

次世代人工肺を目指した気管支-肺胞モデル作製方法の検討

[1] 組織

代表者：磯山 隆

(杏林大学 保健学部 臨床工学科)

対応者：山家 智之

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

原 伸太郎 (東京大学・大学院工学系研究科・バイオエンジニアリング専攻)

有吉 洸希 (読売理工医療福祉専門学校臨床工学科)

小野 俊哉 (東京大学・大学院医学系研究科・生体物理学専攻)

研究費：物件費 10 万円

[2] 研究経過

人工肺は開心術での人工心肺用途や新型インフルエンザなどによる重症呼吸不全患者の ECMO 用途として必要不可欠な医療機器である。しかし、中空糸を用いる現在の膜型人工肺では日本の薬機法においては6時間の連続使用しか認められておらず、長期耐久性も不足しているため体内埋め込みの目処が立っていない。将来体内埋め込みが可能となるような人工肺を開発するためには、現在の中空糸方式から発想を転換する必要がある。そこで本共同研究では、長い進化により最適化された結果である生体肺の構造からヒントを得ることを目的として研究を行った。

以下、研究活動状況の概要を記す。コロナ禍での研究活動であったため双方の研究者の対面での研究打ち合わせは限られたが、Zoom 等のオンライン会議を有効利用しつつ、所属大学の学生ともコミュニケーションサービス Teams で情報交換を実施する中で本研究の一つの鍵となる肺胞モデルを得た (図1)。

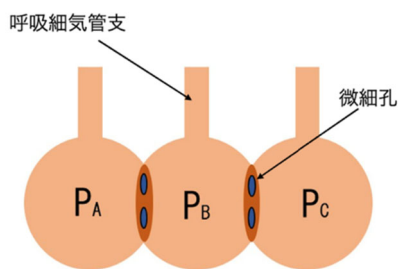


図1 肺胞モデル

これまでの一般向けに単純化した肺胞モデルはブドウの房のような形状で、一つ一つが独立した風船をストローで連結した構造と説明されていた。しかし、ストローで連結した風船の大きさを均等に維持することは工学的には困難であり、工学的なラプラスの式からは、小さくなり始めた風船はより小さくなり、大きくなり始めた風船はより大きくなってしまふ。そのため肺胞内のサーファクタントの表面張力の作用で肺胞の大きさを均等に維持するなどの説明と解釈が試みられてきた。

実際の肺胞は独立した球体ではなく、図1のように肺胞同士が微細孔の開いた壁を共有していることに注目すべきであることに気がついた¹⁾。微細孔により隣接する肺胞内の圧力は均等となると同時に共有する肺胞壁が存在することで単独の肺胞のみが小さくなったり大きくなったりすることが防がれる。さらに接続した肺胞の集合体が肺胞嚢を形成し胸腔内の陰圧により一様に拡張と収縮する構造とメカニズムとして理解可能となった。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、呼吸器系である肺胞と肺胞嚢の工学的なモデル化である。解剖学的に肺胞は気管支の末端にある直径約 0.2mm の極小の袋のようなもので、両肺で約 3 億個ある。また、その表面積は約 60~70m² であり、テニスコート半面分の広さと言われている。前述したように肺胞は一つ一つが独立した構造ではなく、肺胞同士が微細孔の開いた壁を共有しており、球体というより立体的な多角形のような構造とすべき知見が得られた。

第2に、肺胞モデルを 3D プリンターで立体的に出力するための多角形モデルの最適形状としてケルビン 14 面体を選択したことである (図2)。

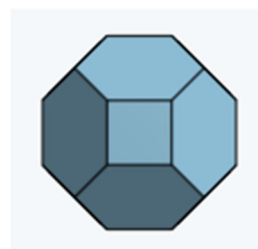


図2 ケルビン 14 面体

ケルビン 14 面体は2種類以上の正多角形から構成されるアルキメデス立体 13 種中の一つであり、正六角形8面と正方形6面から構成される。今回肺胞モデルとしてケルビン 14 面体を選択した理由は、ケルビン 14 面体が空間を隙間なく充填することができる唯一のアルキメデス立体である特徴による。つまり、肺胞の集合体である肺胞嚢はケルビン 14 面体を積み重ねることで隙間なく表現可能となる。さらに2種の多面体のうち、大きい方の正六角形をガス交換膜とし、小さい方の正方形を隣接する肺胞との微細孔もしくは呼吸細気管支との接続口とすることで効率的なモデリングが可能となることを見出し 3D CAD ソフトウェア onshape (PTC 社) で作図した (図3)。

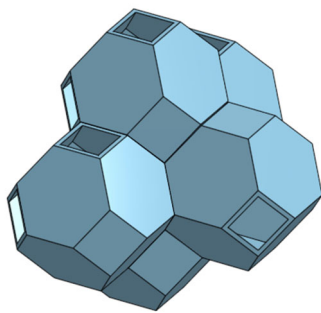


図3 ケルビン 14 面体 5 個による肺胞嚢モデル

次に本年度購入した 3D プリンター用材料を用いて実際に肺胞嚢モデルを出力した。使用した 3D プリンターはキーエンス社製積層ピッチ $15\mu\text{m}$ のインクジェット方式 AGILISTA-3200 である。本年度は一辺 $700\mu\text{m}$ のケルビン 14 面体、壁厚 $50\mu\text{m}$ を基本肺胞モデルとした。図4左端は基本肺胞モデル5個を組み合わせた肺胞嚢モデルであるが本機の分解能ギリギリの壁厚であるため強度や再現性が不十分であったため、スケールの異なる3種類 (2.5倍, 5倍, 10倍) の肺胞嚢モデルを出力した。図4右端はケルビン 14 面体 15 個による 10 倍スケールの肺胞嚢モデルである。

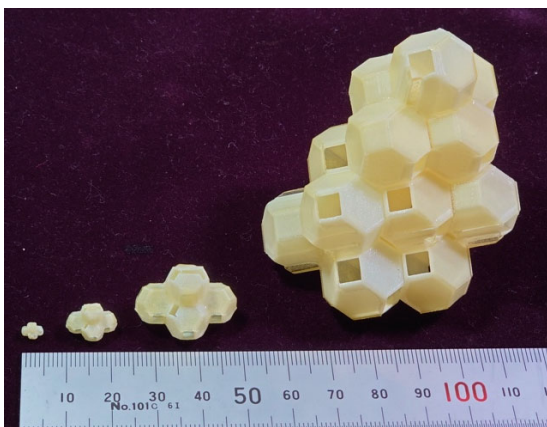


図4 3D プリンターで出力した肺胞嚢モデル

図5は肺胞モデル 30 個を隙間なく組み上げた上で気管支との接続部位を検討した肺胞嚢モデルである。

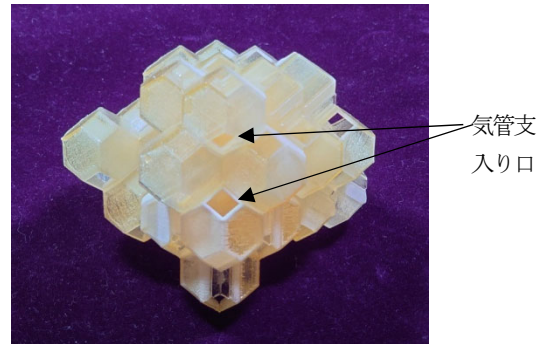


図5 ケルビン 14 面体 30 個による肺胞嚢モデル

基本設計である一辺 $700\mu\text{m}$ のケルビン 14 面体 1 個にはガス交換に使用できる六面体内面の表面積が合計約 9mm^2 ある。生体肺の容積を約 2L とするとケルビン 14 面体を約 25 万個充填可能であり膜面積は約 2m^2 と試算された。

今後の課題は毛細血管網の設計と構築が挙げられる。毛細血管は正六面体部分に網状に構成することで肺胞内腔とガス交換を行う。今後 3D プリンターの分解能が向上することで毛細血管網の構築が可能となると期待される。

(3-2) 波及効果と発展性など

現在市販されている人工肺は中空糸膜を介してガス交換を行う方式で、数時間の人工心肺用途や 10 日間程度の重症呼吸不全患者のための ECMO においては適切な抗凝固療法を用いることで完成度の高い治療デバイスとなっている。

一方で肺高血圧症や慢性閉塞性肺疾患などで肺移植を必要として待機している患者はさらに補助期間が長くなるため、長期使用人工肺開発への基礎技術の確立が当該共同研究に期待される波及効果であり、将来の体内埋め込み型人工肺への発展性も期待できる。

3D プリンターは今後も材料や分解能において改良・改善されていくことは確実なため、若手研究者の育成・新研究領域開拓に寄与する手段であると言える。

参考文献

1. Henri D. Prange, LAPLACE'S LAW AND THE ALVEOLUS: A MISCONCEPTION OF ANATOMY AND A MISAPPLICATION OF PHYSICS, Advances in Physiology Education, Volume 27, Issue 1, 2003, 34-40

[4] 成果資料
現時点ではなし。