

**厚生労働科学研究費補助金**

**医療機器開発推進研究事業**

**(医療機器開発(ナノテクノロジー等)総合推進研究事業)**

**循環器系DRYラボセンターを駆使した  
治療リスクの低減システム構築と人材育成  
(H23-医療機器一般-006)に関する研究**

**平成23 - 25年度総合研究報告書**

**主任研究者 梅津 光生**

**平成26(2014)年 5月**

# 目次

## ・総括研究報告書

|  |              |
|--|--------------|
| 循環器系 D R Y ラボセンターを駆使した治療リスクの低減システム構築と人材育成 梅津光生 | ・・・・・・・・・・ 1 |
|--|--------------|

## ・分担研究報告

### 1．手術訓練による技能研修の普及と技量の安定・高度化法の確立

|  |              |
|--|--------------|
| 未破裂脳動脈瘤の破裂危険度のリスク分析<br>八木高伸，朴栄光，高西淳夫，加瀬川均，村垣善浩 | ・・・・・・・・・・ 3 |
|--|--------------|

### 2．治療機器の実臨床に即した非臨床評価による適正使用法の確立

|  |              |
|--|--------------|
| 左冠動脈主幹部分岐狭窄血管モデルを用いたステントの血管壁への不完全圧着領域評価方法の開発<br>岩崎清隆，坂口勝久，山崎健二，笠貫宏 | ・・・・・・・・・・ 4 |
|--|--------------|

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| ・研究成果の刊行に関する一覧表 | ・・・・・・・・・・ 5 |
|-----------------|--------------|

## 循環器系 DRY ラボセンターを駆使した治療リスクの 低減システム構築と人材育成

研究代表者 梅津 光生 早稲田大学理工学術院 教授

**要旨：**生体という“不確定要素の塊り”を相手に医療行為を行う場合、研修医が日常的な臨床現場を予め体験できるような訓練装置を使用したのちに、臨床現場で仕事をすることや、高度先進医療機器を臨床に導入する際に、その機械を使いこなすための訓練プログラムを受けておくことなどは、臨床現場のリスク低減に大いに貢献する手段となる。我々は今まで、“医工連携研究推進基盤研究事業”において Another EBM, すなわち Engineering Based Medicine を提唱し、それを実現できる工学的実験環境を DRY ラボセンターとして女子医大・早大連携施設（TWIns：ツインズ）において実現することができた。まず、手術訓練による技能研修の普及と技量の安定・高度化法の確立については脳動脈瘤の瘤壁の菲薄部と血流の衝突を CFD により調べた。その結果、血流の衝突具合を壁面せん断応力の発散を条件として定量化し瘤壁の菲薄部との比較検討を行うことができ、衝突流れによる菲薄部の検知・予測が実現可能であることが判明した。これまで CT や MR では形だけで血流を評価できない。そこで、特徴ある血流を診断の際に考察することで瘤壁の機能を高度に分析し、治療の最適化を行うことができると確信している。一方、実臨床に即した実験環境の充実により医療機器、医療行為の有効性・安全性に関し生物統計を補完する形で、科学的根拠を実験・解析的に提案していくことができる。生物体の使用を前提とする試験に対して、実臨床の病変、部位、使用法に即した工学ベースの非臨床試験により科学的根拠を担保することで生物統計に置き換わる新コンセプトを提案する。これは、臨床医学に基づく実験環境を工学的にシミュレータ上で再現し、新規医療デバイスの臨床導入の際の効果と限界、あるいは、既承認品の適応外使用に対するリスクとベネフィットのバランスの明確化などに力を発揮することになる。そして、この環境作りは、我が国の医療産業の発展に大いに寄与すると確信している。

### （研究分担者）

|      |             |      |
|------|-------------|------|
| 岩崎清隆 | 早大理工学術院     | 准教授  |
| 八木高伸 | 早大理工学術院     | 講師   |
| 坂口勝久 | 早大理工学術院     | 講師   |
| 朴栄光  | 早大理工学術院     | 助手   |
| 高西淳夫 | 早大理工学術院     | 教授   |
| 加瀬川均 | 早大生命医療工学研究所 | 教授   |
| 山崎健二 | 東京女子医大      | 教授   |
| 村垣善浩 | 東京女子医大      | 教授   |
| 笠貫宏  | 早大理工学術院     | 特命教授 |

### A. 研究目的

東京女子医大・早稲田大学連携施設（TWIns：ツインズ）の循環器系 DRY ラボセンターにおいて、Another EBM, すなわち Engineering Based Medicine を駆使して 1) 手術訓練による技能研修の普及と技量の安定・高度化法の確立、および、2) 実臨床に即した非臨床評価による治療機器の適正使用法の確立、を目的とする。

### B. 研究方法

前記題目 1, 2 に関してそれぞれ複数のプロジェクトを進行させている。当該年度の重点課題を本年度の主な成果として報告する。

### C. 結果・考察

研究実績を表 1 にまとめ、各部屋での研究課題に関しては分担報告書に記載する。魅力ある教育は教育を普及させ、恒常化させていく上で極めて重要である。

そこで、各部屋ではオリジナリティある学術研究を同時に推進してきた(図 1)。技能研修室では熟練医と若手医師、GLP 対応実験室では循環器内科医、医療情報解析室では心臓・脳外科医と他分野に渡っており、DRY ラボによる専門分野の垣根を越えた交流が実現した。このような取り組みから、関連学会と連動した手術トレーニングの普及や非臨床技術の標準化に向けた取り組みが加速化している。DRY ラボにより有効性が実証された血管ステントの至適拡張法である三回拡張法は全国 200 施設超に普及しており、年間 10 回以上のセミナー開催により、今後もさらにエンジニアの知見を医療現場に届けられると確信している。

### D. 結論

技能研修室、GLP 対応実験室、医療情報解析室のそれぞれ特徴の異なる体験型教育・研究環境を整備した。技能研修室では、シミュレータによる基礎手技の反復練習から、複雑手技の訓練、最先端医療機器の操作法を含めた教育環境を提供できる。GLP 対応実験室では、医療機器の評価の要となる 1) 血行力学特性、2) 生体適合性、3) 長期耐久性を実験学習できる環境を整備している。医療情報解析室では、医療の可視化を 1) 計算、2) 実験、3) 生体という三側面から実践的課題のもと学習できる環境を提供している。今後、この循環器 DRY ラボセンターを駆使した治療リスクの低減を積極的に促進するとともに人材育成を維持していきたいと考える。

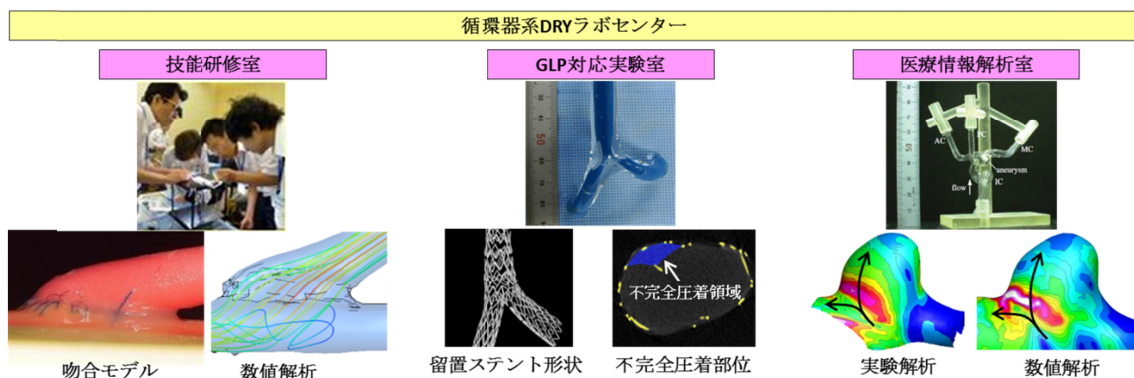


図1 循環器系 DRY ラボセンター(早大・女子医大共同研究施設ツインズ)

左:冠動脈バイパス手術トレーニング,中:血管分岐部でのステントの適正使用法の提案,右:脳動脈瘤血流シミュレーション

表1 各年の研究実績のまとめ

|  | 2011年度   | 2012年度  | 2013年度   |
|--|--|---|--|
| <b>技能研修室</b><br>手術トレーニングの普及と技量向上の定量評価法の提案  | 第1回 早稲田大学を拠点とした吻合手技トレーニングセミナー(早稲田心臓外科塾)を実施(若手心臓外科医10名参加)<br>⇒術者のトレーニング成果を数値解析により数値化しフィードバック                        | 第2回 早稲田大学を拠点とした吻合手技トレーニングセミナー(早稲田心臓外科塾)を実施(若手心臓外科医8名参加)<br>⇒トレーニングセミナーの継続的な実施<br>⇒トレーニング成果のデータの集積<br>⇒トレーニング前後の吻合形態の分類化により訓練効果の共有       | 第3回 早稲田大学を拠点とした吻合手技トレーニングセミナー(早稲田心臓外科塾)を実施(若手心臓外科医10名参加)<br>アジア心臓血管胸部外科学会にて大規模トレーニングセミナー(海外からの参加者を含め50名参加)<br>⇒流体力学的観点からの最適な吻合形態の提案に着手               |
| <b>GLP対応実験室</b><br>治療機器(血管ステント)の性能評価技術     | 医師とエンジニアによる血管ステントの課題点に関するセミナー<br>対象:循環器内科医,医療機器企業<br>全国での教育講演<br>回数:年10回<br>参加人数:500人<br>⇒医療機器の性能・使用方法・病変によるリスクの共有 | バイオエンジニアによる血管ステント留置術に関するセミナー<br>・対象:循環器内科医,医療機器企業<br>・全国での教育講演<br>・回数:年11回<br>・参加人数:550人<br>⇒血管分岐部ステント留置術における不完全圧着部の評価法を提案              | バイオエンジニアによる血管ステント留置術のリスク低減に関するセミナー<br>・対象:循環器内科医,医療機器企業<br>・全国での教育講演<br>・回数:年13回<br>・参加人数:600人<br>⇒医療機器の性能・使用方法・病変に対する工学的考察結果の情報発信<br>⇒臨床現場へのフィードバック |
| <b>医療情報解析室</b><br>脳動脈瘤に注目した血流モデリングシミュレーション | 脳動脈瘤と血流の関係:医師の臨床的知見とエンジニアの工学的知見に関するセミナー<br>対象:全国の国公立病院(15施設)<br>回数:年50回<br>参加人数:150人<br>⇒臨床現場での知見の共有               | エンジニアと医師による未破裂脳動脈瘤の破裂危険度リスク分析に関するセミナー<br>対象:全国の国公立病院(15施設)<br>回数:年60回<br>参加人数:250人<br>⇒脳動脈瘤の壁性状と血流の衝突の相関を確認<br>⇒血流による脳動脈瘤破裂リスク予測の可能性を確認 | エンジニアと医師による未破裂脳動脈瘤の破裂危険度リスクの指標化に関するセミナー<br>対象:全国の国公立病院(15施設)<br>回数:年70回<br>参加人数:350人<br>⇒流れの衝突の有無を診断指標とした未破裂脳動脈瘤の破裂リスクの予測に向けた知見の取得                   |

E. 発表

[1] 梅津光生, 岩崎清隆, 伊関洋, 軽部裕代, 山崎健二, 笠貫宏, 目利き人材を育てるための教育・研究環境の整備, 24<sup>th</sup> AHAC, pp.59, 2014年3月, 新潟

[2] M.Umezu, K.Iwasaki, T.Yagi, Y.Park, K.Sakaguchi, R.Shiurba, H.Kasanuki, Engineering-based medicine: A new way to collaborate, IREMD, September, 2013, Hirotsaki

[3] 梅津光生, 岩崎清隆, 笠貫宏, 山崎健二, 人工心臓の開発とリスクマネジメント, Biophillicia 電子版, 1(2), pp.74-81, 2012

[4] 梅津光生, 岩崎清隆, 朴栄光, 笠貫宏, 市販後の医療機器の性能評価データを開発プロセスにフィードバックするための一つの経験, レギュラトリサイエンス学会誌, 2(63), 2012

## 手術訓練による技能研修の普及と技量の安定・高度化法の確立 未破裂脳動脈瘤の破裂危険度のリスク分析

研究分担者 八木高伸（早稲田大学），朴栄光（早稲田大学），  
高西淳夫（早稲田大学），加瀬川均（早稲田大学），村垣善浩（東京女子医科大学）

### A. 研究目的

診断機器の高度化と脳ドックの普及に伴い、未破裂かつ無症候で偶発的に発見される脳動脈瘤の数が年々増えている。2010年度には、国内で約16000件の未破裂瘤の破裂予防手術が報告されている。治療機器は日進月歩で開発されていくなかで、いつ、どの瘤に、どの機器、どの手技で治療を行うべきか、治療効果を最大化させると同時に治療リスクを最小化させることを可能とする治療支援機器の開発が必要である。脳動脈瘤の発症・増大・破裂には血流が関与していることがわかっている。しかしながら、現在の診断・治療システムのなかに瘤内の血流を考慮したものは存在しない。瘤の病変・病態と血流の関連性が指摘されながらも因果関係レベルでの解明はこれからの課題であり、血流を臨床医学的に解釈できないためである。そこで、瘤壁の病理と血流を比較する研究を開始している。これまでの研究成果として菲薄部と流れの衝突に相関があるという知見を得た。本年度は血流の衝突形態に注目し、菲薄部を術前に予測可能な血流の指標化の実現可能性を検討した。

### B. 研究方法

北原国際病院協力のもと、未破裂脳動脈瘤のうち、開頭術で瘤壁の一部に菲薄化を認めた23症例を対象として（図1）術中観察の結果と数値流体解析による血流解析結果を比較した。計算科学による衝突流れの有無や程度を定量的に定義するため、解析手法の効果と限界を考慮した評価法として壁面せん断応力ベクトルの発散の形態に注目した。

### C. 結果・考察

菲薄部にて衝突が介在する割合の定量化により、対象とした菲薄部の約82%において当該箇所に血流の衝突を認めた。次に、発散の形態による分類の結果、壁面せん断応力ベクトルの方向が左右上下の四方に発散しているものでは90%の精度で菲薄を検知できた。また、四方までとはいかず、限方向的に発散しているものでは67%の割合で検知した。他研究では、流れが衝突する箇所では、内皮細胞が移動・欠落する結果を報告している。瘤壁の再生に関しては瘤外環境も重要であると考えられ、流れの解析による瘤内環境の分析に加えて、瘤外環境を手術ビデオにより分析した結果、癒着の有無を考慮することにより菲薄部の予測精度を向上できるという知見を得た。

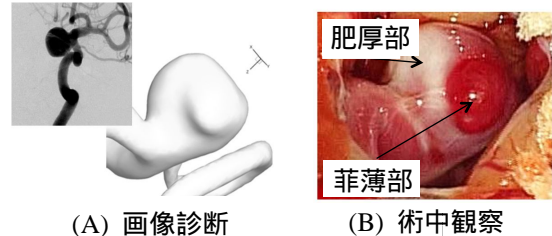


図1 脳動脈瘤の画像による診断と外科的治療  
瘤壁性状は開頭しないとわからない

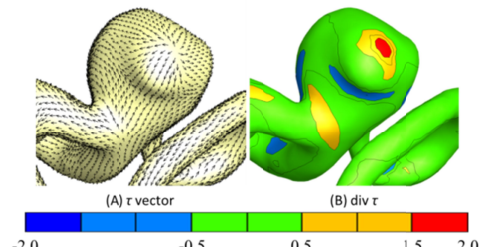


図2 数値流体解析による菲薄部位予測指標  
左；流速ベクトル 右；壁面せん断応力

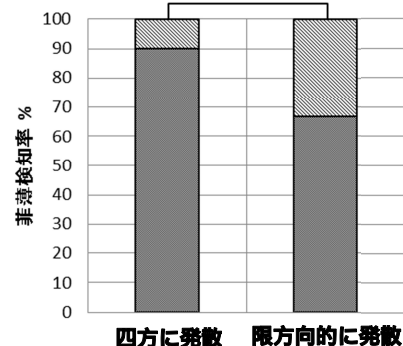


図3 異なる壁面せん断応力の発散の形態に注目した瘤壁の菲薄検知率

### D. 結論

血流の衝突の形態を壁面せん断応力の発散から定量化し瘤壁の菲薄部との比較検討から、脳動脈瘤の菲薄部の検知が実現可能であることが判明した。これまではCTやMRIの画像により脳動脈瘤の形状から診断を行ってきた。血流を診断にいれていくことで瘤壁の機能を高度に分析し、治療の最適化を行うことができるシステムを構築する予定である。

### E. 発表

[1] 岩淵祐貴，八木高伸，戸部泰貴，梅津光生，林祥史，吉田浩貴，西谷和敏，岡田義文，北原茂実，ヒト未破裂脳動脈瘤の瘤壁の菲薄化を術前に検知できる血流の指標化に関する検討，第24回バイオフロンティア講演会論文集，pp.85-86，2013，京都

## 左冠動脈主幹部分岐狭窄血管モデルを用いたステントの血管壁への不完全圧着領域評価方法の開発

研究分担者 岩崎清隆（早稲田大学），坂口勝久（早稲田大学）  
山崎健二（東京女子医科大学），笠貫宏（早稲田大学）

**A. 研究目的** 冠動脈ステントは我が国で年間約20万例(30万個)の患者に使用されており,分岐血管病変に対する治療は20-30%程度ある.分岐病変に対するステント治療は2011年7月に禁忌・禁止から警告へ改訂され,安全な普及が求められている.昨年度までの研究成果として,分岐部治療の中でも治療法が確立されていない,左主幹部分岐病変に対するステントの適正使用法を確立することを目指し,血栓や再狭窄の要因と考え得る血管壁へのステントの不完全圧着量の定量化手法を開発してきた.本年度の研究として,(a)ステントの径と(b)ステントの拡張法の違いが不完全圧着量に与える影響を検討した.

**B. 研究方法** 佐賀大学循環器内科の挽地裕准教授の協力のもと,64列CTを用いて撮影した209例の左主幹部分岐部の画像から左主幹動脈と左回旋枝の分岐角度を解析した.分岐角度の大きさから3つに分類し,図1に示す主幹部と左回旋枝の角度が異なる3種類の3次元分岐狭窄モデルを製作した.主幹部,左前下行枝,左回旋枝の径は,4.5mm,3.5mm,3.0mmと決めた.ステントは臨床での分岐部ステント留置法の1つであるCulotte Stenting法を用い,指導的医師がモデル内に留置した.まず,ステントの径が3.0mmと3.5mmでデザインの異なるNoboriステントとXienceステントを対象とし,Moderate angleの3次元分岐狭窄モデルを用いてステント径が不完全圧着量に与える影響を検討した.分岐部の左主幹部から左前下行枝にかけて,3.5mm×24mm,左主幹部から回旋枝に関しては3.5mm×18mmまたは3.0mm×18mmのステントを使用した.次に拡張法が不完全圧着量に与える影響を検討するため,左主幹部から左前下行枝にかけて,3.5mm×24mm,左主幹部から回旋枝に関してステント径が3.5mm×18mmのステントを主幹部と左回旋枝の角度が異なる3種類のモデルにそれぞれ異なる拡張方法で留置した.拡張はステントの拡張圧力を4atmとして20秒間1回拡張と20秒間3回拡張の2種類を実施した.マイクロCTでステント断面像を撮影し,不完全圧着部を同定し,15μm幅で全ての画像について不完全圧着部を計測して体積を算出して比較した(図2).

**C. 結果・考察** 同一拡張方法でもステントの選択により不完全圧着領域が異なることを明らかにした(図3).また,Culotte Stenting法を用いる際には側枝3.0mmの血管径に対して同じデザインのステントを留置しても20秒間で3回の拡張を行った方が有意に不完全圧着部を低減でき,リスク低減に繋がることを明らかにした.

**D. 結論** 3次元分岐狭窄血管モデルとマイクロCTを駆使し,ステントの径と拡張方法の違いによって,ステントの不完全圧着量が異なることを明らかにした.本成果をもとにデバイスの選択と適正使用に関する情報を提案可能であると考え.

**E. 発表** 岩崎清隆, 医療機器・治療法の医工学評価の進展,第21回日本心血管インターベンション治療学会近畿地方会プログラム特別講演,千里,2013年10月12日

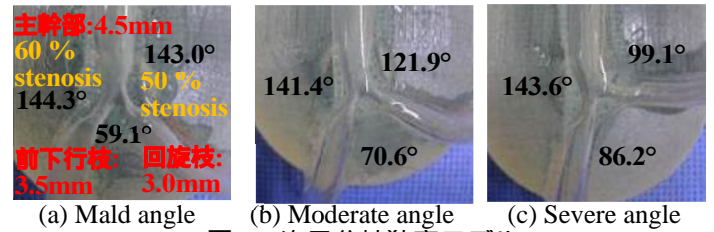


図1 3次元分岐狭窄モデル

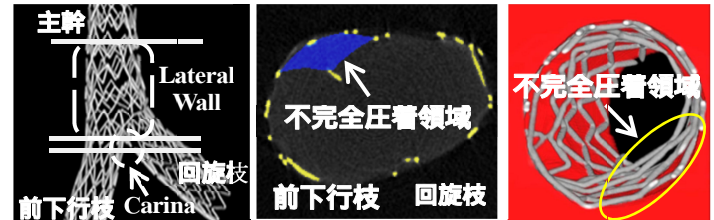


図2 マイクロCTを用いたステントの血管壁への不完全圧着評価

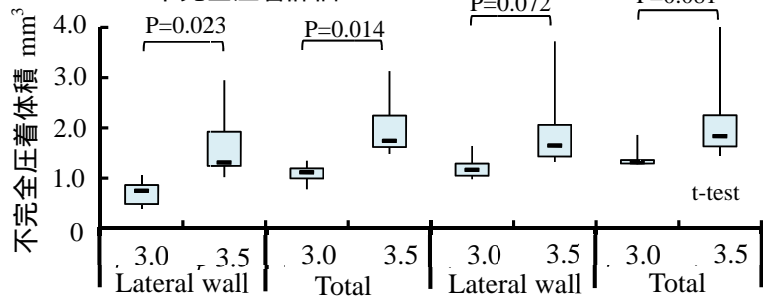


図3 側枝 3.0mm に対して 3.0mm と 3.5mm ステントを用いた際のステント径が不完全圧着部体積の比較

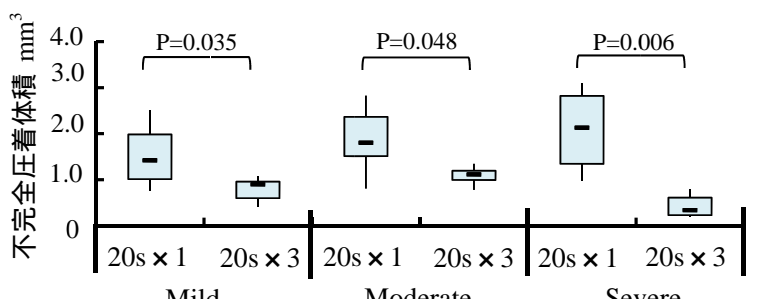


図4 1回拡張と3回拡張法の2つのステント拡張法を用いた際の不完全圧着部体積の比較

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

| 著者氏名       | 論文タイトル名   | 書籍全体の編集者名   | 書籍名                               | 出版社名     | 出版地 | 出版年  | ページ     |
|------------|---|---|-----------------------------------|----------|-----|------|---------|
| T.Fujimoto | A proposal for redesigning aortofemoral prosthetic Y graft for treating abdominal aortic aneurysms, Aortic Aneurysm recent advances | T.Fujimoto, H.Iwamura, Y.Shiraishi, T.Yambe, K.Iwasaki, M.Umezu | Aortic Aneurysm - Recent Advances | INTECH   |     | 2013 | 195-211 |
| 梅津光生       | 人工心臓の開発とリスクマネジメント   | 梅津光生, 岩崎清隆, 笠貫宏, 山崎健二   | 医工学を知る                            | 株式会社アドスリ |     | 2013 | 82-89   |
| 岩崎清隆       | 理工学の立場からの医工学人材育成  | 岩崎清隆, 梅津光生  | 医工学を知る                            | 株式会社アドスリ |     | 2013 | 30-35   |

論文

| 発表者氏名   | 論文タイトル名   | 発表誌名                         | 巻号      | ページ              | 出版年  |
|---|---|------------------------------|---------|------------------|------|
| C.Konoura, T.Yagi, M.Nakamura, K.Iwasaki, Y.Qian, S.Okuda, A.Yoshitake, H.Shimizu, R.Yozu, M. Umezu | Numerical analysis of blood flow distribution in 4- and 3-branch vascular grafts              | Journal of Artificial Organs | 16(2)   | 157-163          | 2013 |
| 伊藤一彦, 五十嵐利博, 藤本哲男, 立田良太, 土居徹哉, 岡本吉弘, 田中隆, 銭逸, 岩崎清隆, Robert Shiurba, 梅津光生                            | ニプロ製国産型臨床用補助人工心臓ポンプのダイアフラム挙動の数値解析 第2報: 臨床におけるポンプ駆動条件の工学的検証                                    | 医工学治療                        | 25(2)   | 85-91            | 2013 |
| Y.Murasato, K.Iwasaki, T.Yamamoto, T.Yagi, Y.Hikichi, Y.Suematsu, T.Yamamoto                        | Optimal kissing balloon inflation after single-stent deployment in coronary bifurcation model | Euro intervention            | 20(14)  | Pii: 20130414-03 | 2013 |
| 山本匡, 岩崎清隆, 新井淳, 北原茂美, 梅津光生  | 冠動脈ステントの3回拡張法と臨床実践での評価  | 生体医工学学会誌                     | 51(6)   | 350-356          | 2013 |
| 岩崎清隆, 梅津光生  | 冠動脈ステントの疲労破壊: 破損耐久性の可視化   | 可視化情報学会誌                     | 33(131) | 139-144          | 2013 |

|   |  |   |        |         |      |
|---|--|---|--------|---------|------|
| J.Liu, Y.Qian, Q.Sun, J.Liu, M.Umezu  | Use of Computational Fluid Dynamics to Estimate Hemodynamic Effects of Respiration on Hypoplastic Left Heart Syndrome Surgery: Total Cavopulmonary Connection Treatments | The Scientific world journal                            |        |         | 2013 |
| Takanobu Yagi, Ayaka Sato, Manabu Shinke, Sara Takahashi, Yasutaka Tobe, Hiroyuki Takao, Yuichi Murayama, Mitsuo Umezu  | Experimental insights into flow impingement in cerebral aneurysm by stereoscopic particle image velocimetry :transition from a laminar regime                            | Journal of The Royal Society Interface                  | 10(82) |         | 2013 |
| S Tsuruyama, K Sakaguchi, T Shimizu, H Sekine, S Aoki, K Matsuura, M Umezu, T Okano   | Fabrication of three-dimensional tubular cardiac tissue using neonatal mouse cardiomyocytes  | Journal of tissue Engineering and Regenerative Medicine | 6      | 24      | 2012 |
| Yuji Haraguchi, Tatsuya Shimizu, Tadashi Sasagawa, Hidekazu Sekine, Katsuhisa Sakaguchi, Tetsumaro Kikuchi, Waki Sekine, Sachiko Sekiya, Masayuki Yamato, Mitsuo Umezu, Teruo Okano | Fabrication of functional three-dimensional tissues by stacking cell sheets in vitro   | Nature Protocols  | 7(5)   | 850-858 | 2012 |
| Katsuhisa Sakaguchi, Tatsuya Shimizu, Shigeto Haraguchi, Hidekazu Sekine, Masayuki Yamato, Mitsuo Umezu, Teruo Okano  | In vitro engineering of vascularized tissue surrogates   | Scientific Reports                                      |        | 1-7     | 2013 |
| Hidekazu Sekine, Tatsuya Shimizu, Katsuhisa Sakaguchi, Izumi Dobashi, Masanori Wada, Masayuki Yamato, Eiji Kobayashi, Mitsuo Umezu, Teruo Okano                                     | In vitro fabrication of functional three-dimensional tissues with perfusable blood vessels   | Nature communications                                   |        | 1-10    | 2013 |

学会発表

| 発表者氏名                            | 論文タイトル名                | 発表誌名                | 巻号 | ページ | 出版年  |
|----------------------------------|------------------------|---------------------|----|-----|------|
| 梅津光生, 岩崎清隆, 伊関洋, 軽部裕代, 山崎健二, 笠真宏 | 目利き人材を育てるための教育・研究環境の整備 | 第42回人工心臓と補助循環懇話会抄録集 |    | 59  | 2014 |



|  |   |   |        |           |      |
|--|---|---|--------|-----------|------|
| K.Iwasaki, S.Kishigami, J.Arai, T.Ohba, T.Yamamoto, Y.Hikichi, M. Umezu  | Comparison of flexibility and stent fracture potentials against cyclically bending coronary artery motions between 2-link and 3-link DESs   | EuroPCR 2013  |        |           | 2013 |
| K.Iwasaki, S.Kishigami, J.Arai, T.Ohba, H.Tokutake, Z.Xiaodong, Y.Yagishita, Y.Noguchi, T.Yamamoto, Y.Hikichi, M.Umezu   | Fracture potentials and dynamic flexibility of peripheral stents: Insights into clinical practice from durability tests simulating multi-loading environments of superficial and femoral arteries | American Heart Association Scientific Session 2013, Circulation | 128    | A17693    | 2013 |
| S.Manabe, H.Kasegawa, M.Sojung, T.Okada, T.Doi, K.Iwasaki, T.Fujimoto, M.Umezu, H.Arai   | In-vitro hemodynamic assessment of newly developed stentless mitral valve (NORMO valve)   | 13th ISMICS annual scientific meeting                           |        | 55        | 2013 |
| Y.Tobe, T.Yagi, Y.Iwabuchi, M.Yamanashi, K.Takamura, K.Iwasaki, M.Umezu, Y.Hayashi, H.Yoshida, K.Nishitani, Y.Okada, M.Sugawara, S.Hiraguchi, T.Kubo, S.Kitahara, A.Nakajima | Combined analysis of pathology and hemodynamics of human unruptured cerebral aneurysm with thin-walled region   | ASME 2013 Summer bioengineering conference                      | 10-1-1 |           |      |
| M.Umezu, K.Iwasaki, T.Yagi, Y.Park, H.Kasegawa   | Engineering based medicine  | 51th congress of international Federation for artificial organ  | 42(2)  | EL2       | 2013 |
| 岩崎清隆, 梅津光生, 笠貫宏  | 医療機器の実用化と安全な普及促進のための非臨床評価法の進展   | 第 51 回日本人工臓器学会大会/第 5 回国際人工臓器学術大会                                | 42(2)  |           | 2013 |
| 八木高伸, 岩本理沙, 梅谷康太郎, 手塚諒, 梅津光生   | 赤血球の伸長に応じた衝突・破壊特性   | 第 51 回日本人工臓器学会大会/第 5 回国際人工臓器学術大会                                | 42(2)  | WS (H3)-4 | 2013 |
| 木浦千夏子, 八木高伸, 中村匡徳, 岩崎清隆, 銭逸, 奥田茂男, 吉武明弘, 志水秀行, 四津良平, 梅津光生  | 3分岐人工血管の非臨床試験における血流配分評価法の検討   | 第 51 回日本人工臓器学会大会/第 5 回国際人工臓器学術大会                                | 42(2)  | OJ-35     | 2013 |
| Z.Feng, T.Nakamura, D.Sato, T.Kitajima, M.Umezu  | Nonlinear mechanical characteristics of soft tissue equivalent  | 第 51 回日本人工臓器学会大会/第 5 回国際人工臓器学術大会                                | 42(2)  | OE-35     | 2013 |
| T.Kitano, D.P.Steed, H.Kanebako, T.Miyakoshi, K.Iwasaki, M.Umezu, K.Yamazaki   | Results from 7.6 years of the EVAHEART LVA S durability test under pulsatile conditions   | 21 <sup>st</sup> ISRBP2013 ABSTRACT book                        |        | 122       | 2013 |
| Y.Tobe, T.Yagi, K.Kawamura, Y.Iwabuchi, M.Yamanashi, K.Takamura, T.Sugiura, M.Umezu, Y.Hayashi, H.Yoshida, K.Nishitani, Y.Okada, M.Sugawara, S.Hiraguchi, T.Kubo, S.Kitahara | Comparison of Endothelial Cells and Hemodynamic Flow Patterns of Three Human Unruptured Cerebral Aneurysms  | FULUCOME 2013 Program and Abstract book                         |        | 170       | 2013 |

|  |  |   |         |      |
|--|--|---|---------|------|
| K.Umetani, T.Yagi, D.Kida, R.Iwamoto, M.Umezuru  | Investigation of collision dynamics and destruction of human erythrocytes with varying elongation using high-speed microfluidics | FULUCOME 2013 Program and Abstract book                     | 170     | 2013 |
| Y.Tobe, T.Yagi, Y.Iwabuchi, M.Yamanashi, K.Takamura, T.Sugiura, M.Umezuru, Y.Hayashi, H.Yoshida, A.Nakajima, K.Nishitani, Y.Okada, M.Sugawara, S.Hiraguchi, T.Kubo, S.Kitahara | Relationship between pathology and hemodynamics of human unruptured cerebral aneurysms   | The 15th International Conference on Biomedical Engineering | 55-56   | 2013 |
| Y.Tsuboko, S.Matuo, Y.Shiraishi, H.Miura, A.Yamada, M.O.Hashem, Y.Ito, K.Sano, Y.Taira, T.Akutsu, Z.Feng, M.Umezuru, M.Yamagishi, Y.Saiki, T.Yambe                             | Design of right ventricular simulator for the evaluation of artificial pulmonary value   | The 15th International Conference on Biomedical Engineering | 136-137 | 2013 |
| T.Yamamoto, K.Iwasaki, J.Arai, K.Ohori, M.Umezuru  | Investigation of mechanical load on proximal left anterior descending of coronary artery   | The 15th International Conference on Biomedical Engineering | 229-230 | 2013 |
| 新井淳, 岩崎清隆, 朱曉冬, 大場貴文, 徳武祐諭, 山本匡, 挽地裕, 梅津光生   | 下肢血管ステントの破損耐久性評価のための屈曲負荷型耐久試験装置の開発   | 第24回バイオフロンティア講演会講演論文集                                       | 73-74   | 2013 |
| 岡田昂大, ムンソジョン, 土居徹哉, 五十嵐利博, 山崎健二, 八木高伸, 岩崎清隆, 藤本哲男, 梅津光生  | 循環シミュレータを用いた心不全患者への補助人工心臓装着による治療効果の検討  | 第24回バイオフロンティア講演会講演論文集                                       | 83-84   | 2013 |
| 岩淵祐貴, 八木高伸, 戸部泰貴, 梅津光生, 林祥史, 吉田浩貴, 西谷和敏, 岡田義文, 北原茂実  | ヒト未破裂脳動脈瘤の瘤壁の菲薄化を術前に検知できる血流の指標化に関する検討  | 第24回バイオフロンティア講演会講演論文集                                       | 85-86   | 2013 |
| ムンソジョン, 岡田昂大, 真鍋晋, 八木高伸, 岩崎清隆, 加瀬川均, 梅津光生  | 体循環シミュレータを用いたステントレス僧帽弁の開閉特性に関する検討  | 第24回バイオフロンティア講演会講演論文集                                       | 101-102 | 2013 |
| 岩淵祐貴, 八木高伸, 戸部泰貴, 梅津光生, 林祥史, 吉田浩貴, 西谷和敏, 岡田義文, 北原茂実  | 脳動脈瘤の発生初期とされる分岐血管壁の菲薄化と血行動態に関する検討  | 第26回バイオエンジニアリング講演会講演論文集                                     | 209-210 | 2013 |
| 高村兼司, 八木高伸, 山梨桃子, 片岡大治, 山本明秀, 井口智史, 飯田秀博, 佐藤洸太, 中村匡徳, 梅津光生   | 脳血管バイパス術における術前・術後の血行動態に関する検討   | 第26回バイオエンジニアリング講演会講演論文集                                     | 211-212 | 2013 |

|   |  |   |    |         |      |
|---|--|---|----|---------|------|
| 山梨桃子, 八木高伸, 平口心, 三登将平, 高村兼司, 梅津光生, 林祥史, 吉田浩貴, 西谷和敏, 岡田義文, 北原茂実                  | CFD流出境界条件の違いが脳動脈瘤内血流に及ぼす影響の検討  | 第 26 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集   |    | 219-220 | 2013 |
| 梅津光生, 岩崎清隆, 加瀬川均, 笠貫宏, 澤芳樹, 高梨秀一郎, 夜久均, 田端実                                     | 国産人工弁(ステントレス僧帽弁)の実用化への挑戦   | 第 26 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集   |    | 347-348 | 2013 |
| 新井淳, 岩崎清隆, 朱曉冬, 大場貴文, 徳武祐諭, 山本匡, 挽地裕, 梅津光生                                      | 屈曲負荷型加速耐久試験装置による屈曲角度変化量が冠動脈ステントの破損耐久性に及ぼす影響の検討   | 第 26 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集   |    | 413-414 | 2013 |
| 岩本理沙, 八木高伸, 梅谷康太郎, 手塚諒, 梅津光生  | 衝撃せん断流によるヒト赤血球破壊に関する検討   | 第 26 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集   |    | 431-432 | 2013 |
| 梅谷康太郎, 八木高伸, 中村匡徳, 岩本理沙, 手塚諒, 梅津光生  | 化学発光を用いた溶血現象の可視化手法の検討  | 第 26 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集   |    | 433-434 | 2013 |
| 高橋泰浩, 岩崎清隆, 安里権也, 植松美幸, 中岡竜介, 新見伸吾, 梅津光生  | 弾性を有するヒト弓部大動脈瘤モデルを用いた胸部大動脈瘤ステントグラフトない挿術におけるデリバリーシースの走行形状の検討  | 第 26 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集   |    | 507-508 | 2013 |
| 安里権也, 岩崎清隆, 高橋泰浩, 植松美幸, 中岡竜介, 新見伸吾, 梅津光生  | 分枝付ヒト弓部大動脈瘤モデルにおける開窓型ステントの3次元的留置過程の計測  | 第 26 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集   |    | 509-510 | 2013 |
| M.Umezu, K.Iwasaki, T.Yagi, Y.Park, K.Sakaguchi, R.Shiurba, H.Kasanuki          | Engineering-based medicine: A new way to collaborate   | The International Symposium on Interdisciplinary Research and Education on Medical Device Developments(IREMD) |    |         | 2013 |
| M.Umezu, K.Yamazaki, S.Yamazaki, K.Iwasaki, T.kitano, T.Tokuno                  | Japanese-made implantable artificial heart (EVAHEART) true medical-engineering collaboration towards successful clinical outcome | FULUCOME 2013 Program and Abstract book   |    | 19-28   | 2013 |
| 岩本理沙, 八木高伸, 木田大輔, 梅津光生  | 個々の赤血球内ヘモグロビン量を画像計測する手法の構築   | 第 40 回可視化情報シンポジウム講演論文集  | 32 | 127-130 | 2012 |
| 山梨桃子, 八木高伸, 高橋彩来, 戸部泰貴, 岩淵祐貴, 高村兼司, 岩崎清隆, 梅津光生, 平口心, 三登将平, 林祥史, 吉田浩貴, 西谷和敏, 太田禎 | 個々の脳血管の血流系の計測に向けたMRI位相コントラスト法の計測制度に関する検討   | 第 40 回可視化情報シンポジウム講演論文集  | 32 | 315-318 | 2012 |

|   |  |                           |       |         |      |
|---|--|---------------------------|-------|---------|------|
| 岩淵祐貴, 八木高伸, 高橋彩来, 戸部泰貴, 山梨桃子, 岩崎清隆, 梅津光生, 林祥史, 吉田浩貴, 西谷和敏, 太田禎久, 岡田義文, 菅原道仁, 規模 | ヒト脳動脈瘤の瘤壁の外壁性状に応じた血流の特徴                  | 第 40 回可視化情報シンポジウム講演論文集    | 32    | 313-314 | 2013 |
| 木田大輔, 八木高伸, 岩本理沙, 梅谷康太郎, 梅津光生   | 個々のヒト赤血球の衝突・破壊動態の指標化に関する検討               | 第 25 回バイオエンジニアリング講演論文集    |       | 333-334 | 2013 |
| 八木高伸, 戸部泰貴, 岩淵裕貴, 山梨桃子, 高村兼司, 岩崎清隆, 梅津光生, 林祥史, 岡田義文, 吉田浩貴, 北原茂実                 | ヒト未破裂脳動脈瘤の瘤壁の菲薄化を術前に予測する血流診断法の確立         | 第 25 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集 |       | 523-524 | 2013 |
| 戸部泰貴, 八木高伸, 岩淵裕貴, 山梨桃子, 高村兼司, 岩崎清隆, 梅津光生, 林祥史, 岡田義文, 吉田浩貴, 北原茂実                 | ヒト未破裂脳動脈瘤の瘤壁の菲薄化に関する血流・病理統合解析            | 第 25 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集 |       | 525-526 | 2013 |
| 植松美幸, 市橋琢弥, 安里権也, 梅津光生, 中岡竜介, 松岡厚子, 飯村浩青, 青見茂之, 鈴木孝司, 村垣善浩, 伊関洋                 | 開胸を伴う手術でのナビゲーションを用いた体表から体内の標的血管へのアプローチ決定 | 第 25 回日本内視鏡外科学会総会         |       | 2-3     | 2012 |
| 植松美幸, 市橋琢弥, 安里権也, 梅津光生, 中岡竜介, 松岡厚子, 飯村浩青, 青見茂之, 山崎健二, 鈴木孝司, 村垣善浩, 伊関洋           | TAAA Navigatorの開発と臨床的評価の実際               | 日本コンピュータ外科学会誌             | 14(3) | 356-357 | 2012 |
| 市橋琢弥, 植松美幸, 安里権也, 梅津光生, 中岡竜介, 松岡厚子, 東隆, 山崎健二, 鈴木孝司, 村垣善浩, 伊関洋                   | 弓部大動脈瘤用ステントグラフト留置過程のデータに基づく可視化に向けた初期的検討  | 日本コンピュータ外科学会誌             | 14(3) | 396-397 | 2012 |
| 安里権也, 植松美幸, 市橋琢弥, 梅津光生, 中岡竜介, 松岡厚子, 飯村浩青, 青見茂之, 山崎健二, 鈴木孝司, 村垣善浩, 伊関洋           | 解剖学的特徴点計測における誤差評価についての実験的検討              | 日本コンピュータ外科学会誌             | 14(3) | 224-225 | 2012 |
| 梅津光生, 立田良太, 土居徹哉, 岡田昂大, ムンソジョン, 岩崎清隆, 藤本哲男                                      | 心臓代用弁の弁性能試験に定圧漏れ試験データは必要か                | 第 50 回日本人工臓器学会大会予稿集       | 42(2) | S-148   | 2012 |

|   |   |   |       |       |      |
|---|---|---|-------|-------|------|
| 土居徹哉, 岡田昂大, ムンソジョン, 五十嵐利博, 伊藤一彦, 岩崎清隆, 藤本哲男, 山崎健二, 梅津光生                                       | 機械式人工弁の弁性能が国循環補助人工心臓の性能に与える影響の検討  | 第 50 回日本人工臓器学会大会予稿集   | 42(2) | S-154 | 2012 |
| 真鍋晋, 加瀬川均, 土居徹哉, 岡田昂大, ムンソジョン, 岩崎清隆, 藤本哲男, 笠貫宏, 梅津光生  | 新しいステントレス僧帽弁 (Normo弁) の In-vitro 血行動態評価   | 第 50 回日本人工臓器学会大会予稿集   | 42(2) | S-171 | 2012 |
| 田中裕也, 清水達也, 関根秀一, 坂口勝久, 洞口重人, 岩崎清隆, 大和雅之, 梅津光生, 岡野光夫  | 生体外における動静脈閉鎖系心筋組織構築   | 第 11 回日本再生医療学会総会  | 11    | 250   | 2012 |
| 鶴山晋平, 坂口勝久, 清水達也, 関根秀一, 青木信奈子, 松浦勝久, 梅津光生, 岡野光夫   | マウス胎児由来心筋細胞シートを用いたチューブ状三次元組織の構築   | 再生医療 増刊号  | 11    | 180   | 2012 |
| K Sakaguchi, Y Tanaka, h Sekine, T Shimizu, M Yamato, M Umezu, T Okano                        | Engineering vascularized cardiac tissue in vitro, Journal of tissue Engineering and Regenerative Medicine | 3rd TERMIS World Congress 2012  |       | 353   | 2012 |
| Yuya Tanaka, Katsuhisa Sakaguchi, Tatsuya Shimizu, Masayuki Yamato, Mitsuo Umezu, Teruo Okano | Fabrication of vascularized myocardial tissue in a perfusion bioreactor                                   | 2012 ISOMRM The 2nd International Symposium of Materials on Regenerative Medicine Abstract book |       | 103   | 2012 |
| Y-H.Lo, Y Nakayama, s Horaguchi, KSakaguchi, T Shimizu, M Yamato, M Umezu, T Okano            | Construction of fuctional neo-vessel from human cells in vitro  | 2012 ISOMRM The 2nd International Symposium of Materials on Regenerative Medicine Abstract book |       |       | 2012 |
| 田中裕也, 坂口勝久, 清水達也, 関根秀一, 岩崎清隆, 大和雅之, 梅津光生, 岡野光夫  | 移植可能な組織片開発へ向けた動静脈閉鎖系心筋組織構築  | 第 50 回日本人工臓器学会大会予稿集   | 41(2) | S-113 | 2012 |
| 鶴山晋平, 坂口勝久, 清水達也, 関根秀一, 青木信奈子, 松浦勝久, 梅津光生, 岡野光夫   | 心筋細胞シートによるチューブ状組織モデルの構築と内圧負荷のための灌流培養装置の開発   | 第 50 回日本人工臓器学会大会予稿集   | 41(2) | S-193 | 2012 |

|  |  |  |       |         |      |
|--|--|--|-------|---------|------|
| 坂口勝久, 清水達也, 岩崎清隆, 大和雅之, 梅津光生, 岡野光夫   | 厚い心筋組織構築に向けた血管導入技術の検討  | 第 50 回日本人工臓器学会大会予稿集  | 41(2) | S-174   | 2012 |
| 鶴山晋平, 坂口勝久, 清水達也, 関根秀一, 青木信奈子, 松浦勝久, 梅津光生, 岡野光夫  | 立体臓器構築を目指した心筋シートによるチューブ状心筋組織の作製  | 第 12 回日本再生医療学会総会プログラム・抄録                                     | 12    | 150     | 2012 |
| 中山悠衣, 清水達也, 坂口勝久, 加川友己, 松浦勝久, 常田聡, 梅津光生, 岡野光夫  | 灌流培養バイオリアクタを用いた血管網付きヒト心筋組織の構築  | 第 12 回日本再生医療学会総会プログラム・抄録                                     | 12    | 150     | 2012 |
| 坂口勝久, 清水達也, 田中裕也, 関根秀一, 岩崎清隆, 大和雅之, 梅津光生, 岡野光夫   | 3次元心筋組織構築デバイスの開発   | 第 50 巻特別号  |       | 88      | 2012 |
| J.L.Liu, Y.Qian, H Yasuda, K Itatani, K Miyajiri, Q Sun, J.F.Liu, M Umezu  | Comparison of computational hemodynamic simulation with fluid circulating experiment on cardiovascular flow at Aortic region | World congress on Medical Physics and Biomedical Engineering |       | 4-5     | 2012 |
| Mitsuo Umezu, Kiyotaka Iwasaki, Kenji Yamazaki, Toshihiro Igarashi, Takashi Tanaka, Tomoya Kitano, Shunichi Yamazaki | Risk management of clinical left ventricular system(LVAS)in Japan  | World congress on Medical Physics and Biomedical Engineering |       | 2-4     | 2012 |
| 宮崎翔平, 板谷慶一, 本田崇, 宮地鑑, 石井正浩, 梅津光生   | Fontan循環における呼吸・心拍変動がもたらす吻合部血流への影響  | 第 32 回日本小児循環動態研究会学術集会プログラム・抄録集                               |       | 18      | 2012 |
| 岩崎清隆, 梅津光生, 笠貫宏  | 医療機器の非臨床評価   | 第 25 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集                                    |       | 17-18   | 2012 |
| 山本匡, 岩崎清隆, 岸上翔, 新井淳, 大場貴文, 挽地裕, 梅津光生   | ヒト冠動脈左前下行枝の運動  | 第 25 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集                                    |       | 281-282 | 2012 |

|   |  |                           |      |         |      |
|---|--|---------------------------|------|---------|------|
| 岸上翔, 岩崎清隆, 新井淳, 大場貴文, 山本匡, 挽地裕, 梅津光生        | 膝の屈伸に伴う浅大腿動脈のねじり変形と長軸方向圧縮変形を模擬した複合負荷装置を用いた末梢ステントの追従性評価 | 第 25 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集 |      | 527-528 | 2013 |
| 小川大輔, 朴栄光, 梅津光生                             | 吻合主義訓練用血管モデルを用いた漏れ流量計測による手技の定量的評価方法の検討                 | 第 25 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集 |      | 529-530 | 2013 |
| 大場貴文, 岩崎清隆, 挽地裕, 岸上翔, 新井淳, 山本匡, 梅津光生        | 左冠動脈主幹部分分岐狭窄血管モデルを用いたステントの血管壁への不完全圧着領域評価方法の提案          | 第 25 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集 |      | 537-538 | 2013 |
| 新井淳, 岩崎清隆, 岸上翔, 大場貴文, 山本匡, 挽地裕, 梅津光生        | 心拍動に伴う冠動脈屈曲変形を模擬した試験装置を用いた冠動脈ステントの追従性評価法の検討            | 第 25 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集 |      | 539-540 | 2013 |
| 松橋祐輝, 岩崎清隆, 高橋東, 中島惇, 岡田尚也, 宮川充, 永井美玲, 梅津光生 | 完全大気非接触型拍動流循環回路を用いた塞栓コイルの塞栓性能評価法の検討                    | 第 25 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集 |      | 541-542 | 2013 |
| 梅津光生, 岩崎清隆, 笠貫宏, 山崎健二                       | 人工心臓の開発とリスクマネージメント                                     | ビオフィリア電子版                 | 1(2) | 74-81   | 2012 |
| 梅津光生, 岩崎清隆, 朴栄光, 笠貫宏                        | 市販後の医療機器の性能評価データを開発プロセスにフィードバックするための一つの経験              | レギュラトリーサイエンス学会誌           | 2    | 63      | 2012 |
| 岩崎清隆, 挽地裕, 梅津光生                             | レギュラトリーサイエンスにおける評価科学で重要なこと                             | 生体医工学, 第 50 巻特別号          | 50   | 84      | 2012 |

招待講演

| 発表者氏名     | 講演タイトル  | 講演会名  | 場所       | 月          | 年    |
|-----------|---|---|----------|------------|------|
| K.Iwasaki | Medical Engineering   | Medical Engineering, Interventional Cardiology 2014 29th Annual International Symposium   | Colorado | March 9-14 | 2014 |
| 岩崎清隆      | 金属工学的観点からみたMisagoの有効性   | Japan Endovascular Treatment Conference 2014 Satellite symposium  | 東京       | 2月 14日     | 2013 |
| 岩崎清隆      | 医療工学的観点からみたデバイスの信頼性   | Complex Peripheral Angioplasty Conference: The 1 <sup>st</sup> Meeting  | 豊橋       | 11月 29日    | 2013 |
| 岩崎清隆      | SFAステント:血管モデルによる挙動と耐久性評価  | 九州Joint Endovascular Therapeutics   | 福岡       | 11月 22日    | 2013 |
| 岩崎清隆      | 医療機器・治療法の工学的評価の進展   | 第21回日本心血管インターベンション治療学会近畿地方会プログラム特別講演  | 千里       | 10月 12日    | 2013 |
| 岩崎清隆      | Dynamic Conformability and Fracture Resistance of Current SFA Stents                | 第54回日本脈管学会総会  | 東京       | 10月 10日    | 2013 |
| 岩崎清隆      | Systematic Surveillance of Stent Fracture and Conformability Impact of Stent Design | 第30回日本心血管インターベンション治療学会東北陸地方会サテライトシンポジウム   | 静岡       | 10月 4日     | 2013 |
| 岩崎清隆      | 医療機器・治療法の開発と普及を促進する非臨床評価の進展 ステントを中心に  | 第17回静岡ハートフォーラム  | 静岡       | 9月 25日     | 2013 |
| 岩崎清隆      | 革新的医療機器実用化基盤整備のためのEngineering Based Medicineに基づく非臨床性能評価系と評価方法の確立                    | コンピュータ心臓外科学会  | 東京       | 9月 15日     | 2013 |
| 岩崎清隆      | Dynamic conformability and fracture resistance of Misago stent                      | Tokyo Percutaneous cardiovascular Intervention Conference 2013  | 渋谷       | 7月 25日     | 2013 |
| 岩崎清隆      | Systematic Surveillance of Stent Fracture and Flexibility ~Impact of Stent Design~  | 第22回日本心血管インターベンション治療学会  | 神戸       | 7月 13日     | 2013 |
| 岩崎清隆      | Development and evaluation of coronary stents                                       | The 35 <sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society at Osaka International Convention Center | 大阪       | 7月 6日      | 2013 |



|      |   |                       |    |           |      |
|------|---|-----------------------|----|-----------|------|
| 岩崎清隆 | Bench about fracture in 2-stent technique | 第3回豊橋ライブデモンストラーションコース | 愛知 | 5月<br>31日 | 2013 |
|------|---|-----------------------|----|-----------|------|