卒業論文

梗塞部への心筋細胞シートの貼付による 拍出能力の変化に関する解析

# 令和4年2月25日提出 指導教員 波田野 明日可 講師 03200220 長友 郁哉

梗塞部への心筋細胞シートの貼付による拍出能力の変化に関する解析

長友 郁哉, 指導教員 波田野 明日可 講師

Key word: Finite element analysis, iPSC, Myocardial infarction, Cardiomyocyte Sheet, Transplantation Therapy

#### 1. 緒言

#### 1.1 研究背景

心筋梗塞に対する再生医療として、幹細胞治療が注目され ている. 幹細胞治療には、分化能と自己複製能の2つの能力 を持つ幹細胞を心筋細胞に大量に分化させ、集めてシート 化したもの(心筋シート)を壊死した心筋部分に貼付する 方法がある. 幹細胞治療の効果について、様々な研究[1][2] が行われているが、治療の詳細なメカニズムは明らかにな っていない. 実際の心臓を用いて、治療前後の心機能を測 定することは容易ではないため、心臓モデルを用いたシミ ュレーションによってメカニズムを明らかにすることが求 められる.

#### 1.2 研究の目的

本研究は、左室にて心筋梗塞を発症したと想定し、超弾 性体近似の材料モデルを用いた左室有限要素モデルを用い て治療のメカニズムを解明することを目的とする. 心機能 として、左室が身体中に血液を拍出する能力(拍出能力) に注目した. 治療によって拍出能力が改善されるかどうか を確認したのち、その変化の原因を明らかにした.

#### 2. 簡易 PVloop の作成と拍出能力の評価

拍出能力を評価するため、左室モデルを用いて拡張末期と 収縮末期の2状態の有限要素解析を行い、その2状態を用い た簡易的な PVloop を作成した.正常な左室、心筋梗塞を発 症した左室、治療を行なった左室の PVloop を Fig.1 に示す. この PVloop を用いて、拍出能力の評価を行なった.拍出能 力の指標として拍出仕事を用いた.拍出仕事は PVloop 内の 面積である.心筋梗塞を発症することで拍出仕事は低下する 一方、収縮末期圧が等しい場合は治療によって拍出仕事は増 加しないことが確認された.



Fig. 1 Simplified PVloop for each left ventricular model

#### 3. 治療のメカニズムの考察

治療によって拍出能力が変化した要因を収縮末期(収縮 性),拡張末期(拡張性)の2つの側面から評価した.

#### 3.1 収縮性の評価

収縮性の指標として、収縮末期エラスタンス(*E<sub>es</sub>*)を用いた. *E<sub>es</sub>は、収縮末期の左室の圧-容積関係を線形近似したと* 

きの傾きとなる.  $E_{es}$ が高いほど収縮能は高い. 各左室の $E_{es}$ を Table 1 に示す. 心筋梗塞発症によって収縮性は低下するが, 治療によって約 10%向上することがわかった.

Table 1 End-systolic elastance of each left ventricular model

	正常	梗塞	治療後
<i>E<sub>es</sub></i> [Pa/ml]	1889	872	974

#### **3.2** 拡張性の評価

拡張性の指標として、左室 stiffness を用いた. 左室 stiffness とは、非線形な拡張末期の左室の圧-容積関係を、特定の点の 接線の傾きのことである. 左室 stiffness が高い左室ほど拡張 性が低い. 本研究では、拡張末期圧が 1500 Pa の接線の傾き Kを用いた. 各左室 stiffness を Table 2 に示す. 心筋梗塞の発 症によって、拡張性は大幅に向上する. また、治療後のKに ついては、梗塞左室との違いが約 2 %となることから、拡張 能に大きな変化はなかったといえる.

Table 2 Left ventricular stiffness

	正常	梗塞	治療後
K [Pa/ml]	156.8	143.9	141.0

収縮性と拡張性の 2 つの側面で治療による影響を評価した.以上より,幹細胞治療の効果は拡張性ではなく収縮性の 改善によるものであることがわかった.

#### 4. 結言

幹細胞治療のメカニズムについて、収縮末期と拡張末期に おける影響から評価した.その際、左室は異方性のある超弾 性体モデルを用いた.本研究では、治療によって改善された のは収縮末期の状態と考えられる.心周期のその他の部分で ある等容性収縮期,等容性弛緩期での影響は解明できていな い.今後はそれらを合わせた複数の状態において、治療によ ってどのような変化が起きるのかを確認し、治療のメカニズ ムをより詳しく解明していく必要があると考えられる.

#### 参考文献

- P. P. Zwetsloot *et al.*, "Cardiac stem cell treatment in myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of preclinical studies", *Circ Res.*, vol. 118, (2016), pp.1223-1232.
- [2] R. J. Vagnozzi *et al.*, "An acute immune response underlies the benefit of cardiac stem cell therapy", *Nature*, vol. 577, (2020), pp.405-409

## 目次

第1章	序論	6
1.1	研究	:背景6
1.2	過去	の研究
1.2.	1	幹細胞治療の効果に関する先行研究7
1.2.	2	左室有限要素モデリングに関する先行研究7
1.3	研究	の目的
1.4	本論	(文の構成
第2章	PVL	OOP の挙動と評価指標10
2.1	心機	能と PVLOOP
2.2	評価	i指標11
2.2.	1	拍出能力の評価11
2.2.	2	収縮能の評価11
2.2.	3	拡張能の評価12
2.3	心筋	5梗塞発症時の PVLOOP の変化13
第3章	左室	モデルの作成14
3.1	左室	7形状14
3.2	構成	17
3.2.	1	構成則17
3.2.	2	収縮力18
3.3	解析	f条件18
3.3.	1	拡張末期
3.3.	2	収縮末期
第4章	結果	と考察
4.1	メッ	シュの評価
4.2	拍出	能力の評価
4.3	収縮	皆性の評価
4.3.	1	収縮末期エラスタンス (Ees) による評価
4.3.	2	収縮末期の RZ における主応力の変化32
4.4	拡張	性の評価
4.4.	1	左室 stiffness (K) による評価
4.4.	2	拡張末期の RZ における主応力の変化

第5章	結言	43
5.1	結論	43
5.2	今後の課題	43
謝辞		44
参考文献	ť	45

## 図目次

义	1.1	死因別にみた死亡数の年次推移 厚生労働省資料[1]をもとに作成
义	2.1	正常左室 PVloop の図10
义	2.2	負荷を変化させたときの PVloop と ESPVR, Eesの関係図 12
义	2.3	EDPVR と拡張能の関係12
义	2.4	左室 stiffness の求め方13
义	2.5	心筋梗塞発症による左室 PVloop の変化図 13
义	3.1	正常左室形状の全体図と断面図(断面図は全体図の矢印部分を輪切りにしたも
	の,	赤:外層 黄:中層 緑:内層)14
汊	3.2	各層の線維方向(赤:線維方向 青:線維横断方向 黒:線維直角方向) 15
汊	3.3	梗塞左室形状図(梗塞部:各層の色の異なる部分)16
汊	3.4	治療後左室形状図 16
汊	3.5	完全固定する大動脈弁及び僧帽弁部 19
図	3.6	正常部の物性値を用いた等二軸引張解析の応力-歪曲線
义	3.7	一軸引張解析による応力-歪曲線
図	3.8	線維方向歪とカルシウム感度の関係 22
义	3.9	カルシウム感度別のCa0とTOの関係23
义	3.10	収縮力ありの一軸引張解析による応力-歪曲線
义	4.1	3種のメッシュ図25
义	4.2	各左室モデルの拡張末期と収縮末期の全体図27
义	4.3	各左室モデルの拡張末期と収縮末期の断面図
义	4.4	各左室モデル内層の断面の変形図(赤:変形前正常部 桃:変形前梗塞部 青:
	変刑	《後正常部 緑:変形後梗塞部)
义	4.5	各左室モデルの PVloop(黒:正常左室 赤:梗塞左室 青:治療後左室)
义	4.6	Pesが異なる治療後左室モデルの PVloop (青:10000 Pa 橙:11500 Pa 緑:
	130	00 Pa)
义	4.7	各左室モデルの ESPVR
义	4.8	RZ の部分
义	4.9	収縮末期における外層の主応力(左:正常左室 中:梗塞左室 右:治療後左
	室)	
义	4.10	収縮末期における中層の主応力(左:正常左室 中:梗塞左室 右:治療後
	左室	<u>š</u> )
义	4.11	収縮末期における内層の主応力(左:正常左室 中:梗塞左室 右:治療後
	左室	<u>5</u> )

37		主応力図	における各左室の第一	収縮末期におけ	4.12	汊
38			デルの EDPVR	各左室モデルの	4.13	汊
右:治療後	中:梗塞左室	(左:正常左室	における外層の主応力	拡張末期におけ	4.14	汊
39				)	左室	
右:治療後	中:梗塞左室	(左:正常左室	における中層の主応力	拡張末期におけ	4.15	汊
40				)	左室	
右:治療後	中:梗塞左室	(左:正常左室	における内層の主応力	拡張末期におけ	4.16	汊
42				)	左室	
42		主応力図	における各左室の第一	拡張末期におけ	4.17	汊

## 表目次

表 3.1	梗塞部と心筋シートのサイズ	17
表 3.2	材料物性值一覧	21
表 3.3	解析条件一覧	21
表 3.4	収縮に関する物性値一覧	24
表 3.5	解析条件一覧	24
表 4.1	3種のメッシュによる第一主応力と変位の比較	26
表 4.2	各左室モデルの SW(治療後左室はPesが 3 通り)	31
表 4.3	各左室モデルの <b>Ees</b>	32
表 4.4	各左室モデルの K	38

## 第1章 序論

#### 1.1 研究背景

心疾患は、日本における三大死因の一つであり、心疾患による死亡者数は近年増加 傾向にある[1].その心疾患において大部分を占めているのが虚血性心疾患であり、そ の中でも心筋梗塞は代表的な疾患として現在でも多くの研究がおこなわれている.心 筋梗塞とは、冠動脈内に形成された血栓(プラーク)により心筋に血液が届かなくな り、心筋が壊死してしまう病気である.心筋が収縮と拡張を繰り返すことで、心臓は血 液を身体中に送り出している.この能力のことを拍出能力という.したがって心筋の 一部が壊死することで、心臓の拍出能力は低下してしまう.治療介入したとしても、そ の後の再発や、合併症が問題となっており、特に、重大な合併症の一つである虚血性心 不全は、壊死に巻き込まれる心筋の範囲(梗塞部)が広ければ広いほどその重症度は 高くなる傾向がある.そういった合併症を防ぐため、壊死した心筋を再生させるとい った画期的な治療法が望まれている.



図 1.1 死因別にみた死亡数の年次推移 厚生労働省資料[1]をもとに作成

近年,そのような治療として,幹細胞治療が注目されている.幹細胞とは,身体を作 るさまざまな細胞に変化するという分化能と,自分と同じ細胞を複製するという自己 複製能の2つの能力を持つ細胞のことである.幹細胞は,損傷した部位に集まり,分化 と複製を繰り返すことで傷ついた組織を修復させ,最終的には組織の機能を回復させ る.具体的には ES 細胞や iPS 細胞が挙げられる.幹細胞治療とは,そのような細胞を 心筋細胞に大量に分化させ,シート化したもの(心筋シート)を壊死した心筋部分に 貼付する治療のことである. この治療による心機能の回復については,動物実験によって示されている. しかし,この治療による機械的特性の変化はいまだ解明されていない.治療後の心臓を用いて実際に心機能を測定することは容易ではないため,心臓 モデルを用いたシミュレーションによって機械的特性の変化を解明できれば,幹細胞 治療を含めて今後の医療の発展へとつながると考えられる.本研究では,左室の簡易 形状を用いたモデルを用いてシミュレーションをおこない,機械的特性の変化を解明 する.

#### 1.2 過去の研究

#### 1.2.1 幹細胞治療の効果に関する先行研究

幹細胞を用いた初期の動物実験では,壊死した心筋付近に幹細胞を注入するこ とで,幹細胞から分化して形成された心筋細胞によって心機能が回復する,とい うことが明らかになった[2].しかし,この治療は詳細なメカニズムが明らかにな っておらず,有効性が疑問視されていた.

そこで Vagnozzi[3]は、心筋梗塞を発症したマウスを用いて、幹細胞治療のメカ ニズムについて検討している.この研究において、幹細胞を注入された心臓は選 択的なマクロファージが活性化し、梗塞部の弾性率が低くなることが確認された. これは、短冊状にした心筋を用いて一軸引張試験をおこない、荷重-変位曲線を作 成し、壊死した心筋が正常心筋に比べて伸びやすくなったことから明らかになっ た.また治療によって、壊死した心筋は弾性率が高くなり、荷重-変位曲線が正常 心筋に近づくということも明らかになった.これが、梗塞部の機械的な特性の回 復だと考えている.幹細胞治療によって壊死した心筋が修復された一方で、幹細 胞治療が新しい心筋細胞の生成にはつながらないことも確認された.

一方で,梗塞部の機械的特性の回復が,拍出能力にどのような影響を与えたか, 梗塞部から離れた部分の心筋にどのような影響を与えたのかについては,未解明 のままである.

#### 1.2.2 左室有限要素モデリングに関する先行研究

左室を超弾性体で近似して,拡張期と収縮期のモデル化をおこなった研究は, これまで数多くなされている.

Costa[4]は、心筋に対する三次元有限要素法を開発した.この研究では、極座標 を用いて支配方程式を定義し、心筋の非線形性と異方性のある材力特性を考慮し ている.それによって、解析解が検証可能な円筒要素や球殻要素を用いた解析で 求まる歪の精度が高くなる事が確認された.しかし,三次元有限要素モデルに対 する一般解は存在しないため,この方法ではその他の形状をした三次元有限要素 モデルを解くことはできない.そこで Costa[5]は,イヌの左室を,解析解が存在 しない楕円体でモデル化し長球座標系を用いることで左室の力学的解析をおこな った.これにより,円筒や球殻より複雑な形状での解析が可能になった.

Walker[6]は、Costaの用いた超弾性体モデルを用いて、収縮期に発生する三方 向の収縮力について検討した.この研究では、それまで線維方向のみ考慮されて いた収縮力について、線維横断方向も考慮することで、収縮末期における全ての 歪成分で誤差が減少する事が確認された.また、線維方向、線維横断方向に垂直 な、線維直角方向に発生する収縮力は他の2方向に発生する収縮力に比べて非常 に小さいので考慮されていない.これにより、それまでの線維方向のみの収縮力 を用いた有限要素解析が不十分であり、線維横断方向の収縮力を考慮することの 重要性が明らかになった.

#### 1.3 研究の目的

過去の研究では, 左室を簡易的な形状で超弾性体に近似してモデル化し, それを利 用して拡張期や収縮期の構造解析がおこなわれてきた. また, 幹細胞治療をマウスに 施すことで, 心機能の改善がみられることが明らかになった. しかし, 幹細胞治療が具 体的にどのように左室に影響を与えるかはよくわかっておらず, 詳しく評価する必要 がある.

そこで本研究では、左室の PVloop を用いて幹細胞治療が拍出能力に及ぼす影響を 評価することを目的とした. PVloop とは、心臓収縮、拡張中の心室圧と容積の変化を 同時にプロットしたものであり、心室圧容積関係のことである[7]. 左室形状は、渡邉 [8]の作成した正常左室形状データを基にして、心筋梗塞を発症した左室(梗塞左室) と幹細胞治療を施した左室(治療後左室)を作成する. それらを用いてモデルを作成 し、心周期における拡張末期と収縮末期の2つの状態を解析する. その後その2つの 解析結果から、治療前後の簡易的な PVloop を作成し、治療が及ぼす影響を収縮性と拡 張性それぞれで考察することで、治療が拍出能力に及ぼす影響を評価する.

#### 1.4 本論文の構成

本論文での構成を以下に示す.

第1章では,研究背景,関連する過去の研究,及び本研究の目的について述べた.

第2章では、心機能と PVloop について述べたのち、拍出能力、収縮性、拡張性の評価 指標について述べる.

第3章では,作成した左室モデルと解析手法について述べる.

第4章では,解析の結果とその考察について述べる.

第5章では、本研究の結論と課題について述べる.

## 第2章 PVloopの挙動と評価指標

#### 2.1 心機能と PVloop

左室における心周期を PVloop とともに説明する. 心周期は大きく4つに区分され, 血液は左房から左室へ,そして左室から大動脈を通って全身へと送られる. 簡略化し た左室 PVloop を図 2.1 に示す.



図 2.1 正常左室 PVloop の図

#### 1→2:拡張期

左室圧が左房圧より低いことで左房と左室の間にある僧帽弁が開き,左房内の血 液が左室内に流れ込む状態.血液が流れ込んでくることで左室の容積と圧力はとも に増大する.このとき左室圧は動脈内圧より低いため,左室と大動脈の間の大動脈 弁は閉じている.2の状態を拡張末期と呼ぶ.

#### 2→3:等容性収縮期

左室心筋の収縮がはじまり, 左室圧が上昇して左房圧を上回ることで, 僧帽弁が 閉じている状態. 全ての弁が閉じているため, 左室容積は変化しない.

#### 3→4: 収縮期

左室心筋の収縮によって左室圧が動脈内圧を上回ることで大動脈弁が開き, 左室 内の血液が大動脈へと流れ出る状態.血液を全身に送り出すことで左室容積は減少 する.このとき左室圧は左房圧よりも高いため, 僧帽弁は閉じている.4の状態を収 縮末期と呼ぶ.

#### 4→1:等容性弛緩期

左室心筋の弛緩がはじまり, 左室圧が低下し動脈内圧を下回ることで大動脈弁が 閉じている状態. 全ての弁が閉じているため, 左室容積は変化しない.

#### 2.2 評価指標

左室の拍出能力と収縮能,拡張能についての評価指標を説明する.

#### 2.2.1 拍出能力の評価

拍出能力の評価指標について説明する.本研究では,拍出能力の指標として拍 出仕事(SW, Left Ventricular Stroke Work)を用いる.SW は, PVloop内の面積に よって求められるものであり,左室が血液を送り出すために行う仕事である.SW が高いほど,左室の拍出能力は高いことを意味する.また,本研究では拡張末期と 収縮末期の2つの状態から簡易的な PVloopを作成するので, PVloop は長方形と なる.したがって,拡張末期における圧力(LVEDP, Left Ventricular End-Diastolic Pressure,以下 $P_{ed}$ とする),容積(LVEDV, Left Ventricular End-Diastolic Volume,以下 $V_{ed}$ とする)と,収縮末期における圧力(LVESP, Left Ventricular End-Systolic Pressure,以下 $P_{es}$ とする),容積(LVESV, Left Ventricular End-Systolic Volume,以下 $V_{es}$ とする)を用いて,SW は式2.1のよう に表される.

$$SW = (P_{es} - P_{ed}) \times (V_{ed} - V_{es})$$

$$(2.1)$$

#### 2.2.2 収縮能の評価

収縮性の指標として,拡張性に依存しない指標である収縮末期エラスタンス ( $E_{es}$ , End-Systolic Elastance)を用いる.  $E_{es}$ を求める際に必要な,左室の収縮末 期圧-容積関係(ESPVR, End-Systolic Pressure-Volume Relationship)について説 明する. 左室にかける負荷条件を上げると, PVloop は収縮期,拡張期ともに容積 が大きくなる. このときの収縮末期の点の軌跡を ESPVR という. この ESPVR は, 直線でよく近似できることが知られている[9].  $E_{es}$ は,直線で近似された ESPVR の傾きとして求められる.  $E_{es}$ が高いほど収縮能は高いことを意味する. 図 2.2 に 左室にかける負荷を変化させたときの PVloop と,それによって求められる ESPVR 及び $E_{es}$ を示す.



図 2.2 負荷を変化させたときの PVloop と ESPVR, Eesの関係図

#### 2.2.3 拡張能の評価

拡張能の評価は、左室の拡張末期圧-容積関係(EDPVR, End-Diastolic Pressure-Volume Relationship)を用いる. 左室にかける負荷条件を上げると、 PVloop は収縮期,拡張期ともに容積が大きくなる. このときの拡張末期の点の軌 跡を EDPVR という. EDPVR は図 2.3 のような曲線になる. EDPVR を用いて左 室の拡張能を評価するため、左室 stiffness(K)を用いた. 左室 stiffness は左室の 硬さの指標であり、高い左室ほど、拡張能が低いことを意味する. 本研究では、 Pedが 1500 Pa のときの接線の傾きをKと定義した(図 2.4).







図 2.4 左室 stiffness の求め方

### 2.3 心筋梗塞発症時の PVloop の変化

心筋梗塞を発症したときの PVloop の変化について説明する. 図 2.5 に PVloop の変 化図を示す. 心筋梗塞を発症すると, 心筋が壊死した梗塞部の左室壁は薄く弾性率が 低くなる. 左室壁が正常左室に比べ一部薄くなることや, 一部弾性率が低くなること で, V<sub>ed</sub>は増大する. また, 壊死した心筋が収縮できないことで, 正常左室に比べて縮 みにくく, P<sub>es</sub>は減少し, V<sub>es</sub>は増大する. 心筋梗塞が拡張性よりも収縮性に大きな影響 を与えることで, 心筋梗塞後の左室は, SW が低下し, 拍出能力が低下したことになる [10].



図 2.5 心筋梗塞発症による左室 PVloop の変化図

## 第3章 左室モデルの作成

#### 3.1 左室形状

本研究では,渡邉[8]の作成した正常左室形状を8分割したものを正常左室形状と し,それを基に梗塞左室と治療後左室の形状を作成した.また,渡邉[8]の作成した正 常左室形状と同様に,左室を厚み方向に3層に分けた.メッシュサイズについては次 章で説明する.



図 3.1 正常左室形状の全体図と断面図(断面図は全体図の矢印部分を輪切りにしたもの, 赤:外層 黄:中層 緑:内層)

実際の左室では,線維方向が層により異なることがわかっている[11]. そこで本研 究では,渡邉[8]の左室モデルを参考に線維方向を決定した.3層とも半径方向を線維 直角方向とし,中層の線維方向を円周方向とした.外層と内層の線維方向は,中層の線 維方向を,線維直角方向周りに±60°回転させたものとした.また,各層の線維横断方 向はそれぞれの線維方向と,線維直角方向に対して垂直な方向である.各層の線維方 向の決定について,図 3.2 に示す.



外層

中層



内層

#### 図 3.2 各層の線維方向(赤:線維方向 青:線維横断方向 黒:線維直角方向)

次に,梗塞左室,治療後左室のそれぞれの形状の作成について説明する.

#### 梗塞左室

梗塞部の左室壁を,実際の梗塞左室の写真を参考に,正常左室壁の約1/3になる ように変更した.この際,内層を外に押し出し,外層を内へ凹ませることで壁厚を薄 くした.また,梗塞部と正常部の間が滑らかになるように同様の操作を行い,境界部 とした.以上のようにして作成した梗塞左室形状図を図3.3に示す.



図 3.3 梗塞左室形状図(梗塞部:各層の色の異なる部分)

#### 治療後左室

心筋シートを再現したメッシュは,作成した梗塞左室形状の梗塞部と境界部を覆 うように外層の外側に貼付した.作成した治療後左室形状図を図 3.4 に示す.



図 3.4 治療後左室形状図

以上の梗塞左室と治療後左室の,外層における梗塞サイズ及び心筋シートサイズを 表 3.1 に示す.急性心筋梗塞では,心筋の 20%が壊死すると心不全が生じる[12].そこ で本研究では,十分に危険な状態の左室を想定して梗塞サイズを決定した.

	外層表面積に対する割合[%]
梗塞サイズ	13.40
心筋シートサイズ	22.76

表 3.1 梗塞部と心筋シートのサイズ

#### 3.2 構成則と収縮力

本研究では、物性タイプとして LS-DYNA の心筋組織モデル(MAT\_128)を用いた. この物性タイプでは、心筋を異方性のある超弾性体としている. 超弾性体は歪エネルギー関数Wから応力が一意に求まる材料である. 歪エネルギー関数により物質特有の応力歪特性が得られる. 以下では、その構成則と収縮力について説明する.

#### 3.2.1 構成則

心筋材料モデルで定義された歪エネルギー関数は、以下の通りである.

$$W = \frac{C}{2}(e^{Q} - 1) \tag{3.1}$$

$$Q = b_1 E_{11}^2 + b_2 (E_{22}^2 + E_{33}^2 + E_{23}^2 + E_{32}^2) + b_3 (E_{12}^2 + E_{21}^2 + E_{13}^2 + E_{31}^2)$$
(3.2)

ここで,  $C, b_1, b_2$ , 及び $b_3$  は材料拡張係数, Eは Green-Lagrange 歪である. また,この物性タイプでは,第2種 Piola-Kirchoff 応力Sを受動応力と収縮力の 和で定義しており, Cauchy 応力テンソルは以下のように求められる.

$$\boldsymbol{S} = \frac{\partial W}{\partial \boldsymbol{E}} - p \boldsymbol{J} \boldsymbol{C}^{-1} + \boldsymbol{T}$$
(3.3)

$$\boldsymbol{\sigma} = \frac{1}{J} \boldsymbol{F} \boldsymbol{S} \boldsymbol{F}^{T} \tag{3.4}$$

ここで, Cは右 Cauchy-Green 変形テンソル, Fは変形勾配テンソル, JはFのヤ コビアン,  $\sigma$ は Cauchy 応力テンソル, Tは収縮力テンソルである. pは不定静水圧 であり, 変形からは決定できず応力の釣り合いから求められる.

$$\boldsymbol{C} = \boldsymbol{F}^T \cdot \boldsymbol{F} \tag{3.5}$$

$$J = \det \mathbf{F} \tag{3.6}$$

#### 3.2.2 収縮力

収縮力は、収縮期において心筋に発生する能動的なものである.この物性タイプでは、収縮力テンソル**T**は収縮末期における線維方向**T**<sub>0</sub>と線維横断方向**T**<sub>1</sub>のみ定義している.

線維方向の収縮力Toは式 3.7の様に表される.

$$T_0 = T_{max} \frac{Ca_0^2}{Ca_0^2 + ECa_{50}^2} C_t$$
(3.7)

ここで、 $T_{max}$  は心筋サルコメア長が最も長く、心筋細胞内のカルシウムのピー ク濃度 $Ca_0$  が最大値を取るとき ( $(Ca_0)_{max}$ ) に得られる最大の等尺性張力であ り、 $T_0$ は $Ca_0$ に応じて変化する.また、カルシウム感度 $ECa_{50}$ はサルコメア長に、サ ルコメア長は線維方向歪 $E_{11}$ に依存することから、 $ECa_{50}$ は $E_{11}$ に依存する. $ECa_{50}$ 及び内部変数は以下の様に表される.

$$ECa_{50} = \frac{(Ca_0)_{max}}{\sqrt{\exp[B(l-l_0)] - 1}}$$
(3.8)

$$C_t = \frac{1}{2}(1 - \cos w) \tag{3.9}$$

$$l = l_R \sqrt{2E_{11} + 1} \tag{3.10}$$

$$w = \pi \frac{0.25 + t_r}{t_r} \tag{3.11}$$

$$t_r = ml + bb \tag{3.12}$$

 $Ca_0$  は細胞内カルシウムのピーク濃度,  $(Ca_0)_{max}$  は細胞内カルシウムのピー ク濃度,  $l_R$  は応力ゼロのサルコメア長,  $l_0$  は能動的張力が発生しないサルコメア 長, *m*, *bb*, *B* は材料収縮係数である.

また,線維横断方向の収縮力 $T_1$ は,Walker[6]の結論を基に,線維方向の収縮力 $T_0$ の40%に等しい応力と定義されている.

$$T_1 = 0.4T_0 \tag{3.13}$$

#### 3.3 解析条件

本研究では,拡張末期と収縮末期の2つの状態をそれぞれ静解析で求める.

#### 3.3.1 拡張末期

弛緩した左室モデルに内圧としてP<sub>ed</sub>をかけて、V<sub>ed</sub>を求める. 拘束条件として、 Costa[5]の左室モデルを参考に、大動脈弁と僧帽弁部の節点を完全固定とした. 固 定部分を図 3.5 に示す.



図 3.5 完全固定する大動脈弁及び僧帽弁部

荷重条件について説明する.本研究では,左室内部の血液による圧力を、左室 内側表面に一様圧力をかけることで模擬した.また,その圧力については,心筋梗 塞を発症した左室と,心筋梗塞を治療した左室で大きく変化しないことがわかっ ている[13].そこで本研究では,全ての左室モデルのP<sub>ed</sub>を 1500 Pa とした.

次に本研究で使用した物性値を正常部, 梗塞部, 心筋シートに分けて説明する.

#### 正常部

Walker[6]の左室モデルに用いられている正常心筋の物性値を用いた.この物性 値を用いた,一要素直方体モデル(1.0×1.0×0.1 cm)等二軸引張による応力-歪 曲線を図 3.6 に示す.線維方向,線維横断方向それぞれで歪が大きくなるほど非線 形性が強くなる事がわかる.



図 3.6 正常部の物性値を用いた等二軸引張解析の応力-歪曲線

#### 梗塞部

心筋梗塞後の梗塞部は,正常な心筋に比べて線維方向の弾性率が低くなること が Vagnozzi[3]により明らかになった.そこで本研究では,Vagnozzi[3]の線維方 向への一軸引張実験に基づき,梗塞部と治療によって弾性率が変化した治療後の 梗塞部の物性値を決定した.Vagnozzi[3]の実験結果では,梗塞部は線維方向歪が 0.2 のときの応力が正常部の約 35 %,治療後の梗塞部は,線維方向歪が 0.2 のと きの応力が正常部の約 49 %となった.本研究では各梗塞部の物性値を,線維方向 歪が 0.2 のときに発生する応力が,使用する Walker[6]の正常心筋に発生する応力 の 35 %,49 %になるように物性値を決定した.

#### 心筋シート

幹細胞から作成される心筋細胞は,未成熟なものであることから,線維の方向 性はほぼない.現在まで未成熟な心筋細胞による引張試験は十分に行われておら ず,物性値はよくわかっていない.そこで,線維の方向性がないことから,線維方 向と線維横断方向に発生する応力が等しくなるように物性値を決定した.その際, 一軸引張解析において,治療後の梗塞部に近い応力-歪関係になるように物性値を 設定した.

以上の正常部,治療前後の梗塞部,心筋シートの物性値を用いた一軸引張解析 による応力-歪曲線を図 3.7 に示す.



図 3.7 一軸引張解析による応力-歪曲線

決定した材料物性値を表 3.2 に示し,解析条件一覧を表 3.3 に示す.

	正常部	梗塞部	治療後梗塞部	心筋シート
質量密度 [kg/m <sup>3</sup> ]	$1.37 \times 10^{3}$			
<i>C</i> [Pa]	359			
$b_1$ [-]	67.07	46.80	53.40	50.00
<i>b</i> <sub>2</sub> [-]	24.16	22.00	22.00	50.00
b <sub>3</sub> [-]	21.60	18.00	18.00	21.60

表 3.2 材料物性值一覧

※1 正常部は Walker[6]のモデルの値を利用

※2 梗塞部と治療後梗塞部は Vagnozzi[3]の実験値を基に作成

表 3.3 解析条件一覧

	拡張末期
解析ソフト	LS-DYNA R11.1.0
解析手法	陰解法
単位系	[m] [N] [s]
要素	六面体 Solid 一次要素
拘束条件	大動脈弁, 僧帽弁部分完全固定
荷重条件	内側表面に一様圧力 1500 Pa

#### 3.3.2 収縮末期

収縮する左室モデルにPesをかけて、Vesを求める. 受動応力に関する物性値は拡張未期と同様にし、収縮に関する物性値は、Walker[6]の左室モデルと同様の値を用いた. この物性値を用いたときの、線維方向歪 $E_{11}$ とカルシウム感度 $ECa_{50}$ の関係を図 3.8 に示す.  $E_{11}$ が大きくなるにつれて $ECa_{50}$ が低くなる. また、 $ECa_{50}$ 別の、細胞内カルシウム濃度 $Ca_0$ と線維方向の収縮力 $T_0$ の関係を図 3.9 に示す.  $ECa_{50}$ の高低に関わらず、 $Ca_0$ が高くなるにつれて $T_0$ は増大し、 $T_0$ が特定の値に近づくと $Ca_0$ の変化による影響が小さくなる. また、 $ECa_{50}$ が高くなるにつれて、収縮力は 減少する. したがって、心筋が線維方向に伸びるにつれて、収縮力は増大するということになる.

荷重条件については, 拡張末期同様に左室内側表面に一様圧力をかけた. 心筋 梗塞を発症した左室の $P_{es}$ は, 正常左室に比べて低下し, 治療によって向上する [13]. そこで本研究では, 正常左室の $P_{es}$ を 13000 Pa ( $\approx$  100 mmHg) とし, 梗塞 左室の $P_{es}$ を 10000 Pa ( $\approx$  75mm Hg) とした. 治療後左室の $P_{es}$ は, 治療によって どれだけ改善されるか分からないため, 10000 Pa (=梗塞左室), 11500 Pa, 13000 Pa (=正常左室) の 3 通りを用いた.



図 3.8 線維方向歪とカルシウム感度の関係



図 3.9 カルシウム感度別の $Ca_0$ と $T_0$ の関係

梗塞部は心筋が壊死していることから、収縮力は発生しないようにした.また、 心筋シートは未成熟な心筋細胞によって形成されており、収縮力が発生している のかどうか不明なため、収縮力が発生しないようにした.したがって、収縮末期の 解析において収縮力が発生する心筋は正常部のみである.収縮力が発生している 正常部の一軸引張解析における応力-歪曲線を図 3.10 に示す.



図 3.10 収縮力ありの一軸引張解析による応力-歪曲線

収縮力を一度にかけると、モデルに生じる変形が大きすぎることで解析時間が 長くなった.そこで本研究では、解析の効率化を図るため、収縮力とPesをそれぞ れ50分割して段階的に力を加えた.収縮に関する物性値を表 3.4 に、解析条件一 覧を表 3.5 に示す.

T <sub>max</sub> [kPa]	$1.357 \times 10^{2}$
l <sub>0</sub> [μm]	1.58
$l_R$ [µm]	1.91
<i>B</i> [/μm]	4.75
<i>m</i> [s/μm]	1.049
<i>bb</i> [s]	-1.429
$Ca_0$ [µmol/l]	4.35
$(Ca_0)_{max}$ [µmol/l]	4.35

表 3.4 収縮に関する物性値一覧

	収縮末期	
解析ソフト	LS-DYNA R11.1.0	
解析手法	陰解法	
単位系	[m] [N] [s]	
要素	六面体 Solid 一次要素	
拘束条件	大動脈弁, 僧帽弁部分完全固定	
荷重条件内側表面に一様圧力		
	正常左室:13000 Pa	
	梗塞左室:10000 Pa	
	治療後左室:10000~13000 Pa	

表 3.5 解析条件一覧

## 第4章 結果と考察

#### 4.1 メッシュの評価

3種類のメッシュサイズを用いて解析メッシュの精度が十分かどうかを確認した. 図 4.1 に 3 種類のメッシュを示す. 粗メッシュは渡邉[8]の作成したメッシュであり, 解析メッシュは粗メッシュを 8 分割したものである.また,解析メッシュをさらに 8 分割したものを詳細メッシュとした.これらを用いて,梗塞左室の拡張末期を解析す るときと同じ条件で解析をおこない,図 4.1 中の赤い印の節点の第一主応力と変位を 求めた.



粗メッシュ

解析メッシュ



詳細メッシュ 図 4.1 3種のメッシュ図

表 4.1 は,3 種類のメッシュで同一の位置にある節点の第一主応力と変位である.この3つの第一主応力により,解が収束していることが確認できる.また,図 4.1 の解析 メッシュで,十分な精度が出ていることがわかる.

	節点数	要素数	$\sigma_1$ [Pa]	変位 [m]
粗メッシュ	1656	1206	$5.99 \times 10^{3}$	$2.803 \times 10^{-2}$
解析メッシュ	11415	9648	$6.02 \times 10^{3}$	$2.805 \times 10^{-2}$
詳細メッシュ	84199	77184	$6.05 \times 10^{3}$	$2.806 \times 10^{-2}$

表 4.1 3種のメッシュによる第一主応力と変位の比較

#### **4.2** 拍出能力の評価

まず,各左室の拡張末期,収縮末期における形状の違いについて説明し,その後 PVloop と SW を用いて拍出能力の評価する.

各左室モデルの拡張末期, 収縮末期の全体図を図 4.2 に, 断面図を図 4.3 に示す. 断 面図は図 3.1 と同様の位置のものであり、図 4.2 の矢印の部分である.また、内層断面 の変形図を図 4.4 に示す.変形図では、赤と桃が正常部と梗塞部の変形前の形状で、青 と緑が正常部と梗塞部の変形後の形状である.まず,正常左室と梗塞左室の収縮末期 の全体図を比較する.梗塞左室の梗塞部が,周囲の正常部に比べて大きく拡張してい ることがわかる.一方で,正常左室と梗塞左室の拡張末期の全体図を比較しても,梗塞 左室の梗塞部付近が、周囲の正常部より大きく拡張する様子はみられなかった. そこ で、断面図によって、内部の変化を比較した.正常左室と梗塞左室では、拡張末期、収 縮末期ともに内部形状が大きく異なることがわかった.正常左室の内壁が,円に近い 形状になっているのに対して、梗塞左室では、円が2つ重なったような形状になって いる. また, 梗塞左室の梗塞部から離れた正常部は, 正常左室に似た形状をしている. これによって, 梗塞部付近が, 正常部に比べ弾性率が低くなっていることで拡張され やすくなっていること、心筋が壊死していることで収縮しづらくなっていることがわ かる. 正常左室と梗塞左室の形状の変化が確認できた一方で、梗塞左室と治療後左室 の形状の違いは全体図,断面図ともに大きくないことがわかった.また,変形図では, 正常部に比べて梗塞部が広がりやすいことが確認できる.



治療後左室 拡張末期

治療後左室 収縮末期

図 4.2 各左室モデルの拡張末期と収縮末期の全体図



正常左室 拡張末期



正常左室 収縮末期



梗塞左室 拡張末期

梗塞左室 収縮末期



図 4.3 各左室モデルの拡張末期と収縮末期の断面図



図 4.4 各左室モデル内層の断面の変形図(赤:変形前正常部 桃:変形前梗塞部 青:変 形後正常部 緑:変形後梗塞部)

次に, PVloop を用いて各左室の説明をする.図 4.5 は正常左室, 梗塞左室, 治療後左 室の PVloop を比較したものである. この図では、治療後左室のPesが梗塞左室のもの と等しい 10000 Pa を用いている. この図から, 心筋梗塞によって左室心筋が壊死する と, 拡張末期, 収縮末期それぞれにおいて左室容積が増大することがわかる. また, 拡 張末期に比べて収縮末期の容積変化が大きいことから, SW が減少し, 拍出能力が低下 したということがわかる. この結果は, 朔[10]の測定結果と一致しており, 心筋梗塞発 症時の拡張末期と収縮末期を模擬できているといえる.また,拡張末期と収縮末期の それぞれで,正常左室から梗塞左室への変化に比べ,梗塞左室から治療後左室への変 化は非常に小さいことがわかった.また,梗塞左室と治療後左室のPesが等しいとき, 一回で拍出される血液量は治療後左室の方がわずかに小さい.一回拍出量は、VedとVes の差で求まる. 幹細胞治療を施した後の, Pesを変化させたときのそれぞれの PVloop を図 4.6 に示し, 各左室モデルの SW を表 4.2 に示す. 治療後左室では, Pesが大きくな るにつれて SW は増加する.したがって,治療によってPesが向上することで,SW は増 加するといえる. Pesが等しいとき, 梗塞左室に比べて治療後左室の SW がわずかに小 さいことから, 拍出能力が改善されたとはいえない. したがって, 心筋シートの貼付に よって梗塞部の弾性率が変化し、心機能が改善したという先行研究の結果は、Pesの向 上が要因であると考えられる.



図 4.5 各左室モデルの PVloop(黒:正常左室 赤:梗塞左室 青:治療後左室)

30



図 4.6 P<sub>es</sub>が異なる治療後左室モデルの PVloop (青:10000 Pa 橙:11500 Pa 緑: 13000 Pa)

表 4.2 各左室モデルの SW (治療後左室はPesが3通り)

	正常	梗塞	治療後	治療後	治療後
			(10000 Pa)	(11500 Pa)	(13000 Pa)
SW [ J]	0.361	0.226	0.225	0.250	0.269

シートを貼付したことによる, 梗塞部の厚みの変化自体が結果に大きく影響を及ぼ していないかを調査するため, シートがない治療後左室について解析をおこなった. シートがないとき, V<sub>ed</sub>, V<sub>es</sub>はともに約 0.4 ml 増加し, SW に大きな変化はみられなかっ た. したがって, シートの貼付による左室壁の厚みの変化は拍出仕事の結果には大き く影響しないと考えられる.

#### 4.3 収縮性の評価

まず,治療によって拍出能力が回復するとき,収縮性にはどのような影響を与えているかを評価する.そして,幹細胞治療が,梗塞部から離れた正常部(RZ: Remote Zone)に与えている影響を評価する.

#### 4.3.1 収縮末期エラスタンス (*E<sub>es</sub>*) による評価

拡張性に依存しない,収縮末期エラスタンス ( $E_{es}$ )を用いて評価する.各左室 における ESPVR を図 4.7 に,  $E_{es}$ を表 4.3 に示す.正常左室の $E_{es}$ が1889 Pa/mlで あり,梗塞左室は872 Pa/mlまで低下する.そして治療後左室では974 Pa/mlとな り,梗塞左室から増加する.これにより治療によって収縮能は高くなり,正常左室 に近づいたことがわかる.これは,治療によって梗塞部の弾性率が高くなり,正常 な左室心筋に近づくことで,収縮をおこなえない梗塞部が $P_{es}$ を受けることによっ て広がりにくくなったことが原因だと考えられる.

したがって, 治療によって梗塞部の弾性率が変化することで, *E<sub>es</sub>*が増加したことから, 収縮性は改善されており, 拍出能力の改善の要因であるといえる.



図 4.7 各左室モデルの ESPVR

衣 4.3 谷丘至モアルの $E_{es}$	各左室モデルの $E_e$	s
------------------------	---------------	---

	正常	梗塞	治療後
<i>E<sub>es</sub></i> [Pa/ml]	1889	872	974

#### 4.3.2 収縮末期の RZ における主応力の変化

*E*<sub>es</sub>によって, 治療を施すことで左室全体の収縮性が改善されることがわかった. そこで, 収縮性が改善されたことによる RZ への影響として, 収縮末期における RZ にかかる主応力を比較した.本研究では, RZ を図 4.8 のように梗塞部から半周 程度離れている部分とした.

外層の主応力について,図4.9に示す.それぞれ左から正常左室,梗塞左室,治 療後左室である.RZにおける主応力の向きは,それぞれの左室によって変化はな かった.第一主応力は線維方向に,第二主応力は線維横断方向に,第三主応力は線 維直角方向に並行である.第一主応力,第二主応力は引張応力であり,第三主応力 は圧縮応力である.



図 4.8 RZ の部分



第一主応力





第三主応力

#### 図 4.9 収縮末期における外層の主応力(左:正常左室 中:梗塞左室 右:治療後左室)

中層の主応力を図 4.10 に示す. 中層の RZ では各主応力で外層と同様の結果が 得られた.



第一主応力



図 4.10 収縮末期における中層の主応力(左:正常左室 中:梗塞左室 右:治療後左 室)

内層の主応力を図 4.11 に示す. RZ において, 3 つの主応力全てが圧縮応力となる. 第一主応力が線維方向,第二主応力は線維直角方向,第三主応力が線維横断方向に 近い角度で面に沿った圧縮となっている.それぞれの主応力の方向は,梗塞左室と 治療後左室で大きな違いはなかった.



 第三主応力

図 4.11 収縮末期における内層の主応力(左:正常左室 中:梗塞左室 右:治療後左 室)

心筋梗塞の発症や,治療によって主応力の向きが変化しないことがわかった.次に,RZにおける応力の評価をおこなうため,第一主応力を用いた.図4.3と同じ断面での第一主応力のコンター図を図4.12に示す.梗塞左室と治療後左室のRZの応力分布の違いは1%未満であり,応力分布は変化していないといえる.



図 4.12 収縮末期における各左室の第一主応力図

以上より, 幹細胞治療によって梗塞部の弾性率が変化し, 梗塞部が広がりにくくなった ことで, 収縮能が改善されたといえる. また, この収縮能の改善は, 拍出能力が改善した要 因ではないかと考えられる. 一方で, 治療によって RZ の力学状態は変化しない.

#### 4.4 拡張性の評価

まず,治療によって拍出能力が回復するとき,拡張性にはどのような影響を与えて いるのかを評価する.そして,幹細胞治療が RZ に与えている影響を評価する.

#### 4.4.1 左室 stiffness (K) による評価

拡張性は、EDPVR を用いて評価する.各左室の EDPVR を図 4.13 に示す.梗塞 左室と治療後左室において、EDPVR の形状及びV<sub>ed</sub>の変化はほとんどない.図 4.13 を用いた各左室 stiffness(K)を表 4.4 に示す.K により左室の受動的な硬さ がおおまかに比較することができる.Kの大きさは、正常左室>梗塞左室>治療後 左室となっている.梗塞左室と治療後左室のKが約2%の違いしかないことから、 治療による左室の拡張能の変化は確認できない.

したがって,治療によって梗塞部の弾性率が変化することによって,左室 stiffness がほぼ変化しないことから,拡張性は改善されておらず,拍出能力の改善 における主な要因ではないといえる.



図 4.13 各左室モデルの EDPVR

表 4.4 各左室モデルの K

	正常	梗塞	治療後
K [Pa/ml]	156.8	143.9	141.0

#### 4.4.2 拡張末期の RZ における主応力の変化

左室 stiffness によって, 治療によって左室全体の拡張性が改善されないことが わかった. そこで, 拡張末期の左室の RZ にかかる主応力を比較し, RZ の力学的 な変化をみた.

外層の主応力について,図4.14 に示す.それぞれ左から正常左室,梗塞左室, 治療後左室である.左室による主応力の向きの変化はほぼない.RZ における第一 主応力は,心筋の線維方向に並行な引張応力となっている.同様に第二主応力は, 心筋の線維横断方向に並行な引張応力となる.また,第三主応力は線維直行方向 に並行な圧縮応力である.



第三主応力

図 4.14 拡張末期における外層の主応力(左:正常左室 中:梗塞左室 右:治療後左 室)

中層の主応力を図 4.15 に示す.中層では RZ における各主応力の向きについて, 外層と同様の結果が得られた.







第二主応力





内層の主応力を図 4.16 に示す. RZ における第一主応力は,線維方向と周方向の間 の向きの引張応力となる.また,第二主応力は線維横断方向に近い向きの引張応力 となる.第三主応力は,線維直行方向に並行な圧縮応力になる.

以上より, 拡張末期においては, 心筋梗塞の発症や治療の有無によって主応力の 向きが変化しないことがわかる.



#### 第三主応力

#### 図 4.16 拡張末期における内層の主応力(左:正常左室 中:梗塞左室 右:治療後左 室)

拡張末期に RZ にかかる引張応力の評価として,第一主応力を用いる.図4.3と同様の断面における第一主応力のコンター図を図4.17 に示す.心筋梗塞を発症することで,RZ にかかる第一主応力は大きくなる.また,治療によって RZ にかかる第一 主応力は小さくなる.治療によって,RZ での第一主応力の分布が正常左室に近づいたことから,治療によって RZ に効果があったと考えられる.これは,心筋梗塞を発症して RZ で線維化が起こり,その後の治療によって線維化が改善されたという報告に一致する.



以上より, 治療は RZ の力学状態の変化に寄与することがわかった.

### 第5章 結言

#### 5.1 結論

本研究では、心筋梗塞を発症した左室と幹細胞治療を施した左室を簡易形状で模擬 し、拡張末期と収縮末期の解析をおこない、幹細胞治療による収縮性、拡張性への影響 を評価した.その際、左室心筋を異方性のある超弾性体として近似する材料モデルを 用いた.

幹細胞治療として梗塞部に心筋シートを貼付することで,梗塞部の弾性率が高くなり, *E*<sub>es</sub>の増加がみられた.治療によって左室 stiffness の変化はみられなかったが,梗 塞部の弾性率が高くなることで,拡張末期の RZ にかかる第一主応力の大きさは正常 左室のものに近づいた.したがって,幹細胞治療によって,左室は収縮性が回復するこ とで拍出能力が改善される.

#### 5.2 今後の課題

今回の解析では,拡張末期と収縮末期の2状態のみの解析となった.本来のPVloop には等容性収縮期,等容性弛緩期が存在するため,実際のPVloopの作成にはさらに複 数の状態を解析することが必要となる.また,本研究では左室内圧を荷重条件として 定義したが,本来の左室では循環する血液による圧力となる.その左室の拍動を模擬 するためには,流体解析を用いて解析を行うことが望ましい.

また,心筋シートを用いた実験の例が少なく,心筋シートモデルが実際に使用する ものを十分に模擬できていたのかは確認できていない.心筋シートモデルをより正確 に模擬することが必要となる.

### 謝辞

本研究は多くの方のご指導,ご協力を賜りました.感謝申し上げます.

指導教員である波田野講師には、ご多忙の中、初歩的なところからご指導やご助言をい ただきました.ありがとうございました.

また,泉教授と榊間助教には,なかなか結果の出ない解析を温かく見守り,多くのご助言 をいただきました.誠にありがとうございました.

共同研究先である Max Planck 研究所の中山様には,実際の動物実験の内容や左室モデルの形状確認など研究の指針をご教授いただきました.感謝申し上げます.

株式会社 JSOL の千代延様には解析に関しての相談に応じていただきました. 誠にあり がとうございました.

研究室では,異なる分野にも関わらず,解析ソフトの使い方などさまざまなご助言をし ていただいた重盛さんをはじめ,先輩方に大変お世話になりました.また,研究に関する相 談に乗ってくれるなど,研究室同期にも支えられました.本当にありがとうございました.

最後に、これまで私を支えてくださった家族に感謝を捧げます.

### 参考文献

- [1] 厚生労働省, "令和2年 人口動態統計の概況, 主な死因別にみた死亡率(人口10万 対)の年次推移", 2021.
- P. P. Zwetsloot *et al.*, "Cardiac stem cell treatment in myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of preclinical studies", *Circ Res.*, vol. 118, no. 8, 1223-1232, 2016.
- [3] R. J. Vagnozzi *et al.,* "An acute immune response underlies the benefit of cardiac stem cell therapy", *Nature*, vol. 577, 405-409, 2020.
- K. D. Costa *et al.,* "A three-dimensional finite element method for large elastic deformations of ventricular myocardium: I -Cylindrical and spherical polar coordinates", *J Biomech Eng.*, vol. 118, no. 4, 452-463, 1996.
- K. D. Costa *et al.,* "A three-dimensional finite element method for large elastic deformations of ventricular myocardium: II -Prolate spheroidal coordinates", *J Biomech Eng.*, vol. 118, no. 4, 464-472, 1996.
- [6] J. C. Walker *et al.*, "MRI-based finite-element analysis of left ventricular aneurysm", *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, vol. 289, no. 2, 692-700, 2005.
- [7] 齋木 宏文, 先崎 秀明, "III. 基礎 小児循環器領域における循環生理学の基礎 一圧容 積関係から見た血行動態の解釈一",日本小児循環器学会雑誌,第27巻,第2号, 76-87,2011.
- [8] H. Watanabe *et al.*, "Finite element of ventricular wall motion and intra-ventricular blood flow on heart with myocardial infarction", *JSME Internatl J C.*, vol. 47, no. 4, 1330-1339, 2003.
- [9] 砂川 賢二, "3. 後負荷、心拍数、循環平行",制御循環, 35 巻, 1 号, 26-40, 2014.
- [10] 朔 啓太, 西川 拓也, "PV loop の視点から考察する経皮的循環補助デバイスにおける Impella の立ち位置", 循環制御, 40 巻, 2 号, 95-100, 2019.
- [11] P. H. M. Bovendeerd *et al.*, "Dependence of local left ventricular wall mechanics on myocardial fiber orientation: A model study", *Journal of Biomechanics.*, vol. 25, no. 10, 1129-1140, 1992.
- [12] 高野 照夫,小島 潤,"4. 急性心筋梗塞の重症度をどう評価するか",日本内科学会雑誌,81巻,8号,1186-1191,1992.
- S. Thavapalachandran *et al.*, "Platelet-derived growth factor-AB improves scar mechanics and vascularity after myocardial infarction", *Sci Transl Med.*, vol. 524, no. 12, 2020.

[14] R. Matsuura *et al.* "Transplantation of the iPSC-derived cardiomyocyte sheet alters extra cellular matrix composition directly affecting cardiac fibroblasts after myocardial infarction", in preparation.

## 以上

## P.1~P.46 完

## 卒業論文

## 指導教員 波田野 明日可 講師 03-200220 長友 郁哉