

人工臓器の現在と未来 2023

小冊子版

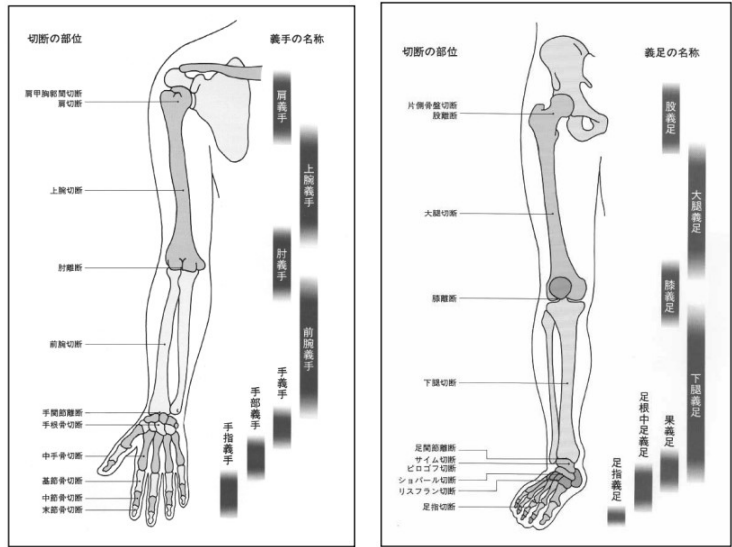
三重大学大学院工学研究科

宮本 啓一 編

人工義肢

- 人工義肢とは
 - ・四肢の代替物
 - ・見た目、機能として受け入れられる

- 人工義肢の歴史
 - ・古代エジプトでの義足
 - ・古代ローマでの義足



義手・義足の種類

- 筋電義手
 - ・脳からの指令で動く



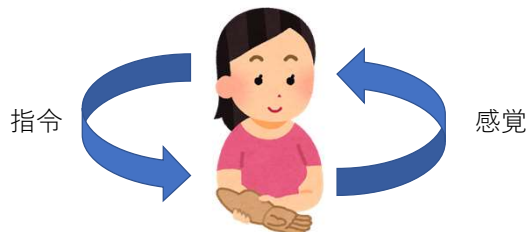
- スポーツ義足
 - ・特定のスポーツを行うのに特化した形状



- リアルコスメチック義足
 - ・本物そっくりの見た目を再現

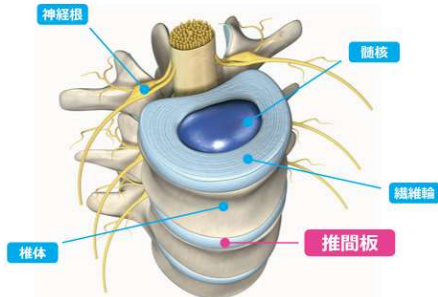


- 今後の人工義肢
 - ・機能性・軽量化が進む
 - ・脳→義肢、義肢→脳への情報も伝わる義肢の開発



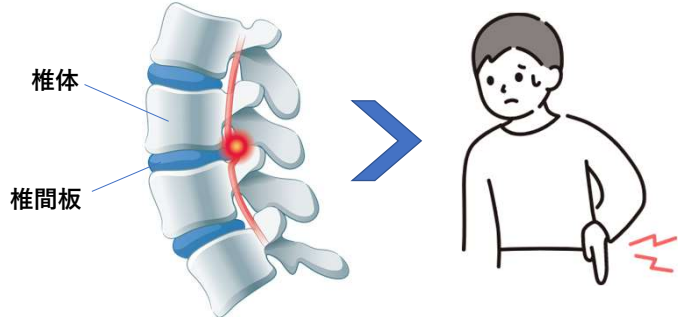
人工椎間板

構造と役割



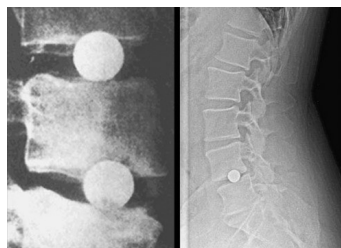
- 上下の背骨の接着
- 力の吸収・分散

主な病気



- ◆ 椎間板ヘルニア
…突出した髄核が脊髄の神経を圧迫
- ◆ 骨棘
…力を補おうと骨が異常に成長する
- ◆ 脊柱管狭窄症
…靭帯の肥大化により脊柱管が狭くなる
- ◆ すべり症
…背骨がずれる

人工椎間板



約50年



- 1950年代 Harrington が脊柱変形に対する矯正固定術を実施。(米国)
- 1966年 頸椎人工椎間板の最初の臨床報告。失敗(スウェーデン)
- 2017年12月 頸椎人工椎間板置換術が医療保険認可をうけ、臨床開始。(日本)

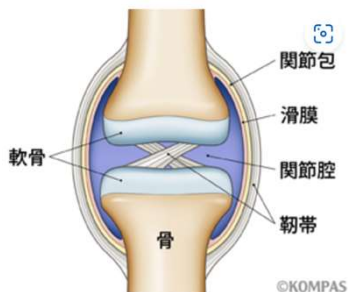
メリット

- 脊椎固定術よりも動きやすく、スポーツなどの運動が脊椎固定術よりも容易にできる。
- 脊椎固定術よりも再発率が低い。

デメリット

- コストが高い
- 感染のリスクが高い

人工関節



靭帯・・・骨と骨をつなぐ

関節包の内側に軟骨と滑膜がある

関節腔の中に滑液が分泌されている

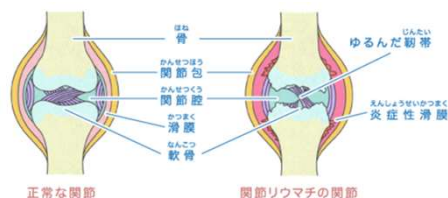
主な病気

変形性関節症

脱臼

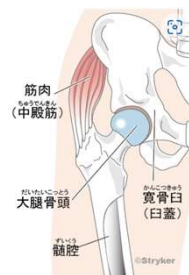
関節リウマチ

関節が炎症を起こし、軟骨や骨が壊れ、関節が変形してしまう病気



人工股関節

大腿骨の上端の骨頭が、寛骨臼＝臼蓋（骨盤のくぼみ）にはまり込むような形になっている



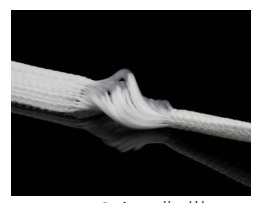
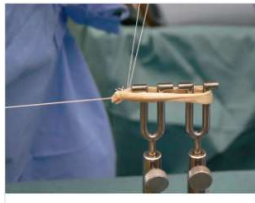
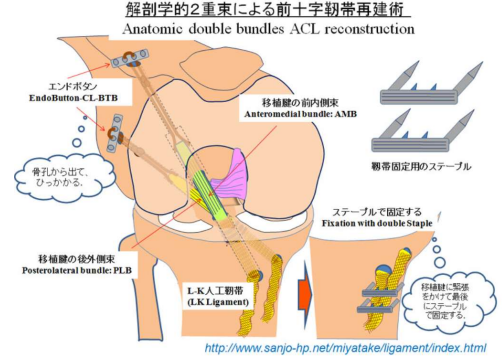
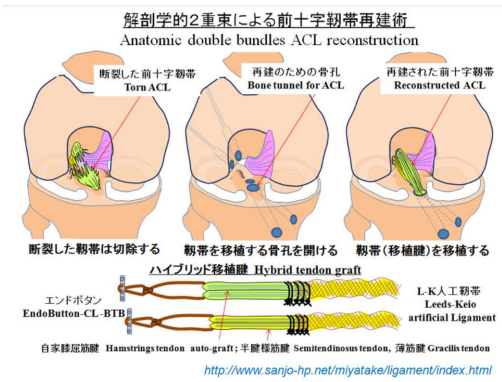
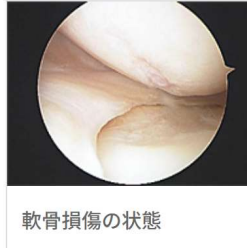
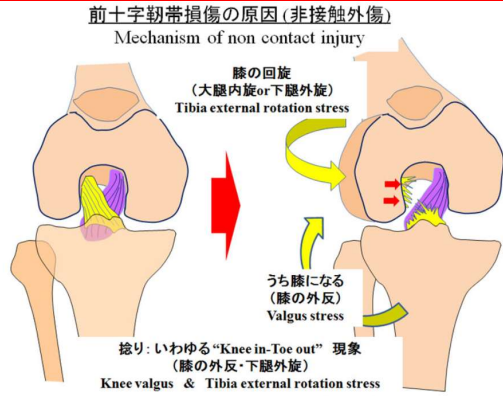
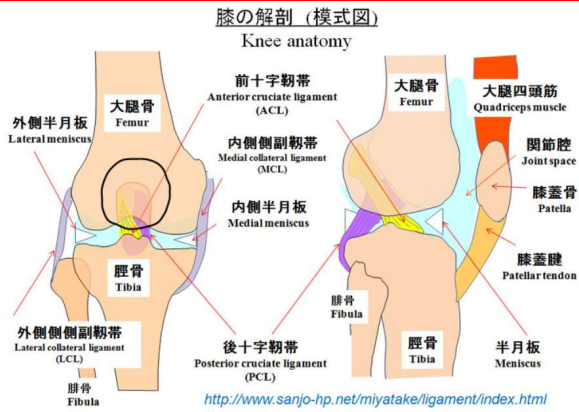
主な材料・・・金属やセラミックス

- カップ・・・チタン合金
- ライナー・・・ポリエチレン
(超高分子量ポリエチレン)
- 骨頭ボール・・・アルミナ又は
ジルコニアセラミックス
- ステム・・・チタン合金



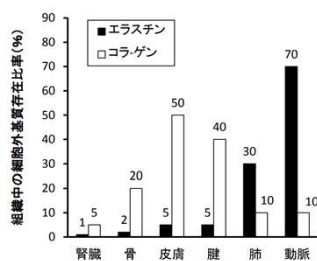
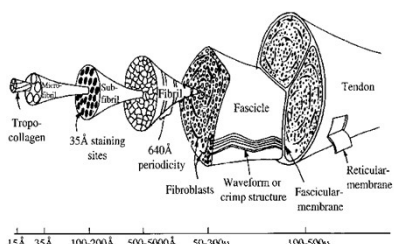
<https://www.easthokkaidohospital.com/professional/index3.html>

人工靭帯



人工腱

腱について



生体組織中におけるコラーゲン(膠原線維の主成分)およびエラスチン(弾性線維の主成分)の存在比率

グラフ中の数字は組織の水分を除いた乾燥重量当たりの重量比率(%)を示している。

腱の傷病

腱断裂

- ・開放性断裂…刃物などによる創傷
- ・皮下断裂……スポーツや事故による過剰な負荷

合併症

- ・変形性関節症など

→ 血管が少ないため自己治癒しにくい

主な治療法

- ・腱断裂 保存療法…ギプスの固定期間が長い
手術 …合併症のリスクがある
- ・合併症 手術後の化膿、癒着
癒痕形成、神経損傷

コラーゲン繊維束の再生が課題点 トロポコラーゲン分子内



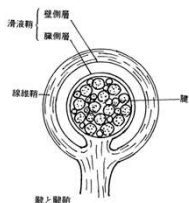
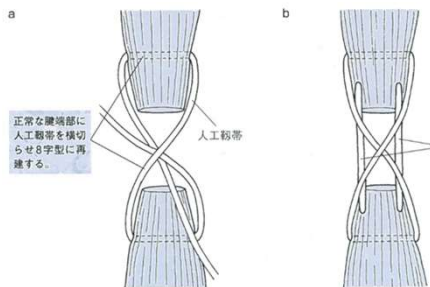
人工腱について

①材料

ポリエチレン製の人工靭帯やPET繊維をシリコンで封入したもの

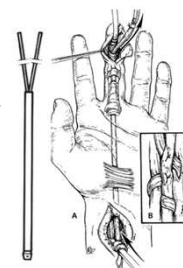


②手術法



③実用性と課題点

- ・指を曲げた際に管腔がつぶれ、癒着を起こしてしまう。
- ・激しい運動による破損リスク
- ・耐用年数が限られている。
- ・取り外しや再調整の際には手術が必要になる

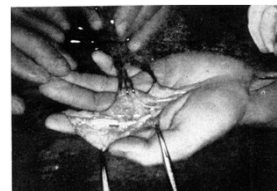


手指の腱に特化した製品 Hunter Tendon

人工物

…生体にとってあくまでも異物
癒痕組織の形成や炎症が起こる
→運動機能を阻害

課題が多く残されているのが現状であるが、従来の方法とは一線を画した方法である。
人工腱の発達・改良に期待したい

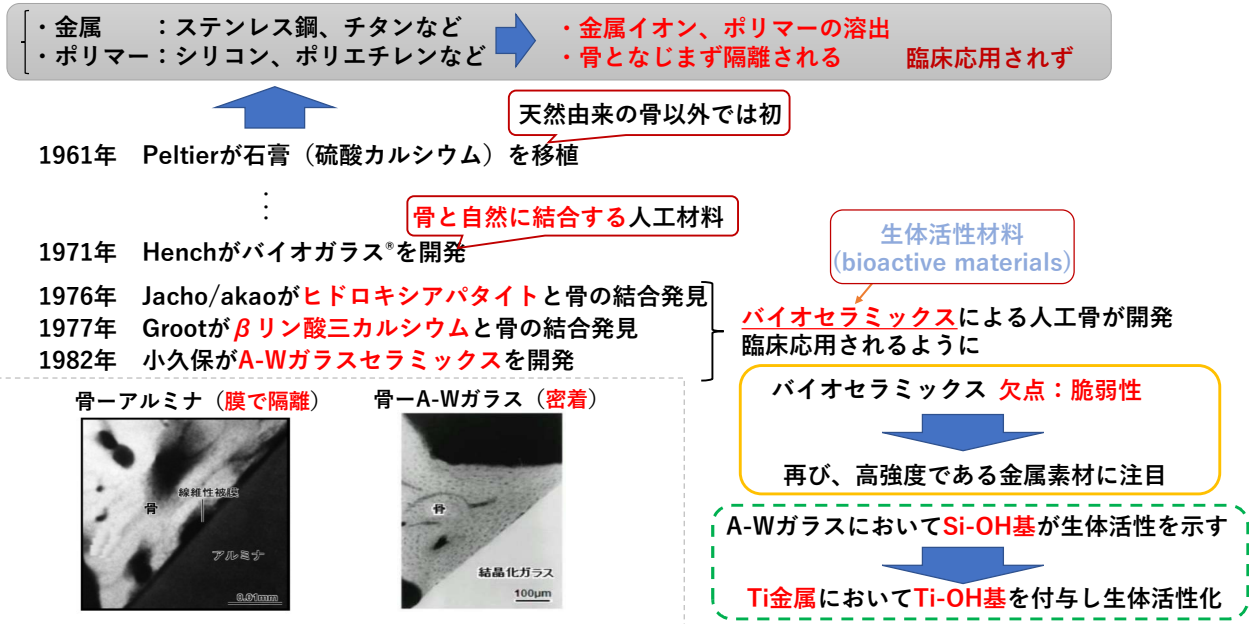


実際の手術の様子

人工骨

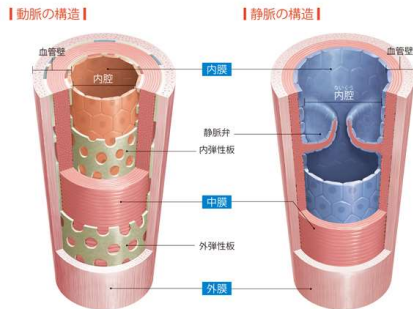
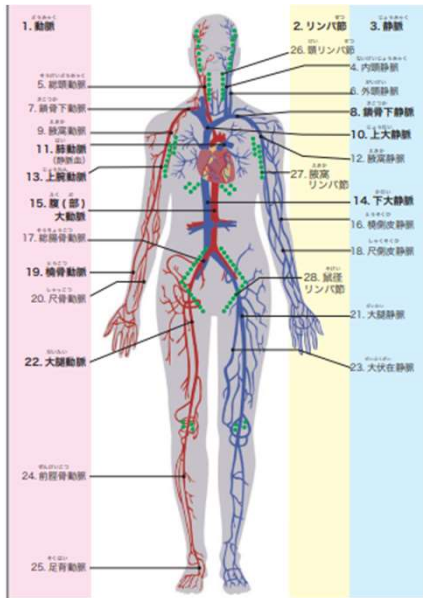


人工骨の歴史



人工血管

全身の血管

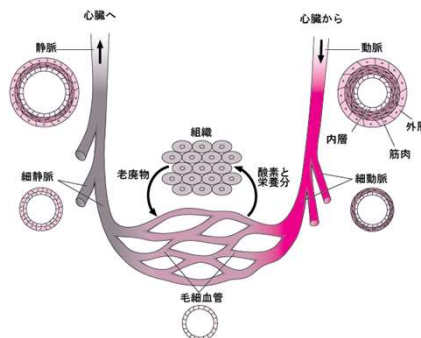


血管の種類

動脈 静脈 毛細血管

血管の構造

種類や太さによって異なる。



血管の機能

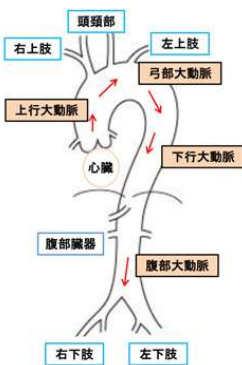
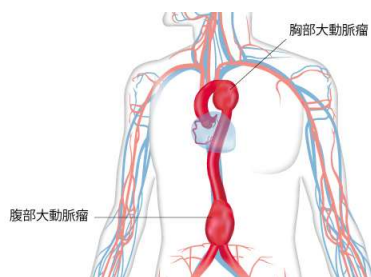
心臓から出た酸素と栄養分を含んだ血液を組織へと運び、組織内の老廃物を回収する。

血液の通り流れ

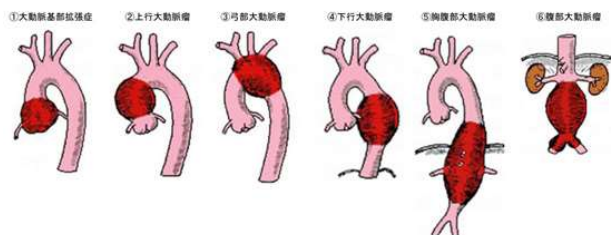
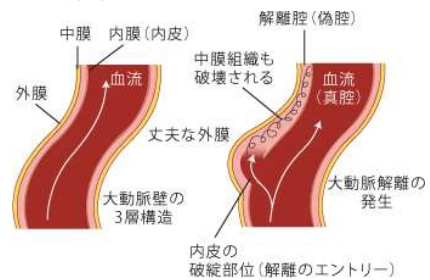
心臓→動脈→より細い動脈→細動脈→毛細血管→細静脈→静脈→心臓

主な病気

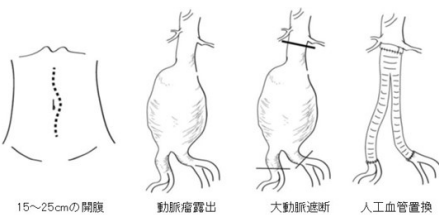
・大動脈瘤



・大動脈解離

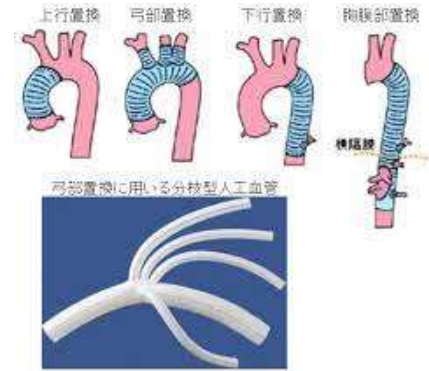


人工血管を用いた治療



ポリエステル製人工血管 (ダクロン製人工血管)

大口径人工血管で主流である。中口径人工血管でも使用される。
開存性、耐圧性、止血性に優れており、胸腹部用、腹部大動脈瘤用
など様々な人工血管が市販されている。

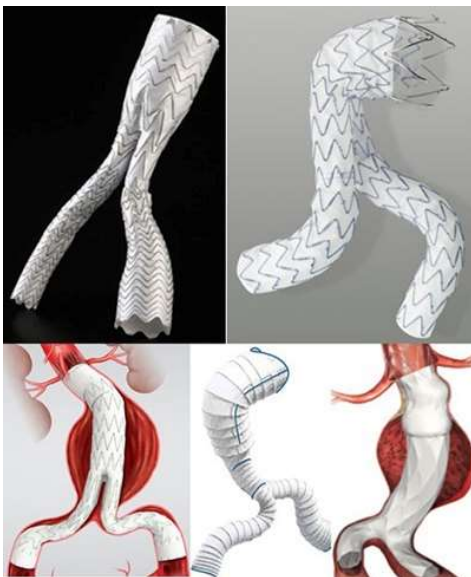


テフロン製人工血管

中口径人工血管で使用される。
下肢・頸部などの動脈再建などで使用される。

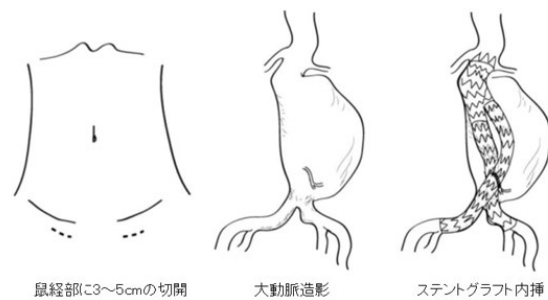


ステントグラフト

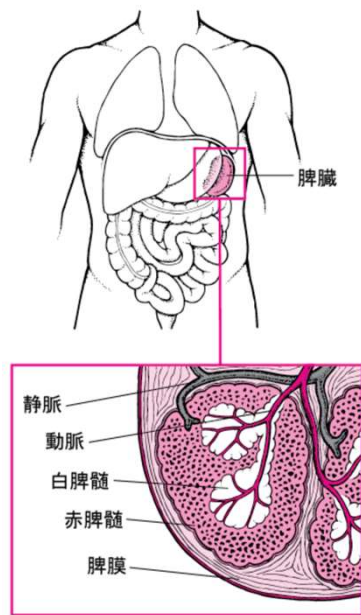


ステントといわれるバネ状の金属を取り付けた人工血管。
2006年に薬事承認

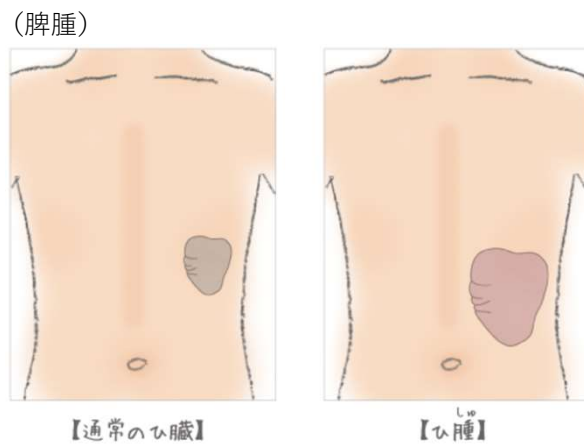
ステントグラフト内挿術



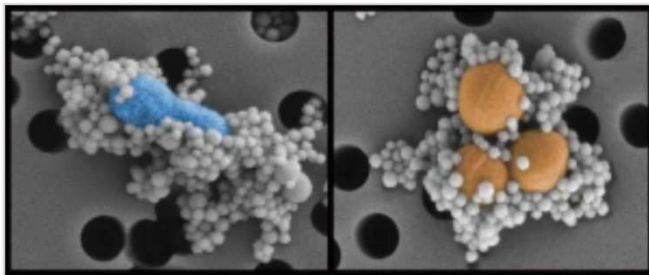
人工脾臓



- (無脾症)
①脾臓の先天性欠損
②脾臓の外科的切除
③脾臓の機能的欠損

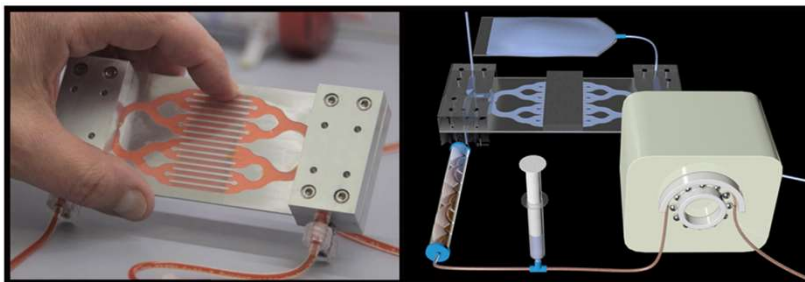


人工脾臓の試み



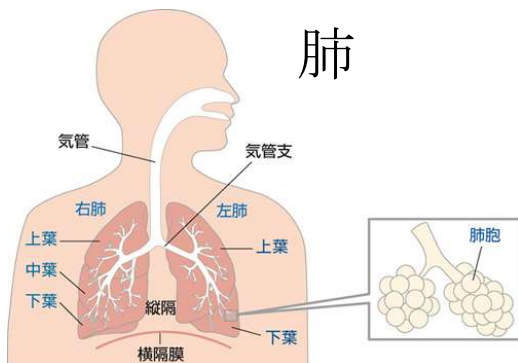
←大腸菌(左)と黄色ブドウ球菌(右)に結合して
血液中から除去する磁気ナノビーズ

バイオ脾臓



ラットの血液から細菌を
90%以上の除去に成功
↓
ブタでの実験に移行

人工肺



肺

<構造>

- ・ 右と左に分かれている
- ・ 胸腔の大部分を占め、横隔膜の上にある
- ・ 気管→気管支→細気管支→肺胞道→肺胞囊

<機能>

- ・ 酸素を体内に取り込み、二酸化炭素を空气中に排出する「呼吸」を行う
- ・ 肺胞内腔⇔毛細血管間でガス交換(拡散の原理)
- ・ 酸素を取り込んだ血液→心臓を通り全身へ

<主な病気>

- ・ 気管・気管支の病気：慢性気管支炎、気管支拡張症、気管支喘息
- ・ 肺の病気：肺炎、肺気腫、間質性肺炎 など
- ・ 胸膜の病気：胸膜炎、気胸

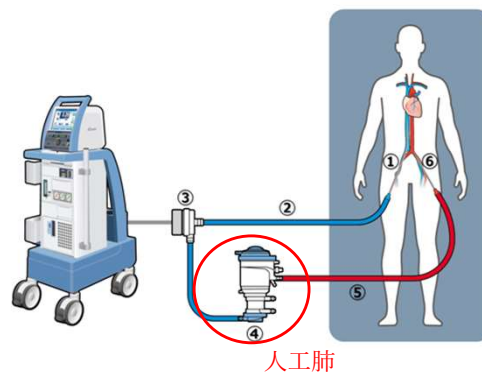
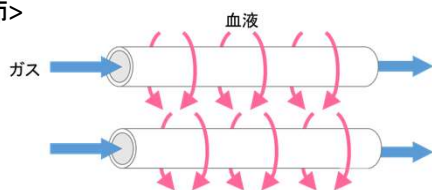
人工肺

ECMO(extracorporeal membrane oxygenation)体外式膜型人工肺

- ・ V-V ECMO…肺の機能である呼吸補助が目的。
- ・ V-A ECMO…心臓の機能である循環補助が目的。

①②脱血経路→③遠心ポンプ→④ガス交換→⑤⑥送血経路

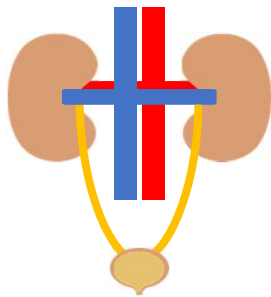
<人工肺>



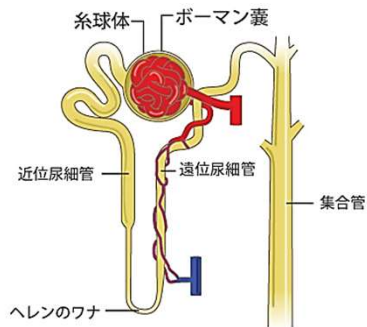
- ・ 中空糸を束ねた中空糸膜からできている。(中空糸膜の素材：ポリプロピレン、ポリメチルペンテン、シリコーンゴム)
- ・ 中空糸の内側をガスが流れ、外側を血液が流れる。
- ・ 中空糸には目に見えない小さい穴がたくさん開いており、その孔を通して拡散によってガス交換が行われる。

人工腎臓

腎臓の構造



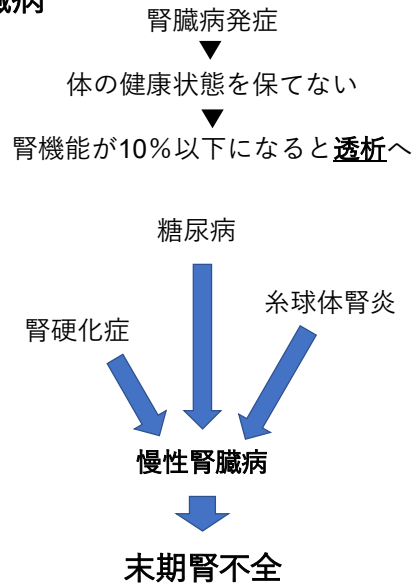
ネフロン（腎単位）の構造



機能

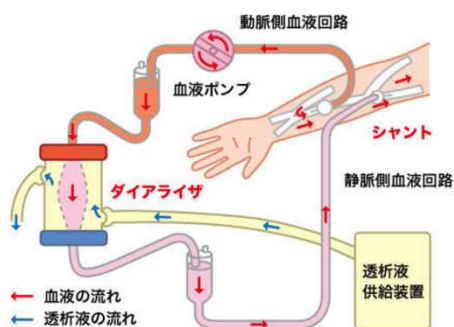
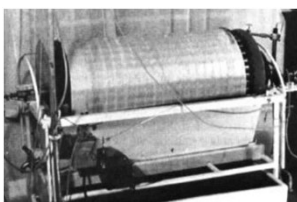
- ▶老廃物の除去 ▶血圧調節 ▶造血作用
- ▶体液量・イオンバランス調節 ▶骨の発育

腎臓病

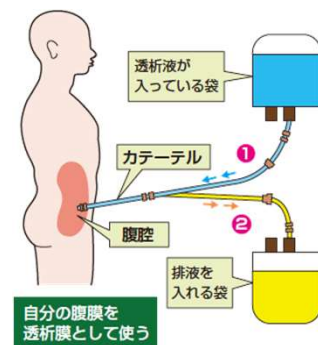


人工腎臓

血液透析



腹膜透析



問題点

血液透析

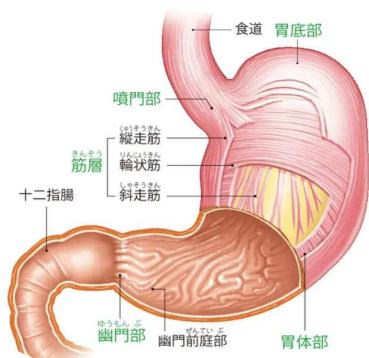
頻繁な通院・長い拘束時間
残存腎機能の低下が早い

腹膜透析

血液透析に比べ効率が劣る
タンパク質の漏出
腹膜の劣化

胃の構成と役割

袋状の臓器 成人で長さ約25cm
容積 空腹時：50mL→食後1.5L



<https://dictionary.goo.ne.jp/word/medical>
「胃の構造とはたらき」

貯める・・・食べたものを一時的に蓄える

混ぜる・・・胃液で消化吸収しやすくする

送る・・・蠕動運動で少しずつ十二指腸へ

胃液を分泌する胃腺

- ・壁細胞（胃酸）
- ・主細胞（ペプシン）
- ・副細胞（粘液）

胃の消化プロセス

物理的側面

化学的側面

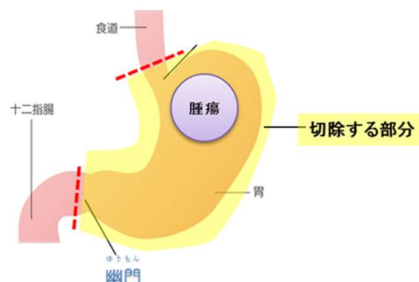
病気と治療

胃がん・・・主にピロリ菌感染が原因で胃内部にできる。初期には自覚症状なし。

治療

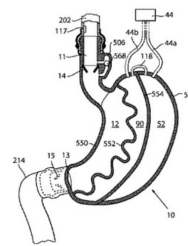
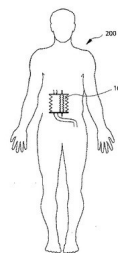
早期なら、内視鏡で病変部だけを除去。

内視鏡だけでは除去しきれなかったり、リンパ節などへの転移の可能性がある場合は**胃の大部分or全部を摘出する。**

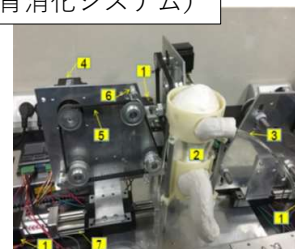
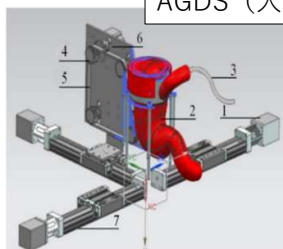


https://www.ncc.go.jp/jp/nccce/clinic/gastric_surgery/050/030/index.html

人工胃



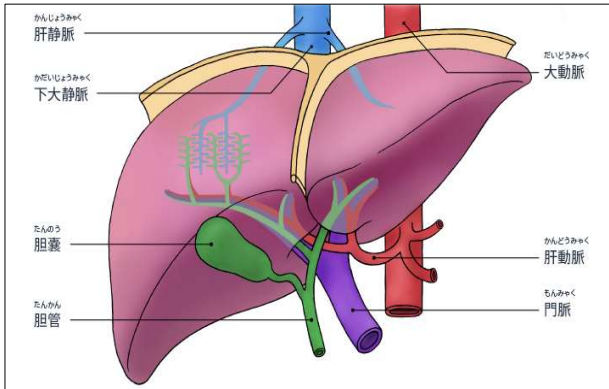
AGDS（人工胃消化システム）



人工肝臓

肝臓の構造と機能

- ◆ 腹部に存在する最も大きい内臓
- ◆ 肝小葉(450~500万個)の集合体
- ◆ 肝細胞による高い再生力をもつ
- ◆ 主な機能としては、代謝機能・解毒能・胆汁の合成などがある(判明しているだけで500種類以上の機能があるとされている)



病気と人工臓器

- ◆ 肝疾患の患者数▶約60万人
- ◆ 主な疾患▶慢性肝炎、肝硬変、原発性肝がん
- ◆ 主な治療法▶薬物療法、化学療法、損傷部位の切除、肝移植

問題点

移植の場合、申請から移植までの期間が長い！！
(平均1年4ヶ月かかるため死亡するケースも少なくない)

- ・ 複雑な機能をもつ
- ・ 肝細胞の培養が難しい

再生までの間、繋ぎとめる
体外設置型人工臓器

背景 人工肝臓の歴史と今後について

1914年 コロジオン膜製(Abelら)

人工腎臓へ発展

1956年 人工腎臓を代替物として透析

1960年代 異種動物肝臓の移植

衰退

1980年初期 活性炭を利用した補助肝

1980年代 中空糸膜を使用した人工肝臓

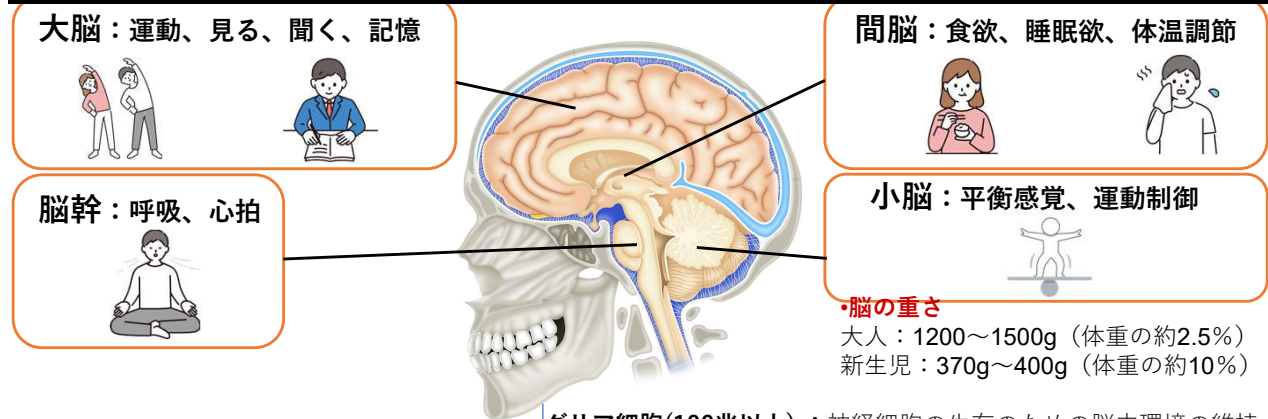
↳ 血漿交換(PE)、血液透析(CHDF)

2000年代 細胞(ブタ)を組み合わせたバイオ(ハイブリッド型)人工肝臓

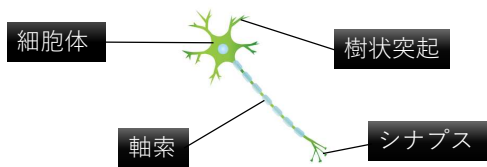
今後の人工肝臓 ヒト細胞を組み合わせたバイオ(ハイブリッド型)人工肝臓

↳ iPS細胞→肝細胞→→→長期的な肝機能の代替へ

人工脳



神経細胞1000億以上：約100mVの電位（神経細胞の発火）によって情報伝達



グリア細胞(100兆以上)：神経細胞の生存のための脳内環境の維持



人工脳オルガノイド：試験管内などの生体外で3次元的につくられたミニ脳



体を構成するほとんどすべての細胞に分化できる幹細胞から作製



「PONG」：テニスゲーム

脳オルガノイドはわずか5分でゲームのルールを理解し、ゲームが上達していることが明らかに！

病理解明に寄与

自閉症

統合失調症

認知症

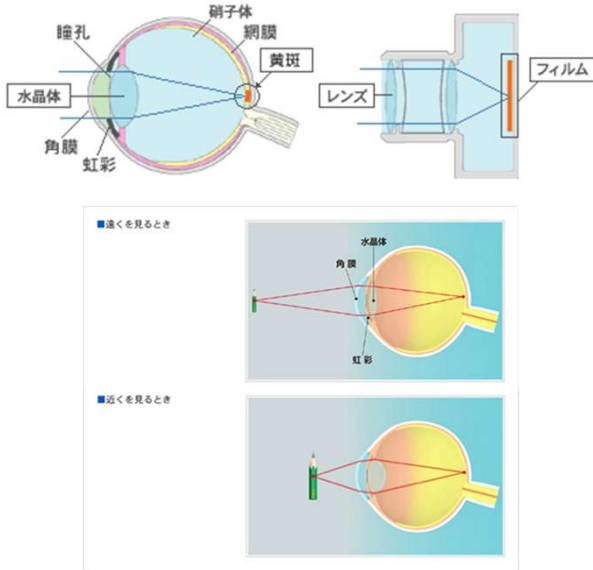
オルガノイド知能(OI)

人工知能(AI)に対抗しようとされ
 新しい情報を取り込む能力に長けている

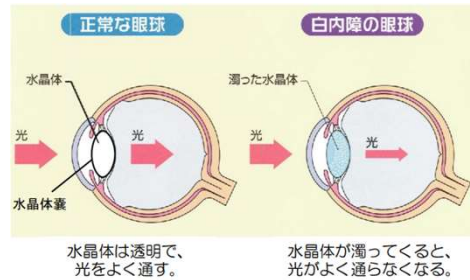
将来的には・・・人工脳オルガノイドの培養によって欠損した部分を修復したり、脳機能の理解が進み疾患治療のための新薬発明を行える可能性がある。また、AIを凌駕し、コンピューターより少ないエネルギー消費で、より効率的に大量のデータを記憶、処理できるようになるかもしれない。

眼内レンズ

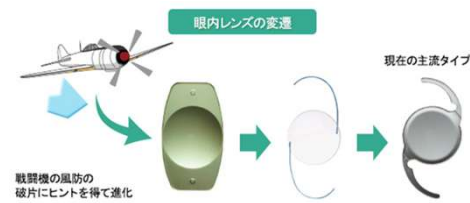
眼の構造と水晶体の働き



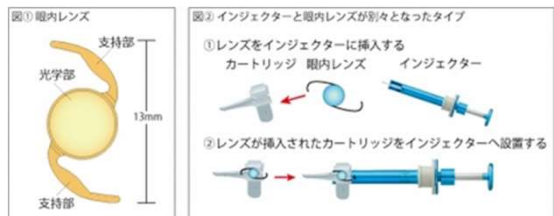
白内障



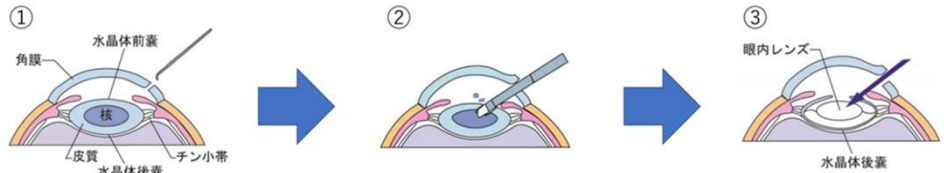
眼内レンズの歴史



眼内レンズ



白内障手術

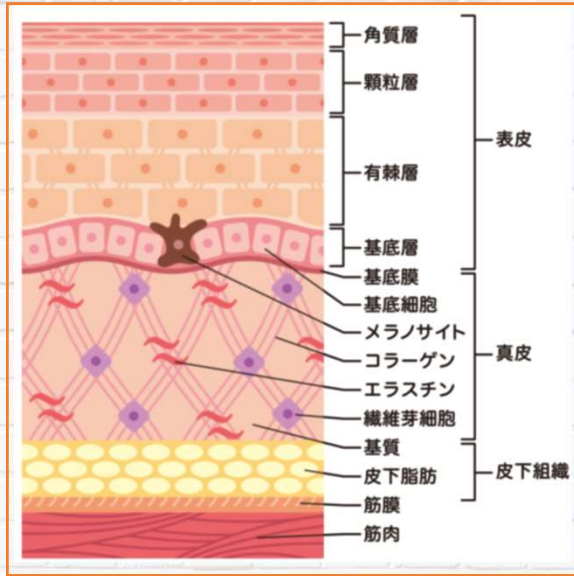


様々な種類の眼内レンズ



人工皮膚

皮膚の構造



皮膚の病気

- ・熱傷・巨大色素性母斑・癩痕

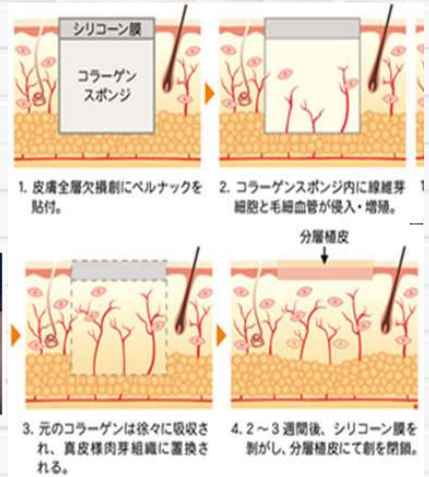
人工皮膚を用いた治療法



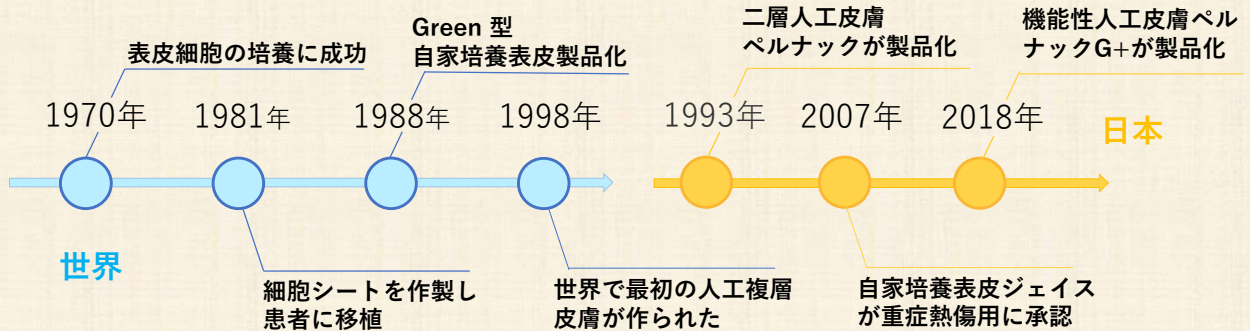
ペルナック



ペルナックG+



人工皮膚の歴史



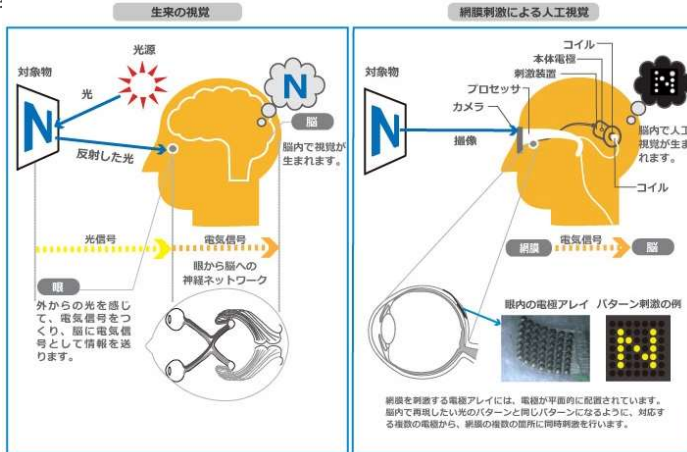
人工皮膚の未来



人工視覚

視覚の仕組み

光→涙液層→角膜→房水→虹彩の間（瞳孔）
 →水晶体→硝子体→網膜→視神経→双極細胞
 →神経節細胞→外側膝状体→側頭葉→頭頂葉
 →後百葉



人工視覚

視覚に関する神経組織を電気刺激し、疾患などの影響が少ない、**残りの機能する神経ネットワークを生かして、視覚情報の電気信号が脳に伝達されるように補助する。**

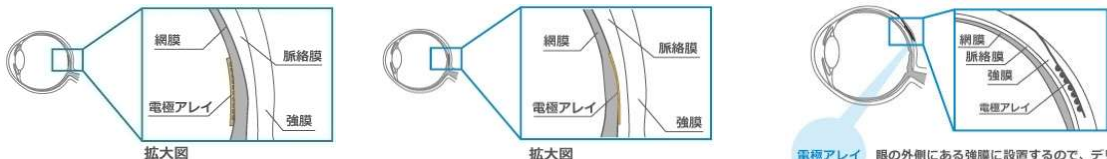
現在開発が行われている人工視覚によって回復される視覚は生来の視覚とはかなり**異なった物**となる。

生来の視覚であれば**正確な細かい輪郭を持った画像**を生むことが可能だが、

人工視覚で得られる画像は**単純な電光掲示板で表現されるようなシンプルで粗い輪郭の画像**のような物となる。

人工網膜技術

網膜刺激型：1.網膜上刺激型 2.網膜下刺激型 3.脈絡膜上経網膜刺激型（STS方式）



網膜上から網膜を電極で刺激する。眼球の内側に多電極アレイが網膜表面上に設置される。

眼球の外側、網膜の下側に電極アレイが設置される。本来の視細胞と同様の機能を持つチップを開発し、視細胞と同様の位置に置き換える。電極アレイには眼球の内側から外側へ向かう眼圧を利用するため、生来の眼球運動を利用することも出来る。

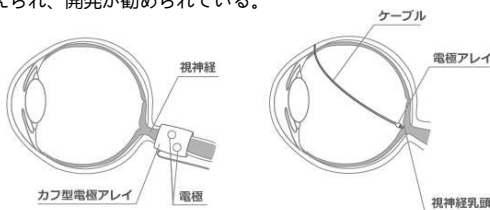
電極アレイ 眼の外側にある強膜に設置するので、デリケートな網膜を損傷する可能性が低い。固定も安定しやすい。電極アレイは眼球の球面に沿ってカーブ状に加工。

眼球の一番外側を覆っている「強膜」という組織内に刺激電極アレイを設置し、刺激装置内に帰還電極を設置する。この2つを用いることで外側から内側方向へと貫くように電気刺激を送ることが可能になる。

視覚中枢を電気刺激する技術

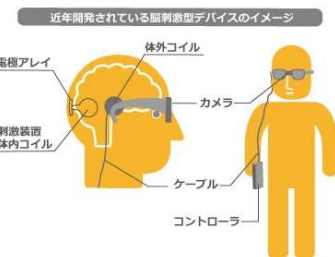
視神経刺激型

視神経の外側から、フィルム状の基板に電極が植え込まれたアレイ巻き付けるカフ型電極タイプと、眼内からワイヤ電極で刺激するタイプの人工視覚などが考えられ、開発が勧められている。



脳刺激型

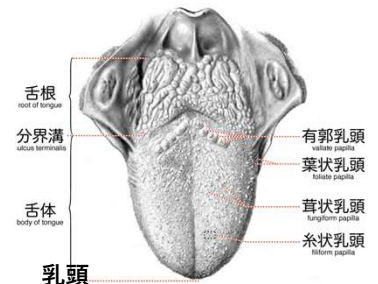
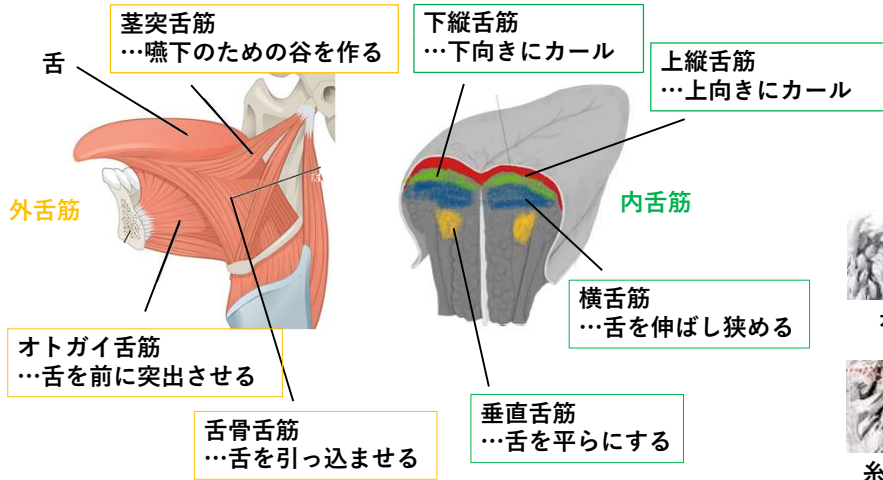
脳の視覚を司る視覚野を電極アレイで刺激するタイプの人工視覚。電極アレイを**視覚野周辺**にインプラントし人工的に作製された画像データを映し出すことが可能である。



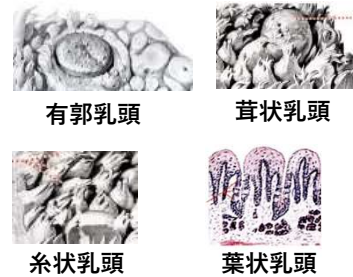
人工舌

舌の構造と役割

- ☑ 咀嚼
- ☑ 嚥下
- ☑ 発音
- ☑ 味覚



→ 舌の表面積を増やし 食べ物との摩擦を増やす



病気

* 色の変化があるもの

- ☑ 白板症
- ☑ 紅板症

* 形状の変化があるもの

- ☑ 舌癌
- ...日本で年間約4,200人



現在の治療法

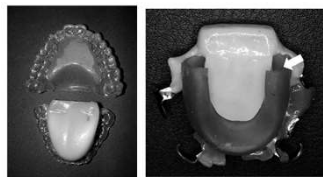
- ① 切除術 → 移植再建
- ② 放射線療法
- ③ 抗がん剤治療
- ④ 免疫療法

問題点

嚥下、発音などの舌機能障害が後遺症として残ることも多い

人工舌

☑ 発音機能をもつ人工舌



☑ 嚥下機能をもつ人工舌



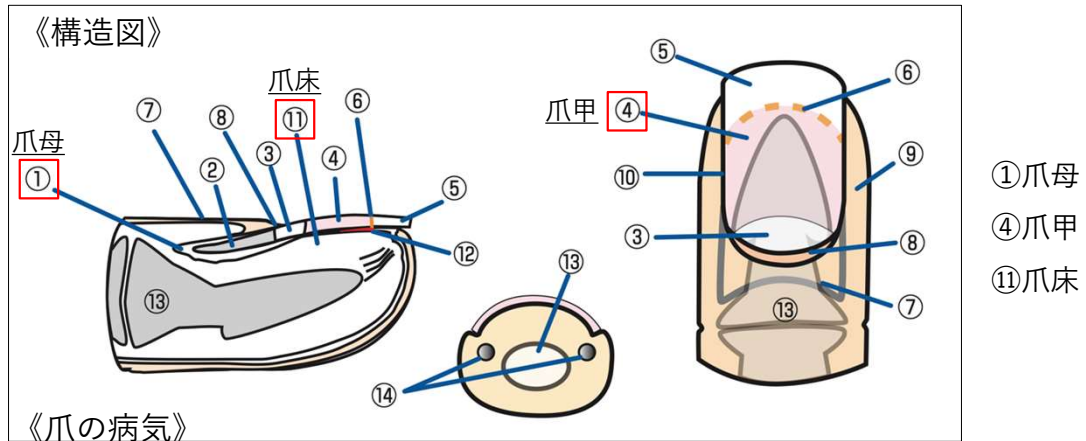
~未来の人工舌~

味蕾の仕組みをまねた人工知能 (AI)



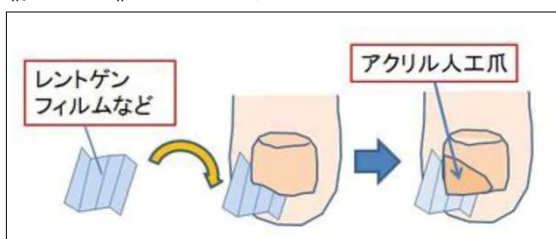
人工爪

爪 … 皮膚の表皮細胞が分裂・増幅して硬く変化したもの。主成分はケラチン。

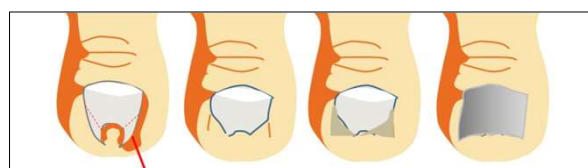


人工爪

《医療用》 巻き爪や陥入爪の治療に利用



アクリル人工爪



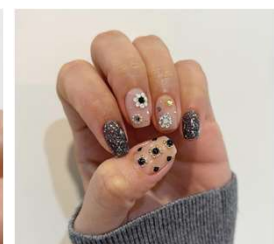
ガラスファイバー強化型光硬化アクリル人工爪

《美容用》 爪の延長や補強, デザインに利用

- ・ アクリルスカルプチュア
- ・ ジェルネイル



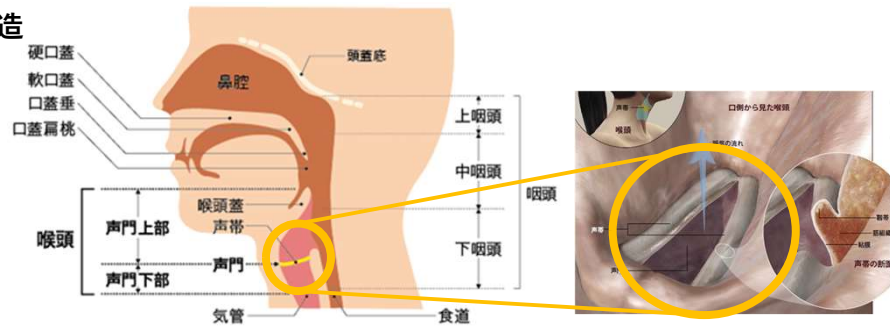
アクリルスカルプチュア



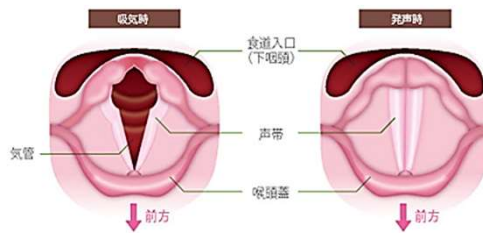
ジェルネイル

人工声帯

構造



機能



声帯の構造と機能

- ・筋組織、靭帯、粘膜からなる
- ・振動し音を出す
- ・誤嚥を防ぐ

疾患

・声帯ポリープ

原因：無理な発声、喫煙

症状：声のかれ、喉の違和感

治療：基本的に保存治療、改善しない場合は外科的切除

・喉頭癌

原因：喫煙、飲酒

症状：声のかれ、喉の違和感

治療：がんの部位や大きさによっては喉頭部分切除または全摘出

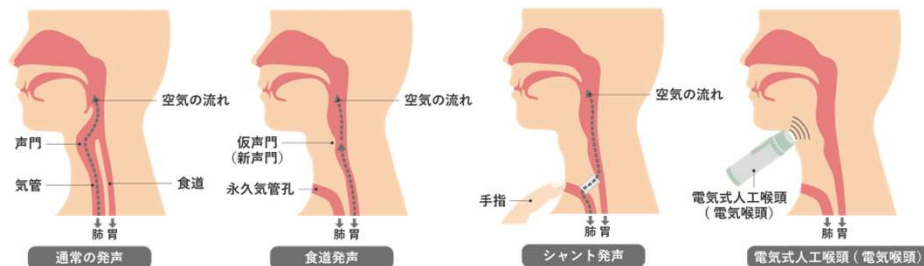
現状

喉頭切除

喉頭の切除により、食べ物を正しく食道に流せなくなるため

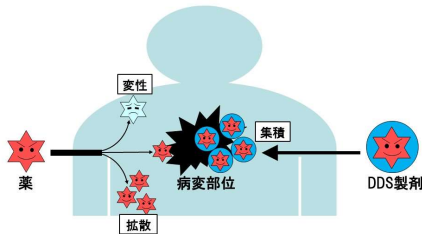
首元に永久気管孔を開け、気管と食道を分ける

国立がん研究センター がん情報サービス
<https://ganjoho.jp/public/cancer/hypopharynx/treatment.html>



DDS(Drug Delivery System)

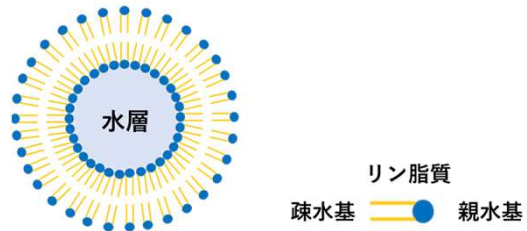
薬物のターゲッティング



DDSは薬剤を目的の場所に効率よく届けることを目標としている。

DDSを活用することで病原に集中して届けられる可能性を秘めている。

一重膜リポソームの構成



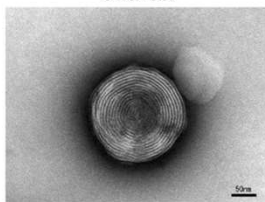
リポソームの歴史

1964年にイギリスのA.D.Bangham博士がリポソームの原型となる閉鎖小胞を発見した。

1970年代からリポソームに薬剤を封入することで主薬理効果を高めたり副作用を軽減する可能性があるためDDSとして注目を集めた。

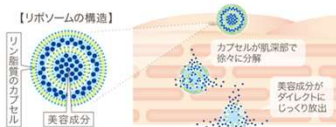
DDS利用例

化粧品



多重層バイオリポソームの電子顕微鏡画像

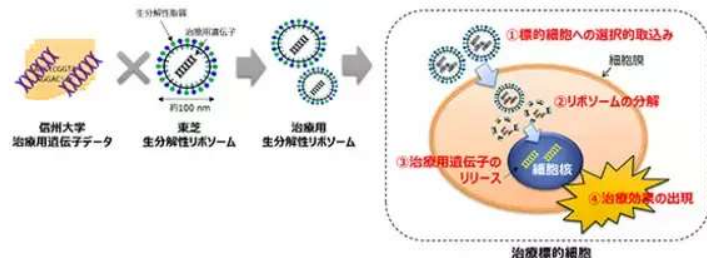
2021年9月14日発表
『コスメテック』(1品目4品類)



医薬品

2022年時点では国内で、加齢黄斑変性症治療薬「ビスサイン」、真菌感染症治療薬「アムビゾーム」、乳がん、卵巣がん、カポジ肉腫を適応とした抗がん剤「ドキシル」、痔がん治療薬「オニバイド」の4種類が利用されている。

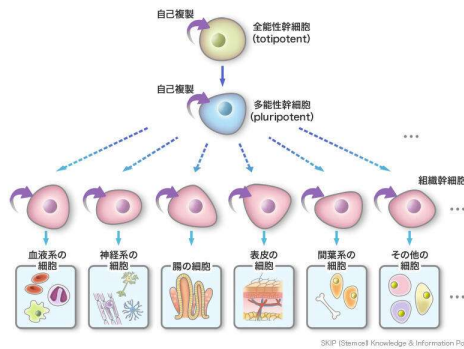
患部に有効成分を直接届けることで副作用の軽減を期待できますが、問題点として肝臓や脾臓などの組織にキャッチされやすく、血中での長時間安定性に乏しい



ワクチン

医薬品と同様に治験段階のものが多い。現在はインフルエンザワクチンなどの開発がおこなわれている。

幹細胞とは



幹細胞は分裂回数に制限を持たない未分化の細胞

幹細胞は、骨髄や大脳脳室下帯、消化管上皮組織、皮膚組織などに存在し、

血球や神経細胞、消化管上皮細胞、皮膚組織を構成する表皮細胞、真皮細胞脂肪細胞等に**分化**する

人工幹細胞として

ES細胞
iPS細胞 がある

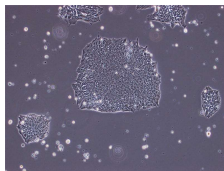
↑引用:図1 再生医療ポータル [1]

幹細胞がほぼ無制限に分裂できる理由

一般的な分化細胞では分裂する度にDNA末端におけるテロメア配列が50~100 bp程度短くなり、ある一定の長さになると分裂できなくなる。(ヒトでは、5~6 kbp)

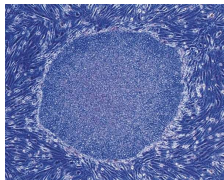
しかし、**幹細胞にはテロメア配列を伸長するテロメラーゼとよばれる酵素が存在するため、この制約を受けない。**

再生医療に用いられる幹細胞



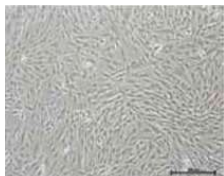
↑図2.ヒト ES 細胞 [2]

胎児を形成する
胚盤胞の内部細胞塊
から採取



↑図3.ヒト iPS 細胞 [3]

患者の皮膚や血液
から採取した細胞
に初期化因子(DNA)
を導入して作製



↑図4.脂肪由来ヒト MSC 細胞 [4]

皮膚や骨髄、
脂肪組織、さい帯血
などから採取

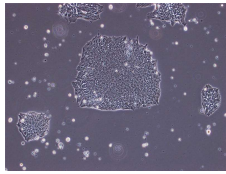
iPS細胞のガン化

細胞に初期化因子
(Oct3/4、Sox2、Klf4、C-Myc)
を導入する際 L-Myc
にDNAが損傷

あるいは

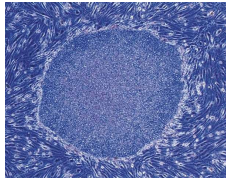
未分化のiPS細胞が
作製臓器内にて
増殖し続ける
ことによる変異

再生医療に用いられる幹細胞



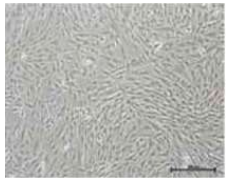
↑ 図2. ヒト ES 細胞 [2]

- ・全ての細胞に分化可能だが免疫拒絶のリスク倫理的問題



↑ 図3. ヒト iPS 細胞 [3]

- ・免疫拒絶が起こりにくい
- ・あらゆる細胞に分化できる



↑ 図4. 脂肪由来ヒト MSC [4]

- ・腫瘍形成のリスクが低い
- ・免疫拒絶が起こりにくい
- 増殖能分化能が低い

間葉系幹細胞 (MSC)

iPS細胞から誘導可能

脂肪細胞

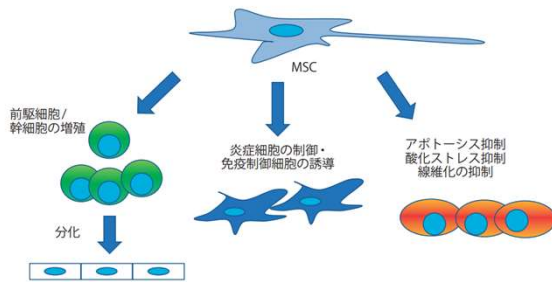
筋細胞

骨細胞

神経細胞

等に分化

幹細胞の利用



※MSCを腎疾患患者に投与した場合において、MSCの腎固有細胞への分化は限定的であり、治療効果はMSCに由来する各種液性因子の腎保護作用によると考えられている。

↑ 図5 間葉系幹細胞(MSC)が治療効果を発揮する機序[5]

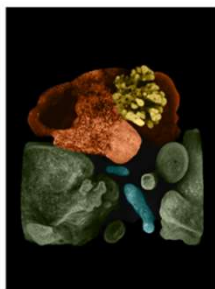


図6.iPS細胞から形成されたミニ多臓器 [6]

左写真：実体顕微鏡による観察像
右写真：蛍光顕微鏡による各臓器マーカーの観察像

【肝臓・胆管（赤および水色）、膵臓（黄色）、腸（緑色）】

※特殊な3次元培養により、試験管内で誘導した前駆細胞から、肝・胆・膵組織における連続性を保ったまま発生

本書は 2023 年度三重大学大学院「生体材料化学特論（宮本啓一担当）」履修大学院生（20 名）が調査・執筆したものを纏めたものである。各人工臓器の執筆担当者名（当時の学年）を記す。

運動器

人工義肢	今井 康輝	(M2)
人工関節	羽田 侑稀	(M1)
人工椎間板	三輪 陽一郎	(M1)
人工靭帯	吉田 颯真	(M2)
人工腱	山本 祐輔	(M2)
人工骨	隅川 彰斗	(M2)

循環器

人工血管	永井 彩愛	(M1)
人工脾臓	岡田 憲幸	(M2)

呼吸器

人工肺	小倉 美有	(M1)
-----	-------	------

泌尿器

人工腎臓	吉田 拓人	(M1)
------	-------	------

消化器

人工胃	大森 友貴	(M2)
人工肝臓	森 裕馬	(M2)

感覚器

人工脳	中西 亨允	(M1)
眼内レンズ	山本 晟稔	(M2)
人工皮膚	吉田 将明	(M2)
人工視覚	張 山珊	(M1)
人工舌	森 萌花	(M1)
人工爪	小林 由李	(M2)
人工声帯	川村 隆也	(M1)

その他

DDS	西村 拓馬	(M1)
幹細胞	星 拓光	(M2)