

医療機器の非臨床評価法

研究代表者 岩崎 清隆

(創造理工学部 総合機械工学科 /

先進理工学研究科 共同先端生命医科学専攻 / 生命理工学専攻 教授)

1. 研究課題

先進的治療機器を開発し、迅速に患者に届けるためには、安全性と有効性の評価が必須となる。特に、先進的治療機器では、既存の *in vitro* 試験や動物試験では評価に限界がある場合も多く、また臨床試験において多様な患者で評価することは、安全性や患者の組み込みの実現性、開発費の観点から現実的ではない。我々は、先進的医療機器の開発を迅速化し、世界に先駆けて日本の患者に届ける環境を創るために、開発対象となる先進的医療機器のリスクと効果を創造的に分析し、安全性と期待される有効性を評価する試験システムの研究開発に取り組んでいる。本研究では、生体のモデリング・シミュレーション技術を発展させ、病変の力学的特徴および解剖学的特徴を模したこれまでにない患者を模した病態モデルの開発に取り組み、開発対象治療機器の適応部位の特徴を踏まえた拍動循環や病変の運動を模した試験システムの開発に取り組んでいる。また、先駆的医療機器の研究開発を加速化させる非臨床試験法を開発し、国内外の医療機器企業が先駆的医療機器の開発において活用する拠点を構築する。本稿では、先天性疾患で症例数が少なく、より良い病態の分類と治療指針が求められる大動脈二尖弁疾患を対象とし、病態モデルの作製法開発と、その血行動態を生体外実験装置で計測する新非臨床試験系の開発について報告する。

2. 主な研究成果

先天性に弁尖が二枚である二尖弁疾患は人口の約 1%に症例があり、二尖弁疾患患者の多くが上行大動脈瘤を伴うことが多い。患者の多様な二尖弁の形態や弁後方の大動脈の三次元形態が大動脈弁直後の血流形態に複合的に影響を及ぼすと考えられる。このような背景もあり、臨床でどのような二尖弁疾患患者で大動脈瘤が顕著に進行するかを予測することは困難であり、現状では上行大動脈の直径が 40-45 mm 以上になると手術適用となる。各患者に対して、上行大動脈瘤の径以外の主要関連因子が加味された、より詳細な上行大動脈合併症の危険度評価指標を作成できれば、各患者に適切な時期に治療介入ができるようになると考えられる。そこで、本研究では、①ヒトの大動脈二尖弁の三次元的構造をより忠実に模擬するための大動脈弁モデル作製用機器の開発、および、②MRI 環境下で駆動可能な拍動循環シミュレータの開発、を行い、3 次元位相コントラスト MRI 法を用いて、二尖弁の形態が弁直後の血流形態に及ぼす影響を定量化する方法を構築することを目的とした。

ウシ心膜と下行大動脈を用いて 2 種類の交連配置角比(非対称型:240-120°、対称型 180-180°)を有する二尖弁モデルを作製した。ヒト弓部大動脈の 3 次元構造を模した大動脈弓部モデルを作製し、4D-MRI 対応型拍動循環回路を開発した。大動脈圧 150/80 mmHg、心拍数 70

回/分、収縮期比率 35%の拍動条件における二尖弁直後の流れを 3 次元位相コントラスト MRI 法 4D-MRI で取得し、流線、流速、渦度を算出して評価した。非対称性二尖弁モデルは小弁尖が上行大動脈の右前方に接する非対称二尖弁モデル-1 型、左後方に接する非対称二尖弁モデル-2 型、左前方に接する非対称二尖弁モデル-3 型に分類し、対称性二尖弁モデルは弁尖の一つが大動脈の右前方に接する対称性二尖弁モデル-1 型、対称性二尖弁モデル-1 と直交する対称性二尖弁モデル-2 型に分けて比較検討した。開発した評価系回路を図 1 に、また、4D-MRI で撮像し、流れを解析した結果を図 2 に示す。

非対称性二尖弁モデル-1 型の最大収縮期流線は上行大動脈の右前方壁に衝突する偏位性の高い弁上ジェットを呈し、非対称性二尖弁モデル-2 型では上行大動脈の左後方から近位弓部の大彎側へ向かうジェットが観察された。非対称型二尖弁モデルは対称型二尖弁モデルと比べて上行大動脈における最大収縮期ジェットの渦度が高く、非対称性二尖弁モデル-3 型のみが反時計回転であった。非対称性二尖弁モデル-2 型は他の非対称型二尖弁モデルと比べて中部弓部大動脈の渦度が高かった。また、収縮終期には最大収縮期と逆回転の逆行性血流が全弁形態で観察された。

本研究から、二尖弁の交連配置角比は弁上ジェットの偏位度、収縮期血流の渦度に影響し、小弁尖の位置により弁上ジェットの方向が決定されるという知見が得られた。非対称性二尖弁モデル-1 型は大彎側に凸を成す非対称性上行大動脈瘤の、非対称性二尖弁モデル-2 は上行弓部大動脈瘤の主要関連因子になり得ると考えられた。

本研究成果の一部は Scientific Reports 誌に掲載された（研究業績 4.1(2)）。

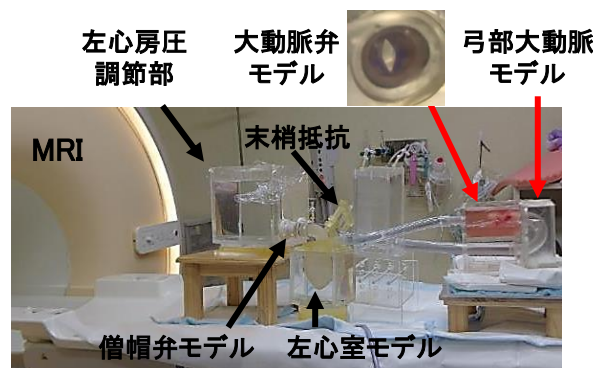


図 1 MRI 環境下で使える新規拍動循環試験システム

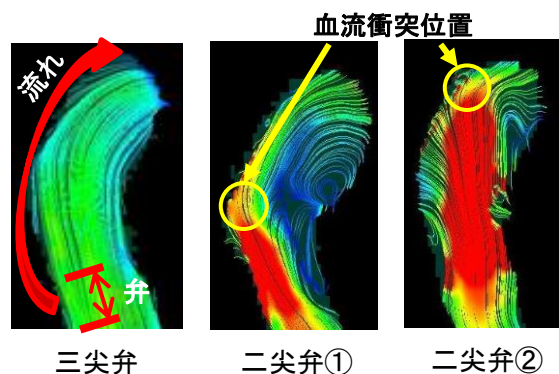


図 2 4D-MRI により取得した各大動脈弁形態における血流パターン

3. 共同研究者

梅津 光生 (理工学術院・教授)
高西 淳夫 (理工学術院・教授)
笠貫 宏 (早稲田大学・特命教授)
宗田 孝之 (理工学術院・教授)
伊関 洋 (東京女子医科大学・先端生命医科学研究所・研究所特任顧問)
石井 裕之 (理工学術院・准教授)
松橋 祐輝 (理工総研・招聘研究員)
坪子 侑佑 (理工総研・次席研究員)
中村 厚 (理工総研・次席研究員)
加瀬川 均 (理工総研・客員上級研究員)
本村 禎 (株式会社 EVI ジャパン・代表取締役 (理工総研・招聘研究員))
小坂 眞一 (理工総研・客員上級研究員)
山崎 健二 (北海道循環器病院・先進医療研究所長 (理工総研・招聘研究員))
山本 匡 (北海道循環器病院・心血管研究センター長 (理工総研・招聘研究員))
白石 泰之 (東北大学・加齢医学研究所・准教授 (理工総研・客員研究員))
馮 忠剛 (山形大学・大学院理工学研究科・准教授 (理工総研・客員研究員))
中村 匡徳 (名古屋工業大学・電気・機械工学科・教授 (理工総研・客員研究員))
大谷 淳 (理工学術院・教授)
岩田 浩康 (理工学術院・教授)
武岡 真司 (理工学術院・教授)
梅津 信二郎 (理工学術院・教授)
坂口 勝久 (理工学術院・准教授)
八木 高伸 (理工総研・主任研究員)
川村 公一 (理工総研・客員上級研究員)
村垣 善浩 (東京女子医科大学・先端生命医科学研究所・教授 (理工学術院・客員教授))
正宗 賢 (東京女子医科大学・先端生命医科学研究所・教授 (理工学術院・客員教授))
清水 達也 (東京女子医科大学・先端生命医科学研究所・教授 (理工学術院・客員教授))
永井 美玲 (東京女子医科大学・麻酔科・助教 (理工総研・招聘研究員))

4. 研究業績

4.1 学術論文

- (1) S. Arimura, J. Takada, G. Nishimura, N. Nakama, E. Kawasaki, M. Matsuhama, K. Iwasaki, H. Kasegawa, T. Kuniyama, The efficacy of sinus plication in aortic valvuloplasty for bicuspid aortic valve: experiments in a pulsatile flow simulation model, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 00(2021)1-6, doi: 10.1093/ejcts/ezab115, 2021
- (2) K. Hattori, N. Nakama, J. Takada, G. Nishimura, R. Moriwaki, E. Kawasaki, M. Nagao, Y. Goto, H. Niinami, K. Iwasaki, Bicuspid aortic valve morphology and aortic valvular outflow jets: An experimental analysis using an MRI-compatible pulsatile flow circulation system, Scientific Reports 11:2066, doi: 10.1038/s41598-021-81845-w, 2021
- (3) E.K. Matsuoka, T. Hasebe, R. Ishii, N. Miyazaki, K. Soejima, K. Iwasaki, Comparative

- performance analysis of interventional devices for the treatment of ischemic disease in below-the-knee lesions: a systematic review and meta-analysis, *Cardiovascular Intervention and Therapeutics*, doi: 10.1007/s12928-021-00758-7, 2021
- (4) K. Sasaki, T. Kuniyama, H. Kasegawa, M. Seki, H. Seki, J. Takada, S. Sasuga, R. Kumasawa, M. Umezu, K. Iwasaki, Aortic root geometry following valve-sparing root replacement with reimplantation or remodeling: Experimental investigation under static continuous pressure, *J Artif Organs*, doi: 10.1007/s10047-020-01242-4, 2020
 - (5) X. Zhu, M. Umezu, K. Iwasaki*, Finite element analysis of the cutting balloon with an adequate balloon-to-artery ratio for fracturing calcification while preventing perforation, *Circulation Reports*, doi: 10.1253/circrep. CR-20-0070, 2020
 - (6) S. Takahashi, K. Iwasaki*, H. Shirato, M. Ho, M. Umezu, Comparison of supportive regulatory measures for pediatric medical device development in Japan and the United States, *Journal of Artificial Organs*, doi: 10.1007/s10047-020-01216-6, 2020
 - (7) M. Nakayama, T. Uchiyama, N. Tanaka, T. Ohkawauchi, S. Miwa, N. Hijikata, Y. Kobori, H. Matsuo, K. Iwasaki, Diagnostic performance and pressure stability of a novel myocardial ischemic diagnostic index - the intracoronary-electrocardiogram-triggered distal pressure/aortic pressure ratio -, *Circulation Reports*, doi:10.1253/circrep.CR-20-0099, 2020
 - (8) K. Sakaguchi, H. Takahashi, Y. Tobe, D. Sasaki, K. Matsuura, K. Iwasaki, T. Shimizu, M. Umezu, Measuring the contractile force of multilayered human cardiac cell sheets, *Tissue Engineering Part C: Methods*, doi: 10.1089/ten.tec.2020.0164, 2020
 - (9) Y. Murasato, M. Nishihara, T. Mori, K. Meno, K. Shibao, K. Takenaka, K. Iwasaki, Feasibility and efficacy of the ultrashort side branch dedicated balloon in coronary bifurcation stenting, *EuroIntervention*, doi: 10.4244/EIJ-D-20-00334, 2020
 - (10) M. Nakayama, T. Uchiyama, N. Hijikata, Y. Kobori, N. Tanaka, K. Iwasaki*, Effect of QTV prolongation on hyperemic instantaneous wave-free ratio value: a prospective single-center study, *Heart Vessels*, 35(7), 909-917, doi: <https://doi.org/10.1007/s00380-020-01562-8>, 2020
 - (11) M. Nakayama, N. Tanaka, J. Yamashita, K. Iwasaki, Confirmation of maximal hyperemia by the incremental dose of intracoronary papaverine, *Cardiovascular Intervention and Therapeutics*, 35(4), 371-378, doi: 10.1007/s12928-020-00641-x, 2020
 - (12) E. Hata, C. Seo, M. Nakayama, K. Iwasaki, T. Ohkawauchi, J. Ohya, Classification of Aortic Stenosis Using ECG by Deep Learning and its Analysis Using Grad-CAM, *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 1548-1551, doi: 10.1109/EMBC44109.2020.9175151, 2020
 - (13) Y. Tobe, K. Sakaguchi, J. Homma, K. Sano, E. Kobayashi, H. Sekine, K. Iwasaki, T. Shimizu, M. Umezu, Reconstruction of a vascular bed with perfusable blood vessels using a decellularized porcine small intestine for clinical application, *IFMBE Proceedings*, Accepted, 2020
 - (14) 岩崎清隆, $\pi \alpha \nu \tau \alpha \rho \epsilon \iota$ 生体外で血栓性を評価する試験システムの開発への挑戦と社会実装, *日本バイオレオロジー学会誌 (B & R, 電子版)* 第 35 巻, 第 1 号, p.1, 2021

(15) 岩崎清隆, 人工心臓脱血管カニューレの非臨床評価法, 人工臓器 49(3), 186-190, 2020

4.2 総説・著書

該当なし

4.3 招待講演

- (1) 岩崎清隆, 伊藤匡史, 今井伸哉, 畑中淳, 権美旋, 内山晃大, 伊藤淳哉, 岡崎賢, 梅津光生, 組織再生バイオマテリアル-脱細胞化生体組織-の最前線 靱帯の再生, 第 20 回日本再生医療学会総会, 2021 年 3 月 11-13 日, オンデマンド
- (2) K. Iwasaki, Flow from entry and re-entry tears in chronic type B aortic dissection, 第 48 回日本血管外科学会, 2020 年 11 月 27 日, オンライン.
- (3) 岩崎清隆, レギュラトリーサイエンス: 先進的医療機器の迅速な実用化と安全な普及を促進する非臨床試験法の開発, 日本人工臓器学会教育セミナー, 2020 年 11 月 23 日, オンライン.
- (4) 岩崎清隆, TWIns の今: 医工学研究の進展, Alliance for Revolution and Interventional Cardiology Advancement 2020, 2020 年 11 月 21 日, オンライン.

4.4 受賞・表彰

- (1) 岩崎清隆, 令和3年度 科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞(研究部門)(革新的循環型非臨床試験系によるクラス IV 治療機器開発の研究), 2021 年 4 月 6 日
- (2) 岩崎清隆, 2020 年度日本機械学会標準事業表彰 (先進的治療機器の有効性と安全性評価のための実臨床を模した非臨床試験機器と評価法の開発), 2021 年 3 月 30 日
- (3) 今井伸哉, 伊藤匡史, 権美旋, 内山晃大, 岡崎賢, 岩崎清隆, マイクロ波を用いた拍動循環によるウシ腱の脱細胞が α ガラクトース抗原除去に及ぼす影響の検討, ライフサポート学会奨励賞, 第 30 回ライフサポート学会フロンティア講演会, 2021 年 3 月 10 日
- (4) 池原大烈, 坪子侑佑, 新浪博士, 岩崎清隆, 第 58 回日本人工臓器学会萌芽研究ポスターセッション 優秀賞, 粒子画像流速計測法による弾性左冠動脈前下行枝モデルの血行力学的解析, p.67, 高知, 2020 年 11 月 14 日
- (5) Y. Tobe, K. Sakaguchi, J. Homma, K. Sano, E. Kobayashi, H. Sekine, K. Iwasaki, T. Shimizu, M. Umez, The First Prize Award for the IFMBE-Sponsored Young Investigator Award 2020, Recounstruction of a Vascular Bed with Perfusable Blood Vessels Using a decellularized Porcine Small Intestine for Clinical Application, The 11th Asian Pacific Conference on Medical and Biological Engineering, Okayama, 27 May, 2020
- (6) 中間菜月, 服部薫, 高田淳平, 西村剛毅, 森脇涼, 川崎瑛太, 長尾充展, 後藤康裕, 坪子侑佑, 岩崎清隆, Young Investigator's Award 最優秀賞, 4D-MRI 環境下での上行大動脈の血行動態計測を実現する拍動循環シミュレータの開発, 第 59 回日本生体医工学会大会, p.46, オンライン, 2020 年 5 月 26 日

4.5 学会および社会的活動

- (1) R. Ito, Y. Ishizuna, X. Zhu, Z. Chen, K. Iwasaki, Influence of Stent Design on Expansion of Calcified Lesions after Fracturing Calcification Using Lesion Preparation Devices, EMBC2020, Online, 20 July, 2020
- (2) E. Hata, C. Seo, M Nakayama, K. Iwasaki, T. Ohkawauchi, J. Ohya, Classification of Aortic Stenosis Using ECG by Deep Learning and Its Analysis Using Grad-CAM, EMBC2020,

Online, 20 July, 2020

- (3) Y. Ishizuna, R. Ito, Z. Chen, M. Uemzu, K. Iwasaki, Fracture Resistance of a Bioresorbable Magnesium-Alloy Scaffold against Cyclically Bended Motion: Investigation under a Pulsatile and Biochemically-Duplicated Circulation, EMBC2020, Online, 20 July, 2020
- (4) J. Takada, R. Moriwaki, G. Nishimura, K. Iwasaki, Development of a Pulsatile Circulatory System Incorporating a Bovine Mitral Valve for Modeling Mitral Valve Prolapse, EMBC2020, Online, 20 July, 2020
- (5) N. Nakama, K. Hattori, J. Takada, G. Nishimura, R. Moriwaki, K. Iwasaki, Development of a Pulsatile Circulatory System for Investigating Hemodynamics in Ascending Aorta under 4D-MRI Environment, EMBC2020, Online, 20 July 2020
- (6) N. Yomoda, K. Nakamura, K. Shukuzawa, Y. Tsuboko, M. Umezu, K. Iwasaki, Investigation of Pressure Reduction Due to Thrombus Formation Inside the False Lumen of Chronic Aortic Dissection Models under a Pulsatile Circulation, EMBC 2020, Online, 20 July, 2020
- (7) Y. Tobe, K. Sakaguchi, J. Homma, K. Sano, E. Kobayashi, H. Sekine, K. Iwasaki, T. Shimizu, M. Umezu, Reconstruction of a Vascular Bed with Perfusable Blood Vessels Using a Decellularized Porcine Small Intestine for Clinical Application, the 11th Asian Pacific Conference on Medical and Biological Engineering in conjunction with the 59th Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering, Okayama, Japan, 27 May, 2020
- (8) 今井伸哉, 伊藤匡史, 権美旋, 内山晃大, 岡崎賢, 岩崎清隆, マイクロ波を用いた拍動循環によるウシ腱の脱細胞が α ガラクトース抗原除去に及ぼす影響の検討, 第 30 回ライフサポート学会フロンティア講演会, 2021 年 3 月 9 日, オンライン
- (9) 弓場充, 岩崎清隆, ソフトウェアの医療機器該当性に関する日米比較, 日本生体医工学会専門別研究会 第 21 回医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究会, 2021 年 2 月 20 日, オンライン.
- (10) 坪子侑佑, 西村剛毅, 矢作和之, 岩崎清隆, IMPELLA による心負荷軽減の実験的評価のための拍動循環シミュレータの開発, 第 49 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会, 2021 年 3 月 5 日, オンライン.
- (11) 服部薫, 中間菜月, 高田淳平, 西村剛毅, 森脇涼, 川崎瑛太, 長尾充展, 後藤康裕, 新浪博士, 岩崎清隆, 大動脈二尖弁形態が大動脈血流に及ぼす影響～流線、流速、渦度の評価が可能な 4D-MRI 対応型拍動循環回路の開発～, 第 58 回日本人工臓器学会大会, S-123、高知, 2020 年 11 月 13 日
- (12) 山崎健二, 本村禎, 胡盛寿, 董念国, 陳良万, Mark Slaughter, 小野稔, 齋木佳克, 戸田宏一, 齋藤聡, 立石実, 岩崎清隆, 梅津光生, 国産植込型補助人工心臓 EVAHEART の中国・米国展開, 第 58 回日本人工臓器学会大会, S-137, 高知, 2020 年 11 月 13 日
- (13) 池原大烈, 坪子侑佑, 新浪博士, 岩崎清隆, 粒子画像流速計測法による弾性左冠動脈前下行枝モデルの血行力学的解析, 第 58 回日本人工臓器学会大会, P.67, 高知, 2020 年 11 月 13 日
- (14) 坪子侑佑, 岩崎清隆, カテーテルデバイスの開発促進のための非臨床研究, 第 58 回日本人工臓器学会大会, S-69, 高知, 2020 年 11 月 13 日
- (15) 池原大烈, 坪子侑佑, 松原海斗, 服部薫, 新浪博士, 岩崎清隆, 左冠動脈前下行枝における心収縮に伴う冠微小循環変動を考慮した模型循環回路の開発, 第 59 回日本生体医工学会大会, P.67, オンライン, 2020 年 5 月 26 日

- (16) 川崎瑛太, 山崎健二, 高田淳平, 岩崎清隆, 大動脈弁閉鎖不全症の新たな弁形成術における治療効果を定量化する有限要素解析手法の構築, 第 59 回日本生体医工学会大会, P.67, オンライン, 2020 年 5 月 26 日
- (17) 中間菜月, 服部薫, 高田淳平, 西村剛毅, 森脇涼, 川崎瑛太, 長尾充展, 後藤康裕, 坪子侑佑, 岩崎清隆, 4D-MRI 環境下での上行大動脈の血行動態計測を実現する拍動循環シミュレータの開発, 第 59 回日本生体医工学会大会, p.46, オンライン, 2020 年 5 月 26 日

5. 研究活動の課題と展望

患者の病態のモデル開発と評価試験機器を開発し、患者に適用時の期待される有効性とリスクを評価する試験方法を確立して評価基準を策定する研究を一気通貫で推進していき、最先端治療機器および治療法の効率的・果的な開発を促進する研究を推進していく。また、先駆的治療機器の審査の迅速化に寄与する研究を推進していく。