

医工産学連携を通じた血液検査装置の学際的研究開発

2021年度の達成目標と共同研究体制



芝浦工業大学内における学際的共同研究を通じたせん断流れ実験システム開発

目標1

<旧装置再構築>

精密加工技術を応用し高精度動作が可能な単純せん断流れ発生装置を構築する。
N渡邊・花房・シャルー・Masnok・B青木

目標2

<体温再現機能追加による新装置構築>

体内温度環境を模擬可能な断流れ発生装置を構築する。
N渡邊

目標3

<流体実験による装置の妥当性評価>

流体工学を応用し、試作したせん断流れ発生装置の妥当性を評価する(本学)。
N渡邊・A角田

目標4

<ソフト+ハード統合による実験システム開発>

構築したせん断装置を用いた血液損傷評価実験システムを構築する。
N渡邊・Masnok・N花房・Nシャルー・B青木・A角田



目標5

<せん断応力負荷に起因した血液損傷現象を明らかにする>

N渡邊・Masnok・豪州Griffith大学Simmonds博士 & Prince Charles病院研究所 Fraser教授ら



目標6

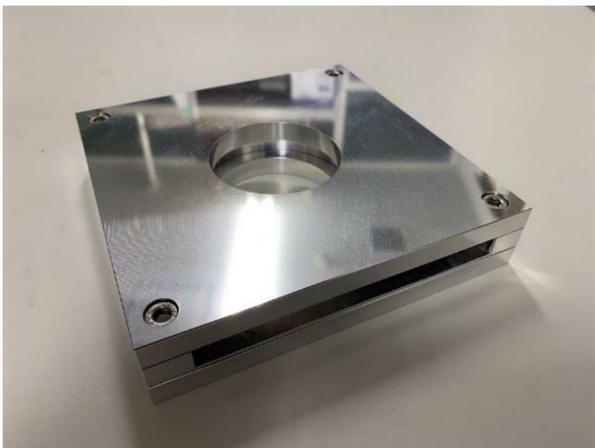
血液ポンプ内部流れ解析情報を取得するため独国Charite病院研究所に協力を要請し、情報を取得する。機械式補助循環内のせん断応力変化を模擬する流れ装置を構築する事に役立つ。
Dr. Kertzscher

目標7

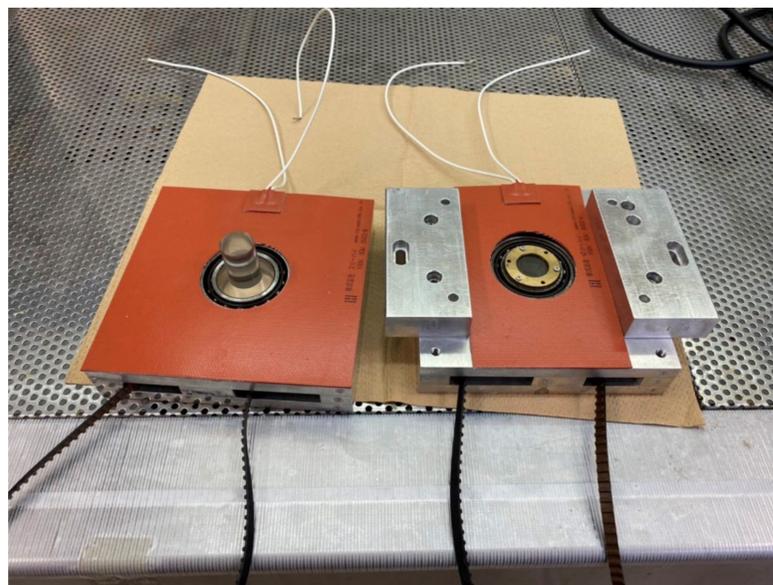
生化学的手法を取り入れて赤血球膜酸化度を評価する手法を確立し、循環血液から得た赤血球の膜酸化度のばらつき分布を明らかにする。
N福井・N渡邊



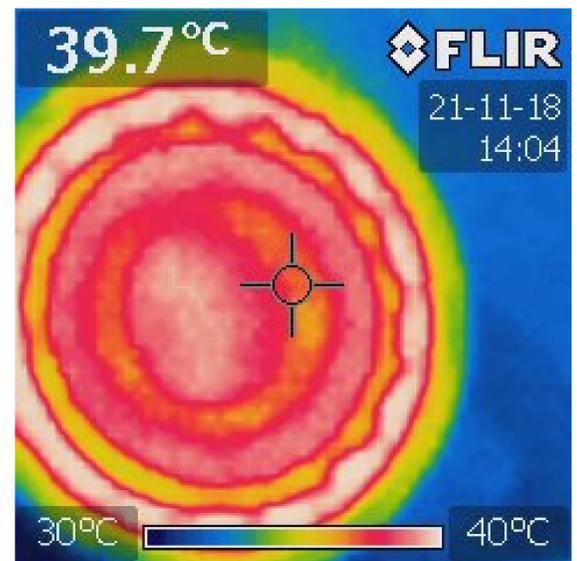
目標達成状況



マシニングセンタで製作したせん断チャンバークーシング (上写真)



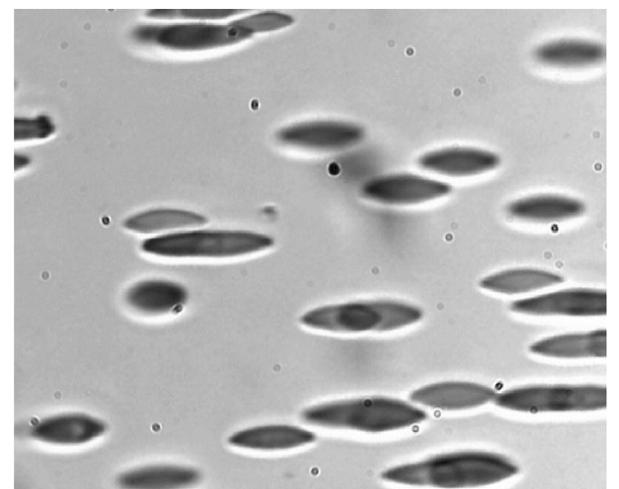
体温環境に温度制御機構を付加しました (上写真)



温度制御機能の正常動作を確認しました (上写真)



往復せん断流れ発生装置の試作が完了 (左写真)



試作したばかりの実験装置を用いて撮影した赤血球 (右図)

医工産学連携を通じた血液検査装置の学際的研究開発

目標達成状況

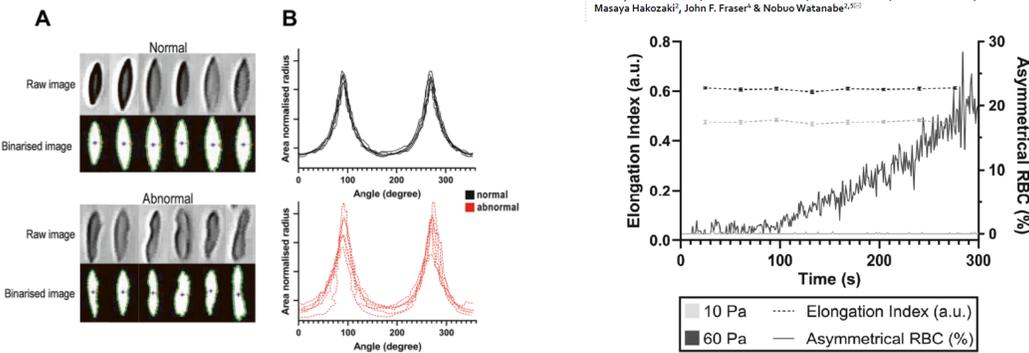
豪州との共同研究成果1

目標4の達成
 <ソフト+ハード統合による実験システム開発>

scientific reports

OPEN Erythrocyte morphological symmetry analysis to detect sublethal trauma in shear flow

Antony P. McNamee^{1,2}, Michael J. Simmonds³, Masataka Inoue⁴, Jarod T. Horobin⁵, Masaya Hakozaki⁶, John F. Fraser⁷ & Nobuo Watanabe^{1,2,6*}



豪州との共同研究成果2

Journal of Biomechanics 130 (2022) 110898

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Biomechanics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jbiomech

Discrete responses of erythrocytes, platelets, and von Willebrand factor to shear

Chris H.H. Chan^{a,b,c,*}, Michael J. Simmonds^d, Katharine H. Fraser^e, I Katrina K. Ki^{b,c}, Tomotaka Murashige^{a,g}, Mary T. Joseph^b, John F. Fi D. Tansley^{a,b}, Nobuo Watanabe^f

^a School of Engineering and Built Environment, Griffith University, Queensland, Australia

^b Critical Care Research Group, The Prince Charles Hospital, Queensland, Australia

^c Faculty of Medicine, University of Queensland, Queensland, Australia

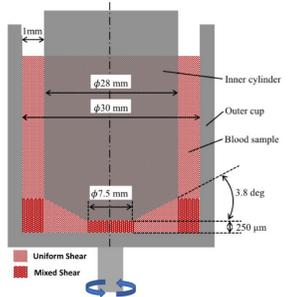
^d Menzies Health Institute Queensland, Griffith University, Queensland, Australia

^e Department of Mechanical Engineering, University of Bath, Bath, United Kingdom

^f Department of Life Sciences, Systems Engineering and Science, Graduate School of Engineering and Science, Shibaura Inst

^g School of Engineering, Tokyo Institute of Technology, Tokyo, Japan

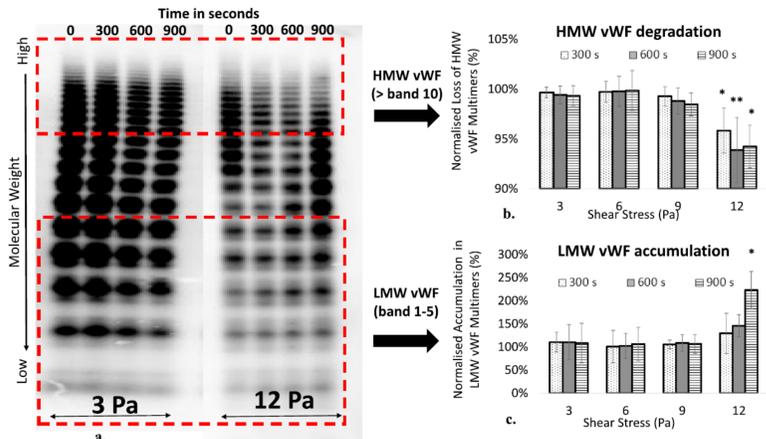
^h School of Medicine, Griffith University, Queensland, Australia



せん断負荷を受けたヒト血液の損傷現象理解
 (溶血・血小板活性・血漿タンパクvWF)
 目標5の達成

C.H.H. Chan et al.

Journal of Biomechanics 130 (2022) 110898

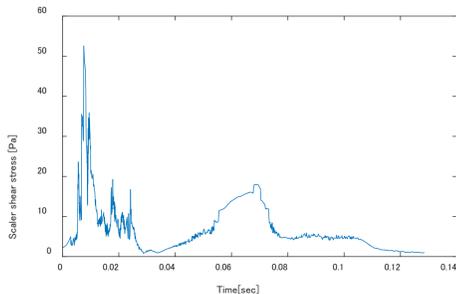


独国Charite病院研究所 (U. Kertzscher博士ら) との共同研究

植込み型補助人工心臓 HeartMate3
 (製造元ABOTT, 販売: NIPRO)



画像: NIPRO社ホームページより引用
https://med.nipro.co.jp/med_eq_category_detail?id=a1U2x00000U4t4EAC



臨床で利用される植込み型補助人工心臓 HeartMate3の内部流れについての数値流体解析結果から導いた流れ上のせん断応力履歴の一例 (独国 Berlin Charite 病院研究所 Ulrich Kertzscher博士研究室よりご提供)

Streamline (流れ線) 上のせん断応力変化情報を提供頂いた (目標6達成に向けデータ取得済)

今後の事業計画

2022年度

<血液ポンプ内の変動せん断応力を再現可能にするプロジェクト>

- ①血液ポンプ内模擬実験装置 (変動せん断応力発生装置) の構築 (N渡邊, N花房, Nシャルー, Masnok氏, A角田, B青木)

<21年度構築した装置を応用した研究プロジェクト>

- ②スライダクランク式往復せん断流れ発生装置を用いた赤血球変形能研究 (健康範囲の同定&赤血球損傷の研究) (Masnok氏, N渡邊)
- ③血液サンプリング用 (5 mL体積型) せん断装置の構築とそれを用いた生化学研究による膜酸化現象とせん断負荷による損傷現象との関係解明 (N渡邊・M1住谷, M1久保田, M2加藤, N福井研究室ポスドク加藤)
- ④血液サンプリング用せん断装置を用いた血漿タンパクvWFの細分化現象解明 (N渡邊, 渡邊研M2加藤, N福井, 福井研ポスドク加藤)
- ⑤血液サンプリング用せん断装置およびスライダクランク式せん断装置を用いた、赤血球変形能低下現象と赤血球破壊 (溶血現象) それぞれの現象解明 (N渡邊, Masnok, D1井上, M2住谷)

2022-2023年

逆回転式/往復せん断装置を用いた医学研究:

【豪州との共同研究】

- ⑥ヒト赤血球変形能の健康範囲の導出
- ⑦損傷赤血球診断方法を応用しせん断に起因した赤血球損傷現象を解明、
- ⑧機械式補助循環装置と血液損傷の関係性検証研究

(In vitro実験および大型動物実験: N学科渡邊研Masnok & D1井上および豪州の2つの医学研究機関: Simmonds博士, MacNamee博士, Fraser教授, N学科福井, 福井研ポスドク加藤, 渡邊研修士学生 M1井島 & M2加藤)

【独国との研究協力】

- ⑨血小板活性や血栓形成に関する共同研究 (N学科渡邊・渡邊研M2板谷 (現在Charite留学中) & M1三浦, 独国Charite病院研究所Kertzscher博士)

【学内研究】

⑩医学研究者との議論を踏まえた実験装置の見直し

- ・精密機械加工: B青木, N花房, Nシャルー, N渡邊、
- ・実験装置制御技術: N花房, Nシャルー, N渡邊、
- ・流体制御技術: A角田, N渡邊
- ・血液損傷に対する生化学研究: N福井, 福井研ポスドク加藤, N渡邊

せん断流れ装置の試作と改良

医学 & 生化学研究

2024年

<さまざまなせん断装置を利用した応用研究>

- ⑪変動せん断応力に対する血液細胞損傷現象の解明 (学内共同研究&国内外の医学研究者と共同研究)、

<ECMO患者や血液ポンプ患者の血液評価研究>

- ⑫血液ポンプや膜型人工肺に起因した血液損傷現象の評価研究 (国内外の医学研究者と共同研究)

<実用化に向けた取り組み>

- ⑬血液検査装置として実用化に向け特許取得
- ⑭血液検査機器の開発に向けたものづくり企業・医療機器企業との連携 (マグネオ技研, 東京チタニウム, アペレ)
- ⑮実用化に向けたデザインレビュー (B青木, A角田, N渡邊, N花房, Nシャルー, N福井)

医学 & 生化学研究

実用化へ

2021年度 学術論文 (4件)

1. N. Watanabe, M. Inoue, M. Honda, K. Masnok, T. Negishi, In vitro comparative study of activated clotting time in fresh human whole blood with various levels of coagulability using two devices, *J Biorheol* 2022 (今年6月号掲載予定).
 →活性化凝固時間 (ACT) 測定法について新デバイスとスタンダードデバイス間で比較検証しました
2. C.H.H. Chan, M.J. Simmonds, K.H. Fraser, K. Igarashi, K.K. Ki, T. Murashige, M.T. Joseph, J.F. Fraser, G.D. Tansley, N. Watanabe, Discrete responses of erythrocytes, platelets, and von Willebrand factor to shear, *Journal of Biomechanics* (2021), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2021.110898> (2021年12月採択)
 →ヒト血液を用いたせん断負荷実験を行い、血漿タンパクvWF、血小板活性、溶血発現量を同時に調査検証した結果を報告しました
3. N. Watanabe, N. Kawada, Preliminary study of the effect of hemolysis on platelet aggregation through microscopic observation under physiological shear flow, *J Biorheol* (2021) 35(2):62-67. <https://doi.org/10.17106/jbr.35.62> (2021年12月採択)
 →ECMOや血液ポンプ等の機械式血液循環装置による溶血が血小板凝集を促進させる可能性を示唆するデータを得ました
4. MacNamee A., Simmonds M., Inoue M., Horobin J., Hakozaki M., Fraser J., Watanabe N., Erythrocyte morphological symmetry analysis to detect sublethal trauma in shear flow. *Sci Rep* 11, 23566 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02936-2> (2021年11月採択)
 →ダメージを受けた赤血球を画像解析手法で同定する方法を提案しその妥当性を示す事ができた。