

平成 16 年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書

ふりがな		いまち こう		所属研究機関・部局・職		東北大学・先進医工学研究機構・教授	
研究代表者氏名		井街 宏					
研究課題名	和文	微小循環観察による人工心臓の流れ状態の生体影響に関する総合的研究					
	英文	Comprehensive study of the influence of blood flow pattern on living body by observation of microcirculation					
研究経費		平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	総合計
16年度以降は内約額 金額単位：千円		43,300	12,600	12,600	10,100	9,300	87,900
研究組織（研究代表者及び研究分担者）							
氏名		所属研究機関・部局・職		現在の専門		役割分担（研究実施計画に対する分担事項）	
井街 宏		東北大学・先進医工学研究機構・教授		医用工学		研究の総括と微小循環の観察	
阿部 裕輔		東京大学・大学院医学系研究科・助教授		医用工学		波動型人工心臓の開発と動物への埋込	
磯山 隆		東京大学・大学院医学系研究科・講師		医用工学		実験動物の血行動態の計測と解析	
望月 修一		東京大学・大学院医学系研究科・助手		医用工学		微小循環観察プローブ開発	
鎮西 恒雄		東京大学・先端研・助教授		医用工学		人工心臓の制御方法の研究	
齋藤 逸郎		東京大学・先端研・助手		医用工学		波動型完全人工心臓の流れ様式の研究	
馬場 敦		国立精神・神経センター・医師		医用工学		微小循環の解析	
当初の研究目的（交付申請書に記載した研究目的を簡潔に記入してください。）							
<p>本研究は、慢性実験下に波動型完全人工心臓で拍動流、連続流、連続流に拍動流を乗せた流れ（以下、混合流）で種々の流れを生体に与え、さらに拍動流や混合流では立ち上がり時間やパルス幅、波高などのパラメータを変化させることによって種々の流量波形を生体に与え、微小循環の連続観察、血行動態データからの血管インピーダンス変化、各種ホルモン分泌の変化などを総合的に調べ、連続流で長期間灌流された場合に生体が生きていけるのか、どう反応するのか、拍動流が必要な場合は最適な流量波形があるのかなどを明らかにすることを目的としている。</p> <p>本研究は、コンピュータによるモータパラメータの変更のみで瞬時に流量波形が変えられるという波動型完全人工心臓と長期間連続的にしかも無線的に微小循環を観察できるというCCDプローブを研究の武器として、長年不可能であった本研究に挑戦するところが独創的で、なおかつ他では出来ない研究である。本研究の遂行によって完全人工心臓の流れ様式に対する生体の応答の全体像が明らかになるが、これは単に完全人工心臓の開発のみならず、生体循環系の機構の解明に大きく貢献するものと期待できる。</p>							

これまでの研究経過（研究の進捗状況について、必要に応じて図表等を用いながら、具体的に記入してください。）

以下の3つの課題について研究を行ってきた。

- 1) 動型完全人工心臓の開発
- 2) 微小循環観察プローブの開発
- 3) 微小循環の流れ影響の観察

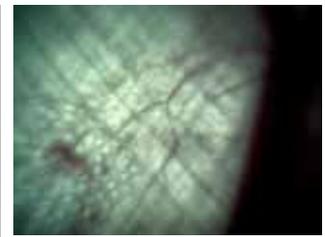
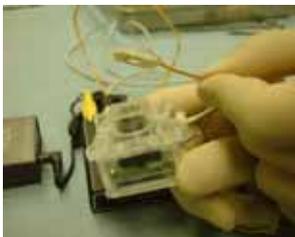
1) 波動型完全人工心臓の開発

波動型完全人工心臓は、半容積型のポンプ機能を有する人工心臓で、モータの回転速度をコンピュータで制御することにより拍動流から連続流まで任意の流量波形を瞬時に送り出すことができるという特徴を有している。本研究では、この人工心臓を体内に埋め込めるように小型化し、耐久性、血液適合性を向上させて長期間体内に埋め込んで、生体に種々の流量波形を与えられるよう開発を計った。その結果、(1)直径77mm、長さ78.5mm、重量530g、容積310mlの世界で最もコンパクトな完全人工心臓の開発に成功した。(2)耐久性の弱点であったポンプの膜についてはインサート成型という特殊な射出成型法を用いて、膜と揺動ディスクの一体成型に成功した。(3)埋込型の小型駆動装置の開発に成功した。(4)波形制御ロジックの開発に成功し、任意の流量波形を瞬時に変えて生体に与えることが可能となった。



2) 微小循環観察プローブの開発

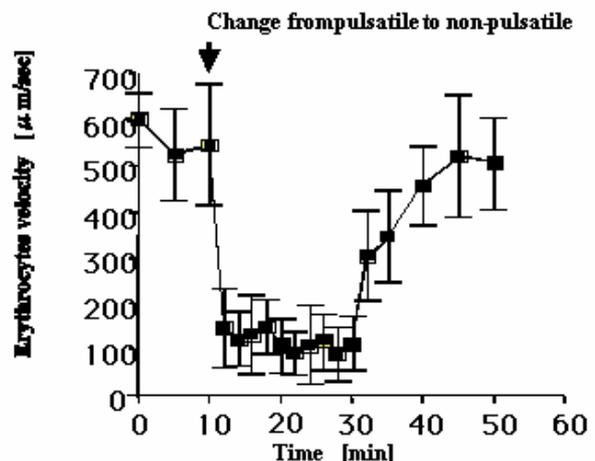
生体に長期間埋め込んで連続的に微小循環を観察可能なプローブの開発に取り組んだ。本研究が始まる前の段階では、(1)倍率が不足、(2)焦点を可変にする機構が必要、(3)小型化が必要などの問題点があった。本研究では、(1)最初は14インチTV上で150~160倍の拡大が、さらには200倍の拡大が可能な小型のレンズの設計試作に成功した。(2)スクリュタイプ、ギアタイプ、エアサックタイプなど種々の焦点調節機構の試作を行った。(3)これらをウサギ、ヤギに埋め込んで性能実験を行った。



3) 微小循環の流れ影響の観察

ヤギに波動型完全人工心臓を埋め込み、流量波形を拍動流から連続流に変え、30分後に再び拍動流に戻し、その間の眼球結膜での微小循環を連続観察し、赤血球速度、毛細血管の密度（単位長さ当たりで灌流している毛細血管の本数）を画像解析で求めた。実験は最初急性実験で行い、その結果を踏まえて慢性実験を行った。慢性実験は3頭行ったが、人工心臓装着数週間後、状態が安定してから非麻酔下に筋弛緩剤を投与して体動を止め実験を行った。その結果、(1)流れを連続流にすると細動脈が収縮し、毛細血管内の赤血球の速度は約4分の1(526→132 μm/sec)に低下する。(2)毛細血管の密度も3分の2に低下する。(3)流れを拍動流に戻すと多くの毛細血管の流れは元に戻るが、一部の毛細血管では低値のまま維持された。(4)これらの現象は急性実験でもほぼ同様であった。

これらの実験から流量波形の変化は生体の微小循環に何らかの影響を及ぼすことが示唆された。



特記事項（これまでの研究において得られた、独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、学問的・学術的なインパクト等特記すべき事項があれば記入してください。）

- 1) 波動型完全人工心臓という日本オリジナルの世界で最もコンパクトな人工心臓の開発に成功した。
- 2) この人工心臓は任意の流量波形（拍動流から連続流まで）を瞬時に産み出せる世界唯一のものである。
- 3) この人工心臓を開発することによって、今まで長年の論争になっていた「生体に拍動流は必要か否か」を解明し得る強力な武器を有したことになる。
- 4) 生体に埋め込んで長期連続的に微小循環を観察する手段はなかったが、本研究で開発中の微小循環観察プローブは、完成まであと一歩のところまで来ており、その可能性を示した。
- 5) これが完成すると世界で初めて無拘束の状態では生体の微小循環の変化を長期間連続的に観察できるようになり、生理学的はもちろん病理学的にも貴重なデータを得られることが期待できる。
- 6) 本研究では、慢性の完全人工心臓装着動物で眼球結膜の微小循環を観察したが、これは世界でも初めてのことであり、貴重な実験といえる。
- 7) ことに今回の実験で観られたように、連続流は生体に何らかの影響を与える可能性があることが示唆されたことは、今後のこの研究分野の発展への一つの手がかりを与えたものと思われる。
- 8) 今後この実験をより細かいパラメータの変化の下に行うことによって、さらには開発中の微小循環観察プローブを利用することによってこれまでの生理学の教科書にもなかった多くの知見を得られることが期待できる。

研究成果の発表状況(この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(発表予定のものを記入することも可能。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。)

論文発表

Saito, T.Chinzei, S.Mochizuki, Y.Abe, T.Isoyama, K.Iwasaki, T. Suzuki, T. Karita, T.Ono, A.Kouno, M.Ishimaru, A.Baba T.Ozeki, T. Tohyama, S. Kobayashi, K.Imachi: Ripple reduction of the undulation pump total artificial heart, *Artificial Organs*, 26(1), 40-44, 2002

K. Iwasaki, M. Umezu, K. Iwasaki, Y.Abe, T.Chinzei, T.Isoyama, I.Saito, M. Ishimaru, K. Imachi: The improved jellyfish valve: Durability, enhancement with sufficient blood compatibility, *ASAIO Journal*, 48: 532 - 537, 2002

Saito, T. Chinzei, Y. Abe, M. Ishimaru, S. Mochizuki, T. Ono, T. Isoyama, K. Iwasaki, A. Kouno, A. Baba, T. Ozeki, K. Takiura, T. Tohyama, H. Nakagawa, and K. Imachi: Progress in the control system of the undulation pump total artificial heart, *Artificial Organs*, 27(1): 27-33, 2003

Y. Abe, T. Chinzei, T. Isoyama, T. Ono, S. Mochizuki, I. Saito, K. Iwasaki, M. Ishimaru, A. Baba, A. Kouno, T. Ozeki, T. Tohyama, and K. Imachi: Third model of the undulation pump total artificial heart, *ASAIO Journal*, 49(1), 123-127, 2003

Y. Abe, T. Chinzei, T. Isoyama, S. Kobayashi, T. Ono, I. Saito, K. Iwasaki, M. Ishimaru, A. Baba, A. Kouno, T. Ozeki, T. Tohyama, and K. Imachi: Advance in animal experiments with the undulation pump total artificial heart: 50 and 54 day survival periods with 1/R control, *ASAIO Journal*, 49(3), 325-332, 2003

A. Baba, P. Dobsak, S. Mochizuki, I. Saoto, T. Isoyama, K. Takiura, M. Shibata, Y. Abe, T. Chinzei, J. Vasku, and K. Imachi: Evaluation of pulsatile and nonpulsatile flow in microvessels of the bulbar conjunctiva in the goat with an undulation pump artificial heart. *Artificial Organs*, 27(10), 875-881, 2003

A Baba, P. Dobsak, S. Mochizuki, I. Saito, T. Isoyama, K. Takiura, M. Shibata, Y. Abe, T. Chinzei, J. Vasku, and K. Imachi: The microcirculation of the bulbar conjunctiva in the goat implanted a total artificial heart: Effect of pulsatile and non-pulsatile flow, *ASAIO Journal*, 50, in press

口頭発表

K.Imachi, et al: Dvelopment of CCD probe for chronic observation of microcirculation, International Congress on Biological and Medical Engineering, 2002年12月、Singapore

A. Baba, K. Imachi, et al: Influence of flow pattern on the microcirculation of the bulbar conjunctiva in the goat implanted a artificial heart, 48th ASAIO Congress, 2002年6月、NewYork

A. Baba, K. Imachi, et al: Measuring the microcirculation of the bulbar conjunctiva in the goat implanted an artificial heart, 10th Congress of ISRP, 2002年9月、Osaka

A. Baba, K. Imachi, et al: Effect of pulsatility on conjunctival microcirculation of the goat with implanted undulation pump total artificial heart, 11th Congress of ISRP, 2003年9月、Badeuenhausen