

補助人工心臓に特化した急性感染症予防デバイスの研究開発

[1] 組織

代表者：稲田 シュンコ アルバーノ
(熊本大学 大学院先端科学研究部)
対応者：井上 雄介
(東北大学加齢医学研究所、
旭川医科大学医学部先進医工学研究
センター)

研究費：物件費 15 万円

[2] 研究経過

日本および世界水準で臓器のドナー提供を受けるのは容易なことではありません。日本では、日本心臓移植研究会の報告によると 2017 年 8 月時点で心臓移植を受けた患者のうち 95%の方々が補助人工心臓サポートを受けながら、3 年以上の待機期間を要した。長期化した補助人工心臓によるサポートは免疫機能が低下することが知られ、多くの場合は *Pseudomonas* およびメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*(MRSA) 菌によるドライブライン貫通部の感染が原因である。最悪の場合、これらの病原菌により患者が死亡する事実がある。患者が安全かつ低侵襲にドナーの待機期間を過ごすためのシステムが求められる。これらの課題を克服するため、本研究では紫外光による感染症予防デバイスの研究開発を提案する。はじめに *Pseudomonas* およびメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*(MRSA) 菌に対して最も死滅に最適で、かつ健全な皮膚に副作用を与えない UVA1 光を調査する。その結果により導き出したピーク波長を発する紫外発光ダイオード(UVA1-LED)を用いて感染症予防デバイスの研究開発を実施する。本デバイスはリング状に生成したシリコーン製のアタッチメントに UVA1-LED をリングの外および内側に実装し、バッテリー駆動する構造となる。感染症予防デバイスは補助人工心臓のドライブライン貫通部に取り外し可能な洗浄タイプとする。本デバイスは旭川医科大学医学部先進医工学研究センターの井上講師の指導下で得意とする動物実験により評価を目指す。評価は補助人工心臓を移植したヤギを用いて行い、はじめに感染症予防デバイスが設計通りにドライブラインおよび貫通部(生体)との間にしっかり密封して設置できる

かを確認する。密封が困難な場合は、その場で寸法を再測定し、デバイスの改良を行う。次の評価はドライブラインの貫通部に病原菌を塗り、感染症予防デバイスを設置する。事前に *in vitro* 実験により求めた病原菌が死滅する照射量を与える。その後に病原菌を採集して再培養を行い、病原菌の生存率を評価する。このように実験を繰り返し、感染症予防の再現条件を求め、次の感染症予防デバイス開発に役立つ基礎データを構築する。

本年度はコロナ禍の状況変化により出張や学会参加の際の対面打ち合わせは困難になったため、メールを用いて進捗の報告を行った。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

申請者は大学院生時代から紫外発光ダイオードの医療応用および医療機器の研究開発を主体に取り組んできた。具体的に皮膚疾患の病原細胞や白血病細胞、皮膚癌細胞などのアポトーシス誘導が生じるピーク波長を見出してきた。更に次世代光線治療器の基礎となる UV-LED (365nm) 光線治療器を初めて開発し、従来の蛍光管やランプを用いた光線治療器では不可能であった低温照射や疾患部位のみ(部分照射)照射を実現した。実用化されているランプ式(340~400nm)光線治療器と比較した結果、UV-LED 光線治療器の特性は遥かに優れ、皮膚病原細胞の評価では同等のアポトーシス誘導を示した。

一方、紫外光による殺菌効果は UVC (254nm) が最も高いと一般的に知られているが、光エネルギーは強力であるため生体への応用は非常に危険である。本研究では難治性皮膚疾患の光線治療において安全性が認められ、治療に有効である UVA1 波長域(340~400nm)に着目した。UVA1 光が持つ殺菌力を評価するため、大腸菌にピーク波長 365、385、405nm、緑膿菌および黄色ブドウ球菌にピーク波長 340、365、385、405nm を照射した結果、いずれの菌に対してピーク波長 365nm が死滅に有効であることが分かった。今回のターゲットであるドライブライン貫通部の感染症病原菌(緑膿菌および黄色ブドウ球菌が十分成長(培養)した状態)にはピーク波長 365nm、総照射量 150J/cm² 与えることによって完全死滅することが明らかになった。この基礎研究の結果を土台にして補助人

工心臓急性感染症予防デバイスを開発するため、UVA1-LED の最適な個数、配置位置やデバイスの大きさを光学シミュレーションした。その結果、UVA1-LED 個数：35 個（5×7）、デバイス大きさ：8 mm（内径）×12 mm（外径）×30 mm（長さ）が最適であると導き出した。図1に光学シミュレーション結果を示す。

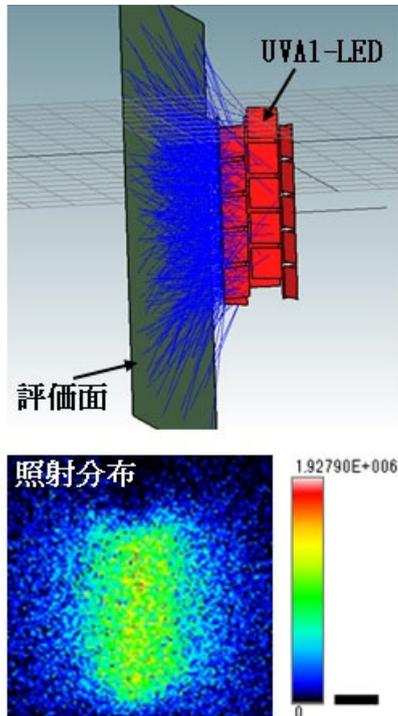


図1：光学シミュレーション結果

（3-2）波及効果と発展性など

本共同研究は、学外研究者との交流が飛躍的に活性化し、これまで解決が困難であった課題に果敢に挑戦するプロジェクトに発展した。また、本共同研究で明らかになった成果は、病原糸状菌および細菌に対する有効的な紫外波長域の調査や、補助人工心臓の急性感染症予防デバイスの開発、*in vivo* による補助人工心臓の急性感染症予防デバイスの評価に応用が期待されている。

[4] 成果資料

1. 小田桐 颯星: “UVA1 光を用いた補助人工心臓ドライブラインの感染症病原菌への影響評価に関する研究”, 弘前大学理工学部機械科学科 卒業研究論文(2020).
2. Shunko A. Inada, and Daniel Zkw. "Evaluation of 389nm UV-LED to Induce Apoptosis in Leukemia Cells for Develop Implant Photonics-Device" *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research* 19.5 (2019): 14688-14692B.

3. Shunko A. Inada, et al. "The New Method for Bacterial Sterilization by Using UVA1 Range Light Emitting Diode", *Journal of Biomedical Systems & Emerging Technologies*, Vol 6: 1, 1000123 (2019).
4. 小田桐 颯星, 井上 雄介, 稲田 シュンコ アルバーノ: “補助人工心臓に特化した急性感染症予防デバイスの開発に向けた調査”, *日本生体医工学会東北支部*, 5-5 (2019).
5. Shunko A. Inada, et al: “Development of an Ultraviolet A1 Light Emitting Diode-based Device for Phototherapy”, *The Open Derma J*, Vol.6, pp.13-24(2012).
6. 稲田 シュンコ アルバーノ: “385nm UVA1-LED によるヒト急性 T 細胞性白血病細胞への紫外線
7. 照射特性”, 第 76 回日本癌学会学術総会, P-3009(2017).
8. Shunko A. Inada: “Investigation of Effective UVA1 Peak Wavelength Range to Application on Phototherapy”, *J Biomed Syst Emerg Technol* Vol 5: 2, 1000123(2018).