

課題番号 9

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
(弘前大学大学院 理工学研究科)

対応者：井上 雄介
(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物品費 10 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。本デバイスの評価は東北大学加齢医学研究所心臓病電子医学分野の井上助教の指導下で得意とする動物実験により実施する。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、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。

本年度は日本生体医工学会本大会で成果を発表したほか、日本生体医工学会大会東北支部会で成果を報告した。また、生体医工学会大会においてこれまでの進捗と今後の方針について綿密に打ち合わせをおこなった。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

(1) 紫外発光ダイオードの医療応用：近年ではアトピー性皮膚炎、乾癬、白斑のような皮膚病の治療に対して紫外線による光線治療が行われている。光線治療には長波長紫外線 UVA1 (340~400nm) 療法が用いられているが、光線治療システムの消費電力・重量・設置面積が大きい、光源の寿命が短く、効率が低い欠点がある。更に疾患部位のみを照射することができなく、正常部位に照射しており、赤外フィルターを用いているが照射対象となる皮膚が非常に熱くなるなどの欠点がある。また、UVA1 療法では波長 340~400nm が使用されているが効果的なピーク波長域は明らかになっていない。

成果：本研究ではピーク波長 365nm の紫外 LED による光線治療器を開発した。システムは自由自在に疾患部位のみを照射できるようにコンピューター制御し、水冷却による低温照射、光源位置決め電動制御などの機能を持たせた。システムを評価するために実用化されているランプ式 UVA1 光線治療器を用いて、同照射面積時の消費電力、距離に対する照射強度などの特性評価、マウスによる被検体への体温および皮膚表面温度上昇の評価、腫瘍細胞のアポトーシス(細胞死)割合を比較した。その結果、いずれも紫外 LED 光線治療器は高い特性を示した。マウスによる評価では、従来のランプ式光線治療器で照射したマウスの体温は 40.5°C、皮膚表面温度は 60°C に達して、熱射病に陥り死亡した。一方、紫外 LED 光線治療器で照射したマウスは死亡せずに体温および皮膚表面温度は一

定に安定することが分かった。アポトーシス割合による評価では、従来の光線治療器と同等のアポトーシス割合を示した。本研究により腫瘍細胞に対してピーク波長 365nm の紫外 LED による効果が充分にあることが明らかになり、安全な光線治療が可能であることを明らかにした。

(2) 植物性病原菌の予防・治療に関する研究：近年では環境汚染、温暖化、外来生物などの要因により家畜や農業の生産物に大きな被害を与えられている。世界の農作物生産量の約 15%は病原菌により被害を受けており、さらにその 30%は糸状菌が原因となっている。糸状菌は穀類や果物類などの主要な商品の生産に深刻な被害を与えるため、その防除は重要な課題である。現時点では、病害防除技術としては病害に強い(病害抵抗性)作物品種の育成や殺菌剤の使用は世界的に主流となっている。しかし、これらの従来型の防除技術に対しては必ずそれを乗り越える病原菌が発現するというイタチごっこがこれまでに何度も繰り返されてきた。

成果：本研究では紫外光に着目し、病原菌の予防・治療を可能にするデバイスの研究開発を行っている。先行研究では、有効的な紫外光を調査するため、イチゴ黒斑病菌 (*Alternaria alternata* NAF8 株) およびメロンつる割病菌 (*Fusarium oxysporum* Me102010) を培養し波長 365nm (紫外発光ダイオード (UV-LED)) を照射した。その結果、いずれの病原菌は死滅し、高い殺菌効果が観察された。現在は波長 365nm より殺菌効果があり、かつ果実にダメージを与えない波長を調査するとともに新型デバイスの開発に取り組んでいる。

(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. 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.
2. 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).

3. Shunko A. Inada, et al. "Development of a New Laparoscopic Detection System for Gastric Cancer Using Near-Infrared Light-Emitting Clips with Glass Phosphor." *Micromachines* 10.2 (2019): 81.
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).

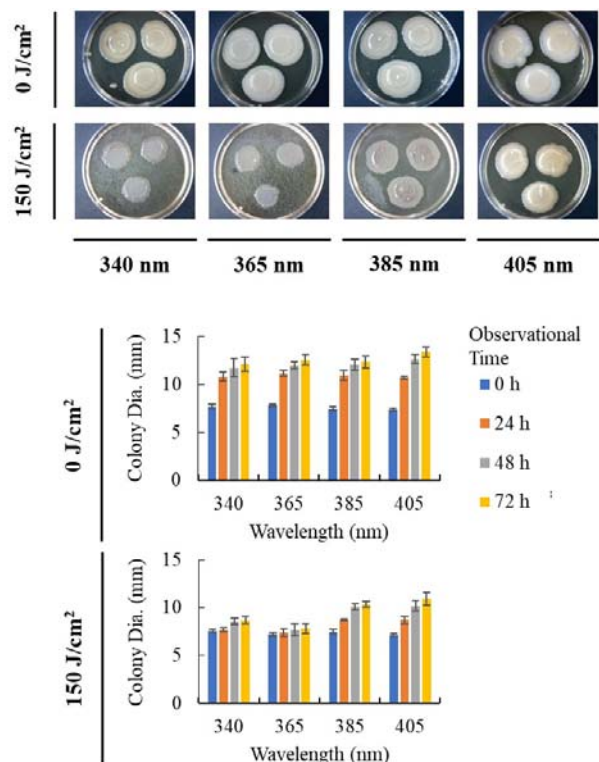


図 1: 黄色ブドウ球菌に対するピーク波長 340、365、385、405nm の影響調査結果