

令和 5 年 6 月 10 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08608

研究課題名(和文) 梗塞後心室リモデリングに対するバイオメカニクスによる新たな治療戦略の開発

研究課題名(英文) The development of new biomechanical strategy for the treatment of post-MI ventricular remodeling

研究代表者

鷹羽 浄顕 (Takaba, Kiyooki)

近畿大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：00528573

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：In-vivo豚心にて行う予定であったが、動物用MRIが廃棄処分となったため、PLL濃度/PMN濃度(%)を変えて異なる粘性のナノコンポジット・ジェルをEx-vivo豚心に注入し、一般用MRIを用いて心筋内での心筋線維の錯綜配列を定量化して比較検討した。その結果、4%のジェルが最も理想的な広がり心筋内で示すことが判明した。

コロナ感染拡大によりMRI実験そのものが不可能となったため、立命館大学生命情報学科の協力で臨床CT画像データを用いて胸部大動脈の形状モデルを作成して血流シミュレーションを行い、血管形状モデル曲面の曲率半径の分布から壁張力を求める簡便で有用な方法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

梗塞後心筋リモデリングに対する治療として心外膜に厚さわずか数ミリのシートを張り付ける手法が目ざされているが、壁応力を改善するために十分な心筋の厚さを得る事は困難であることは明白である。一方、ナノコンポジット・ジェルは粘性度を最適化することにより健康心筋の配列を阻害することなく心筋内注入が可能であることが判明し、心不全パンデミックの時代にハイドロジェル心筋内注入が効果的な治療手法となりうることを示唆される。

また、今回我々が開発した血管形状モデルの曲率半径の分布から壁張力を求める方法は、大動脈瘤破裂部位の予測および大動脈ステント留置後のリーク発生の予測に応用できることが示唆される。

研究成果の概要(英文)：The MRI for animals was discarded as its aging. Then, we had to change our research method from using in-vivo to ex-vivo porcine heart. We injected the nanocomposite gels with various viscosity into the apex of ex-vivo heart, by changing the ratio of PMN to PLL (%). And then we calculated the complexity of myofiber angles from DW images by using the MRI for patients. By analyzing these data, we showed that the best ratio for intra-myocardial gel distribution was 4%. However, the MRI study was severely restricted and became practically impossible, because of COVID-19 pandemic. We had to start the clinical simulation research with the help of Bioinformatics laboratory, Ritsumeikan University. Using the clinical chest CT images, we created configuration models of the aorta and applied blood flow simulations on these models. By using these simulation data, we developed the novel and feasible method to estimate the wall tension from the distribution of the curvature radius of the aorta.

研究分野：循環器病学におけるバイオメカニクス応用

キーワード：心不全 心筋リモデリング ハイドロジェル シミュレーション 大動脈瘤 バイオメカニクス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心筋リモデリングは、心筋梗塞後の心不全の原因となり予後増悪因子である。その治療法の確立は“心不全パンデミック”時代において喫緊の課題である。梗塞部の伸展菲薄化にともなう弾性低下が非梗塞部における壁応力を増大し、リモデリングを促進させる。そこで、早期にハイドロゲルを梗塞部に注入し壁厚と弾性を維持すれば、心室リモデリングが抑制されると考えられている。しかし、ゲル材料の組成および量、至適注入時期などその投与戦略はいまだ確立されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、我々が開発したナノ粒子の濃度を変化させることにより、力学的特性を自由自在に制御できるナノコンポジット・ゲルを用いて、梗塞部の力学的特性を最適化するハイドロゲル注入療法を構築することである。

3. 研究の方法

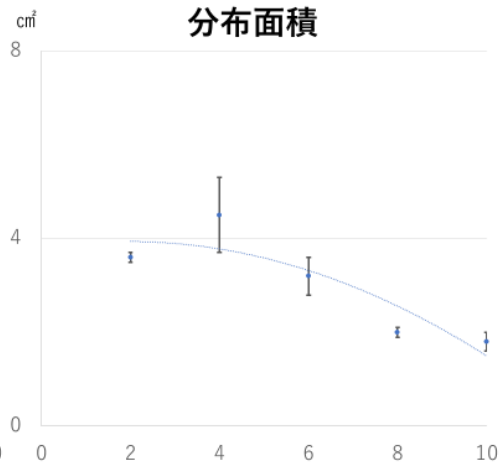
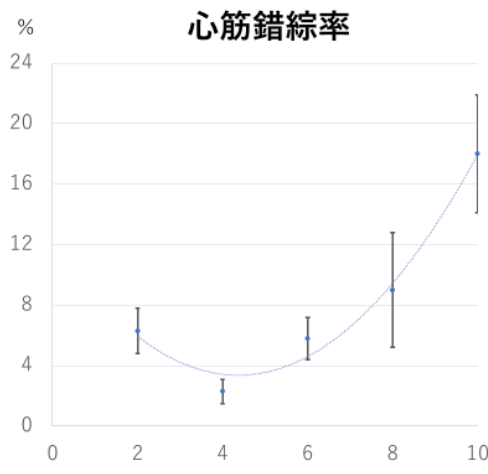
In-vivo 豚心筋梗塞モデルにて実験研究を行う予定であったが、京都大学再生医科学研究所における動物用 MRI 装置が廃棄処分となったため、Ex-vivo 豚心による研究手法へ変更せざるを得なかった。四分岐型 PEG 誘導体 (PMN) とナノ粒子である層状ケイ酸塩 (PLL) の配合比を変えることにより異なる粘性のナノコンポジット・ジェルを作成し、それぞれ抽出した豚心臓の左心室心尖部に注入した。心筋内でのジェル拡散状況を MRI 拡散強調像にて検証した。具体的には、重合濃度として PLL 濃度/PMN 濃度 (%) を定義し、2、4、6、8% の各ジェル 1ml を 10 か所、合計 10ml を心筋内にできるだけ均等に注入し拡散強調像を撮像した。また、心尖部の乳頭筋付着部における HE 染色標本からハイドロジェル分布面積を計測し各濃度で比較検討し、心筋線維の走行角 (myofiber helix angle) および拡散異方性を計測することにより、“筋線維の乱れ”である錯綜率を心筋の錯綜配列の定量化として比較検討した。

コロナ感染拡大により MRI 実験そのものが不可能となったため、2020 年より立命館大学生命情報学科の協力で臨床 CT 画像データを用いて胸部大動脈の形状モデルを作成して血流シミュレーションを行った。近畿大学医学部奈良病院倫理委員会に臨床研究計画書を提出し承認を得たのち、遠位弓部大動脈瘤を有する患者の 3 次元 CT 血管造影 (3D-CTA) の DICOM データから ANSYS LS-DYNA® を用いて大動脈の実形状を抽出しメッシュにて離散化を行いモデリングした。患者個別の大動脈モデルより双方向 FSI による血流シミュレーション解析を行った。血管形状モデルの全ての点について、曲面の曲率半径を求め、主曲率となる円周方向の曲率半径と管路方向の曲率半径を求め、血流シミュレーションから得られた血压情報にラプラス法則に適用することで、各点における壁張力を求める手法を開発した。

4. 研究成果

下記の図のごとく、配合率 4% のジェルが最も理想的な広がりを示すことが検証された。つまり、ハイドロジェルの物性特性を変化させることで注入後の心筋内分布を有意に増加することが判明し、健常心筋繊維をできるだけ損傷することなく温存しやすいハイドロジェルの物性特性が存在することが解明された。梗塞後心筋リモデリングに対する治療として心外膜に厚さわずか数ミリのシートを張り付ける手法が注目されているが、壁応力を改善するために十分な心筋の厚さを得る事は困難であることは明白である。一方、ナノコンポジット・ジェルは粘性度を最適化することにより健常心筋の配列を阻害することなく心筋内注入が可能であることが判明し、心不全パンデミックの時代にハイドロジェル心筋内注入がより効果的な治療手法となりうることが示唆される。

今回我々が新たに開発した血管形状モデルの曲率半径の分布から壁張力を求める方法は、大動脈瘤破裂部位の予測および大動脈ステント留置後のリーク発生の予測に応用できることが示唆される。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Spaulding Kimberly A., Zhu Yang, Takaba Kiyooki, Ramasubramanian Anusuya, Badathala Anusha, Haraldsson Henrik, Collins Alexander, Aguayo Esteban, Shah Curran, Wallace Arthur W., Ziats Nicholas P., Lovett David H., Baker Anthony J., Healy Kevin E., Ratcliffe Mark B.	4. 巻 108
2. 論文標題 Myocardial injection of a thermoresponsive hydrogel with reactive oxygen species scavenger properties improves border zone contractility	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part A	6. 最初と最後の頁 1736 ~ 1746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.a.36941	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Giao Duc M., Wang Yan, Rojas Renan, Takaba Kiyooki, Badathala Anusha, Spaulding Kimberly A., Soon Gilbert, Zhang Yue, Wang Vicky Y., Haraldsson Henrik, Liu Jing, Saloner David, Guccione Julius M., Ge Liang, Wallace Arthur W., Ratcliffe Mark B.	4. 巻 15
2. 論文標題 Left ventricular geometry during unloading and the end-systolic pressure volume relationship: Measurement with a modified real-time MRI-based method in normal sheep	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0234896 ~ 0234896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0234896	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Spaulding K, Takaba K, Collins A, Faraji F, Wang G, Aguayo E, Ge L, Saloner D, Wallace AW, Baker AJ, Lovett DH, Ratcliffe MB.	4. 巻 13
2. 論文標題 Short term doxycycline treatment induces sustained improvement in myocardial infarction border zone contractility.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0192720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0192720. eCollection 2018.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Kiyoki Takaba
2. 発表標題 Estimation of Vasodilator Distribution for Improvement in Risk Estimation of Thoracic Aortic Re-dissection
3. 学会等名 第62回生体医工学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	松村 和明 (Matsumura Kazuaki) (00432328)	北陸先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・教授 (13302)	
研究分担者	中井 隆介 (Nakai Kosuke) (10576234)	京都大学・こころの未来研究センター・特定講師 (14301)	
研究分担者	東 高志 (Azuma Takashi) (40378899)	京都大学・医学研究科・客員研究員 (14301)	
研究分担者	瀧川 敏算 (Takigawa Toshitaka) (50201603)	京都大学・工学研究科・教授 (14301)	
研究分担者	中村 達雄 (Nakamura Tatsuo) (70227908)	京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・准教授 (14301)	
研究分担者	坂口 元一 (Sakaguchi Genichi) (60603363)	近畿大学・医学部・教授 (34419)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------