior during virtual reality immersion. *Biomed Pharmacother.* 2002;56 Suppl 2:367s-369s.

9 Yambe T, Abe Y, Isoyama T, Tabayashi K, Nanka S, Imachi K, Nitta S. Non-linear dynamic analysis of hemodynamic parameters in an undulation type artificial heart system. *Biomed Pharmacother.* 2002;56 Suppl 2:364s-366s.

10 Yambe T, Yoshizawa M, Taira R, Tanaka A, Tabayashi K, Sasada H, Nitta S. Chaos attractors of ventricular elastance to evaluate cardiac performance. *Artif Organs.* 2003 Jan;27(1):104-7.

11 Kawano S, Isoyama T, Kobayashi S, Arai H, Takiura K, Saito I, Chinzei T, Abe Y, Yambe T, Nitta S, Imachi K, Hashimoto H. Miniature vibrating flow blood pump using a cross-slider mechanism for external shunt catheter. *Artif Organs.* 2003 Jan;27(1):73-7.

12 Kato T, Kawano S, Nakahashi K, Yambe T, Nitta S, Hashimoto H. Computational flow visualization in vibrating flow pump type artificial heart by unstructured grid. *Artif Organs.* 2003 Jan;27(1):41-8.

13 Nitta S, Yambe T. Third Japan-Australia cardiovascular bioengineering symposium. *Artif Organs.* 2003 Jan;27(1):1.

14 Yoshizawa M, Sato T, Tanaka A, Abe K, Takeda H, Yambe T, Nitta S, Nose Y. Sensorless estimation of pressure head and flow of a continuous flow artificial heart based on input power and rotational speed. *ASAIO J.* 2002 Jul-Aug;48(4):443-8.

#### H. 知的財産の出願

1. 特願2003-176588 「人工心筋装置」出願人、山家智之、佐伯昭雄、発明者：山家智之、白石泰之

2. PCT、Z007-70004WO 「人工心筋装置」出願人：山家智之、東北電子産業、発明者：山家智之、白石泰之、

3. 特願2003-373737 「蠕動運動搬送装置」出願人、山家智之、トキコーポレーション、発明者、山家智之、前田剛

4. 特願2003-317986 「歪みセンサ」出願人：高木敏行、山家智之、阿部利彦、ボスゴ・アレクセイ・ディミティリエビッチェ、シュペギン・ミハイル・レオニドビッシェ、発明者：高木敏行、今泉健、竹野武法、内一哲哉、山家智之、ボスゴ・アレクセイ・ディミティリエビッチェ、シュペギン・ミハイル・レオニドビッシェ、

5. Canadian Patent Application: 2449291, Conveying device with peristaltic movement, Applicants: Toki Corporation, Tomoyuki YAMBE, Inventors: Tomoyuki Yambe, Tsuyoshi Maeda

6. Unaited States Patent Application: 1631109,0009, Conveying device with peristaltic movement, Applicants: Toki Corporation, Tomoyuki YAMBE, Inventors: Tomoyuki Yambe, Tsuyoshi Maeda

7. 特願2004-089279 「人工臓器」特許出願

人、山家智之、堀義生、トキコーポレーション、  
発明者：山家智之、堀義生、白石泰之

8. 特願2004-322309「ペルチェモジュール  
素子による凍結治療装置及び温度制御方法」特許  
出願人、東北大学、発明者、圓山重直、山家智之、  
相羽節也、

9. 特願2004-304964「臓器冷却装置」特許  
出願人、東北大学、発明者、山家智之、圓山重直、  
浅野英司

10. 特願2004-339459「蠕動運動搬送装置」  
特許出願人、東北大学、トキコーポレーション、  
発明者、山家智之、堀義生、関根一光

11. 特願2004-174409「生体親和性金属ステ  
ント及び管空系内臓再生医療用スキャフォール  
ド」特許出願人、東北大学、発明者、山家智之、  
井上明久、堀義生、