

## 審査の結果の要旨

氏名 三嶋 晶

本論文は心室筋の刺激伝導について光学計測法に基づく心筋細胞膜活動電位光学マッピングシステムを構築し、刺激アルゴリズム、あるいは刺激に対する心筋膜電位や心室筋組織全体での興奮伝播様式の解析機能をもとに不整脈研究へ応用したものである。

心臓突然死の主要な原因である心室細動は、その大部分が心室頻拍を契機として発生することから、VF/VTの発生・維持・停止機序解明は心臓病学の課題となっていた。電気生理学的見地より、単一細胞の膜電位変化のみならず、心臓における興奮伝播の空間ダイナミクスを詳細に解析する方法が求められていた。一方で、非薬物治療として行われている除細動の成功のためには、電気刺激による心筋細胞の応答ならびに心臓全体の応答を研究する必要がある。十分な時間・空間解像度を持つ光学マッピング下に電気刺激を与えることで、電気刺激に対する心臓全体の興奮過程を詳細に検討することが可能となる。

第1章では研究背景として、心室性不整脈が心臓突然死の原因であること、不整脈発生時の除細動刺激、心臓の刺激伝導系、直接の観測対象である心筋細胞膜活動電位、従来の細胞膜活動電位計測法について解説をした。第2章では目的を具体化し、第3章において高速度デジタルビデオカメラレコーダを用いた高い時間・空間分解能を有する光学マッピングシステムを構築し、性能の検証をおこなった。第4章では前章で構築したシステムを用いて、抗不整脈薬を投与したウサギ心標本で、Na<sup>+</sup>チャンネルの抑制作用によって活動電位に生じた変化が、心臓全体の興奮様式に与える影響を観測した。第5章ではVF/VT中にみられる旋回型興奮波面が心筋層をひろく移動するミアンダリング現象を代表とする、広範囲の観測が必要とされる興奮波面の解析にシステムを適用するため、複数台のカメラを用いて活動電位を計測し、それぞれのカメラ画像を統合することで、心外膜のより広い領域における膜活動電位マッピングを可能とした。その結果、観測領域は39%増加し、右室側壁から左室側壁までの広い領域に対して行った頻拍中のリエントリ観察では、1方向からの撮影のみではみられなかった興奮波同士の干渉する様子をとらえることが可能となった。第6章では心筋細胞を不整脈中に近い

興奮間隔で刺激したうえで心筋特性を計測・解析すること、ならびに、不応期からの回復特性を考慮した除細動刺激を与え、それに対する心筋の応答を計測することを目的とし、Dynamic Pacing および心筋の memory effect を排除した Feedback Based Pacing の両刺激プロトコルと、回復曲線仮説に基づく心筋特性解析法とを実装した膜活動電位光シグナル処理システムを構築した。そして、より不整脈中の興奮伝播パターンに近い刺激プロトコルあるいは不整脈状態にある心臓の電機刺激に対する応答をもとに、心筋細胞の特性を論ずることを可能とした。短い興奮間隔の持続によって回復曲線の傾きが急になる方向に変化し、VT から VF へ変化が生じやすいことが示された。システム化に伴い回復曲線取得に要する時間は、時間単位から分・秒単位へ短縮した。また、マッピング結果を連続しない設定時間毎に保存することが可能となった。このことによって、心筋特性をより細かい時間経過毎に取得し、チャンネル抑制・神経抑制等に伴う急峻な心筋特性変化を解析・研究対象に加えることが可能となった。

以上の通り、本研究において開発された心筋細胞膜活動電位マッピングシステムは工学的な特徴から心筋細胞の電気生理学的研究を支援し、心臓不整脈という病の治療法確立に多大に貢献する、医用生体工学領域の画期的なシステムであると結論づけられる。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。