

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

世界の医療機器市場は今後 40 年にわたり拡大すると予測されており、患者の Quality of Life の向上や健康寿命の延伸に寄与する治療機器へのニーズは、今後さらに高まると考えられる。新たな価値を創出する治療機器の研究開発においては、既存の in vitro 試験や健常動物を用いた試験では、リスクおよび効果の適切な評価が困難な場合が多い。そのため、開発中の治療機器の有効性および安全性を評価するには、ヒト病態を模擬した試験システムの構築と活用が重要である。これにより、Proof of Concept の取得を加速するとともに、有効性・安全性評価およびリスク分析・低減を非臨床段階で実施し、科学的根拠に基づいて臨床試験へ移行することが可能となる。さらに、改良型デバイスにおいては、治験を実施せずに有効性および安全性を評価できる可能性もある。

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提供することを目的として、対象医療機器のリスクと効果の評価するヒト病態模擬試験システムの研究開発に取り組んでいる。本研究では、生体のモデリングおよびシミュレーション技術を基盤として、病変の力学的および解剖学的特徴を模した病態モデルを構築し、開発対象となる治療機器の適応部位の特徴を踏まえた拍動循環や病変運動を模した試験システムの開発を行う。さらに、先駆的医療機器の研究開発を加速させる非臨床試験法を開発し、国内外の医療機器企業が活用可能な評価基盤の構築を目指す。

本稿では、重度僧帽弁閉鎖不全症の血行動態を創出する器質性僧帽弁閉鎖不全症モデルの構築と、高い抗感染性が期待される「脱細胞化ウシ腱由来僧帽弁輪形成リング」の開発について報告する。

2. 主な研究成果

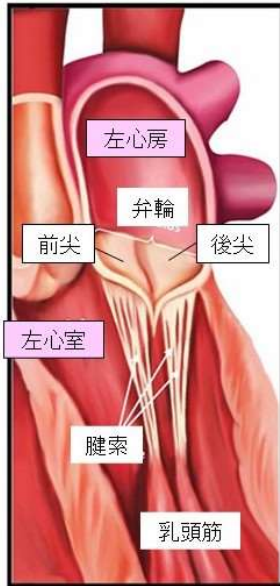
僧帽弁は左心房と左心室の間に位置する逆流防止弁である。僧帽弁閉鎖不全症 (Mitral Regurgitation: MR) は最も頻度の高い弁膜症であり、器質性 MR は弁輪拡大および腱索断裂に伴う弁尖逸脱を主因とする病態である (図 1)。重度 MR (僧帽弁逆流率 $\geq 50\%$) は心不全や肺高血圧の進行、さらには生命予後の悪化を招くため外科的治療の適応となり、第一選択として僧帽弁形成術が広く行われている。僧帽弁形成術においては、弁輪形成リングを用いた拡張弁輪の縫縮が MR 再発予防において重要である。

一方、従来の弁輪形成リングは金属や合成ポリマーで構成されており、感染に伴う弁機能不全 (感染性心内膜炎) や小児症例においては、再感染リスクや成長への非適合性といった課題がある。特に感染性心内膜炎においては、人工材料の使用自体が再感染のリスク因子となるため、生体由来材料を用いた弁輪形成デバイスの開発が求められている。

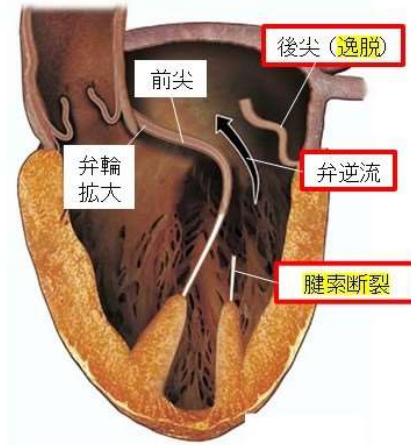
本研究では、重度 MR の血行動態を創出可能な器質性 MR モデルを構築するとともに、本モデルを用いて抗感染性に優れた「脱細胞化ウシ腱由来僧帽弁輪形成リング」の開発を進めている。

① 重度 MR の血行動態を創出する器質性 MR モデルの構築

器質性 MR は、弁輪拡大および腱索断裂に伴う弁尖逸脱により重度の逆流を呈する（図 1）。本研究では、臨床で観察される重度 MR の血行動態を模擬するため、ブタ僧帽弁組織を用いた器質性 MR モデルを構築した。



正常僧帽弁



器質性僧帽弁閉鎖不全症

図 1 正常僧帽弁と器質性僧帽弁閉鎖不全症

左 Shah M, et al. *Front Cardiovasc Med* 2019

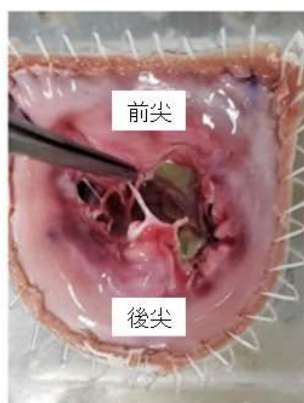
右 McGee EC, et al. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2005

改変して使用

まず、食肉加工場で入手したブタ心臓から僧帽弁組織を摘出し、弁輪部にコラーゲン分解酵素を局所注入した。その後、MR 患者の弁輪形状に基づき設計した弁輪拡張器を用いて弁輪径を約 4 mm 拡大した（図 2）。さらに、後尖中央部に付着する腱索を切断し、弁尖逸脱モデルを作製した。



ブタ僧帽弁組織



器質性僧帽弁閉鎖不全症モデル

図 2 器質性僧帽弁閉鎖不全症モデル

Katayama I, Iwasaki K, et al. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg* 2026

改変して使用

本器質性 MR モデルを、空気圧駆動式左室チャンバ、大動脈弁モデル、動脈コンプライアンスタンク、末梢血管抵抗要素、静脈リザーバ、および左心房チャンバから構成される拍動循環シミュレータに組み込んだ（図 3）。

心拍出量 4.0 L/min、血圧 120/80 mmHg、心拍数 70 bpm の拍動循環条件下で血行動態を評価した結果、僧帽弁逆流率は 52% を示し、重度 MR に相当する血行動態が創出された。

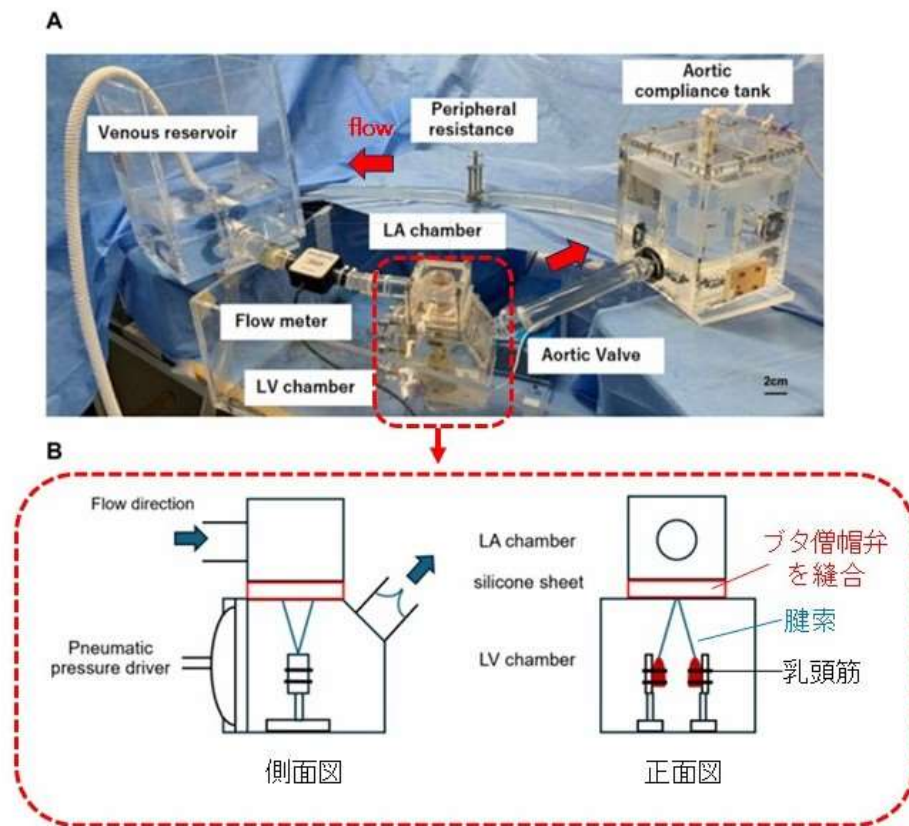


図 3 拍動循環シミュレータ (A) と左心室モデル (B)
(LA; left atrium, LV; left ventricle)

Katayama I, Iwasaki K, et al. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg* 2026
 改変して使用

② 脱細胞化ウシ腱由来組織を用いた僧帽弁輪形成リングの開発と機能評価

脱細胞化組織は、生体組織から細胞成分を除去し、細胞外マトリックス構造を保持した生体材料である。細胞成分の除去により細菌付着やバイオフィーム形成の抑制が期待されるとともに、生体内で自己細胞による再細胞化が生じることが報告されている。本研究では、従来的人工リングに代わる新規デバイスとして、脱細胞化ウシ腱を用いた弁輪形成リングの開発に取り組んでいる(図 4)。本リングは、コラーゲン繊維が長軸方向に配向した構造体を基材とすることで、高い引張強度と柔軟性を両立するとともに、人工材料を用いない構造により感染リスクの低減が期待される点の特徴とする。

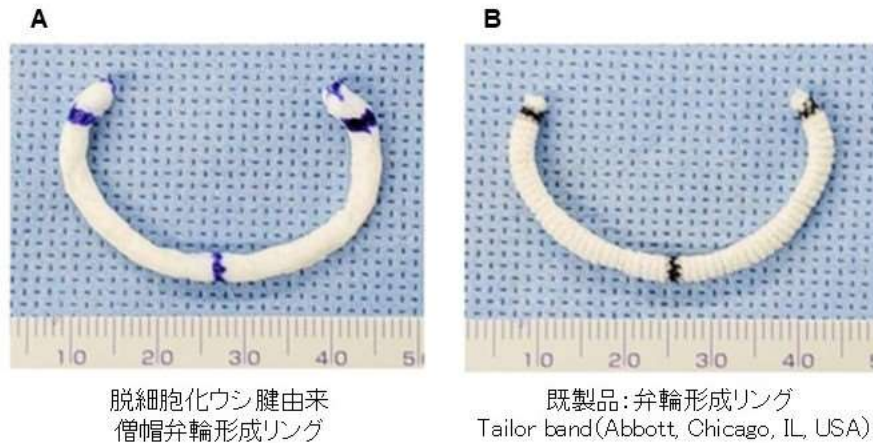


図4 脱細胞化ウシ腱由来僧帽弁輪形成リング (A) と既製品リング (B)
Katayama I, Iwasaki K, et al. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg* 2026
改変して使用

開発したリングを用いて器質性 MR モデルに対する僧帽弁形成術 (リングによる弁輪縫縮および腱索再建) を施行した。既存リング [Physio II (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA)、CG Future (Medtronic, Minneapolis, MN, USA)、Tailor Band (Abbott, Chicago, IL, USA)] と逆流抑制効果を比較した結果、逆流率はいずれも臨床的に軽度に相当する約 15% まで低下し、既存リングとの間に有意差は認められなかった (図 5, 6)。

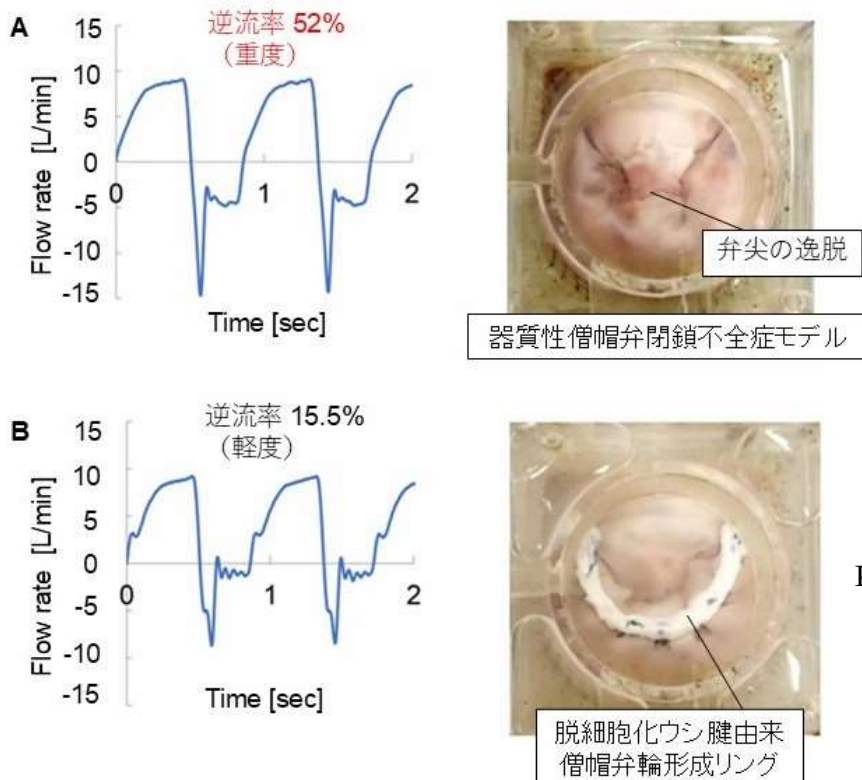


図5 器質性僧帽弁閉鎖不全症モデル (A) と弁輪形成術後 (B) の僧帽弁逆流率の比較

Katayama I, Iwasaki K, et al.
Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg 2026
改変して使用

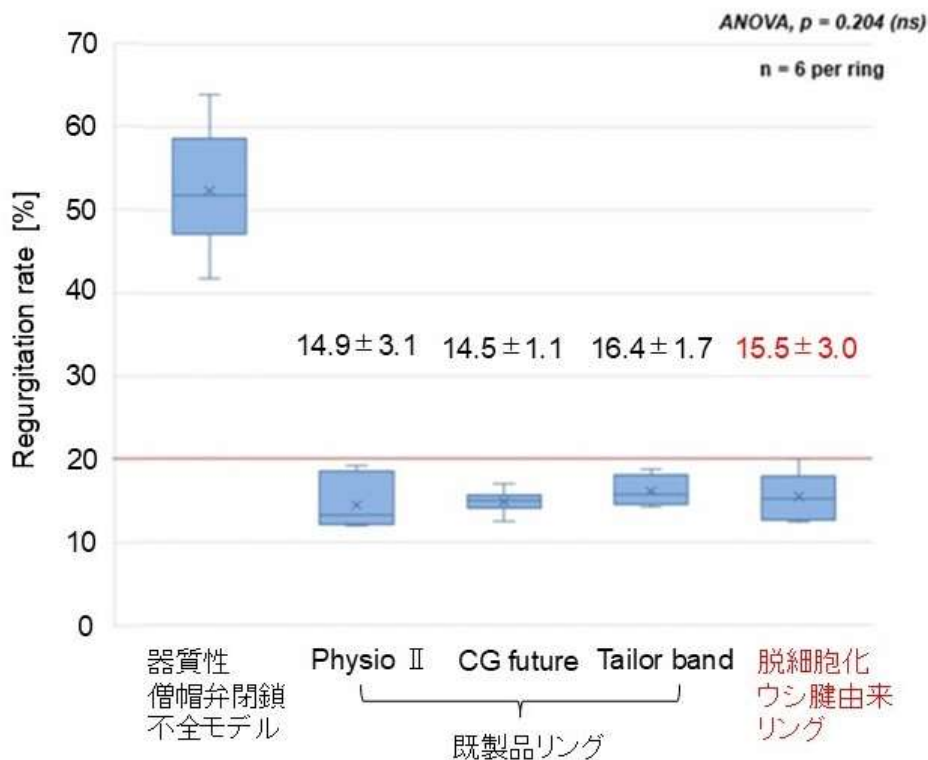


図6 脱細胞化ウシ腱由来僧帽弁輪形成リングと既製品リングの僧帽弁逆流抑制効果
 Katayama I, Iwasaki K, et al. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg* 2026
 改変して使用

また、3次元心エコーにより僧帽弁の有効開放面積を評価したところ、本リングでは $2.3 \pm 0.53 \text{ cm}^2$ であり、機能的僧帽弁狭窄の指標とされる弁口面積 ($1.5\text{--}2.0 \text{ cm}^2$) を上回っていた。これより、弁狭窄を伴うことなく逆流を抑制可能であることが示された。

さらに、開発したリングの機械的特性を評価するため、単軸引張試験および suture traction 試験（縫合糸で固定した状態で引張過重を付加し、縫合部の破断挙動を評価）を実施した。その結果、本リングは 40 N 以上の最大引張荷重に耐え、僧帽弁輪形成術において想定される縫合糸引抜力（約 2-4 N）や生体内での弁輪荷重（一般に 2N 以下）を上回る強度を有することが示された。

また、suture traction 試験においては、既製品リング（Tailor Band）ではポリエステル製カフが縫合糸に先行して破断したのに対し、本リングでは縫合糸が先に破断し、リング本体に破断は認められなかった（図7）。さらに、本リングは荷重-変位関係において高い剛性を示し、牽引下においても変形が最小限に抑制された（図7）。これらの結果は、本リングが suture traction 荷重に対して高い構造安定性および耐変形性を有することを示している。このような力学的特性には、コラーゲン繊維の長軸方向への配向に起因する異方的構造が関係し、縫合部近傍に作用する応力の分散および応力集中の低減に寄与している可能性がある。

以上より、脱細胞化腱由来弁輪形成リングは、従来的人工リングと同等の逆流抑制効果を示すとともに、コラーゲン繊維の配向構造に起因して破断や損傷が生じにくい力学的特性を有することが示唆された。さらに、人工材料を用いない構造により感染リスクの低減が期待されることから、感

染性心内膜炎症例に対する新たな治療選択肢となる可能性がある。

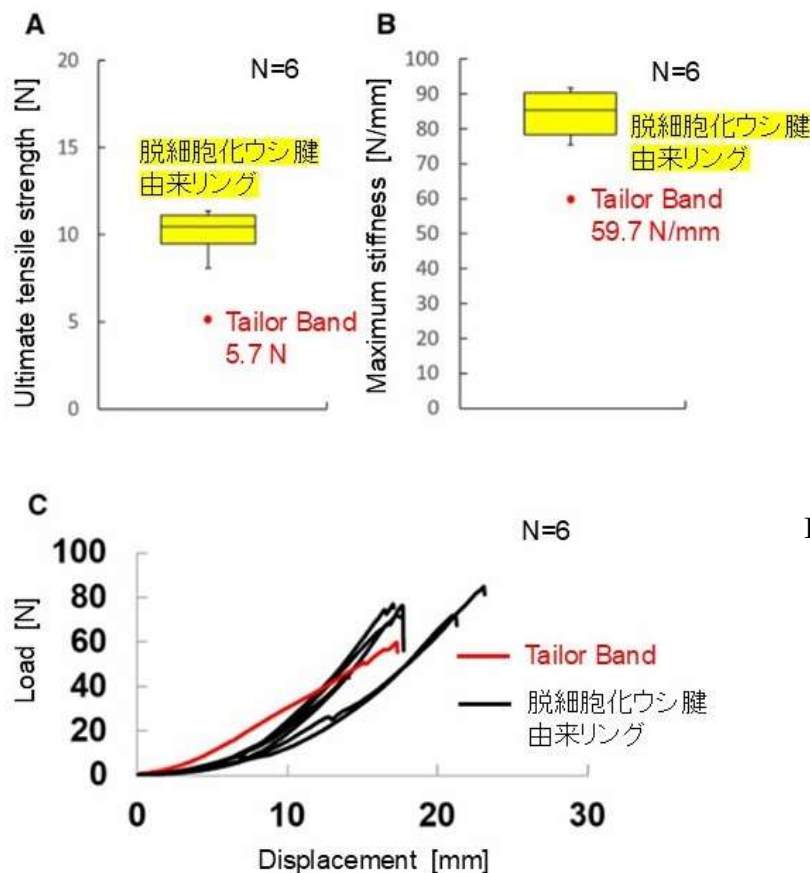


図 7 脱細胞化リングと既製品リングの機械的引張試験結果 (A) 最大引張荷重 (B) 最大剛性 (C) 荷重-変位曲線

Katayama I, Iwasaki K, et al.
Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg 2026
 改変して使用

3. 共同研究者

- 服部 薫 (理工学術院・准教授)
- 高田 淳平 (理工総研・次席研究員)
- 今井 伸哉 (理工学術院・助手)
- 岡崎 賢 (東京女子医科大学・整形外科・教授) (理工学術院・客員教授)
- 伊藤 匡史 (東京女子医科大学・整形外科・助教) (理工総研・客員主任研究員)
- 新浪 博士 (東京女子医科大学・心臓血管外科・教授) (理工学術院・客員教授)
- 挽地 裕 (福岡輝栄会病院・心臓血管センター長) (理工総研・客員上級研究員)
- 小西 明英 (TCN プライム・代表取締役) (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)
- 宿澤 孝太 (東京慈恵会医科大学・血管外科・講師) (理工総研・招聘研究員)
- 田中 穰 (湘南鎌倉総合病院・循環器内科・部長) (理工総研・招聘研究員)
- 山脇 理弘 (済生会横浜市東部病院・循環器内科・部長) (理工総研・招聘研究員)
- 松橋 祐輝 (公益財団法人医療機器センター・主任研究員) (理工総研・招聘研究員)
- 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)
- 中村 厚 (理工総研・主任研究員)

診断評価グループ

- 八木 高伸 (理工総研・客員主任研究員)
宗田 孝之 (理工学術院・教授)
武岡 真司 (先進理工学部・教授)
村垣 善浩 (神戸大学大学院医学研究科・医療創成工学専攻・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)
田村 学 (理工学術院・客員准教授)
白石 泰之 (東北大学・准教授) (理工総研・招聘研究員)
馮 忠剛 (山形大学・理工学研究科・准教授) (理工総研・招聘研究員)
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)
中村 匡徳 (名古屋工業大学・教授) (理工総研・招聘研究員)
山本 匡 (Revo Clinic・顧問) (理工総研・招聘研究員)

4. 研究業績

4.1 学術論文

- (1) Yamashita S, Asayama K, Yakura N, Iwasaki K, Determinants of variability in repeated auscultatory blood pressure measurements, Blood Press Monit. 2026 ;31(3):130-137.
- (2) Katayama I, Imai S, Okamoto Y, Iwasaki K, Effect of a Decellularized Tendon-Based Mitral Annuloplasty Ring on Regurgitation Suppression in Degenerative Mitral Regurgitation Model: An In Vitro Pulsatile Circulation Study, Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg. 2026;41(2):ivag040.
- (3) Hattori K, Nakama N, Takada J, Nagao M, Goto Y, Niinami H, Iwasaki K. In vitro characterization of hemodynamics in bicuspid aortic valves: The impact of valve and ascending aortic morphologies. Magn Reson Med. 2026 Jan;95(1):411-429.
- (4) Suzuki H, Tsuboko Y, Tamura M, Masamune K, Iwasaki K. Synthesis of the clinical utilities and issues of intraoperative imaging devices in clinical reports: a systematic review and thematic synthesis. BMC Med Inform Decis Mak. 2025;25(1):70.

4.2 招待講演

- (1) 岩崎清隆, 再建医療の新潮流: 脱細胞化組織が切り拓く膝靭帯・肩腱板再建治療の未来, 日本スポーツ整形外科学会 2025 イブニングセミナー, 東京, 2025年9月12日
- (2) 第41回日本人工臓器学会教育セミナー「人工臓器」, 2025年8月1日

4.3 受賞・表彰

- (1) 第63回日本人工臓器学会大会 大会賞最優秀賞, 岩崎清隆, 伊藤匡史、今井伸哉、永見らら、内山晃大、中村時男、伊藤淳哉、大田紗英、畑中 淳、岡崎 賢, 膝前十字靭帯再建治療応用に向けた脱細胞化腱の前臨床評価: 生体適合性・力学的安定性・免疫反応の包括的検証, 第63回日本人工臓器学会大会, 浦安, 2025年11月20日

- (2) 大会奨励賞 山村豪士, 寺岡佳一郎, 服部 薫, 岩崎清隆, 冠動脈石灰化を破碎・切開するデバイスによる前処理がステント留置後の耐久性, に及ぼす影響を評価する加速耐久試験システムの研究, 第 35 回フロンティア講演会, 東京, 2025 年 3 月 10 日
- (3) 若手研究者優秀賞 片桐萌音, 服部 薫, 鈴木克佳, 岩崎清隆, 「冠動脈インピーダンスの能動的制御が可能な体循環-冠循環一体型の閉鎖系拍動循環シミュレータの開発」, 第 54 回人工心臓と補助循環懇話会 学術集会, 2026 年 2 月 13 日, 富山
- (4) Gold Award, Kato H, Sakaguchi K, Iwasaki K, Shimizu T, 2025 TERMIS-AP Virtual Student Paper Contest, Online, 6 Dec. 2025
- (5) LIFE2025 第 40 回バリアフリーシステム開発財団奨励賞 許 雪童, 服部 薫, 劉 盛晨, 八木高伸, 岩崎清隆, 非解離性弓部大動脈の三次元形態と血流力学的因子の関係に関する数値流体解析による評価, ライフサポート学会, 神奈川, 2025 年 8 月 29 日
- (6) 学会奨励賞, 今井伸哉, 名切将人, 服部 薫, 宍戸祐希, 久下達志, 岩崎清隆, 動物由来組織の超急性免疫反応を IN VITRO で評価するためのヒト血液を用いた拍動循環回路の開発, 第 48 回 日本バイオレオロジー学会年会, 仙台, 2025 年 6 月 28 日

4.4 学会および社会的活動

- (1) Iwasaki K, Decellularized tendon for anterior cruciate ligament reconstruction: From basic research to clinical translation, 30th Japan Taiwan Orthopaedic Symposium, Karuizawa, May 16. 2025.
- (2) Liu S, Konishi A, Hattori K, Iwasaki M, Xu X, Iwasaki K, Development of a Durability Test System with Calcific Aortic Stenosis Models for Evaluating Balloons in Aortic Valvuloplasty, EMBC 2025, Denmark, Jul 17. 2025
- (3) Itoh M, Ito J, Imai S, Okazaki K, Iwasaki K, Cellularization and Remodeling of Novel Decellularized Bovine Tendon Graft in Ovine ACL Reconstruction Model, ISAKOS 2025, Munich, Germany, Jun 8, 2025
- (4) 岩崎清隆, 伊藤匡史、今井伸哉、永見らら、内山晃大、中村時男、伊藤淳哉、大田紗英、畑中 淳、岡崎 賢, 膝前十字靭帯再建治療応用に向けた脱細胞化腱の前臨床評価：生体適合性・力学的安定性・免疫反応の包括的検証, 第 63 回日本人工臓器学会大会, 浦安, 2025 年 11 月 20 日
- (5) 岩崎清隆, 治療機器の研究開発と実用化研究を加速するヒト病態模擬システム, 第 63 回日本人工臓器学会大会, 浦安, 2025 年 11 月 22 日
- (6) 岩崎清隆, 脱細胞化組織が切り拓く運動器治療の革新—組織再生型靭帯—, 第 63 回日本人工臓器学会大会, 浦安, 2025 年 11 月 21 日
- (7) 岩崎清隆, Well-being for all へ向けて進む 人工臓器の道, 第 63 回日本人工臓器学会大会, 浦安, 2025 年 11 月 22 日
- (8) 岩崎清隆, 血流・血圧を模した in vitro 血栓性試験システムの研究開発と安全性・有効性評価への応用, 第 37 回日本機械学会バイオエンジニアリング講演会, 横浜, 2025 年 5 月 24 日
- (9) 岩崎清隆, クラス IV 治療機器の評価を変革するヒト病態を模した実験系・評価系の開発, 第 72 回日本実験動物学会, 名古屋, 2025 年 5 月 22 日
- (10) 岩崎清隆, 病態模擬循環シミュレータを用いた大動脈弁形成術の医工協働研究, 第 30 回日

本 Advanced Heart & Vascular Surgery / OPCAB 学会, 沖縄, 2025 年 5 月 10 日

- (11) 岩崎清隆, 医工連携でより良い医療を創造, ARIA2025, 福岡, 2025 年 11 月 23 日
- (12) 山村豪士, 寺岡佳一郎, 服部 薫, 岩崎清隆, 冠動脈石灰化を破碎・切開するデバイスによる前処理がステント留置後の耐久性, に及ぼす影響を評価する加速耐久試験システムの研究, 第 35 回フロンティア講演会, 東京, 2026 年 3 月 10 日
- (13) 山本 樹, 八木高伸, 羅 葦如, 岩崎清隆, 実ステントを用いて Two-stent 法で左冠動脈主幹部分岐部モデルに留置されたステント近傍流れ場の数値流体解析による血栓形成要因に関する検討, 第 35 回フロンティア講演会, 東京, 2026 年 3 月 10 日
- (14) 塩崎悠司, 内田佳菜美, 岩崎清隆, 「両心拍動循環シミュレータを用いた左室補助人工心臓植込み術後の右心不全に関する検討」, 第 31 回医療機器社会実装のためのレギュラトリーサイエンス研究会 東京, 2026 年 3 月 7 日
- (15) 今井伸哉, 久下達志, 服部 薫, 岩崎清隆, 「異種由来組織の超急性免疫反応を生体外で評価可能なヒト血液を用いた 拍動循環回路の開発」, 第 31 回医療機器社会実装のためのレギュラトリーサイエンス研究会, 東京, 2026 年 3 月 7 日
- (16) 片桐萌音, 服部 薫, 鈴木克佳, 岩崎清隆, 「冠動脈インピーダンスの能動的制御が可能な体循環-冠循環一体型の閉鎖系拍動循環シミュレータの開発」, 第 54 回人工心臓と補助循環懇話会 学術集会, 富山, 2026 年 2 月 13 日
- (17) 亀田萌絵, 内田佳菜美, 塩崎悠司, 服部 薫, 岩崎清隆, 「能動的な左心房機能を有する両心拍動循環シミュレータの構築および心房収縮が循環に及ぼす影響評価」, 第 54 回人工心臓と補助循環懇話会 学術集会, 富山, 2026 年 2 月 13 日
- (18) 西塚若菜, 服部 薫, 塩崎悠司, 岩崎清隆, 「心室中隔の偏位・運動異常が右心機能に及ぼす影響を評価する両心一体型拍動循環シミュレータの構築」, 第 54 回人工心臓と補助循環懇話会 学術集会, 富山, 2026 年 2 月 13 日
- (19) 内田佳菜美, 塩崎悠司, 服部 薫, 岩崎清隆, 「両心拍動循環シミュレータを用いた LVAD 装着後の右心不全に対する右心機能別 RVAD 補助率最適化に関する検討」, 第 54 回人工心臓と補助循環懇話会 学術集会, 富山, 2026 年 2 月 14 日
- (20) 塩崎悠司, 内田佳菜美, 岩崎清隆, 「両心拍動循環シミュレータを用いた左室補助人工心臓術後の右心不全に関する検討」, 第 54 回人工心臓と補助循環懇話会 学術集会, 富山, 2026 年 2 月 14 日
- (21) 高田淳平, 服部 薫, 岩崎清隆. 三尖弁閉鎖不全症模擬シミュレータを用いた右心室形状が弁逆流血行動態に及ぼす影響の評価. 日本機械学会 第 36 回バイオフィロンティア講演会, 弘前, 2025 年 12 月 6 日
- (22) 山村豪士, 寺岡佳一郎, 服部 薫, 岩崎清隆. 冠動脈石灰化におけるステントの耐久性を評価する加速耐久試験システムの開発. 日本機械学会 第 36 回バイオフィロンティア講演会, 弘前, 2025 年 12 月 6 日
- (23) 塩崎悠司, 内田佳菜美, 岩崎清隆, 両心拍動循環シミュレータを用いた左室補助人工心臓が右心機能に与える影響の評価, ARIA2025, 福岡, 2025 年 11 月 23 日
- (24) 片桐萌音, 服部 薫, 岩崎清隆, 心原性ショック時の冠血流に対するバルサルバ洞の影響: 拍動循環シミュレータを用いた評価, 第 63 回日本人工臓器学会大会, 浦安, 2025 年 11 月 21 日
- (25) 高田淳平, 服部 薫, 岩崎清隆, 三尖弁閉鎖不全症を模擬する拍動循環シミュレータの開発

- と活用, 第 63 回日本人工臓器学会大会, 浦安, 2025 年 11 月 22 日
- (26) 塩崎悠司, 内田佳菜美, 高田淳平, 服部 薫, 齋藤 聡, 新浪博士, 岩崎清隆, 両心拍動循環シミュレータを用いた左室補助人工心臓が右心機能に与える影響の評価, 第 63 回日本人工臓器学会大会, 浦安, 2025 年 11 月 21 日
- (27) 塩崎悠司, 内田佳菜美, 岩崎清隆, 両心拍動循環シミュレータを用いた左室補助人工心臓と右心機能指標に関する検討, 第 33 回日本定常流ポンプ研究会, 浦安, 2025 年 11 月 20 日
- (28) Itoh M, Imai S, Ito J, Kuwashima U, Oda T, Kato Y, Okazaki K, Iwasaki K. A novel ACL Reconstruction Using Tissue-Regenerative Ligament (Decellularized Bovine Tendon), 第 40 回日本整形外科学会基礎学術集会, 青森, 2025 年 10 月
- (29) 許 雪童, 服部 薫, 劉 盛晨, 八木高伸, 岩崎清隆, 非解離性弓部大動脈の三次元形態と血流力学的因子の関係に関する数値流体解析による評価, LIEF2025, 神奈川, 2025 年 8 月 29 日
- (30) 伊藤光平, 今井伸哉, 岩崎清隆, 繰り返し負荷下における脱細胞化および滅菌処理された組織の疲労挙動を評価する試験システムの開発, LIEF2025, 神奈川, 2025 年 8 月 29 日
- (31) 東田将幸, 今井伸哉, 岩崎清隆, 陳旧性肩鎖関節脱臼に対する double tunnel 法と single tunnel 法の烏口鎖骨靭帯再建術の比較: Systematic Review, 第 30 回医療機器社会実装のためのレギュラトリーサイエンス研究会 長野, 2025 年 8 月 23 日
- (32) 山本耀太, 八木高伸, 松居紗代, 宗高優翔, 岩崎清隆, シングルカメラを用いた術中血管表面ひずみ計測法の開発に向けた基礎検討, 第 48 回 日本バイオレオロジー学会年会, 仙台, 2025 年 6 月 29 日
- (33) 今井伸哉, 名切将人, 服部 薫, 宍戸祐希, 久下達志, 岩崎清隆, 動物由来組織の超急性免疫反応を IN VITRO で評価するためのヒト血液を用いた拍動循環回路の開発, 第 48 回日本バイオレオロジー学会年会, 仙台, 2025 年 6 月 28 日

5. 研究活動の課題と展望

ヒト病変・病態を模した試験システムの開発と、それらのシステムを用いた有効性・安全性評価試験から得られた知見に基づき、新治療機器・治療法の研究開発を推進する。