

令和 6 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K18777

研究課題名（和文）心筋ハイブリッドデバイスの創生

研究課題名（英文）Creation of cardiac hybrid devices

研究代表者

廣瀬 佳代（Hirose, Kayo）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40532221

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：1ヶ月を大きく超えて心筋細胞組織内部における精密な測定と電気刺激を可能にする心筋細胞シートと薄膜エレクトロニクスからなる心筋ハイブリッドデバイス開発に成功した。また、心臓における線維芽細胞の比率や分布が不整脈発症にどのように影響するのかをヒト心臓の生理学的に詳細な数理モデルを用いて2Dおよび3Dでモデルを構築し、致死性心室性不整脈の一つであるTdPの形成に寄与するか発症予測を行った。心臓の線維芽細胞比率を低く(10%)設定した場合はTdPが発症しても洞調律に復帰するが、高く(25%)設定した場合、洞調律への復帰はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

疾患は患者本人自身のQOLの低下はもとより、労働人口の減少に端を発する社会への悪影響が大きい。心臓疾患は罹患数が多く、致命的となる場合も多いため、その発症予測を行える技術を確立することは学術的意義・社会的意義が大きい。なぜなら発症起点が分かれば、疾患の発症を予防するアプローチ方法を解明することに繋がっていくからである。本研究では心臓不整脈発症に対して線維芽細胞がどのように関わっているのかを明らかにし、疾患発症予測数値計算モデルを構築した。数値計算モデルの構築は今後、様々な線維芽細胞パターンでの不整脈発症起点を検討していく足がかりとなる。

研究成果の概要（英文）：We succeeded in developing a myocardial hybrid device consisting of a myocardial cell sheet and thin-film electronics that enables precise measurement and electrical stimulation inside cardiac cell tissue well beyond one month. We also constructed 2D and 3D models of how the ratio and distribution of fibroblasts in the heart affect the onset of arrhythmias using a physiologically detailed mathematical model of the human heart, and predicted whether they contribute to the formation or onset of TdP, one of the lethal ventricular arrhythmias. When the heart's fibroblast ratio was set low (10%), TdP would return to sinus rhythm even if it developed, but when it was set high (25%), there was no return to sinus rhythm.

研究分野：心臓不整脈

キーワード：不整脈 数値計算モデル 線維芽細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

共同研究者らは、エレクトロニクスシートと心筋細胞から構成される、画期的な細胞 エレクトロニクスが一体化した融合体を作製できる技術とノウハウを有している。また、申請者は、心疾患に関する多数の著書や学術論文の執筆経験があるだけでなく、数値計算によって、心臓組織または心筋細胞組織における電位の伝播メカニズムの詳細を把握する技術を有している。従って、細胞 エレクトロニクスの融合体に関する研究と、心筋細胞組織を対象にした、数値計算に関する研究を統合的に実施することによって、従来とは一線を画する精度で、心臓に関する様々なメカニズムの解明、現象の発見が可能になる。新薬開発を中止する主要因は、心臓における副作用であり、この可能性を事前に精度良く予測できれば、創薬コストの大幅削減に繋がることが期待できる。さらには、本研究の推進によって、マイクロ AED (不整脈の自動除細動器)・次世代バイオアクチュエータの高出力化のためのブレークスルーが期待できる。

以上の背景から、細胞 エレクトロニクスの融合体に関する、実験と数値計算に関する研究の必要性が高いと考えるに至った。

2. 研究の目的

本研究の最終的なゴールは、長期間の心筋細胞組織内部における精密な測定と電気刺激を可能にする心筋細胞シートと薄膜エレクトロニクスからなる心筋ハイブリッドデバイスの開発である。このようなデバイスを開発することによって、新薬開発時の心筋細胞組織内における電気応答と力学応答の詳細を細胞組織の表面だけでなく、内部の情報も正確に測定できることになる。これまで組織の内部の正確な測定ができなかったため、新薬開発のステージを上げないと、問題が顕在化しなかったが、このような融合体を用いることによって早い段階で副作用を発見することが可能になるため、新薬開発にかかる開発費用の大幅低減が期待できる。また、AED のように電気刺激を可能にすることで、不整脈を検知した時に自らに電気刺激を与え、不整脈を取り除く(治す)ことが期待できる。さらには、心筋細胞シートは、自律して伸縮するため、次世代バイオアクチュエータとして期待されているが、電気刺激によって伸縮周波数を変更可能なため、意図したタイミングで動力を取り出すことも期待できる。上記の応用を達成するためには、細胞 エレクトロニクスが一体となった融合体のさらなる研究が必要である。さらには、心筋細胞組織における数値計算は、実験を加速させるために、重要である。不整脈を対象とした数値計算の研究も実施する。

3. 研究の方法

エレクトロニクスシートは高い生体適合性を有するが、心筋細胞との密着力は、心筋細胞同士のものよりも低い。そのため、パリレン上に心筋細胞を播種し、シート状の心筋細胞組織を作製した場合、最初はパリレンと心筋細胞シートの2層組織であり、心筋細胞からすると異物になるため、時間が経つと心筋細胞の自律拍動によって剥がれ、心筋細胞シートが培養液内を浮遊してしまう。これでは長期間の培養を行って、組織の生体情報を測定できなかったが、これを解決する画期的な方法はなかった。パリレンと細胞との間の接着性を向上させるために、薄膜エレクトロニクスに追加加工を施し、このブレークスルーを達成する。

また、数値計算に関しては、以下の研究を実施する。心臓で発生する不整脈は、トルサード・ド・ポワント (TdP) のような致死性の場合もありうる。従って、事前にこの傾向を予測することは極めて重要である。この原因となるのが心筋細胞組織内に存在する線維芽細胞の比率であると考えられている。数値計算では、この線維芽細胞の比率を変えた上での細胞外電位を評価できるので、定性的な傾向を把握する。

4. 研究成果

エレクトロニクスシートに追加加工を施すことによってブレークスルーを達成し、1ヶ月を大きく超えても、剥離しないデバイスの開発に成功した。これ自体をアクチュエータとして利用可能であり、また長期間に亘る生体情報の取得が可能なることを実証した。

数値計算に関する研究成果は下記の通りである。心筋細胞組織内の線維芽細胞の比率を変えるが、各細胞間に作用する様々な物理量の変化を物理的に解釈するため、心筋細胞組織のどこに線維芽細胞が位置するかが重要である。すなわち、線維芽細胞が存在する箇所では線維芽細胞におけるパラメータが入力され、心筋細胞が存在する箇所では心筋細胞におけるパラメータが入力される。2D モデルをまずは構築した。組織は 512×100 ノードの長方形(物理的サイズは $12.8\text{cm} \times 2.5\text{cm}$)としてモデル化した。薬物誘発性 TdP を計算的に生み出すために、再分極予備能を低下させた。まず、 I_{Kr} チャネル遮断薬の効果をシミュレートするために、組織全体で I_{Kr} 電流を完全に遮断した。次に、電流コンダクタンスが異なる組織を加えた。具体的には、不均質内部の I_{Ks} 電流コンダクタンスを元の値の 25% に減少させた。(他の組織は変化させない。)さらに、 I_{CaL} 電流のコンダクタンスは組織によって異なる増加を示す。 G_{CaL} の増加幅は、不均一性では元の値の 2.9 倍から 4.5 倍である。 G_{CaL} の増加は、周辺組織では元の値の 1.1 倍から 2.7 倍である。異な

る G_{CaL} は異なる不均一性レベルを構成し、それは G_{CaL} の増加とともに増加する。線維芽細胞は均一になるように、ランダムに挿入した。線維芽細胞比率 (FD) は、全細胞中の線維芽細胞の割合であり、本計算では 0% から 35% の範囲で変化させた。

組織における 5 点の活動電位を示す。FD が 10% に等しい場合、各モニタリングポイントの活動電位は図 1 のようになる。EAD または異常興奮期間を赤く強調した。M 組織と不均質組織のモニタリングポイントの活動電位は Epi 組織と Endo 組織よりも長くなった。Epi、Endo、M 組織のモニタリングポイントには異常興奮は見られなかった。不均質組織のモニタリング点では、EAD は交互に起こるが、長くは続かなかった。これらの点の EAD は一緒に消失し、異常興奮につながる。FD が 25% のとき、各モニタリング点の活動電位は図 2 のようになった。図 1 と同様に、EAD や異常励磁期間を赤線で強調した。Epi、Endo、M 組織のモニタリングポイントには異常興奮は見られなかった。FD が 10% の時とは異なり、5 点の EAD が出現し、持続的な EAD となり、異常興奮が持続する結果となった。

次に、異なる FD における 2 つの典型的な voltage map を示す。FD が 10% の場合、7.3 秒から 12.8 秒の間の電圧マップを示す (図 3)。黒矢印は脱分極波の方向を示している。7.3 秒では、2 回目の刺激波が来ても筋細胞内部が完全に再分極しないため、異種組織では伝導速度が遅くなる (図 3 a)。最初の異所性拍動は左の異質組織 (L) から 9.0 秒で始まる。9.8 秒に、L と右の異質性 (R) から異所性拍動が発生する。その後、10.5 秒に L と R の両方から同時に異所性拍動が発生する (図 3 d)。PVC は 11.2 秒で終了し (図 3 e)、同時に EAD 島は消失し、組織は 1 拍だけ正常なペーシングサイクルに戻る。その後、異所性拍動が再び起こった (図 3 f, g)。まとめると、L と R から送られる脱分極波が互いに刺激しあって EAD 島を維持している。EAD アイランドが消失する前に L と R の両方が異所性拍動を発生させることができなかった場合、TdP は自己終息する。FD が 25% の場合、7.4 秒から 25.8 秒までの電圧マップを示す (図 4)。7.4 秒では、FD が 10% の場合と比較して、伝導速度は異種組織と周辺組織との間で比較的高い差を示した。完全に再分極しない筋細胞と線維芽細胞が脱分極波の伝導を妨げている。最初の異所性拍動は 7.74 秒に L と R から発生する (図 4 b)。その後、異所性拍動は L と R から交互に、あるいは同時に発生する (図 4 c - f)。FD が 10% の場合と異なり、L と R はほぼ常に EAD アイランドを維持している。ただし、25.8 秒で R の EAD アイランドが消滅する例外がある (図 4 g)。その後、L からの脱分極波によって EAD 島が再生された。28 秒間のシミュレーションでは、2 つの競合する病巣が TdP 活動を維持した。

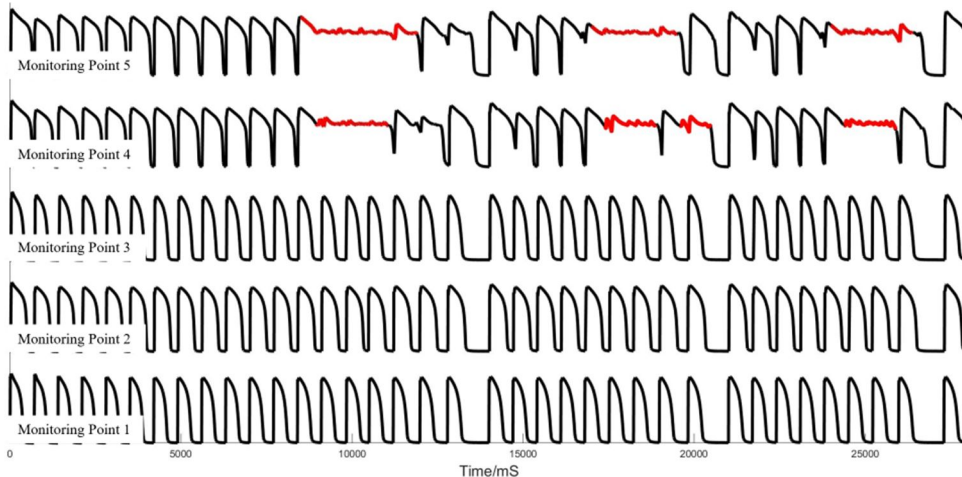


図 1 FD 10%の心筋細胞組織における 5 点の活動電位

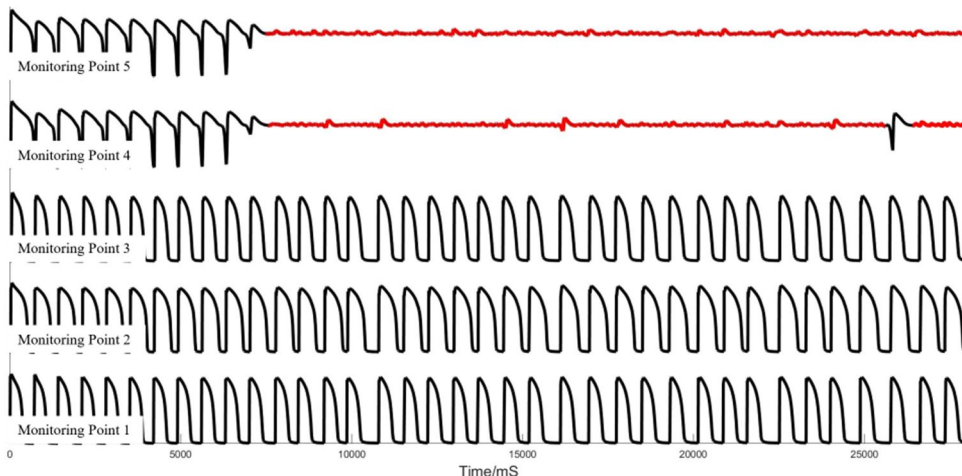


図 2 FD 25%の心筋細胞組織における 5 点の活動電位

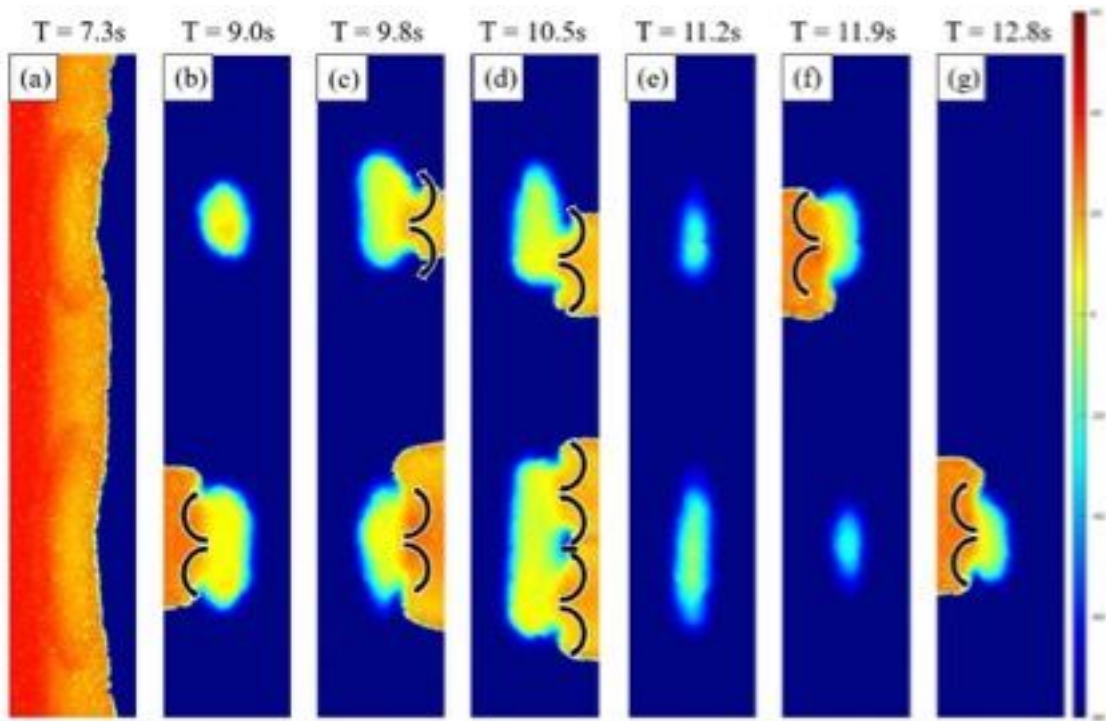


図3 FD 10%の心筋細胞組織における電位分布

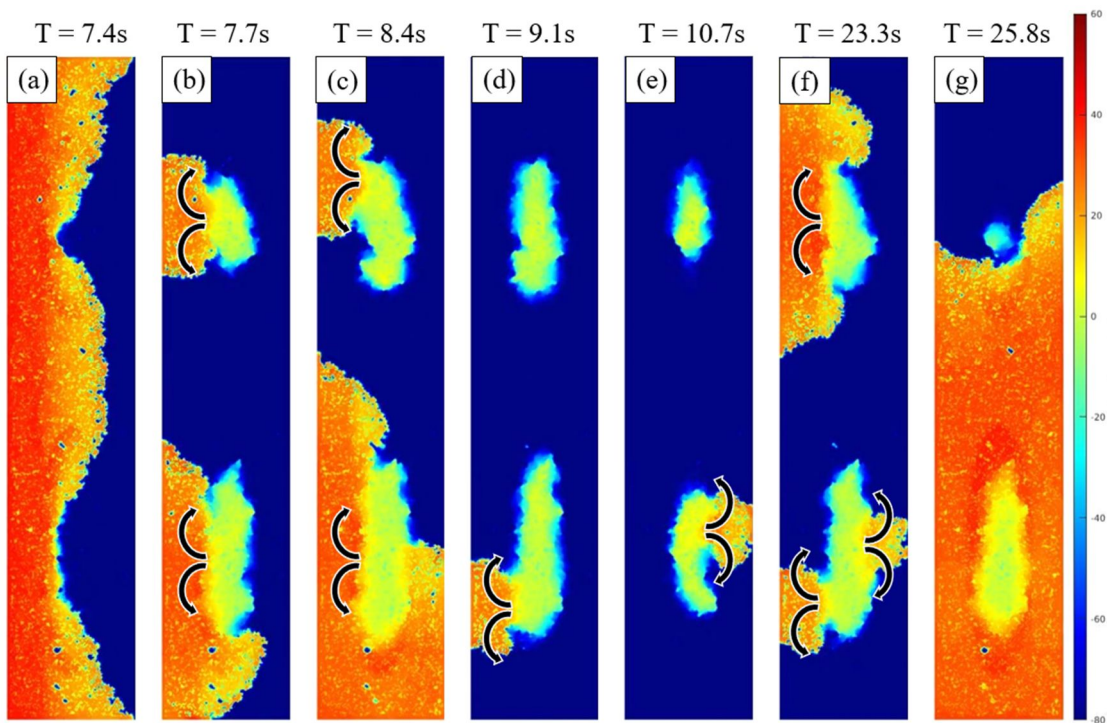


図4 FD 25%の心筋細胞組織における電位分布

謝辞

本研究の数値計算を推進するにあたり、早稲田大学 Zhou 氏、Jiang 氏、UC Davis Prof. Sato の協力を得ました。付記して、謝意を評します。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Song Kewei, Hirose Kayo, Niitsu Kioto, Sui Tsubasa, Kojima Hiroto, Fujie Toshinori, Umezu Shinjiro	4. 巻 19
2. 論文標題 A combination of logical judging circuit and water-resistant ultrathin film PEDOT: PSS electrode for noninvasive ECG measurement	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Discover Nano	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s11671-024-03988-9	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Kewei Song, Fan Huang, Hirose Kayo, Shinjiro Umezu
2. 発表標題 DLP 3D-printed Swab with Cover for Precision Diagnosis
3. 学会等名 MIPE2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Zhang Z, Hirose K, Yamada K, Sato D, Uchida K, Umezu S
2. 発表標題 Reconstructed Attractor for Life State Detection
3. 学会等名 IEEE EMBC 2023 Workshop（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Montagut M, Hirose K, Tsuchiya K, Sugime H, Noda S, Umezu S
2. 発表標題 Bio-inspired texture for sweat sensor
3. 学会等名 IEEE EMBC 2023 Workshop（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Montagut M, Hirose K, Tsuchiya K, Sugime H, Noda S, Umezu S
2. 発表標題 Adding deposition constraints to improve fabrication yield of ion-selective sensors.
3. 学会等名 The Japan Society of Mechanical Engineers 2023 Annual Meeting
4. 発表年 2023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	梅津 信二郎 (Umezu Shinjiro) (70373032)	早稲田大学・理工学術院・教授 (32689)	
研究 分担者	松浦 勝久 (Matsuura Katsuhisa) (70433993)	東京女子医科大学・医学部・准教授 (32653)	

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
---------	---------