

## 審査の結果の要旨

氏名 瀬野 宏

本論文は、頻脈性不整脈の根治に向けて、客観的かつ定量的に経皮的カテーテル心筋焼灼術（以下、カテーテルアブレーション）における焼灼戦略を最適化する手法の開発を目的とし、心臓電気生理シミュレータを用いた *in silico* 学習を課題解決に応用することを提案し、関連する一連の研究の結果を報告している。本論文は、6章からなり、第1章では頻脈性不整脈とその根治を目指した治療法であるカテーテルアブレーションの現状における課題を述べ、治療成績の改善に向けた課題と、その最適化手法として最近注目されている人工知能技術である深層学習の応用の現状について述べている。また、これまでは既存の術式の範囲内でしか焼灼効果が検討されていないという課題も指摘している。そして本研究の目的を述べている。第2章では前提条件として既存の焼灼戦略を想定せず、焼灼戦略自体を最適化するために行った学習スキームとして、心房細動のメカニズムとして重要な電気興奮の渦巻き型旋回波（*spiral wave*, 以下 SW）を再現できる心臓電気生理シミュレータと深層学習モデルを組み合わせた強化学習手法を提案している。心房細動を模擬した SW の時空間パターンを入力として、深層学習モデルによって心臓モデル内の各位置での焼灼確率を出力する。次のステップでコンピュータシミュレーションモデルを用いて、その焼灼戦略の SW 停止性能を評価し、過剰に心臓組織を焼灼しないという制約を加えながら、評価結果に基づき深層学習モデルを修正する。こうしたプロセスを繰り返して、深層学習モデルを修正するという学習スキームを提案し、実装した。コンピュータシミュレーションにより、さまよい運動する SW の中心付近から、興奮伝播が生じない心臓組織境界に接続する焼灼ラインを生成するという戦略を獲得した。この戦略は、実臨床で行われている線状アブレーションに類似するが、その線状アブレーションは心臓内の解剖学的な情報のみに基づいて焼灼ラインを形成する戦略であるのに対し、本手法で提案された焼灼戦略は、SW の中心付近を含む焼灼の重要性を示唆しており、従来提案されてきた線状アブレーションの課題とその改善策を示唆するものと考えられる。またこの戦略を、臨床的に提案されているもう一つの戦略であるローターアブレーションすなわち SW の中心付近

を焼灼する戦略や、心臓組織領域を無作為に焼灼するランダムアブレーションの戦略などと、シミュレーションを用いて SW 停止性能の観点で比較し、より優れた SW 停止性能を示すことを確認した。また学位申請者らがこれまで報告してきた SW 停止メカニズムに関する知見とも矛盾しない電気生理学的に妥当な戦略であると考察している。第3章ではコンピュータシミュレーションで有効性が確認された焼灼戦略が、実際の心筋組織でも SW 停止に有効であるかを確認する目的で、*in vitro* 標本であるヒト iPS 細胞由来の心筋シートを用い、細胞膜活動電位の光学マッピングシステムにより膜電位計測を行い、その計測結果を *in silico* で学習したモデルに入力して有効な焼灼点を推論し、Er-YAG レーザによりレーザアブレーションを行う実験システムを構築し、HeLa 細胞を用いて位置を制御してアブレーションを行えることを確認している。そして第4章では、実際にヒト iPS 細胞由来の心筋シートで SW を発生させる培養条件を実験的に検討した。さらにヒト iPS 細胞由来の心筋シートの電気生理学的特性を反映した心臓シミュレータを用いて *in silico* 学習させた焼灼位置の推論システムに、ヒト iPS 細胞由来の心筋シートで観測された膜電位信号を入力し、焼灼位置を出力し、これに基づき実際にレーザアブレーションを行い、SW が停止するかを検討した。しかし SW の停止には至らなかった。その原因として間葉系細胞の割合が高く SW が発生しやすい心筋シートを使用したため、膜電位を反映する光信号を良好な SN 比で得ることができなかったことが考えられた。そして、実験結果に基づき、実験システムの改良方針を考察している。続く第6章では本研究全体の考察を行い、最後の第7章では結論を述べている。

本研究は、深層学習と心房細動中に観測される電気生理学的現象を再現できる心臓シミュレータを用いて、何ら前提条件を与えず *in silico* 学習を実施することで、電気生理学的に妥当な心房細動治療のためのカテーテルアブレーション戦略を自動的に生成できる可能性をコンピュータシミュレーションにより示したものである。ヒト iPS 細胞由来の心筋シートを用いた実験系での機能検証には至らなかったが、実験的検討を展開するための基盤を構築している。このように本研究は、これまで合理的な説明が不十分なまま、種々の観点から提案されてきた不整脈治療、すなわちカテーテルアブレーションにおける焼灼戦略を、電気生理学的な妥当性を担保しながら議論するための新たな手法論を提案している。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。