

## 審査の結果の要旨

氏名 富井 直輝

本論文は心臓突然死につながる不整脈の効果的な治療の実現に向けて、心臓内に発生する旋回興奮波 (spiral wave : SW) を効果的に停止させるための通電刺激法に関する研究を取り扱っている。心室頻拍や心室細動といった頻脈性不整脈が発生した場合、通電刺激を与えて心臓内の異常な興奮を停止させる電氣的除細動が現在唯一の治療法である。しかしながら、除細動時に用いられる高エネルギーな通電刺激に伴う高い侵襲性が問題となっており、確実に効果的な除細動刺激法の実現が求められている。またそのために、SW に対する通電刺激の作用機序の解明が必要とされている。本論文は、位相分散解析と呼ぶ SW の定量的解析法を新たに考案し、通電刺激と光学計測手法を用いた動物実験によって、点通電刺激が SW に与える機序を明らかにしている。さらに、心臓電気生理のコンピュータシミュレーションモデルを構築し、モデル上での通電刺激実験によって、SW 停止に効果的な通電刺激法を提案している。

第1章では頻脈性不整脈の発生機序および治療法の概要と、効果的な除細動治療の必要性について述べている。除細動刺激の侵襲性、また現在のペースング治療の課題を述べた上で、心臓興奮現象の高分解能な計測手法である光学マッピングシステムの有用性を説明し、効果的な点通電刺激法を検討する本論文の目的を述べている。

第2章では、SW の挙動を客観的に解析するための新たな信号処理手法として、位相分散解析を提案している。従来一般的な SW の解析方法として、位相解析によって導出される位相マップ上の位相特異点(phase singularity)を SW 中心と定義する手法を説明した上で、従来手法による SW 中心の検出、追跡の精度上の課題を指摘している。それに対して本研究では、位相マップの各局所領域における空間的な位相値の分散を評価した位相分散マップを導出し、閾値処理によって SW 中心を検出する、位相分散解析と呼ぶ新たな SW 解析手法を提案し、既存手法との SW 中心検出精度の比較において、精度が大きく向上した結果を示している。さらに精度向上の要因に関する考察の中で、不応期とよばれる特性を持つ心筋細胞を媒体とする旋回興奮現象の特殊性について指摘し、

これまで点と考えられてきた SW 中心を、線状に拡がりをもつ SW 中心として捉え直すべき妥当性について議論した上で、その場合の既存手法に対する提案手法の原理的な優位性について述べている。

第3章では、ウサギ灌流心標本に対する点通電刺激実験を行い、計測された光学マッピング画像に対して第2章で提案した位相分散解析を適用することで、点通電刺激が SW に与える影響を定量的に解析している。その結果、興奮後面付近への点通電刺激が複数の SW 中心を誘発し、SW 中心同士の相互作用により SW 中心の位置が移動するという、点通電刺激による SW シフトのメカニズムを明らかにしている。さらに SW シフトの移動方向が SW の興奮後面と相関性があることを定量的に示し、第2章で議論した線状に拡がりを持つ SW 中心が移動する際のメカニズムについて考察している。

第4章では、効果的な点通電刺激パターンを検討するためのシミュレーションモデルの構築について述べている。効果的な SW 停止のための、複数の刺激を組み合わせた点通電刺激パターンの検討の重要性を述べ、そのためのシミュレーションモデルとして、興奮性細胞膜のイオン動態を再現する心筋細胞モデルと、興奮伝播を再現する心臓バイドメインモデルからなる、心臓電気生理シミュレーションモデルを構築している。

第5章では、第4章で構築したモデル上に誘発した SW に対する点通電刺激実験を行っている。効果的な通電刺激パターンの仮説として、第3章で明らかになった SW シフトのメカニズムに基づき、SW 中心から興奮後面方向に連続して通電刺激を行う通電刺激プロトコルを提案し、モデル上での通電刺激実験によってその有効性を実証している。

第6章では本研究全体に対する考察と、臨床応用へ展開するために残された課題を議論し、第7章で結論を述べている。

以上の研究成果は、頻脈性不整脈の治療において重要な SW 中心の基本的な挙動原理を実験事実に基づき明らかにしている。さらに点通電刺激による SW 制御をシミュレーションモデル上で実現し、点通電刺激を用いた低エネルギー除細動法に関する基礎的な知見を与えている。

本論文の成果は心臓電気生理学、特に不整脈で見られる興奮伝播のダイナミクス解析に新たな手法と視点を与えるものであり、バイオエンジニアリングの進歩に貢献するものである。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。