

総説

ナノテク集積人工心筋開発プロジェクト

山家智之* , 白石泰之* , 井口篤志** , 田林暁一**
 芳賀洋一*** , 江刺正喜*** , 吉澤誠*** , 田中明***
 松木英敏*** , 佐藤文博*** , 川野恭之**** , 羅雲****
 高木敏行**** , 早瀬敏幸**** , 圓山重直**** , 王慶田*
 段旭東* , 仁田新一* , 岡本英治*****
 久保豊***** , 大坂元久***** , 梅津光生*****

研究要旨

東北大学では、先端的ナノテクを集積することにより、人工心臓や補助人工心臓とは全く異なる新しい補助循環装置である「人工心筋」を開発するプロジェクトに着手した。システムは血行動態を感知するナノセンサ、人工心筋の駆動制御を行うナノマイクロチッププロセッサ、経皮エネルギー伝送システムならびにエレクトロハイドロリックアクチュエータからなる。日本人とほぼ同じ体重を持つヤギを用いて動物実験にも成功し、次年度以降の慢性実験での心補助効果確認並びに耐久性試験へ進み、臨床前試験へのステップへ進む予定である。

キーワード：ナノテク人工心筋，ナノセンサ，ナノマイクロプロセッサ

緒言

東北大学の医工学連携研究プログラム：バイオナノテクノロジー基盤未来医工学は、文部科学省の21世紀 COE プログラムに選択された。この研

究計画では主として医工学研究者の養成に重点がおかれ、研究にはほとんど予算を用いることはできないが、教育を介してますます学内の連携を深め、メディカルエンジニアリング研究を進める機運が漲りつつある。

加齢医学研究所も21世紀 COE の事業推進担当に採択されているが、この21世紀 COE では、研究費はそれぞれの事業推進担当者が独自に競争的資金を獲得して研究を進めることが強く求められている。東北大学では、厚生労働省の萌芽的研究推進事業などによりナノテクを集積した人工臓器開発、ドラッグデリバリーシステム開発などを推進している。

不可避免的に到来する高齢化社会においては心不全などのハンディキャップを持つ高齢者の社会復帰も強く望まれることになる。特に重症心不全では人工心臓か心臓移植しか救命の方法論はありえないが、移植臓器の不足は深刻で人工心臓への期待は大きくなりつつある。しかしながら、現在欧米で開発されているシステムは日本人に埋め込むには大きすぎることは定説になっている。

原点に戻って考察してみれば、循環を補助するのに心臓を丸ごと摘出したりポンプを埋め込む必要は必ずしもない。救急における心臓マッサージの原理を考察すれば、心臓は外から圧縮することにより比較的容易に拍出を維持できうことは広く知られた事実である。開胸心マッサージにおいては、心臓を手で握ることにより、十分な血圧と血液循環が得られている。

*東北大学加齢医学研究所病態計測制御

**東北大学大学院医学系研究科心臓血管外科

***東北大学大学院工学研究所

****東北大学流体科学研究所

*****北海道東海大学工学部情報システム学科

*****東京女子医科大学附属第二病院内科

*****日本医科大学老人病研究所

*****早稲田大学理工学部機械工学科

本研究の目的は、心臓を押すことにより心拍数を維持する全く新しい心室補助装置の開発である。東北大学で開発中のナノセンサを駆使して心筋の機能と血行動態を感知し、マイクロ制御チップで補助循環の必要性を計算するインテリジェント制御機構を持つ超小型の埋込型心室補助装置を開発し、心不全に苦しむ患者に、簡単にアプリケーションが可能な超小型デバイスをナノテクの応用により開発する。

開発される心室補助装置は、人工心臓のように常に拍動していなければ血栓形成の危険のあるポンプシステムではなく、必要なときに必要なだけアシストするデバイスであるので耐久性も大きく期待される。ここで開発される制御メカニズムは人工心臓だけでなく様々な人工臓器へ応用が可能であり、また内外で開発中の人工心臓にも新しいアプリケーションとして応用できる汎用性の高いものである。

B. 研究方法

本研究で開発する心室補助装置は超小型アクチュエータで心筋の拍動を補助するシステムであり、心臓の外面に縫着されるので従来の人工心臓のように血栓の危険もなく、人工弁の耐久性の問題もない。必要がない時は自己心の収縮に任せるので耐久性の向上も期待されメカニズムがシンプルなので小型軽量化も可能である。

アクチュエータとしては、比較的軽症の患者のためには現在、特許申請中の形状記憶合金・形状記憶樹脂を用いたマイクロマシン化が可能なペルチェ運動素子(特願平11292727)を第1の候補にしている。(図1)

より重症の左心不全患者のためにはモータ駆動型も開発の視野に入れている。(図2)

最終的には、心室補助装置自体のナノマシン化も目標とする。

実験に当たっては東北大学加齢医学研究所動物実験倫理委員会の厳密な審査を受け、規定に従って実験を行った。

結 果

第1にダイレクトドライブ方式の人工心筋開発を目指して動物実験を行った。そのためにできるだけ小型のものが望まれたので、ペルチェ運動素

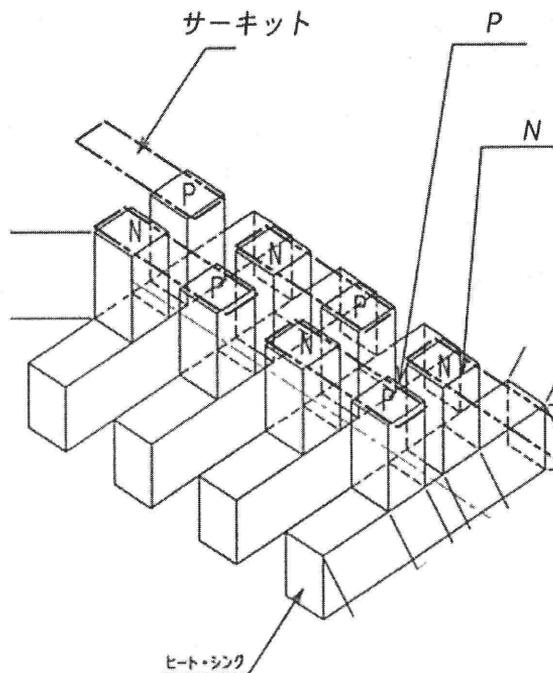


図1 ペルチェ運動素子

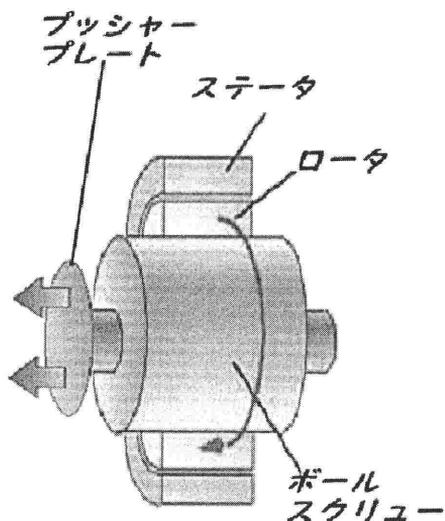


図2 ボールスクリーモータ型アクチュエータ

子を用いた動物実験を試みた。(図3)

その結果、ペルチェ運動素子にて1Hzを超える駆動スピードが得られた。通常形状記憶合金単体では0.1Hz前後の駆動スピードが限界であり、飛躍的駆動スピードの向上が具現化し、人工心筋への応用の可能性が大きく開けた。

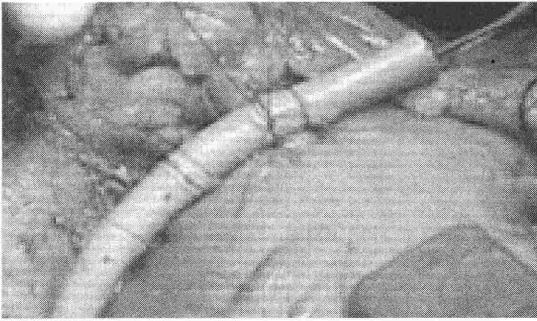


図3 ベルチェ運動素子動物実験

しかしながら、棒状の形状記憶合金によるベルチェ運動素子を心筋にダイレクトに縫い付けた結果、収縮時に、心筋の長軸方向から横にねじれてしまう現象が観察され、ダイレクトに収縮補助に結びつけるためには、解剖学的に心筋の走行に従う方向性を持った逢着が不可欠であるものと考えられた。

心筋の走行は解剖学的に三層に別れ、それぞれが機能性を持って全体の収縮性に貢献していることが知られている。心筋梗塞患者では部位や場所によって様々な障害を受けることが報告されているので、解剖学的に最適の方向性に縫い付けて病態生理学的に有効な拍出が得られる可能性が示唆されたものと思われる。

次に広範囲の心筋梗塞患者及び拡張型心筋症患者のために、図2のポールスクリューモータによるダイレクトドライブを試みた。

人工心筋を開発するためにはソフィスティケートされた方法論で心臓にアクチュエータを固定する必要がある。(図4)

心臓の手術時には緊急事態がよく起こり得るが、最近スタンダードになりつつある心拍動下の冠動脈バイパス手術などにおいては、虚血に晒されてきた心臓に負担をかける手術になりながら、体外循環を行っていないので、ふとした弾みに心室細動から心停止に至る可能性は非常に高く難易度も高い。

このような緊急時に簡単にアプリケーションすることができる人工心筋システムが存在すれば、臨床的にもその意義付けは極めて大きなものがある。

そこで考案されたのが図に提示する心室カップである。

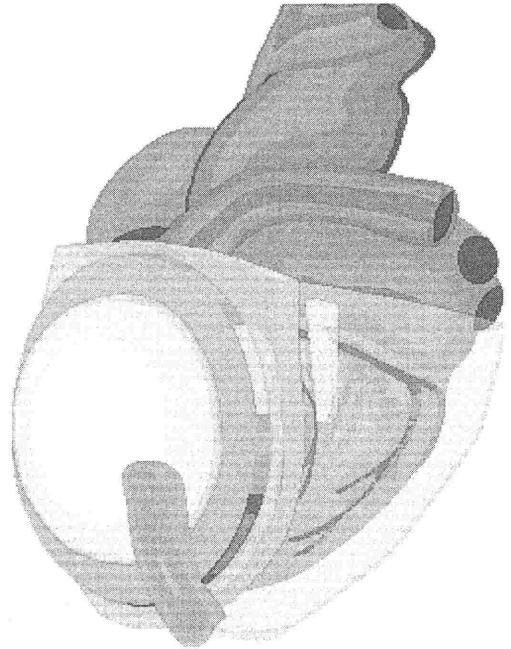


図4 心室カップ

手術中のアクシデント的な心停止の場合でも、速やかに心室に装着することが可能である。

日本人成人男性の平均体重とほぼ同様の体重を持つ成ヤギを用いた動物実験において予備実験的にポリカーボで試作した心室カップを装着してみたところ、ほぼ三秒以内に装着が可能であった。

人間は心停止してから3分以内に回復できなければ脳虚血から不可逆的な変化を経て意識が回復しないということは心臓発作の多い欧米からの報告でもよく言われてきているが、三秒以内に装着できるデバイスがあれば、手術中といえどもその意義は果てしなく大きい。

麻酔のアクシデントや出血性ショックなど、手術中には様々なアクシデントがいつでも起こり得ることは自明であり最悪の場合患者は不幸な転機を取る。

それを予防できうる簡便なデバイスがあればその応用範囲は無限とも言える展開を見せるであろうことは間違いない。(図5)

しかしながら問題点としては心室の拡張能が阻害されることで、肥大した心臓などでは心筋カップを嵌めると若干の拡張障害により動脈圧の減少傾向が認められる症例も存在した。(図6)

そこで次の展開としては拡張能力を保持したま

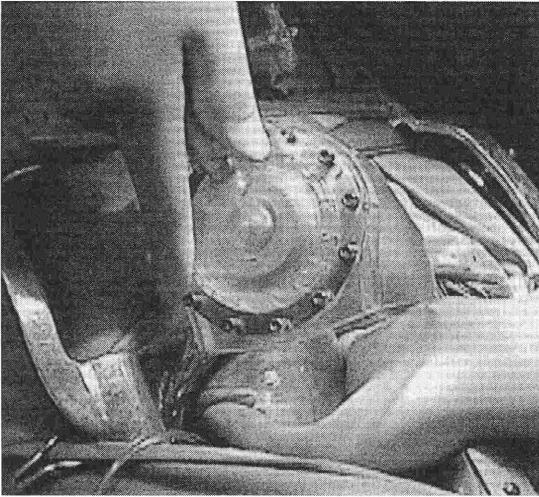


図5 動物実験中の心室カップ

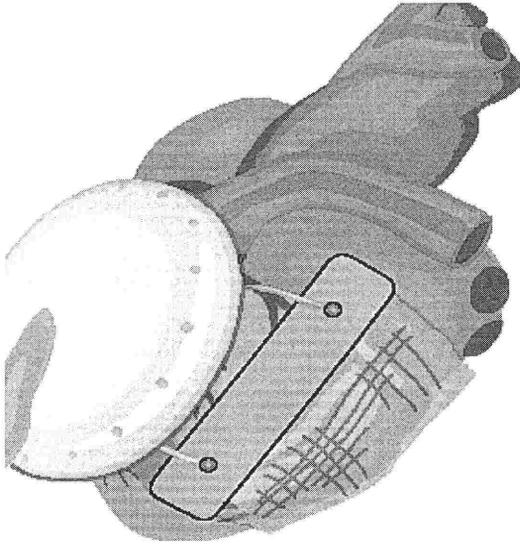


図6 バンド固定方式

まで固定が可能であるバンド方式なども検討した。

動物実験の結果では、心室カップ方式で認められた拡張障害による動脈圧の低下傾向は観察されず、人工心筋デバイスの作動により有意の心補助効果が確認されている。

しかしながら、ボールスクリーモータのダイレクトドライブ方式では、小柄なヤギの場合、胸腔スペースに不自由する場合もあり、更なる小型化の必要性が示唆された。特にボールスクリー

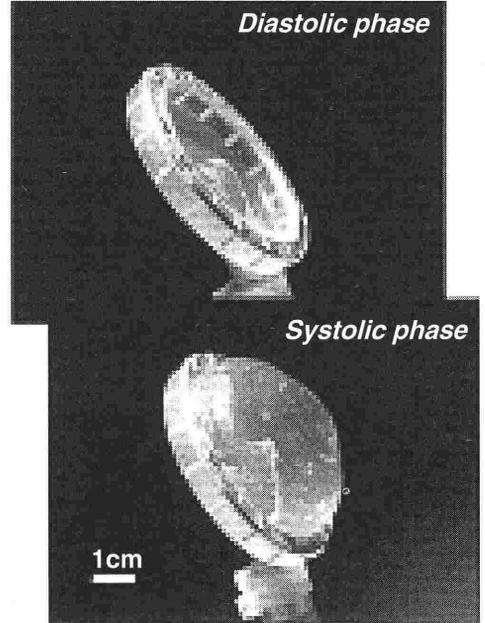


図7 エレクトロハイドロリック人工心筋

モータでは、ストローク分の軸の長さが、反対方向へも突出してしまうのでこの問題は深刻である。

そこで考案されたのがエレクトロハイドロリック方式への新たな展開である。(図7)

ナノテク集中型の心室補助装置を目指してエレクトロハイドロリック方式の人工心筋開発を試みた。

このシステムのコンセプトは、アクチュエータを胸腔の外に置くことで、胸腔のスペースを節約できる。(図8)

アクチュエータは肋間に置き胸壁のスペースを有効活用する。アクチュエータの駆動エネルギーはシリコンオイルを介してダイアフラムを駆動し、心室を心マッサージの原理で押すことになる。

駆動エネルギーは経皮エネルギー伝送システムによって体外から供給される。東北大学で開発が進められている経皮エネルギー伝送システムは、外面をアモルファスファイバーで磁気シールドリングしてあることに特徴がある。

磁気のシールドリングは技術的になかなか困難ではあるが東北大学では独自技術でこれに成功し、外側への漏れ磁力を軽減することで世界最高級の伝送効率を具現化した。(図9)

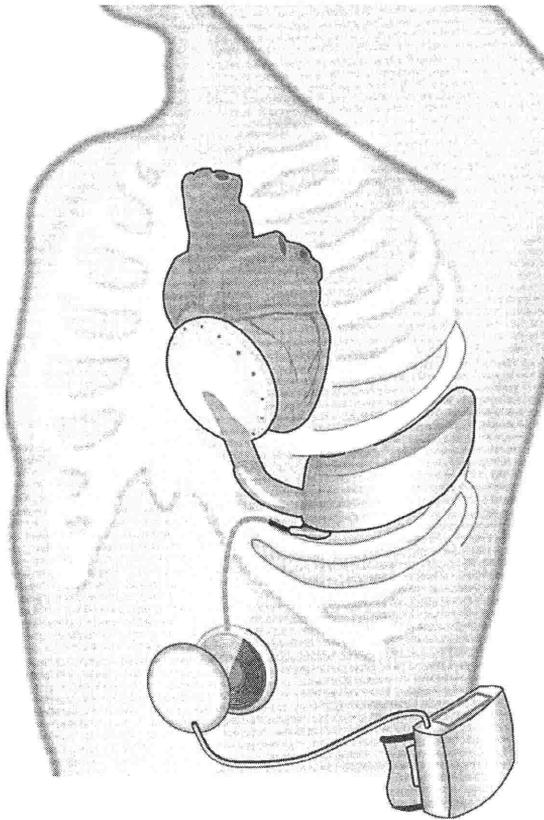


図8 エレクトロハイドロリック人工心筋システム埋め込み概念図

人工心筋には、人工心臓や補助人工心臓にはない重要なメリットがある。

それは、常にフルストロークで駆動されている必要がないということである。人工心臓や補助人工心臓は基本的にポンプシステムなので、常に血流が維持されていなければ、ポンプ内面に血流の鬱滞部分が発生し、たちまち血栓の形成に結びつく。血栓が脳動脈へ飛べばたちまち致命的な脳卒中である脳梗塞の発生に至る可能性が高い。現実に世界最初の永久使用型の人工心臓として臨床応用されたジャービック7は、5例予定された臨床応用例の全ての症例において脳血栓塞栓症の発生を記録するという悲惨な記録が残っている。

ところが、血栓形成を恐れて血流が滞らないように常にフルストロークで人工心臓を稼動していると、今度は人工弁に過大なウォーターハンマー現象による負荷がかかり、人工弁が破損する。

従って、ゆっくり稼動させてもフルストローク

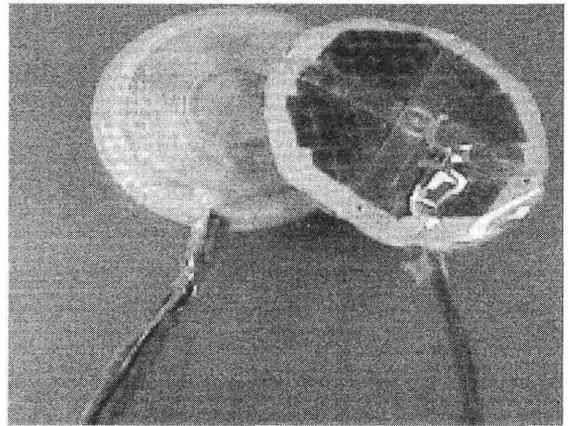


図9 経皮エネルギー伝送システム

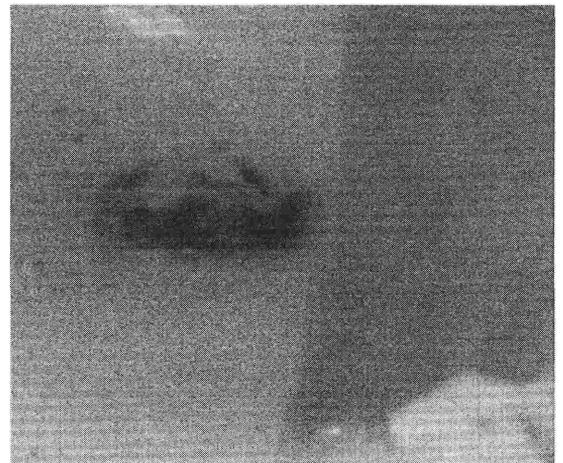


図10 慢性動物実験後のセンサ内面、血栓形成は観測されない

で稼動させても問題があるという隘路に陥ることになる。

ところが、本研究計画で考案される人工心筋は本質的に心室の外側に存在し血流に直接触れることはない。従って血栓形成の観点からは圧倒的に有利である。(図10)

さらに有利なことはかかる特徴を生かし、必要ときに必要なだけ心臓を補助するシステムを開発すればよいということである。NYHAの分類を省みるまでもなく、ほとんどの心不全患者は、労働作業時にのみ心不全症状をきたす。すなわち運動時のみ心収縮を補助すればよいことになる。例えば振動センサを内蔵したペースメーカーなどは運動時にのみ心拍を増加させフォローさせること

ができる。人工心筋もまた運動時のみ補助すればよい患者は多い。

この場合問題になるのは、その必要時を以下にチェックするのかという問題であり、かかる観点から埋め込み型のセンサの開発が重要になる。

東北大学では以前からナノマイクロテクノロジーを駆使した、生体計測センサ開発研究に従事してきた。カテーテルチップマノメータの開発にも成功し、臨床へも展開している。また人工心臓制御用の入力ユニットとしては、慢性動物実験にも成功している。

従ってこのシステムを応用すれば、安定した生体計測と、人工心筋駆動制御用入力システムの具現化が期待できることになる。(図11)

埋め込み型のセンサは小さければ小さいほど望ましいことはもちろんであるが、最近のナノテクの進展により、膜圧700ナノという超小型ナノセンシングデバイスの開発にも成功した。現在人工心筋との一体化を計画している。

人工心筋の制御アルゴリズムとしては著者らは現在汎用性の高い「人工血圧反射」制御を開発している。

この自動制御システムは、全人工心臓にも補助人工心臓にも、そしてロータリーポンプにさえ応用が可能なものであり、血行動態データから末梢血管抵抗をリアルタイムで計算しデバイスの自動制御を行う。

図に提示するように、外乱により血圧が上昇すれば、それに追従して人工心臓かあの拍出を減少させることができる。結果として血圧が一定値に維持される生理学で言うホメオスタシスを維持する血圧反射と同じ作用を持つ自動制御機構である。

このシステムの導入により、人工心筋の自動制御が具現化しつつある。

考 察

心不全で補助しなければならない部位はどこかを考えれば、それは心臓の収縮自体であろう。心臓マッサージの原理を考えれば、心室を押すことにより心拍出量は確保できることは容易に想像できる。そこでマッサージのように心室を押すシステムを縫い付ければ、心臓の拍動を補助できることになる。

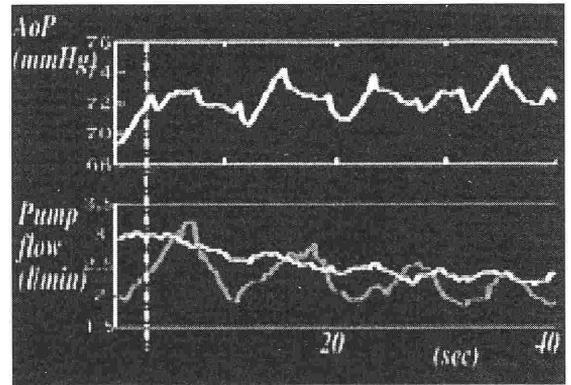


図11 人工血圧反射制御

東北大学では以前から「人工心筋」の開発研究を進めてきた。空気圧駆動型人工心筋では既に慢性実験に成功し三ヶ月を超える生存実験で心補助効果を確認している。更にQOLに優れた埋め込み方人工心筋を開発するべく、開発プロジェクトに着手し、最先端医工学の集学的連携により飛躍的進展を目指すべく開発研究を開始した。

開発のキーテクノロジーになるのは、人工心筋アクチュエータ、ナノセンサ、制御ナノチップコンピュータ、経皮エネルギー伝送システム、そしてこれらを統合して制御をなしたたせるための生理的カオス制御アルゴリズムなどである。現在、生体情報センシング用のナノセンサを開発中であり、更にこれを飛躍的に発展させて、ダイヤモンドカーボンに数十個の金属分子をトッピングすることにより開発が具現化している。分子レベル、ナノレベルの機構により構成されたナノ金属クラスターセンサにより、鋭敏なサーモセンサなどは既に具体化して動物実験の段階にある。

人工心筋は、人工心臓のように常にフルストロークで駆動されていないと血栓形成の危険性が高いデバイスとは異なり、必要なときだけ稼働すればいいので、耐久性は期待できるが、センシングが必須となり、この分野での進歩が必要である。ナノセンサとしてはプレッシャーセンシングが700ナノメータというレベルの膜圧のオプティカルファイバで具現化しており、耐久性を検討する途上にある。小型化可能な人工心筋アクチュエータ候補として幾つかのデバイスが研究された。一つはボールスクリュモータである。これはスペースシャトルにも使われる耐久性に優れたもの

である。本年度に行われた動物実験の結果、右心室の補助人工心筋としての有効性が観察され、血行動態記録において心補助効果が確認された。このために心筋カバー用のポリカーボパックを新しく開発し、心臓を覆うことで心補助効果を得ている。しかしながら、残念ながら既存のボールスクリューアクチュエータでは右心補助効果はあるものの左心室補助効果を確認できるほどのストロークと推力が得られず、現在、設計を改造している。ユタ大学や、国立循環器病センターで開発している人工心臓はアクチュエータを外におく油圧システムに設計されているが、必ずしもアクチュエータは一体化する必要はない。そこで油圧方式のアクチュエータ開発も試みた。直接縫い付ける方式に比較すればアクチュエータをデバイスとして分ける方式は動物実験としては極めて装着が容易であった。人工心筋逢着部を解剖学的構造によらず自由に設定できるので、心筋梗塞などで梗塞部位の収縮力だけをサポートするためには非常に有効性が高いものであるものと判断された。動物実験による血行動態記録の結果、エレクトロロイドローリック人工心筋の心補助効果は抜群であり、著明な心拍出量の増大、動脈圧の上昇などの有効な左心補助効果の他、右心系の循環においてもサポート効果が確認され、臨床的に有効性が高いものと大いに期待される。心停止させた状態においても、作動によりある程度の動脈圧と心拍出量が得られた。現在の構造では心停止させてしまうとややストロークが短い、ここは両心補助や人工心筋のパッチにより向上が期待され、設計変更を行いつつある。人工心筋アクチュエータの制御システムには生体を模した人工動脈圧反射シス

テムが具現化しており、現在動物実験で安定した制御を目指しており、マイクロチップ化する計画である。経皮エネルギー伝送システムはアクチュエータを確立してから最適化する予定なので、現在、基本設定を検討中である。更に、現在臨床例における三次元収縮動態を解析中であり近日中に流れシミュレーションが具現化する予定である。これが具現化すれば、臨床例において個々の収縮を如何にサポートするか解析可能になり、オーダーメイド人工心筋が具現化する。

現在、各パートで精力的に研究を進めており、三年後には臨床前試験に供給できるナノテク集積人工心筋の具現化が可能と期待される。

結 論

ナノテクを応用した全く新しい人工臓器、人工心筋の開発研究に着手し、動物実験に成功した。再生医学に対抗する新しい選択肢として研究の進展が期待される。

文 献

- 1) Yambe T, Yoshizawa M, Taira R, et al : Chaos attractors of ventricular elastance to evaluate cardiac performance. *Artif Organs* 27:104-107, 2003
- 2) Tanaka A, Yoshizawa M, Abe K, et al : In vivo test of pressure head and flow rate estimation in a continuous-flow artificial heart. *Artif Organs* 27:99-103, 2003
- 3) Olegario PS, Yoshizawa M, Tanaka A, et al : Outflow control for avoiding atrial suction in a continuous flow total artificial heart. *Artif Organs* 27:92-98, 2003
- 4) Yambe T, Yoshizawa M, Tanaka A, et al : Recent progress in artificial organ research at Tohoku University. *Artif Organs* 27:2-7, 2003