

課題番号 25

## 健康寿命延伸に向けた生体組織—電子・機械融合化人工臓器の研究開発

### [1] 組織

代表者：岡本 英治

(東海大学札幌教養教育センター)

対応者：山家智之

(東北大学加齢医学研究所)

白石泰之

(東北大学加齢医学研究所)

三浦英和

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

矢野 哲也 (秋田県立大学)

研究費：物件費 63860 円，旅費 65540 円

### [2] 研究経過

#### 2.1 本研究の目的と概略

60 歳以上の重症臓器不全患者は臓器移植の対象ではなく、超高齢化社会を迎える我が国では人工臓器による Destination Therapy が今後増加することが予想される。人工臓器では、EvaHeart や DuraHeart など定常流型補助人工臓器が優れた臨床成績を残している一方、感染や血液適合性など医学的課題と患者の使いやすさや安全安心の確保など患者支援面に課題がある。そこで我々は次世代型補助人工臓器として進歩の著しい再生医療技術により生体組織を活用する生体—電気・機械融合型人工臓器を考え、本研究では骨再生の足場材料として使用されているチタンメッシュの人工臓器システムへの応用を研究している。そこで本共同研究では、この新しい人工臓器システム構築を目的に、1)大動脈に直列に装着し循環補助を行う大動脈基部装着型補助人工臓器と2)人体に通信電流を流し体内—体外間通信を行い体内の人工臓器をモニタする経皮情報伝送<sup>1)</sup>における胸壁装着用組織誘導型通信電極に関する動物実験による実証研究を行ったので報告する。

#### 2.2 研究活動状況の概略

2013 年 4 月 1 日～

チタンメッシュの電気的特性評価と組織学的評価をラットを用いた慢性動物実験で行った(12 週間埋込み実験・札幌)。また大動脈基部装着式軸流型補助

人工臓器のプロトモデルの作成を開始した。

2013 年 9 月 27 日～9 月 29 日

第 51 回日本人工臓器学会大会(横浜)にて上記成果を報告すると同時に、山家智之先生、白石泰之先生、三浦英和先生にデータの詳細提示と動物実験に関する打ち合わせを行った。

2013 年 12 月 7 日

上記 3 名の先生に、チタンメッシュ電極を装着した体内通信ユニットの開発状況を電子メールにて報告し、同ユニットを用いたチタンメッシュ電極評価動物実験の打ち合わせを実施した。

2014 年 2 月 26～27 日(加齢研にて実験実施)

東北大学加齢医学研究所にて、健康成山羊の胸腔内壁にチタンメッシュ装着型体内通信ユニット装着し 4 週間のチタンメッシュ評価実験を開始した。また大動脈基部装着式軸流型補助人工臓器の開発状況を報告するとともに大動脈—ポンプ接合方法の検討および動物実験方法に関する打ち合わせを行った(加齢研予算で旅費の使用とチタンメッシュの購入)。

2014 年 3 月 26 日(加齢研にて実験実施)

東北大学加齢医学研究所にて、4 週間前に埋め込んだチタンメッシュ電極装着型体内通信ユニットの取り出しとホルマリン固定を行った。また試作した大動脈基部装着式軸流型補助人工臓器の山羊を用いた性能評価実験を行った。

### [3] 成果

(3-1) 研究成果

#### 1) 第一の成果

チタンメッシュは結合組織との結合性が高く、結合組織であっても誘導する細胞により最適なチタンメッシュの繊維径、メッシュ空隙の大きさとメッシュ空隙率は異なる。そこで本研究では主にコラーゲンによるチタンメッシュの胸腔内壁との結合を目的に繊維芽細胞の誘導に適した繊維径 50  $\mu\text{m}$ 、空隙の大きさ 200  $\mu\text{m}$ 、空隙率 87%のチタンメッシュを使用した<sup>2,3)</sup>(図 1)。事前研究としてこのチタンメッシュの電気的特性と組織学的特性を東海大学にてラットを用い 12 週間慢性実験を行ったところ、チタンメッシュは電氣的に電極として優れた性能を有すると

同時に、繊維芽細胞を効果的に誘導しコラーゲンによる生体組織—電極の安定な固着を確認した<sup>4)</sup>。

#### 2) 第二の成果

チタンメッシュ電極を装着する体内埋込み通信ユニットを開発した。縦 27mm×横 36mm×高さ 25mm, 通信電流 6mA, 待機電流 40  $\mu$ A で, 1000mAh リチウム電池を内蔵し最長 2.8 年の動作が可能である(図2)。

#### 3) 第三の成果

上記体内埋込み通信ユニットを成山羊(39kg)の胸腔内壁にチタンメッシュ電極を装着し4週間の慢性実験を行った。研究目的は, a)チタンメッシュ電極の胸腔内壁組織との結合性, b)チタンメッシュ電極の装着法による結合性の差, 及び c)通信電流によるチタンメッシュ内誘導組織への影響を目的とした。c)の目的のため, 電池を約一ヶ月で使い切るよう通信ユニット内マイクロコンピュータプログラムを設定した。術後4週間後に山羊を犠牲させチタンメッシュ電極の状態を観察したところ, いずれの電極も胸腔内壁と安定に結合した状態にあった。チタンメッシュの組織標本を作成し詳細な検討を行う予定である。

#### 4) 第四の成果

大動脈基部に装着可能な軸流型補助人工心臓を開発した。ポンプは直径 34mm×長さ 72mm で, 大動脈基部に PTFE カフを装着し大動脈と縫合する方式とした。加齢研と共同開発し試作した動物実験モデルを図3に示す。このポンプは軸流型ポンプであるが, 遠心型ポンプと類似したポンプ特性であることが特徴である。

成山羊の下降大動脈にポンプを挿入し実験を行ったところ, ポンプの off-on により自然心臓による拍動成分の大きさはほぼそのままに, ポンプの駆動により直流成分のみ流量が大きくなっており, 従来の軸流ポンプでは得られない生体適合性に優れた循環補助機能を有していることが明らかになった。

#### (3-2) 波及効果と発展性など

次世代人工心臓は再生医療技術と工学技術が融合させたハイブリット型人工心臓になるものと予想しており, 電気・機械の工学的特性と Scaffold としての特性を兼ね備えるチタンメッシュは次世代人工心臓の要素技術として期待される材料である。本共同研究の成果として, チタンメッシュの胸腔内壁組織との良好な結合特性が明らかになり, 電極としてのチタンメッシュの応用のみならず, 人工心臓の胸壁との固定などに応用可能であることが明らかになった。また今回はポリウレタンと PTFE カフにより大動脈と軸流型補助人工心臓を接続する方法を採用し

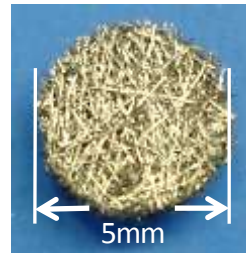


図1 チタンメッシュ電極

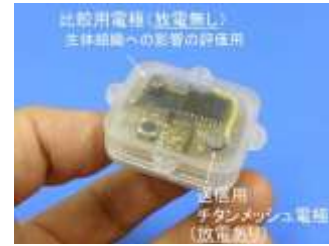


図2 体内通信ユニット



図3 大動脈基部装着式補助人工心臓

たが, 今後はチタンメッシュを大動脈吻合部に応用し, 大動脈と人工心臓カニューレを融合させ補助人工心臓と大動脈を一体化させ生体適合性に優れた, 生体—工学デバイスシームレスな次世代型補助人工心臓への発展を期待できるものと考えている。

軸流型補助人工心臓の実験では, 軸流ポンプと遠心ポンプの各々の良さを兼ね備えたポンプであることを動物実験により確認することができた。右心補助と左心補助では, それぞれ異なるポンプ特性が求められるが, この軸流ポンプではインペラ形状を変更することで左心や右心のそれぞれに適したポンプとすることができ, 将来的には右心と左心にこのポンプを装着することで小型の全人工心臓にまで発展させられることが可能であると思われる。

#### [4] 成果資料

- (1) Eiji Okamoto, et.al, “Transcutaneous communication system using the human body as conductive medium: Influence of transmission data current on the heart”, J.Bio-Medical Materials and Engineering 23(1-2):155-162,2013
- (2) Eiji Okamoto, et.al, “Evaluation of Titanium Mesh Electrode using for Transcutaneous Intrabody Communication by Tissue-Electrode Impedance”, Proceeding of 35th Annual International Conference of the IEEE EMBS:667-670,2013
- (3) Sakiko Kikuchi, et.al, “Titanium Mesh Electrode for Transcutaneous Communication System Using Human Body as Conductive Medium”, 人工臓器 42(2):241,2013
- (4) 菊地咲子,他,”チタンメッシュ電極の電極インピーダンスの in vivo 測定と性能評価”,第26回代用臓器再生医学研究会抄録集:14,2014