

図 6 局所領域における面積歪み率の時間的变化
 (a) 正常拍動時, (b) 心筋梗塞時.

Fig. 6 Sequential changes in the regional strain rate.
 (a) Normal pulsatile, (b) Infarction.

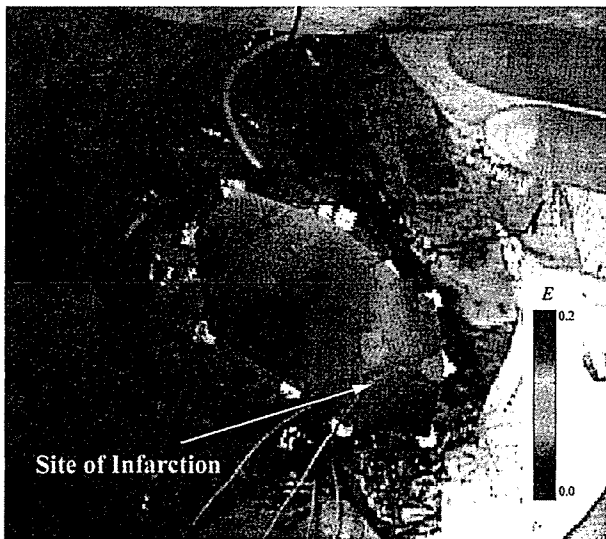


図 7 心筋梗塞時における局所表面領域の心筋収縮機能表示
 Fig. 7 Visualization of myocardial strain distribution across the heart surface under an infarction state.

に対して輝度の違いをもっていることを利用する。輝度の違いを特徴とし、追跡するオプティカルフローの手法を用

いればマーカを使用することなく特徴点の追跡が可能となるであろう。さらに、今回使用した 3 次元位置計測器の原理を用いれば、2 台のカメラの視差から、特徴点の位置を 3 次元的に計測することが可能である [13]。しかしながら、手術システムに用いるには精度面の向上が課題となる。

術者の理解を助ける収縮情報の呈示法に関しては、本文中では術野を撮影したビデオカメラ画像への重畳にとどまっており、議論の余地が残されている。表面計測に基づく本手法のみでは心臓内部の情報は取得できないが、従来の超音波診断などによる手法と合わせて用いれば、内部の情報を知ることができる。さらなる発展に向けては術中の呈示法については今後術者との議論を通じて追求せねばならない。

5. おわりに

本論文では従来の圧・流量計測に基づく心臓の内部機能変化ではなく、心臓表面の局所領域の時間的な面積変化に着目した心機能変化の計測および呈示法を示した。心臓表面の局所部位に反射球マーカを配置し、複数部位の位置を光学的に同時計測した。局所領域の面積の歪みを色の变化

で表し、術野を撮影したビデオ画像上に重畳表示することで、実際の心機能を視覚的にも把握可能であった。近い将来、本法は術中の臓器変形の計測、および呈示法のひとつとしてロボット外科や臓器移植手術といった先端医療において患者の臨床診断に広く貢献する技術となることを期待する。

謝辞 本研究を推進するにあたり、以下の研究費の援助を受けた。関係諸氏に感謝の意を表する。

- 1) 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 02-1「波動型人工心臓実用化のための性能および耐久性評価の研究」
- 2) 知的クラスター創成事業『岐阜・大垣地域「ロボティック先端医療」構想』2004-37「バーチャル医療・教育訓練システムの開発」
- 3) 平成 16 年度 科学技術振興調整費 戦略的研究拠点形成「先端科学と健康医療の融合研究拠点の形成」
- 4) 早稲田大学人間総合研究センタープロジェクト「生活・生命支援機器との共生」
- 5) 厚生労働科学研究費補助金(萌芽の先端医療技術推進研究事業) No.17070501
- 6) 文部科学省科学研究費補助金 No.17790938

文 献

1. Dor V, Sabatier M, Di Donato M, Maioli M, Toso A, Montiglio F: Late hemodynamic results after left ventricular patch repair associated with coronary grafting in patients with postinfarction akinetic or dyskinetic aneurysm of the left ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **110**: 1291-1301, 1995.
2. Dor V, Sabatier M, Di Donato M, Montiglio F, Toso A: Efficacy of endoventricular patch plasty repair in large postinfarction akinetic scar and severe LV dysfunction: Comparison with a series of large dyskinetic scars. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **116**: 50-59, 1998.
3. 徳安達士, 喜多村直, 坂口元一, 米田正始: 左室形成術のための心筋触診訓練システムの開発. *日本コンピュータ外科学会誌.* **5**(1): 5-13, 2003.
4. 植松美幸, 白石泰之, 関根一光, 山家智之, 西條芳文, 朴 栄光, 安藤隼人, 松本 徹, 武田 朴, 岩崎清隆, 梅津光生, 内山明彦: 様々な負荷に対する心機能変化計測への試み. *電気学会研究会資料, 医用・生体工学研究会, MBE-05-1-6*, 2005, pp. 23-26.
5. Uematsu M, Shiraishi Y, Sekine K, Yambe T, Saijo Y, Park Y, Ando H, Matsumoto T, Takeda S, Iwasaki K, Umezumi M: An innovative approach to evaluate a cardiac function based on surface measurement. *Proc of 27th Ann Intl Conf of the IEEE EMBS, Shanghai*, 2005, in press.
6. Azuma R: A survey of augmented reality. *Presence.* **6**(4): 355-385, 1997.
7. Azuma R, Bailly Y, Behringer R, Feiner S, Julier S, MacIntyre B: Recent advances in augmented reality. *IEEE Comput Graph Appl.* **21**(6): 34-47, 2001.
8. Tamura H, Yamamoto H, Katayama A: Mixed reality: future dreams seen at the border between real and virtual

worlds. *IEEE Comput Graph Appl.* **21**(6): 64-70, 2001.

9. Tsai RY: A versatile camera calibration technique for high-accuracy 3D machine vision metrology using off-the-shelf TV camera and lenses. *IEEE J Rob Autom.* **3**(4): 323-344, 1987.
10. Goto Y, Suga H, Yamada O, Igarashi Y, Saito M, Hiramori K: Left ventricular regional work from wall tension-area loop in canine heart. *Am J Physiol.* **250**: 151-158, 1986.
11. Nakamura T, Hayashi K, Seki J, Fukuda S, Noda H, Nakatani T, Takano H, Akutsu T: Chronic effects of a cardiac assist device on the bulk and regional mechanics of the failed left ventricle in goats. *Artif Organs.* **17**(5): 350-361, 1993.
12. Dione D, Shi P, Smith W, Deman P, Soares J, Duncan J, Sinusas A: Three-dimensional regional left ventricular deformation from digital sonomicrometry. *Proc of International Conference IEEE in Medicine and Biology Society.* 1999, pp. 848-851.
13. 加賀美聡, 岡田 慧, 稲葉雅幸, 井上博允: 実時間三次元オブティカルフロー生成システム—ロボット用実時間時空間再構成の研究(その3)—. 第17回ロボット学会学術講演会予稿集, 1999, pp. 29-30.

植松 美幸 (ウエマツ ミユキ)

2004年早稲田大学大学院理工学研究科生命理工学専攻修士課程修了, 同年同専攻博士課程入学, 2004年より同大学人間総合研究所リサーチレジデント, 2005年より同大学理工学術院客員研究助手, 現在に至る。主に胸腹部領域を対象とした術中の生体情報計測及び手術ナビゲーションシステム開発に関する研究に従事。

日本生体医工学会, 日本コンピュータ外科学会, IEEE等の会員。



白石 泰之 (シライシ ヤスユキ)

1995年早稲田大学理工学部卒業, 2000年早稲田大学理工学総合研究センター助手, 2002年同大学生命生体福祉研究所助手, 同大学理工学総合研究センター客員研究員, 2004年東北大学加齢医学研究所助手, 現在に至る。機械式血液循環シミュレータ開発および人工臓器の性能評価研究, ナノテク人工心筋, 人工食道などの開発に従事, 博士(工学)。

日本生体医工学会, 日本人工臓器学会, 日本機械学会, IEEE等の会員。



関根 一光 (セキネ カズミツ)

1999年北海道大学工学部卒業, 2002年北海道大学大学院工学研究科システム工学専攻修士課程修了, 2004年北海道大学大学院工学研究科システム情報工学専攻博士課程修了, 博士(工学)。同年より独立行政法人科学技術振興機構研究成果活用プラザ宮城にて博士研究員, 現在に至る。電磁気学及び人工臓器開発に従事。

日本生体医工学会, 日本人工臓器学会等の会員



山家 智之 (ヤンベ トモユキ)

1985 年東北大学医学部卒業, 1989 年東北大学大学院医学研究科博士課程修了. 1999 年東北大学加齢医学研究所助教授, 2004 年同教授, 現在に至る. 医学博士. 人工臓器学, 臨床循環器病学の研究に従事.

日本生体医工学会, 日本心臓病学会, 日本循環器学会, 米国人工内臓学会, 日本人工臓器学会等に所属.



西條 芳文 (サイジョウ ヨシフミ)

1988 年東北大学医学部卒業. 1993 年東北大学大学院医学研究科修了. 医学博士. 1997 年東北大学助手, 1999 年デンマーク・オーフス大学客員教授, 2004 年東北大学加齢医学研究所病態計測制御研究分野助教授, 現在に至る. 臨床循環器病学, 高周波数超音波を用いた生体組織性状診断に関する研究に従事.

日本生体医工学会, 日本循環器学会, 日本超音波医学会, 日本心エコー図学会に所属.



安藤 隼人 (アンドウ ハヤト)

2005 年早稲田大学理工学部機械工学科卒業. 2005 年同大学大学院理工学研究科生命理工学専攻入学, 現在に至る. 主に OpenMRI を用いた手術ナビゲーションシステム, 手術室における最適機器配置に関する研究に従事.

日本コンピュータ外科学会などの会員.



朴 栄光 (パク ヨングァン)

2004 年芝浦工業大学システム工学部機械制御システム学科卒業. 2004 年早稲田大学大学院理工学研究科生命理工学専攻入学, 現在に至る. 2004 年より文部科学省知的クラスタープロジェクト研究員. 主に, 心臓血管外科領域における外科手術の「匠さ」の定量化と新世代の手術訓練機器の開発に関する研究に従事.



武田 朴 (タケダ スナオ)

1969 年早稲田大学理工学部物理学科卒業. 現在日本光電工業(株)研究開発本部にて生体計測用センサ及びシステムの開発に従事. 博士(工学).

計測制御学会, 電気学会などの会員



岩崎 清隆 (イワサキ キョウタカ)

2002 年早稲田大学大学院理工学研究科機械工学専攻博士課程修了・博士(工学)取得. 2001 ~ 2004 年同大学理工学部機械工学科助手. 2004 年より現在同大学生命医療工学研究所講師, 及び Laboratory for Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School (Charles Vacanti 教授)の Research Fellow. 近年はバイオリアクター技術の開発による心臓弁及び血管の組織工学に関する研究等に従事.

日本生体医工学会, 人工臓器学会, 国際組織工学会, アメリカ人工臓器学会などの会員.



梅津 光生 (ウメヅ ミツオ)

1979 年早稲田大学大学院博士課程修了後, 国立循環器病センター研究所研究員. 1988 年シドニー・セントビンセント病院工学部長, 及び, 初代オーストラリア人工心臓プロジェクトリーダー. 1992 年早稲田大学教授, 現在に至る. 2001 年より大学院生命理工学専攻主任, 医工連携を実践している. 工学博士, 医学博士. 主に医用機械工学, 人工臓器に関する研究に従事.

日本生体医工学会, 日本, 国際人工臓器学会, ライフサポート学会などの会員.



拍動に伴う心臓表面の領域変化の光学式計測

○ 植松美幸¹ 白石泰之² 関根一光² 山家智之² 西條芳文²
 武藤俊介¹ 朴栄光¹ 安藤隼人¹ 松本徹¹ 武田朴³ 岩崎清隆¹ 梅津光生¹
¹早稲田大学大学院理工学研究科生命学理工専攻
²東北大学加齢医学研究所 ³日本光電工業株式会社

An Approach to Analyze the Stress Distribution on the Cardiac Surface using Optical Measurement

M.Uematsu¹, Y.Shiraishi², K.Sekine², T.Yambe², Y.Saijo², S.Muto¹, Y.Park¹, H.Ando¹, T.Matsumoto¹, S.Takeda³, K.Iwasaki¹, M.Umezumi¹

¹Major in Integrative Bioscience and Biomedical Engineering, Graduate School of Science and Engineering, Waseda Univ. ²Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku Univ. ³Nihon Kohden Corporation

1.はじめに

心筋梗塞になると心臓の収縮様式は変化を起こし、さらに重度の場合は心臓破裂を起こす危険性を孕んでいる。その危険性の予測には心臓局所の強度とそこにかかる応力を知ることが重要である。本稿では様々な心機能に対する心臓収縮機能の変化を解析することを目的とした表面の領域変化の計測について述べる。

2.方法

左室心筋の拡張・収縮を計測するために、心臓の解剖学的特徴点6点（心尖・中隔・左心房・左室前壁 A1, A2, A3）に反射球マーカを配置し、心臓表面の部分的な変位の計測を行う。ここで計測にはマーカへの赤外光の反射を利用し、30fps で位置情報を算出するステレオラベリングカメラ（CyVerse Inc.）を用いる。また、実際の心臓の位置との対応をとるために術野を DV で撮像する。予めステレオラベリングカメラと DV の位置関係はキャリブレーションをとっておきビデオ画像上に計測結果の重畳表示を行う。

3.動物実験

成体ヤギ（体重 48.3kg）を全身麻酔下に開胸し、正常な拍動時と昇圧剤（ボスミン 0.002mg/kg）注入による不整脈発生時の心臓表面の計測結果を比較した。

4.結果および考察

正常時のマーカの位置変化を Fig.1 に示す。ここで呼吸による影響を軽減するため、中隔を基準として各マーカの位置変化を算出した。各マーカ位置は規則的な変動をしており左心房・心尖・左室前壁 A1 の間には位相差が生じていた。また、中隔に対して左室前壁 A2, A3 の位置はほぼ一定であり、この3点は心筋が同位相で拡張収縮している位置関係にあると考えられた。次に不整脈発生時の結果を Fig.2 に示す。不整脈時は心尖と左室前壁 A1 との距離が急激に小さくなっており、中隔・左室前壁 A2, A3 と左心房との距離が大きくなっていることから、左心室の容積が狭くなる一方で左心房の広がり小さいことがわかる。さらに特徴点間の移動量から歪み率を算出し、心臓の拡張収縮変化としてビデオ画像上に重畳した結果を Fig.3 に示す。青・黄・赤の順に歪みが大き

くなることを示しており、定量的な値の変化を直感的に理解可能となった。

5.まとめ

左心房・左心室の収縮・拡張を表面に取り付けたマーカの変位を計測することで定量的に観察することができた。左心房・心尖・左室前壁間の心筋の変形の位相差を見ることができた。本法により様々な心機能に対して変形の差異を検出できた。

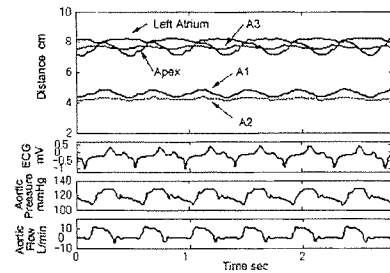


Fig.1 中隔に対する他部位のマーカの変位（正常時）

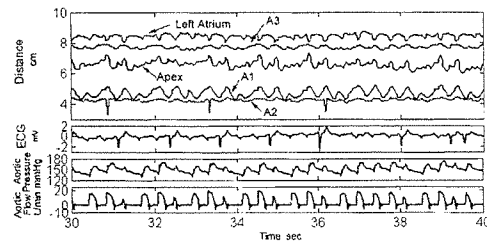


Fig.2 中隔に対する他部位のマーカの変位（不整脈時）

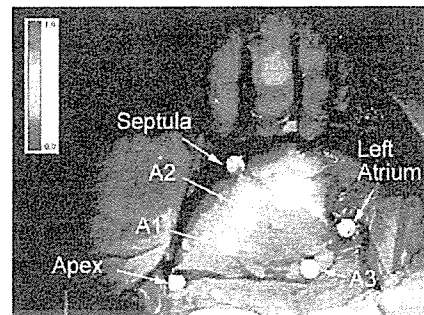


Fig.3 心臓の拡張収縮変化の術野画像への重畳表示

冠動脈バイパス手術吻合法に対する工学的観点からの評価

末弘 淳一¹, 川合 潤子¹, 有田 誠², 白石 泰之², 岩崎 清隆², 田中 隆²,
 新浪 博³, 阿久津 敏乃介⁴, 安藤 譲二⁵, 梅津 光生^{1,2}
 早稲田大学理工学部 機械工学科¹, 早稲田大学 理工学総合研究センター²,
 順天堂大学医学部 心臓血管外科³, 関東学院大学工学部 機械工学科⁴,
 東京大学大学院医学系研究科 医用生体工学講座⁵

Biomedical engineering approach to evaluate anastomosis methods for coronary artery bypass grafting

Junichi SUEHIRO¹, Junko KAWAI¹, Makoto ARITA², Yasuyuki SHIRAIISHI², Kiyotaka IWASAKI²,
 Takashi TANAKA², Hiroshi NIINAMI³, Toshinosuke AKUTSU⁴, Joji ANDO⁵, Mitsuo UMEZU^{1,2}

Department of Mechanical Engineering, Waseda University¹, Advanced Research institute for Science and Engineering, Waseda University², Department of Cardiovascular Surgery, Juntendo Medical University³, Department of Mechanical Engineering, Kanto Gakuin University⁴, Department of Biomedical Engineering, Graduate School of Medicine, University of Tokyo⁵

1. 緒言

虚血性心疾患の外科的治療法である冠動脈バイパス手術には、端側吻合法 (ESAs: End-to-side anastomosis), 側側吻合法 (SSAs: Side-to-side anastomosis) の 2 種類がある (Fig.1). 一般には、医師の判断により ESAs が選択されているが、これら 2 つの手法の血行力学的差異に対し定量性ある評価が求められている。本研究では、冠動脈バイパス手術吻合法に対し工学的観点から比較、検討を行い、臨床現場へと信頼性ある治療指針を提供することを目的としている。

2. 方法

本研究では、以下に示す *in vivo*, *in vitro* にて吻合法評価を行った。

In vivo 評価:

In vivo 評価ではブタ (体重 40,50kg) を用い、右、左内胸動脈をグラフトとしてそれぞれ右冠動脈に ESAs, SSAs で吻合し、冠動脈バイパス手術を施行した。吻合部前後の流量、圧力を測定し、エネルギー損失を算出し、比較を行った。

In vitro 評価:

In vitro 評価を行うにあたり、諸種の冠動脈流量、圧力を模擬可能な冠循環シミュレータを開発した。冠循環シミュレータは、ステッピングモータを用いたりニアアクチュエータ、及び流れ変換回路から構成される装置である。この装置に ESAs, SSAs のシリコンモデルを配置し、冠動脈流量として低流量、高流量、大動脈圧力として低血圧、標準圧、高血圧をそれぞれ独自に設定し、計 6 条件下でエネルギー損失を算出し、比較を行った。

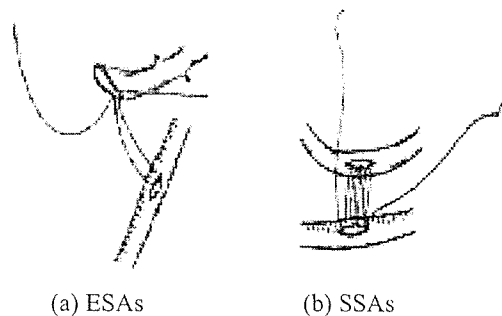


Fig.1 Schematic drawing of two types of anastomosis methods for coronary artery bypass grafting

また、光切断法による吻合部流れの可視化を行った。

3. 結果及び考察

In vivo 評価では SSAs は ESAs に比して低血圧 (60mmHg) 時に 48%, 標準圧 (100mmHg) 時に 25%, エネルギー損失が有意に低値を示した。また同様に、*in vitro* 評価では SSAs は ESAs に比して低流量、低血圧時に 24%, 高流量、標準圧時に 18%, エネルギー損失が低値を示し、ESAs において冠動脈壁への流れの衝突が確認された。このように *in vivo*, *in vitro* ともに同傾向を示す要因として、吻合部の局所的な流れの違いが推察される。

本研究より、*in vitro*, *in vivo* 評価ともに SSAs は ESAs に比してエネルギー損失が低値を示すことから、冠動脈バイパス手術吻合法として SSAs が望ましいことが示唆された。

Mini Review

東北大学21世紀COEにおけるナノテク再生人工臓器開発プロジェクト—再生ナノテク人工食道・人工心筋・人工括約筋—

山家智之^{1,*}、堀 義生¹⁾、白石泰之¹⁾、関根一光¹⁾、井口篤志¹⁾、田林暁一¹⁾、芳賀洋一¹⁾、江刺正喜¹⁾、吉澤 誠¹⁾、田中 明¹⁾、松木英敏¹⁾、佐藤文博¹⁾、川野聡恭¹⁾、羅 雲¹⁾、比嘉昌¹⁾、高木敏行¹⁾、早瀬敏幸¹⁾、圓山重直¹⁾、王慶田¹⁾、段 旭東¹⁾、仁田新一¹⁾、井街 宏¹⁾、佐々田比呂志¹⁾、佐藤英明¹⁾、佐藤正明¹⁾、岡本英治²⁾、久保 豊³⁾、大坂元久⁴⁾、梅津光生⁵⁾、本間 大⁶⁾、前田 剛⁶⁾

¹⁾東北大学加齢医学研究所

²⁾北海道東海大学工学部情報システム学科

³⁾東京女子医科大学附属第二病院

⁴⁾日本医科大学老人病研究所

⁵⁾早稲田大学大学院理工学研究科

⁶⁾トキ・コーポレーション株式会社研究開発部

*連絡先：山家智之，〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1，東北大学加齢医学研究所，

Tel: 022-717-8517, Fax: 022-717-8518, e-mail: yambe@idac.tohoku.ac.jp

21 COE artificial organ project using regenerative medicine and nano technology

In artificial internal organs, smaller is better. And an important issue is bio affinity. From these points of view, Regenerative medicine and Nano technology are very useful technology. In Tohoku University, various artificial internal organ research including Artificial esophagus, Artificial Myocardium, and Artificial sphincter based on 21 COE program. Ideal artificial organs may be embodied in future.

Rec.10/4/2004, Acc.9/5/2005, pp35-39

Tomoyuki Yambe^{1,*}, Yoshio Hori¹⁾, Yasuyuki Shiraishi¹⁾, Kazumitsu Sekine¹⁾, Atsushi Iguchi¹⁾, Kouichi Tabayashi¹⁾, Youichi Haga¹⁾, Masayoshi Esashi¹⁾, Makoto Yoshizawa¹⁾, Akira Tanaka¹⁾, Hidetoshi Matsuki¹⁾, Fumihiro Sato¹⁾, Satoyuki Kawano¹⁾, Yun Luo¹⁾, Masaru Higa¹⁾, Toshiyuki Takagi¹⁾, Toshiyuki Hayase¹⁾, Shigenao Maruyama¹⁾, Quintian Wang¹⁾, Kyokuto Dhuang¹⁾, Shinichi Nitta¹⁾, Kou Imachi¹⁾, Hiroshi Sasada¹⁾, Eimei Sato¹⁾, Masaaki Sato¹⁾, Eiji Okamoto²⁾, Yutaka Kubo³⁾, Motohisa Osaka⁴⁾, Mitsuo Umetsu⁵⁾, Dai Honma⁶⁾ and Takeshi Maeda⁶⁾

¹⁾Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

²⁾Department of Information Science, School of Engineering, Hokkaido Tokai University

³⁾Tokyo Womens Medical University, Daini Hospital

⁴⁾Institute of Gerontology, Nippon Medical School

⁵⁾Graduate School of Science and Engineering, Waseda University

⁶⁾Biometal Dev., TOKI Corporation

Key words regenerative medicine, nanotechnology, artificial esophagus, artificial myocardium, artificial sphincter

緒言

次世代の医療として再生医療工学が注目されている。組織単位の再生医療は既に臨床レベルで完成しているものもあるが、臓器丸ごとの単位での再生医療はまだ完全に完成したとは言いがたい状況である。そこで人工臓器工学、材料工学と組み合わせた様々な新しいアプローチが試みられている。

ナノメートルとは、10億分の1メートルのことである。このレベルの微細構造になると分子レベル技術を扱うことになる。分子構造レベルの構造を制御するナノテクノロジーは新世代の技術として注目され、様々な工業的なアプローチが試みられているが、医学分野への応用はこれからの課題である。

東北大学は第1期の21世紀COEとして「バイオナノテクノロジー基盤未来医工学」のプログラムが採択された。医工学共同、産官学連携により様々な研究教育が進められている。ナノテクと再生医療の融合による人工臓器開発は、この21世紀COEにおける重要な研究テーマの一つである。

解剖学の本を紐解かなくても自ずとわかるように、基本的には人間の体内に余剰スペースはあるはずがない。生物の体は基本的には体内の異物は排除する方向へ働くことが知られている。手術の後、しばらくたってから、縫合の糸が排出されたりすることは日常の臨床でもよく観測される。ペースメーカーなどは現在、皮下にポケットを作って埋め込まれているが、皮膚、結合組織の伸展性に頼っているだけであり、圧迫された周囲組織は反応性に増殖してペースメーカーポケットを形成し、異物を排除しようとする。

筆者も外来診療において、周辺の皮膚が壊死して体外に露出したペースメーカーを持つ患者を診療した経験があるが、特に瘦身の患者の場合、皮下にペースメーカーを埋めるための十分な脂肪組織などの余裕がなく、皮膚にテンションがかかって穴が開いてしまう場合もある。再生医療による生体に親和性の高い人工臓器が望まれる所以である。さらに、このような合併症を予防するためにも体内に埋め込まれる人工内臓には、可能な限り小型の軽量のものが望まれることは自明である。ナノテクノロジーは、この問題を解決するキーテクノロジーとなる可能性がある¹⁴⁾。すなわち、次世代の人工臓器は、生体親和性の高い再生医療素材、ナノテクによる可能な限り小型化されたシステム、の2つのテクノロジーがキーコンセプトとなる。

このミニレビューでは東北大学21世紀COEで行われつつある再生ナノテク人工臓器開発についてご紹介させてい

ただきたい。

ナノテク人工食道

昨年春まで放映されていた「白い巨塔」の物語では、主人公は「食道癌」手術の権威者という設定になっている。テレビの主人公が得意とするくらい、食道癌の手術が難しい手術であることは、医学が進歩した現在でも変わりはない。あらゆる癌手術の中でも、食道癌の手術は最も困難な手術の一つである。その理由の一つには、癌の切除後の食道の再建の問題がある^{7,8)}。癌を持った食道は切除できても、切除したままでは食物を飲み込むこともできないので、食道の代用として胃か腸管を用いることになる。胃か腸を吊り上げるか、切り離して、食道の部位に埋め込むことになるが、そのためには開腹手術も必要になる。さらに、ただ切り離すだけでは、たちまち消化管は壊死してしまうので、栄養血管ごと保存的に移植しなければならないので当然手術時間も長引き、手術の困難さは増すばかりである。したがって、高齢者や呼吸機能に問題がある患者には手術を行うことはできない。癌の切除範囲と胃管の長さの関連性でどうしても再建が不可能で、結果として癌は切除できても再建手術が失敗に終わる場合すらある。

もし人間の食道の代用に使える「人工食道」が存在すれば、開腹の必要はなくなり、手術は飛躍的に簡略化する。ナノテクにより胸腔鏡で埋め込むことができるような小型の人工食道が完成すれば、手術適応は大きく拡大し、高齢者への手術も可能になり、社会復帰を促すことができるので、ICUに寝たきりの集中治療を鑑みれば、大きな医療費節約にもなり、社会的にも大きな福音になる。

しかしながら、現在までに実用可能な人工食道は開発されていない。僭越にも「人工食道」と名付けられたただの「管」は存在するが、これまでに、埋め込み可能で食物を飲み込むことができる「人工食道」は発明されていない^{7,8)}。そこで、胸腔鏡でも埋め込み手術を行うことができ、蠕動運動機能を持つ超小型の人工食道の研究に着手した。

再生ナノテク人工食道設計開発

食道において蠕動運動を行う方法論についてはいくつかの提案が行われてきた。しかしながら、胸腔の中には食道以外に、肺も気管も心臓も存在する。多少スペースに余裕がある腹腔内とは異なり、胸腔内にはモーターを置くスペースなど全くない。したがって、これまで報告されてきた全ての方法論は臨床的には無意味といっても過言ではないかもしれない。

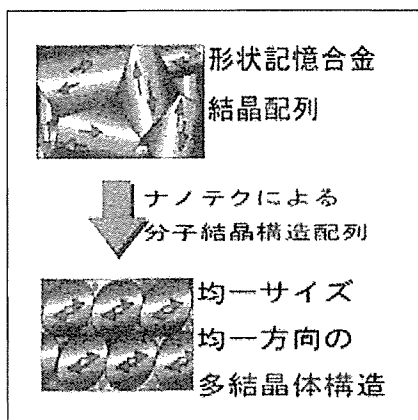


図1 ナノテクノロジーによる形状記憶合金の分子結晶構造配列制御の概念図

我々はナノテクにより分子結晶配列を整えた新しい形状記憶合金バイオメタルによる全く新しい消化管の蠕動運動のための人工臓器を発明し、特許を申請した^{9,10)}。図1に示すように、従来型のナノレベル分子結晶配列は不整があり、力のかかる方向性が整わないが、ある特殊な方法論でナノレベル結晶配列を整合させると、変形量も大きくなるだけでなく、耐久性が三桁にも渡って上昇する現象が確認されている。現在は十数億回のレベルの繰り返し、耐久性をオンゴーイングで確認中であり、これは通常の従来型形状記憶合金より二桁から三桁上の耐久性である。このシステムにより小型軽量のアクチュエータが具現化した。

蠕動アルゴリズム設計のためには人間の蠕動運動を観測してシミュレートするのが、現実性が高いと思われるので、食道の蠕動運動を観測し、ビデオ画像に撮影し、パーソナルコンピュータに入力、蠕動運動を数値化して解析した。その結果、リング状の蠕動筋肉を順次収縮させれば、基本的には人間と同じ蠕動を具体化することができることがわかり、この原理を応用して特許を申請、埋め込み可能な人工食道開発を計画した(特願2003-373737)。図2に動物実験中の置換された山羊の人工食道の蠕動運動中の写真を提示する。動物実験で、食道の蠕動運動の具体化に成功したことを確認した。

人工臓器の臨床は、感染症との闘いでもある。感染した人工臓器は除去しない限り絶対に感染症は完治しない。したがって、人工心臓のような生命に直結する人工臓器は感染症を起せば、即座に死の転帰に直面する。さらに人工消化管の場合、消化管の中身は外界であり、感染

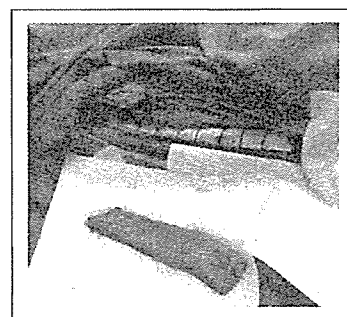


図2 動物実験中の蠕動運動機能を持つ人工食道

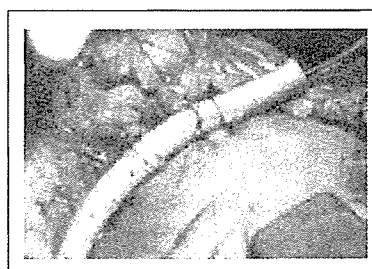


図3 ナノテク人工心筋の動物実験

源の塊であるので、より条件は厳しい。したがって、生体の再生を促して感染症のバリアとする再生医療の方法論は例えようもなく重要である。

東北大学は消化管再生用の新素材としてカーボンナノチューブ、キチン新素材などを動物実験で試み、特許を申請している(特願2004-089279)。慢性動物実験で山羊の食道を再生させたところ、回復して粘膜が再生し、水を飲むところまで回復しているのが確認されている。内視鏡検査でもきれいな内膜の再生が観測された。

したがって、再生医療のための消化管新素材、およびナノテクによる蠕動筋肉の開発により、人間の食道と同じように食物を飲み込むことができ、感染症にも強い全く新しい本当の意味での人工食道の具現化が期待される。

ナノテク人工心筋開発

否応なく到来する高齢化社会においては、心不全などのハンディキャップを持つ高齢者の社会復帰も強く望まれることになる。心不全患者において、何をサポートするべきかについて、病態生理学的に根本から考察してみれば、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。

そこで、東北大学で進めている人工心筋プロジェクトでは、外側から心室の収縮をサポートすることにより心

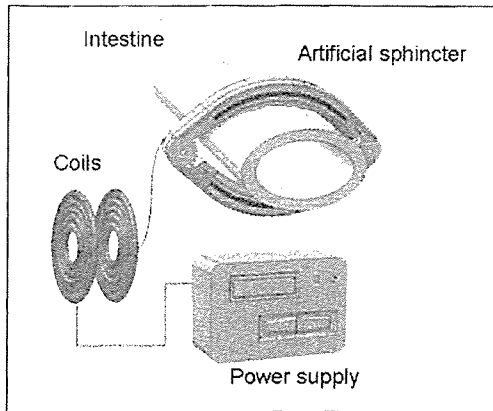


図4 ナノテクノロジーを応用した人工括約筋

拍出を維持する全く新しい循環補助装置の開発を進めている^{14,15)}。特に日本人のような小柄な患者の胸腔内に余剰スペースなど期待できるはずもなく、ナノテクの集中による可能な限りの小型化を進めている。すなわち、各種ナノセンサを駆使して心筋の機能と血行動態を探知し、ナノマイクロプロセッサを持つ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ち、ナノ分子結晶構造制御によるナノアクチュエータを持ち、ナノ粉体を集結させた磁気シールドリングにより効率を飛躍的に向上させた経皮エネルギー伝送システムでエネルギーを供給し、スーパーコンピュータによるナノ流体解析により最適駆動様式を計算する（特願 1999-292727）。

紙数の関係で、個々のナノテクデバイスの詳細は割愛するが、現在、心筋細胞より細いナノテク人工筋肉アクチュエータの開発にも成功し、再生医療を超えるナノテク人工心筋システム開発も視野に入っている（図3）。

ナノテク経皮エネルギー伝送システム

体内に埋め込まれる人工臓器ではエネルギーの供給が重要な問題になる。エネルギー供給用のチューブが皮膚を貫通する方式では、慢性期に感染の発生の危惧が否定しきれない。そこで経皮エネルギー伝送の方法論がいろいろな施設で試みられているが、電磁誘導の方式ではあまり高い伝送効率は追求しきれなかった。そこで東北大学では独自のナノテクノロジーによる電磁シールドリング技術を追求している^{12,13)}。現在はナノ粉体を集合させることによってフェライト磁気シールドリングを具現化した経皮エネルギー伝送システムを開発し、慢性動物実験でその信頼性の検討を進めており、現在約3カ月の経過を経てオンゴーイングである。超長期に渡る安定性・信頼性

が確認されつつある。この経皮エネルギー伝送ユニットは、以下に述べるような他の人工臓器にも有用である。

ナノテク応用人工括約筋プロジェクト

大腸癌の切除手術の後には、人工肛門が増設される患者が多い。これは大腸癌の発生頻度が直腸に近い部位に多いので、括約筋まで浸潤している場合が多く、癌細胞を残さないためには仕方がない面もある。しかしながら、括約筋を切除されると、排便のコントロールが不可能となるので、腹壁に人工肛門が増設されて、排便が行われることになる。人工肛門には、括約筋が存在しないので、排便をコントロールすることは不可能である。したがって、現状では腹壁に袋を貼り付けて排便を受け止めることになる。袋が外れる場合も想定しなければならず、残念ながら患者のQOLは制限される側面は否定しきれない。

そこで、東北大学では人工肛門の患者の排便をコントロールするための人工括約筋を開発している。すなわち形状記憶合金を変形させることにより排便を制御するかわめて簡単化されたデバイスである。

エネルギーはナノ粉体により磁気シールドリングを行った経皮エネルギー伝送システムを介して高効率に伝送され、無菌的に排便をコントロールできる（図4）。必要があるときに患者はトイレに向かい、必要な時間、経皮エネルギー伝送システムを使うことにより患者自身で排便をコントロールすることができるので、QOLの飛躍的上昇が期待できる。現在既に試作品の慢性耐久性実験を動物実験で行っており、良好な成績を収めているので近い将来の臨床応用が期待される。

残念ながら、日本ではこのような発明に対するベンチャーファンドの集積があまり期待できないが、海外のベンチャー企業からの問い合わせが重なり、欧米での企業化が先んじる結果になるかもしれない。世界的に有名な厳しすぎる日本の許認可権の問題などにより、日本のアイデアが日本で産業化されないのは残念ではあるが、特許を輸出し、欧米で産業化し、日本の病院の患者は欧米の人工臓器を買って使う、というのがこれからの流れになっていく可能性も否定できない。

謝 辞

本研究の一部は、東北大学 21 世紀 COE プログラム「バイオナノテクノロジー基盤未来医工学」、厚生労働省科学研究費補助金、文部科学省科学研究費、独立行政法人医薬品医療機器総合機構「保険医療分野における基礎研究推進事業」、研究成果活用プラザ事業化育成研究、文部科学省科学技術振興調整費などによるものです。記して謝意を表します。

文 献

- 1) Kilts CD: Potential new drug delivery systems for antidepressants: an overview. *J Clin Psychiatry*, 64(Suppl 18): 31-33, 2003.
- 2) Antonietti M: Self-organization of functional polymers. *Nat Mater*, 2(1): 9-10, 2003.
- 3) Cao Y, Lam L: Projections for insulin treatment for diabetics. *Drugs Today (Barc)*, 38(6): 419-427, 2002.
- 4) Putman E: Entering the small, small world of nanotechnology. *Biomed Instrum Technol*, 36(6): 375-381, 2002.
- 5) Moldovan NI, Ferrari M: Prospects for microtechnology and nanotechnology in bioengineering of replacement microvessels. *Arch Pathol Lab Med*, 126(3): 320-324, 2002.
- 6) Prokop A: Bioartificial organs in the twenty-first century: nanobiological devices. *Ann NY Acad Sci*, 944: 472-490, 2001.
- 7) Branicki FJ, Ogilvie AL, Willis MR, Atkinson M: Structural deterioration of prosthetic oesophageal tubes: an in vitro comparison of latex rubber and silicone rubber tubes. *Br J Surg*, 68(12): 861-864, 1981.
- 8) Buess G, Lorenz B, Eitenmuller J, Steinbrich W: Problems of dissolution after long-term placement of a Celestin oesophageal tube. *Endoscopy*, 14(5): 182-184, 1982.
- 9) dos Santos CM, da Cunha FL, Dynnikov VI: The application of shape memory actuators in anthropomorphic upper limb prostheses. *Artif Organs*, 27(5): 473-477, 2003.
- 10) Amae S, Wada M, Luo Y, Nakamura H, Yoshida S, Kamiyama T, Yambe T, Takagi T, Nitta S, Ohi R: Development of an implantable artificial anal sphincter by the use of the shape memory alloy. *ASAIO J*, 47(4): 346-350, 2001.
- 11) Hayashi K, Seki J, Nakamura T: Application of shape memory alloys to the actuator of the artificial heart. *Iyodenshi To Seitai Kogaku*, 23(1):1-6, 1985.
- 12) Okamoto E, Inoue T, Watanabe K, Hashimoto T, Iwazawa E, Abe Y, Chinzei T, Isoyama T, Kobayashi S, Saito I, Sato F, Matsuki H, Imachi K, Mitamura Y: Development of an implantable high-energy and compact battery system for artificial heart. *Artif Organs*, 27(2): 184-188, 2003.
- 13) Yambe T, Hashimoto H, Kobayashi S, Sonobe T, Naganuma S, Nanka SS, Matsuki H, Yoshizawa M, Tabayashi K, Takayasu H, Takeda H, Nitta S: Development and evaluation of totally implantable ventricular assist system using a vibrating flow pump and transcutaneous energy transmission system with amorphous fibers. *Heart Vessels*, 12 (Suppl): 41-43, 1997.
- 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*, 27(1): 2-7, 2003.
- 15) 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*, 57(Suppl 1):122s-125s, 2003.

32. Li J. *The Arterial Circulation: Physical Principles and Clinical Applications*. NJ: Humana Press, 2000.
33. Vorp DA, Severyn DA, Steed DL, Webster MW. A device for the application of cyclic twist and extension on perfused vascular segments. *Am J Physiol* 1996;270:H787-95.
34. Hoerstrup SP, Sodian R, Daebritz S, et al. Functional living trileaflet heart valves grown in vitro. *Circulation* 2000;102 (19 Suppl. 3):III44-9.

Development of the Pulsation Device for Rotary Blood Pumps

*Tomoyuki Yambe, *Yasuyuki Shiraishi,

*Kazumitsu Sekine, *Mune-ichi Shibata,

*Tasuku Yamaguchi, *Liu Hong Jian,

†Makoto Yoshizawa, ‡Akira Tanaka,

‡Hidetoshi Matsuki, ‡Fumihiko Sato,

‡You-ichi Haga, ‡Masayoshi Esashi,

§Kouichi Tabayashi, ¶Yoshinori Mitamura,

**Hiroshi Sasada, and *Shin-ichi Nitta

*Department of Medical Engineering and Cardiology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai; †Information Synergy Center, Tohoku University, Sendai; ‡Graduate School of Engineering, Tohoku University, Sendai; §Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai; ¶Graduate School of Engineering, Hokkaido University, Hokkaido; and **Graduate School of Agriculture, Tohoku University, Sendai, Japan

Abstract: A rotary blood pump (RP) is desirable as a small ventricular assist device (VAD). However, an RP is non-pulsatile. We tried to develop a device that attaches a pulse to the RP. We also tried to develop a pulse-generating equipment that was not air-pressure driven. The ball screw motor was considered a candidate. The application of a small-sized shape memory alloy was also attempted. An electrohydraulic system was adopted, and actuator power was connected to the diaphragm. The diaphragm was placed on the outer side of the ventricle. Most RPs that have been developed all over the world drain blood from the ventricle. The wave of a pulse should be generated if a pulse is added by the drawn part. The output assistance from the outer side of the ventricle was attempted in animal experiments, and the device operated effectively. This

device can be used during implantable operation of RP. This may serve as an effective device in patients experiencing problems in peripheral circulation and in the function of internal organs. **Key Words:** Pulsation device—Rotary blood pump—Electrohydraulic—Ball screw—Artificial myocardium.

The Japanese are small in stature as compared to Europeans (1-4). The ventricular assist devices (VADs) presently available are designed in accordance with the physique of Europeans and Americans and are too large and heavy for the Japanese (5-9). Therefore, implantation of such VADs is difficult, and smaller-sized artificial hearts are needed.

The development of the rotary blood pump (RP) has gained momentum globally (10-14). Clinical applications of Micromed (Houston, TX, U.S.A.), Jarvik2000 (New York, NY, U.S.A.), HeartMate2 (Pleasanton, CA, U.S.A.), and the INCOR (Berlin, Germany) have already been carried out (12-14). The results of the clinical application of axial flow pump have attracted attention, and the clinical applications of the centrifugal blood pump have also advanced. Because an RP is small in size, it may be implanted effectively in the Japanese.

Unfortunately, because an RP is not a capacity-type pump, pulsating is difficult. The human heart has a blood chamber that generates a natural pulse. If chambers are made instead of a natural heart ventricle, then a mechanical actuator to work the chambers must be developed. Thus, a small-sized artificial heart cannot be structured because of the chamber and actuator.

Because of these factors, a vibrating flow pump (VFP) was developed in Tohoku University (15-17). In this system, a small chamber with a central tube is responsible for the vibrating blood flow that generates a pulse. The pulse can be generated provided the system is of a capacity rotation type, which is similar to the undulation pump (UP) developed at the University of Tokyo (18-20). These systems are alike with respect to the small pumping chamber.

However, there is no pumping chamber in a classic RP; therefore, the generation of a pulse is difficult. Furthermore, irrespective of this fact, many reports showing physiological disadvantage in circulation in animal experiments and clinical situations have also been encountered. In circulation using VADs, the generation of a natural pulse is expected. However, patients for whom a VAD is adopted have lower contraction power. A RP may not easily generate a pulse for a patient whose circulation depends on a VAD. Tohoku University has developed the artificial myocardium in the 80s. Consequently, in this study,

Received May 2004; revised April 2005.

Address correspondence and reprint requests to Dr. Tomoyuki Yambe, Department of Medical Engineering and Cardiology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, 4-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-77, Japan. E-mail: yambe@idac.tohoku.ac.jp

Presented in part at the 11th Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps held August 31-September 2, 2003 in Bad Oeynhausen, Germany.

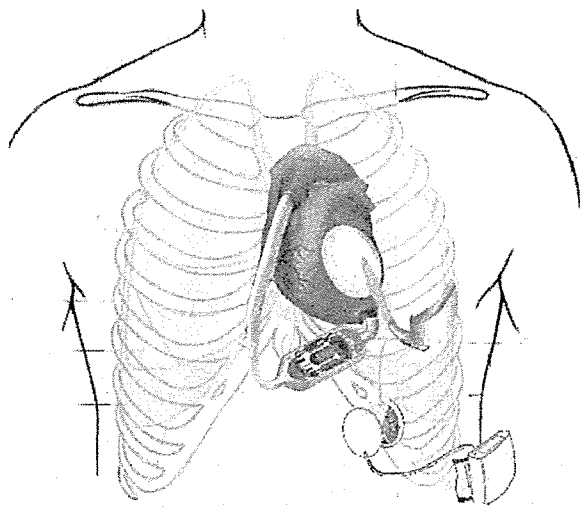


FIG. 1. Concept design of a pulsation device.

the development of a pulsation device by using an artificial myocardium was initiated.

PULSATION DEVICES

The left ventricular approach is used widely in RPs. The left ventricle (LV) generates a big pulse; thus, a pulse is generated in the VAD flow by LV power. However, a patient using a VAD has a weak heart; therefore, pulse generation becomes dependent solely on the VAD. We have developed the artificial myocardium (21), a system that helps contraction. The artificial myocardium and RP were used in combination in this study.

The concept of this system is shown in Fig. 1. In this system, the blood flows into the RP from the LV. To generate the pulse in the inflow wave, the diaphragm attached to the LV directly pushes the heart, as in a cardiac massage, which can generate a pulse. Therefore, in this system, a pulse is formed even when the heart is weak. This pulsation device is driven by an electrohydraulic power. Silicone oil is driven by the actuator designed to be implanted between ribs.

Energy is provided through the skin. The transcutaneous energy transmission system of Tohoku University raises the efficiency of the process by magnetic shielding.

ANIMAL EXPERIMENT

In Tohoku University, the axial flow pump was developed in cooperation with Hokkaido University and Keio University. This pump is to be implanted in place of the aortic valve; hence, this axial flow pump

is named Valvo pump. In this study, the Valvo pump was used in an animal experiment that was conducted using an adult goat. We approached the left chest cavity by resecting the left fourth rib. Inflow cannulae were inserted into the LV from the left appendage through the mitral valve. Outflow cannulae were sutured to the descending aorta. Experiments on left heart bypass were then performed. Subsequently, the newly developed pulsation device was attached to the LV to generate a pulse. Electrohydraulic power directly pushed the diaphragm and the left ventricular wall. Electrocardiogram, pump flow, arterial blood pressure, left ventricular pressure, and cardiac output measured at the pulmonary artery were recorded in the digital data recorder. Off-line analyses were then performed by using an AD converter with a personal computer system.

RESULTS

Hemodynamic parameters were maintained within the normal range and the satisfactory pump output was easily obtained by using the Valvo pump axial flow assist device in the experiment conducted on a goat. Satisfactory supporting effect was also obtained. However, the pulse width of the arterial blood pressure tended to decrease while using the device.

Hemodynamic parameters during left ventricular assistance with the Valvo pump and the pulsation device are shown in Fig. 2. In the animal experi-

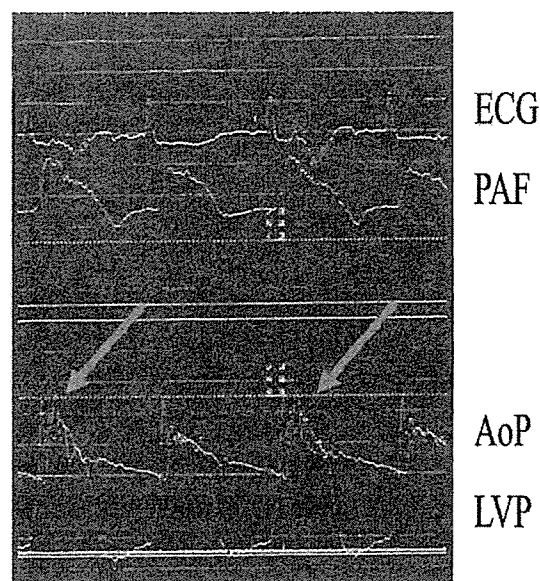


FIG. 2. Time series data of the hemodynamic parameters during left ventricular assistance with a Valvo pump and a pulsation device.

ments, 1/2 assist of the pulsation device was performed. The pulsation device was assisted in one beat and was not assisted in the next beat. Thus, we could compare the hemodynamic parameters with and without the pulsation device assist during Valvo pump-left ventricular bypass. When the pulsation device assisted the hemodynamics with the Valvo pump assist, the left ventricular pressure and arterial pressure tended to increase, thereby suggesting the pulsation effect.

Subsequently, ventricular fibrillation was induced by electric current. The assistance effect of the Valvo pump and the pulsation device was examined in the experiment. However, under the condition of ventricular fibrillation, the pump flow of the Valvo pump was not very satisfactory. Hemodynamics could not be maintained with only the left ventricular bypass; hence, the pulsation device was assisted. However, it could only generate a weak pulse in the left ventricular pressure and arterial pressure. The effect was not very satisfactory in the case of a cardiac arrest.

DISCUSSION

Many researchers have investigated the effect of pulse, and many reports have considered the meaning of pulse. In 1982, Nosé et al. reported that a nonpulsatile pump could maintain the circulation in chronic animal experiments. Recent clinical reports concerning the percutaneous cardiopulmonary support system (PCPS) showed that continuous flow circulation could maintain viability even in clinical cases. Recent progress in clinical reports of axial flow pumps was obviously important. However, nonpulsatile assist differed from nonpulsatile circulation. The effect of continuous flow circulation must be studied extensively for further development of RP.

In this article, a pulsation device was developed to generate a pulse during RP assist. A discussion regarding pulsation device may be needed because several researchers reported that nonpulse circulation was satisfactory and that a small pump was preferred.

In this study, pulsatile support by our newly developed pulsation device was confirmed during axial flow pump assist. However, the supporting effect was not very satisfactory in the case of a cardiac arrest. We must redesign the profile of the pulsation device while considering the condition of vital arrhythmia in the clinical stage.

Many investigators suggested that the pulsatile support might be desirable for organ circulation. Multiple organ failure (MOF) is critical when we

consider the clinical use of a VAD. Hence, the pulsation device may be desirable for patients with MOF.

Recent reports concerning the weaning from a VAD in dilated cardiomyopathy are important. If the weaning from an implantable RP will be considered in clinical situations, our pulsation device may become an important device. As this device will be sutured on the outer side of the ventricle, we will not consider the antithrombogenicity of this implantable device. Furthermore, this device need not be driven continuously; it can be driven only when required. Hence, the durability of the device will be satisfactory. From this point of view, the pulsation device is completely different from conventional assist pumps.

In conclusion, pulsatile support was observed in the animal experiments. This device may be useful in the treatment of MOF. However, the supporting effect of the pulsation device was not very satisfactory under the condition of ventricular fibrillation (VF). We must redesign the profile of the device while considering vital arrhythmia in clinical situations. The pulsation device is attached to the outer side of the ventricle; hence, thrombus formation need not be considered. It may become a useful device in the future.

Acknowledgments: The authors thank Mr. Kimio Kikuchi for help in the experimental preparation and Mrs. Hisako Iijima for her excellent technical assistance. This work was partly supported by a 21 COE program of Biomedical Engineering based on Bionano technology at Tohoku University, Health and Labor Sciences Research Grants of Research on Advanced Medical Technology (H14-Nano-020), Grant-in-Aid for Scientific Research (11480253, 14657315) from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture, Research Grant for Cardiovascular Diseases from the Ministry of Health and Welfare and Program for Promotion of Fundamental Studies in Health Science of Organizing for Pharmaceutical Safety and Research of Japan, research grant from Fukuda Memorial Medical Technology Promotion Foundation, and research grant from the Center for Interdisciplinary Research, Tohoku University.

REFERENCES

1. Pantalos GM, Chaing BY, Bishop DN, et al. Development of smaller artificial ventricles and valves made by vacuum forming. *Int J Artif Organs* 1988;11:373-80.
2. Nakazawa T, Makinouchi K, Ohara Y, et al. Development of a pivot bearing supported sealless centrifugal pump for ventricular assist. *Artif Organs* 1996;20:485-90.

3. Yambe T, Owada N, Kobayashi SI, et al. Totally implantable ventricular assist system that can increase brain blood flow. *Artif Organs* 2000;24:644-7.
4. Mitamura Y, Yozu R, Tanaka T, Yamazaki K. The valvo-pump. An axial, nonpulsatile blood pump. *ASAIO Trans* 1991;37:M510-2.
5. Saito S, Westaby S, Piggot D, et al. End-organ function during chronic nonpulsatile circulation. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1080-5.
6. Yambe T, Kawano S, Nanka S, et al. Peripheral vascular resistances during total left heart bypass with an oscillated blood flow. *Artif Organs* 1999;23:747-50.
7. Mitamura Y, Nakamura H, Okamoto E, Yozu R, Kawada S, Kim DW. Development of the Valvo pump: an axial flow pump implanted at the heart valve position. *Artif Organs* 1999;23:566-71.
8. Kihara S, Yamazaki K, Litwak KN, et al. In vivo evaluation of a MPC polymer coated continuous flow left ventricular assist system. *Artif Organs* 2003;27:188-92.
9. Yambe T, Owada N, Kobayashi S, et al. Left heart bypass using the oscillated blood flow with totally implantable vibrating flow pump. *Artif Organs* 1998;22:426-9.
10. Margreiter R, Schwab W, Klima G, et al. Rotacor: a new rotary blood pump. *ASAIO Trans* 1990;36:M281-4.
11. Schima H, Honigschnabel J, Trubel W, Thoma H. Computer simulation of the circulatory system during support with a rotary blood pump. *ASAIO Trans* 1990;36:M252-4.
12. Wieselthaler GM, Schima H, Hiesmayr M, et al. First clinical experience with the DeBakey VAD continuous-axial-flow pump for bridge to transplantation. *Circulation* 2000;101:356-9.
13. Song X, Throckmorton AL, Untaroiu A, et al. Axial flow blood pumps. *ASAIO J* 2003;49:355-64.
14. Myers TJ, Robertson K, Pool T, Shah N, Gregoric I, Frazier OH. Continuous flow pumps and total artificial hearts: management issues. *Ann Thorac Surg* 2003;75(6 Suppl.):S79-85.
15. Yambe T, Sonobe T, Naganuma S, et al. Fractal dimension analysis of the oscillated blood flow with a vibrating flow pump. *Artif Organs* 1995;19:729-33.
16. Kobayashi S, Nitta S, Yambe T, et al. Experimental study of physiological advantages of assist circulation using oscillated blood flow. *Artif Organs* 1995;19:704-7.
17. Yambe T, Nitta S, Sonobe T, et al. Chaotic hemodynamics during oscillated blood flow. *Artif Organs* 1994;18:633-7.
18. Abe Y, Chinzei T, Isoyama T, et al. Basic study to develop the undulation pump for practical use: antithrombogenicity, hemolysis, and flow patterns inside the pump. *Artif Organs* 1995;19:691-3.
19. Yambe T, Abe Y, Isoyama T, et al. Non-linear dynamic analysis of hemodynamic parameters in an undulation type artificial heart system. *Biomed Pharmacother* 2002;56(Suppl. 2):364s-366s.
20. Dobsak P, Vaskuo J, Baba A, et al. Microvessels of bulbar conjunctiva in UPTAH goats. *Artif Organs* 2003;27:114-8.
21. Yambe T, Yoshizawa M, Tanaka A, et al. Recent progress in artificial organ research at Tohoku University. *Artif Organs* 2003;27:2-7.

Hepatocyte Function in a Radial-flow Bioreactor Using a Perfluorocarbon Oxygen Carrier

*†Martin J. Nieuwoudt, ‡Sean F. Moolman, §Kobus J. Van Wyk, †Elke Kreft, †Brenda Olivier, ¶J.B. Laurens, **Frik G. Stegman, ††Joanne Vosloo, †,‡‡Robert Bond, and †,‡‡Schalk W. van der Merwe
*Department of Bioengineering, University of Pretoria; †Hepatology and Gastrointestinal Research Laboratory, University of Pretoria; ‡Centre for Polymer Technology, M & Mtek, CSIR; Departments of §Mechanical Engineering, ¶Chemical Pathology, **Anesthesia, Onderstepoort Veterinary Hospital, ††Surgery and ‡‡Internal Medicine and Gastroenterology, University of Pretoria, Pretoria, South Africa

Abstract: The aims of this study were, first, to indicate the metabolic activity of hepatocytes in a radial-flow polyurethane foam matrix bioreactor relative to monocultures, and second, to evaluate the effect on the hepatocytes of including a synthetic perfluorocarbon (PFC) oxygen carrier to the recirculating medium. The efficient O₂-carrying ability of PFCs may be beneficial to bioreactors employed in stressed cellular environments. Thus, they may also be useful in the treatment of an acute liver failure patient with a bioartificial liver support system (BALSS). Data on the function of three-dimensional (3-D) hepatocyte cultures exposed to emulsified PFCs are lacking. Results: the metabolic functions of the 3-D hepatocyte cultures were improved relative to monocultures. Three-dimensional cultures with and without PFC behaved similarly, and no adverse effects could be detected when PFC was included in the recirculating medium. The addition of PFC significantly improved lidocaine clearance possibly due to the presence of higher O₂ tension in the medium. Imaging indicated that large aggregates formed and that seeding had followed flow through the matrix. Simulations indicated first, that the cell numbers used in this study had been insufficient to challenge the bioreactor O₂ supply explaining the similarity in performance of the 3-D cultures, and second, that the benefit of adding PFC would be more pronounced at the cell densities likely to be used in a BALSS bioreactor. **Key Words:** Bioartificial liver—In vitro hepatocyte metabolism—Perfluorocarbon oxygen carrier.

The aim of this study was to determine the effect of bioreactor design and the inclusion of a circulating oxygen carrier on the in vitro metabolic activity of hepatocytes in a simplified bioartificial liver support system (BALSS) circuit. The BALSS under

Received November 2004; revised May 2005.

Address correspondence and reprint requests to Mr. Martin Nieuwoudt, Laboratory 2-75, Pathology Building, Dr. Savage rd Prinshof Campus, University of Pretoria, Pretoria, South Africa. E-mail: martin@postino.up.ac.za

Artif Organs, Vol. 29, No. 11, 2005

ナノアクチュエーション技術によるリニアドライブ人工内臓

山家智之（東北大学）

LINEAR ACTUATION FOR AN ARTIFICIAL INTERNAL ORGANS WITH NANO TECHNOLOGY

Tomoyuki Yambe (Tohoku University)

The space in the human body is, of course, limited, so, micromachining technology and nano technology. In this paper, several kinds of artificial internal organs projects like artificial esophagus, artificial myocardium and artificial sphincter, using nano technology are introduced.

キーワード：ナノテクノロジー、リニアドライブアクチュエータ、人工食道、人工心筋、人工括約筋

(Keywords, Nano technology, Linear drive actuator, artificial esophagus, artificial myocardium, artificial sphincter)

1. 緒言

解剖学の本を紐解かなくても自ずとわかるように、基本的には人間の体内に余剰スペースはあるはずがない。生物の体は基本的には体内の異物は排除する方向へ働くことが知られている。手術の後、しばらくたってから、縫合の糸が排出されたりすることは日常の臨床でもよく観測される。

ペースメーカなどは現在、皮下にポケットを作って埋め込まれているが、皮膚の伸展性に頼っているだけであり、圧迫された周囲組織は反応性に増殖してペースメーカポケットを形成し、異物を排除しようとする。筆者も外来診療において、周辺の皮膚が壊死して体外に露出したペースメーカを持つ患者を診療した経験があるが、特に痩身の患者様では、皮下にペースメーカを埋めるための十分な脂肪組織などの余裕がなく皮膚にテンションがかかって穴が開いてしまう場合もある。

このように体内に埋め込まれる人工内臓には可能な限り小型の軽量のものが望まれることは自明である。ナノテクノロジーは、この問題を解決するキーテクノロジーとなる可能性がある（1-6）。

2. ナノテク人工食道

リメイクされてテレビで放映された「白い巨塔」の物語では、主人公は「食道癌」手術の権威者という設定になっている。物語の主人公が得意とするくらい、食道癌の手術が難しい手術であることは、医学が進歩した現在でもあまり変わりはない。あらゆる癌手術の中でも、食道癌の手術

は最も困難な手術の一つである。その理由の一つには、癌の切除後の食道の再建の問題がある（7、8）。

食道癌の切除のためには、当然ながら開胸手術が必要になることが多い。しかし、手術は開胸手術だけでは終わらない。癌を持った食道は切除できても、切除したままでは食物を飲み込むこともできないので、食道の代用として胃か腸管を用いるのが通常である。胃か腸を吊り上げるか、切り離して、食道の部位に埋め込むことになるが、そのためには開腹手術も必要になる。更に、ただ切り離すだけでは、たちまち消化管は壊死してしまうので、栄養血管ごと保存的に移植しなければならないので当然手術時間も長引き、手術の困難さはいや増すばかりである。開胸して食道癌を切除し、開腹して消化管を切り離し、栄養血管に気を配りながら丁寧に食道のあった位置に再建用の消化管を移植して、縫合不全を起こさないように細かく縫合するわけになるので、手術時間は長引き、侵襲は大きく、高齢者や呼吸機能に問題がある患者には手術を行うことはできない。もしも人間の食道の代用に使える「人工食道」が存在すれば、開腹の必要はなくなり、手術は飛躍的に簡略化する。更に、もしも胸腔鏡で埋め込むことができるような小型の人工食道が完成すれば、手術適応は大きく拡大し、高齢者への手術も可能になり、社会復帰を促すことができるので、ICUに寝たきりの集中治療を鑑みれば、大きな医療費節約にもなり、社会的にも大きな福音になる。しかしながら現在までに実用可能な人工食道は開発されていない。

食道は、只の食物を通す管ではなく、自らも蠕動運動によって食物を輸送している。蠕動機能の不全は、食物の誤飲などに結びつきやすい。高齢者の場合は、食物の誤飲に

より物が気管に入れば、感染から容易に誤飲性肺炎に直結して死の転帰をとりやすい。すなわち、この蠕動の機能がなければ本当の意味での「人工食道」とは言いがたい。これまでに、埋め込み可能で食物を飲み込むことができる「人工食道」は発明されていない(7, 8)。

そこで、胸腔鏡でも埋め込み手術を行うことができる超小型の人工食道の研究に着手した。

これまでに食道において蠕動運動を行う方法論についてはいくつかの提案が行われてきた。様々な方法論が提案されており、モータを人工食道の管の脇に置いて扱って食物を送る方法、螺子を食道内に通して、食物を突き刺して移動させる方法などが提案されている。

しかしながら、胸腔の中には食道以外に、肺も気管も心臓も存在する。多少スペースに余裕がある腹腔内とは異なり、胸腔内にはモータを置くスペースなど全くないといっても過言ではない。ましてや螺子を使うなど現実性はない。実際、人工心臓の開発でも、駆動アクチュエータを置くスペースがないので、腹腔内にモータを置く方向性が研究されて説得力を持っているのが現状である。

限られた胸腔内のスペースで蠕動運動を行うために、我々は形状記憶合金アクチュエータに着目した。形状記憶合金は体積比で人間の筋肉の約千倍の効率を持つと報告されており、人工臓器には最適なアクチュエータ候補の一つである(9-11)。しかしながらこれまでは、その耐久性の問題がリミティングファクターになっていた。我々はこの問題を最先端のナノテクノロジーによって解決した。

通常の形状記憶合金では、分子結晶構造の配列が不ぞろいで、形状変形時にすべての方向に力がそろわないので部分、部分にヒステリシスがかかる。これが耐久性を制限する主な要因になっている。

我々はこの問題を、分子結晶のナノレベル配列を改善することによって解決した。ベンチャー企業、トキコーポレーションで開発された「バイオメタル」と言う新素材である。従来型のナノレベル分子結晶配列は不整があり、力のかかる方向性が整わないが、ある特殊な方法論でナノレベル結晶配列を整合させると、変形量も大きくなるだけでなく耐久性が三桁にも渡って上昇する現象が確認されている。現在は十数億回のレベルの繰り返し耐久性をオンゴーイングで確認中であり、これは通常の従来型形状記憶合金より二桁から三桁上の耐久性である。このシステムにより小型軽量のアクチュエータが具現化した。

蠕動運動を具現化するためには、人間の蠕動運動を観測してシミュレートするのが、現実性が高いと思われる。バリウムを飲んだ場合の食道の蠕動運動を観測し、ビデオ画像に撮影した。得られた画像はパーソナルコンピュータに入力し、蠕動運動を数値化して解析した。この運動をシミュレートすることを目標に人工食道の動きの具現化を図った。リング状の蠕動筋肉を順次収縮させれば、基本的には人間と同じ蠕動を具体化することができる可能性がある。この原理を応用して、埋め込み可能な人工食道開発を計画

した。

人工食道本体の管について検討した。これまでも人工の管で食道を代用しようというアイデアは提案されてきた。北海道大学などではゴムの管で食道の代用にしようという手術も試みられたことがあると伝えられる。当時は、首と胃部に穴を開け、体外のゴム管でつなぐことで食物を飲み込ませようとした。しかしながら、基本的には消化管の中は体外に直結しており解剖学的に体の外側である。すなわち、常に外界の菌と接触することになるので感染症の危険から免れることはできない。結果としてこれらの試みはすべて悲惨な失敗に終わっている。そこで、本研究では、生体に親和性が高く気密な素材として人工血管に注目した。

試作一号機として、形状記憶リングにより蠕動運動を具現化した人工食道を試作した。ナノテクによりナノレベル分子構造配列を整えた形状記憶合金でリングを作成し、そのリングを更に大きなリング状に構成して蠕動筋肉を構成し、蠕動運動を具現化した。

体外である程度の蠕動運動が具現化したことが確認されたので、体内環境での作動を確認するべく動物実験も試みた。本研究では人間をほぼ同じ体重を持つ健康な山羊を実験に用いた。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の厳密な審査を受け規定に厳密に従って実験を行った。ハローセンによる吸入麻酔で麻酔導入を行い、気管切開で気道を確保し、頸静脈に中心静脈カテーテルを挿入し、血管を確保した。山羊の頸部を切開し、気管の後方の食道にアプローチし、約30cmに渡って食道を切除し、開発した人工食道で置換した。

埋め込み後の人工食道には形状記憶合金で蠕動筋が装着されている。通電により山羊の体内で体内環境でも蠕動運動が期待できることが確認された。

3. ナノテク経皮エネルギー伝送システム

体内に埋め込まれる人工臓器では、エネルギーの供給が常に重要な問題になる。エネルギー供給用のチューブが皮膚を貫通する方式では慢性期に感染の発生の危惧が否定しきれない。

そこで経皮エネルギー伝送の方法論がいろいろな施設で試みられているが、電磁誘導の方式ではあまり高い伝送効率では追求しきれなかった。そこで東北大学では独自のナノテクノロジーによる電磁シールド技術を追求している(12, 13)。

ナノ粉体を集合させることによるフェライトファイバーによって磁気シールドを具現化した経皮エネルギー伝送システムを開発し、現在は慢性動物実験でその信頼性の検討を進めており、現在約3ヶ月の経過を経てオンゴーイングである。超長期に渡る安定性・信頼性が確認されつつある。

この経皮エネルギー伝送ユニットは、以下に述べる「ナノテク人工心筋」のような他の人工臓器にも有用である。

4 ナノテク人工心筋

本邦に否応なく到来する高齢化社会においては心不全などのハンディキャップを持つ高齢者の社会復帰も強く望まれることになる。現在は、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おり、欧米で開発されつつある人工心臓、補助人工心臓の実物を見れば、日本人の小柄なおばあさんに埋め込むことなどは全く考えられない大きさを持つバルキーなシステムであることは、日本人研究者の間では既に常識になっている。

心不全患者において、何をサポートするべきかについて、病態生理学的に根本から考察してみれば、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。

そこで、東北大学で進めている人工心筋プロジェクトでは、心室を外側から直接圧迫することにより心拍出を維持する全く新しい循環補助装置の開発を目的にしている(14, 15)。

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、ナノマイクロプロセッサを持つ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、超小型の人工心筋を開発し、心不全に苦しむ患者に、簡単にアプリケーションすること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。この人工心筋は、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この人工心筋だけでなく様々な人工臓器へ応用が可能であり、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になる。

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マイクロマシン化が可能なペルチェ運動素子(特願平11292727)及び、モータ駆動型も開発の視野に入れている。最終的には、人工心筋自体のナノマシン化も目標とする。

試作したシステムを用い、健康な50-70Kgの山羊を用いて実験を行った。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。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。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グラスファイバーバンドを用いたバンド固定方式などを検討した。エレクトロハイドロリック方式で駆動されるダイアフラムを心臓の左心室前面に装着し、グラスファイバー製のバンドで固定した。

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た。

開発されたナノテク人工心筋には、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。血栓が脳動脈へ飛ば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。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接触することはない。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。

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、人工心筋駆動制御入力システムの具現化が期待できることになる。

人工心筋の制御アルゴリズムとして、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。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。

エレクトロハイドロリックシステムを用いて慢性動物実験を行った結果、4頭の山羊に対して安定して人工心筋の装着が可能であった。装着後も血行動態は安定しており、人工心筋の駆動により血行動態の改善が観測された。近い将来統合システムの慢性動物実験に進み、臨床前試験へ進

みたい。

形状記憶合金アクチュエータにナノセンサ、ナノマイクロ制御チップなどの組み合わせにより、胸腔鏡手術が可能になるようなナノテクノロジーの集合でナノシステム型人工心筋を開発することも将来的な視野に入れており、更なるシステムの小型化を計って研究を進めている

5 ナノテク人工括約筋

これらのコンポーネント技術を応用して他の人工臓器も開発されている。

大腸癌の切除手術の後は、人工肛門が増設される患者が多い。これは大腸癌の発生頻度が直腸に近い部位に多いので、括約筋まで浸潤している場合が多く、癌細胞を残さないためには仕方がない面もある。しかしながら括約筋を切除されると、排便のコントロールが不可能となるので、腹壁に人工肛門が増設されて、排便が行われることになる。人工肛門には、括約筋が存在しないので、排便をコントロールすることは不可能である。従って現状では腹壁に袋を貼り付けて排便を受け止めることになる。袋が外れる場合も想定しなければならず、残念ながら患者様のQOLは制限される側面は否定しきれない。

そこで、東北大学では人工肛門の患者様の排便をコントロールするための人工括約筋を開発している。形状記憶合金を変形させることにより排便を制御するきわめて簡単化されたデバイスである。

エネルギーはナノ粉体により磁気シーリングを行った経皮エネルギー伝送システムを介して高効率に伝送され、無菌的に排便をコントロールできる。

必要があるときに患者様はトイレに向かい、必要な時間、経皮エネルギー伝送システムを使うことにより患者自身で排便をコントロールすることができるので、QOLの飛躍的上昇が期待できる。

現在既に試作品の慢性耐久性実験を動物実験で行っており、良好な成績を収めているので近い将来の臨床応用が期待される。

残念ながら日本ではこのような発明に対するベンチャーファンドの集積があまり期待できないが、海外のベンチャー企業からの問い合わせが重なっており、欧米での企業化が先んじる結果になるかもしれない。

謝辞

本研究の一部は、厚生労働省科学研究費萌芽的基礎研究事業、文部科学省科学研究費、成果活用宮城プラザ及び医薬品機構基礎研究事業のサポートによるものです。記して謝意を表します。

文 献

- (1) Kilts CD. Potential new drug delivery systems for antidepressants: an overview. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 18:31-3.
- (2) Antonietti M. Self-organization of functional polymers. *Nat Mater*. 2003 Jan;2(1):9-10.
- (3) Cao Y, Lam L. Projections for insulin treatment for diabetics. *Drugs Today (Barc)*. 2002 Jun;38(6):419-27.
- (4) Putman E. Entering the small, small world of nanotechnology. *Biomed Instrum Technol*. 2002 Nov-Dec;36(6):375-81.
- (5) Moldovan NI, Ferrari M. Prospects for microtechnology and nanotechnology in bioengineering of replacement microvessels. *Arch Pathol Lab Med*. 2002 Mar;126(3):320-4.
- (6) Prokop A. Bioartificial organs in the twenty-first century: nanobiological devices. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Nov;944:472-90.
- (7) Branicki FJ, Ogilvie AL, Willis MR, Atkinson M. Structural deterioration of prosthetic oesophageal tubes: an in vitro comparison of latex rubber and silicone rubber tubes. *Br J Surg*. 1981 Dec;68(12):861-4.
- (8) Buess G, Lorenz B, Eitenmuller J, Steinbrich W. Problems of dissolution after long-term placement of a Celestin oesophageal tube. *Endoscopy*. 1982 Sep;14(5):182-4.
- (9) dos Santos CM, da Cunha FL, Dymnikov VI. The application of shape memory actuators in anthropomorphic upper limb prostheses. *Artif Organs*. 2003 May;27(5):473-7.
- (10) Amae S, Wada M, Luo Y, Nakamura H, Yoshida S, Kamiyama T, Yambe T, Takagi T, Nitta S, Ohi R. Development of an implantable artificial anal sphincter by the use of the shape memory alloy. *ASAIO J*. 2001 Jul-Aug;47(4):346-50.
- (11) Hayashi K, Seki J, Nakamura T. Application of shape memory alloys to the actuator of the artificial heart. *Iyodenshi To Seitai Kogaku*. 1985 Feb;23(1):1-6. 1
- (12) Okamoto E, Inoue T, Watanabe K, Hashimoto T, Iwazawa E, Abe Y, Chinzei T, Isoyama T, Kobayashi S, Saito I, Sato F, Matsuki H, Imachi K, Mitamura Y. Development of an implantable high-energy and compact battery system for artificial heart. *Artif Organs*. 2003 Feb;27(2):184-8.
- (13) Yambe T, Hashimoto H, Kobayashi S, Sonobe T, Naganuma S, Nanka SS, Matsuki H, Yoshizawa M, Tabayashi K, Takayasu H, Takeda H, Nitta S. Development and evaluation of totally implantable ventricular assist system using a vibrating flow pump and transcutaneous energy transmission system with amorphous fibers. *Heart Vessels*. 1997;Suppl 12:41-3.
- (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) 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.

原稿受付日

平成 17 年 11 月 1 日

ARTIFICIAL INTERNAL ORGANS WITH NANOTECHNOLOGY

T.Yambe*, S.Kawano**, Y.Shiraishi*, K.Sekine*, Y.Abe*** and E.Okamoto*****

* Department of Medical Engineering and Cardiology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai 980-8575, Japan

*Center of Interdisciplinary Research, Tohoku University, Sendai 980-8578, Japan

**Graduate School of Engineering, the University of Tokyo, Tokyo013-0033, Japan

*** Faculty of Engineering, Hokkaido Tokai University, Sapporo, Japan

E-Mail Address: yambe@idac.tohoku.ac.jp

Abstract: Of course, the space in the human body was limited, so, micro machining technology and the nano technology are the important tools for the development of the internal artificial organs. Surface finishing technology, various kinds of nano sensing devices, nano actuator, and transcutaneous energy transmission system with nano technology are the common useful technology for the development of the various kinds of artificial implantable organs. By the use of these common technologies, circulatory assist systems, artificial esophagus, artificial sphincter, drinking stent and epilepsy control machine are now under development. In this paper, various kinds of artificial internal organs by the use of the nano technology are introduced and discussed..

Introduction

Minutalization is an important problem for the implantable artificial organs. From this stand point of view, the nanotechnology and micro machining technology are the key technology (1-6). For example, surface finishing with nano level structure is an important technology when we consider the bioavailability or durability of the implantable artificial organs or the anti-thrombus for the circulatory assistance. And various components using nano technology are useful for various types of artificial implantable organs. This paper outlines the various kinds of artificial implantable organ developments with nano technology.

Nano level DNA coating

Biocompatibility is an important issue for the development of the artificial internal organs (4). If the anti-thrombogenicity of an internal surface of the artificial heart shows satisfactory value, biocompatibility of the outer case is also an important factor. If the bio compatibility of the outer case is not satisfactory, infection may occur easily, and infection may induce the thrombus formation in the internal surface of the artificial heart. So, prognosis of the patients was limited by the bio compatibility.

Various materials were used in the history of the development of the artificial internal organs. Recently,

nano level DNA coating with self organization strategy was developed. DNA is, of course, bio compatible material with fractal nano level structure (7, 8).

Surface finishing of the artificial internal organs is important key technology in the development. From that stand point of view, the Nano level surface finishing technology will become more and more important key technology in future in the development of the every kinds of artificial internal organs.

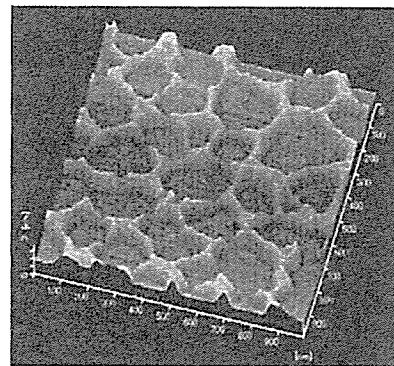


Fig.1 Nano level DNA coating

Implantable Artificial Organs for circulation

A small artificial heart is desirable for the Japanese people. For the development of light and small system, various kinds of nanotechnology are, of course, useful. Nano coating technology, various kinds of nano sensing device, nano actuator, transcutaneous energy transmission system with the nanotechnology, and control units with nano level structure were useful for development of artificial organs for cardiovascular system.

From a miniaturization viewpoint, we have attempted three approaches. One is the miniaturization of the ventricle and the other is the application of an axial flow, and final approach is the development of an artificial myocardium.

If the ventricle is miniaturized, the miniaturization of a system becomes possible. We solved this problem by increasing the frequency. This is the **Vibrating flow pump (VFP)** for small Japanese adult patients. VFP operates at a frequency that is ten times or more than that of the heart. Therefore, the ventricle becomes

1/10th or less than that of the human heart. The present animal experiment has been successful, and a chronic durability examination is planned. This new pump has an interesting feature. If the frequency is changed, circulation to the internal organs becomes controllable. As a new artificial heart that prevents multiple organ failure (MOF), greater possibilities are expected. We are now planning the nano level coating of VFP for the improvements of biocompatibility.

Recently, various types of rotary pumps were developed in all over the world. Micromed, Jarvik2000, INCOR, and HeartMate2 have been successfully implanted into patients. Various clinical researches have been conducted, and the successful ones are being separated from the failures.

In Japan, magnetic fluid was applied for the development of the axial flow pump. The applications of this system are expected to enable simplification and miniaturization. This axial flow pump is the only one of its kind that has been developed in Japan. The new axial flow pump had developed by the application of a magnetic fluid with cooperation with Keio University and Hokkaido University. Nano level fluid dynamics had been calculated for the improvement of the durability and anti thrombus formation. An animal experiment revealed that these systems were useful as an assisted circulation.

Myocardial contraction is one of the most important factors taken into account in the treatment of patients with congestive heart failure. We invented artificial myocardium and are currently conducting animal experiments. The human heart is composed of cardiac muscle. A ventricle composed of cardiac muscle causes ventricle movement. However, an actuator is indispensable to cause movement of an artificial ventricle. A motor with more efficiency than the human heart is yet to be developed. Therefore, the miniaturization of an artificial heart is difficult.

We implemented the " **Artificial Myocardium**" project as an artificial organ of the future. The development of an artificial myocardium by regenerative medicine is being conducted all over the world, as was broadcasted in the news. The cardiac muscle cell is cultivated by the embryonic stem cell, etc. in cooperation with various institutions. However, the artificial myocardium of a cell culture has a major disadvantage. Nutrition has to be provided to a cell through blood. In order to provide nutrition to these cardiac muscle cells, a huge nutrition blood vessel is required. It is impossible to precisely reconstruct the coronary arteries in 3D. The cultivated cardiac muscle is employed in the animal experiment using very small animals. However, considering a 1 cm human cardiac muscle, it is very difficult to cultivate a cardiac muscle.

From that point of view, Tohoku University had developed artificial myocardium by the use of shape memory alloy actuator. Furthermore, we devised a completely new methodology, which applies nanotechnology. We controlled the molecular crystal arrangement of a shape memory alloy using nanotechnology. We succeeded in development of a

50-micron shape memory alloy actuator. The hysteresis of a shape memory alloy decreased sharply with the use of nanotechnology crystal arrangement. The reduction in a hysteresis means improvement in durability and in the increase of the contraction distance.

Blood is required for a culture cell. Heating cooling is required for a shape memory alloy. The possibilities of two methodology are asked. In the future, a SMA actuator will push the heart. At a present stage, an actuator is scheduled to be separated. It is placed between ribs. The system consists of an hydraulic pressure diaphragm, an actuator between ribs, a transcutaneous energy transmission unit, etc.

Sensing device is now under development by the use of Nano technology. When it will be embodied, artificial myocardium will work when it will be needed.

The cardiac-support effect was examined by the animal experiment. Since the cardiac-support effect showed favorable results, the chronic animal experiment is currently being continued.

Total artificial heart development was also challenged in Tohoku University. Experiments reveal that the total artificial heart makes for a highly durable system.

Furthermore, the **Undulation pump total artificial heart** project was started in cooperation with the University of Tokyo, Hokkaido University, Waseda University, Kyushu University and Hokkaido Tokai University. National big project of an artificial heart is now under going. Thus, Tohoku University is continuing the development of various types of artificial hearts.

Artificial sphincter project

Tohoku University invented the **artificial sphincter** muscle as a completely implantable artificial organ. Several patients must have STOMA following an operation of cancer of the Colon. An ostomy patient cannot control defecation .

The artificial sphincter that we invented makes it possible for a patient to control defecation. Therefore, we used the shape memory alloy. Two boards of a shape memory alloy were combined. A cushion was placed on the internal surface of a board to prevent tissue injury. Energy was transmitted by the transcutaneous energy transmission system (TETS).

When a patient goes to a toilet, a patient brings TETS. TETS will be used, if a patient goes to a toilet and prepares. An artificial sphincter muscle opens and enables a patient to defecate.

A patient can control defecation if this system is used. Thus, a patient's quality of life (QOL) will be improved greatly. We wish to supply to a medical market soon.

Artificial esophagus project

Surgery of the esophagus cancer is difficult and invasive operation .

An **artificial esophagus** that enables the swallowing of food was recently invented as a completely