

細血管系への治療機器留置により生じる三次元ひずみ分布の 定量計測法の開発

研究代表者 坪子 侑佑
(理工学術院総合研究所 次席研究員 (研究院講師))

1. 研究課題

低侵襲であることから近年増加している、経カテーテル大動脈弁や冠動脈ステントといった血管内治療機器では、病変血管内における機器展開時の生体血管との力学的均衡が重要となるが、そのバランスが崩れれば周辺神経の障害や血管破裂をもたらす。本研究では、流れの可視化に用いられる粒子画像流速計測 (PIV) 法を応用して、微小蛍光粒子を添加した透明弾性血管モデルへの機器留置時のひずみ分布を高精度に定量化する手法を開発し、血管内治療機器におけるリスク分析や適正使用に資する情報の提供を目的としている。

本稿においては、三次元ひずみ分布測定手法を用いて冠動脈石灰化病変の破壊過程を計測する手法を確立することを目標として、PIV 実施時にレーザーが透過できる透明性を有し、ヒト病変の力学特性を模擬する石灰化モデルの作製方法について検討した。

2. 主な研究成果

2.1 冠動脈石灰化モデルの作製

ヒト石灰化病変のモデル化に際して、要求仕様を、(1) PIV 実施においてレーザーが透過できる透明性を有し、蛍光粒子を添加できること、(2) 石灰化病変と同様に脆性破壊特性を有すること、(3) 圧縮強度がヒト石灰化の文献値と同等であることとし、これらを満たす材料として常温で液体の透明ポリウレタン原料 (SG-7101, sid) を採用した。

使用したポリウレタンは通常 70°C で 15 分加熱したのち室温 24 時間で安定させるが、この方法で作製したポリウレタンは熱硬化反応が進行しており、圧縮試験において脆性破壊特性を示さず、ヒト石灰化の文献値 (62 ± 27 MPa) と比較して圧縮強度が高値をとることが予備試験において判明した。ポリウレタンは熱硬化材料であり不可逆的に反応が進行する。よって、熱硬化反応の抑制・中断を目的として、加熱処理の低温化および時間短縮、そしてポリウレタンのガラス転移温度 T_g : -20°C に対して十分に低温である液化窒素での冷却処理工程の追加を検討した。

加熱・冷却条件の検討から、加熱後に 20°C インキュベータ内で 10 分静置したのち液化窒素に浸して急速冷却し、その後 -20°C の冷凍庫内に 24 時間静置、最後に常温で 24 時間静置することで、均質な複数の試験片を再現性よく作製可能となった。

2.2 圧縮試験

硬化に成功した石灰化モデルの力学特性取得のため、圧縮試験を行った。石灰化試験片は JIS A 1108 に基づき直径と長さを 1:2 とし、成型した石灰化試験片を旋盤で端面加工して直径 2.4 mm、長さ 4.8 mm の円柱形状とした (図 1)。精密万能試験機 (AGX-V, SHIMADZU) の初期荷重は 0.1

Nとし、圧縮速度 1 mm/min、最大圧縮変位 4 mm とした。図 2 のごとく、直径 10 mm の圧盤の中心部に試験片を設置して計 6 試験片に対して試験を実施し、圧縮の様子をマイクロスコープ (VHX-900, Keyence) で解像度 1600×1080 pixel、15 fps で撮影した。

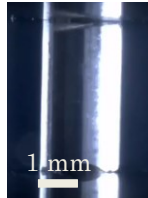


図 1 作製した透明石灰化モデル試験片

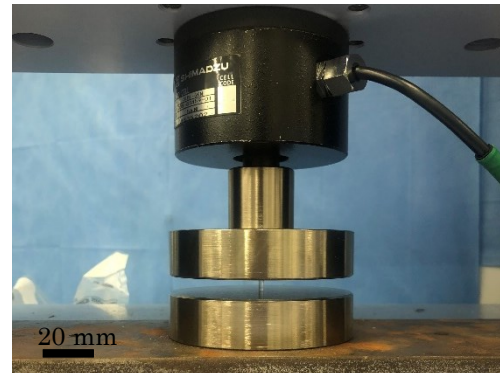


図 2 透明石灰化モデル試験片の圧縮試験系外観

圧縮試験の結果を以下にまとめる。図 3 に示す圧縮試験時の動画から、試験片が圧縮に対して塑性変形をほぼ伴わずに破壊する様子が得られた。また、取得した応力・ひずみ線図 (図 4) から、6 試験片のうち 4 試験片において脆性破壊特性を示した。試験片の圧縮強度は 65.1 ± 8.2 MPa であり、ヒト石灰化の圧縮強度を模擬し、脆性破壊特性を有する石灰化モデルが開発できた。

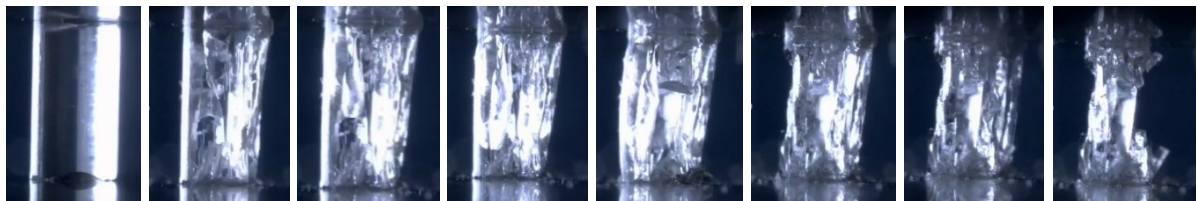


図 3 圧縮試験より取得した 1 秒ごとの透明石灰化モデル試験片の破壊の様子

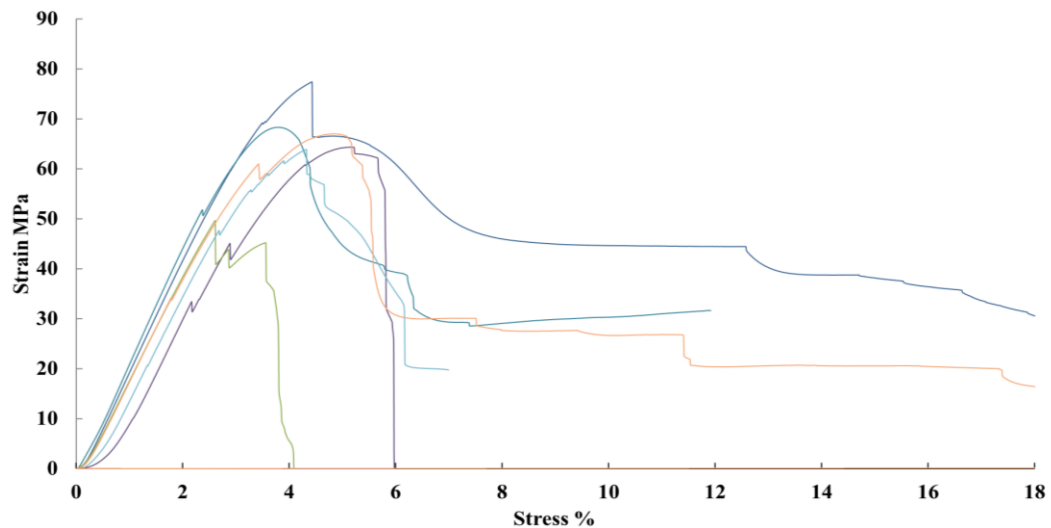


図 4 6 試験片の圧縮試験より得られた応力-ひずみ線図

3. 共同研究者

岩崎 清隆 (理工学術院 創造理工学部 総合機械工学科／先進理工学研究科 生命理工学専攻／
先進理工学研究科 共同先端生命医科学専攻 教授)

4. 研究業績

4.1 学術論文

- (1) K. Takeda, Y. Tsuboko, K. Iwasaki, Latest outcomes of transcatheter left atrial appendage closure devices and direct oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation over the past 5 years: a systematic review and meta-analysis, *Cardiovascular Intervention and Therapeutics*, 2022, <https://doi.org/10.1007/s12928-022-00839-1>
- (2) M. Nakayama, N. Tanaka, T. Uchiyama, T. Ohkawauchi, Y. Tsuboko, K. Iwasaki, Y. Kawase, H. Matsuo, The stability of flow velocity and intracoronary resistance in the intracoronary electrocardiogram-triggered pressure ratio, *Scientific Reports* 2021; 11; 13824, <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93181-0>

4.2 総説・著書

該当なし

4.3 招待講演

- (1) 坪子侑佑、大動脈解離モデルにおける偽腔内の血流と血管壁への負荷、第 86 回日本循環器学会学術集会、2022 年 3 月 12 日、オンライン

4.4 受賞・表彰

- (1) 第 59 回日本人工臓器学会大会 大会賞優秀賞、坪子侑佑、伊佐地康佑、許雪童、岩崎清隆、断層粒子画像流速計測法を用いた大動脈解離モデルにおける解離進展の力学的機序解明に関する基礎検討、第 59 回日本人工臓器学会大会、2021 年 11 月 26 日、千葉

4.5 学会および社会的活動

学会発表

- (1) 矢作和之、坪子侑佑、岩崎清隆、Impella と VA-ECMO 併用時の血行動態、第 86 回日本循環器学会学術集会、JSME-JS2-2、2022 年 3 月 12 日、オンライン
- (2) 四方田直輝、坪子侑佑、伊佐地康佑、岩崎清隆、亜急性期の大動脈解離におけるフラップ可動性が偽腔内の圧力場および流れ場に与える影響、日本機械学会第 32 回バイオフィロンティア講演会、2D26、2022 年 1 月 13 日、オンライン
- (3) 許雪童、坪子侑佑、伊佐地康佑、岩崎清隆、冠動脈石灰化モデルに治療デバイスによって生じるひずみの実験的計測手法確立に向けた脆性を有する透明な石灰化試験片作製、日本機械学会第 32 回バイオフィロンティア講演会、1C25、2022 年 1 月 12 日、オンライン
- (4) 池原大烈、坪子侑佑、小原功、新浪博士、岩崎清隆、冠動脈バイパス術におけるグラフト吻合部と狭窄部の位置関係の粒子画像流速計測法による血行力学的解析、第 59 回日本人工臓器学会大会、S-159、2021 年 11 月 27 日、千葉
- (5) 坪子侑佑、伊佐地康佑、許雪童、四方田直輝、岩崎清隆、断層粒子画像計測法を用いた大動脈解離モデルにおける解離進展の力学的機序解明に関する基礎検討、第 59 回日本人工臓器学会大会、S-5、千葉、2021 年 11 月 25 日
- (6) 伊佐地康佑、坪子侑佑、四方田直輝、岩崎清隆、拍動循環下でフラップが可動する新たな大動脈解離モデルの開発および偽腔内血流との関係の検討、LIFE2020-2021、2021 年 9 月 16 日、

オンライン

- (7) 坪子侑佑、伊佐地康佑、許雪童、岩崎清隆、断層粒子画像計測法による冠動脈血管モデルの三次元ひずみ定量計測法の開発、日本機械学会 2021 年度年次大会、J021-15、2021 年 9 月 6 日、オンライン
- (8) 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冠動脈バイパス術後の左冠動脈前下行枝内流れの評価可能な実験系の構築、第 26 回日本 Advanced Heart & Vascular Surgery/OPCAB 研究会、2021 年 7 月 4 日、オンライン
- (9) 許雪童、坪子侑佑、岩崎清隆、拍動循環装置を用いた経カテーテル弁の弁葉とステントフレーム間の流れの可視化、日本機械学会 第 33 回バイオエンジニアリング講演会、2021 年 6 月 25 日、オンライン

学会委員等および社会的活動

- (1) 生体医工学サマースクール 2022 実行委員長、公益社団法人日本生体医工学会、2022 年 3 月～
- (2) 副企画委員長/副会場委員長、第 49 回日本バイオフィードバック学会学術総会、日本バイオフィードバック学会、2022 年 3 月～
- (3) Young Investigator's Award 選考委員、第 61 回日本生体医工学会大会、公益社団法人日本生体医工学会、2022 年 3 月～
- (4) 事務局長、第 50 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会、人工心臓と補助循環懇話会、2021 年 11 月～
- (5) Young Investigator's Award 選考委員、第 60 回日本生体医工学会大会、公益社団法人日本生体医工学会、2021 年 6 月 16 日
- (6) 幹事、公益社団法人日本生体医工学会、2020 年 6 月～
- (7) 若手研究者活動 WG 委員、公益社団法人日本生体医工学会
- (8) 国際委員会委員（幹事）、公益社団法人日本生体医工学会
- (9) 学会賞・阿部賞選奨委員会委員、公益社団法人日本生体医工学会
- (10) 評議員、一般社団法人日本人工臓器学会
- (11) 医療産業促進委員会委員、一般社団法人日本人工臓器学会
- (12) レギュラトリーサイエンス委員会委員、一般社団法人日本人工臓器学会
- (13) Committee member, TC 150/SC 2/WG 1 (Cardiac valves), International Organization for Standardization (ISO)
- (14) Committee member, TC 150/SC 2/WG 3 (Vascular prostheses), International Organization for Standardization (ISO)
- (15) ISO/TC 150 国内委員会委員、一般社団法人日本医療機器テクノロジー協会 (MT Japan)
- (16) 協力研究員、国立医薬品食品衛生研究所
- (17) アドバイザー、一般財団法人高度技術社会推進協会 (TEPIA)

5. 研究活動の課題と展望

本研究でのポリウレタン樹脂の加熱・冷却処理の検討から、作製した透明試験片に脆性破壊特性を付与することに成功し、石灰化等の病変モデルの力学特性を制御可能であることが示唆された。

このヒト病変モデルの作製法を確立することで冠動脈石灰化病変の三次元ひずみ計測を進め、血管内治療機器の安全性・有効性を力学的観点から定量評価できる非臨床試験系の構築を目指す。