

非臨床評価の確立による先進医療実現の加速化に関する医工学的研究

研究代表者 梅津 光生
(創造理工学部 総合機械工学科 教授)

1. 研究課題

真の健康長寿社会の実現と、高い研究開発能力を医薬品、医療機器等及び、医療技術の実用化に着実につなげていくシステムの構築のため、我が国においては、政治主導の形で 2013 年には日本再興戦略(JAPAN IS BACK)、健康・医療戦略、そして、医療機器産業ビジョン 2013 の 3 つのヘルスケア関係の政策が掲げられた。2014 年には、これらの政策を実行するため、「健康・医療戦略推進法」の施行と共に、「国立研究開発法人日本医療研究開発機構」が設立された。さらに、11 月には 70 年ぶりの薬事法の大改正により、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」が施行された。

このような社会背景の中、医療機器の開発・改良、承認に向けた POC (Proof of concept) の提示や市販後の安全性の評価のために、我々のチームは医工学融合実験に基づく医療機器の性能の定量化に関する研究を推進してきた。具体的には、2008 年に創設した早稲田大学・東京女子医科大学連携施設(TWIns)において、従来の動物や臓器、組織を用いた WET ラボに対して、非臨床・動物実験代替システムをコンセプトとし、血行力学、生体適合性、耐久性シミュレーション装置と、その解析機器が並ぶ DRY ラボを構築してきた。医学領域で用いられてきた医療効果の評価手法である生物統計をベースとした Evidence Based Medicine(EBM)に対して、我々のアプローチを Engineerign Based Medicine(Another EBM)と称して社会への貢献に努めている。モデリング・シミュレーションを駆使した医療への挑戦は、医学部のない早稲田大学において、社会のニーズに合致した早稲田らしいアプローチと言える。

本研究では、医療機器・医療行為の非臨床評価技術を確立することを目指しており、当該年度には、1) ステントレス僧帽弁(NORMO 弁)の加速耐久試験方法の開発、2) 冠動脈バイパス手術における、血管吻合形状のモデル化とエネルギー損失値との関係性に関する検討、を目的とした。

2. 主な研究成果

2.1 ステントレス僧帽弁(NORMO 弁)の加速耐久試験方法の開発

僧帽弁疾患の新たな治療法として、当研究室では榊原記念病院顧問で、早稲田大学客員教授の加瀬川医師考案のもと、20 年にわたり腱索機能を有するステントレス僧帽弁(以下、Normo 弁)を開発した。Normo 弁の特徴は、① 生来の僧帽弁に類似した弁輪から腱索、そして乳頭筋へと続く構造的な連続性を有する、② 患者に適したサイズの弁が製作可能である、③ 患者の自己心膜を用いるため抗凝固剤の内服が不要となるという 3 つの特徴が挙げられる。Normo 弁は 2011 年 6 月に第一例目の手術に成功しており、2015 年 11 月現在、3 施設 14 例に適用されている。現在、Normo 弁の更なる普及を目指し人工弁の開発が期待されている。Normo 弁のさらなる普及のため、性能の向上と、その性能の評価手法の開発が望まれている。人工弁の耐久性試験に関しては、イギリス

Rowan Ash 社製の人工弁加速耐久試験装置があるが、既存の人工弁では腱索部が存在しないため、Normo 弁の特徴である腱索固定部が存在しない。

そこで、本研究では、高い駆動周波数での弁の開閉運動が実現でき、かつ、腱索機能を有する Normo 弁の加速耐久試験方法の開発を目指し、耐久試験装置の開発、および、弁開閉を実現する駆動条件の検討に取り組んだ。その結果、駆動条件を駆動周波数 10 Hz, 収縮期比率 50 %に設定することで、ISO5840 で定められた人工弁の耐久性評価の条件を満たす、腱索機能を有するステントレス僧帽弁の加速耐久試験装置を開発することができた。

2.2 血管吻合形状のモデル化とエネルギー損失値との関係性に関する検討

心拍動下冠動脈バイパス手術 (OPCAB : Off-Pump Coronary Artery Bypass) は、狭窄した冠動脈に代替血管を吻合することで、虚血領域の血流改善を図る手術である。本手術は、心拍動下で約 2mm の血管を 10 分程度で吻合する高度な手技を要する。近年、その手技の効率的トレーニングとして、定量的評価機能を有するシミュレータ (DRYLAB) の活用が必要とされてきた。そこで心拍動再現シミュレータと冠動脈模擬血管モデルを開発した。また吻合部の狭窄を吻合部前後のエネルギー損失値 (吻合部近傍の狭窄度を示す指標) を用いて定量的に評価できるようになった。しかし、エネルギー損失値のみでの評価は、医師にとって形態や手技 (冠動脈切開長, グラフトトリミング, 運針等) の問題点, 改善点を定量的に確認することができない。そこで、エネルギー損失値と形態の関係性, さらに形態と手技の関係性を明らかにすることで、吻合手技評価フィードバック法を開発する。そこで本研究では、流体力学的に血管吻合形状のモデル化を行い、主流を示す新たな断面情報の抽出とエネルギー損失値に大きく影響を及ぼす断面形状を明らかにすることに取組んだ。

その結果、流体力学的に血管吻合形状のモデル化を行い、有効断面を抽出した。また、最小有効断面積がエネルギー損失値に大きく影響を及ぼすことが示唆された。

3. 共同研究者

岩崎清隆	(理工学術院・教授)	小坂眞一	(理工研・客員教授)
坂口勝久	(理工研・主任研究員)	武岡真司	(理工学術院・教授)
銭逸	(理工研・招聘研究員)	宗田孝之	(理工学術院・教授)
伊関洋	(理工学術院・教授)	石井裕之	(理工学術院・准教授)
高西淳夫	(理工学術院・教授)	八木高伸	(理工研・客員准教授)
馮忠剛	(理工研・客員教授)	戸部泰貴	(理工学術院・助手)
加瀬川均	(理工研・客員教授)	松橋祐輝	(理工学術院・助手)

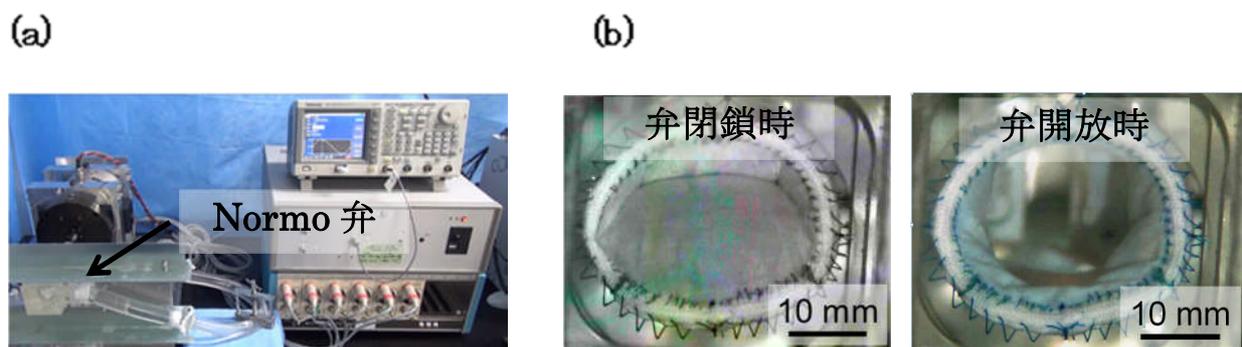


図1 (a) 腱索機能を有する Normo 弁の加速耐久試験回路と (b) ISO5840 で定められた人工弁の耐久性評価条件下における弁の開閉 (駆動周波数 10 Hz, 収縮期比率 50%)

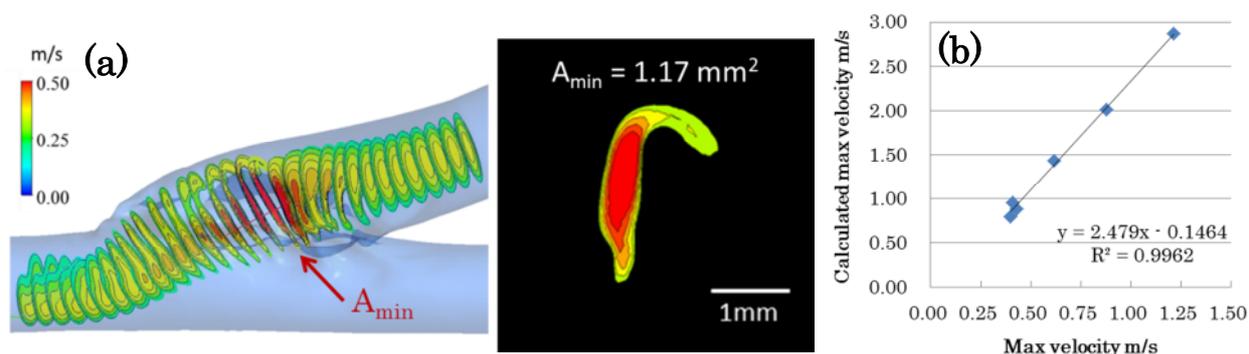


図2 (a) 最小有効断面積 A_{min} の抽出の一例と (b) 最小有効断面積と流体指標の関係性の図. 最大流速, 圧力比, エネルギー損失値のすべての流体指標に最小有効断面積が大きく影響を及ぼすこ

4. 研究業績

4.1 学術論文

- (1) Hikichi Y, Umezu M, Node K, Iwasaki K, Biomedical engineering analysis to reduce incompletely apposed area yielded by jailed struts after single stenting at left main bifurcation lesions: Micro-CT analysis using a three-dimensional elastic bifurcated coronary artery model, Cardiovasc Interv and Ther (2016年1月 accepted)
- (2) Antoniadis AP, Mortier P, Kassab G, Dubini G, Foin N, Murasato Y, Giannopoulos A, Tu S, Iwasaki K, Hikichi Y, Migliavacca F, Chiastra C, Wentzel J, Gijzen F, H.Reiber J, Barlis P, Serruys PW, Bhatt DL, Stankovic L, Edelman ER, Giannoglou GD, Louvard Y, Chatzizisis YS, Biomechanical modeling to improve coronary artery bifurcation stenting: Expert review document on techniques and clinical implementation, JACC: Cardiovascular Interventions 8.10 (2015): 1281-1296.
- (3) Ormiston J, Darremont O, Iwasaki K, Murasato Y, Hikichi Y, Webber B, Webster M, Lessons from the real bench: Non-BRS, EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology 11 (2015): V27-V30.
- (4) Y.Matsui, M. Umezu, H.Kasanuki, K.Iwasaki, Systematic analysis of the incidence of coronary stent fracture and adverse events in Japan, Regulatory Science of Medical Products(医

薬品医療機器レギュラトリーサイエンス), 2016

(5) A.Onomura, T.Yamamoto, H.Iseki, K.Iwasaki, M.Umezu, Advantages by vagus nerve stimulation therapy in patient in medically refractory epilepsy based on analysis of direct medical cost of one general hospital in Japan, Regulatory Science of Medical Products(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス), 5(2), pp.111-120, 2015

(6) 梅津光生: バイオエンジニアと血管外科医のコラボレーションの進め方, 日本血管外科学会雑誌, 第24巻第4号, pp.745-747, 2015年6月

4.2 招待講演

(1) 岩崎清隆, 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評価試験法の開発, 第32回医用高分子研究会講座,

第32回医用高分子研究会講座 講演要旨集, p10~13, 東京, 2015年11月19日

(2) Umezu M, Iwasaki K, Sakaguchi K, Yagi T, Iseki H, Karube H, Sen I, Kasanuki H: Another EBM (Engineering Based Medicine),

Interdisciplinary Cerebrovascular Symposium Intracranial Stent Meeting Program, p38, ICS2015, Australia, 2015.11

(3) 岩崎清隆, Impact of stent platform: Biomedical Engineering Analysis, 第34回日本心血管インターベンション治療学会 東海北陸地方会・

地方会主催ビデオライブデモンストレーション, 愛知, 2015年10月10日

(4) 岩崎清隆, Impact of stent platform: Biomedical Engineering Analysis, 2nd 讃岐 CORONARY FORUM, 高松, 2015年10月1日

(5) 岩崎清隆, 医療工学の世界を覗いてみよう!, 第24回日本心血管インターベンション治療学会学術集会・CVIT2015, 福岡, 2015年8月1日

(6) 岩崎清隆, 冠動脈分岐部でのステント不完全圧着と血流~先進的な非臨床試験からの洞察~, 分岐部病変 PCI(Japan bifurcation club 共催), 第24回日本心血管インターベンション治療学会学術集会・CVIT2015, パネルディスカッション, 福岡, 2015年7月31日

(7) 岩崎清隆, Impact of stent platform: Biomedical Engineering Analysis, PCI 治療“抑えの切り札”ステント徹底解説! ~Are metallic platforms still the workhorse?~, 第24回日本心血管インターベンション治療学会学術集会・CVIT2015, 福岡, 2015年7月30日

(8) 岩崎清隆, 医工学的観点からのステントプラットフォームの性能評価, 中四国コロナリーインターベンション研究会 CHAT2015, 広島, 2015年5月30日

(9) 岩崎清隆, ステントプラットフォームの特徴について, The Future of DES, The 32nd Live Demonstration in KOKURA, 小倉, 2015年5月15日

(10) 岩崎清隆, 医工学的評価によるステントプラットフォームの特徴 Providing the Ultimate complex PCI solution~Complete Size Matrix For All~, 第46回日本心血管インターベンション治療学会関東甲信越地方会, 東京, 2015年5月9日

(11) 岩崎清隆, 朱曉冬, 徳武祐諭, 梅津光生, 有限要素解析を用いた繰り返し屈曲下での冠動脈ステントの疲労破断予測, 医用アクチュエーション研究会, 第54回日本生体医工学会大会~循環器デバイスの評価技術: 血液に関わる解析~, 名古屋, 2015年5月7日

(12) 岩崎清隆, 医工学的評価によるステントプラットフォームの特徴, Providing the Ultimate

complex PCI solution~Complete Size Matrix For All~, 第 79 回日本循環器学会学術集会, 大阪, 2015 年 4 月 25 日

4.3 受賞・表彰

- (1) 若手プレゼンテーション賞：徳武祐諭, 岩崎清隆, 朱暁冬, 梅津光生, 狭窄を有する下肢浅大腿動脈に自己拡張型ステントを適用時に生じる応力解析, 第 31 回ライフサポート学会大会, 福岡, 2015 年 9 月 8 日
- (2) Best Presentation Award：平田麻由紀, 岩崎清隆, 松橋祐輝, 高橋東, 山本祥宜, 梅津光生, 持続的血液ろ過器の In vitro 血栓性評価試験法の開発と有用性の検討, 第 26 回日本急性血液浄化学会学術集会, 東京, 2015 年 10 月 9 日

4.4 学会および社会的活動

- (1) K.Iwasaki, Y.Hikichi Novel insights from flow visualization in the bench, 11th European Bifurcation Club Meeting, Athens, 26 Sep, 2015
- (2) Y.Hikichi, K.Node, K.Iwasaki, Visualization test of BRS using angiography, 11th European Bifurcation Club Meeting, Athens, 26 Sep, 2015
- (3) A.Takahashi, K.Iwasaki, S.Suzuki, Y.Aoyama, Y.Matsuhashi, M.Hirata, Y.Yamamoto, M.Umezu, Investigation of influences of flow field in the port of hemofilters on thrombus formation, 15th International Congress of Biorheology and 8th International Conference of Clinical Hemorheology, The Official Journal of the International Society of Biorheology, 52(1, 2), p33, Seoul, 26 May 2015
- (4) 岩崎清隆, 笠貫宏, 伊関洋, 新見伸吾, 齋島由二, 宮島敦子, 加藤玲子, 迫田秀行, 植松美幸, 松橋祐輝, 梅津光生：革新的医療機器実現化のための Engineering Based Medicine に基づく非臨床性能評価系と評価法の開発, 第 28 回バイオエンジニアリング講演会, 東京, 2016 年 1 月 10 日
- (5) 平田麻由紀, 岩崎清隆, 松橋祐輝, 高橋東, 山本祥宜, 鮫島啓, 青山祐介, 梅津光生, ヒト血液を用いた持続的血液濾過器の In vitro 血栓性評価試験法の開発, 第 28 回バイオエンジニアリング講演会, 東京, 2016 年 1 月 10 日
- (6) 山本祥宜, 岩崎清隆, 松橋祐輝, 高橋東, 平田麻由紀, 鮫島啓, 青山祐介, 梅津光生, EVAHEART 脱血管の MPC コーティングの有無が血栓飛散量に及ぼす影響の実験的検討, 第 28 回バイオエンジニアリング講演会, 東京, 2016 年 1 月 10 日
- (7) 堀内勇希, 岩崎清隆, 臼井一晃, 加瀬川均, 梅津光生, ステントレス僧帽弁 (Normo 弁) の加速耐久試験方法の開発, 第 28 回バイオエンジニアリング講演会, 東京, 2016 年 1 月 10 日
- (8) 徳武祐諭, 岩崎清隆, 朱暁冬, 梅津光生, 複合負荷の作用する大腿膝窩動脈へ留置した自己拡張型 Ni-Ti 合金製ステントの疲労解析, 第 28 回バイオエンジニアリング講演会, 東京, 2016 年 1 月 10 日
- (9) 松橋祐輝, 高橋東, 平田麻由紀, 山本祥宜, 鮫島啓, 青山祐介, 梅津光生, 岩崎清隆, 光干渉断層装置を用いたリアルタイム観察による流れ場が血栓形成に与える影響の検討, 第 28 回バイオエンジニアリング講演会, 東京, 2016 年 1 月 9 日
- (10) 高橋東, 松橋祐輝, 鈴木砂良, 青山祐介, 梅津光生, 岩崎清隆, 断層粒子画像速度測定法を用いた弾性血管モデルに加わるひずみの測定手法の検討, 第 28 回バイオエンジニアリング講演会,

東京, 2016年1月9日

(11) 井柵浩貴, 伊藤匡史, 高野和也, 岡村昭慶, 奥田慶也, 梅津光生, 加藤義治, 岩崎清隆, ヒツジ膝前十字靭帯再建術後の自家アキレス腱の力学的特性評価に関する研究, 第28回バイオエンジニアリング講演会, 東京, 2016年1月9日

(12) 高野和也, 伊藤匡史, 井柵浩貴, 岡村昭慶, 奥田慶也, 梅津光生, 加藤義治, 岩崎清隆, 滅菌済み無細胞化ウシ腱を用いたラット膝前十字靭帯再建術後の経時的な細胞浸潤に関する研究, 第28回バイオエンジニアリング講演会, 東京, 2016年1月9日

(13) 齋藤正美, 岩崎清隆, ダイアライザの臨床試験での安全性評価に関する規制と不具合報告の調査: 非臨床試験での代替可能性の検討, 第53回日本人工臓器学会大会, 東京, 2015年11月21日

(14) 岩崎清隆, 伊藤匡史, 井柵浩貴, 高野和也, 奥田慶也, 岡村昭慶, 加藤義治, 梅津光生: 滅菌済み無細胞化ウシ腱を用いたラット膝前十字靭帯再建による再生能と炎症反応評価, 第53回日本人工臓器学会大会, 東京, 2015年11月21日

(15) 平田麻由紀, 岩崎清隆, 松橋祐輝, 高橋東, 山本祥宜, 鮫島啓, 青山祐介, 梅津光生, 活性化凝固時間の低い血液を用いた血液持続緩徐式血液濾過器の血栓性比較評価試験法の検討, 第53回日本人工臓器学会大会, 東京, 2015年11月21日

(16) 岩崎清隆, 加瀬川均, 佐々木健一, 関雅浩, 國原孝, 田中穰, 齋藤滋, 山脇理弘, 松村俊哉, 高橋東, 松橋祐輝, 山本匡, 梅津光生: 先進的人工弁・弁膜治療法の実用化と安全な普及を加速する非臨床評価試験法の開発, 第53回日本人工臓器学会大会, 東京, 2015年11月20日

(17) 山本祥宜, 岩崎清隆, 松橋祐輝, 高橋東, 平田麻由紀, 梅津光生, 新規 *in vitro* 人工肺溶血特性試験回路を用いた圧格差と溶血の関係性の解明, 第53回日本人工臓器学会大会, 東京, 2015年11月20日

(18) 鈴木砂良, 岩崎清隆, 高橋東, 青山祐介, 松橋祐輝, 平田麻由紀, 山本祥宜, 梅津光生, 持続緩徐式血液濾過器のヘッダ形状による流速分布の違いがヘッダ内部の血栓形成に及ぼす影響の検討, 第53回日本人工臓器学会大会, 東京, 2015年11月20日

(19) 松橋祐輝, 岩崎清隆, 高橋東, 平田麻由紀, 山本祥宜, 鈴木砂良, 鮫島啓, 青山祐介, 光干涉断層装置を用いた流路内の段差部に形成される血栓のリアルタイム観察法の提案, 第53回日本人工臓器学会大会, 東京, 2015年11月20日

(20) 鈴木砂良, 岩崎清隆, 高橋東, 青山祐介, 松橋祐輝, 平田麻由紀, 山本祥宜, 梅津光生, 持続的血液濾過器ヘッダ部の流速分布がヘッダ内部の血栓形成に及ぼす影響の検討, 第26回日本急性血液浄化学会学術集会, 東京, 2015年10月9日

(21) 平田麻由紀, 岩崎清隆, 松橋祐輝, 高橋東, 山本祥宜, 梅津光生, 持続的血液ろ過器の *In vitro* 血栓性評価試験法の開発と有用性の検討, 第26回日本急性血液浄化学会学術集会, 東京, 2015年10月9日

(22) 井柵浩貴, 岩崎清隆, 高野和也, 岡村昭慶, 奥田慶也, 梅津光生, ブタ腱の力学的特性評価のための引張試験用の断面積測定装置の開発, 第26回バイオフロンティア講演会, 福岡, 2015年10月3日

(23) 高野和也, 岩崎清隆, 伊藤匡史, 井柵浩貴, 加藤義治, 梅津光生, 脱細胞化処理したブタ腱とヒト前十字靭帯のコラーゲン線維の圧縮剛性の比較, 第26回バイオフロンティア講演会, 福岡, 2015年10月3日

(24) 徳武祐諭, 岩崎清隆, 朱曉冬, 梅津光生, 下肢浅大腿動脈へ留置した自己拡張型 Ni-Ti 合金

製ステントに生じるひずみ解析, 日本機械学会第 26 回バイオフィロンティア講演会, 福岡, 2015 年 10 月 3 日

(25) 松橋祐輝, 岩崎清隆, 鮫島啓, 高橋東, 平田麻由紀, 山本祥宜, 鈴木砂良, 青山祐介, 梅津光生, 光干渉断層装置を用いた生体外での血栓形成過程観察方法の検討, 第 26 回バイオフィロンティア講演会, 第 26 回バイオフィロンティア講演会講演論文集 p.25, 福岡, 2015 年 10 月 2 日

(26) 岩崎清隆, 堀内勇希, 臼井一晃, 加瀬川均, 梅津光生, ステントレス僧帽弁の流体力学的機能性と耐久性評価のための性能評価試験装置の開発, 第 4 回ステントレス僧帽弁臨床研究会学術集会, 第 4 回ステントレス僧帽弁臨床化研究会学術集会抄録集, p6, 東京, 2015 年 9 月 21 日

(27) 徳武祐諭, 岩崎清隆, 朱暁冬, 梅津光生, 狭窄を有する下肢浅大腿動脈に自己拡張型ステントを適用時に生じる応力解析, 第 31 回ライフサポート学会大会, 福岡, 2015 年 9 月 8 日

(28) 岩崎清隆, 伊藤匡史, 高野和也, 井柵浩貴, 奥田慶也, 岡村昭慶, 加藤義治, 梅津光生, 無細胞化腱を用いた異種動物の前十字靭帯再建による再生能評価, 第 38 回日本バイオレオロジー学会年会, 第 38 回日本バイオレオロジー学会年会プログラム・抄録集, p63, 東京, 2015 年 6 月 6 日

(29) 松橋祐輝, 高西清文, 高橋東, 梅津光生, 岩崎清隆, 光干渉断層装置を用いた生体外での血栓観察法の検討, 第 38 回日本バイオレオロジー学会年会, 第 38 回日本バイオレオロジー学会年会プログラム・抄録集, p.64, 東京, 2015 年 6 月 6 日

5. 研究活動の課題と展望

理工研の産学連携研究基盤と連動して, 厚生労働科学研究費(革新的医療機器製品等実用化促進事業 H26-H28)のもとに「革新的医療機器実用化のための Engineering Based Medicine に基づく非臨床評価系と評価方法の確立」を並行して推進している. そこでは, 他の研究施設では達成しにくい産官学の協調がとれる環境が作られつつあり, その発展が期待されている.