

構築の達成を進めている。

## B. 研究方法

### B-1. 合成スキャホールド

材料として、ポリ乳酸 (PLLA) およびポリ乳酸とポリエチレングリコールのマルチブロック共重合体 (MULTI) を用い、電解紡糸システム (図 1) により、不織布構造を有する再生方人工血管を作成した。10wt%で PLLA/クロロホルム溶液および、MULTI/クロロホルム溶液をシリンジポンプにセットし、針先とターゲットとの間に 13.2KV の高電圧を印加することで、ナノファイバー状の繊維となる。この繊維が回転するターゲットに巻き取られることでナノファイバーからなる網目構造を有する人工血管用スキャホールドが作成できる。流速は 3ml/h、ターゲットからシリンジの針先間の距離は 8cm、ターゲットからステンレス板までの距離は 3.5cm、ターゲットの回転速度を 100rpm とした。

内層を MULTI、外層を PLLA とし、口径 2mm のものでは、マルチブロック共重合体を 60  $\mu\text{m}$ 、PLLA を 240  $\mu\text{m}$  とし壁厚が 300  $\mu\text{m}$  のものを作製し、口径 4mm のものでは、マルチブロック共重合体を 100  $\mu\text{m}$ 、PLLA を 400  $\mu\text{m}$  巻取り壁厚を 500  $\mu\text{m}$  とした。壁厚はマイクロメーターにより測定した。

また、全血血栓吸着試験、および PRP 吸着試験用としてシリンジの針先から吐出されるポリマー溶液を回転するターゲットではなく、ステンレス板に飛ばすことで平面状のスキャホールドを作製した。

作製したスキャホールドは減圧乾燥機で約 2 日室温で減圧乾燥させることで溶媒を完全に蒸発させた。

その後、イオン交換水に 15 分程度浸し、ステンレス棒から抜きとった。このサンプルを乾燥させ、金蒸着後、構造を SEM により観察した。

### B-2. 脱細胞組織

生体試料として、食用ブタの大動脈を用いた。1,000units/ml Penicillin-Streptomycin 含有 PBS(-)で洗浄し、トリミングを行った。1.0cm×1.0cm の短冊型に調製した組織サンプルを超高圧処理法により脱細胞化した。超高圧処理法は、冷間等方加圧装置 Dr.CHEF ((株)神戸製鋼所)を用いて、10,000 気圧下 10 分間の超高圧処理を行った。開始温度 (5、30°C)、昇・減圧速度 (2,000、666 気圧/分) にて超高圧処理を行った。その後、0.2mg/ml DNase I (Roche) を含有する様々な洗浄液で 2 週間振盪洗浄し、80%(w/v) エタノール溶液にて 3 日間、1% (w/v) Penicillin-Streptomycin 含有 PBS(-)にて 3 日間、計 20 日間振盪洗浄を行い、細胞残渣を除去した。得られた脱細胞化組織は、HE 染色を行い、脱細胞化効率を評価した。

得られた脱細胞化組織の石灰化に関しては、ラット皮下埋入試験により評価した。移植後、啓示的に、マイクロ X 線 CT により定性的に石灰化の程度を確認するとともに、組織切片染色および原子吸光法による Ca 定量評価を行った。

(倫理面への配慮)

封じ込めなどの安全性には施設の基準に沿って十分に注意した。動物実験についても、施設における動物実験指針に沿い、動物愛護の精神を持って実施した。

## C. 研究結果

### C-1. 合成スキャホールド

In vitro での全血血栓吸着試験より、マルチブロック共重合体は高い抗血栓性を有することが実証された。PRP を用いた血小板粘着試験では PLLA・マルチブロックともに低い粘着性を示した。また、細胞障害性試験、および、毒性試験の結果、マルチブロック強重合体はバイオイナートな性質を有する含水性材料であることが明らかとなった。

イヌ頸動脈置換実験から本来の設計通り、外層に使用した PLLA 不織布層に対する早期の組織浸潤が認められたが、組織浸潤が過度に起こり、単独では組織浸潤を誘導しないマルチブロックに対しても組織が構築された。これらのことを受け、溶媒を変化させることでさらに、緻密構造を有するマルチブロック共重合体不織布を内層に有する新たな血管構造を作成している。

### C-2. 脱細胞スキャホールド

図 1 には様々な洗浄液で脱細胞処理したブタ大動脈血管組織をラット皮下に 3 ヶ月埋入した後に摘出し、全組織中のカルシウム量を原子吸光法により定量した結果を示す。

いずれの手法においても、HE 染色、DNA 定量、リン脂質定量の結果より、細胞成分を取り除くことは効果的に行えた。また、組織の力学的強度も保持できた。しかしながら、残存タンパク質成分には、それぞれの手法で大きな差が認められた。

協力企業との契約の関係で、洗浄液の詳細を記述することはできないが、従来法（グラフ左端）に比較して、石灰化の大きく抑制することが可能となった。

残存タンパク質成分と、石灰化との相関性が明らかになれば、今後、さらに効果的な石灰化抑制の戦略を立てることも可能となると期待でき、さらに、解析を続けたい。

## E. 結論

合成スキャホールド、および、生体由来スキャホールド、いずれの場合にも、材料安定性の確保を産業界の協力を得て進めている。また、国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS) および、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) のサポートと助言を得ながら、産業界で構築できる体制でこれらの材料を、サンプルとして、製品化への基盤整備が整いつつある。

## F. 健康危惧情報

現在までのところ、本研究は人間を対象としたものではないため、健康に対する害は生じない。

## F. 研究発表

### F-1. 論文発表

- 1) T. H. Ying, D. Ishii, A. Mahara, S. Murakami, T. Yamaoka, K. Sudesh, R. Samian, M. Fujita, M. Maeda, and T. Iwata, Scaffolds from electrospun polyhydroxyalkanoate copolymers: Fabrication, characterization, bioabsorption and tissue response, *Biomaterials*, 29, 1307-1317(2008)
- 2) A. Miskon, T. Yamaoka, S-H. Hyon, M. Kodama, and H. Uyama, Preservation of Porcine Hepatocytes in 3D Bioreactor at Room Temperature using Epigallocatechin-3-gallate, *Tissue Engineering in press* (2008)
- 3) A. Miskon, T. Ehashi, A. Mahara, H. Uyama, and T. Yamaoka, Beating behavior of primary neonatal cardiomyocytes and cardiac-differentiated P19CL6 cells on different extramatrix components, *Journal of Artificial Organs, in press*

(2009)

- 4) D. Ishii, T. Hui Ying, A. Mahara, S. Murakami, T. Yamaoka, W. Lee, and T. Iwata  
In Vivo Tissue Response and Degradation Behavior of PLLA and Stereocomplexed PLA Nanofibers,  
Biomacromolecules, 10(2), 237-242 (2009)

## F-2. 総説

- 1) 山岡哲二  
「新たな機能性を発揮する再生医療スキャフォールド」、工業材料、56巻2号、70-73 (2008)
- 2) 江橋 具、山岡哲二、特集 異分野融合のためのバイオマテリアルの基礎 PART4「血液の細胞：宿敵か救世主か」、バイオマテリアル<生体材料>、26巻1号、47-54 (2008)

## G. 学会発表

- 1) T. Fujisato, D. Terada, S. Funamoto, K. Minatoya, A. Kishida, T. Yamaoka, T. Nakatani, S. Kitamura,  
Tissue regeneration by decellulitized biological scaffolds prepared by detergent-free treatment,  
Biologic Scaffolds for Regenerative Medicine 5th Symposium(2008.2.15-16, Phoenix)
- 2) T. Yamaoka, S. Uchida, H. Tanaka, K. Temporin, T. Murase, A. Mahara,  
Electro spun PLLA nonwoven nerve conduit modified with biologically active peptide sequences,  
Biologic Scaffolds for Regenerative Medicine 5th Symposium(2008.2.15-16, Phoenix)
- 3) 単 錦宇、宇山 浩、橋本朋子、山岡哲二" ポリ(γ-グルタミン酸)/ポリビニルアルコール複合ハイドロゲルの創傷被覆材へに応用 第57回高分子学会年次大会 (2008/5/28-30)
- 4) 単 錦宇、宇山 浩、橋本朋子、山岡哲二" ポリ(γ-グルタミン酸)/ポリビニルアルコール複合ハイドロゲルの創傷被覆材へに応用 第57回高分子学会年次大会 2008/5/28-30
- 5) 寺田堂彦、緒方裕之、江橋 具、平工香織、鎌田和加子、山岡 哲二、中谷武嗣、吉田謙一、船本誠一、岸

田晶夫、澤田和也、藤里俊哉、バイオ人工血管移植による動脈再生、第57回高分子学会年次大会 (2008/5/28-30)

- 6) 山岡哲二、ポリ乳酸ナノファイバーの機能化と組織再生、平成20年度繊維学会年次大会、東京 (2008/6/18-20)
- 7) 石井大輔、タン フイイン、馬原淳、山岡哲二、岩田忠久、ステレオコンプレックスポリ乳酸ナノファイバーのin vivoおよびin vitro分解挙動、第54回高分子研究発表会 (2008/7/18)
- 8) 柿木佐知朗、山岡哲二、ラミニン様人工細胞外基質の合成と評価 第54回高分子研究発表会 (2008/7/18)
- 9) 山岡哲二、佐々木愛、内田 翔、村上 章、森反俊幸 ポリ乳酸ナノファイバー表面特性の機能化と組織再生 第37回医用高分子シンポジウム (2008/7/28-7/29)
- 10) 柿木佐知朗、山岡哲二、ラミニン生理活性配列を有する人工細胞外基質の合成と評価、第37回医用高分子シンポジウム (2008/7/28-7/29)
- 11) Miskon Azizi、江橋 具、馬原 淳、宇山 浩、山岡哲二、A novel system for myocardial differentiation of rat mesenchymal stem cells on various ECM proteins.、第37回医用高分子シンポジウム (2008/7/28-7/29)
- 12) Tetsuji YAMAOKA, Sho UCHIDA, Hiroyuki Tanaka, Ko Temporin, Tsuyoshi Murase" Surface Modification of Poly(lactic acid)-based Nerve Conduit with Oligo(lactic acid)-Oligo peptide Amphiphilic Conjugates Society For Biomaterials 2008 (2008/09/11-13)

- 13) 江橋 具、西垣戸麻美、藤里俊哉、森反俊幸、山岡哲二、脱細胞化神経移植による運動機能の回復 第6回生活支援工学系学会連合大会 (2008/9/17-19)
- 14) 柿木佐知朗、平工 香織、山岡哲二、ラミニンの機能を付与した人工細胞外基質の設計と評価、第57回高分子討論会 (2008/9/24-26)
- 15) 江橋 具、西垣戸麻美、藤里俊哉、森反俊幸、山岡哲二、生体由来スキャフォールド移植による神経の機能再生、第57回高分子討論会 (2008/9/24-26)
- 16) Miskon Azizi、江橋 具、馬原 淳、宇山 浩、山岡哲二、Myogenic Differentiation of Rat Stem Cells on Various Extracellular Matrix Proteins、第57回高分子討論会 (2008/9/24-26)
- 17) 柿木佐知朗、江橋具、山岡哲二、MODIFICATION OF PLA SCAFFOLDS USING BIOACTIVE PEPTIDE-OLIGO (LACTIC ACID) CONJUGATES、第45回ペプチド討論会 (2008/10/29-31)
- 18) 山岡哲二 (Novel biomaterials for cell transplantation、TERMIS-AP 2008 (2008/11/6-8))
- 19) 北川偉之、単 錦宇、宇山 浩、山岡哲二、橋本朋子、江橋 具、ポリ(γ-グルタミン酸)/ポリビニルアルコール複合ハイドロゲルの創傷被覆材への応用 バイオマテリアル学会シンポジウム2008 (2008/11/17-18)
- 20) 柿木佐知朗、平工 香織、山岡哲二、ラミニンの生理活性配列を付与した構造タンパク質の合成と評価、バイオマテリアル学会シンポジウム2008 (2008/11/17-18)
- 21) 江橋 具、山岡哲二、軟組織再生用マテリアルに対する生体応答、バイオマテリアル学会シンポジウム2008 (2008/11/17-18)
- 22) 江橋 具、山岡哲二、埋入した人工臓器材料に対する免疫応答 第46回日本人工臓器学会大会 (2008/11/27-29)
- 23) 佐合満・江橋具・玉井克明・藤里俊哉・森反俊幸・山岡哲二、生体反応を利用した脱細胞化血管の作製、第46回日本人工臓器学会大会 (2008/11/27-29)
- 24) Sachiro Kakinoki, Kaori Hiraku, Tetsuji Yamaoka" Fundamental Studies of Artificial Extra Cellular Matrix Composed of Laminin-derived sequence、The TERMIS-NA 2008 Annual Conference & Exposition(2008/12/7-10)
- 25) 江橋 具、山岡哲二、組織再生用移植材料に対する初期生体応答、第8回日本再生医療学会総会 (2009/3/5-6)
- 26) 佐合満・江橋具・玉井克明・森反俊幸・山岡哲二、補体反応を利用した脱細胞方法 第8回日本再生医療学会総会 (2009/3/5-6)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

- 出願人：国立大学法人大阪大学、国立循環器病センター総長  
名称：ポリビニルアルコールとポリ(γ-グルタミン酸)塩との複合ゲルの製造方法  
出願番号：特願 2008-071806
- 出願人：国立循環器病センター総長、興和株式会社  
出願番号：PCT/JP2008/002652

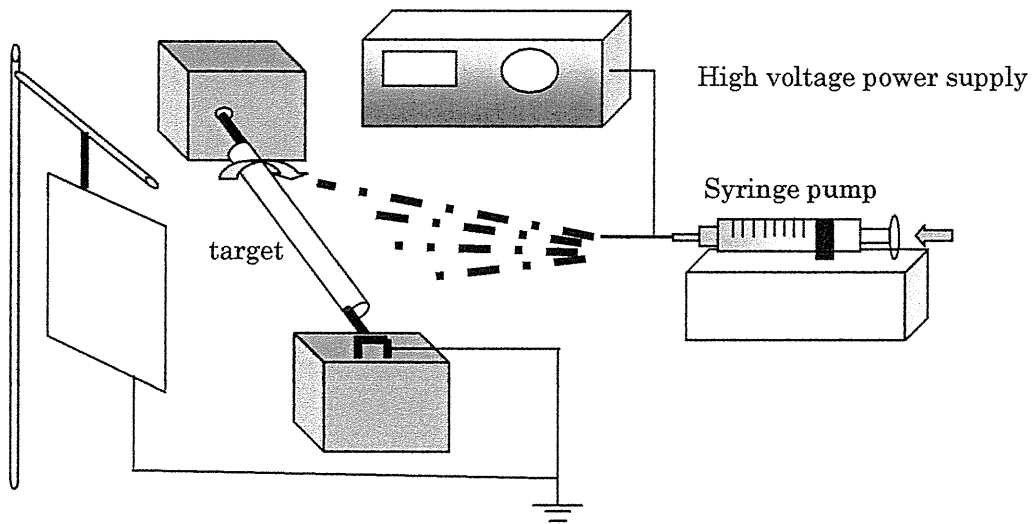


図1 電解紡糸装置の概要

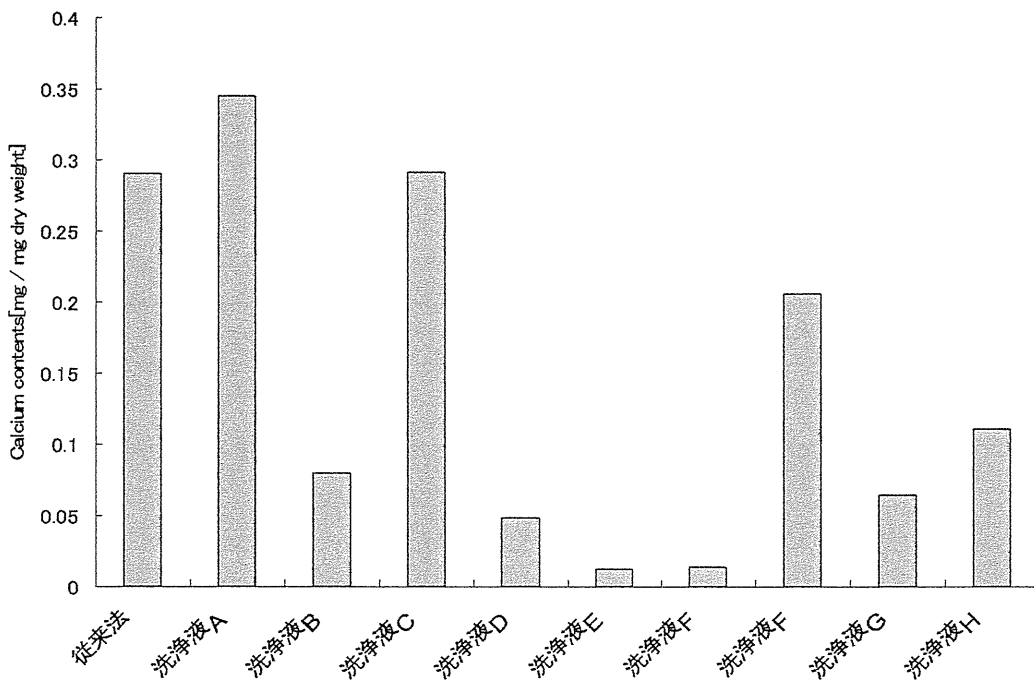


図2 様々な洗浄液で脱細胞した、脱細胞大動脈に対する石灰化反応

H20年度厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）  
分担研究報告書

循環器病治療機器の医工連携による研究開発・製品化・汎用化を  
実現するための基盤整備に関する研究

医療機器の臨床応用に関する基盤整備・人材育成

分担研究者 八木原俊克 国立循環器病センター 副院長

研究要旨 循環器領域の革新的治療用機器とその派生技術に関して、医工連携・産学官連携に基づいて基礎研究から開発研究、治験を含む臨床研究、トレーニング機器の整備と汎用のための臨床チームのトレーニングまでをシームレスに繋ぐ基盤整備、人材育成と活用を図ることを目的とする。本年度は循環器系医療機器の研究開発を、基礎から臨床応用、製品化に向けて、病院、研究所、企業が一体となって取り組むための基盤整備として、本年度はカテーテル治療機器のトレーニングシステムの導入とその運用に関して体制を整備した。

A. 研究目的

循環器領域の革新的治療用機器とその派生技術に関して、医工連携・産学官連携に基づいて基礎研究から開発研究、治験を含む臨床研究、トレーニング機器の整備と汎用のための臨床チームのトレーニングまでをシームレスに繋ぐ基盤整備、人材育成と活用を図ることを目的とする。そのためには、研究対象特定から医療機器製作、治験などの各過程の中で、医工連携による研究開発から始まり、評価と改良、機器の製作、治験を含む臨床試験、製品化や治験のためのガイドライン策定と機器の普及のための学会や複数の医療機関との連携など、一連の流れを機動的に支援する必要がある。本年度は病院医師をこの一連の流れの中に組み込むための基盤整備を行った。

B. 研究方法

本年度は、循環器病治療機器の医工連携による研究開発・製品化・汎用化を実現するための基盤整備の中で、病院と研究所の連携を図る上で、研究所や外部企業との連携によって開発される可

能性の高い機器の一つである、心臓および脳の低侵襲機器であるカテーテル治療機器を使用する臨床家のグループと、研究所でこの分野に関わる研究者を中心として活動した。今後、共同研究開発を行なう可能性の高い企業も参加が可能な基盤として、カテーテル治療機器のシミュレータの導入とともに、それを用いた臨床家のトレーニングをどのように実施して行くかを検討した。

（倫理面への配慮）

動物実験に関しては、国立循環器病センターの実験動物福祉小委員会でプロトコルの評価を受け、実験動物に関する福祉・倫理について十分な配慮を行う。また、臨床応用に際しては国立循環器病センター高度先駆的医療専門委員会、治験審査委員会、倫理委員会の全ての評価を受け、科学的・倫理的に問題がないと判断されたものに限って実施する。

C. 研究結果

カテーテル治療機器のシミュレータとして、現

在、国内で購入可能で、今後、国立循環器病センターでの医療機器開発と臨床応用、汎用化にとって有用となると考えられた2機種、メンティス社“VIST”とシンクロビクス社“MENTER”に絞って、病院、研究所の職員が実際に使用し、討論を行って、機種を選定した。研究所から5名の研究者、病院からは、医師、技師、医療安全などの専門家も含め16名の参加によって検討した。実際の使用感や、研究開発やカテーテル機器の改良などにも使える、メンテナンスやアップデートの面なども考慮し、ソフトが充実しており、心臓・脳・血管・ペーシングリード挿入など幅広く使用できる、リアルで、操作性に優れている、製品開発時等にも応用できる、穿刺部の確認もできる、などの点を重視し、メンティス社“VIST”を選定し、導入した。さらに、この機器を用いたトレーニングを実施するための体制作りも行い、別紙のような規程で、病院の医療従事者を中心に、先ず、運用を開始することとした。

#### D. 考察

本年度は臨床での医療従事者のカテーテル治療のトレーニングを効率的かつ実効性を持って実施できるための体制作りを行ったが、本研究の本来の目的である、臨床ニーズに基づいて、研究所の研究者や共同研究企業との合同による、産学官連携体制にも、この機器を応用して行けるように今後は、活動を広げて行く必要がある。この機器は、近々建設が予定されている国立循環器病センター内の医療クラスター棟が完成した場合には、その中のトレーニング室に移設する予定で、のための基盤整備を開始できたことに、大きな意義があると考えられる。また、来年度以降、心臓血管外科領域のシミュレータの開発や導入も視野に入れている。

#### E. 結論

循環器系医療機器の研究開発を、基礎から臨床

応用、製品化に向けて、病院、研究所、企業が一体となって取り組むための基盤整備として、本年度はカテーテル治療機器のトレーニングシステムの導入とその運用に関して体制を整備した。

#### F. 健康危険情報

健康危険に該当する情報は無い。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

別添のとおり

##### 2. 学会発表

別添のとおり

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

## ■論文(2008.4-2009.3)

1. Shikata F, **Yagihara T**, Kagisaki K, Haginol, Shiraishi S, Kobayashi J, Kitamura S: Does the off-pump Fontan procedure ameliorate the volume and duration of pleural and peritoneal effusions?. *Eur J Cardiothorac Surg* 34: 570-575, 2008
2. Tsunekawa T, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Kobayashi J, **Yagihara T**, Kitamura S: Composite Valve Graft Replacement of the Aortic Root: Twenty-Seven Years of Experience at One Japanese Center. *Ann Thorac Surg* 86: 1510-1517, 2008
3. Kawamura M, Nakajima H, Kobayashi J, Funatsu T, Otsuka Y, **Yagihara T**, Kitamura S: Patency rate of the internal thoracic artery to the left anterior descending artery bypass is reduced by competitive flow from the concomitant saphenous vein graft in the left coronary artery. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 34:833-838, 2008
4. Wakisaka Y, Tsuda E, Yamada O, **Yagihara T**, Kitamura S: Long-Term Results of Saphenous Vein Graft for Coronary Stenosis Caused by Kawasaki Disease. *Circ J* 73:73-77, 2009
5. Minatoya K, Ogino H, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Kobayashi J, **Yagihara T**, Kitamura S: Evolving selective cerebral perfusion for aortic arch replacement: high flow rate with moderate hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 86: 1824-1831, 2008
6. Miyazaki A, Ohuchi H, Kurosaki K, Kamakura S, **Yagihara T**, Yamada O: Efficacy and safety of sotalol for refractory tachyarrhythmias in congenital heart disease. *Circ J* 72: 1998-2003, 2008
7. Uemura H, Ho SY, Adachi I, **Yagihara T**: Morphologic spectrum of ventriculoarterial connection in hearts with double inlet left ventricle: implications for surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 86: 1321-1327, 2008
8. Mano A, Nakatani T, Oda N, Kato T, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H, Funatsu T, Hashimoto S, Komamura K, Hanatani A, Ueda IH, Kitakaze M, Kobayashi J, **Yagihara T**, Kitamura S: Which factors predict the recovery of natural heart function after insertion of a left ventricular assist system? *J Heart Lung Transplan* 27: 869-874, 2008
9. Nakanishi C, Yamagishi M, Yamahara K, Hagino I, Mori H, Sawa Y, **Yagihara T**, Kitamura S, Nagaya N: Activation of cardiac progenitor cells through paracrine effects of mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 12; 374: 11-16, 2008



■発表(2008.4-2009.3)

1. Yuki Nakamura, **Toshikatsu Yagihara**, Kouji Kagisaki, Ikuo Hagino, Shuichi Shiraishi, Junjiro Kobayashi, Soichiro Kitamura: Ventricular Performance In Long-Term Survivors After Fontan Operation. Simultaneous Scientific Session, 88th American Association for Thoracic Surgery (AATS), Florida, 2008.5.13
2. **Toshikatsu Yagihara**, Osamu Yamada: Pulmonary AV Malfunction after Fontan- How to Avoid and Manage It. Plenary Session, The 2nd Asia-Pacific Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (PCCS), Jeju Island, 2008.5.28
3. **Toshikatsu Yagihara**: Off- Pump TCPC. Symposium, The 2nd Asia-Pacific Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (PCCS), Jeju Island, 2008.5.29
4. Yuuki Nakamura, **Toshikatsu Yagihara**, Kogi Kagisaki, Ikuo Hagino, Junjiro Kobayashi: Pulmonary Arteriovenous Malformations after Fontan Operation in Left Isomerism with Absent Inferior Vena Cava. The 22nd Annual Meeting of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Lisbon, 2008.9.16
5. Toshihiro Funatsu, Junjiro Kobayashi, Hiroyuki Nakajima, Yutaka Iba, Yuusuke Shimahara, **Toshikatsu Yagihara**: Long-Term Results and Reliability of Cryothermic Ablation Based Maze Procedure for Atrial Fibrillation Concomitant with Mitral Valve Surgery. The 22nd Annual Meeting of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Lisbon, 2008.9.16
6. Hiroyuki Nakajima, Junjiro Kobayashi, Toshihiro Funatsu, Yutaka Iba, Yusuke Shimahara, Yoritaka Otsuka, **Toshikatsu Yagihara**, Soichiro Kitamura: Efficacy Of Sequential And Composite Arterial Grafts In Off-pump Complete Revascularization For More Than Five Coronary Branches. American Heart Association (AHA), New Orleans, 2008.11.9
7. Hiroyuki Nakajima, Junjiro Kobayashi, Toshihiro Funatsu, Yutaka Iba, Yusuke Shimahara, Yoritaka Otsuka, **Toshikatsu Yagihara**, Soichiro Kitamura: Efficacy Of Sequential And Composite Arterial Grafts In Off-pump Complete Revascularization For More Than Five Coronary Branches. American Heart Association (AHA), New Orleans, 2008.11.10
8. Toshihiro Funatsu; Junjiro Kobayashi; Hiroyuki Nakajima; Yutaka Iba; Yusuke Shimahara; **Toshikatsu Yagihara**: Long-term Clinical Results of Tricuspid Valve Replacement. American Heart Association (AHA), New Orleans, 2008.11.11
9. Osamu Ishida, Ikuo Hagino, Noritoshi Nagaya, Tatsuya Shimizu, Yoshiki Sawa, Hidezo Mori,

**Toshikatsu Yagihara:**Adipose-Derived Stem Cell Sheet Transplantation Therapy on Swine Chronic Heart Failure Model. American Heart Association (AHA), New Orleans, 2008.11.11

10. **Toshikatsu Yagihara**, Koji Kagisaki, Ikuo Hagino: Off-pump Fontan operation. The International Society of Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery 2008 Winter Workshop (ISMICS), Okinawa, 2008.11.16
11. Iki Adachi, Hideki Uemura, **Toshikatsu Yagihara**, Siew Yen Ho: Morphologic Spectrum of Ventriculo-Atrial Connection in Hearts With Double inlet Left Ventricle: Implications for Surgical Procedures. The Society of Thoracic Surgeons 45th Annual Meeting, San Francisco, 2009.1.28
12. **Toshikatsu Yagihara** :Heart Center in Japan and the Further Trend and Development. International conference on the Progress of Cardiovascular Medicine in the 21st Century, Taipei, 2009.3.4
13. **Toshikatsu Yagihara**, Koji kagisaki, Ikuo Hagino: Single Ventricular Circulation: Off-pump TCPC. 17th Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, Taipei, 2009.3.6
14. **Toshikatsu Yagihara**, Koji kagisaki, Ikuo Hagino: Long Term Follow up and the Subsequent Problem: TGA.. 17th Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, Taipei, 2009.3.7

# 血管インターベンションシミュレーショントレーナーVISTによる カテーテルトレーニングシステム構築

国立循環器病センター 野々木 宏

担当者：心臓内科：大塚医長、里見医長  
脳外科：飯原医長、  
脳内科：松岡医師  
放射線科：福田医師  
小児科：矢崎医師  
医療安全：高田師長  
運営局：内田課長、恩地専門官  
統括：八木原副院長  
企画：野々木部長

目的：侵襲的治療において、安全で質の高い医療が提供できるよう、血管インターベンションシミュレーショントレーナーVIST導入シミュレーションを使用した実習により手技の確認、向上を図り、また教育システムの構築と開発研究に資することを目的とする。

## 運営方法

血管インターベンションシミュレーショントレーナーVISTについて

### 1) 対象

カテーテルインターベンションに従事する医師

### 2) トレーニング内容

機器には、6つのモジュールが含まれる。

脳動脈、頸動脈、冠動脈、冠静脈洞へのリード挿入、腎動脈、腸骨動脈について複数のプログラムがある。

### 3) 使用時間

設置場所（研修室）の鍵管理を行う。常時使用可能とするため各部門間での調整を行う（研修係）。

### 4) 物品の管理

機器は外部への持ち出しは原則禁止とする。使用者は使用記録に記載し破損、紛失時は速やかに申し出る

## 使用開始とトレーニング内容確立

各部門において使用開始を検討し、指導者養成のための講習会を複数回企画する。日程調整は企画課において行う。各部門の指導者により、各部門モジュールを使用したトレーニング内容を確認し、使用実績とその効用について報告する。

その成果で、カテーテル診療トレーニングシステムを確認し、新規器材の導入時には、本システムを用いて導入トレーニングが可能な体制を構築する。

H20年度厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）  
分担研究報告書

循環器病治療機器の医工連携による研究開発・製品化・汎用化を  
実現するための基盤整備に関する研究

トレーニング用シミュレータの開発と使用法に関する研究と基盤整備・人材育成

分担研究者 本間章彦 国立循環器病センター 人工臓器部室員

研究要旨 医療機器の研究開発、治験を含む臨床応用の開始前の医療従事者のトレーニング、製造承認取得後の我が国および世界への普及や技術の均てん化のために、トレーニング用シミュレータの開発と使用は極めて重要である。本研究では十分な機会を得ることが困難な臨床トレーニングに代わり、コンピュータ上で、実際の患者のCT画像から構築した3次元イメージを用いて人工臓器の埋め込みの様子を模擬、トレーニングすることが可能な教育用シミュレータの開発を目的として研究を開始した。今回対象としたシミュレータは教育トレーニング用としてだけでなく、工学面では人工臓器の設計やデザイン検討において、医学面では埋め込み手技の術前検討や患者に対するインフォームドコンセントなどにおいても有用と考えられた。今後、補助人工心臓などの埋め込みシミュレーションへの対応、周辺組織との圧迫に関する定量的な評価、提示方法の検討などが望まれる。

A. 研究目的

人工臓器を患者の限られた体内スペースへ安全に埋め込むためには、臨床における豊富な経験や解剖学的適合性に関する十分な知識が必要である。

本研究では十分な機会を得ることが困難な臨床トレーニングに代わり、コンピュータ上で、実際の患者のCT画像から構築した3次元イメージを用いて人工臓器の埋め込みの様子を模擬、トレーニングすることが可能な教育用シミュレータの開発を目的とする。

B. 研究方法

教育用シミュレータの開発にあたり、埋め込み対象となる人工臓器として、当施設において開発を行なった完全体内埋め込み型電気油圧駆動式全人工心臓システム（図1(a)）を選定した。電気油圧駆動型全人工心臓は患者の心臓を取り除き、

左・右血液ポンプと油圧アクチュエータからなる血液ポンプ駆動ユニット（図1(b)）と置き換え、患者の心機能を完全に代替することを目的として開発されたシステムである。血液ポンプはダイアフラムにより血液室と油室に仕切られており、油圧アクチュエータから左・右血液ポンプに交互に送られるシリコンオイルによりダイアフラムを駆動して血液を送り出す仕組みとなっている。患者の心臓は弁輪部において左・右心室が除去され、心室が存在していた限られた狭い空間に血液ポンプ駆動ユニットが埋め込まれることになる。左・右血液ポンプには左・右心房と接続するためのカフと、大動脈、肺動脈と接続するための人工血管グラフトが装着されており、これらを組織と縫い合わせることで接続を行なう。今回は、血液ポンプ駆動ユニットの埋め込みについてシミュレータを構築した。シミュレーションの流れを図2に示す。前処理として、患者の胸部

のスライスCT画像から臓器や血管、骨などの輪郭抽出を行った。抽出した輪郭を積層することにより各臓器の3次元イメージを構築した。また3次元CADにより人工心臓の3次元イメージを構築し、患者の胸部3次元イメージと合成表示することで埋め込みシミュレーションを行なった。

#### (倫理面への配慮)

動物実験に関しては、国立循環器病センターの実験動物福祉小委員会でのプロトコルの評価を受け、実験動物に関する福祉・倫理について十分な配慮を行う。また、臨床応用に際しては国立循環器病センター高度先駆的医療専門委員会、治験審査委員会、倫理委員会の全ての評価を受け、科学的・倫理的に問題がないと判断されたものに限って実施する。

#### C. 研究結果および考察

図3にコンピュータ上に構築した患者の胸部3次元イメージを示す。また図4に埋め込みシミュレーションの様子を示す。埋め込みシミュレータでは、左・右血液ポンプや油圧アクチュエータが周辺臓器を圧迫することなく、心室内へ収まっているかどうか、また心房と心房カフ、動脈と人工血管グラフトの、無理の無い滑らかな結合が行なわれているかどうかを、実際の患者の胸部3次元イメージ上で様々な角度から目視により確認しながら埋め込みを行なうことが可能であった。図5に埋め込みシミュレータによる人工心臓の埋め込み過程を示す。実際の埋め込みと同様に左・右心室を切除し、心房に心房カフを、動脈に人工血管グラフトを接続し、左・右血液ポンプと油圧アクチュエータを心嚢内に配置した。人工心臓が収まっている心嚢を表示することにより、心嚢から大きく突出し周辺組織を圧迫する可能性のある箇所を確認することが可能であり、血液ポンプ駆動ユニットが適切に配置されているかどうかを確認することができた。教育用シミュレータとして、試

行錯誤を繰り返しながら、デバイスと組織の間の位置関係や向き、角度などについて、様々な検討を行なうことが可能となった。

#### D. 結論

本シミュレータは教育トレーニング用としてだけでなく、工学面では人工臓器の設計やデザイン検討において、医学面では埋め込み手技の術前検討や患者に対するインフォームドコンセントなどにおいても有用と考えられる。今後、補助人工心臓などの埋め込みシミュレーションへの対応、周辺組織との圧迫に関する定量的な評価、提示方法の検討などが望まれる。

#### E. 健康危険情報

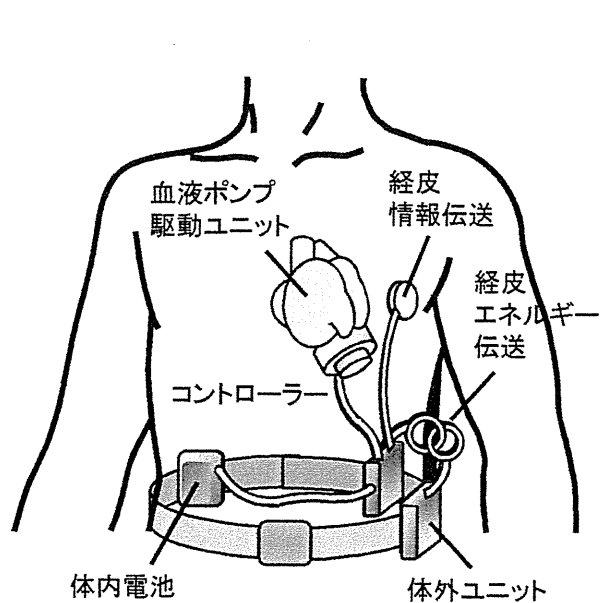
健康危険に該当する情報はない。

#### F. 研究発表

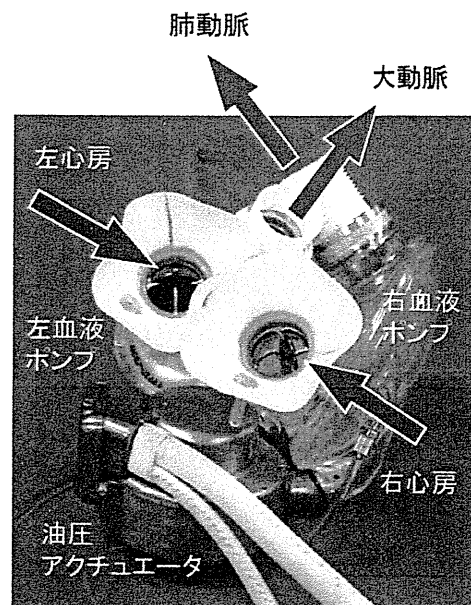
なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし



(a) 埋め込みの様子



(b) 血液ポンプ駆動ユニット

図1 完全体内埋め込み型電気油圧駆動式全人工心臓システム

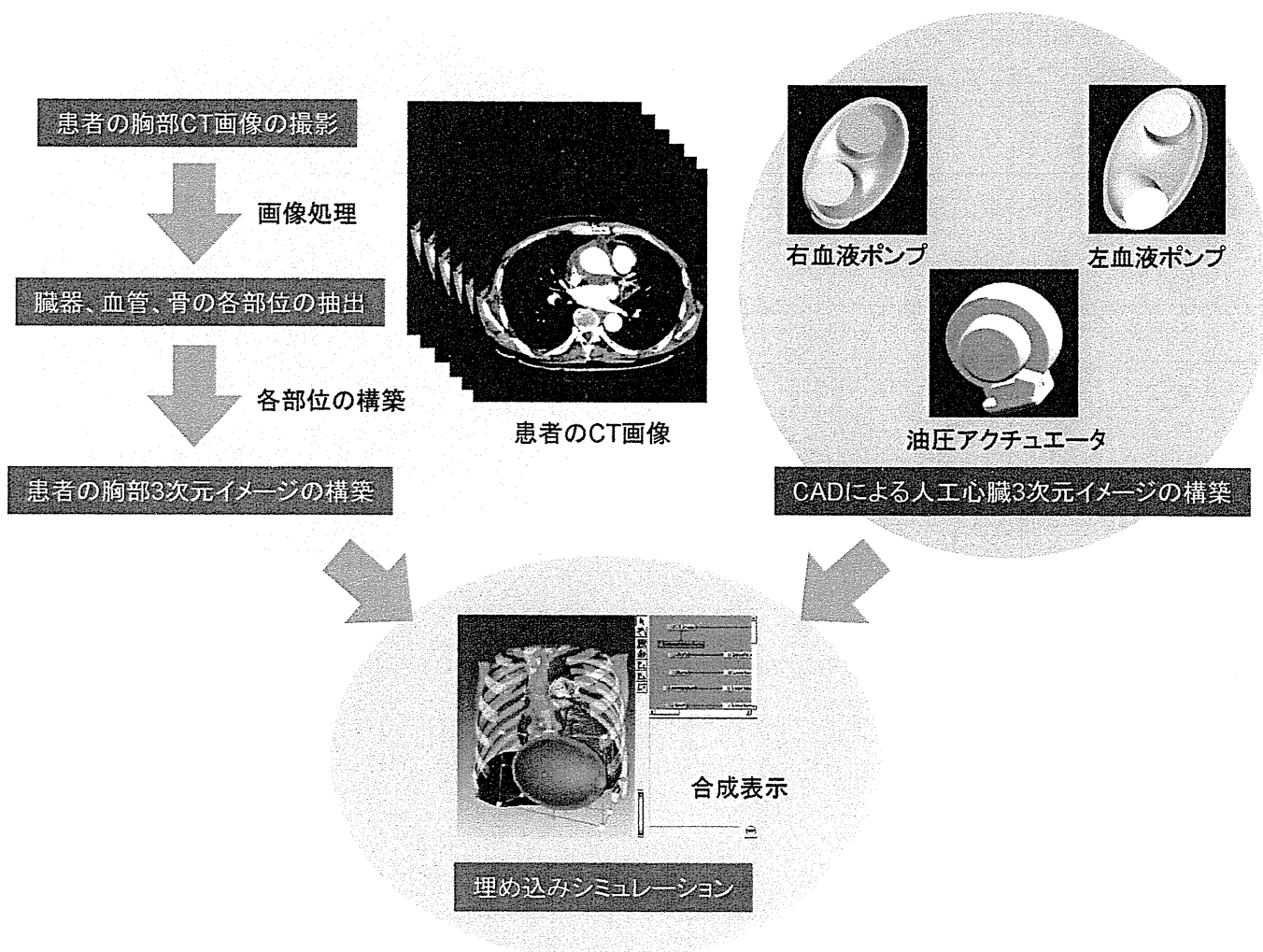


図2 埋め込みシミュレーションの流れ

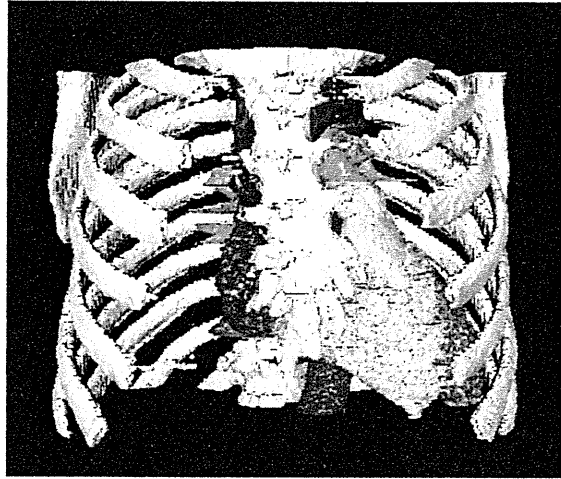


図3 構築した患者の胸部3次元イメージ

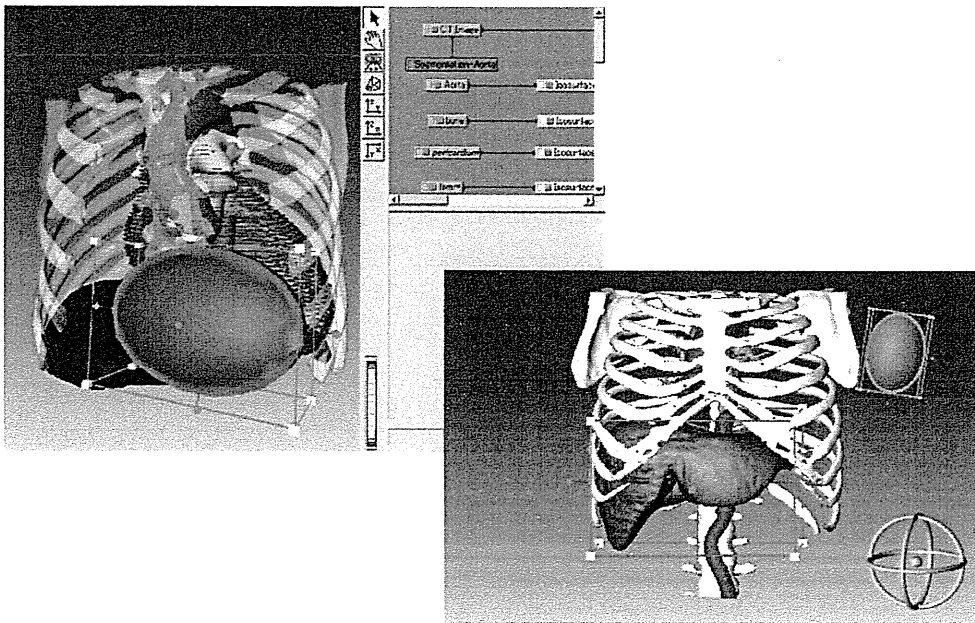
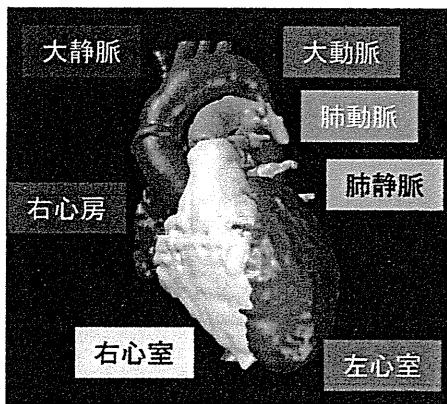
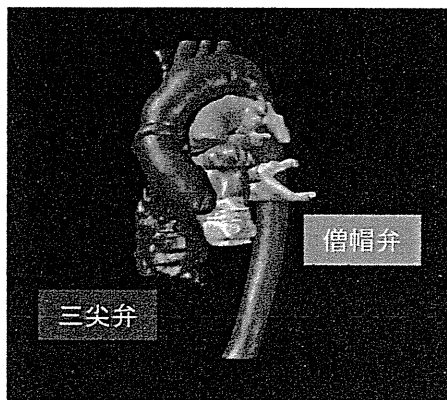


図4 埋め込みシミュレーションの様子

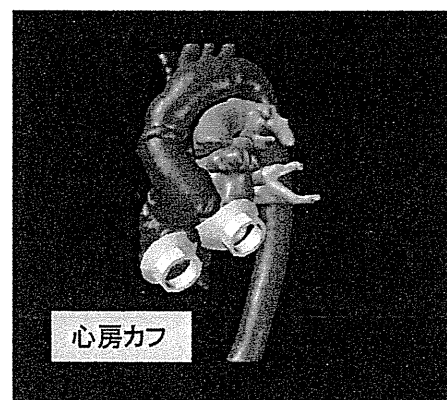




(a) 各部位ごとに構築した3次元イメージ



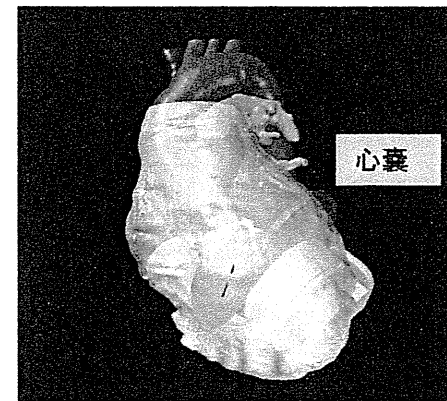
(b) 左・右心室を取り除いたところ



(c) 左・右心房カフを取り付けたところ



(d) 血液ポンプ駆動ユニットを埋め込んだところ



(e) 心嚢内に収まった血液ポンプ駆動ユニット

図5 埋め込みシミュレーションによる人工心臓の埋め込み過程

H20年度厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）  
分担研究報告書

循環器病治療機器の医工連携による研究開発・製品化・汎用化を  
実現するための基盤整備に関する研究

臨床研究・治験に関する基盤整備：教育プログラムの作成と実施に関する研究

分担研究者 山本 晴子 国立循環器病センター 臨床試験室長

研究要旨 国立循環器病センターにおいて、治験、臨床研究、さらにトランスレーショナルリサーチなど新規治療開発型研究にも対応可能な臨床研究支援人材養成のための教育プログラムの作成と実施を目的として本研究を実施した。本年度は、臨床研究センターにおいて、支援を希望する自主臨床研究を募集し、研究計画書の作成段階から、研究支援チームが研究者と相談しつつ計画書、説明同意文書、症例報告書、データマネジメントシステム等の作成に携わることで、on-the-job trainingを中心に行った。また、臨床研究セミナーやデータマネジメント実習、「臨床研究に関する倫理指針」の改正に伴う、研究者等に対する事前研修会の開催等を行い、座学と実施研修をバランス良く実施可能なプログラムの開発を行った。

A. 研究目的

国立循環器病センターは生活習慣病を専門とする唯一のナショナルセンターであり、医薬品のみならず、侵襲性の高い医療機器の治験の経験も多い。また、多施設共同で行う臨床研究の実施件数も多い。研究所で開発された先進医療技術を活用したトランスレーショナルリサーチや治験推進研究事業による医師主導治験を実施している実績を有する。さらに2007年度より「次期治験活性化五カ年計画」の中核病院に選定され、治験及び自主臨床研究の推進を担い、自主臨床研究の支援を行う臨床研究コーディネーターやデータマネージャーの養成を進めているところである。これらの支援人材、さらに研究者等も含めた幅広い臨床研究関連人材に対する教育プログラムの開発をめざした。

B. 研究方法

臨床研究センターは研究コーディネート部門、統計・データマネジメント部門、臨床部門の3部門にそれぞれ所属して活動している。

これらのうち、研究コーディネート部門及びデータマネジメント部門に雇用している研究支援人材の教育プログラム、及び研究者等を対象とした統計や研究倫理等に関する教育プログラムを開発することとした。

（倫理面への配慮）

本研究は人材育成と教育プログラムの構築を目的としているため、倫理面の問題は発生しない。しかし、臨床研究に関わる人材育成において、各研修者がヘルシンキ宣言、各種研究の倫理ガイドライン、GCP等に加え、生命倫理一般に関する基礎的知識を修得するよう配慮した。

C. 研究結果

I. 研究コーディネート部門

研究コーディネーター部門では、本年度は計4名の臨床研究コーディネーター(CRC)が自主臨床研究支援を担当し、7課題に対して、研究計画段階から実施段階に至る様々な支援活動を、同意説明文書作成支援、CRF策支援等のセントラル支援と、被験者対応や同意説明補助といったサイト支援の2種の支援に大別し、各研究に必要とされる支援について実施した。

さらに今年度、育成対象のCRCは、同じく育成対象のデータマネージャー(DM)/統計家とともに新しい初期研修プログラムにそって1ヵ月間の研修を受けた。研修は国立循環器病センターのミッションや組織体制から始まり、臨床研究全体に関する講義内容となるようにした。また、研究の説明と同意取得に関するロールプレイングはCRCが説明者となり、DM/統計家が被験者となり実演し実習を行った。これらの各講義の終了後に理解度などを問うアンケートを行い、評価項目のひとつとした。

## II. データマネジメント部門

データマネジメント部門では、院内の臨床研究の支援を9課題について実施した。各研究課題で、データマネジメント計画書を作成、運用するとともに、各課題で症例データ管理システムを設計した。また、また、新たな研究でデータマネジメントを行う際に、臨床研究の流れを意識し、研究グループ、コーディネーター、統計解析部門などとの連携を考慮し、データマネジメントを進める方法を検討し、実施した。

また、初心者を対象としたデータマネジメント実習を年に2回の頻度で行った。実習の内容はデータマネジメントの必要性、研究プロトコルの説明、データベース定義書、症例報告書の作成、データクリーニングであった。

## III. 研究者等を対象とした教育

臨床研究の実施を目指す研究者等を対象とした臨床研究セミナーを1ヶ月に1回の頻度で行った。

臨床研究に関するトピックや生物統計関連の講義を主にプログラムを作成した。

また、「臨床研究に関する倫理指針」の改正に伴い、研究者等に対する事前研修会を2度にわたって開催し、計395名の参加を得た。

また、「治験活性化5カ年計画」において当院は中核病院に選定されていることから、他の拠点医療機関との連携を深めることを目的に、土曜日午後交通至便な場所で医療統計セミナーを実施したところ、長野県や沖縄県など、遠隔地からの参加者がみられた。

## D. 考察

臨床研究センターに自主臨床研究に対する支援人材を雇用し、各部門に必要な教育を実施するとともに、院内で募集し選定した課題について、研究計画段階から研究者とミーティングを繰り返し、研究計画作成から開始までの各段階を支援することができた。また、研究者を対象とした教育セミナーを実施し、研究者の教育啓蒙活動を広めた。さらに、中核拠点の連携の一環として、院外研究者を対象としたセミナー開催を行い、一定の成果を上げることができた。

## E. 結論

本年度は、研究者に対する支援人材の教育プログラムを開発し、支援活動を実施した。また、院外研究者を含めた臨床研究者への教育セミナーを実施した。今後も、国立循環器病センターにおける臨床研究支援と被験者保護、および研究の質の向上に努める。

## F. 健康危険情報

健康危険に該当する情報は無い。

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表

- 1) 山本晴子：医療機器臨床試験の現状と課題.  
第8回 CRC と臨床試験のあり方を考える会  
議、金沢、10月11日、2008.
- 2) 山本晴子：臨床研究における CRC の役割：  
臨床研究を行う医師の立場から. 第29回  
臨床薬理学会年会、東京、12月4日、2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし