

トピックス

ステントグラフト内挿術での応用を目指した生体組織
 —高分子材料接着装置の開発

Development of biological tissue-polymer binding device for stent-grafting

木村 剛, 柴 久美子, 加藤 綾子,
 樋上 哲哉, 増澤 徹, 岸田 晶夫

Tsuyoshi KIMURA, Kumiko SHIBA, Ayako KATO,
 Tetsuya HIGAMI, Touru MASUZAWA, Akio KISHIDA

Abstract

Stent-graft is a tubular metal web (stent) covered by a woven polyester tube (graft), and is placed inside of a diseased (aneurysmal) vessel. Recently, this endovascular stent-grafting is one of important techniques to treat abdominal aortic aneurysms. However, an endoleakage, which is blood flow into the aneurysm, is a major complication after the endovascular treatment abdominal aortic aneurysm. Therefore, in the present work, we developed a novel pressure-vibration device, which is optimized for bonding tissue and polymer, for effective steady stent-grafting. This device consists of the hand-piece including the nano vibration generator and the nano vibration controller, called as Mono-vibration adhesion device. Also, Harmonic Scalpel was used as an ultrasonically activated scalpel. As a living tissue sample, porcine aorta, peritoneum, and pericardial sac were used. As a polymer film, cellophane, vinylon, polyurethane, dacron, polyester, the silicone rubber, polyvinyl chloride, and polyethylene were used. Tissue-polymer adhesion test was performed as the following procedure. The living tissue and the polymer film were piled up, and it placed with the blade. The tissue-polymer adhesion was examined under various vibration conditions (output, holding-time, and frequency). Also, the tissue damage of the joining surface was observed by hematoxylin-eosin staining. Several kinds of polymer film were able to be bonded to the biological tissue using both Harmonic Scalpel and Nano vibration adhesion device. Cellophane, vinylon, polyester, and polyurethane were able to be bonded to aorta, peritoneum, and some part of them were bonded to pericardial sac. On the other hand, bonding was not admitted regardless of the output or the frequency on dacron, silicone rubber, polyvinyl chloride, and polyethylene. Histological evaluation was performed for each polymer-tissue adhesion. Because of heating during adhesion test, nuclear deformation and vacuolation were observed in the bonding surface. These findings were more evident in adhesion of Harmonic Scalpel, probably because of its high generating power. Compared with this, in the adhesion of Nano vibration adhesion device, continuity of the vessel wall structure was relatively preserved. Therefore, in the tissue invading aspect, Nano vibration adhesion device has efficacy as safer polymer-tissue adhesion method.

Key Words : stent-graft, tissue-polymer adhesion, ultrasonic, nano-vibration

1. はじめに

我が国における三大死因である悪性新生物、心疾患、脳血管疾患の占める割合は、それぞれ30.1%、16.0%、

12.3% (平成17年 人口動態統計) であるが、循環器系疾患全体の患者数は悪性新生物の4倍であり、国内では約100万人が罹患し、年に7万人以上が亡くなっている。今後、生活習慣、高齢化等を考慮すると、循環器系疾患の患者数は増加すると考えられる。循環器系疾患に対する医療技術の一つとして、ステントおよびステントグラフト (図1) が注目されている。ステント法とは、動脈にカテーテルを挿入し、金属製のステントあるいはステ

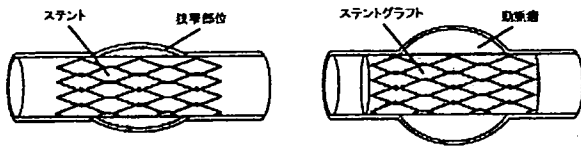


図1 ステント法 (ステントとステントグラフト)

ントに人工血管 (ダクロン) を被せたステントグラフトを狭窄部位あるいは動脈瘤の部位に送達, 留置させる。それぞれ, 狭窄部位での血流の確保, 大動脈瘤内への圧力抑制による動脈瘤の破裂防止が可能となる。ステント法は, 従来手術方法と比べて低侵襲であるため, 高齢者や合併症を持つ人に対して, より安全に行うことができ, 出血量の軽減, 手術時間, 入院期間の短縮をはかることが可能である。しかしながら, ステント法は縫合を行っていないためステント (ステントグラフト) と動脈との接着が不完全であり, ステント位置のズレあるいは動脈瘤内への血液の漏れ (エンドリーク) が再発してしまう恐れがある。術後エンドリーク率は腹部大動脈瘤では5%, 胸部大動脈瘤では25%とされている。このような状況において, 大動脈へ良好に密着し, 動脈瘤内への血液漏れの再発防止をすることができれば, 動脈瘤手術において大きく貢献できると考えられる。

最近, 冠動脈バイパス手術において, グラフト血管である内胸動脈 (Internal thoracic artery:ITA) を簡便かつ安全に採取する法として, 超音波メスを用いた ultrasonic complete skeletonization (UCS)法がある¹⁾。超音波メスは, 超音波振動によって生じる摩擦熱を使って組織を凝固切開する方法であり, メス, 電気メスなどと異なり切断面を緩やかに切開することができる。機序として, 発生する摩擦熱 (約80℃) によりタンパク質が融解・凝固すると考えられており, 従来の熱を利用した切離器具などに比べ早期の創傷治癒が期待できる。我々はこの点にヒントを得て, 生体組織間あるいは生体組織と人工材料の接着を低エネルギーにて行う接着技術の開発を行った。具体的には, ナノ振動, 熱および圧着強度のバランスによって, 組織中の結合性タンパク質が構造変性し, これによって生体組織どうしあるいは生体組織と人工材料の接着を可能にする技術である。本研究では, ステントグラフト内挿術への応用を目指し, 低エネルギー接着技術を用いた, 生体組織と人工材料との接着について検討した。

2. 実験方法

ナノ振動接着装置の構成を図2(A)に示す。本装置は, ナノ振動発生器を含むハンドピース (図2(B)), ナノ振動制御装置 (図2(C)), レーザー発生装置 (図2(D)) から構成される。ナノ振動周波数は0~30kHz, レーザー出力範囲は0~3.0Wのスペックを有する。市販の超音波メス装置としては, Harmonic Scalpel II (ETHICON ENDO-SURGERY a/Johnson & Johnson company,) を用いた。振動周波数55.5kHz, 電力出力LV1~5, 振幅が50

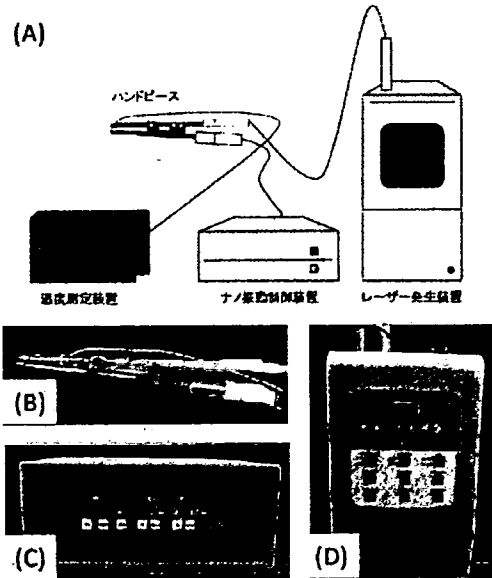


図2 ナノ振動接着装置(A)装置構成, (B)ハンドピース, (C)ナノ振動制御装置, (D)レーザー発生装置

~100 μ mの仕様である。ハンドピースとしては, ハンドグリップのLaparoSonic Coagulating Shears (LCS)型を使用した。生体試料としては, 食用ブタの大動脈, 心膜, 腹膜を用いた。それぞれの組織をトリミングし, 約15×15mmの組織片に調製した。高分子材料としては, セロファン, ビニロン, ポリウレタン, ダクロン, ポリエステル, シリコーンゴム, ポリ塩化ビニル, ポリエチレンなどの高分子フィルムを用いた。それぞれのフィルムの厚さは0.1~0.5mmであった。生体試料と高分子フィルムを各装置のブレードで挟み, 様々な振動条件 (出力, 周波数, 把持時間) にて接着を行った。ここでは, 超音波メスではブレードの振動面を材料側に, ナノ振動接着装置ではレーザー発生装置が接続する面をフィルム側とした。

3. 結果と考察

ナノ振動接着装置および超音波メスを用いて生体組織と接着可能な高分子材料の探索を行った (表1)。セロファン, ビニロン, ポリエステル, ポリウレタンでは両装置において生体組織との接着が認められた。一部, 出力の低いナノ振動接着装置では, 超音波メスで接着したフィルムであっても接着されない場合があった。一方, ポリ塩化ビニル, ダクロン, シリコーンゴムでは接着が認められなかった。ポリエチレンの場合は, 接着されず融解された。接着の認められたフィルムについて, 接着後のマクロ観察を行った。ナノ振動接着装置では超音波メスよりも少ない組織損傷で接着させることができた (図3)。

ナノ振動接着装置で接着した高分子フィルムを用いて接着温度の検討を行った。大動脈, 腹膜と高分子材料の接着温度をそれぞれ接着装置先端に搭載した温度センサーにより検出した。接着温度はフィルムにより異なり,

表1 ポリマーフィルムと生体組織の接着

Polymer film	Harmonic Scalpel B			Nano Vibration Device		
	vessel	ab.m*	c.m**	vessel	ab.m*	c.m**
Cellophane	+	+	-	+	+	-
Vinylon	+	+	+	+	+	+
Polyester	+	+	+	+	+	-
Polyurethane	+	+	+	+	+	-
Polyvinyl chloride	-	-	-	-	-	-
Polyethylene	-	-	-	-	-	-
Polyethylene terephthalate	-	-	-	-	-	-
Silicone rubber	-	-	-	-	-	-

- : failed adhesion + : successful adhesion
*ab.m: abdominal membrane **c.m: cardiac membrane

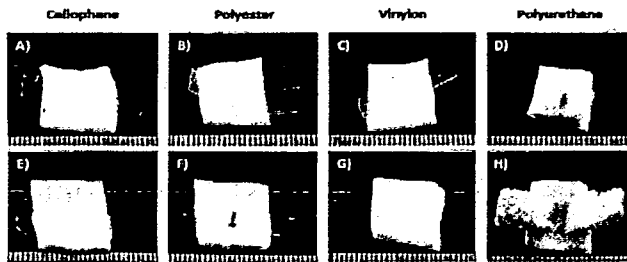


図3 ポリマーフィルムと生体組織（血管）の接着（A-D：ナノ振動接着装置、E-H：ハーモニックスカルペル）

大動脈、腹膜での接着では、ビニロン<セロファン<ポリエステル<ポリウレタンの順に高くなった。接着温度は各高分子材料の融点の影響すると推察される。そこで、超音波メスで行った生体組織-高分子材料の接着実験における出力および把持時間の影響を検討した。出力レベルの増加および把持時間の増加に伴う接着の向上が期待できる。超音波メスでは出力レベルが高くなるほど、把持時間が長くなるほど接着が容易となった。出力が高くなるほどブレードの到達温度が上昇し、上記で検討した接着温度に至ったためと考えられる。また、大動脈よりも膜厚の薄い腹膜において、低い出力、短い把持時間での接着が認められた。膜厚が薄いほど、熱エネルギーの到達速度が速く、速やかに組織温度が上昇し、早期に接着温度に到達したためと考えられる。セロファン以外の高分子材料でも同様のことが言える。

さらに、出力、把持時間、周波数の影響についてナノ振動接着装置にて詳細に検討した。ナノ振動接着装置では振動周波数が0~30kHzに調節できるため、振動の影響を詳細に検討できる。大動脈、腹膜と高分子材料の接着結果を表2に示す。セロファンにおいては良好な接着が認められ、一部では、周波数が0の加熱のみの場合でも接着が示された。ポリエステルの場合、接着温度が高いため、ナノ振動接着装置の最大出力である3.0Wの場合のみ接着が認められた。このとき、大動脈、腹膜ともに周波数が高いほど接着が容易となった。加熱だけでなく振動が接着に影響したことを示す。同様に、ポリウレタンも接着温度が高いため、ナノ振動接着装置の最大出力である3.0Wの場合のみ接着が認められた。ここでも周波数が高い場合に接着が容易であり、生体組織と高分子材料の接着に振動が強く影響を及ぼすことが示めされた。

以上の結果から、超音波メスおよびナノ振動接着装置

表2 生体組織-高分子フィルムの接着における振動の影響

Polymer	Power (W)	Frequency (kHz)	Time (second)			
			20	30	40	60
Cellophane	2.0	3	-	-	-	-
	3.0	0	-	+	+	++
	3.0	3	-	+	+	+
Polyester	3.0	12	-	+	+	+
	2.6	12	-	-	-	-
	3.0	0	-	-	-	-
Polyurethane	3.0	1	-	-	-	+
	3.0	6	-	-	-	+
	3.0	12	-	-	-	++

- : failed adhesion + : successful adhesion ++ : successful adhesion (tissue burned)

による生体組織-高分子材料の接着実験により、接着が起りやすい以下の条件が明らかとなった。

- 1) ナノ振動接着装置および超音波メスにて、生体組織-高分子材料の接着を行うことが可能であり、ナノ振動接着装置にて低侵襲での接着が可能である。
- 2) 生体組織-高分子材料の接着には、高分子材料の性質が影響する。
- 3) 生体組織の膜厚は薄い方が接着しやすい。
- 4) 熱のみでも接着は可能であるが、振動を与えることで接着が容易になる。

1) の装置の違いについては、超音波メスでは高レベル、短時間の超音波振動により、産生される熱エネルギーが拡散しにくく、効率的な高分子溶解がなされていると考えられる。一方、ナノ振動接着装置では、低出力、長時間の振動では、産生される熱エネルギーが拡散し、高分子の溶解効率が低くなるが、組織侵襲は少なく接着させることができたと考えられる。

2) については、超音波振動にて産生される熱エネルギーにより高分子が融解し高分子同士の絡み合いが起り、その後、温度の低下により固化し、接着されたと考えられる。このことから、接着温度としては高分子材料の融点以上である必要があり、用いる高分子材料により接着条件が異なると考えられる。

3) については、生体組織およびフィルムの膜厚が接着に影響することが、生体組織の種類を変えることで検討できた。生体組織と接着可能な高分子材料についてはその材料の種類に関わらず、大動脈よりも膜厚の薄い腹膜において接着が容易だった。これについては、熱の伝達効率が関係していると考えられる。

4) については、ナノ振動接着装置では、ナノ振動により細胞蛋白の水素結合が破壊され、コアギュラムと呼ばれる粘性変性蛋白を生じること、レーザー発生装置により刃先が熱せられることにより蛋白質の熱変性を生じさせ、これによって蛋白の熱変性癒合が生じると考える。熱のみでも細胞蛋白の水素結合の破壊は起こるだろうが、ナノ振動を加えることでより効率的に水素結合の破壊が起り、生体組織-高分子材料間の接着が容易になると推察される。

4. 謝辞

本研究の一部は、厚生労働省科学研究補助金および戦略的創造研究推進事業 (CREST) の補助を受けて行われた。

5. 参考論文

- 1) 樋上哲哉, 超音波メスによる新しい内胸動脈採取法, 金芳堂, 2004

(42) Cell Culture on Nano-Vibrating Surface for Controlling Cell Function

Ito Y., Kimura T., Higami T., Fujisato T., Kato A., Masuzawa T., Kishida A.

Tokyo Medical and Dental University, Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo, Japan
Sapporo Medical University, Sapporo, Japan
Osaka Institute of Technology, Osaka, Japan
Ibaraki University, Ibaraki, Japan

Introduction: Handling cell function is one of important factors for preparing functional cell groups. Recently, physical stress, such as hydrostatic pressure and shear stress, has been studied for controlling cell function. These systems are inspired by physiological stress. To examine the influence of non-physiological stress on cell function, we developed nano-vibration system. In this study, we report the effect of nano-vibration stimuli on cell function—cell adhesion, proliferation and differentiation.

Methods: To investigate the influence of nano-vibration on cell adhesion and proliferation, L929 cell and MEF were used as typical cells. In the differentiation experiment, PC12 cell was used. All cells were vibrated at 10 kHz for 1 hour everyday for 4 days. Then, the alternation was studied by counting cell number, observation of cell shapes and gene expression analysis using real-time RT-PCR.

Results: In L929 cell, there was no effect of nano-vibration on adhesion and proliferation. On the other hand, MEF cell showed drastic

change in adhesion and proliferation by nano-vibration. PC12 cell was hardly differentiated without nerve growth factor (NGF) addition, irrespective of nano-vibration. On the other hand, with NGF, the cell differentiation was promoted by nano-vibration in early culture period. However, the level of integrin and neuritin gene expression was not different in both nano-vibration and static culture.

Conclusion: We found that nano-vibration was effective on cell adhesion, proliferation and differentiation. These findings may lead to novel cell function controlling systems for stem and progenitor cells.

Polymer-biological tissue adhesion using novel pressure-vibration system

T. Kimura¹⁾, K. Shiba¹⁾, K. Yamamoto¹⁾, A. Kato²⁾, T. Masuzawa²⁾, T. Higami³⁾, A. Kishida¹⁾,

¹⁾ Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University, 2-3-10 Kanda-surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan, ²⁾ Ibaraki University, Ibaraki, Japan, ³⁾ Sapporo Medical University, Hokkaido, Japan

Introduction

In surgical operation, tissue bonding using suture and tissue adhesive agents is one of basic techniques. Although the sutured tissues are strongly joined, the accomplished skill is demanded from surgeon when small tissues are joined. On the other hand, tissue adhesive agents are easily handled, whereas the low bonding strength to tissue and low biocompatibility are essential problems. Therefore, it is necessary to develop simple and safe method for tissue bonding. Recently, it was reported that the ultrasonic scalpel could coagulate and incise vascular branches owing to mechanical vibrations, in which heat was generated at 80 degrees and vascular proteins, such as collagen and elastin, were coagulated. The damage and inflammatory reaction was relatively low at the coagulated and incised tissue.

In the present study, we focused on the coagulation of tissue using ultrasonic scalpel and investigated that the bonding of tissue-tissue and tissue-polymer using ultrasonic scalpel. Also, we developed a novel pressure-vibration device, which is optimized for bonding tissue and polymer without incision.

Materials and Methods

We used two devices for tissue-polymer adhesion. Harmonic Scalpel (ETHICON ENDO-SURGERY a Johnson & Johnson company,) was used as an ultrasonically activated scalpel. The Laparo Sonic Coagulating Shears (LCS) type of the hand grip was used. Also, we developed new device for tissue-polymer adhesion. We named this new device "Nano vibration adhesion device". This device consists of the handpiece including the nano vibration generator and the nano vibration controller. For living tissue sample, porcine aorta, peritoneum, and pericardial sac were used. Each tissue was trimmed, and made it for the sample piece of 15 \times 15mm. For a polymer material, polymer films such as cellophane, vinylon, polyurethane, dacron, polyester, the silicone rubber, polyvinyl chloride, and polyethylene were used. The thickness of the films was 0.1-0.5mm.

Adhesion test was performed as the following procedure. The living tissue and the polymer film were piled up, and it placed with the blade. The blade tried respectively where heat was generated to the polymer film. Then, the vibration condition (output, holding, time, and frequency) of the device was made various respectively and bonding was examined. Also, the tissue damage of the joining surface was observed by Hematoxyrin-eosin staining.

Results and Discussion

Several kinds of polymer film were able to be bonded to the biological tissue using both Harmonic Scalpel and Nano vibration adhesion device. Cellophane, vinylon, polyester, and polyurethane were able to be bonded to aorta, peritoneum, and some part of them were bonded to pericardial sac. On the other hand, bonding was not admitted regardless of the output or the frequency on dacron, silicone rubber, polyvinyl chloride, and polyethylene. Histological evaluation was performed for each polymer-tissue adhesion. Because of heating during adhesion test, nuclear deformation and vacuolation were observed in the bonding surface. These findings were more evident in adhesion of Harmonic Scalpel, probably because of its high generating power. Compared with this, in the adhesion of Nano vibration adhesion device, continuity of the vessel wall structure was relatively preserved. Therefore, in the tissue invading aspect, Nano vibration adhesion device has efficacy as safer polymer-tissue adhesion method.

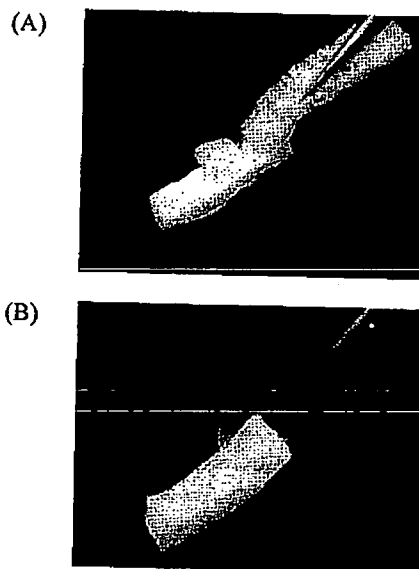


Figure.1 Polymer-tissue welding using Harmonic Scalpel (A) polyurethane - aorta welding (B) vinylon - aorta welding

Conclusions

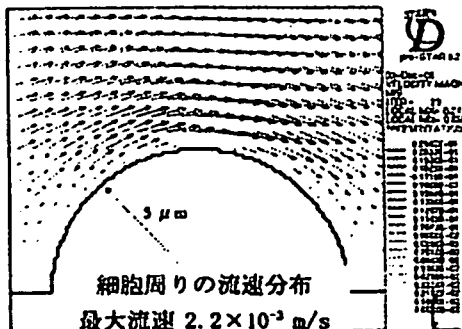
We have successfully developed the nano vibration adhesion device for polymer-biological tissue welding. This device is expected to be an useful technology for the fixable stent or closure of biological tissue.

PS1-3-10

ナノ振動負荷時の細胞周りの剪断応力解析

橋本 健児, 増澤 徹*, 木村孝之*, 加藤 綾子**, 岸田 晶夫***, 木村 剛***
 (茨城大学大学院, *茨城大学, **医療機器センター, ***東京医科歯科大学)

我々は、今までの研究で、ナノメートル単位の振動が細胞機能の活性化に影響を与える事を確認してきた。本研究では、ナノ振動による細胞機能活性化のメカニズムを解明する事を目的としている。ナノ振動を与えた場合、細胞が剪断応力を受ける事により、細胞機能を活性化させていると推測した。そこで、有限体積法を用いた2次元定常流体解析を行い、ナノ振動負荷時の細胞周りの剪断応力について解析した。その結果(図)、振動周波数1kHz、振動振幅200nm、細胞上部において最大剪断応力は5Paであり、これは動脈の内壁面に働く剪断応力の2倍以上である事が分かった。あわせて、振動の現象をより正確に解析するために、2次元非定常流体解析を行っているの、その結果も報告する。

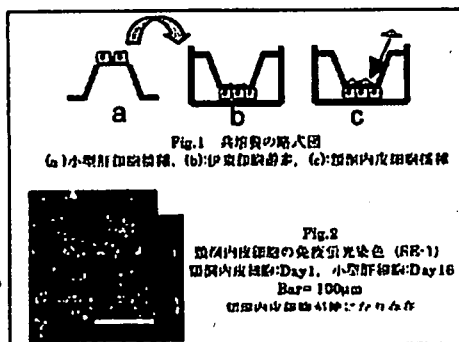


PS1-3-11

類洞内皮細胞と小型肝細胞を用いた共培養モデルの評価

浅見 裕之(慶大) 須藤 亮(慶大) 池田 満里子(慶大)
 三高 俊広(札幌医科大) 谷下 一夫(慶大)

肝臓の複雑な構造は異なる細胞同士の相互作用により成立する。また肝組織は層状の細胞構造を示し、肝組織を再構築する為には多層細胞培養システムが望まれる。本実験では肝細胞の前駆細胞である小型肝細胞と類洞内皮細胞をラットより分離し、共培養モデルを構築した。このモデルは多孔性膜の cell culture insert を用い、膜の裏側に小型肝細胞を播種し、2週間から3週間培養した後、表側に類洞内皮細胞を播種した(Fig1)。その結果、小型肝細胞を2週間以上培養すると伊東細胞が孔を通り、膜の表側に遊走した。伊東細胞が存在する表側に類洞内皮細胞を播種するので三次元的な両者の直接コンタクトするモデルとなった。本研究では in vivo の Disse 腔を模倣した有機的な細胞の相互作用を持つ培養モデルを構築できた。



PS1-3-12

組織イメージングによる肥満脂肪組織リモデリングの可視化

西村 智, 長崎 実佳, 永井 良三, 杉浦 清了(東京大学循環器内科・新領域)

肥満を基礎とするメタボリックシンドロームの病態解明を目指し、共焦点レーザー顕微鏡を用いた組織イメージング手法を中心に、肥満における脂肪組織の変化とその分子機構を検討した。本手法では、脂肪細胞・血管・間質・核の三次元的な位置関係が明瞭に描出されるのみならず、固定組織を用いた免疫組織化学による多重染色と組み合わせ、脂肪組織中の様々な細胞集団の性質が明らかにされ、さらに in vivo での観察により生体内での組織血流等の評価が可能となった。肥満動物モデルを用いた検討では、脂肪細胞のみならずマクロファージ・血管を含んだ組織リモデリングが生じており、サイトカインの相互作用の元に血管新生・脂肪細胞分化が空間的に共存して肥満脂肪組織で生じていることが明らかとなった。



PS2-11-8

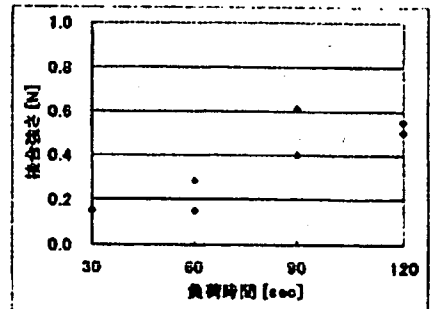
複数低エネルギーの複合化による新しい生体接合技術の開発

濱口崇志, 増澤徹, 加藤綾子*, 尾関和秀, 木村孝之

岸田晶夫**, 木村剛**, 樋上哲哉***, 佐藤裕一郎****, 山本芳郎****

(茨城大学, *医療機器センター, **東京医科歯科大学, ***札幌医科大学, ****ミワテック)

近年, 超音波メス, 電気メス等の高エネルギーを用いた組織接合が試みられているが, 生体組織の損傷が問題となっている。そこで, 本研究では, 低エネルギーの振動, 熱, 圧力を複合させて生体組織に与えることで, 低損傷で接合する新しい技術を提案する。基礎的研究として, 振動周波数 12[kHz], 接合力 5[N], 温度 50~110[°C]を豚血管片に与える接合実験を行い, 引張試験によりその接合強度を評価した。その結果, 本方式で最大 1[N]の接合強さを有した接合が可能であることと, 負荷時間により接合強さを制御可能であることを確認した。さらに, 今回, 複合エネルギー利用の接合デバイスも製作中なのであわせて報告する。



206 循環系シミュレータの開発と磁気浮上型人工心臓の評価

A circulatory system simulator and evaluation of magnetically suspended artificial hearts

○黒須 寛秋(茨城大学大学院)

正 増澤 徹(茨城大学工学部)

石塚 健太郎(茨城大学大学院)

Daniel L. Timms(プリンスチャールズ病院)

Hiroaki KUROSU, Ibaraki University, 4-12-1 Nakanarusawa, Hitachi, Ibaraki

Toru MASUZAWA, Ibaraki University

Kentaro ISITUKA, Ibaraki University

Daniel TIMMS, The Prince Charles Hospital, Australia

We have developed a circulatory system simulator which reproduces hemodynamics, which means change of pressure and flow rate, to evaluate a circulatory therapeutic device such as magnetically suspended artificial hearts. The simulator consists of eight chambers, an air compressor, two pinch valves and four check valves. The circulatory system simulator simulates the hemodynamics of a patient with left heart failure by changing several parameters. Left ventricular assist circulation is performed using the simulator and a radial type magnetically suspended pump developed in our laboratory. Developed simulator reproduced hemodynamics suitably. Stable range of the magnetically suspended pump and its sufficient ventricular assist performance was confirmed.

Key Words: Circulatory system simulator, Magnetically suspended pump, Artificial heart

1. はじめに

体内の血流は拍動流であり、補助人工心臓などの循環系デバイスの開発において、その性能を拍動流下で評価する必要がある。動物を用いた in vivo 試験は高価であるという短所があり、それに代わる in vitro 試験が求められる。そこで、本研究では人間の体内における循環動態(圧力・流量の拍動流特性)を良く模擬できる、循環系シミュレータを開発し、拍動流下における磁気浮上型人工心臓のポンプ性能を評価した。

2. 方法

2.1 循環系シミュレータ Fig.1 に開発した循環系シミュレータの概略図を示す。シミュレータは、8つのチャンパーと空気駆動装置、ピンチバルブおよび逆止弁で構成されている。循環系の模擬の主要なポイントは、「心室の拍動」、「血管の抵抗と減衰係数」、「血液拍出量の調節機能」の3つである。そこで、本シミュレータにおいて、「心室の拍動」の模擬には、空気室と水室をダイヤフラムで仕切った心室チャンパーと、空気駆動装置を用いた。収縮期には空気室に陽圧をかけ、拡張期には大気開放することで、水室内の流体を拍出する。「血管の抵抗と減衰係数」の模擬には、コンピュータ制御可能なピンチバルブと密閉されたチャンパーを用いた。ピンチバルブでチューブの管路抵抗を変化させることで血管の抵抗を模擬した。また、流体がチャンパー内に流入することで変化する空気容量で血管の減衰係数を模擬した。「血液拍出量の調節機能」は、大気開放の心房チャンパーと心室チャンパーの間に水位差をつくり、拡張期にはその水位差(圧力差)で心房から心室へ自然に流体が流れ込み、一回拍出量が心房圧で変化するスターリングの法則を再現することで模擬した。

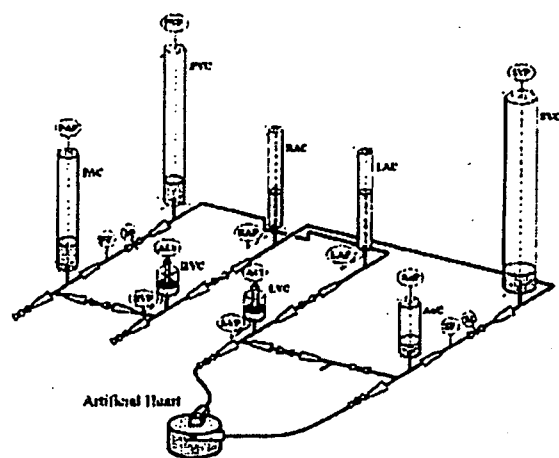


Fig.1 A circulatory system simulator

2.2 ラジアル型磁気浮上遠心ポンプ Fig.2 に今回評価対象とした、ラジアル型磁気浮上遠心ポンプの概略図を示す。本ポンプは本研究室で開発された。ステータの外周にインペラと一体化したロータを配置したアウトロータ型の構造をとっている。12 突極ステータに 3 相 4 極の回転制御用と 2 相 6 極の浮上制御用の 2 種類のコイルを配置している。これにより、回転制御と浮上制御を独立に実現するセルフベアリングモータを構成している。ロータはステータの浮上用コイルにより径方向に動的に支持されている。また、ロータを薄型にすることで軸方向の変位と傾きを受動安定性で静的に支持し、制御系の簡略化を図っている。本ポンプの直径は 78.5 mm、高さは 41.5 mm であり、十分に体内埋め込める大きさである。また、最大揚程は 249 mmHg、最大流量は 14.7 L/min であり、補助人工心臓として十分応用可能である。

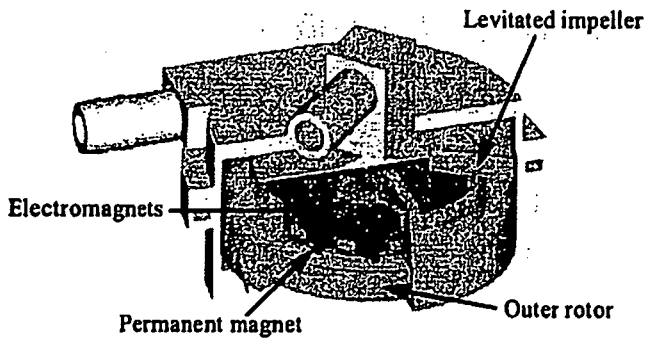


Fig.2 Magnetically suspended centrifugal pump

2.3 実験 開発した循環系シミュレータの設定パラメータを変更し、Table 1 に示す健常者および左心室不全患者の循環動態を目標値⁽¹⁾として模擬し、その性能を評価した。また、左心室不全患者の循環動態を模擬したシミュレータに、ラジアル型磁気浮上遠心ポンプを取り付け、左心室補助シミュレーションを行った。

Table 1 Hemodynamics

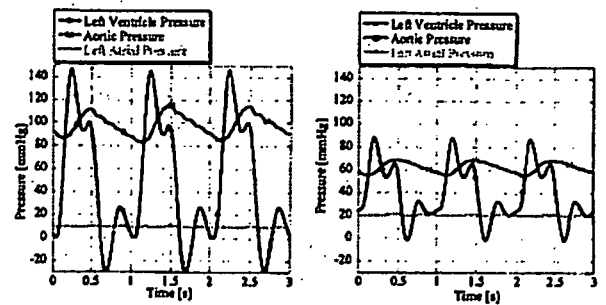
	Normal rest	Left heart failure
Heart rate [bpm]	60	60
LVP [mmHg]	0~120	15~80
AoP [mmHg]	80~120	50~70
LAP [mmHg]	8~10	18~22
Perfusion rate [L/min]	5	2~3

LVP, left ventricle pressure; AoP, aortic pressure;
LAP, left atrial pressure;

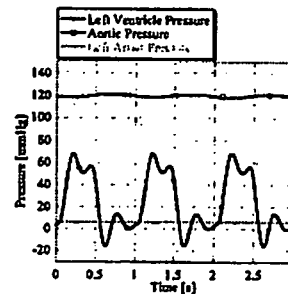
3. 結果および考察

健常者および左心室不全患者模擬時における循環系シミュレータの体循環圧の変化を Fig.3 (a), (b) にそれぞれ示す。健常者では心室圧約 28~147 mmHg、動脈圧約 83~117 mmHg、心房圧約 9~11 mmHg、還流量約 4.8 L/min、左心室不全患者では心室圧約 2~88 mmHg、動脈圧約 55~69 mmHg、心房圧約 20~21 mmHg、還流量約 3.0 L/min となり、両者の循環動態をほぼ模擬できた。心室圧の過渡応答的な変化および健常者模擬時の動脈圧にみられる小さな波の原因は、金属製の逆止弁が閉まる時に発生する水撃によるものと考えられる。本点は逆止弁をゼリーフィッシュ弁等に変更することにより、回避可能と考える。今回本シミュレータを人工心臓の評価に用いたが、動脈瘤治療に使われるステントグラフト等の医療機器評価にも使用可能と考える。左心室補助時における循環系シミュレータの体循環圧の変化を Fig.3 (c) に示す。磁気浮上ポンプを用い左心室補助することで、動脈圧は約 63 mmHg から約 120 mmHg へ増加、心房圧は約 21 mmHg から約 6 mmHg へ減少し、左心系にかかる負荷が軽減された。さらに、還流量は約 3.0 L/min から約 4.3 L/min へと増加し、補助循環効果が確認できた。定常流と左心室補助時におけるインペラ中心位置の軌跡を Fig.4 に示す。図は、サンプリング周期 (0.15 μ sec) ごとの変位を、流出口方向を 0 度とした極座標系でプロットしたものである。定常流での径方向変

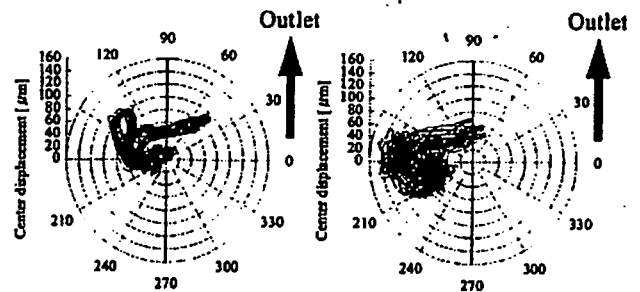
位は 0.4~114.9 μ m、左心室補助時には 24.0~149.1 μ m と変化した。流路幅は最小 400 μ m であるため、非接触かつポンプの磁気浮上が拍動流下でも破綻することなく回転できることを確認した。



(a) Normal condition (b) Left heart failure condition



(c) under Ventricle Assist bypass
Fig.3 Systemic pressure



(a) in continuous flow (b) in pulsatile flow
Fig.4 Impeller center locus

4. まとめ

健常者および左心室不全患者の体内における循環動態を模擬可能な循環系シミュレータを開発した。拍動流下においても、ラジアル型磁気浮上遠心ポンプは十分に補助循環性能を発揮できると確認した。

5. 謝辞

本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金の支援のもと行われた。

6. 参考文献

- (1) Daniel Timms, Mark Hayne, Keith McNeil, Andrew Galbraith : A Complete Mock Circulation Loop for the Evaluation of Left, Right, and Biventricular Assist Devices, 29(7), pp.564~572, 2005

循環系治療機器の工学的評価に関する研究
Evaluation for cardiovascular devices

○石塚 健太郎¹、増澤 徹¹、加藤 綾子¹、岸田 晶夫²、ダニエル L ティムス³

1. 茨城大学 工学部、2. 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所、3. 豪国チャールズ王子病院

○Kentarou Ishizuka¹, Toru Masuzawa¹, Ayako Katoh¹, Akio Kishida², Daniel L Timms³

1. Ibaraki University, 2. Tokyo Medical & Dental University, 3. The Prince Charles Hospital, Brisbane, Australia

1. 緒言 循環系治療機器の評価は模擬循環回路等を用いた工学的性能評価試験と動物実験による生体適合性試験に大別される。工学的評価において、実際の生体と同様な物理的条件下でデバイスの評価が可能となれば、開発の費用削減や時間短縮が可能となる。本研究では生体と同様な循環動態を提供可能な模擬循環回路を開発することによりより詳細な循環系治療機器の工学的評価を行うことを目的としている。我々が開発中の磁気浮上型人工心臓および動脈瘤治療に用いられるステントグラフトを対象として、空気圧駆動式循環系シミュレータを開発し、デバイス評価に使用可能か検討したので報告する。

2. 方法 2.1 循環系シミュレータ Fig.1 に開発した循環系シミュレータの概略図を示す。シミュレータは、φ25mmの円管で配管された8つのチャンバーと空気駆動装置、ピンチバルブおよび逆止弁で構成されている。「心室の拍動」、「血管の抵抗」、「血管の弾性係数」に主眼を置き、設計した。心臓部は自然心と同じく、2つの心房と2つの心室から構成した。心房は大気開放のチャンバーを用い、心房の水位で心房圧が決める構造とした。左右心室はダイアフラムと2つの逆止弁で構成されたφ100mmの空気駆動型拍動流ポンプとした。心室収縮期に圧縮空気を送出することで、心室ダイアフラムを押す。拡張期には大気開放とすることでパッシブフィリングを可能とした。駆動空気圧、収縮期・拡張期比率はコンピュータ制御可能とした。心房-心室チャンバー間、心室-動脈チャンバー間の逆止弁は流入・流出抵抗を考慮し、φ40mm、φ32mmの大きさのものを採用した。本逆止弁は1mmHgの差圧にて閉鎖可能である。体循環血管抵抗と肺循環血管抵抗は体循環コンプライアンスチャンバと心房間に閉塞部を設けることにより実現した。閉塞にはピンチバルブと弾性チューブを用い、コンピュータ制御可能とした。体の各部位の弾性係数はコンプライアンスチャンバ内に所定の空気の体積を閉じ込めることで模擬した。各チャンバー内の空気の体積はボイルシャルルの法則を用いて設計した。循環系各部位の圧力は圧カトランスデューサを用いて計測可能とした。体循環コンプライアンスチャンバ直後に電磁流量計を設置し、体循環流量を計測可能とした。本循環系シミュレータでは心室駆動条件、循環系抵抗をコンピュータ制御可能で、様々な生理学的条件を模擬可能である。

2.2 評価デバイスおよび実験方法 (1) 磁気浮上型人工心臓 我々が開発中の径方向磁気支持タイプの磁気浮上型人工心臓を評価対象の一つとした。本磁気浮上型人工心臓ではステータに浮上制御用電磁石コイルと回転制御用電磁石コイルを独立に巻くことにより、浮上制御と回転制御を一つのステータで同時に実現している。本ポンプは直径78.5mm、高さ41.5mmであり、最大揚程249mmHg、最大流量14.7L/minの補助人工心臓として十分なポンプ性能を有している。実験では磁気浮上型遠心ポンプの流入口を左心室に接続、流出口を大動脈へ接続することにより左室脱血バイパスを形成し左心室補助装置としての性能を評価した。空気駆動装置の駆動圧を左心60mmHg、右心40mmHgとして左心室不全患者の循環動態を模擬し、磁気浮上ポンプでの循環補助流量を計測した。(2) ステントグラフト ステントグラフトの評

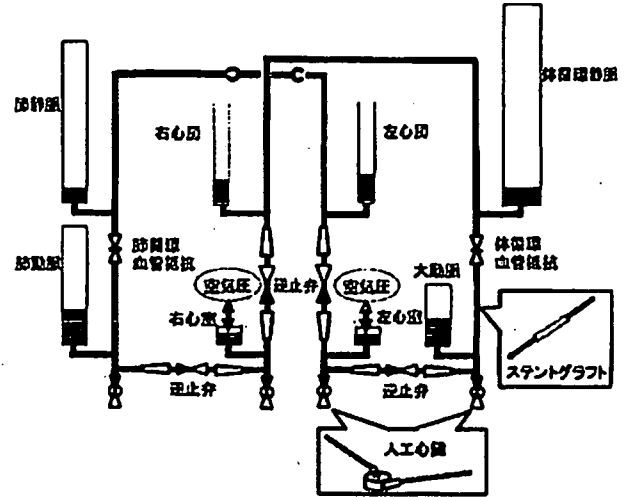


Fig. 1 A circulatory system simulator

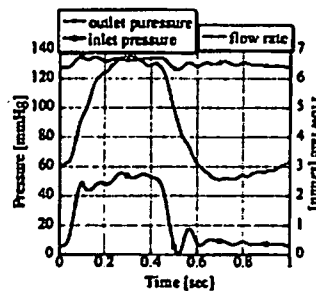


Fig. 2 The pressure and flow of the pump under the LHF condition at 1400rpm

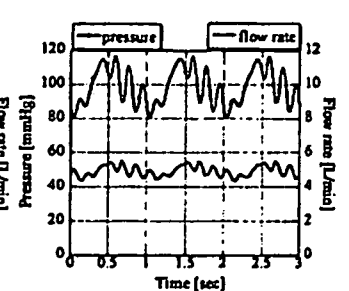


Fig. 3 The pressure and flow at the substituted artery part

価項目として、拍動流下における留置性能、エンドリークの計測等が挙げられる。今回は、留置性能の基礎的検討として、大動脈部位ならびに体循環コンプライアンスチャンバ直後の動脈部位を豚動脈と置換し、ステント留置実験が可能か検討した。血管の両端の圧力と流量を測定し実際のステント装置状況を模擬可能な評価した。

3. 結果及び考察 Fig. 2 に補助循環時の磁気浮上型人工心臓の流入出口圧力波形、拍出流量波形を示す。心室収縮期に同期して、流入口圧が上昇し、拍出流量が増加することを確認した。4.3 L/minの平均補助流量を得た。Fig. 3には豚動脈による動脈部位置換時の動脈圧波形、動脈流量波形を示す。動脈部位置換により留置ステント評価が可能であることを確認した。しかし、置換動脈の径が15mm以下と小さかったために大動脈部位の置換は抵抗増大を招き不可能であった。以上の実験により、今回開発したシミュレータが基本的なデバイス評価に使用可能であることを確認できた。今後は本シミュレータの周波数特性を検討することで、拍動流模擬性能を評価していく。

4. まとめ 左心室不全患者の体内における循環動態を模擬できる、循環系シミュレータを開発した。磁気浮上型人工心臓の循環補助性能評価、ステントグラフト留置性能評価に応用可能であることを確認した。【謝辞】本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金の支援のもと行われた。

ナノ振動刺激時における細胞膜近傍の剪断応力解析

Share stress analysis around the cell under nano-meter vibration excitement

○橋本健児¹, 増澤徹², 木村孝之³, 加藤綾子⁴, 岸田晶夫⁵, 木村剛⁵

1. 茨城大学大学院 理工学研究科 機械工学専攻, 2. 茨城大学 工学部 機械工学領域,
 3. 茨城大学 工学部 システム工学領域, 4. 医療機器センター, 5. 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所
 ○Kenji Hashimoto¹, Toru Masuzawa², Takayuki Kimura³, Ayako Kato⁴, Akio Kishida⁵ and Tuyoshi Kimura⁵
 1. Dept. of Mech. Grad. Sch. of Sci. and Eng., Ibaraki Univ.,
 2. Dept. of Mech. Eng., Ibaraki Univ., 3. Dept. of System Eng., Ibaraki Univ.,
 4. JAAME, 5. Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental Univ.

1. 緒言

我々は振幅ナノメートルオーダー、周波数可聴域の振動が細胞の種々の機能に影響を与えることを見だし、再生医療等の応用を目指して研究を進めている。今回、振動が細胞に与える影響因子として、細胞膜近傍の剪断応力に着目した。2次元定常・非定常流体解析を行い、水平方向の振動負荷時における細胞膜近傍の剪断応力を推定したので報告する。

2. 2次元流体解析

2次元流体解析は、CDAJ社のSTAR-CDを用いて、有限体積法により行った。細胞接着時の形状は半円形状であるが、その後扁平形状になることから、解析モデルは半円形状の細胞と扁平形状の細胞を考えた。Fig.1 (a)に細胞が半円形状のモデルと Fig.1 (b)に細胞の高さが半分の扁平形状のモデルを示す。解析領域は一辺 100 μm の正方形の領域とし、その領域を一辺当り 1000 メッシュとした。Fig.1 (a)の細胞の大きさは半径 5 μm とした。単純化のために、細胞を剛体とし、細胞は底面に接着していると仮定した。流体は水、流れは層流とし、温度はインキュベータ内の温度と同じく 37 [°C]として解析を行った。本解析において振動周波数と振動振幅は、10 Hz - 200 nm, 100 Hz - 200 nm, 1k Hz - 200 nm, 10k Hz - 25 nm と設定した。本解析条件は、本研究室で開発したナノ振動装置の振動特性から決定した。

開発したナノ振動装置は sin 波で振動させているので、振動振幅を A 、振動周波数を f とすると振動の変位 $y(t)$ は式(1)のようになる。振動の速度 $v(t)$ は式(1)を時間微分して式(2)のようになる。

$$y(t) = A \sin(2\pi f \cdot t) \dots \dots \dots (1)$$

$$v(t) = A \omega \cos(2\pi f \cdot t) \dots \dots \dots (2)$$

定常解析において、式(2)より振動周波数と振動振幅から振動の最大速度を求め、入口速度とした。非定常解析においては、式(2)に振動周波数と振動振幅を代入し、入口速度とした。

求める剪断応力は、解析結果から得られた流速とその位置と壁面との距離を式(4)に代入して算出した。

$$\tau = \mu \frac{du}{dy} \dots \dots \dots (4)$$

ここで、 τ は剪断応力、 μ は粘性、 u は流速、 y は壁面からの距離である。

3. 結果・考察

Fig.1 (a), (b)に半円形状と扁平形状モデルの速度ベクトル線図を、Fig.2 に各振動周波数における細胞膜近傍の最大剪断応力を示す。体内に働く剪断応力が一番大きいと思われる代表的な動脈の直径を 2 mm、血流を 0.5 m/s、血液の粘度を

3.217×10^3 Pa·s、動脈内の流れをポアズイユ流れと仮定した場合、単純な理論計算から得られる動脈の内壁面近傍の剪断応力は 0.7 Pa である。一方、定常解析より、振動周波数 1k Hz 以上のナノ振動負荷時において、半円形状・扁平形状両モデルで最大剪断応力は、細胞上部において 5.0 Pa 以上になることを確認した。また非定常解析より、振動周波数 1k Hz 以上のナノ振動負荷時において、半円形状で最大剪断応力は、細胞上部において 1.5 Pa 以上になる事を確認した。これより、ナノ振動負荷時の細胞膜近傍の剪断応力は動脈内壁面に働く剪断応力と同程度であることが分かった。

また最大速度は、定常解析においては細胞の直上部位に発生し、非定常解析において細胞から約 2 μm 上部に発生していた。

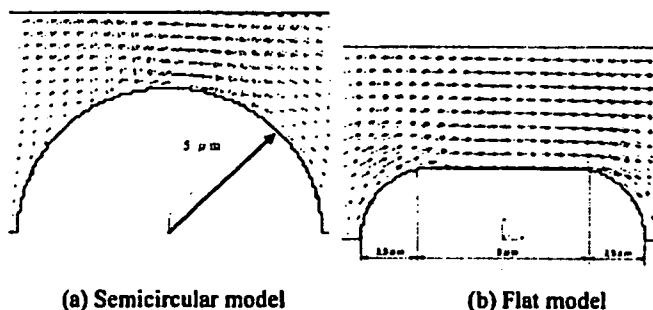


Fig.1 Analysis models and flow results

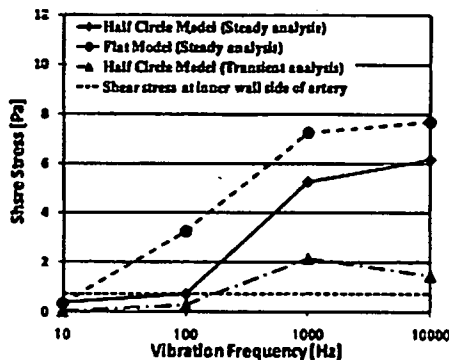


Fig.2 Estimated share stress around the cell

4. 結言

ナノ振動により生じる剪断応力は、動脈内に生じる剪断応力と同程度であることが予想され、ナノ振動が細胞に与える物理的刺激の一つと示唆された。

5. 謝辞

本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金の支援のもとに行われた。

低エネルギー複合による生体接合技術の開発 Tissue adhesion technology with integrated low level energies

○瀧口崇志¹, 増澤徹², 加藤綾子³, 尾関和秀², 木村孝之⁴,
岸田晶夫⁵, 木村剛⁵, 樋上哲哉⁶, 佐藤裕一郎⁷, 山本芳郎⁷

1. 茨城大学大学院理工学研究科機械工学専攻, 2. 茨城大学工学部機械工学領域,
3. 医療機器センター, 4. 茨城大学工学部電気電子工学領域,
5. 東京医科歯科大学生体材料工学研究所,
6. 札幌医科大学医学部外科学第二講座, 7. ミワテック

○Takashi Hamaguchi¹, Toru Masuzawa², Ayako Katoh³, Kazuhide Ozeki², Takayuki Kimura⁴,
Akio Kishida⁵, Tsuyoshi Kimura⁵, Tetsuya Higami⁶, Yuichiro Satoh⁷, Yoshiro Yamamoto⁷

1. Dept. of Mech. Eng, Grad. sch. of Sci. and Eng, Ibaraki Univ., 2. Dept. of Mech. Eng, Ibaraki Univ.,
3. Jap. Assoc. for the Advancement of Medical Equip., 4. Dept. of Electrical and Electronic Eng, Ibaraki Univ.,
5. Inst. of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental Univ.,
6. Dept. of Second Surg, Sapporo Medical Univ. Sch. of Medicine, 7. Miwatec Co., Ltd.

1. はじめに

糸と針に替わる生体組織接合技術として、超音波メスや電気メス、レーザーの応用が検討されているが、高エネルギーを用いた組織接合では、生体組織の損傷が問題となる。そこで、本研究では、振動、熱、圧力の3種の低エネルギーを複合させて与えることにより、低損傷で生体組織を接合する新しい技術を提案する。基礎的研究として、接合実験装置と引張試験機を製作し、種々の接合条件時の接合強度を評価したので報告する。

2. 方法

〔装置概要〕接合実験装置の概略図を Fig. 1 に示す。本装置は接合対象物に振動と熱と圧力を同時に与えることができる構造とした。接合対象物の下からピエゾ素子を用いて振動を与え、接合対象物の上からセラミックヒータを用いて熱を与えた。このヒータの先端形状は 1mm × 4mm とした。さらに、このヒータの取り付け部にリニアスライダ機構を採用することで直動運動させ、ピエゾ素子との間に挟んだ接合対象物に対して一定荷重を与えることができる構造とした。荷重の計測には、ヒータの直動運動方向に取り付けた荷重変換器を用いた。ピエゾ素子の振動振幅の計測には、静電容量計を用い、ヒータ先端の温度の計測には、サーモレーサを用いた。〔血管接合実験〕接合時間、接合温度、接合圧力と接合強度の関係を確かめるため、豚の大動脈を用い、血管の接合を行った。接合対象は、8mm × 20mm に切り出し、内臓側を合わせた豚大動脈血管、接合面積は 4mm² とした。振動周波数 12kHz、振動振幅 2μm、接合時間 30~120sec、接合温度 130℃、接合圧力 1MPa とした実験と振動周波数 12kHz、振動振幅 2μm、接合時間 120sec、接合温度 70~130℃、接合圧力 1MPa とした実験を行った。加えて、振動周波数 12kHz、振動振幅 2μm、接合時間 120sec、接合温度 130℃、接合圧力 1~2MPa とした実験を行った。同様に、振動無付加の条件下でも接合を行った。〔接合強度評価〕接合血管

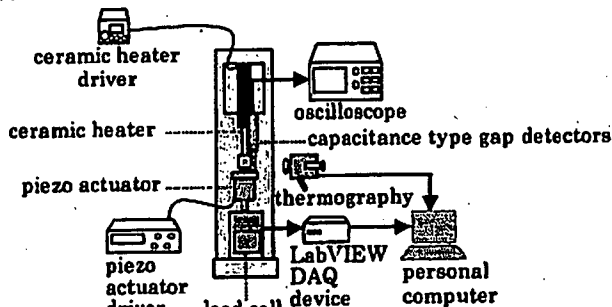


Fig.1 adhesion device for experiment

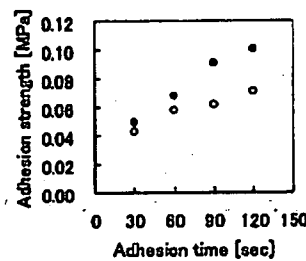


Fig.2 relationship between adhesion time and adhesion strength

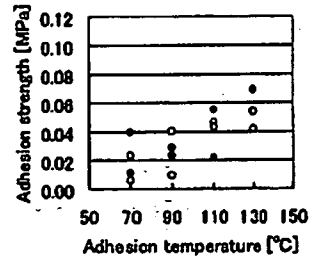


Fig.3 relationship between adhesion temperature and adhesion strength

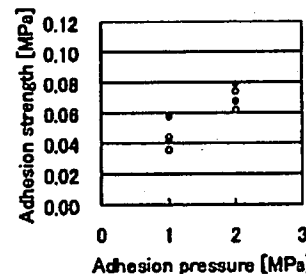


Fig.4 relationship between adhesion pressure and adhesion strength

...vibration
...non vibration

の接合強度を調べるため、自作の血管用引張試験機を用いて、引張試験を行った。引張方向はせん断方向とし、引張速度 4mm/min とした。

3. 結果及び考察

接合時間と接合強度の関係を Fig. 2 に、接合温度と接合強度の関係を Fig. 3 に、接合圧力と接合強度の関係を Fig. 4 に示す。接合強度は接合時間、接合温度にほぼ比例して大きくなった。また、接合圧力を変えることにより接合強度が変化することを確認した。振動付加の接合結果は、振動無付加のものに比較し、大きい接合強度を示し、振動エネルギーが接合現象に寄与していることが明らかになった。最大接合強度は 0.1MPa であった。この接合強度は、アルデヒド系医用接着剤の約 10 倍に相当すると共に、豚大動脈血管の引張強さの約 10 分の 1 に相当する。本接合方法により十分な強度の生体接合が可能であることが分かった。今後、振動周波数・振動振幅と接合強さの関係及び、接合条件と組織損傷の関係について詳細な検討を行う。

〔謝辞〕本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金の支援のもと行われた。

「細胞を対象とした工学研究」の共通概念の構築—機械工学サイドから— Fundamental common sense for cell-based engineering research Mechanical engineer's view

○増澤徹 (茨城大学工学部機械工学科)

緒言:近年, 次世代人工臓器や再生医療など, 工学と医療の連携の必要性はますます高まっている。著者は28年にわたり, 医工連携の領域で研究を進めてきた。その経験から, 医工連携研究をスムーズかつ効果的に推進するため, 生体材料工学の専門家である東京医科歯科大学の岸田晶夫教授とバイオエンジニアリングチームを形成している。本稿では, 人工心臓の開発研究を例にとり, 著者が日頃考えている「細胞を対象とした工学研究」について機械工学サイドからの意見を紹介する。

人工心臓とは:人工心臓は自己心の機械的なポンプ機能を補填するために用いられるデバイスで, 50年以上の研究開発の歴史がある。心臓はセンサとしての機能を有しているとの報告もあるが, もちろんポンプ機能が主機能であり, 他医療分野に比較し人工心臓の開発分野に機械工学の研究者が多い。しかし, ポンプ機能に勝る要求として「生体に使用するデバイスであること」=「生体適合性が必要であること」が挙げられる。特に, 血液破壊(溶血), 血液凝固(血栓), 熱, 圧力・接触による細胞壊死(解剖学的適合性)が開発したデバイスを人工心臓として使用できるか否かのキーを握っている。これらの生体適合性の基本にあるものは, 外部からの刺激への細胞の応答であり, まさに人工心臓研究も細胞を対象とした工学研究と言えよう。

人工心臓の種類:人工心臓は自己心臓を摘出して完全に置換する全人工心臓と, 自己心臓を残したままバイパスする形で装着し, 送血機能の一部を補助する補助人工心臓に大別される。開発初期は全人工心臓の実現を念頭に研究が行われたが, 現在では補助人工心臓が主であり, 世界で年間500例以上の補助人工心臓が使用されている。また, デバイスの駆動方式から空気圧駆動式, 電気駆動式の分類も行われるが, QOL向上のために体内に埋め込む場合は電気駆動は必須である。血液を送る方法からは拍動流方式と定常流方式に分けられる。拍動流方式は自然心臓と同様に逆止弁を利用し, 血液をポンプ室内に一旦溜めてから駆出する方式で, 工学的には容積型ポンプと呼ばれる。初期の人工心臓はこのタイプが多く使用された。しかし, 最近では羽根車(インペラ)を回転させて遠心力や揚力で血液を駆出するより小型化が可能な定常流方式が使われている。定常流方式に用いられるポンプは工学的にはターボポンプと言われ, インペラの高速回転に伴いデバイスが小さくできるが, 軸受部の耐久性, 溶血, 血栓形成の問題がある。最近では, 動圧軸受, 磁気軸受を用いることによりこれらの問題を解決している。

人工心臓と生体適合性:人工心臓では異物反応により生じる生体の防御反応をいかに抑えるかがその実用化のキーとなる。材料工学の立場から考えると, セグメントポリウレタンやチタンなどの, 生体反応を起こさない材料や表面の開発が研究目標となる。機械工学の立場からの生体適合性付与は流体力学の利用, デバイス性能の向上が主となる。例えば溶血に関してならば, その一因である剪断応力を低く抑えるポンプ構造を開発することになる。一方, 血栓形成に関しては, ポンプ内部に血液の淀む部位(血栓好発部位)を無くす流れ場を作るポンプ形状を設計する。熱, 形状, 大きさによる解剖学的適合性に関してはデバイスの効率を上げるにより, 周辺組織に伝達する熱量を

減らすと共に, 高性能化でデバイスを小さくして圧力・接触による細胞壊死を回避することが挙げられる。面白い試みに血液接触面のスムーズ化, ラフサーフェス化がある。通常, 血中タンパク質の付着を防止するためにスムーズな表面を形成すること, スムーズ化が行われる。しかし, それとは逆にデバイス内の表面をわざと粗くして(ラフサーフェス化: テクチャーサーフェス), 血中タンパク質の付着を促進し, 疑似内膜を形成し, 血栓形成を防止しようとする試みもある。まさに逆転の発想であろう。

生体(細胞)と人工物(機械)の相互作用:デバイス開発の観点からの生体適合性向上に関する研究も重要であるが, 基礎科学の観点から人工心臓のような人工物(機械)と生体(細胞)の相互作用を検討することは重要かつ有意義な研究である。例えば, 細胞である赤血球が破壊されて起きる溶血は高剪断応力がその一因であるが, どの程度の剪断応力が問題視される溶血を惹起するのかは未だによく分かっていない。また, 盲目的にデバイス表面が粗いと溶血すると信じられており, 人工心臓の表面はRa0.1程度に磨く必要があると言われている。しかし, なぜ表面粗さが溶血に影響するのかはよく分かっていない。そもそもミクロ的な世界で赤血球がデバイス表面に衝突するの否かさえ分かっていないのが現状である。このように力学的な現象を介した生体と機械の相互作用でさえ未知の領域であり, 今後更なる研究の進展が期待される。

人工心臓はメカトロニクス技術の最たる応用例である。生体と密接に関わるメカトロニクス領域をバイオメカトロニクスと呼ぶが, 再生医療などの分野にも必須の技術を含んでいる。その一つの応用事例がナノ振動負荷による細胞機能制御である。振幅が数十~数百ナノメートル, 周波数が数十~数千kHzのナノ振動を細胞に負荷することにより, その増殖能, 接着能, 遺伝子導入能, 分化などの細胞機能を制御できる可能性がある。そこで, 幅広い周波数にわたって培養シャーレを強制振動させる実験装置を開発している。しかし, 長さ10cmのシャーレを振幅100nmで振動させるということは, 長さ1kmの板を振幅1mmで振動させることに匹敵する。その振動現象を再現性よく広域周波数帯域で実現することの困難さを分かってもらえるだろうか? ナノメートル領域の振動現象の制御は一筋縄ではいかず機械工学的にも面白い研究である。一方, 最近注目している研究に生体改質デバイスの研究開発が挙げられる。生体の構成材料の一つであるコラーゲンにエネルギーを加えることで, その変性を誘起し, 組織同士や組織・人工物の接着(融着)が実現できるデバイスの研究開発に取り組んでいる。特に熱, 圧力, 振動の3種類の低エネルギーを同時に加えるとコラーゲン変性, 融着を過度の熱損傷なく誘起することが可能となり, 生体に優しい融着が可能である。本件も生体と人工物の相互作用に着目した結果生まれた研究である。

結言: 医工学の世界では「デバイスの研究開発」は「生体とデバイスの相互作用を明らかにする研究」と等価である。生体現象は解明されていないことばかりであり, 我々は未だに手探り状態で研究をしている。だからこそ, 多くのスペシャリストの知恵の結果が必要である。特に工学専門家がいかに協力していく体制作りや対話が重要である。

ナノ振動細胞刺激装置の開発研究

Development of nano vibration cell stimulus device

○小林 亜美子*、増澤 徹*、加藤綾子**、木村孝之*、橋本健児*、岸田晶夫***、木村剛***

*茨城大学、**医療機器センター、***東京医科歯科大学

1. 緒言 振動振幅がナノメートルオーダーで可聴周波数域の機械振動: ナノ振動が細胞機能に影響を与えることがこれまでの研究で分かっている。我々は、細胞に種々の振動周波数、振動振幅のナノ振動刺激を与え、その影響を検討する装置の開発を進めている。本装置は、広い周波数帯域に渡って細胞培養シャーレに強制振動を与える機能が必要である。今までに開発された両持ち型ナノ振動細胞刺激装置は、数100 Hzの低周波数帯域での振動振幅が小さく、再現性も劣っていた。そこで、本研究では、片持ち型ナノ振動細胞刺激装置を開発し、振動振幅自動調節機能を付加することにより、広い周波数帯域に渡って再現性良くナノ振動を負荷可能な装置の開発を行った。

2. 方法 Fig.1 に片持ち型ナノ振動細胞刺激装置を示す。本装置では、ピエゾ素子を用いた振動駆動部をシャーレ架台片端に接続し、その反対側を自由端として、シャーレ内の細胞に水平方向の振動を与える構造とした。片持ちで装置を駆動するには、ピエゾ素子の押し込み力に対してシャーレ架台を押し戻す力が必要となるため、振動駆動部内にばねを3枚直列で組み込んだ。



Fig.1 Nano vibration cell stimulus device Fig.2 Strain gauge IC

2.1. センサの選定 振動振幅の自動調節機能を付加するに当たり、センサの選定を行った。振動駆動部内のピエゾ素子に取り付けた歪ICと、静電容量センサの2つを検討した。Fig.2にピエゾ素子に取り付けた歪ICを示す。歪ゲージの測定方法は2アクティブ法を採用した。

2.2. ナノ振動細胞刺激装置の周波数応答解析 振動振幅自動調節のために、FFTアナライザを用いて片持ち型ナノ振動細胞刺激装置のサインスイープ周波数応答解析を行った。Fig.1の①~④にそれぞれ静電容量センサを取り付け、振動周波数100~10k Hzまで解析すると共に、計測位置による応答の変化も検討した。

2.3. 振動振幅の自動調節機能付加 Fig.3 に振動振幅自動調節のブロック線図を示す。振動振幅の自動調節は、ドライバ回路内のプログラムで行う。プログラムには、周波数応答解析の結果を基に振動周波数毎のピエゾ素子への入力電圧に対する振動振幅のゲイン値を求め、テーブルとしてプログラムに書き込んだ。そのゲイン値を基に、シャーレ架台の振動振幅が指令振動振幅に近づくように、静

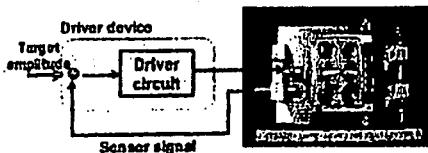


Fig.3 Automatic adjustment of vibration amplitude

電容量センサからの計測値を参照してゲイン値を自動微調整するプログラムを作成した。振動振幅自動調節の動作応答確認実験を行い、設定した指令振動振幅とシャーレ架台の振動振幅の実測値との誤差を求め、振動周波数は100~10k Hzにおける振動振幅自動調節の動作応答を評価した。

3. 結果と考察 3.1. センサの選定 Fig.4 に振動周波数100~10k Hzでのピエゾ素子の振動特性を示す。振動周波数に依らずピエゾ素子の振幅はほぼ一定で、約1000 nmの振動振幅で振動していることが分かった。しかし、シャーレ架台の振動振幅はピエゾ素子の振動振幅のおよそ2分の1であった。ピエゾ素子の振動とシャーレ架台の振動には関連性がなく、歪ICを振動振幅自動調節のためのセンサとして使用することは難しいことが分かった。そこで、歪ICの代わりに静電容量センサを使用することとした。

3.2. ナノ振動細胞刺激装置の周波数応答解析 Fig.5 に解析結果から得られた装置の振動特性を示す。計測位置①②と③④では振動特性が異なった。自由端側に当たる③④では、振動周波数400 Hzで振動振幅が大きく落ち込んだ。この原因としては、自由端側に共振点が存在することが考えられる。これより、センサ位置は安定した振動が得られる①②側に決定した。

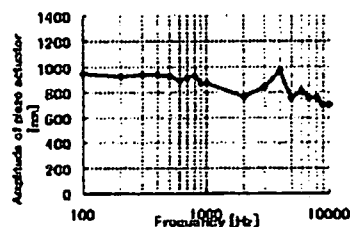


Fig.4 Piezo vibration characteristics

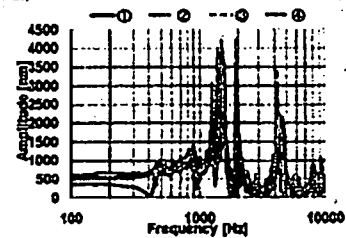


Fig.5 Vibration characteristics

3.3. 振動振幅の自動調節機能 Fig.6 に設定した指令振動振幅とシャーレ架台の振動振幅の実測値との誤差を示す。振動周波数100~2k Hzまでは調節誤差±10%で振動振幅自動調節が可能であった。しかし、共振点での調節が難しく、振動周波数3k Hz以上で調節誤差が最大35%になった。

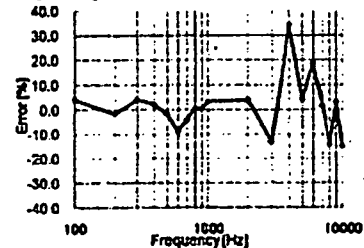


Fig.6 Error between ordered and measured displacement

4. 結言 振動振幅自動調節機能を有した片持ち型ナノ振動細胞刺激装置の開発を行った。振動周波数100~2k Hzについては安定した振動振幅自動調節が可能であることを確認した。今後、振動周波数3k Hz以上の高周波数帯域での調節誤差を小さくすることが望まれる。

カテーテル型ステント融着マニピュレータに関する開発研究

Development of catheter type stent adhesion manipulator

○河野 貴宏*、増澤 徹*、加藤 綾子**、濱口 崇志*、尾関 和秀*、木村 孝之*、
岸田 晶夫***、木村 剛***、樋上 哲哉****、佐藤 裕一郎****、山本 芳郎****

*茨城大学、**医療機器センター、***東京医科歯科大学、****札幌医科大学、*****ミワテック

1. 緒言 近年、動脈血管の一部が拡大する大動脈瘤疾患が増加している。代表的な治療方法のひとつにステントグラフト内挿術がある。カテーテルでステントグラフトを留置し、大動脈瘤内への血液の流入を止め、破裂を防ぐ方法である。しかし、適切なステントグラフトの固定方法が無いため、ステントグラフトが患部から外れたり、動脈瘤内へ血液が漏れるエンドリークによる動脈瘤の再発の恐れがある。そこで本研究では、ステントグラフトと大動脈を融着してステントグラフトを固定するためのカテーテル型ステント融着マニピュレータの考案と開発を行った。

2. 方法 融着は振動、熱、圧力の3つのエネルギーを与えることによって行う。Fig.1のように、ステントグラフトとマニピュレータを患部まで移動する。そしてSMA(Shape Memory Alloy:形状記憶合金)を通電加熱することにより展開させ、融着面に荷重と熱を与え、BLT(Bolt damped Langevin type longitudinal Transducer:ボルト締めランジュバン式振動子)により融着面に振動を与えてステントグラフトと動脈を融着する方法を考案した。目標の性能を温度 130℃、圧力 0.75 MPa、振動振幅 0.5 μm とした。

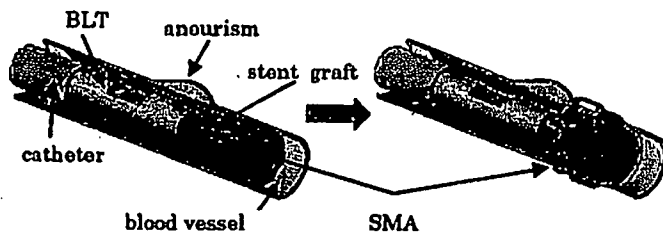


Fig. 1 Catheter type manipulator

【SMA の通電加熱による形状回復力計測実験】 SMA で与えられる圧力として、形状回復力を計測した。SMA は線径により形状回復力が異なるため、φ0.5 mm、φ1.0 mm の SMA について計測を行った。使用する SMA には Fig.2 のような蛇腹状に形状記憶させた。SMA を径方向に縮まるように変形させて、SMA を Fig.3 のように内部にチューブを配置した円筒の内側で形状回復させ、そのときのチューブ内の圧力の変化から形状回復力を計測した。計測した形状回復力はチューブの弾性力を含んでいるため、その補正式を予備実験によって求めた。また、通電加熱による SMA の温度を評価するために、SMA 通電時温度をサーモグラフィで計測した。

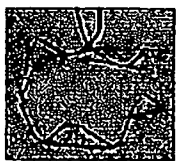


Fig. 2 Test piece

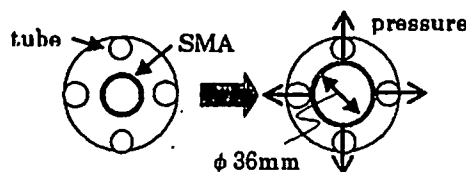


Fig. 3 Shape restoration

【BLT の振動解析と設計、評価実験】 有限要素法による振動解析を行い、Fig.4 に示す BLT を設計した。振動子 type1 は超音波領域に共振周波数をもつように設計し、振動子 type2 は可聴域に共振周波数を持つように設計した。BLT を製作し、振動周波数を 1~32 kHz に変化させたときの振動振幅を静電容量変位計によって計測した。

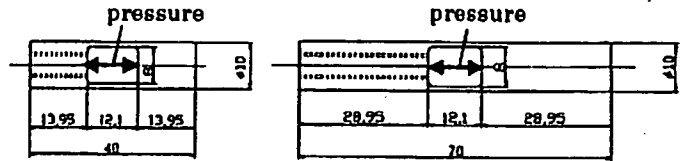
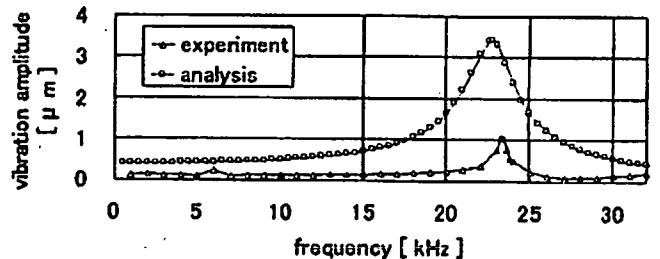


Fig. 4 BLT(left: type 1, right: type 2)

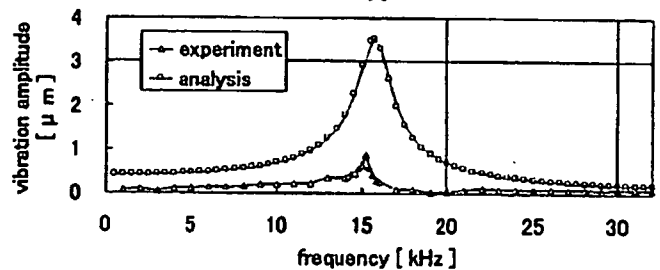
3. 結果および考察

【SMA の通電加熱による形状回復力計測実験】 φ1.0mm の SMA の形状回復力は 0.27 MPa であった。SMA の形状回復力は、変形量が多いほど強くなり、回復開始時に発生する回復力が大きくなる。このことから、SMA をより小さくたたむようにし、回復開始直後に形状回復力を負荷できるような形状にすることで、目標圧力を負荷することが可能と考える。また、φ1.0 mm の SMA に 4.0 A の電流を通電したとき 132 °C の発熱を確認した。これより、φ1.0 mm の SMA を使用することで目標の圧力と熱を負荷することが可能と考える。

【BLT の振動解析と振動振幅計測実験】 振動振幅の周波数応答の解析結果と実験結果を Fig.5 に示す。製作した BLT の共振周波数の解析値と実験値の差は最大 3.5% となり、有限要素法による BLT の設計は有用であった。BLT の振動振幅の最大値は 1.1 μm であり、融着に必要な振動振幅を与えることが可能と考える。



(a) type 1



(b) type 2

4. 結言 大動脈瘤治療のため、カテーテル型ステント融着マニピュレータの開発を行った。SMA を利用し 132 °C の熱、0.27 MPa の圧力の付加が可能であることを確認した。有限要素法による解析により設計、製作した BLT の振動振幅の最大値は 1.1 μm であった。本研究により、エンドリークを防止するカテーテル型ステント融着マニピュレータの基本設計が行い得た。

Evaluation of mechanical property of DLC films coated on polymer substrates for biomaterials.

○永島 勲(茨城大)

尾関 和秀(茨城大)

Isao NAGASHIMA, Department of Mechanical Engineering, Ibaraki University

4-12-1 Nakanarusawa, Hitachi, Ibaraki

Kazuhide OZEKI, Department of Mechanical Engineering, Ibaraki University

Diamond-like carbon (DLC) and fluorinated diamond-like carbon (F-DLC) films were prepared on polymer substrates using radio frequency (RF) plasma enhanced chemical vapor deposition (CVD) by changing the ratio of carbon tetrafluoride (CF_4) and methane (CH_4). Raman spectra and XPS spectra were measured. The contact angle of aqua destillata droplet on polytetrafluoroethylene (PTFE), DLC and F-DLC film were measured. Wear resistance of DLC and F-DLC film were measured by ball-on disk test. As a result, C-C bond decreased and C-F bond increased with increasing F incorporation. The maximum contact angle was $98.1 \pm 3.1^\circ$ at CF_4 -40%. Wear resistance of F-DLC film also improved with increasing F incorporation.

Key Words: Diamond-like carbon; Fluorinated diamond-like carbon;

1. 緒言

近年、高齢化や食生活の変化により、高血圧、高脂血症などの生活習慣病患者が急増しており、高血圧、高脂血症は、全身の血管病変発症を促し、重大な健康障害を引き起こす原因となっている。高脂血症や動脈硬化によって引き起こされる疾患の治療法としては、初期の段階では食事療法や抗高脂血症薬が選択される。しかし、血栓が発生し、それにより一度狭くなった血管は、自然回復を期待することは困難なものとなっている¹⁾。そのため、人工臓器である人工血管またはステントを病変血管と置換し、元の血流を取り戻す方法がとられるのだが、上記の人工臓器に使用されている材料は、完全な生体に馴染むものではなく、長期留置時の血栓発生が問題とされており、留置後の再狭窄を引き起こすことが報告されている。そのため、人工血管・ステントなどのインプラント材料の表面改質、改善技術はその機械的、物理的特性を向上させるために必要不可欠である。

一方、ダイヤモンドライクカーボン(DLC)は、高硬度、高潤滑性に優れた薄膜材料として知られている。さらに血小板の粘着、活性を抑制し、抗血栓性が高いとも知られている。DLC 薄膜上での血液凝固のメカニズムははっきりとは解明されていないが、表面エネルギーが関係しているという報告がなされている。更にフッ素添加により、その柔軟性及び抗血栓性が向上することも報告されている²⁾。そこで、本研究では人工血管などにも応用がなされているフッ素樹脂材料に DLC 及びフッ素添加 DLC を堆積し、その機械的特性(密着性、耐摩耗性)について評価を行った。

2. 試料作製

コーティングは、高周波プラズマ CVD 装置(キャノンアネカ株式会社製 PED-301)を用いた。また、薄膜を堆積させる基板は、PTFE (ニチアス株式会社製 ナフロンシート TOMBO-9000) (10mm×10mm×1mm)、Si を用いた。コーティングには、基板表面のクリーニングおよび官能基を導入することを目的とし、前処理として、 O_2 、 N_2 改質処理を行った。DLC 及びフッ素添加 DLC (F-DLC) 成膜に使用する原料ガスは CH_4 (99.99%)、 CF_4 (99.99%) を使用し、成膜を行った。

F-DLC の成膜は CH_4 、 CF_4 ガスを混合させて成膜し、全流量に対する CF_4 ガス流量比を 20、40、60、80、100(%) とした。前処理および成膜条件を Table.1 に示す。DLC 及び F-DLC 膜厚は、0.1[μm]とした。

Table.1 Experimental conditions

	Pre-treatment(O_2, N_2)	Deposition (CH_4, CF_4)
Flow rate[scm]	40	40
Power supply[W]	250	250
Pressure[Torr]	0.1	0.1
Electrode distance[mm]	45	45

3. 実験方法

DLC 及び F-DLC 薄膜の分析のためにレーザラマン分光光度計(日本分光株式会社製 NRS-2100型)を用いて分析を行った。基板は Si を用いた。また DLC 膜の結合エネルギーを分析するために、XPS(X 線光電子分光分析)を行った。基板は Si を用いた。

DLC 薄膜の親・疎水性を評価するために、接触角試験を行った。基板は PTFE を使用した。蒸留水 (2 μl) を試料に滴下して測定を行った。また、DLC 薄膜の耐摩耗性を評価するために、Ball-on disk 試験を行った。基板は、PTFE を使用し、形状は接触角試験と同様のものを使用した。ボールはステンレス球(直径: $D=3.96mm$) のものを使用し、測定条件は線速度 0.021(m/s)、荷重(0.5N)、回転数(100rpm)とし、10 分間試験を行った。

4. 実験結果

レーザラマン分光分析結果を Fig.1 に示す。分析結果から、 CF_4 -60%までは 1650(cm^{-1})付近と 1350(cm^{-1})付近にピークが見られ、それぞれ G-band、D-band と呼ばれる DLC の特徴的なピークが見られることから、DLC であると確認できた。 CF_4 -80%は

ピークが確認できず、CF₄-100%は薄膜が堆積しなかった。
XPSの結果をfig.2.3に示す。分析結果からCF₄の割合が高くなると、C-C結合が減少し、C-F結合が増加することが確認できた。

接触角試験の結果をfig.4に示す。試験結果からCF₄-40%で接触角が最も高くなった。

Ball-on-disk試験結果をfig.5に示す。(a)DLC、(b)CF₄-20%、(c)CF₄-40%、(d)CF₄-60%、(e)CF₄-80%、(f)PTFEを示す。

試験結果からCF₄の割合を高くすることにより、摺動性が向上することが確認できた。

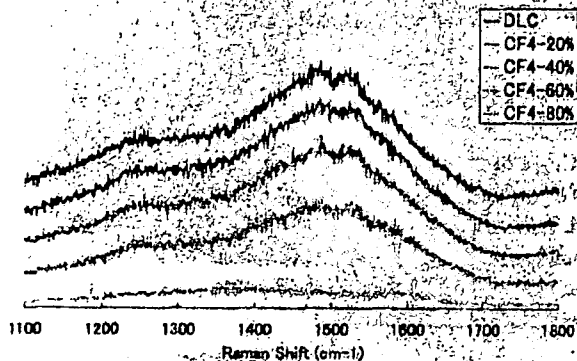


Fig.1 Raman spectra of DLC and F-DLC films

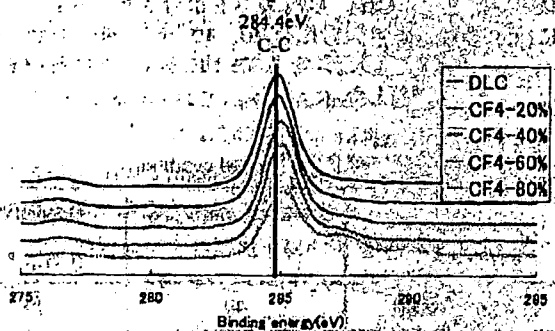


Fig.2 C1s XPS spectra of DLC and F-DLC films

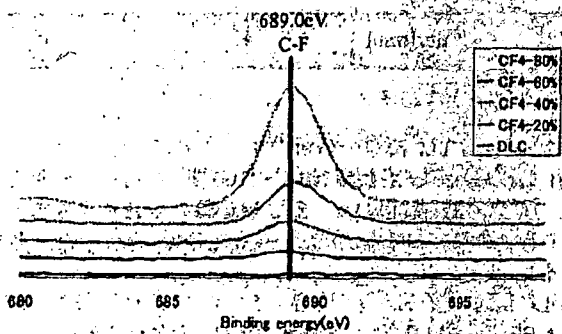


Fig.3 F1s XPS spectra of DLC and F-DLC films

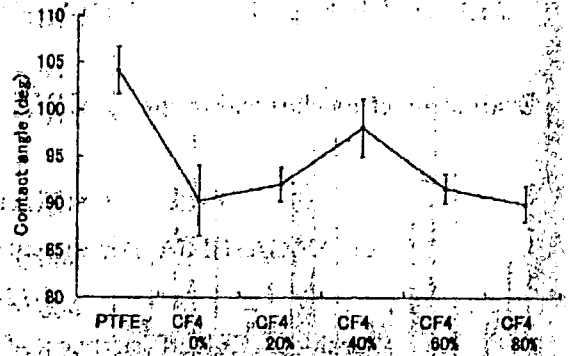


Fig.4 Contact angle

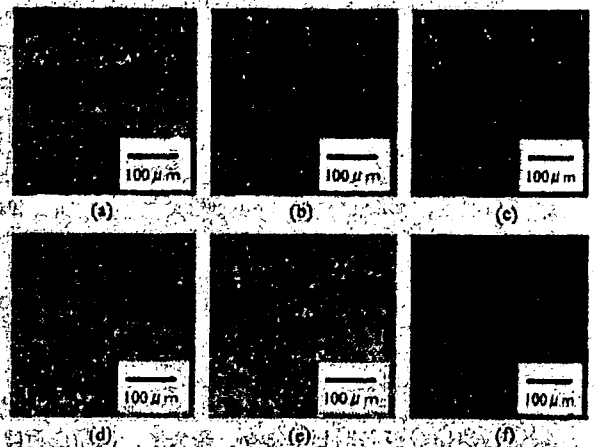


Fig.5 evidence of wear

5. 考察

接触角試験ではCF₄-40%が接触角のピークであるという結果となった。これはC-F結合が増加したことにより、疎水性になったためと考えられる。しかし、40%で低下している原因としてCF₄の割合を増加させることにより、成膜する前に基板がエッチングされてしまったためと考えられる。Ball-on-disk試験ではCF₄の割合を増加させると、摺動性が向上するという結果となった。これはC-F結合が増加したことにより表面エネルギーが低下し、表面相互作用が低減されたためと考えられる。

6. まとめ

レーザーラマン分光分析の結果から、CF₄-60%までDLCであると確認できた。

XPSの結果から、CF₄の割合を高くするとC-C結合が減少し、C-F結合が増加することが確認できた。

接触角試験の結果から、CF₄-40%で最も高く、98.1±3.1°であった。

Ball-on-disk試験の結果から、CF₄の割合を高くすると摺動性が向上することが確認できた。

7. 謝辞

本研究の一部は厚生労働省科学研究費補助金の支援のもと行われた。

8. 参考文献

- 1)長谷川光泉, 上條亜紀, 堀田篤, 高橋孝喜, 鈴木哲也, ダイヤモンドライクカーボンおよびフッ素添加ダイヤモンドライクカーボンの医用応用, vol.56, No.12 (2005)
- 2)T.Saito, T.Hasebe, S.Yohena, Y.Matsuoka, A.Kamijo, K.Tkashahi, T.Suzuki, Diamond and Related Materials 14 (2005)1116-1119

Adsorption of drugs on sputtered hydroxyapatite film

○ 吉原裕貴 (茨城大学), 尾関和秀 (茨城大学)

Hirotaka YOSHIHARA, Ibaraki University, 4-12-1 Nakanarusawa, Hitachi, Ibaraki

Kazuhide OZEKI, Ibaraki University

Hydroxyapatite(HA) film was prepared on stainless steel(SUS316L) plate using radio-frequency magnetron sputtering and treated by the hydrothermal method. The hydrothermal treated HA film was characterized by an X-ray diffractometer(XRD) and a scanning electron microscope(SEM). Adhesion test of HA film performed pullout test. Adsorption of albumin on HA film was measured. The XRD results showed high crystallinity. The crystal growth of HA was observed by a SEM. Adhesion test results of HA film indicated that bond strength of HA film was improved by the hydrothermal method. Adsorbed albumin on HA film increased with hydrothermal treatment times.

Key Words : Hydroxyapatite, Sputtering, Stainless steel(SUS316L)

1. 結言

臓器移植には、ドナー不足、移植待機時間が長いなどの問題点があり、解決策の一つとして人工臓器が開発されている。しかし、人工臓器の生体適合性や抗血栓性は、望ましい性能をまだ発揮していない。ハイドロキシアパタイト(HA)は、骨組織と直接結合するため硬組織置換材料として着目され、近年軟組織への親和性、優れた抗血栓性についても報告⁽¹⁾がなされており、人工臓器の表面改質材料として注目されている。また、吸着性にも優れ、消臭剤や洗剤などに応用されている。スパッタリング法は、HAのようなセラミックスの薄膜も作製でき、人工臓器のような複雑な形状へのコーティングが可能な方法である。そこで、人工臓器表面の改質をHA薄膜により行い、生体適合性や抗血栓性を高めようとした。本研究ではHA薄膜への薬剤吸着による様々な機能の付与を考え、スパッタリング法により作製されたHA薄膜に薬剤を吸着させ、その吸着量の評価を行った。

2. 実験方法

スパッタリング装置には、SPF-210HD(キャノンアネルバ株式会社)を用い、HA粉末(宇部マテリアルズ株式会社)をターゲットとして、表1の条件でコーティングを行った。基板(10×10×0.3mm³)にはステンレス(SUS316L, 株式会社ニラコ)を用いた。更に、結晶性を高める手段として、水熱処理を行った。水熱条件は、110°C、0.15MPaとし、時間を12、24時間とした。

その後、表面性状を走査型電子顕微鏡JSM-5600LV(日本電子株式会社)で、結晶性をX線回折装置RINT2000(株式会社リガク)にて測定した。機械的試験として、HA薄膜(処理前と水熱処理24時間)と基板(20×20×1mm³)との付着強度を引張試験にて測定した。引張試験機RTM-1T(株式会社オリエンテック)を使用し、試料とアルミ円柱(φ6mm)の接着には、液加熱硬化型SW2211(住友スリーエム株式会社)を用いて、1[mm/min]で引張荷重をかけた。また、HA薄膜の薬剤の吸着量を測定した。本稿で

は、アルブミンについて示す。試料を37°Cのアルブミン水溶液[1mg/ml](アルブミン[卵由来],和光純薬工業株式会社)に1時間浸漬し、吸着量を分光光度計U-3010(株式会社日立ハイテクノロジーズ)にて測定した。3サンプルより平均値を算出した。

Table 1. Sputtering condition

Gas	Ar
Power[W]	100
Gas pressure[Pa]	0.5
Gas flow[sccm]	10
Thickness[μm]	1.0

3. 実験結果及び考察

図1に水熱処理前後のHA薄膜のXRD結果を示す。ステンレス基板からと考えられる鉄のピーク(44.6°, 49.4°)、HAのピーク(25.8°, 31.7°, 32.9°)が確認された。また、水熱処理を行うことでHA結晶の結晶性が高くなっている。

図2に水熱処理前後のHA薄膜のSEM画像を示す。水熱処理を行うことでHA結晶が成長している。また、水熱処理時間の増加に伴い、HA結晶がより成長している。

図3に水熱処理前後のHA薄膜の付着強度を示す。HA薄膜と基板との付着強度は、加熱することによって減少している。これは、基板とHA薄膜との間に酸化膜が形成されたことにより、付着強度が減少したと考えられる。また、水熱処理することにより、付着強度が増加している。これは、HA結晶の成長により、基板とHA薄膜とがより密着したためと考えられる。

図4にHA薄膜の膜厚変化によるアルブミン吸着量を示す。膜厚増加による吸着量の変化に有意差は見られない。これは、HA薄膜の質量が増加しているのに対して、HA薄膜の表面にのみ吸着していないためと考えられる。

図5に水熱処理前後のHA薄膜のアルブミン吸着量を示