

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システム並びに  
頭蓋内・心血管治療用の新規多孔化薄膜カバ<sup>U</sup>†<sub>U</sub>ステントに関する医師主導型治験及び実用化研究

平成 24 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 峰松 一夫

平成 25 (2013)年 5 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

- Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システム並びに  
頭蓋内・心血管治療用の新規多孔化薄膜カバードステントに関する  
医師主導型治験及び実用化研究  
峰松一夫 ..... 1

### II. 分担研究報告

1. BTD 左心バイパス専用送脱血管の開発と開発システムの動物実験評価 ..... 9  
武輪能明、戸田宏一、小林順二郎
2. Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システム並び  
頭蓋内・心血管治療用の新規多孔化薄膜カバードステントに関する  
医師主導型治験および実用化研究  
—超小型補助循環システム用血液ポンプの開発—  
築谷朋典、巽英介、妙中義之 .....11
3. Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システムの実用化研究 .....14  
における評価試験信頼性保証システムの構築  
水野敏秀、峰松一夫、山本晴子、北風政史、稲垣悦子、赤川英毅
4. 脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(1):医師主導治験に向けた  
非臨床データ取得のための動物実験モデルの設定 .....16  
中山泰秀、佐藤徹
5. 脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(2):医師主導治験に向けた  
対象症例とデバイスサイズの設定 .....27  
飯原弘二、佐藤徹
6. 脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(3):ステント骨格と  
微細孔設計 .....32  
山下修蔵、畠山士、高木文、和田晃、中山泰秀
7. 脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(4):ウサギ動脈瘤モデルの  
作製とカバードステントの塞栓効果 .....38  
西正吾、中山泰秀
8. 脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(5):薄膜留置による瘤塞栓  
性能の評価と微細孔形状の最適化 .....42  
田地川勉、中山泰秀
9. 脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(6):ヒトへのステント  
留置後の病理学的検討 .....52  
植田初江

10. 脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(7):新規カバー材料の設計と評価 中山敦好、中山泰秀	-----54
--	---------

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----57
---------------------	---------

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----62
-----------------	---------

Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システム並びに頭蓋内・心血管治療用の新規多孔化薄膜カバードステントに関する医師主導型治験及び実用化研究

研究代表者 峰松 一夫 国立循環器病研究センター副院長

1. Bridge to Decisionを目的とした超小型補助循環システム

急性心筋梗塞患者の治療において、①中核病院搬送までの循環維持、②血行動態が不安定で多臓器不全を併発している場合の血行動態の安定を図り治療方針を決定する(Bridge-to-Decision)としての短期使用循環補助システムの重要性がより大きくなっている。

申請者らは、これまで NEDO が実施する臨床応用への橋渡し研究において、遠心性血液ポンプの羽根車を非接触で支持・回転させることが可能な動圧軸受型ポンプの開発を行い、すでに製品化された抗血栓性に優れた膜型人工肺と組み合わせた長期 PCPS/ECMO システムの開発を行い、抗凝固療法無しで 30 日間連続駆動可能であることなど、血液ポンプが臨床使用可能なレベルに到達していることを実証し、ドライバも含めシステムの製品化に必要な各種安全性試験も実施してきた。さらに、簡便な操作で左室に挿入することが可能であり、かつ心室内部のポジションに対しても広い許容範囲を持つ Lantern Cannula についても新規に開発し、その性能を確認している。

本年度は、血液ポンプ以外の脱血管、小口径タイプを含む送血管の開発を行い、目標とする補助循環システムの最終モデルデザインを完了した。また、改良を加えた送脱血管と共に施行した慢性左心補助循環実験では、脱血管の挿入時に体外循環を必要とせず容易に挿入が可能であり、当デバイスの利点が十分に発揮された。流量性能においても術後約 2 週間、流量が約 3.5-4 L/min で、安定して経過したことより、必要な条件をクリアしていることが示された。さらに、主に運営、施設管理に関する SOP および実験に使用する計測機器およびその校正に関する SOP および試験結果およびその記録の取り扱いに関する SOP、および各動物試験および動物の取り扱いに関する SOP を作製した。

2. 脳動脈治療用多孔薄膜カバードステントの開発

本カバードステントは、従来の外科的治療（バイパス術・クリッピング術）での処置が困難、もしくは脳血管内治療（脳動脈瘤塞栓術）による完治が困難な、血管造影検査により、血管内径：3.5 ～ 5.0 mm、動脈瘤のドーム径：7 mm 以上、ネック部：4mm 以上またはドーム・ネック比が 2 未満のサイズを有する未破裂、非解離性のワイドネック型脳動脈瘤を内頸動脈または椎骨動脈遠位部から脳底動脈に有する患者を対象とし、経皮経カテーテル的に動脈瘤開口部位に留置することにより動脈瘤内への血流入を抑制することを目的とする。

本年度では、本カバードステントの最終スペックを決定することに重点的に取り組んだ。生体外模擬実験によって、同じ開口率でも、開孔径が小さいほど流れの抑止効果が大きいことが分かり、孔径を 100 $\mu$ m と決定した。また、プロファイル、ショートニング、リコイル、柔軟性、ラディアルフォースの物性試験の結果、 $\phi$ 3.5 mm ステントは 6C2L デザイン、 $\phi$ 4.0, 4.5, 5.0 mm ステントは 8C2L デザインの決定に至った。

また、来年度の本格的な非臨床試験に備え、1) 誘導性を、ビーグル頸動脈にケーシング材をはめ込むことで、ヒトの頭蓋内血管の形状に近似した血管モデルを作製し、2) 塞栓性を、ビーグル頸動脈に静脈パッチを縫い付けることで外弯側動脈瘤形状を実験的に作製し、3) 分枝血管の開存性を、細い枝を有するウサギ大動脈を利用し、評価する実験系を構築した。予備的な検討において、ウサギの作製した実験的動脈瘤に対して試作カバードステントを留置し、側枝の開存性を損なうことなく、動脈瘤のみを選択的に塞栓治療できることを確認し、頭蓋内動脈瘤の治療デバイスとして有用性を確認した。

## 研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

山本晴子・独立行政法人国立循環器病研究センター，先進医療・治験推進部・部長

北風政史・独立行政法人国立循環器病研究センター，臨床研究部・部長

妙中義之・独立行政法人国立循環器病研究センター・副所長，研究開発基盤センター長

巽 英介・独立行政法人国立循環器病研究センター，人工臓器部・部長

築谷朋典・独立行政法人国立循環器病研究センター，人工臓器部・室長

武輪能明・独立行政法人国立循環器病研究センター，人工臓器部・室長

水野敏秀・独立行政法人国立循環器病研究センター，人工臓器部・室長

小林順二郎・独立行政法人国立循環器病研究センター，副院長

戸田宏一・国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科，心臓血管外科・准教授

赤川英毅・独立行政法人国立循環器病研究センター，知的資産部・室長

稲垣悦子・独立行政法人国立循環器病研究センター・特任部長

中山泰秀・独立行政法人国立循環器病研究センター，生体医工学部・室長

飯原弘二・独立行政法人国立循環器病研究センター，脳血管部門・部長

佐藤 徹・独立行政法人国立循環器病研究センター，脳血管部門・医長

植田初江・独立行政法人国立循環器病研究センター，病理部・部長

西 正吾・札幌東徳州会病院，脳神経外科・副院長

山下修蔵・株式会社日本ステントテクノロジー・社長

島山 士・株式会社日本ステントテクノロジー・副開発部長

高木 文・株式会社日本ステントテクノロジー・研究員

和田 晃・株式会社日本ステントテクノロジー・研究員

則安紘享・株式会社日本ステントテクノロジー・研究員

田地川勉・関西大学・講師

中山敦好・独立行政法人産業技術総合研究所，健康工学研究部門・主任研究員

## A. 研究目的

### 1. Bridge to Decisionを目的とした超小型補助循環システム

体内埋込型補助人工心臓の普及により重症心不全治療体系は心臓移植へのつなぎ（Bridge-to-Transplant）だけでなく，心機能の回復（Bridge-to-Recovery），さらには移植不可能な患者への恒久的使用（Destination Therapy）へと拡充してきた。しかし，急性心筋梗塞での救命において臨床成績は乏しい状態である。急性心筋梗塞患者の治療において，①中核病院搬送中の循環維持，②血行動態の安定を図り治療方針を決定する（Bridge-to-Decision）としての短期循環補助システムの重要性がより大きくなっている。

当センターでは，NEDO支援の下で呼吸循環補助システム用遠心性血液ポンプの開発・安全性試験を実施し，臨床使用可能なレベルに到達した。この血液ポンプは抗凝固療法を用いることができない出血性症状を併発している場合に適用できるものと期待されている。さらに，簡便な操作で左室に挿入することが可能な Lantern Cannula を新規に開発し，その性能を確認している。

本研究では，システムに必要な送血管の開発を行い，これらの要素を組み合わせ抗血栓性に優れ可動性の高い小型補助循環システムを構築する。また，臨床治験に必要な各種安全性試験を実施する。これらのデータを元に治験準備を進め，平成25年度以降に医師主導治験計画を決定し，実施する。

### 2. 脳動脈治療用多孔薄膜カバードステントの開発

頭蓋内ならびに心血管の双方を治療可能な新たな低侵襲血管内治療デバイスに関して，その完成度を高め，上記ロードマップ内に示す各年度の目標の達成をめざし，研究期間内に医師主導治験まで着手することを目的とし，研究終了後の早期の実用化を最終目標とする。

本年度は，脳動脈治療用としての可能性を追求した。基礎物性試験などによって最終スペックを決定することに重点的に取り組み，医師主導治験に向けた対象疾患の選定ならびに非臨床試験モデルの選定を行った。

既存のコイル塞栓術では再発率が高く，バイパス術は高侵襲で負担が大きい海綿静脈洞部や椎骨脳底動脈部での難治性の巨大あるいはワイドネック動脈瘤に対して，わずか1個のステント留置で劇的な治療効果が期待される。国立循環器病研究センター発世界初のデバイスで，我が国の丁寧なモノ作り技術が集結。治療対象が類似するpipe lineやsilk stentに比べ，早期の内皮化に優位性を有し，安全性と信頼性に優れる。

## B. 研究方法

### 1. Bridge to Decisionを目的とした超小型補助循環システム

本研究事業においては，優れた補助循環システムとして完成させるために，現時点では最終仕様

が未決定である送血管デザイン、脱血管とポンプ接続方法、脱血管挿入補助器具などの詳細な仕様決定のために、試作を行い使用感を確認しつつ慢性動物実験等によってその性能を評価する。また、可搬性に優れた駆動装置用スタンドなどの周辺機器についても臨床医、看護師の意見を取り入れつつその仕様を決定し、システム全体の臨床モデルを確定する。また、決定したシステムの最終モデルに関して、慢性動物実験、毒性試験等治験申請に必要な安全性試験作業を開始する。血液ポンプ本体ならびにその駆動装置の機械的・電気的安全性試験に関してはすでにこれを終えており本研究事業においては省略することが可能である。慢性動物実験では、大型動物（成ヤギあるいは仔ウシ）に対しシステムを装着し、抗凝固療法なしの条件で30日間の連続運転を実施し、抗血栓性、炎症反応、生化学、血行動態の変化等について異常がないことを確認する。また、全システムの使用材料について、GLPに準じた施設における安全性試験について検討し、早急に実勢すべきものについては速やかにこれを行う。また、慢性動物実験による本システムの有効性評価試験では、得られたデータを開発対象の製造販売承認申請に使用できるように、当該研究内で信頼性保証部門を設立し、信頼性を担保しながら実施する。

平成24年度は、血液ポンプの安全な駆動のための条件を明らかにする検討を実施した。システムの構成を決定し、実使用環境におけるシステム特性を計測することによってシステムが安全に運転可能な条件を明確にした。（築谷・巽・妙中）送脱血管についても、脱血管の変形防止用属金属コイルの位置をチューブの外側に位置するようにして内腔に露出する危険性を回避したり、送脱血管と回路チューブを繋ぐコネクタの内面の段差を減らすため、送脱血管の内径を徐々に変化させて段差が少なくなるようにしたりといった、臨床使用最終形を念頭に置いた改良を行い、先の血液ポンプと共に用いて最長30日間を目標とした慢性動物実験評価を行った（武輪・戸田・小林）。また、治験への諸準備については、施行する有効性評価動物試験の信頼性を保証するため、試験に係わるSOPを作成し、かかる開発事業が迅速に臨床実用化可能なロードマップを作成した（水野・赤川・峰松・山本・北風・稲垣）。

## 2. 脳動脈治療用多孔薄膜カバードステントの開発

国立循環器病研究センターを主体として研究代表者と分担研究者との緊密な連携によって、医師主導治験開始段階までカバードステントの完成度を高め、研究終了後の早期の実用化を最終目標に先のロードマップに従って効率的に研究を進めた。

カバードステントの製造は、移転済みの国立循環器病研究センター発の技術（特許取得済）に基づいて、日本ステントテクノロジー社（山下社長、畠山副部長、高木研究員、和田研究員、則安研究員）が担当した。平成24年度は、最終スペックの決定をめざして、骨格設計、拡張試験や柔軟性試験など物性試験を行った。孔設計に関しては、関

西大学（田地川講師）において、生体外拍動流回路を用いた可視化実験を元に最適化を継続して行った。

さらに、動物実験評価として、非臨床研究を担当する札幌東徳州会病院の西副院長と共に、平成23年度作製法を確立したウサギ動脈瘤モデルへのステント留置実験による塞栓効果の評価を行った。

また、ステントの頭蓋内深部への誘導化と分解化をめざして、材料を含めた新規製膜方法の開発を、産業技術総合研究所（中山（敦）グループリーダー）の協力を得て平成24年度から開始した。

治療対象とデバイスサイズに関してPMDAとも相談し、現行の治療では完治困難な対象を選定し、国立循環器病研究センターでの臨床データを参考に本カバードステントに必要なサイズについて検討した。

ステントデザインに関しては、必要サイズを元に2種類の基ステンレス管からストラットを設計し、カバー化してカバードステントを作製し、プロファイル、ショートニング、リコイル、柔軟性、ラディアルフォースの性能評価から検討した。また、カバードステントに加工する孔の径に関しては、脳動脈瘤と親血管、およびカバードステントの2次元モデルを作製し、それらを使った生体外模擬実験によって、動脈瘤内の血流に及ぼす影響を調べることで検討した。

また、本カバードステントに要求される性能として、1) 頭蓋内の蛇行血管内を容易に誘導できる柔軟性を有していること、2) ステントの留置直後に閉塞効果が確認でき、短期間で開口部を含む内腔面が内膜組織で覆われること、3) 分枝血管の開存性が損なわれないこと、が要求される。それぞれを証明するために動物実験のモデルについて検討した。

## C. 研究結果

### 1. Bridge to Decisionを目的とした超小型補助循環システム

本年度は、血液ポンプ以外の脱血管、小口径タイプを含む送血管の開発を行い、目標とする補助循環システムの最終モデルデザインを完了した。このシステム全体の特性試験を実施したところ、血液ポンプを安全に駆動できる最低の運転条件は流量約2L/min、発生圧力100mmHgであり、救急時のショックや小児患者に使用するケース等、この条件を下回る場合には管路に狭窄部を設けるなどの追加措置が必要であることを示した。また、改良を加えた送脱血管と共に施行した慢性左心補助循環実験では、脱血管の挿入時に体外循環を必要とせず容易に挿入が可能であり、当デバイスの利点が十分に発揮された。流量性能においても術後約2週間、流量が約3.5-4 L/minで、安定して経過したことより、必要な条件をクリアしていることが示された。抗血栓性能については、術後16日目前後より送血管の人工血管とチューブの接合部に血栓形成が疑われたため終了となり、同部の改良が必要と考えられた。

治験への諸準備については、本年度は、主に運営、施設管理に関するSOPおよび実験に使用する計測機

器およびその校正に関するSOPおよび試験結果およびその記録の取り扱いに関するSOP, および各動物試験および動物の取り扱いに関するSOPを作製した。

以上より, 送血管抗血栓性のための改良以外はほぼ計画通りに研究が達成された。送血管の改良についても25年度初期までに完了し, すみやかに臨床試験に移行する予定である。

## 2. 脳動脈治療用多孔薄膜カバードステントの開発

治療対象とデバイスサイズの選定:

本カバードステントは, 従来の外科的治療(バイパス術・クリッピング術)での処置が困難, もしくは脳血管内治療(脳動脈瘤塞栓術)による完治が困難な, 血管造影検査により, 血管内径: 3.5 ~ 5.0 mm, 動脈瘤のドーム径: 7 mm以上, ネック部: 4mm以上またはドーム・ネック比が2未満のサイズを有する未破裂, 非解離性のワイドネック型脳動脈瘤を内頸動脈または椎骨動脈遠位部から脳底動脈に有する患者を対象とすることに決定した。経皮経カテーテル的に動脈瘤開口部位に留置することにより動脈瘤内への血流入を抑制することが期待される。

カバードステントの孔の選定:

生体外模擬実験によって, 動脈瘤の塞栓を期待できる孔直径は, 開口率が60%の場合, Reynolds数が1,000以下の親血管においては100  $\mu$ m以下, Reynolds数が700以下においては200  $\mu$ m以下であることが示唆された。即ち, 同じ開口率でも, 開孔径が小さいほど流れの抑止効果が大きいことが分かり, 孔径を100  $\mu$ mと決定した。

ステントデザインの選定:

拡張径  $\phi$  3.5 ~  $\phi$  5.0 mm, 長さ16 mm ~ 28 mmが必要であることから, これらのサイズバリエーションにあったステント骨格ならびに微細孔の設計を行い, プロファイル, ショートニング, リコイル, 柔軟性, ラディアルフォースの物性試験を行った結果,  $\phi$  3.5 mmステントは6C2Lデザインの,  $\phi$  4.0, 4.5, 5.0 mmステントは8C2Lデザインの決定に至った。また, 孔デザインは, 顕微鏡画像から拡張後の孔の形状およびステント全体に対する孔の配置, 均一性を観察して決定することができた。

非臨床試験用動物実験モデルの選定:

来年度の本格的な非臨床試験に備え, 1) 誘導性を, ビーグル頸動脈にケーシング材をはめ込むことで, ヒトの頭蓋内血管の形状に近似した血管モデルを作製し, 2) 塞栓性を, ビーグル頸動脈に静脈パッチを縫い付けることで外弯側動脈瘤形状を実験的に作製し, 3) 分枝血管の開存性を, 細い枝を有するウサギ大動脈を利用し, 評価する実験系を構築した。予備的な検討において, ウサギの作製した実験的動脈瘤に対して試作カバードステントを留置し, 側枝の開存性を損なうことなく, 動脈瘤のみを選択的に塞栓治療できることを確認し, 頭蓋内動脈瘤の治療デバイスとして有用性を確認した。

当初, 単一デバイスで頭蓋内ならびに心血管の双方の治療が可能かを検討したが, それぞれの要求性

能に応じた設計が必要であるため, 可能性を残しつつも, 今後は脳動脈瘤の塞栓治療に特化して多孔薄膜カバードステントの開発に専念する様に軌道修正する。

## D. 健康危険情報

特になし

## E. 研究発表

論文発表

- 1) Ando M, Takewa Y, Nishimura T, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E. Coronary vascular resistance increases under full bypass support of centrifugal pumps - Relation between myocardial perfusion and ventricular workload during pump support. *Artif Organs* 2012; 36: 105-110
- 2) Akagawa E, Lee HS, Tatsumi E, Homma A, Tsukiya T, Taenaka Y. Flow visualization for different port angles of a pulsatile ventricular assist device. *J Artif Organs* 2012; 15: 119-127
- 3) Umeki A, Nishimura T, Ando M, Takewa Y, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E. Alteration of LV end-diastolic volume by controlling the power of the continuous-flow LVAD, so it is synchronized with cardiac beat: development of a native heart load control system (NHLCS). *J Artif Organs* 2012; 15: 128-133
- 4) Hanada S, Takewa Y, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E. Effect of the technique for assisting renal blood circulation on ischemic kidney in acute cardiorenal syndrome. *J Artif Organs* 2012; 15: 140-145
- 5) Osa M, Masuzawa T, Tatsumi E. Miniaturized axial gap maglev motor with vector control for pediatric artificial heart. *日本 AEM 学会誌*; 2012; 20: 397-403
- 6) Ando M, Nishimura T, Takewa Y, Kyo S, Ono M, Taenaka Y, Tatsumi E. Creating an ideal off-test mode for rotary left ventricular assist devices: Establishing a safe and appropriate weaning protocol after myocardial recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 1176-1182
- 7) Takewa Y, Yamanami M, Kishimoto Y, Arakawa M, Kanda K, Matsui Y, Oie T, Ishibashi-Uchida H, Tajikawa T, Ohba K, Yaku H, Taenaka Y, Tatsumi E, Nakayama Y. In vivo evaluation of an in-body, tissue-engineered, completely autologous valved conduit (biovalve type VI) as an aortic valve in a goat model. *J*

- Artif Organs 2012; DOI: 10.1007/s10047-012-0679-8
- 8) Sawa Y, Tatsumi E, Funakubo A, Horiuchi T, Iwasaki K, Kishida A, Masuzawa T, Matsuda K, Myoui A, Nishimura M, Nishimura T, Tokunaga S, Tomizawa Y, Tomo T, Yamaoka T. Journal of Artificial Organs 2011: the year in review. J Artif Organs 2012; 15: 11-19
  - 9) 巽 英介. わが国における先進医療機器の研究開発・臨床応用・製品化に関する諸問題と対策. 日本機械学会雑誌 2011; 114: 9-12
  - 10) 巽 英介. 先進医療機器の開発・製品化における現在の課題と取組み. 研究開発リーダー 2012; 8: 21-25
  - 11) 巽 英介. 先端医療機器の研究開発・臨床応用・製品化における諸問題. 平成 23 年度東京理科大学総合研究機構インテリジェントシステム研究部門研究成果報告会論文集 2012; 1-3
  - 12) 築谷朋典. 人工心臓の実用化—人工心臓をつけて家族のもとへ帰ろう—. 日本機械学会誌 2012; 115: 38-39
  - 13) 巽 英介. 人工肺と ECMO/PCPS. 日本体外循環技術医学会 教育セミナーテキスト 2012; 28: 21-29
  - 14) 巽 英介. 抗血栓性と長期耐久性に優れた次世代型人工肺および ECMO/PCPS システムの開発と製品化. 医療機器学 2012; 82: 472-478
  - 15) 巽 英介. 先進医療機器の研究開発・臨床応用・製品化における課題. 第 1 回早期・探索的臨床試験拠点 Joint Symposium アカデミア発医療イノベーション—ALL Japan パラダイムシフト—講演集 2012: 26-37
  - 16) 巽 英介. 循環系人工臓器とは・・・人工臓器は、いま—暮らしのなかにある最先端医療の姿—. 2012; 129-132
  - 17) 築谷朋典. 人工心臓. 人工臓器は、いま—暮らしのなかにある最先端医療の姿—. 2012; 171-190
  - 18) 市場晋吾, 片桐伸将. 人工肺. 人工臓器は、いま—暮らしのなかにある最先端医療の姿—. 2012; 191-210
  - 19) 巽 英介. 次世代型人工心臓研究開発の現状. 先端バイオマテリアルハンドブック 2012; 221-226
  - 20) Nakayama Y. Hyperbranched polymeric "star vectors" for effective DNA or siRNA delivery. Acc Chem Res. 2012 Jul 17;45(7):994-1004.
  - 21) Iwai R, Kusakabe S, Nemoto Y, Nakayama Y. Deposition gene transfection using bioconjugates of DNA and thermoresponsive cationic homopolymer. Bioconjug Chem. 2012 Apr 18;23(4):751-7.
  - 22) Takewa Y, Yamanami M, Kishimoto Y, Arakawa M, Kanda K, Matsui Y, Oie T, Ishibashi-Ueda H, Tajikawa T, Ohba K, Yaku H, Taenaka Y, Tatsumi E, Nakayama Y. In vivo evaluation of an in-body, tissue-engineered, completely autologous valved conduit (biovalve type VI) as an aortic valve in a goat model. J Artif Organs. 2012 Dec 20.
  - 23) Moriwaki T, Oie T, Takamizawa K, Murayama Y, Fukuda T, Omata S, Nakayama Y. Observation of local elastic distribution in aortic tissues under static strain condition by use of a scanning haptic microscope. J Artif Organs. 2013 Mar;16(1):91-97.
  - 24) Moriwaki T, Oie T, Takamizawa K, Murayama Y, Fukuda T, Omata S, Nakayama Y. Surface density mapping of natural tissue by a scanning haptic microscope (SHM). J Med Eng Technol. 2013 Feb;37(2):96-101.
  - 25) Yamanami M, Ishibashi-Ueda H, Yamamoto A, Iida H, Watanabe T, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y. Implantation study of small-caliber "biotube" vascular grafts in a rat model. J Artif Organs. 2013 Mar;16(1):59-65.
  - 26) Iwai R, Haruki R, Nemoto Y, Nakayama Y. Enhanced transfection efficiency of poly(N,N-dimethylaminoethyl methacrylate)-based deposition transfection by combination with tris(hydroxymethyl)aminomethane. Bioconjug Chem. 2013 Feb 20;24(2):159-66.
  - 27) H. Ando, M. Ooshima, Y. Nakayama, A. Nakayama, Polyethylene Glycol-solvolyzed Poly-(L)-lactic Acids and Their Stereocomplexes with Poly-(D)-lactic Acid. Polymer Degradation and Stability, 98, 958-962 (2013).
  - 28) 中山泰秀, 体内で作るバイオマテリアル, 化学工業, 2012; 163(3): 35-41.
  - 29) 中山泰秀, 田地川勉, 西正吾, 脳動脈瘤治療用の多孔化カバーステント開発における孔設計の重要性, 循環器病研究の進歩, 2012; 33(1): 54-73.
  - 30) 山原研一, 中山泰秀, 寒川賢治, 国立循環器病研究センターの再生医療研究の現状に関して, 循環器病研究の進歩, 2012; 33(1): 74-81.
  - 31) 中山泰秀, 生体内組織形成術による弁再生, 再生医療叢書 3 循環器, 日本再生医療学会監修, 2013; 128-148.
  - 32) A. Nakayama, N. Yamano, N. Kawasaki, Y. Nakayama, Synthesis and Biodegradation of Poly(2-pyrrolidone-co-e-caprolactone)s. Polymer Degradation and Stability, accepted.
  - 33) 田地川勉, 中川雄太, 紅林芳嘉, 西正吾, 中山泰秀, 脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバーステントの開発(薄膜留置による瘤塞栓性能の評価と微細孔形状の最適化) 日本機械学会論文集 B 編, 採択
  - 34) Nishikawa Y, Satow T, Takagi T, Murao K, Miyamoto S, Iihara K. Efficacy and Safety of Single versus Dual Antiplatelet Therapy for Coiling of Unruptured Aneurysms. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012 Mar 20. [Epub ahead of print]
  - 35) Iihara K, Satow T, Matsushige T, Kataoka H, Nakajima N, Fukuda K, Isozaki M, Maruyama D,



- Nakae T, Hashimoto N. Hybrid Operating Room for the Treatment of Complex Neurovascular and Brachiocephalic Lesions. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012 Aug 29. [Epub ahead of print]
- 36) Satow T, Murao K, Matsushige T, Fukuda K, Miyamoto S, Iihara K. Superselective Shunt Occlusion for the Treatment of Cavernous Sinus Dural Arteriovenous Fistulas. Neurosurgery 2013 Mar 27. [Epub ahead of print]
- 37) Ohnishi H, Iihara K, Kaku Y, Yamauchi K, Fukuda K, Nishimura K, Nakai M, Satow T, Nakajima N, Ikegawa M. Haptoglobin Phenotype Predicts Cerebral Vasospasm and clinical Deterioration after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012, 22, 520-526.
- 38) Umeki A, Nishimura T, Takewa Y, Ando M, Arakawa M, Kishimoto Y, Tsukiya T, Mizuno T, kyo S, Ono M, Taenaka Y, Tatsumi E  
Change in myocardial oxygen consumption employing continuous-flow LVAD with cardiac beat synchronizing system, in acute ischemic heart failure models J Artif Organs Published on line 2013
- 39) Kishimoto Y, Takewa Y, Arakawa M, Umeki A, Ando M, Nishimura T, Fujii Y, Mizuno T, Nishimura M, Tatsumi E  
Development of a novel drive mode to prevent aortic insufficiency during continuous-flow LVAD support by synchronizing rotational speed with heartbeat  
J Artif Organ Published online (DOI: 10.1007/s10047-012-0685-x)s 2013
- 40) Sumikura H, Homma A, Ohnuma K, Taenaka Y, Takewa Y, Mukaibayashi H, Katano K, Tatsumi E  
Development and evaluation of endurance test system for ventricular assist devices  
J Artif Organ Published on line (DOI: 10.1007/s10047-013-0687-3)2013
- 41) Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Yamane T, Hoshi H, Okubo T, Osada T, Tatsumi E, Taenaka Y  
Preclinical evaluation of a cardiopulmonary Support system consisting of the newly-developed centrifugal pump with a unique hydrodynamic bearing  
20th Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps 80 2013
- 42) Ando M, Takewa Y, Nishimura T, Yamazaki K, Kyo S, Ono M, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E  
Coronary Vascular Resistance Increases Under Full Bypass Support of Centrifugal Pumps -Relation Between Myocardial Perfusion and Ventricular Workload During Pump Support  
Artif Organs Vol. 36, No. 1, 2012

## F. 知的財産権の出願・登録状況

### 登録特許

- 1) 特許第 4962850 号  
登録日：2012 年 4 月 6 日  
名称：神経伝達スイッチング材  
発明者：中山泰秀  
権利者：国立循環器病研究センター
- 2) 特許第 4968507 号  
登録日：2012 年 4 月 13 日  
名称：遺伝子導入剤  
発明者：中山泰秀 他  
権利者：国立循環器病研究センター 他
- 3) 特許第 5127120 号  
登録日：2012 年 11 月 9 日  
名称：結合組織体形成基材およびそれを用いた結合組織体の製造方法  
発明者：中山泰秀 他  
権利者：国立循環器病研究センター
- 4) 特許第 5146945 号  
登録日：2012 年 12 月 7 日  
名称：抗血栓性コーティング剤及び医療用具  
発明者：中山泰秀 他  
権利者：国立循環器病研究センター
- 5) 特許第 5153072 号  
登録日：2012 年 12 月 14 日  
名称：ベクター  
発明者：中山泰秀 他  
権利者：国立循環器病研究センター
- 6) 特許査定  
起案日：2012 年 12 月 19 日  
名称：ステント及びその製造方法  
発明者：中山泰秀 他  
権利者：国立循環器病研究センター

### 出願特許

- 1) 特願 2012-098943  
出願日：2012 年 4 月 24 日  
名称：細胞構造体の製造方法、及び該方法により製造された細胞構造体  
発明者：中山泰秀 他  
出願人：国立循環器病研究センター 他
- 2) 特願 2012-098952  
出願日：2012 年 4 月 24 日  
名称：細胞構造体の製造方法、及び該方法により製造された細胞構造体  
発明者：中山泰秀 他  
出願人：国立循環器病研究センター 他
- 3) 特願 2012-098961  
出願日：2012 年 4 月 24 日  
名称：細胞培養用組成物及び細胞培養器

発明者：中山泰秀 他  
出願人：国立循環器病研究センター 他

出願人：国立循環器病研究センター 他

- 4) 特願 2012-283090  
出願日：2012年12月26日  
名称：温度感応性材料及び止血剤  
発明者：中山泰秀 他  
出願人：国立循環器病研究センター 他
- 5) 特願 2012-149993  
出願日：2012年7月3日  
名称：細胞構造体の製造方法、及び該方法により製造された細胞構造体  
発明者：中山泰秀 他  
出願人：国立循環器病研究センター 他
- 6) 特願 2012-149997  
出願日：2012年7月3日  
名称：細胞培養用組成物及び細胞培養器  
発明者：中山泰秀 他  
出願人：国立循環器病研究センター 他
- 7) 特願 2012-149991  
出願日：2012年7月3日  
名称：細胞構造体の製造方法、及び該方法により製造された細胞構造体  
発明者：中山泰秀 他  
出願人：国立循環器病研究センター 他
- 8) 特願 2012-277328  
出願日：2012年12月19日  
名称：細胞構造体の製造方法、及び該方法により製造された細胞構造体  
発明者：中山泰秀 他  
出願人：国立循環器病研究センター 他
- 9) 特願 2012-277335  
出願日：2012年12月19日  
名称：細胞構造体の製造方法、及び該方法により製造された細胞構造体  
発明者：中山泰秀 他  
出願人：国立循環器病研究センター 他
- 10) 特願 2012-277366  
出願日：2012年12月19日  
名称：細胞培養用組成物及び細胞培養器  
発明者：中山泰秀 他  
出願人：国立循環器病研究センター 他
- 11) PCT/JP2012/083611
- 12) 出願日：2012年12月26日  
名称：核酸導入された細胞の製造方法  
発明者：中山泰秀、岩井良輔、根本 泰  
出願人：国立循環器病研究センター、ブリヂストン
- 13) 特願 2012-251632  
出願日：2012年10月30日  
名称：ステントの製造方法  
発明者：中山泰秀 他

- 14) 出願 2012-199873  
出願日：2012年8月25日  
名称：ステントの製造方法  
発明者：中山泰秀 他  
出願人：国立循環器病研究センター 他
- 15) 特願 2012-116780  
出願日：2012年5月22日  
名称：移植用人工組織体製造のための鋳型基材  
発明者：中山泰秀、岩井良輔、大家智憲  
出願人：国立循環器病研究センター、新幹工業株式会社
- 16) PCT/JP2012/072980  
出願日：2012年9月7日  
名称：弁付きステント、弁付きステント形成用基材、及び弁付きステントの生産方法  
発明者：中山泰秀、大家智憲  
出願人：国立循環器病研究センター、新幹工業株式会社
- 17) 特願 2013-010954  
出願日：2013年1月24日  
名称：ステント及びステント付き人工弁  
発明者：中山泰秀、武輪能明、大野正順、田中孝晴、野村由美子  
出願人：国立循環器病研究センター、株式会社グッドマン
- 18) 中国出願 201280002659.X  
出願日：2013年2月28日  
名称：弁付きステント、弁付きステント形成用基材、及び弁付きステントの生産方法  
発明者：中山泰秀、大家智憲  
出願人：国立循環器病研究センター、新幹工業株式会社

#### G. 実用新案登録・商標登録

- 1) ECLS PORTER/独立行政法人国立循環器病センター、ニプロ株式会社/登録第5533173号/商標登録2012年11月2日
- 2) ECMO PORTER/独立行政法人国立循環器病センター、ニプロ株式会社/登録第5533172号/商標登録2012年11月2日

#### H. その他

新聞掲載・TV報道（2010～2012）

- \* 読売新聞（2010/8/8）  
バイオバルブに関する記事
- \* 産経新聞（2010/10/7）  
関西ものづくりワールドの国循展示について

人工肺開発実績をあげて紹介

- \* 読売新聞 (2011/10/16)  
補助人工心臓子ども用開発に関する記事
- \* 日経新聞 (2011/1/9)  
補助人工心臓駆動装置の軽量化に関する記事
- \* 朝日新聞 (2011/2/24)  
補助人工心臓「エヴァハート」の埋め込みトレーニングに関する記事
- \* 日経新聞 (2011/5/30)  
体内に型を埋めて心臓弁再生に関する記事
- \* メディファクス (2011/6/1)  
医療機器意識調査に関する記事
- \* 化学工業日報 (2011/6/3)  
医療機器意識調査に関する記事
- \* MEDICANT NEWS (2011/6/15)  
医療機器意識調査に関する記事
- \* 保健産業事報 (2011/7/1)  
医療機器への意識調査に関する記事
- \* 日刊工業新聞 (2011/9/28)  
先端医療開発特区シンポに関する記事
- \* 読売新聞 (2011/10/16)  
補助人工心臓に関する記事
- \* 日経新聞 (2012/1/9 )  
補助人工心臓 年内にも治験
- \* 化学工業日報 (2012/2/6 )  
補助人工心臓の安全向上、流路や粘度監視に関する記事
- \* 日経新聞 (2012/2/20 )  
補助人工心臓の安全向上、流路や粘度監視に関する記事
- \* 読売新聞 (2012/4/12)  
恒久型で世界最小の補助人工心臓開発に関する記事
- \* 函館新聞 (2012/4/22)  
世界最小 150 グラム 恒久使用の人工心臓を開発
- \* 島根日日新聞 (2012/4/22)  
世界最小 150 グラム 恒久使用の人工心臓を開発 国立循環器病研究センターなど
- \* 釧路新聞 (2012/4/25)  
世界最小 150g 恒久使用の人工心臓を開発
- \* 朝日新聞 (2012/5/22)  
人工心臓 お出かけできます 体内にポンプ 小型の埋め込み型増加
- \* 日本経済新聞 (2012/5/22)  
補助心臓を再利用 循環器センターなど ポンプ交換で
- \* 日経産業新聞 (2012/5/29)  
先端機器の開発を先導 国立循環器病研究センター研究開発基盤センター
- \* 日経産業新聞 (2013/2/21)  
「先端人」 人工心臓・肺の開発主導 医療機器、臨床見据え

厚生科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
分担研究報告書

BTD左心バイパス専用送脱血管の開発と開発システムの動物実験評価

研究分担者 武輪能明 独立行政法人国立循環器病研究センター人工臓器部 室長  
研究分担者 戸田宏一 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科 准教授  
研究分担者 小林順二郎 独立行政法人国立循環器病研究センター 副院長

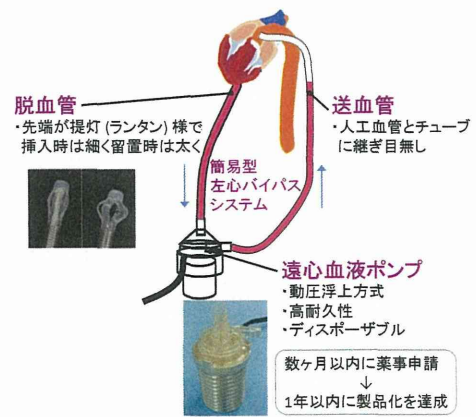
簡便かつ非侵襲的に左心補助を行う機会（bridge to decision; BTD）に使用可能な安価でしかも高性能の左心バイパスシステムを開発し、本研究では、開発した送脱血管の臨床使用最終形を念頭に置いた改良とその動物実験評価を行った。開発した送脱血管は、慢性大動物実験で心拍動下、人工心肺無しで容易に挿入でき、良好な循環補助性能を示した。送血管の人工血管接合部で抗血栓性能の問題が一部生じ、臨床使用に向け改良を行った。

A. 研究目的

左心補助循環の成績が向上するにつれ、本来適応から除外されていた症例においても体外式左心補助を簡便かつ非侵襲的に行い回復を見て、植え込み型人工心臓装着の必要性を判断する（bridge to decision; BTD）という選択肢を取る機会が増えつつある。しかし、それに必要な安価でしかも高性能の左心バイパスシステムはまだ開発されていない。本研究の目的は、インペラの動圧浮上により抗血栓性能の高いディスプレイ型遠心ポンプと血液接触面の段差が少ない送血管、および心拍動下に容易に挿入が可能な脱血管を組み合わせた新しい BTD 左心バイパスシステムを開発することである。本分担研究では、その中の送脱血管の臨床使用最終形を念頭に置いた改良とそれを用いた動物実験評価を行った。

B. 研究方法

開発した送血管は、生体に縫着が容易で血液漏出防止の前処置が不要なゼラチンコート人工血管とシリコン製のチューブを継ぎ目の段差を極力抑えて繋げることで抗血栓性能の向上を図った。脱血管はその先端部にスリットを持ち、挿入時はスタイレットにより外径を細くして、体外循環を必要とせず容易に挿入が可能となり、挿入後は提灯のように膨らんで、吸引面積の増大と心室壁の吸着を抑制する効果で脱血性能の向上

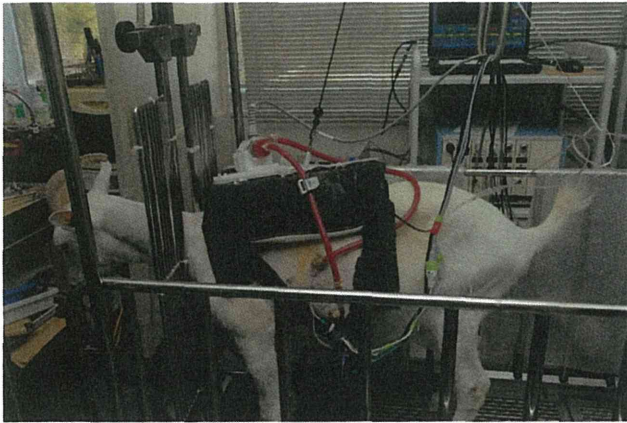


開発した簡易型左心バイパスシステム

が図られ Lantern cannula と命名した。前年度までの検討で脱血管の変形防止用の金属コイルが内腔に露出する危険性が生じたため、金属コイルの位置をチューブの外側に位置するようにした。また、送脱血管と回路チューブを繋ぐコネクタの内面に段差が有り血栓形成の基になる可能性があったため、送脱血管の内径を徐々に変化させて段差が少なくなるようにした。

改良を加えた送脱血管を用いて、装着の容易さを見ると共に、流量性能および抗血栓性能を主とした評価を慢性左心補助循環実験で行った。

C. D. 研究結果と考察



慢性動物実験風景

慢性実験では、術後約2週間、流量は約3.5-4 L/minで、安定して経過していたが、術後16日目より頻脈傾向を認め、17日目から流量の低下、腎機能低下、呼吸状態の悪化が認められ実験を終了した。剖検の結果、著明な胸腹水、両側腎臓の多発性梗塞（血栓による可能性大）を認めた。デバイスでは、送血管の人工血管とチューブの接合部で、内側のシリコンと思われる部分がはがれ、血液が入り込み血栓形成が見られた。その他は、血液ポンプ、脱血管等明らかな血栓の付着を認めなかった。死因としては血栓塞栓症による腎不全が強く疑われ、血栓形成の場所としては、送血管の人工血管とチューブの接合部が少なくとも関与していると考えられた。

以上より、送血管で人工血管とシリコンチューブを接合した部分の改善が必要であると考えられ、改良を開始した。

#### E. 結論

開発した送脱血管は、心拍動下、体外循環無しで容易に挿入でき、慢性実験でも術後2週間は良好な脱血性能を示したが、送血管の人工血管接合部で抗血栓性能の問題が一部生じ、臨床使用には同部の改良が必要と判断した。

次年度に改良部の評価を行い、最終形の完成を測る予定である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Preclinical evaluation of a cardiopulmonary

support system consisting of the newly-developed centrifugal pump with a unique hydrodynamic bearing. Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Yamane T, Hoshi H, Okubo T, Osada T, Tatsumi E, Taenaka Y. 20th Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps. 2012 80.

##### 2. 学会発表

Development of a novel inflow cannula, 'Lantern cannula' for simple and less invasive continuous flow LVAD support. Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Osada T, Yamane T, Tatsumi E, Taenaka Y. American Society for Artificial Internal Organs (ASAIO) (58) 平成24年6月13日-16日サンフランシスコ（米国）

非接触駆動が可能なディスポーザブル遠心ポンプの開発。 築谷朋典、水野敏秀、武輪能明、星 英男、大久保 剛、巽 英介、妙中義之。第41回人工心臓と補助循環懇話会学術集会 平成25年2月1日 下高井戸郡山ノ内町

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システム並びに頭蓋内・心血管治療用の新規  
多孔化薄膜カバードステントに関する医師主導型治験および実用化研究  
-超小型補助循環システム用血液ポンプの開発-

分担研究者 築谷朋典 独立行政法人国立循環器病研究センター人工臓器部 室長  
分担研究者 巽 英介 独立行政法人国立循環器病研究センター人工臓器部 部長  
分担研究者 妙中義之 独立行政法人国立循環器病研究センター 副所長・研究開発基盤センター長

急性心筋梗塞患者の治療において、①中核病院搬送までの循環維持、②血行動態が不安定で多臓器不全を併発している場合の血行動態の安定を図り治療方針を決定する (Bridge-to-Decision) としての短期使用循環補助システムの重要性がより大きくなっている。本研究では、もともと呼吸循環補助システム用に開発された超小型遠心血液ポンプを、循環補助用のポンプとして異なる運転条件において使用する際の血液適合性に関する検討を行った。開発した超小型遠心ポンプシステムについて、脱血管・送血管を併せ持つ一体システムとして完成させるために、開発中の脱血管・送血管とを組み合わせることによって具体的に運転条件がどの程度変化するか、について検討した。血液ポンプの最低回転数である 3000rpm では、発生圧を 100mmHg としたときの流量は約 2.2L/min であり、この流量以下、あるいはショック状態で著しく体血圧が低下した状態の補助、小児患者に対してさらに低い流量での補助、あるいは両心補助の右心補助用を使用する場合などでは、回路途中に狭窄を設けることで管路抵抗を増加させる必要があることが明らかとなった。また、平均的な運転条件である流量 5.0 L/min, 発生圧力 100mmHg の条件は回転数 4300rpm 程度で達成できるため、本来の設計点から大きく外れることのない条件で運転が可能であった。

## A. 研究目的

急性心筋梗塞患者の治療において、①中核病院搬送までの循環維持、②血行動態が不安定で多臓器不全を併発している場合の血行動態の安定を図り治療方針を決定する (Bridge-to-Decision) としての短期使用循環補助システムの重要性がより大きくなっている。重症心不全の治療方法として急速に普及しつつある体内埋込型補助人工心臓は、恒久的な使用が可能一方で、その導入にかかる費用は決して小さくなく、対象となる患者の状態によっては十分な治療効果を得ることが期待できない症例も多く存在するため、この Bridge-to-Decision 用血液ポンプにより状態改善を図り、可能であれば上記の様な長期用デバイスに移行するために必要なデバイスである。

これまで我々は NEDO が実施する「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発/橋渡し促進技術開発臨床応用への橋渡し研究」において、最長で 30 日間無交換・抗凝固療法不要な次世代型 ECMO/PCPS システム用の遠心性血液ポンプを開発してきた。このポンプは羽根車を非接触で支持・回転させることが可能な動圧軸受を採用しており、極めて抗血栓性に優れている。この血液ポンプと、我々が共同開発を行った抗血栓性コーティング技術製品化された抗血栓性に優れた膜型人工肺と組み合わせた長期 PCPS/ECMO システムの開発を行い、抗凝固療法無しで 30 日間連続駆動可能であることなど、すでに血液ポンプが臨床使用可能なレベルに到達していることを実証し、ドライバも含めシステムの製品化に必要な各種安全性試験も実施してきた。しか

しながら、本ポンプは動圧軸受を採用しており、動圧軸受が正しく非接触で動作するための最低回転数が存在する。呼吸循環補助に比べポンプの発生する圧力が低いと考えられる循環補助においても正常に動作するかどうかを確認する必要がある。また、その結果として生じる機械的溶血については、溶血試験で問題無いレベルであることを確認しているが、拍動流下においては確認されていない。本研究では、我々が開発してきたこれら要素のうち、動圧軸受を採用した遠心ポンプを対象として、本来は呼吸循環補助装置用ポンプとして開発されたポンプを、運転条件が著しく異なる循環補助用のポンプとして使用する際の血液適合性に関する検討を行う。

## B. 研究方法



Fig.1 Centrifugal Blood Pump

遠心ポンプシステムを用いた補助循環システムは、脱血管・送血管を併せ持つ一体システムであるが、血液ポンプの動作条件は、患者の体血圧、必要流量に依存するのみならず、血液ポンプと患者を接続する管路の寸法に依存する。本システムを Bridge-to-Decision システムとして使用する場合の補助期間は最長で 30 日程度を想定している。患者が血液ポンプを装着した状態で最低限の院内移動が可能となるように、血液ポンプは患者からある程度離れた状態で接続され、移動可能な架台に小体される状況を想定している。このような実使用に近い状態で、血液ポンプがどの程度まで循環補助を行いうるか、あるいは羽根車の接触等なしに安全に運転できる範囲を明らかにすることを目的に、同時に開発している送

血管・脱血管システムと合わせた血液ポンプ特性を計測し、システムの展開に関する検討を行った。

## C. 研究結果

送血・脱血管と血液ポンプをそれぞれ長さ 1.0m、内径 9.6mm (3/8 inch) のチューブで接続してシステム全体の流量と発生圧力を計測した。Fig. 2 に計測結果を示す。血液ポンプの最低回転数である 3000rpm では、発生圧を 100mmHg としたときの流量は約 2.2L/min であり、この流量以下、あるいはショック状態で著しく体血圧が低下した状態の補助、小児患者に対してさらに低い流量での補助、あるいは両心補助の右心補助用を使用する場合などでは、回路途中に狭窄を設けることで管路抵抗を増加させる必要があることが明らかとなった。また、平均的な運転条件である流量 5.0 L/min、発生圧力 100mmHg の条件は回転数 4300rpm 程度で達成できるため、本来の設計点から大きく外れることのない条件で運転が可能であった。

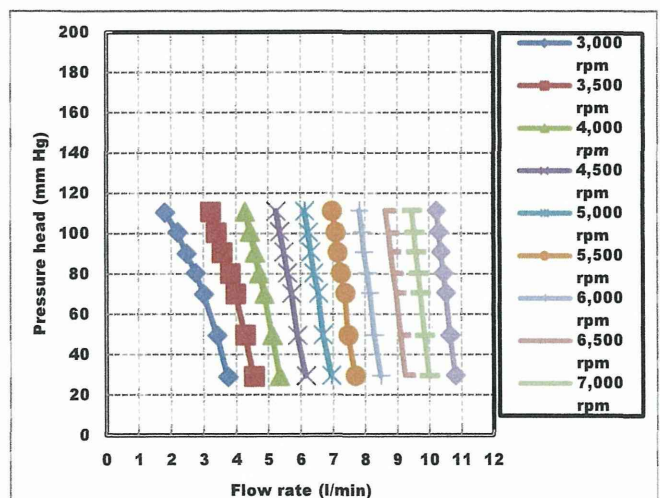


Fig.2 Hydrodynamic characteristics of the ventricular assist device system

## D. 結論

長期呼吸循環補助システム用に開発された血液ポンプを Bridge-to-Decision 目的の補助循環システム用ポンプとして安全に使用するために、左心バイパス慢性動物実験を作成し、循環補助の運転条件においても安全に運転可能であることを実証した。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) Preclinical evaluation of a cardiopulmonary support system consisting of the newly-developed centrifugal pump with a unique hydrodynamic bearing. Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Yamane T, Hoshi H, Okubo T, Osada T, Tatsumi E, Taenaka Y. 20th Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps. 2012 80.
- 2) In-vivo performance study of a durable cardiopulmonary support system consisting of a hydrodynamically levitated centrifugal pump. Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Osada T, Yamane T, Tatsumi E, Taenaka Y. American Society for Artificial Internal Organs (ASAI0) (58) 平成 24 年 6 月 13 日-16 日サンフランシスコ (米国)
- 3) 非接触駆動が可能なディスポーザブル遠心ポンプの開発。 築谷朋典、水野敏秀、武輪能明、星 英男、大久保 剛、巽 英介、妙中義之。第 41 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会 平成 25 年 2 月 1 日 下高井戸郡山ノ内町

## F. 知的財産権の出願・登録状況

なし



厚生科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
分担研究報告書

Bridge to Decision を目的とした超小型補助循環システムの実用化研究における  
評価試験信頼性保証システムの構築

研究分担者	水野敏秀	独立行政法人国立循環器病研究センター人工臓器部	室長
研究代表者	峰松一夫	独立行政法人国立循環器病研究センター	副院長
研究分担者	山本晴子	独立行政法人国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部	部長
研究分担者	北風政史	独立行政法人国立循環器病研究センター臨床研究部	部長
研究分担者	稲垣悦子	独立行政法人国立循環器病研究センター	特任部長
研究分担者	赤川英毅	独立行政法人国立循環器病研究センター知的資産部	室長

本研究で、我々は本プロジェクトの開発対象である体外設置型補助人工心臓システムおよび脳動脈瘤カバーステントを迅速に実用化し、国内だけでなく海外諸国での承認申請にも適用可能な有効性試験の報告を可能にするために、本プロジェクトにおいて試験施設内に信頼性保証部門を設立し、本開発品の有効性を検証するための慢性動物実験について、信頼性を担保した試験を実施可能な組織の構築を目的とした。本年度の計画においては（１）独立した信頼性保証部の設立を含む試験組織の構築、（２）標準操作手順書の整備を行った。

#### A. 研究目的

医療機器の研究開発において、その機器の安全性および有効性を検証するための非臨床試験は、その実用化において、非常に重要な過程である。現在、医療機器製造販売承認申請に必要な生物学的安全性試験は、その実施方法がISO10993あるいはJIS T0993で明確に規格化されているため、試験精度が維持しやすく、信頼性の高いデータを得ることが可能である。しかし一方で、機器の有効性評価のための非臨床試験については、対象とする機器ごとに試験方法や評価法が異なり、非臨床試験にて得られた結果の精度や妥当性を維持することは非常に困難である。現在、本邦では、生物学的安全性試験とは異なり、医療機器製造販売承認申請に対する医療機器の有効性を示すための実験動物を使用した試験に対しては、GLP基準の適用を行っていないが、昨今のグローバル化の観点からも、かかる有効性試験に対しても試験結果の評価に対する信頼性の保証が求められている。

現在、本邦では医療機器の製造販売承認申請時に必要な有効性試験に対しては、審査時に医薬品機構より試験結果の信頼性に対する試験施設に対する書面調査が行われており、提出した最終報告書に対する信頼性を確認している。しかしながら、一般的に開発を実施している研究施設では、開発段階ではこれら信頼性を担保

した試験は実施しておらず、申請時に再度試験を実施する機会が多く、実用化過程において大きなタイムロスにつながっている。

かかる課題について、我々は本プロジェクトで、開発組織内に実施される試験の信頼性を保証する部門を設立し、開発段階から試験の信頼性を担保した試験を実施可能な組織とし、医療機器開発から臨床試験、製造販売承認申請までを迅速化可能な研究組織の構築を目的とした。

本年度は、研究開発組織の構築案を決定し、試験組織内で使用する標準作業手順書（SOP）を策定した。

#### B&C. 研究方法および考察

本年度は、本プロジェクトの対象となっている「Bridge to Decisionを目的とした超小型補助循環システムの実用化研究」および「脳動脈治療用多孔薄膜カバードステントの開発」について、その有効性評価動物試験の信頼性を保証するため、試験に係わるSOPを作成し、かかる開発事業が迅速に臨床実用化可能なロードマップを作成した。

本年度作成したSOP案は、主に運営、施設管理に関するSOPおよび実験に使用する計測機器およびその校正に関するSOPおよび試験結果およびその記録の取り扱いに関するSOP、および各動物試験および動物の取り扱いに関するSOPである（Table 1）

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

特になし

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

G. 実用新案登録

特になし

H. その他

特になし

Table 1: 本プロジェクト内で策定された当施設における医療機器の有効性評価のための動物試験実施に対する標準作業手順書(案)項目一覧

CS001	運営管理者の業務
CS002	試験責任者の資格と業務及び試験担当者の業務
CS003	信頼性保証部門(業務)
CS004	資料保存室管理責任者の業務
CS005	SOP管理責任者の業務
CS006	被験機器管理責任者の業務
CS007	測定機器管理責任者の業務
CS008	システム管理責任者の業務
CS009	動物飼育管理責任者の業務
CS010	施設管理責任者の業務
CS011	標準操作手順書(SOP)の作成と管理
CS012	試験計画書の作成及び変更
CS013	最終報告書の作成
CS014	生データの定義と取扱い
CS015	動物愛護と飼養
CS016	進行中試験 data の管理
CS017	資料保存
CS018	数値の取扱い
CS019	時刻の管理
CS020	デジタル写真及び動画データの管理
CS021	試薬の管理
CS022	向精神薬、麻薬、覚せい剤、覚せい剤原料の管理
CS023	被験機器の使用と管理
CS024	動物の予約及び実験室への受け入れ方法(ウサギ、イヌ、ヤギ)
CS025	動物の個体識別
CS026	安楽死方法
CS027	麻酔
CS028	動物死体の取扱い
CS029	一般状態観察
CS030	写真及び動画撮影
CS031	外科的処置に対する疼痛管理方法
CS032	予見し得なかった事態(非常時)発生時の対応
CS033	顕微鏡観察
CS034	記録用紙の作成方法
CS035	試験試料の保管と廃棄
CS036	標本の管理
CS042	品質管理の手順
CS043	層別無作為法による郡分け
CS044	検定法・推定法の説明
CS045	特殊なデータの検定処理
CS046	検定手法の選択
A0001	ウシ及びヤギの取扱い
A0002	投与(ウシ、ヤギ)
A0003	1414室における動物(ウシ、ヤギ)の飼育作業
A0004	異常動物発見時の対応(1414室)
A0005	体重測定(ヤギ、ウシ)
A0006	採血の緒準備、血液の処理及び分離方法
A0007	採血(ウシ、ヤギ)
A0008	血液検査(ウシ、ヤギ)
A0009	大型動物(ウシ、ヤギ)を用いた人工臓器の有効性評価試験の概要
A0010	剖検手順(ウシ、ヤギ)
A0011	病理組織学的検査(ウシ、ヤギ)
A0012	動物の予約及び実験室への受け入れ方法(ウシ)
A0013	コンピュータシステムの運用管理
A0014	コンピュータ及びシステムの取扱い

A0015	バックアップデータの運用
A0016	コンピュータに保存された生データの管理方法
MB001	ウサギの取扱い
MB002	イヌの取扱い
MB003	投与(ウサギ)
MB004	投与(イヌ)
MB005	体重測定(ウサギ)
MB006	体重測定(イヌ)
MB007	ウサギ及びイヌにおけるステント留置方法
MB008	血管内ステント留置試験におけるステントの有効性確認、病理標本作成及び病理検査手順
ME001	測定機器の管理
ME002	体重計の操作方法(人工臓器部)
ME003	デジタルカメラ操作方法(人工臓器部)
ME004	光学顕微鏡操作方法(人工臓器部)
ME005	ABL FLEX 操作方法
ME006	CG02 操作方法
ME007	富士ドライケム操作方法
ME008	人工呼吸器操作方法
ME009	ポリグラフィシステム操作方法
ME010	PCE170 操作方法
ME011	麻酔器の操作方法
ME012	冷却遠心機の操作方法
ME013	ヘマトクリット遠心機の操作方法
ME014	卓上小型遠心機の操作方法
ME015	粒子計数分析装置操作方法
ME016	超音波流量計の操作方法
ME017	電気メスの使用方法
ME018	動物用体重計操作方法(生体医工学部)
ME019	デジタルビデオカメラレコーダー操作方法(生体医工学部)
ME020	光学顕微鏡操作方法(生体医工学部)
ME021	医用動画記録システムの操作方法
ME022	X線画像診断装置操作方法
ME023	手術用顕微鏡操作方法
	超低温フリーザーの使用法
	低温フリーザーの使用法
	冷蔵庫の使用法
	電子顕微鏡標本作製
	特殊染色(結合組織の染色)
	特殊染色(脂肪の染色)
	特殊染色(多糖類の染色)
	特殊染色(繊維素の染色)
	特殊染色(中枢神経組織の染色)
	特殊染色(軟骨の染色)
	特殊染色(組織内無機物の染色)
	特殊染色(生体内色素の染色)
	特殊染色(組織内病原体の染色)
	特殊染色(内分泌細胞の鑑別染色)
	特殊染色(免疫染色)
	データの統計学的処理
	平均値、標準偏差、標準誤差の計算
A0017	電子ファイルの真正性確認方法

**脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(1)：  
医師主導治験に向けた非臨床データ取得のための動物実験モデルの設定**

研究分担者 中山泰秀 国立循環器病研究センター研究所 医工学材料研究 室長  
佐藤 徹 国立循環器病研究センター 脳神経外科 医長

開発中の脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントに要求される性能として、1) 頭蓋内の蛇行血管内を容易に誘導できる柔軟性を有していること。2) ステントの留置直後に閉塞効果が確認でき、短期間で開口部を含む内腔面が内膜組織で覆われること。3) 分枝血管の開存性が損なわれないこと、が考えられる。それぞれを証明するために動物実験として以下のモデルを考えた。1) 臨床データを元に、頭蓋内血管の形状を模擬したケーシング材を開発し、ビーグル頸動脈にはめ込むことで、ヒトの頭蓋内血管の形状に近似した血管モデルを作製し、ステントの誘導性の評価に用いる。2) ビーグル頸動脈に静脈パッチを縫い付けることで動脈瘤形状を実験的に作製し、さらにケーシングをはめ込むことで外弯側動脈瘤モデルとする。ステント留置によって塞栓効果を調べる。3) 細い枝を有するウサギ大動脈をそのまま利用して分枝血管の開存性を調べる。同時に組織学的評価を行って、内膜肥厚の程度も同時に調べる。

研究協力者 水野壮司  
船山麻理菜  
山南将志  
国立循環器病研究センター研究所

合して延長させてチューブをはめ込んで形状を規定させることで、ヒト脳血管モデルが作製され、ステントの誘導性、留置性が評価されている(下図)。

### A. 研究目的

本カバードステントのサイズは拡張外径 3.5mm (2mm パイプから)と拡張外径 4.0, 4.5, 5.0mm (3mm パイプから)、長さ 16, 22, 28mm を予定している。

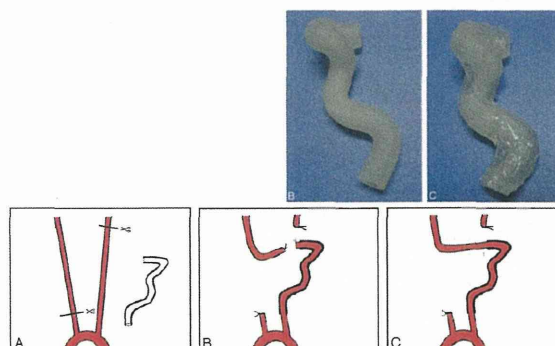
カバードステントに要求される性能として、  
1) 頭蓋内の蛇行血管内を容易に誘導できる柔軟性を有していること、  
2) ステントの留置直後に閉塞効果が確認でき、短期間で開口部を含む内腔面が内膜組織で覆われること、  
3) 分枝血管の開存性が損なわれないこと、  
が考えられる。それぞれを証明するために動物実験のモデルについて検討した。

### B. 研究結果

蛇行血管内での誘導性の評価に関して：

ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社のエンタープライズ頭蓋内ステントの薬事承認審査報告書によると、ヒトの脳血管を模擬した蛇行モデルとして、ブタの顎血管が用いられ、デリバリー性が評価されている。

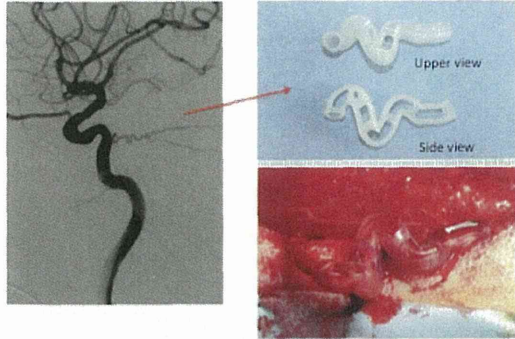
また、ヒト脳血管臨床データを元に形状を模擬した蛇行チューブを作製し、イヌの左右の頸動脈を接



一方、我々はヒト血管を模擬したシリコン製手術シミュレーター (Endovascular Surgery Training-Evaluation-Simulation System: EVE 下写真) を用いて、バルーンカテーテルの頭蓋内誘導性の第一次評価に用いている。一定の評価が得られ



臨床データ(左下写真)を元に蛇行血管形状ケース(右上写真)を作製



ビーグル犬頸動脈をケースに通し蛇行化させた



作製した蛇行血管モデルの血管造影像

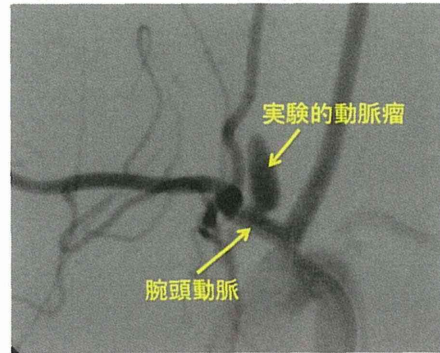
た段階で、第二次評価として動物実験評価を進めている。臨床データを元に上記のビーグル犬頸動脈での屈曲血管モデルを再現することを試み、独自に周囲組織と結合可能な開口状の蛇行血管形状ケースを作製し、ビーグル犬の頸動脈にはめ込み、1ヵ月後にカバードステントの誘導評価を行っている(上図)。

先の頭蓋内ステントの薬事承認審査においては、ブタの頸血管を用いて評価がなされているが、本カバードステントの評価においては、より臨床により近い形状を有する上記のビーグル犬頸動脈の蛇行血管モデルを用いて評価することを考えている。

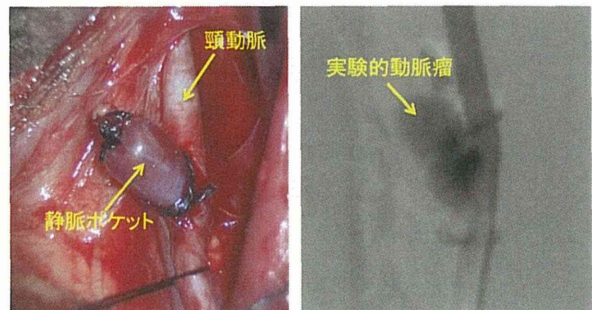
また、試験サンプルとして、4隅のサイズ(長い、短い x 太い、細い)に加えて、使用頻度の高いと予想される 4.5mm x 22mm の合計5種のみを考えている。4頭を用いて、各サイズを順に血管内治療に習熟した複数の脳外科医の手応えによって評価することを考えている。しかし、試験回数の増加に伴って試験中に血管損傷が起これば、血管痙縮等が加わり試験に影響を及ぼす可能性もあるため、各試験前には血管の状態を確認しながら行う。試験1ヵ月後に内膜肥厚や瘤化などの血管の異常を血管造影で調べると共に、組織切片にて病理学評価も行う。血管臨床上の許容範囲での繰り返しの連続通過による血管状態の変化は血管造影によって評価することとする。

### 動脈瘤の塞栓効果の評価に関して：

ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社のエンタープライズ頭蓋内ステントの薬事承認審査報告書によると、動脈瘤の塞栓効果の評価には、ウサギ腕頭動脈から分岐直後の右頸動脈に対してエラストマーゼ処理によって人為的に発生させた動脈瘤モデルが用いられている(下写真)。



我々もこれまでの予備的検討において、開発当初の拡張径 3mm のカバードステントの評価研究に同ウサギ動脈瘤モデルを用いてきた。しかし、当該モデルにおける母血管径は約 3mm と細く、本カバードステントの予定サイズである外径 3.5~5.0mm は大きすぎるため留置が困難である。一方、我々は過去にイヌの頸動脈に静脈ポケットを縫合固定した動脈瘤モデルの作製を行い、拡張径 5mm のカバードステントの評価研究に用いてきた(下写真)。



そこで、本モデルを用いて治療対象平均であるネック長約 10mm の動脈瘤を作製し、本カバードステントの塞栓評価を行いたいと考えている。試験サンプルとして、ワーストケースと考えられる最大拡張径 5mm を選択し、最短長 16mm と最長長 28mm を試す(各 4 例)。留置期間は最大 90 日とする。単純な曲がりを持ったケースを動脈瘤作製部位にはめ込み(下写真)、臨床例で多いと考えられる外弯側の

