

論文審査の結果の要旨

氏名 朝原（平林） 智子

本論文は5章からなる。

第1章は序論である。まず背景として心臓のフィジオームやマルチスケール・マルチフィジックスといった概念とそれに関するシミュレーションの有用性、及び心筋において機械的活動が電氣的活動を変化させる現象(機械 - 電気帰還現象; mechano-electric feedback; MEF) の存在についての説明がなされている。そのうえで臨床, 実験, シミュレーション, 計算手法の各分野について過去の研究を説明し、「1. 計算負荷の少ない, 電気化学・力学を連成した解析手法を開発し, 2. この手法を用いて筋肉が電氣的活動と機械的活動の間の双方向の作用を統合的に解析できる電気機械統合心筋シミュレータを開発し, 3. MEF の調査をすること」ことが本論文の目的として定められている。

第2章は「基礎理論」と題し、電気機械統合心筋シミュレータのために新たに開発した解析手法について説明されている。前半では細胞レベルの解析に用いた手法について述べられている。電気化学現象と力学現象の連成効果の影響を受けた生体における微小流動を取り扱うための理論として提案されたもともとの三相理論について、未知量として取り扱う変数を減らしたり連立方程式を分離したりすることで計算量を削減し、また心筋細胞膜の膜電位との関連付けをする過程が述べられている。後半では組織レベルの解析に用いた手法について述べられている。流体の解析に一般に用いられる分離解法を参考にして微圧縮超弾性体の新しい陽的解析手法が開発された後、この解法の安定性が評価され、通常の解析にあたっては反復を必要としないと結論付けられている。

第3章では細胞、組織それぞれのレベルについて心筋をどのようにモデル化し、どのように解析したかが述べられている。どちらのレベルでも既存のモデルを合理的に統合して新しい統合モデルを作成している。解析の仕方の項では、メッシュの切り方や境界条件、それぞれの節点に与えられた性質について述べられている。組織レベルの解析では、矩形板の計算でも生体内と同様の条件の再現を行うために、実験データをもとに幾何学的・力学的な考察をして境界条件を設定したことが述べられている。

第4章では電気機械統合心筋シミュレータを用いて多方面からの解析を行った結果と、過去の関連する研究と比較しながら行われた考察について述べられている。

作成した細胞モデルでの解析結果から電位とイオン濃度の間の相互作用が再現できていることが確認された他、刺激電流や電位刺激によって細胞が興奮する様子の確認、細胞の

一部を伸展させることによる **Ca wave** の再現も行われた。特に電位刺激による興奮時の膜電位はオプティカルマッピングによって実験的に観測された挙動と一致していることが示されている。また細胞内の電位はほぼ一定に保たれていることから実験による予測が正しいものであるとの裏付けもなされている。

細胞モデルと組織レベルで伸展の影響の比較では、どちらの場合においても実験との一致が確認されたこと、細胞レベルでは一部を伸展させても全体がほぼ同時に興奮したのに対して組織レベルでは伸展を加えた部分が興奮した後その興奮が周囲に伝播していったことが結果として述べられている。細胞内の電気抵抗はほとんどなく電位が一様になるのに対し細胞間の結合部 (**Gap Junction**) は高い電気抵抗を持つためであるとの考察がなされ、主に **Gap Junction** の密度が興奮伝播速度 (**CV**) を支配することが裏付けられた。さらに組織レベルでの **CV** 及び細胞、組織の両レベルでの活動電位に対する伸展の影響が実験結果と一致することが示されている。

心筋組織片に伸展刺激を与えて致死的不整脈がおきる様子の再現も行われ、この結果から、致死的不整脈が発生するための伸展の強度、持続期間、領域面積、先行興奮波に対する位置などが考察されている。

発生した致死的不整脈の動態については特に詳細な解析と考察が行われている。膜電位の上昇（興奮）がもたらした歪が興奮波にフィードバックされ、不整脈の状態をより一層複雑にすることが示されており、細胞膜を通過するイオンの電気生理学的かつミクロな活動、興奮波の形状によってマクロに現れる歪分布などの統合的な評価から原因が考察されている。

第 5 章では以上の成果が結論としてまとめられ、今後の課題が提示されている。

以上を要するに、本論文は計算機上に心筋細胞レベルおよび心筋組織レベルでの電気化学・力学現象を統合した新たなシミュレータを開発したうえ、これを用いて医学的に有用な知見を得たものであり、計算科学、臨床医学、生理学の発展に寄与するところが大きい。

したがって、博士（科学）の学位を授与できると認める。