

- 24) 松井寿定、増澤 徹、巽 英介 多軸制御型斜流式磁気浮上人工心臓の研究開発 人工心臓と補助循環懇話会(37) (2009 2.27-28 湯沢市)
- 25) 西田正浩、小阪 亮、丸山 修、山根隆志、大久保 剛、日高達哉、長田俊幸、妙中義之 連続流型補助人工心臓の耐久試験法 人工心臓と補助循環懇話会(37) (2009 2.27-28 湯沢市)
- 26) 赤川英毅、市川 肇、大沼健太郎、松宮護郎、本間章彦、巽 英介、妙中義之、澤 芳樹 数理的手法を用いた補助人工心臓装着患者の心拍変動解析 人工心臓と補助循環懇話会(37) (2009 2.27-28 湯沢市)
- 27) 大沼健太郎、武市川 肇、赤川英毅、本間章彦、松宮護郎、巽 英介、妙中義之、澤 芳樹 補助人工心臓装着患者の自己心拍ゆらぎに関する基礎的検討 人工心臓と補助循環懇話会(37) (2009 2.27-28 湯沢市)
- 28) 築谷朋典、巽 英介、水野敏秀、武輪能明、本間章彦、妙中義之 心室内血栓と戦う流体技術 人工心臓と補助循環懇話会(37) (2009 2.27-28 湯沢市)
- 29) 本間章彦、妙中義之、巽 英介、住倉博仁、赤川英毅、李 桓成、武輪能明、水野敏秀、築谷朋典、片桐伸将、角田幸秀、下崎勇生、向林 宏、片野一夫 空気圧駆動式ウェアラブル全置換型人工心臓システムの開発 人工心臓と補助循環懇話会(37) (2009 2.27-28 湯沢市)
- 30) 武輪能明、中山泰秀、周えつみん、高木 都、根本 泰、妙中義之、巽 英介 心臓遺伝子治療を目指した人工ベクター (カチオン性-非イオン性ブロックポリマー) の開発 日本再生医療学会総会 (8) (2009 3.5-6 千代田区)
- 31) Tatsumi E. Development of an ultra-durable heparin-free ECMO system Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (17) (2009 3.5-8 Taipei)
- 32) 伊藤 靖、山本隆彦、越地耕二、本間章彦、巽 英介、妙中義之 完全体内埋込型人工心臓用体外結合経皮エネルギー・情報伝送システム-情報伝送用コイルの装着位置と伝送特性- 日本生体医工学会大会 (48) (2009 4.23-25 江戸川区)
- 33) 黒沢 雄、本間章彦、巽 英介、妙中義之、福井康裕 人工心臓の埋め込みシミュレーション技術の開発 ”有限要素法による圧迫の再現に関する研究” 日本生体医工学会大会 (48) (2009 4.23-25 江戸川区)
- 34) 松井寿定、増澤 徹、巽 英介 斜流式人工心臓用磁気軸受の開発 日本生体医工学会大会 (48) (2009 4.23-25 江戸川区)
- 35) 清山 航、山本隆彦、越地耕二、巽 英介、本間章彦、妙中義之 犠死直後における動物肉の電気的特性評価 日本生体医工学会大会 (48) (2009 4.23-25 江戸川区)
- 36) 赤川英毅、市川 肇、大沼健太郎、松宮護郎、本間章彦、巽 英介、妙中義之、澤 芳樹 数理的に解析した補助人工心臓装着患者の心拍変動 日本生体医工学会大会 (48) (2009 4.23-25 江戸川区)

- 37) 大沼健太郎、市川 肇、赤川英毅、本間章彦、松宮護郎、倉谷 徹、坂口太一、藤田知之、齊藤俊輔、巽 英介、妙中義之、澤 芳樹 補助人工心臓装着患者の自己心拍ゆらぎに関する検討 日本生体医工学会大会 (48) (2009 4.23-25 江戸川区)
- 38) 築谷朋典、堀口祐憲、辻本良信、巽 英介、妙中義之 心肺補助システムのための高揚程用遠心血液ポンプの開発 日本生体医工学会大会 (48) (2009 4.23-25 江戸川区)
- 39) 片桐伸将、舟久保昭夫、築谷朋典、巽 英介、本間章彦、水野敏秀、武輪能明、妙中義之、福井康裕 人工肺中空糸束内のガス濃度分布の数値解析によるガス移動量推定に関する検討 空気圧駆動式補助人工心臓用小型装着式駆動装置のための電池の開発 日本生体医工学会大会 (48) (2009 4.23-25 江戸川区)
- 40) 本間章彦、妙中義之、巽 英介、赤川英毅、李 桓成、武輪能明、水野敏秀、築谷朋典、片桐伸将、角田幸秀、下崎勇生、向林 宏、片野一夫 空気圧駆動式補助人工心臓用小型装着式駆動装置のための電池の開発 日本生体医工学会大会 (48) (2009 4.23-25 江戸川区)
- 41) 李 桓成、赤川英毅、本間章彦、築谷朋典、巽 英介、妙中義之 空気駆動式補助人工心臓の駆動条件が機械弁でのキャビテーション強さに与える影響 日本生体医工学会大会 (48) (2009 4.23-25 江戸川区)
- 42) Akagawa E, Ichikawa H, Ohnuma K, Matsumiya G, Homma A, Tsumi E, Taenaka Y, Sawa Y. Heart rate visibility in ventricular assist device patients in view of the mathematical models ASAIO-IFAO Annual Conference (2009 5.28-30 Dallas)
- 43) Hayashi T, Tatsumi E, Katagiri N, Mizuno T, Yagihara T. Evaluation of an ultra-compact extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) system for pediatric use in an acute animal study ASAIO-IFAO Annual Conference (2009 5.28-30 Dallas)
- 44) Homma A, Taenaka Y, Tatsumi E, Akagawa E, Lee HS, Takewa Y, Mizuno T, Tsukiya T, Katagiri N, Kakuta Y, Shimosaki I, Mukaibayashi H, Katano K. Development of a power supply unit for a compact wearable pneumatic-VAD drive unit ASAIO-IFAO Annual Conference (2009 5.28-30 Dallas)
- 45) Katagiri N, Funakubo A, Tatsumi E, Tsukiya T, Homma A, Mizuno T, Takewa Y, Taenaka Y, Fukui Y. A computational analysis of O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> transfer in a segment of a hollow fiber bundle in an Oxygenator ASAIO-IFAO Annual Conference (2009 5.28-30 Dallas)
- 46) Kurosawa Y, Homma A, Nishinaka T, Takawa Y, Tatsumi E, Taenaka Y, Fukui Y. Development of computer simulation techniques to impact artificial hearts: Stress simulation of internal organs using the finite element method ASAIO-IFAO

Annual Conference (2009 5.28-30 Dallas)

- 47) Lee HS, Akagawa E, Tasumi E, Homma A, Tsukiya T, Taenaka Y. Effects of the driving condition of a pneumatic ventricular assist device on the cavitation intensity of the inlet and outlet mechanical heart valves ASAIO-IFAO Annual Conference (2009 5.28-30 Dallas)
- 48) Ohnuma K, Ichikawa H, Akagawa E, Homma A, Matsumiya G, Tatsumi E, Taenaka Y, Sawa Y Heart rate variability assessed with conventional FET and wavelet transform in LVAS patients aiming for bridge to recovery ASAIO-IFAO Annual Conference (2009 5.28-30 Dallas)
- 49) Takewa Y, Nakayama Y, Zhou YM, Takaki M, Nemoto Y, Taenaka Y, Tatsumi In vivo evaluation of a novel nano-structured vector for effective cardiac gene transfer ASAIO-IFAO Annual Conference (2009 5.28-30 Dallas)
- 50) Tsukiya T, Horiguchi H, Tsujimoto Y, Tatsumi E, Taenaka. Numerical study of the flow design of the two-stage centrifugal pump for cardiopulmonary support ASAIO-IFAO Annual Conference (2009 5.28-30 Dallas)
- 51) Zhou YM, Nakayama Y, Takawa Y, Ishikawa A, Nemoto Y, Brovekov A, Taenaka Y, Tatsumi E. High performance gene transfer in the presence of serum by deposition transfection technology based on novel 4-branched thermoresponsible cationic polymers ASAIO-IFAO Annual Conference (2009 5.28-30 Dallas)
- 52) Takewa Y, Nakayama Y, Zhou YM, Zhang GX, Takaki M, Nemoto Y, Taenaka Y, Tatsumi E. Development of cardiac gene therapy for refractory heart failure European Society for Artificial Organs (36) (2009 9.2-5 Compiègne)
- 53) 住倉博仁、本間章彦、妙中義之、巽 英介、大沼健太郎、赤川英毅、李 桓成、武輪能明、水野敏秀、築谷朋典、片桐伸将、角田幸秀、下崎勇生、向林 宏、片野一夫 空気圧駆動式ウェアラブル全置換型人工心臓システムの開発・ウェアラブル式空気駆動装置に関する基礎的検討 生活支援工学系学会連合大会(7) (2009 9.24-26 香美市)
- 54) 大沼健太郎、本間章彦、妙中義之、巽 英介、住倉博仁、赤川英毅、李 桓成、武輪能明、水野敏秀、築谷朋典、片桐伸将、角田幸秀、下崎勇生、向林 宏、片野一夫 空気駆動式人工心臓の流量推定に関する研究 生活支援工学系学会連合大会(7) (2009 9.24-26 香美市)
- 55) 築谷朋典、巽 英介、妙中義之 体内埋込式補助人工心臓の現状と課題について 生体・生理工学シンポジウム(24) (2009 9.24-26 仙台市)
- 56) 片桐伸将、舟久保昭夫、巽 英介、築谷朋典、本間章彦、水野敏秀、武輪能明、妙中義之、福井康裕 人工肺内局所における酸素・炭酸ガス濃度分布の数値解析と実測によるガス移動量推定に関する研究 生活支援工学系学会連合大会(7) (2009 9.24-26 香美市)

- 57) 本間章彦、妙中義之、巽 英介、住倉博仁、大沼健太郎、赤川英毅、李 桓成、武輪能明、水野敏秀、築谷朋典、片桐伸将、角田幸秀、下崎勇生、向林 宏、片野一夫 空気圧駆動式人工心臓用駆動装置のための電源システムの開発 生活支援工学系学会連合大会(7) (2009 9.24-26 香美市)
- 58) 西田正浩、小阪 亮、丸山 修、山根隆志、大久保 剛、日高達哉、長田俊幸、妙中義之 連続流型補助人工心臓の拍動流耐久試験法に関する検討 バイオエンジニアリング講演会(22) (2010 1.9-10 岡山市)
- 59) 築谷朋典、水野敏秀、巽 英介、妙中義之、大久保 剛、長田俊幸 体内埋込型補助人工心臓用軸流ポンプの生体適合性評価 バイオエンジニアリング講演会(22) (2010 1.9-10 岡山市)
- 60) 片桐伸将、武輪能明、水野敏秀、築谷朋典、本間章彦、林 輝行、吉田幸太郎、舟久保昭夫、福井康裕、妙中義之 長期呼吸循環補助を目的とした次世代人工肺の開発研究と臨床応用 ー国立循環器病センター研究所における取り組みー バイオエンジニアリング講演会(22) (2010 1.9-10 岡山市)
- 61) 安藤政彦、武輪能明、西村 隆、山崎健二、許 俊鋭、小野 稔、妙中義之、巽 英介 定常流型左室補助人工心臓の新しい駆動手法-Couterpulsation モードによる冠血流増強効果の検討- 人工心臓と補助循環懇話会(38) (2010 2.26-27 諏訪市)
- 62) 花田 繁、武輪能明、片桐伸将、住倉博仁、大沼健太郎、赤川英毅、周 粵閩、李 桓成、角田幸秀、本間章彦、水野敏秀、築谷朋典、妙中義之、巽 英介 次世代型補助循環手法としての選択的腎灌流療法の検討 人工心臓と補助循環懇話会(38) (2010 2.26-27 諏訪市)
- 63) 三田満男、黒沢 雄、本間章彦、西中知博、住倉博仁、大沼健太郎、武輪能明、巽 英介、妙中義之、大越康晴、福井康裕 人工心臓の解剖学的適合性に関する定量的評価技術の開発 人工心臓と補助循環懇話会(38) (2010 2.26-27 諏訪市)
- 64) 山田有希子、宮本卓馬、西中知博、齋藤 聡、津久井博之、水野敏秀、巽 英介、宮越貴之、得能敏正、吉野和卓、関 康夫、山崎健二 自己新生組織を誘導するチタンメッシュ脱血管の開発と展望 人工心臓と補助循環懇話会(38) (2010 2.26-27 諏訪市)
- 65) 水野敏秀、根本 泰、妙中義之、巽 英介 補助人工心臓装着患者におけるドライブレイン感染症防止を目的とする皮膚貫通パッドの開発 人工心臓と補助循環懇話会(38) (2010 2.26-27 諏訪市)
- 66) 西村 隆、安藤政彦、武輪能明、許 俊鋭、小野 稔、山崎健二、巽 英介 自己心臓能回復を目指した定常流型補助人工心臓コントロールシステムの開発 人工心臓と補助循環懇話会(38) (2010 2.26-27 諏訪市)
- 67) 長 真啓、増澤 徹、巽 英介 乳幼児対象小型磁気浮上人工心臓の研究開発 人工心臓と補助循環懇話会(38) (2010 2.26-27 諏訪市)
- 68) 武輪能明、赤川英毅、住倉博仁、佐藤正喜、柏原 進、田中秀典、妙中義之、巽 英

- 介 国循環型東洋紡補助人工心臓の人工弁変更に関する前臨床試験（臨床供給停止の危機を乗り越えて） 人工心臓と補助循環懇話会（38）（2010 2.26-27 諏訪市）
- 69) 片桐伸将、巽 英介、武輪能明、水野敏秀、築谷朋典、本間章彦、林 輝行、吉田幸太郎、妙中義之、八木原俊克 長期使用を目指した小児用 ECMO システムの研究開発と臨床応用 人工心臓と補助循環懇話会（38）（2010 2.26-27 諏訪市）
- 70) 金城利晴、李 桓成、巽 英介、妙中義之、上村 匡敬 二葉式機械弁を用いた空気駆動式補助人工心臓内部における流れの可視化 日本機会学会関西支部定時総会講演会（85）（2010 3.16-17 神戸市）
- 71) 片桐伸将、巽 英介、武輪 能明、水野 敏秀、築谷 朋典、本間 章彦、妙中 義之、押山 広明、小澤 由紀 PCPS システムを用いたテルモ社製高分子ポリマーコーティングの慢性動物実験による評価 日本経皮的心肺補助（PCPS）研究会（20），日本集中治療医学会学術集会（37）（2010 3.4-6 広島市）

G. 知的財産権の出願・登録状況

1.

【特許出願】

「送脱血用管状態」

出願番号 2009-134210

出願日 2009.6.3

発明者 片桐伸将、巽 英介、妙中義之、根本 泰、岡本吉弘

出願人 国立循環器病センター総長、株式会社ブリジストン

【実用新案出願】

「血液補助循環装置およびこれに組み入れ可能な清潔トレイパック」

出願番号 実願 2009-008059

出願日 2009.11.11

発明者 林 輝行、巽 英介、片桐伸将

出願人 国立循環器病センター総長、平和物産株式会社

【意匠登録出願】

「人工心肺用稼動架台 (①本意匠出願)」

出願番号 意匠 2009-29373

出願日 200.12.17

考案者 片桐伸将、巽 英介、林 輝行

出願人 国立循環器病センター総長、ニプロ株式会社

「人工心肺用稼動架台 (②関連意匠出願)」

出願番号 意匠 2009-29374

出願日 200.12.17

考案者 片桐伸将、巽 英介、林 輝行

出願人 国立循環器病センター総長、ニプロ株式会社

「人工心肺用稼動架台 (③関連意匠出願)」

出願番号 意匠 2009-29375

出願日 200.12.17

考案者 片桐伸将、巽 英介、林 輝行

出願人 国立循環器病センター総長、ニプロ株式会社

「人工心肺用移動架台（④部分意匠出願）」

出願番号 意匠 2009-29376

出願日 200.12.17

考案者 片桐伸将、巽 英介、林 輝行

出願人 国立循環器病センター総長、ニプロ株式会社

「人工心肺用移動架台（⑤ ④の部分出願の関連出願）」

出願番号 意匠 2009-29377

出願日 200.12.17

考案者 片桐伸将、巽 英介、林 輝行

出願人 国立循環器病センター総長、ニプロ株式会社

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）

平成21年度分担研究報告書

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

心臓・自律神経電気刺激による循環器病治療におけるガイドライン策定、人材育成  
（分担課題名）

分担研究者 杉町 勝（国立循環器病センター研究所 部長）

**研究要旨：**

心不全のデバイス治療の開発に必要な基盤として、迷走神経刺激による心不全治療のガイドライン案作成に向けWGにて議論を行った。また人材育成のため昨年おこなった教育プログラム（講義）に関し、その後も継続して開発に携わった企業担当者を対象に講義の有用性についてアンケート調査を行った。

**A. 研究目的**

心不全を中心とする循環器病の治療においてデバイス治療の果たす役割は大きい。近年のICD（植え込み除細動器）やCRT（心臓再同期治療装置）の効果実証に加えて、自律神経のひとつである迷走神経の電気刺激による心不全の進行抑制作用に注目が集まっている。本研究ではこれらの治療法に関して実用化を推進するために必要な審査ガイドライン案、人材育成に関して検討した。

**B. 研究方法**

**B-1. 迷走神経刺激による心不全治療に関する審査ガイドライン案**

迷走神経の電気刺激による心不全治療は、いまだ全く行われたことのない治療法である。迷走神経治療はてんかんの治療法として欧米では行われているが、わが国では未承認である。このことから迷走神経刺激の治療装置の承認過程において、その評価すべき項目を予め設定し、ガイドラインとして参考にすることによって承認作業の円滑な進展が期待される。

分担研究者は昨年度より2年間、次世代医療

機器評価指標作成事業ニューロモジュレーション分野審査ワーキンググループに参加し、迷走神経刺激による心不全治療の審査ガイドライン案を作成することになった。本研究では、その過程を通して得られた議論を生かし、医工連携と機器開発に活用することを目的とする。

**B-2. ICD 開発に関する人材育成**

心臓ペースメーカーやICD、CRTは最も成功した循環器病の治療装置である。その成功の鍵は、自律的に治療を行う装置であったことである。またペースメーカーやCRTでは、生体興奮膜の特性を利用することでわずかな電力で心臓全体を制御でき、省電力と長期動作を可能にした。

しかしながら、これらの機器は改良が加えられるに従って複雑化し、多数の設定項目がプログラム可能となっている。すべての設定項目の意義と設定方針は不整脈専門医によって理解されているが、同等の知識がデバイス開発には必要である。特に設定項目の意義については心臓電気生理学の基礎および臨床双方の知識に立脚して理解しなければならない。

このことから私たちは昨年度、ICD開発に資



する人材育成のために、その教育プログラムを策定し、実際に教育訓練を行った。受講者はその後も ICD 開発を継続したが、ICD 開発の過程を反映したアンケート調査についてさらに詳細な解析を行った。アンケートでは図のような質問を行った。

## C. 研究結果および D. 考察

### CD-1. 迷走神経刺激による心不全治療に関する審査ガイドライン案

ガイドライン案策定2年度は、WGにおいて、以下のような議論を行った。

1. 治療対象
2. 臨床試験におけるエンドポイント
3. 代理エンドポイントの使用
4. 有害事象の可能性とその対処

本ガイドライン案（各論）はニューロモジュレーション分野のWGの6課題のひとつであるが、上記の論点において他の課題との差異が明確となった。

①神経機能の改善や短期の血圧制御をめざす他の機器とはことなり、治療対象はすでにさまざまな治療が行われている慢性心不全患者である。そのため、臨床試験を行う際に合理付けがしやすい「他の有効な治療法がない」患者を治療対象とするのではなく、「他の治療法を行っても十分な効果が得られない」患者を対象とする必要がある。駆出率や NYHA クラスをもとに重症度で対象を選択するのが現実的である。また対照は既存治療とする必要がある。

②③慢性心不全患者治療の真のエンドポイントは、生存率や心不全による再入院回避率と考えられるが検討に時間と費用を要するために、代理エンドポイントがしばしば用いられる。しかしながら心不全の進行との因果関係の少ない少数の因子を用いた場合には、代理エンドポイントによる結果と真のエンドポイントによる結果が解離することがあり、慎重な判断が必要で

ある。この問題点を少しでも緩和するために、心不全の複数の病態を反映する比較的独立した複数の因子を組み合わせる用いること、真のエンドポイントとの相関（可能なら因果関係）の強い因子を用いることが推奨される。

④迷走神経の刺激による心臓以外への臓器の作用として起こる可能性のある有害事象としては、嘔声、咳、息苦しさ、嚥下障害、のどや首の違和感、のどの痛み、吐き気、嘔吐などが知られている。これらのうち呼吸困難、嚥下障害や吐き気、嘔吐にともなう摂食量の低下が生じる場合は、迷走神経刺激治療を行うべきではない。

### CD-2. ICD 開発に関する人材育成

アンケート結果を図にまとめた。ほぼ講義を最初に計画した際に意図したとおりの結果が得られたが、一部で問題点も指摘された。

講義の開催様式について、①講義全体の時間数の多寡については意見がわかれた。基礎知識編と応用編に分けるなどの工夫が必要かもしれない。②1回あたりの講義時間がやや長いと感じる聴講者が見られた。講義の内容がもりだくさんであるために、講義を長く続けることで消化不良になる可能性が示唆された。

TV 会議システムを用いた講義については、おおむねメリットとして評価されたものの、③音声、スライドともに一部不鮮明な部分があった。動画については実時間でコマ落ちなく伝送することには限界があった。予め、スライドの印刷物や動画を送付する工夫が必要と考えられた。

講義の内容については、④開発中の機器により即した内容が求められ、基礎と臨床をバランスよく講義することが望まれた。⑤講義内容全般についての参考書や参考資料については、講義の前後に必ずしも活用されておらず、利用されるのは開発に際して特に必要となる部分に限られるのではないかと考えられた。

1. 生理学や病態について医学系研究者による講義を受けることは機器開発の上で意味があると思いますか？	<input type="checkbox"/> 大変意味がある 21人	<input type="checkbox"/> まあ意味がある 1人	<input type="checkbox"/> どちらともいえ ない 0人	<input type="checkbox"/> あまり意味がない 0人	<input type="checkbox"/> 全く意味がない 0人
2. 今回は、2時間×(8+2)回=20時間の講義を行いました。全体としての講義内容は多かったですか？少なかったですか？	<input type="checkbox"/> 少なかった(30時間以上に講義時間を増やしても、より詳しい講義の方がよい) 4人	<input type="checkbox"/> やや少なかった(25時間程度がよい) 1人	<input type="checkbox"/> 丁度よい 14人	<input type="checkbox"/> やや多かった(15時間程度がよい) 2人	<input type="checkbox"/> 多かった(10時間以下に講義時間を減らして、細かい部分は新しいもったコンパクトな講義の方がよい) 1人
3. 月に1~2回の開催を行ってききましたが、講義の開催間隔は如何でしたか？	<input type="checkbox"/> 間隔が短すぎる(3ヶ月に1回程度が望ましい) 0人	<input type="checkbox"/> やや間隔が短い(1~2ヶ月に1回程度が望ましい) 0人	<input type="checkbox"/> 丁度よい 20人	<input type="checkbox"/> やや間隔が空いている(週に1回程度が望ましい) 2人	<input type="checkbox"/> 間隔が空き過ぎている(週に2~3回程度が望ましい) 0人
4. 循環器病センター職員の勤務時間が終わった後の、17:30または18:00から講義を開始しましたが、開始時間は如何でしたか？	<input type="checkbox"/> 遅い(午前中の開催が望ましい) 0人	<input type="checkbox"/> やや遅い(午後の勤務時間内が望ましい) 2人	<input type="checkbox"/> 丁度よい 20人	<input type="checkbox"/> やや早い(19時ごろの開催が望ましい) 0人	<input type="checkbox"/> 早い(20時以降の開始が望ましい) 0人
5. 1回の講義時間を2時間に設定しましたが、講義時間の長さは如何でしたか？	<input type="checkbox"/> 長すぎる(30分~1時間で回数多く) 0人	<input type="checkbox"/> やや長い(1時間~1時間30分が望ましい) 7人	<input type="checkbox"/> 丁度よい 14人	<input type="checkbox"/> やや短い(2時間30分~3時間が望ましい) 1人	<input type="checkbox"/> 短い(3時間以上でもよいので回数を少なく) 0人
6. 今回はTV会議システムを用いて講義を行いました。TV会議システムでは聴講者や講師が移動しなくて済むというメリットがありますが、講師と聴講者が直接に接触していないため微妙なニュアンスが伝わりにくいというデメリットもあると思われます。TV会議システムを用いることにはメリットとデメリットのどちらが大きいですか？	<input type="checkbox"/> メリットの方が大きい 13人	<input type="checkbox"/> ややメリットの方が大きい 9人	<input type="checkbox"/> メリットとデメリットは同じくらいである 0人	<input type="checkbox"/> ややデメリットの方が大きい 0人	<input type="checkbox"/> デメリットの方が大きい 0人
7. TV会議システムの音声は聞き取りやすかったですか？	<input type="checkbox"/> 聞き取りにくかった 2人	<input type="checkbox"/> 一部聞き取りにくかったが問題となるものではなかった 6人	<input type="checkbox"/> 聞き取りやすかった 14人		
8. TV会議システムのスライドは見やすかったですか？	<input type="checkbox"/> 見難かった 1人	<input type="checkbox"/> 一部見にくかったが問題となるものではなかった 8人	<input type="checkbox"/> 見やすかった 13人		
9. TV会議システムで動画は問題なく表示されていたと思いますか？	<input type="checkbox"/> 動画は上手く表示されていたといえない 15人	<input type="checkbox"/> 僅かなコマ落ち等はあるが問題となるものではなかった 2人	<input type="checkbox"/> 問題なく表示されていた 5人		
10. 今回の講義では、ICDに関することやや重点を置きながら広く不整脈学を網羅するように講義内容を組みました。機器(ICD)開発では、どのように講義内容を配分することがよいと思いますか？	<input type="checkbox"/> ICDを意識せずに大学で行われるような不整脈全般の講義がよい 1人	<input type="checkbox"/> 今回の講義よりももう少し全般的な講義内容がよい 2人	<input type="checkbox"/> 今回の講義内容の配分でよい 7人	<input type="checkbox"/> もう少しICDやCRTに関連する部分に多く配分した方がよい 12人	<input type="checkbox"/> ICDに関連する部分だけに特化した講義がよい 0人
11. 今回の講義では、やや臨床に重点を置きながらも、基礎の内容も含めて講義を行いました。機器(ICD)開発では、基礎の内容と臨床の内容をどのように配分することがよいと思いますか？	<input type="checkbox"/> 不整脈のメカニズムなど基礎の内容だけの講義がよい 0人	<input type="checkbox"/> 今回の講義よりももう少し基礎に重点を置いた講義がよい 4人	<input type="checkbox"/> 今回の講義内容の配分でよい 10人	<input type="checkbox"/> 今回の講義よりももう少し臨床に重点を置いた講義がよい 8人	<input type="checkbox"/> 臨床不整脈の実際についてのみの講義がよい 0人
12. 今回は講義の直後に質問を受け付けましたが、質問をしたいと感じるのは講義の後どれくらいですか？	<input type="checkbox"/> 講義の直後 12人	<input type="checkbox"/> 講義後、次回の講義(2週間後)までの間 9人	<input type="checkbox"/> 講義の後、1ヶ月以上経過してから 0人	<input type="checkbox"/> 全ての講義が終わってから 1人	<input type="checkbox"/> 講義とは特に関係ない 1人
13. 参考となる教科書を示しましたが、講義の前や後に参考書を自習することはありましたか？	<input type="checkbox"/> ほとんどの講義について教科書を利用して自習した 1人	<input type="checkbox"/> ときどき教科書を利用して自習した 17人	<input type="checkbox"/> 教科書を利用して自習することはなかった 4人		
14. 講義のスライドおよび理解確認問題で復習することはありましたか？	<input type="checkbox"/> ほとんどの講義について復習した 1人	<input type="checkbox"/> ときどき復習した 12人	<input type="checkbox"/> 確認問題のみ解いた 5人	<input type="checkbox"/> 復習することはなかった 4人	
15. 今回、不整脈についてのみの講義を行いました。他に循環器病に関する講義を聞きたいと思いませんか？講義を聞きたいテーマがあればお書きください。	<input type="checkbox"/> ない 10人	<input type="checkbox"/> あり 12人			

図 アンケート質問内容と回答の集計内容

## E. 結論

心不全のデバイス治療の開発に必要な基盤として、迷走神経刺激による心不全治療の審査ガイドライン案作成に向けWGにて議論を行った。また人材育成のため昨年おこなった教育プログラム（講義）に関し、その後も継続して開発に携わった企業担当者を対象に講義の有用性についてアンケート調査を行った。アンケートの結果、講義に関して改善すべき点が見出され、今後のプログラムに反映させる予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### G-1. 論文

1. **Macroscopic two-pump two-vasculature cardiovascular model to support treatment of acute heart failure.** Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009; 1: 2365-2368.
2. **Angiotensin II disproportionately attenuates dynamic vagal and sympathetic heart rate controls.** Kawada T, Mizuno M, Shimizu S, Uemura K, Kamiya A, Sugimachi M. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009 May; 296(5): H1666-H1674.
3. **Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase.** Sasaki H, Asanuma H, Fujita M, Takahama H, Wakeno M, Ito S, Ogai A, Asakura M, Kim J, Minamino T, Takashima S, Sanada S, Sugimachi M, Komamura K, Mochizuki N, Kitakaze M.

*Circulation.* 2009 May 19; 119(19): 2568-2577.

4. **Detection of endogenous acetylcholine release during brief ischemia in the rabbit ventricle: A possible trigger for ischemic preconditioning.** Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Li M, Shirai M, Sugimachi M. *Life Sci.* 2009 Oct 7; 85(15-16): 597-601.
5. **High levels of circulating angiotensin II shift the open-loop baroreflex control of splanchnic sympathetic nerve activity, heart rate and arterial pressure in anesthetized rats.** Kawada T, Kamiya A, Li M, Shimizu S, Uemura K, Yamamoto H, Sugimachi M. *J Physiol Sci.* 2009 Nov; 59(6): 447-455.
6. **Effect of the cholinesterase inhibitor donepezil on cardiac remodeling and autonomic balance in rats with heart failure.** Okazaki Y, Zheng C, Li M, Sugimachi M. *J Physiol Sci.* 2010 Jan; 60(1): 67-74.

### G-2. 学会発表

1. 除細動器・心臓再同期装置に組み込み可能な、心拍出量モニターシステム 上村 和紀、稲垣 正司、清水 一夫、根本 和人、杉町 勝 第48回日本生体医工学大会
2. 迷走神経を、3日間電気刺激するだけで冠再灌流された心筋梗塞後の心臓のリモデリングを改善できる 上村 和紀、鄭 燦、李 梅花、杉町 勝 第48回日本生体医工学大会
3. アンジオテンシンIIが動脈圧反射系の開ループ静特性に及ぼす影響 川田 徹、清水 秀二、水野 正樹、宍戸 稔聡、杉町 勝 第48回日本生体医工学大会
4. 心臓マイクロダイアリシス法による洞房結

- 節における交感・副交感神経活動の定量化  
清水 秀二、秋山 剛、川田 徹、宍戸 稔  
聡、神谷 厚範、杉町 勝 第48回日本生  
体医工学大会
5. 心磁計測による心筋興奮伝導異常の検出  
高木 洋、杉町 勝、鎌倉 史郎 第24回  
日本生体磁気学会大会
  6. 運動時周期性呼吸変動の発生機序に関する  
検討：周期性呼吸は換気量と呼気終末二酸化  
炭素濃度の Lag time が消失する時点と  
一致して消退する 高木 洋、杉町 勝  
第30回日本循環制御医学会総会
  7. 迷走神経を、冠虚血再灌流後の3日間電気  
刺激するだけで心筋梗塞後左心室リモデリ  
ングを劇的に改善することができる 上村  
和紀、鄭 燦、李 梅花、川田 徹、杉町  
勝 第30回日本循環制御医学会総会
  8. 心筋梗塞後心不全ラットにおける開ループ  
動脈圧反射特性 川田 徹、李 梅花、上  
村 和紀、宍戸 稔聡、杉町 勝 第30回  
日本循環制御医学会総会
  9. アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（ドネ  
ペジル）投与による心筋梗塞後重症心不全  
治療における  $\alpha 7$ -ニコチン性アセチルコリ  
ン受容体 ( $\alpha 7$  nAChR) の関与 李 梅花、  
川田 徹、上村 和紀、宍戸 稔聡、杉町  
勝 第30回日本循環制御医学会総会
  10. 重症心不全症例における  
phosphodiesterase 3 阻害薬投与の血行動  
態改善効果は予測できるか？ 馬場 裕一、  
宍戸 稔聡、清水 秀二、上村 和紀、加  
藤 倫子、橋村 一彦、安村 良男、杉町  
勝 第30回日本循環制御医学会総会
  11. Effects of angiotensin II on open-loop  
carotid sinus baroreflex function Toru  
Kawada, Shuji Shimizu, Kazunori  
Uemura, Toshiaki Shishido, Masaru  
Sugimachi. *The 36th International Union  
of Physiological Societies, 2009*
  12. Early short-term vagal nerve stimulation  
attenuates myocardial structural  
remodeling after reperfused myocardial  
infarction Kazunori Uemura, Can Zheng,  
Meihua Li, Masaru Sugimachi. *The 36th  
International Union of Physiological  
Societies, 2009*
  13. Right heart with relatively preserved  
pump function is necessary to improve  
hemodynamics with milrinone in  
patients with advanced heart failure.  
Yuichi Baba, Toshiaki Shishido, Kazunori  
Uemura, Tomoko Kato, Kazuhiko  
Hashimura, Yoshio Yasumura, Yoshinori  
Doi, Masaru Sugimachi. *European  
Society of Cardiology, 2009*
  14. Preliminary study on the detection of  
cardiac arrhythmias based on multiple  
simultaneous electrograms. Telma Keiko  
Sugai, Makoto Yoshizawa, Makoto Abe,  
Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi,  
Kazuo Shimizu, Kenji Sunagawa. *IEEE  
Engineering in Medicine and Biology  
Society, 2009*
  15. 重症心不全に対する迷走神経刺激療法 宍  
戸 稔聡、李 梅花、鄭 燦、上村 和紀、  
川田 徹、杉町 勝 第24回生体・生理工  
学シンポジウム
  16. 右心機能が比較的保たれた重症心不全症例  
では、PDE3 阻害薬による血行動態改善が  
期待できる 馬場 裕一、宍戸 稔聡、加  
藤 倫子、橋村 一彦、安村 良男、土居  
義典、杉町 勝 第57回日本心臓病学会学  
術集会
  17. Beneficial effects of electrical vagal  
stimulation on heart failure progression  
may involve central mechanism. Masaru

Sugimachi. 第13回日本心不全学会学術集会

18. システム生理学によって、自律神経系および心循環器系の動態を予測する試み 神谷厚範、川田 徹、杉町 勝 第55回日本宇宙航空環境医学会大会
19. Donepezil markedly suppresses ventricular dysfunction and improves neurohumoral states on top of losartan in rats with extensive myocardial infarction Can Zheng, Masaru Sugimachi. *American Heart Association, 2009*
20. Blockade of  $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors attenuates cardio-protective effects of donepezil in rats with extensive myocardial infarction Masaru Sugimachi. *American Heart Association, 2009*

#### G-3. 新聞報道

なし

#### H. 知的所有権の取得状況

1. 海外特許「超小型一体化心臓ペースメーカー及び分散心臓ペーシングシステム」欧州2005年2月4日出願、2009年11月11日登録、1541191号；インド2005年1月28日出願、2009年11月26日登録、236949号（他に4ヶ国登録済、2ヶ国審査中、1ヶ国分割出願審査中）
2. 海外特許「心疾患治療システム」ロシア2007年6月18日出願、2009年11月27日登録、2373960号（他に4ヶ国審査中）

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

(分担) 研究者 山岡 哲二  
国立循環器病センター研究所 生体工学部

研究要旨 国立循環器病センター研究所生体工学部と同センター心臓血管外科との連携により、脱細胞組織を利用した人工血管の開発を進めてきた。脱細胞システムとして独自に開発してきた超高压法を推進してきたが、小口径血管に対しては組織の脆弱性化などの問題があった。そこで、さらにマイルドなシステムの構築をめざして、体液成分、主に補体成分を介した新たな脱細胞法の評価を進めた。

A. 研究目的

従来から ePTFE(expanded polytetrafluoroethylene)や Dacron で作製した人工血管、また、冠動脈疾患治療においては、自己血管である伏在静脈、橈骨動脈が用いられるが、いずれも不可避な問題点を抱えている。すなわち、自己血管では使用できる血管が限られ、また、直径 3 mm 以下の小口径血管治療において、ePTFE や Dacron 製の血管グラフトはその低い抗血栓性により用いられない。これまでに、多くの研究者により、新たな小口径血管の研究が進められてきたのは周知である。

Sandro Lepidi らは、直径 2mm の分解性高分子でできた小口径グラフトをラット腹部動脈置換し 6 ヶ月間移植し、良好な開存のみならず、グラフト部分が完全にレシピエント組織と置き換わっていたことを報告した。このような、再生工学的アプローチは、上述の小口径人工血管開発のブレークスルーとなると期待されている。

われわれは、これまでに水を圧力媒体として等方圧力を加える超高压印加処理法を開発した。ミニブタより動脈血管を摘出し、PBS に浸漬した後、980MPa の圧力を 30℃下で 10 分間加え、続いて洗浄処理を行い細胞除去する方法である。多くのタンパク質や酵素は 300MPa 程度の高压処理によって変性し、酵母や芽胞を持たない細菌は 500MPa の処理で細胞膜が破壊され、ウイルスは 600MPa の処理で不活化される。また、超高压処理では脱細胞化に加え滅菌効果もあった。さらに、界面活性剤では、処理時間によって組織の強度、弾性率とも増加する傾向に合ったが、超高压処理法では、力学的特性の変化は観られなかった。

この超高压印加処理法は、大動脈など大口径の血管を作製する場合、血管壁構造は十分に保持されて有効な方法であった。しかし小口径の血管を作製する場合、洗浄液の影響により血管壁構造が脆弱となることが問題であった。そこで、血清を利用した小口径血管用の新たな脱

細胞方法について評価した。具体的には、Lewis ラット動脈を透析膜に封入して SD ラットの腹腔内に留置し、生体内成分で細胞除去できるか検討した。次に、Lewis ラット血管を試験管内で血清に浸漬し、血清成分で細胞除去できるか確認した。さらに、分画分子量の異なる透析膜を用いて通常血清や非働化血清に浸漬し、いかなる血清成分が細胞除去に関与したかを検討した。

## B. 研究方法

### B-1. 血清による脱細胞処理

今回ドナーとして Lewis ラット(male、8-10 週齢)、レシピエントとして SD ラット(male、8-10 週齢)を用いた。Lewis ラットの上行大動脈から大腿動脈を剥離し摘出した。摘出した Lewis ラット血管に超高压を印加した組織と、未処理の組織を用意した。これらの組織を透析膜 MWCO100,000 に封入し、両端をシルクブレードで密閉した。SD ラットを持続麻酔下で、1cm 程度開腹し透析膜に包んだ血管を腹腔内に留置し、閉腹した。腹腔内留置期間は 3 週間とした。一方、Lewis ラットの血清による細胞除去は以下のように行った。透析膜 MWCO100,000 に包んだ Lewis ラット血管と、透析膜に包んでない Lewis ラット血管を非働化していない血清に浸漬した。コントロールとして、非働化した血清でも動のように処理した。これらのサンプルを振盪器で振盪させ、37°C 下で 3 週間インキュベートした。

血清中の補体成分の関与を検討するために、透析膜 MWCO100,000、50,000、10,000 を用意した。未処理の Lewis ラット血管を上述と同様に処理し、補体成分の関与による脱細胞であることを確認し

た。

### B-2. 脱細胞血管の評価

腹腔内留置 3 週間後、取り出した血管を H&E 染色し組織学的評価を行なった。また、QIAGEN の DNeasy Blood & Tissue kit を用いて組織から DNA を抽出後、UV 分光計にて DNA の吸光度を測定し濃度を求めた。その後、組織質量あたりの DNA 含量を算出した。以下に DNA 抽出の手順を示した。(1)組織を細かくカットし、180  $\mu$ L の buffer ATL を添加した。(2)Proteinase K を 20  $\mu$ L 添加後、ボルテックス操作して混和し、組織が完全に溶解するまで 56°C でインキュベートした。(3) 200  $\mu$ L の buffer AL を添加し、70°C 下で 10 分間インキュベートした。200  $\mu$ L の 99%エタノールを添加し、再びボルテックス操作し混和した。(4)上記混合液を DNeasy Mini Spin Column に移し、4°C 下 6,000  $\times$  g で 1 分間遠心分離した。(5) 500  $\mu$ L の buffer AW1 を添加し、4°C 下 6,000  $\times$  g で 1 分間遠心分離した。(6)DNeasy Mini Spin Column を新しい 2mL コレクションチューブに移し、500  $\mu$ L の buffer AW2 を添加し、4°C 下、20,000  $\times$  g で 3 分間遠心分離した。(7) 200  $\mu$ L の buffer AE を DNeasy メンブレン上、室温で 1 分間インキュベートした後、4°C 下、6,000  $\times$  g で 1 分間遠心分離し、溶出した。

細胞除去した血管壁の強度を検討するため、血管を長軸方向に短冊状 (20mm 長) に切りそろえ、端部 1.5mm の部分に 7-0 プロリンを掛けた。装置保持部と組織の間は約 20mm と統一した。引裂速度を 10mm/sec とし引裂き試験を行なった。

## C. 研究結果

### C-1. 腹腔内留置・血清処理による脱細胞

上述のようにして腹腔内留置した組織を摘出し、組織中の DNA を定量した結果、細胞成分が 73%減少する事が明らかとなった(図 1)。そこで、in vitro で、すなわち、直接血清に浸漬することで脱細胞を試みた。血清浸漬 3 週間後の組織の組織学的評価を行なった結果を図 2 に示した。結果、透析膜の有無に関わらず細胞核は消失し、さらに、血管壁構造が脆くなることなくその構造は十分に保持されていた。このことより、血清に浸漬することで、極めてマイルドな条件で生体内同様に細胞が除去できることがわかった。次に、DNA 定量した結果を図 3 に示した。これらの結果より、血清による細胞除去は、従来の超高压印加処理法による細胞除去法と同程度の細胞除去効率(約 90%)があることがわかった。

### C-2. 補体成分の関与

次に、いかなる血清成分が細胞除去に関与したか検討した結果を図 4 に示した。図より明らかなように、非働化血清では細胞は全く除去されなかった。すなわち、細胞除去には血清に含まれる補体成分の関与が考えられる。分画分子量 10,000、50,000 の透析膜を用いて通常血清で処理した場合、細胞核は除去されていなかったのに対して、分画分子量 100,000 の透析膜に包んだ場合では、細胞核が効率よく除去されていた。すなわち、分子量 5 万以上で熱に対する抵抗性の低いタンパク質が関与していることが吉良かである。このような可能性は補体成分であろうと考えられる。

血管を血清に浸漬することで、血管内に残

存している細胞膜成分などにより第 2 経路が活性化される。C3b から反応が始まり、C5b-9 の結合体が細胞を破壊するため、細胞が除去されたと考えられる。また、分画分子量 10 万の透析膜に包んだ場合も包まずに血清に浸漬した場合と同様に細胞が除去されていた。分子量 10 万以下の補体成分は、C1r,s,C7,C9 と限られていたため、これらの関与によって細胞が除去されたと考えられる。

## E. 結論

本研究では、分子量 5 万以上の補体成分によって細胞が除去されることがわかった。血清による処理法によって、超高压印加処理法で血管壁構造が脆くなるという欠点は、血清処理によって約 2 倍程度の強度向上が認められ、その構造も高次に保持されていた。以上のことより、小口径血管に対する脱細胞法として、生体由来補体成分を利用した手法が有用であることが示された。

## 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) 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, 15(3), 345-353 (2009)
- 2) 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, 12, 111-117 (2009)



- 3) T. Hashimoto, R. Iwase, A. Murakami, and T. Yamaoka, Self-assemblies of enzymatically degradable amphiphilic oligopeptides as nonviral gene carrier, *Polymer Degradation and Stability*, 94(9), 1349-1353 (2009)
  - 4) S. Kakinoki and T. Yamaoka, Stable modification of poly(lactic acid) surface with neurite outgrowth-promoting peptides via hydrophobic collagen-like sequence, *Acta Biomater.*, in press, (DOI: 10.1016/j.actbio.2009.12.001)
  - 5) A. Mahara and T. Yamaoka, Antibody-immobilized column for quick cell separation based on cell rolling, *Biotechnology Progress*, inpress
  - 6) A. Miskon, A. Mahara, H. Uyama, and T. Yamaoka, A suspension induction for myocardial differentiation of rat mesenchymal stem cells on various ECM proteins, *Tissue Engineering*, in press
  - 7) A. Mahara and T. Yamaoka, Continuous separation of cells of high osteoblastic differentiation potential from mesenchymal stem cells on an antibody-immobilized column, *Biomaterials*, 31, 4231-4237 (2010)
  - 8) T. Ehashi, A. Nishigaito, T. Fujisato, Y. Moritan, and T. Yamaoka, Peripheral nerve regeneration and electrophysiological recovery with CIP-treated allogeneic acellular nerve, *J. Biomat. Sci. Pol. Ed.*, in press
  - 9) Y. Tachibana, J. Enmi, A. Mahara, H. Iida, and T. Yamaoka, Design and characterization of a polymeric MRI contrast agent based on PVA for in vivo living-cell tracking, *Contrast Media and Molecular Imaging*, in press
  - 10) Jeong-Hun Kang, Yoichi Tachibana, Wakako Kamata, Atsushi Mahara, Mariko Harada-Shib, and Tetsuji Yamaoka, Liver-targeted siRNA delivery by polyethylenimine (PEI)-pullulan carrier, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, in press
- 1) 江橋 具、西垣戸麻美、森反俊幸、藤里俊哉、山岡哲二, 脱細胞化神経を用いた損傷神経の再生, 第48回日本生体医工学会大会 (2009/4/23-25)
  - 2) 江橋 具、佐合 満、森反俊幸、湊谷健司、岸田晶夫、藤里俊哉、山岡哲二、北村惣一郎, 石灰化軽減を目指した脱細胞化血管作製法の改良, 第48回日本生体医工学会大会 (2009/4/23-25)
  - 3) Sachiro Kakinoki, Tetsuji Yamaoka, Biosynthesis of Thermoresponsive Artificial ECM Composed of Elastin-like Repetitive Sequence (VPGIG)<sub>n</sub> and the Laminin-derived Sequence, 8th International Symposium of Frontiers in Biomedical Polymers(2009/5/20-23)
  - 4) Tomo EHASHI, Tetsuji YAMAOKA, Analysis of Host Response against Different Surface Materials for Tissue Regeneration, 国際シンポジウム "Immune Regulation: Present and Future"(2009/5/25-27)
  - 5) Azizi MISKON, Hiroshi UYAMA, Tetsuji YAMAOKA, Effect of Extracellular Matrix Components on Beating Behavior of Cardiomyocytes and Differentiation Behavior of Stem Cells in vitro, 2nd Asia Biomaterial Congress (2st ABMC)(2009/6/26-27)
  - 6) 柿木佐知朗、平工香織、山岡哲二, 遺伝子工学的手法を用いた神経再生性マトリックスの作製, 日本バイオマテリアル学会 第4回 関西若手研究発表会 (2009/8/7)
  - 7) Tomo EHASHI, Tetsuji YAMAOKA, Different Host Responses To Hydrophobic or Hydrophilic Scaffolds

## F-2. 総説

- 1) 山岡哲二  
「吸収性材料と組織再生」、人工臓器、38巻1号, (2009)
- 2) 橋 洋一、山岡哲二  
「心臓疾患における幹細胞移植とイメージング」、日本分子イメージング学会機関紙、3巻1号, (2009)

## G. 学会発表

For Tissue Engineering, TERMIS-WC  
2009(2009/8/31-9/3)

- 8) Sachiro Kakinoki, Sho Uchida, Tomo Ehashi, Akira Murakami and Tetsuji Yamaoka, Peripheral nerve regeneration using PLA nanofiber conduit modified with neurite outgrowth promoting peptide-oligo (lactic acid) conjugates in the rat, 第46回ペプチド討論会(2009/11/4-6)
- 9) Sachiro Kakinoki and Tetsuji Yamaoka, Bioactive interface composed of ECM-like peptides on PLA scaffolds for nerve regeneration, ISBN2009(2009/11/9-10)
- 10) 柿木佐知朗、内田翔、江橋具、村上章、山岡哲二、神経突起伸長活性ペプチド修飾ポリ乳酸ナノファイバチューブの神経再生能評価, 第47回日本人工臓器学会大会(2009/11/12-14)
- 11) 江橋 具、白井 航、多嶋佑介、神村共住、山岡哲二、パターン化された有孔材料に対する生体応答の解析, 第47回日本人工臓器学会大会

(2009/11/12-14)

- 12) 柿木佐知朗、山岡哲二、神経突起伸長活性ペプチドによるポリ乳酸表面の機能化, 第31回日本バイオマテリアル学会大会(2009/11/16-17)
- 13) 江橋 具、竹村太郎、箕輪貴司、花方信孝、小林尚俊、山岡哲二、スキャフォールド材料に対する生体応答の遺伝子網羅的解析, 第31回日本バイオマテリアル学会大会(2009/11/16-17)
- 14) Sachiro Kakinoki and Tetsuji Yamaoka, Design of bioactive interface on PLA scaffold by ECM-like peptides adsorption, 第19回日本MRS学術シンポジウム(2009/12/7-9)
- 15) 山下敦、アジジミスコン、江橋具、馬原淳、姜貞勲、山岡哲二、幹細胞の心筋分化誘導における細胞培養基質組成と物性の影響, 第9回日本再生医療学会総会(2009/3/18-19)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

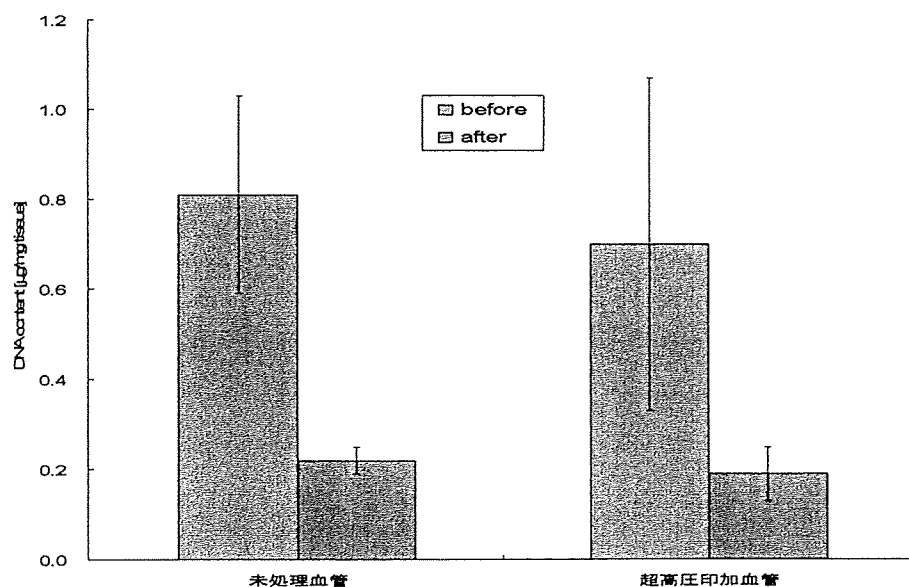


図1 腹腔内に埋入された血管組織中に残存するDNA量

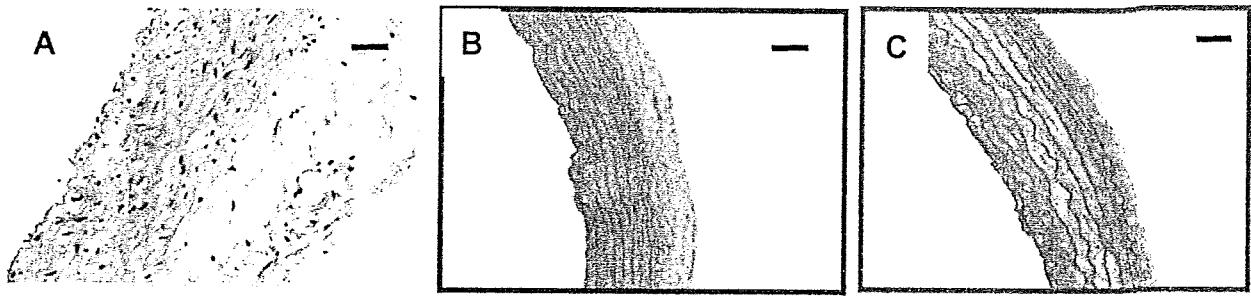


図2 (A) 未処理、(B) 透析膜に封入して血清処理、および (C) 封入せずに血清処理したルイスラット血管組織 Scale bars : 50 $\mu$ m.

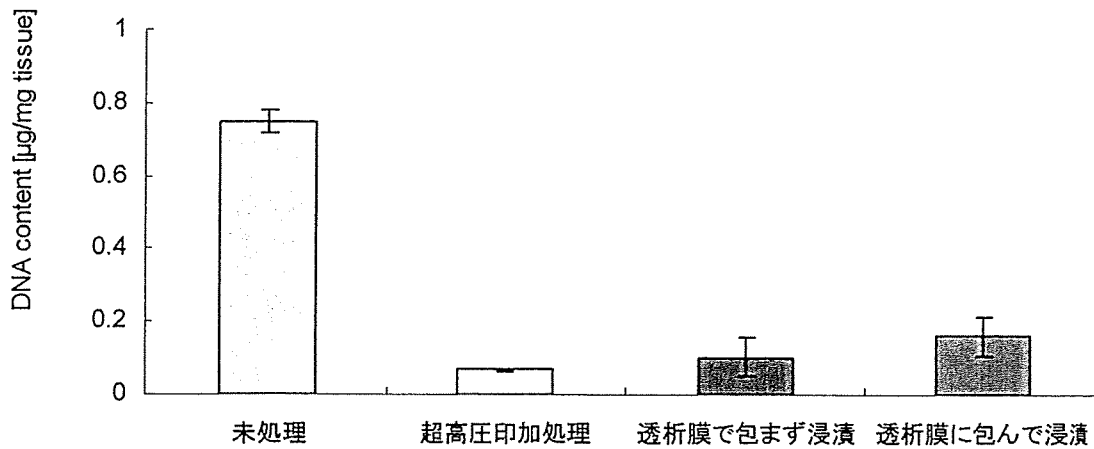


図3 血清処理により脱細胞した血管中に残存する DNA 量

透析膜	通常血清		非働化血清	
	未処理血管	超高压印加血管	未処理血管	超高压印加血管
MWCO. 10,000				
MWCO. 50,000				
MWCO. 100,000				

図4 分画分子量の異なる透析膜に封入した血管組織に対する、通常血清および非働化血清の脱細胞効果の検証

H21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。本年度は昨年度に引き続き、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に基盤整備を継続して行った。その結果、従来から引き続いて病院の臨床工学技士部門と研究所人工臓器部を連携させて次世代呼吸循環補助システムを発展させ、企業としての平和物産社が厚生労働省から製造販売承認を取得することができた。この医療機器製品化基盤は今後も継続して運用する予定である。

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。本年度は昨年度に引き続き構築してきた整備基盤の下で活動を継続した。病院の部門と研究所を連携させて次世代呼吸循環補助システムの製品化を図った。

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次世代呼吸循環補助システムに関して、病院の臨床工学技士部門と研究所人工臓器部、製造販売企業を連携させて製品化を図った。

（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。