小型実験動物のためのバルーン式左心室組織弾性センシング

東 森 充*・石 井 亮 平*・多田隈 建二郎*・金 子 真*
玉 置 俊 介**・坂 田 泰 史**・山 本 一 博***

Balloon Type Elasticity Sensing of Left Ventricular Tissue for Small Experimental Animals

Mitsuru HIGASHIMORI*, Ryohei ISHII*, Kenjiro TADAKUMA*, Makoto KANEKO*,
Syunsuke TAMAKI**, Yasushi SAKATA** and Kazuhiro YAMAMOTO***

This paper describes an elasticity sensing system for a left ventricular tissue of small experimental animal. We first show the basic concept of the proposed method, where a ring shaped specimen is dilated by a balloon type probe with pressure based control and the elasticity is estimated by using the stress and strain information. We introduce the dual cylinder model for approximating the strengths of material of the specimen and the balloon. Based on this model, we can derive the Young's modulus of the specimen. After showing the developed experimental system, we show basic experiments using silicone specimens. We finally show a couple of experimental results using rat and mouse, where specimens with HFPEF (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) can be separated from normal specimens.

Key Words: elasticity sensing, balloon type sensing, dual cylinder model, medical application

1. はじめに

現在、わが国における心不全患者数は、推定 160 万人といわれている¹⁾。また、心疾患による死亡者数は、年間 18 万人にのぼり、その中でも心不全によるものが最も大きな割合を占めている²⁾。このような現状を踏まえ、心不全の発症メカニズム解明および病態診断を含む治癒戦略確立を目的としたさまざまな研究が進められており^{3)~6)}、小型実験動物（キャット、ラット、マウスなど）を用いた動物実験が実施されている^{7)~9)}。一般に、心不全の左心室は硬化することが知られており^{10), 11)}、心室硬化状態やこれに伴う拡張機能を評価するために、動物実験においては Sugawara 法¹²⁾や Langendorff 法の適用¹³⁾が試みられる。Sugawara 法では、カテーテルを生体左心室内に挿入して内圧を計測し、エコー装置で得られる左心室の拡張変形情報を組み合わせることにより、硬さの評価指標 Myocardial Stiffness Constant (MSC) を算出す

る。Langendorff 法では、摘出した左心室内にバルーンを挿入して膨張させ、内腔体積と内圧の関係から硬さの評価指標を算出する。ただし、上記二手法は、キャット（左室内径 35 mm 程度）およびラット（同 9 mm 程度）への適用が比較的容易であるのに対し、左心室が極端に小さいマウス（同 2~3 mm 程度）においてはカテーテルやバルーンの操作が困難であるため、再現性のあるデータを高率に収集可能となるにはかなりのトレーニングを要する。その一方で、安価かつ系統操作が容易なことから、疾患モデルとして多用されるマウスの左心室評価に対するニーズは高い。以上のような背景のもとで、マウスレベルの左心室にまで適応可能な弾性センシングシステムの開発要望が、本研究の動機となっている。

本研究では、小型実験動物の左心室弾性情報の抽出を目的としたセンシングシステムを開発する。はじめに、提案手法の基本コンセプトとして、摘出された左心室の輪切り状検体を内圧制御されたバルーン式プローブによって拡張させ、このときのバルーン内圧と検体ひずみの測定値を用いて検体弾性情報を獲得する手法について述べる。Sugawara 法および Langendorff 法では、生体あるいは生体から摘出直後における拍動中の左心室を計測対象としており、組織自体の弾性と心筋による収縮効果を包括的に評価する。これに対して、本手法は、上記のような生体の弾性を直接評価できない一方で、摘出後の心臓に施行される物性評価試験群の一環として、左心室組織が有する純粋な弾性を物性値で評価する立場をとる。なお、著者らは、摘出した左心室の弾性を評価するための引張試験装置を開発している¹⁴⁾が、この手法ではプローブ接触

* 大阪大学大学院工学研究科 吹田市山田丘 2-1

** 大阪大学大学院医学系研究科 吹田市山田丘 2-2

*** 鳥取大学医学部病態情報内科 米子市西町 86

* Graduated School of Engineering, Osaka University, 2-1 Yamadaoka, Suita

** Graduated School of Medicine, Osaka University, 2-2 Yamadaoka, Suita

*** Department of Molecular Medicine and Therapeutics, Faculty of Medicine, Tottori University, 86 Nishimachi, Yonago

(Received March 10, 2011)

(Revised August 29, 2011)

Fig. 1 A balloon type sensing of a ring-shaped specimen of a left ventricle of rat/mouse

部位で応力集中が起こるため、算出される弾性評価値が検体の装着状態に強く依存してしまうという欠点がある。これに対して、本論文の提案手法では、バルーン式プローブを採用することにより、左心室内壁への圧力分布を平滑化することによって応力集中を避けると同時に、同心円状の拡張変形を生成することで生体左心室の変形挙動に近づけている。つぎに、バルーン-検体系の力学特性を近似するために二重円筒モデルを導入する。ここでは、検体およびバルーンの変形断面について、厚肉円筒に基づく検体の力学モデル¹⁵⁾と薄肉円筒に基づくバルーンの力学モデルを組み合わせることにより、拡張変形前後の幾何学情報とバルーン内圧を計測パラメータとした検体ヤング率の算出式を導出する。つぎに、実験システムを開発し、シリコン検体を用いた模擬実験によって提案手法の有効性を確認する。ここでは、バルーン内圧を適切に選ぶことによって、一般的な圧縮試験で得られるヤング率と同等の値が提案手法で獲得できることを示す。最後に、動物実験によって提案手法の有効性を検討する。ラットに対する実験結果について、提案手法により得たヤング率とMSCとの相関関係を明らかにするとともに、正常ラットと拡張心不全ラットの判別が可能であることを示す。また、マウス左心室組織の弾性評価に対する適用性を示す。

本論文の構成は、以下のとおりである。第2章では、提案手法の基本コンセプトとしてバルーン式弾性センシングについて示す。第3章では、二重円筒モデルに基づく検体のヤング率導出法について示す。第4章では、実験システムと模擬実験の結果を示す。第5章では、動物実験の結果から提案手法の有効性を示す。第6章で、本論文をまとめる。

2. 輪切り検体に対するバルーン式センシング

心不全疾患のモデルとして、ダール食塩感受性高血圧ラット¹⁶⁾およびマウス¹⁷⁾が使用されている。ダール食塩感受性高血圧ラットは、通常飼料で育成した正常ラットと、高食塩飼料で育成した心不全症状をもつ拡張心不全 (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFPEF)) ラットを作

Fig. 2 Dual cylinder model for balloon and specimen

り分けることができる。マウスも同様に、飼料とホルモン投薬によって心不全症状の個体を作ることができる。**Fig. 1(a)**に示すように、動物実験において病態制御されたラットやマウスの心臓は疾患モデルの検体として摘出される。摘出された検体に対し、PCR法による遺伝子発現量の評価¹⁸⁾、組織染色¹⁹⁾、Western Blotting法による蛋白発現量の評価²⁰⁾などの組織の物性評価試験が実施されている。このような評価試験の一環として、本論文では摘出された左心室の弾性を評価するセンシングシステムを構築する。左心室の均等加圧時における平均弾性を評価することを目的とするとともに、検体の二次元ひずみ計測の簡便性を考慮して、**Fig. 1(b)**に示すような輪切り状にカットされた検体を対象としたバルーン式センシングシステムを構築する。バルーン内圧と検体ひずみの関係から、検体全体の平均ヤング率を取得する。

3. 二重円筒モデルに基づく検体ヤング率の算出

3.1 二重円筒モデル

Fig. 1(b)に示すようなバルーンおよび輪切り状検体の拡張変形挙動について、上面から見た両者の断面形状を、**Fig. 2**のように円形で近似することによって力学モデルを構築する。ただし、**Fig. 2(a)**および**(b)**は、それぞれ初期状態と拡張状態に対応している。記号の意味を、以下のように定義する。

- E_H : 検体のヤング率
- ν_H : 検体のポアソン比
- p_{Hi0} : 検体の初期内圧
- p_{Hi1} : 検体の拡張期内圧
- a_0 : 検体の初期内半径 (中心から内壁までの長さ)
- a_1 : 検体の拡張期内半径
- b_0 : 検体の初期外半径 (中心から外壁までの長さ)
- b_1 : 検体の拡張期外半径
- E_B : バルーンのヤング率
- ν_B : バルーンのポアソン比
- t_B : バルーンの厚さ
- p_{Bi0} : バルーンの初期内圧

p_{Bi1} : バルーンの拡張期内圧
 p_{Be0} : バルーンの初期外圧
 p_{Be1} : バルーンの拡張期外圧
 r_{B0} : バルーンの初期内半径
 r_{B1} : バルーンの拡張期内半径

内・外圧と内・外半径について、添え字の数字は、0:初期状態、1:拡張状態を意味している。ただし、添え字を付けずに表記する場合は、任意状態での内・外圧と内・外半径を示すものとする。なお、検体の外圧、および、検体とバルーンとの間の摩擦は無視できる程度に小さいものとする。

3.2 検体ヤング率の算出式

はじめに、簡単化のために、Fig. 2(a)において、バルーンと検体がゼロ負荷状態 ($p_{Bi0} = p_{Be0} = p_{Hi0} = 0$) で隙間無く接触しているような初期状態を考える。この初期状態から、バルーンに内圧 p_{Bi1} が加えられて Fig. 2(b) に示すようなバルーンおよび検体の拡張状態に変化したものとする。まず、輪切り状検体について、内圧を受ける厚肉円筒において両端解放条件を与えたモデルを用いる¹⁵⁾。このとき、初期状態において円筒中心から半径 r の位置に存在する検体上の点 Q を考えると、拡張状態に至る際の点 Q の半径方向変位 Δr は、次式で与えられる²¹⁾。

$$\Delta r = \frac{p_{Hi1}}{E_H} \frac{(1 - \nu_H) + (1 + \nu_H)(b_0/r)^2}{(b_0/a_0)^2 - 1} r \quad (1)$$

検体外半径の変化について、(1) 式に $r = b_0$ を考慮すると次式を得る。

$$\Delta b_0 = b_1 - b_0 \quad (2)$$

$$= \frac{p_{Hi1}}{E_H} \frac{2a_0^2 b_0}{b_0^2 - a_0^2} \quad (3)$$

つぎに、バルーンの厚さ t_B は半径に比べて十分に小さいものとし、バルーンについて、内外圧を受ける薄肉円筒において両端閉鎖条件を与えたモデルを用いる。初期状態におけるバルーン内半径 r_{B0} について、初期状態から拡張状態への遷移における内半径の変化量 $\Delta r_{B0} = r_{B1} - r_{B0}$ は次式で与えられる²¹⁾。

$$\Delta r_{B0} = \frac{p_{Bi1} - p_{Be1}}{E_B} \frac{r_{B0}^2}{t_B} \left(1 - \frac{\nu_B}{2}\right) \quad (4)$$

$t_B \ll r_{B0}$ から、バルーン内半径は検体内半径に等しいとみなし、(4) 式に $r_{B0} = a_0$ および $r_{B1} = a_1$ を代入すると、バルーン内半径の変化について次式を得る。

$$\Delta a_0 = a_1 - a_0 \quad (5)$$

$$= \frac{p_{Bi1} - p_{Be1}}{E_B} \frac{a_0^2}{t_B} \left(1 - \frac{\nu_B}{2}\right) \quad (6)$$

ここで、(3) 式の検体内圧 p_{Hi1} と (6) 式のバルーン外圧 p_{Be1} は接触圧であり等しい。したがって、(3)(6) 式から $p_{Hi1} = p_{Be1}$ を消去することにより、次式を得る。

$$E_H = \frac{2a_0^2 b_0}{\Delta b_0 (b_0^2 - a_0^2)} \left(p_{Bi1} - \frac{\Delta a_0}{a_0^2} \frac{t_B E_B}{1 - \frac{\nu_B}{2}} \right) \quad (7)$$

上式は、バルーンの負荷内圧 p_{Bi1} 、検体の初期内・外半径 a_0 , b_0 、拡張期内・外半径 a_1 , b_1 を測定することで、検体のヤング率 E_H が算出できることを示している。ただし、バルーンの厚さ t_B 、ヤング率 E_B 、およびポアソン比 ν_B は既知である必要がある。では、バルーン単体での弾性特性を考えてみよう。このときのバルーン初期内半径を $r_{B0} = c_0$ 、拡張期内半径を $r_{B1} = c_1$ とすると、バルーンの拡張期外圧として $p_{Be1} = 0$ を (4) 式に与えて次式を得る。

$$\Delta c_0 = c_1 - c_0 \quad (8)$$

$$= \frac{p_{Bi1}}{E_B} \frac{c_0^2}{t_B} \left(1 - \frac{\nu_B}{2}\right) \quad (9)$$

上式より、バルーンのヤング率を次式で表わすことができる。

$$E_B = \frac{c_0^2}{\Delta c_0} \frac{p_{Bi1}}{t_B} \left(1 - \frac{\nu_B}{2}\right) \quad (10)$$

ここで、バルーンの弾性特性は単体時と検体装着時で不変であることを考慮すると、(10) 式の E_B を (7) 式に代入して次式を得る。

$$E_H = \frac{2a_0^2 b_0}{\Delta b_0 (b_0^2 - a_0^2)} \left(1 - \frac{\Delta a_0}{a_0^2} \frac{c_0^2}{\Delta c_0}\right) p_{Bi1} \quad (11)$$

上式は、事前にバルーン単体での弾性特性として、内圧 p_{Bi} と内半径 $r_B = c$ の関係さえ把握しておけば、検体ヤング率 E_H の算出のために、バルーンの物性値 t_B , E_B および ν_B が不要であることを示している。

実際の計測環境を考えると、以上までの議論のように、ゼロ負荷状態 ($p_{Bi0} = p_{Be0} = p_{Hi0} = 0$) でバルーンと検体が隙間無く接触しているような初期状態は現実的でない。したがって、初期状態としてバルーン内圧 $p_{Bi0} \geq 0$ が与えられているような一般的な場合を考えると、(7) 式および (10) 式の導出と同様に、検体ヤング率およびバルーンヤング率について、それぞれ次式が得られる。

$$E_H = \frac{2A^2 B}{\Delta b_0 (B^2 - A^2)} \left(1 - \frac{\Delta a_0}{A^2} \frac{t_B E_B}{1 - \frac{\nu_B}{2}} \Delta p_B\right) \quad (12)$$

$$E_B = \frac{C^2}{\Delta c_0} \frac{1}{t_B \Delta p_B} \left(1 - \frac{\nu_B}{2}\right) \quad (13)$$

ただし、

$$A \triangleq a_0 p_{Bi1} - a_1 p_{Bi0}$$

$$B \triangleq b_0 p_{Bi1} - b_1 p_{Bi0}$$

$$C \triangleq c_0 p_{Bi1} - c_1 p_{Bi0}$$

$$\Delta p_B \triangleq p_{Bi1} - p_{Bi0}$$

(13) 式を (12) 式に代入して次式を得る。

$$E_H = \frac{2A^2 B}{\Delta b_0 (B^2 - A^2)} \left(1 - \frac{\Delta a_0}{A^2} \frac{C^2}{\Delta c_0}\right) \quad (14)$$

(14) 式で得られる検体のヤング率 E_H は、バルーン内圧が p_{Bi0} から p_{Bi1} へ上昇する際の増分ヤング率 (増分弾性係数: incremental elastic modulus²²⁾) に対応する。ただし、測定対象が生体組織であるため、一般に応力とひずみの関係に

Fig. 3 Overview of the experimental system

Fig. 4 Specimens used in experiments

は非線形性が強く現れる．この点を踏まえ，バルーンの内圧増分 $\Delta p_B \triangleq p_{Bi1} - p_{Bi0}$ を小さくとり，(14) 式の E_H をバルーン内圧 p_{Bi0} の近傍での増分ヤング率として取り扱う．以降では，増分内圧 Δp_B を設定した上で任意のバルーン内圧 p_{Bi} について， $p_{Bi0} = p_{Bi}$ ， $p_{Bi1} = p_{Bi} + \Delta p_B$ を (14) 式に与えて E_H を算出し，この結果を，単に“バルーン内圧 p_{Bi} における検体ヤング率 E_H ”と表記して使用する．

なお，検体ヤング率 E_H は，検体全体に対する平均ヤング率に対応する．したがって，実験動物の左心室へ適用する場合，HFPEF 疾患群の中でも，比較的均等に硬化が進行する高血圧性症例への適応性は高いものと想定している^(注1)．

4. 実験システム

4.1 実験システムおよび測定方法

Fig. 3 に，実験システムの概要を示す．バルーンとシリンジがエアチューブを経由して接続されており，圧力センサによってバルーン内圧 p_{Bi} を取得する．シリンジは，リニアスライダに結合されており，PC を用いた圧力フィードバックによってバルーン内圧 p_{Bi} を制御することができる．このバルーンに，生理食塩水に浸された輪切り状検体を装着し，内圧に従った拡張運動を生成する．バルーンは LABO SUPPORT 製を使用し，2 つの異なるサイズ LB-1，LB-3 を，それぞれマウ

(注1) 高食塩飼料によって実験動物の血圧が上昇し，左心室の肥大と線維化が起こる．この場合，線維化は部分的なものではなく，左心室全体に広がる傾向がある^{23), 24)}．左心室の硬化には線維化が大きく関与する²⁵⁾ため，左心室壁の硬化は平均的に起きていると仮定できる．

Fig. 5 Measurement of radius of specimen

Fig. 6 An experimental result with a balloon only

ス用，ラット用として採用する．なお，バルーン表面の検体との非接触部分はコーティングにより固定し，膨張を抑制している．Fig. 4(a)，(b) に，それぞれシリコンで作成した模擬検体とマウス左心室の輪切り状検体を示す．バルーンおよび検体の変形情報は，Fig. 3 に示すように，バルーンおよび検体を下方から CCD カメラ（分解能 0.01 mm）によって撮影して取得する．Fig. 5 に，バルーンと検体を撮影したようすを示す．Fig. 5(a) および (b) に示すように，バルーン中心から引いた 16 方向の内・外壁位置の平均値を，検体の近似円筒における内・外半径 a ， b として算出する．

Fig. 6 に，検体を装着せずにバルーン (LB-1) 単体で拡張させた場合の計測結果として，内圧 p_{Bi} に対するバルーン半径 r_B の変化を示す．内圧の増加に伴ってバルーンが拡張していくことが確認できる．このようにして得られたバルーン単体時の内圧 p_{Bi} と内半径 $r_B = c$ の関係を，バルーン種別ごとに事前に取得しておき，(14) 式による検体ヤング率 E_H の算出に利用する．

4.2 模擬実験

Fig. 4(a) に示すシリコンで作成した模擬検体を用いて，システムの基本特性を検証する．バルーンは，LB-3 を使用する．Fig. 7(a) に，バルーン内圧 p_{Bi} に対する検体内・外半径 a ， b の変化を示す．この結果より，バルーン内圧 p_{Bi} の増加に伴って模擬検体の内・半径 a ， b が増加するとともに，両者の差で与えられる検体壁厚が徐々に小さくなり，ひずみが生じていることがわかる．Fig. 7(b) に，バルーン内圧 p_{Bi} における検体ヤング率 E_H の算出結果を示す．ただし，差圧 $\Delta p_{Bi} = 1 \text{ kPa}$ を設定している．また，バルーンの厚さを一定値 $t_B = 0.1 \text{ mm}$ ，バルーンのパオソン比を $\nu_B = 0.5$ と仮定して得た検体内圧 p_{Hi} の概算値を併記している．バルー

(a) Internal and external radius

(b) Proposed method

(c) Compression test

Fig. 7 An experimental result with a silicone specimen

ン内圧 p_{Bi} が低い範囲では、検体とバルーンの接触やなじみが不十分なことから、検体ヤング率 E_H が小さな値で算出されてしまう傾向が見られる。比較のため、Fig. 7(c) に、同素材の角柱シリコンを用いて一般的な圧縮試験を行ない、印加圧力 σ における増分ヤング率 E_{inc} を算出した結果を示す。Fig. 7(b), (c) の結果を比較すると、両手法において、印加圧力の増加に伴って E_H および E_{inc} が上昇していくことが確認でき、これはシリコンの歪み-応力関係における非線形性に依存していると想定される。提案手法では、バルーン内圧 p_{Bi} の上昇に対する検体ヤング率 E_H の増加が大きいが、バルーン内圧 p_{Bi} を適切に選択することによって、圧縮試験と誤差 10% 以内で弾性が評価できることがわかる。 E_H の物性値としての信頼性向上のために、バルーンサイズの見込み、計測時内圧の検討が重要な課題と考えている。

(a) Internal and external radius

(b) Young's modulus

Fig. 8 An experimental result with a rat specimen

5. 動物実験

Fig. 8(a) に、正常なラットから摘出した検体について、バルーン内圧 p_{Bi} に対する検体内・外半径 a , b の変化の一例を示す。ここでは、バルーン LB-3 を使用し、バルーンの破損を引き起こさない限界圧を考慮して $p_{Bi} \leq 22$ kPa の範囲で測定を行なっている。この結果から、バルーン内圧 p_{Bi} が増加すると検体壁厚にひずみが生じているようすが確認できる。一方、Fig. 8(b) に、同検体についてバルーン内圧 p_{Bi} に対する検体ヤング率 E_H を算出した結果を示す。ただし、 $\Delta p_B = 2$ kPa を設定し、バルーンに対する検体の装着表裏方向を変えて、1 検体あたり計 6 回の計測を行なっている。この結果から、模擬検体と同様に、バルーン内圧 p_{Bi} の上昇に伴い、検体ヤング率が増加していく傾向が確認できる。なお、バルーン内圧 p_{Bi} が低い範囲では、検体とバルーンの接触やなじみが不十分なことから、ヤング率が負値で算出されてしまう傾向が見られる。

つぎに、ラットの生体に対して測定した従来手法の評価指標 MSC と、同個体から摘出した輪切り検体に対して算出したヤング率 E_H を比較することにより、提案手法の有効性を検討する。ここでは、正常ラット 6 体と HFPEF ラット 10 体を用いる。Fig. 9 に、MSC とヤング率 E_H の相関を示す。ただし、Fig. 9(a), (b) および (c) は、それぞれバルーン内圧 $p_{Bi} = 16, 18$ および 20 kPa における E_H の値を用いている。バルーン内圧が上昇するにつれて相関係数が上がり、

Fig. 9 Relationship between MSC and Young's modulus

$p_{Bi} = 20 \text{ kPa}$ においては $R = 0.68$ が得られている。一方、提案手法による E_H を用いた正常ラットと HFPEF ラットの群間比較については、いずれの内圧においても、危険率 1% 以下 ($p < 0.01$) の高い信頼度の有意差が確認できる。以上の結果より、提案手法によって左心室の硬化状態の評価が行なえること、および、正常ラットと HFPEF ラットの判別が可能であることがわかる。

Fig. 10(a) に、正常なマウスから摘出した検体について、バルーン内圧 p_{Bi} に対する検体内・外半径 a , b の変化の一例を示す。ここでは、バルーン LB-1 を使用し、 $p_{Bi} \leq 13 \text{ kPa}$ の範囲で測定を行なっている。Fig. 10(b) に、同検体につい

Fig. 10 An experimental result with a mouse specimen

てバルーン内圧 p_{Bi} に対する検体ヤング率 E_H を算出した結果を示す。ただし、 $\Delta p_B = 1 \text{ kPa}$ を設定し、バルーンに対する検体の装着表裏方向を変えて、1 検体あたり計 6 回の計測を行なっている。今回、正常なマウス 3 個体について検体ヤング率を算出したところ、正常ラット検体のヤング率と同じオーダーの値が得られており、提案手法のマウスに対する適用性が確認できる。

6. 結 論

本論文では、小型実験動物に対する左心室組織の弾性センシングシステムについて議論した。得られた主な成果は、以下のとおりである。

- 左心室の輪切り状検体に対するバルーン式弾性センシングシステムを提案した。この手法では、内圧制御されたバルーンによって検体を拡張し、このときのバルーン内圧と検体ひずみの測定値から弾性情報を獲得する。
- バルーン-検体系の力学特性を近似するために二重円筒モデルを導入し、検体のヤング率算出式を導出した。
- 実験システムを開発し、シリコンに対する模擬実験によって提案手法の有効性を確認した。バルーン内圧を適切に選ぶことによって、圧縮試験で得られるヤング率と同等の値が提案手法で獲得できることを示した。
- ラットを用いた動物実験により、提案手法で得られたヤング率と従来手法によって得られた MSC との相関関係を明らかにした。この結果から、提案手法によって、硬化状

態の評価が行なえること、および、正常な左心室の検体と拡張心不全の検体を判別可能であることを示した。また、マウスを用いた動物実験により、マウスレベルの小型左心室へ適用可能なことを示した。

現状、提案手法で得られる検体ヤング率は左心室弾性を相対評価する上で妥当であると確認できた段階と考えている。その一方で、物性値としての信頼性向上を見据え、バルーンサイズの選定を含めた計測時内圧の検討が重要な課題と考えている。また、今回算出されたヤング率には、大きなばらつきが存在する。バルーン式プローブの膨張状態の安定化、装着された検体のずれ防止、変形情報獲得時のビジョンの高解像度化を中心に、計測精度の向上を計る。

謝辞 本研究は、大阪大学グローバル COE「医・工・情報学融合による予測医学基盤創成—in silico medicineを指向したオープンプラットフォームの構築」の支援を受けて行なわれている。また、実験に協力して頂いた大阪大学大学院生柴田暁秀君に感謝の意を表す。

参 考 文 献

- 1) 心不全.com : <http://www.shinfuzen.com/>
- 2) 厚生労働省統計調査：平成 21 年人口動態調査心疾患の病類別にみた性、年次別死亡数、百分率、粗死亡率及び年齢調整死亡率 (2010)
- 3) 堀正二編：心不全—診断・治療・管理—新目でみる循環器病シリーズ 9, メジカルビュー社 (2006)
- 4) Y. Takeda, Y. Sakata, M. Higashimori, T. Mano, M. Nishio, T. Ohtani, M. Hori, T. Masuyama, M. Kaneko and K. Yamamoto: Noninvasive Assessment of Wall Distensibility with the Evaluation of Diastolic Epicardial Movement, *Journal of Cardiac Failure*, **15**-1, 68/77 (2009)
- 5) T.E. Owan, D.O. Hodge, R.M. Herges, S.J. Jacobsen, V.L. Roger and M.M. Redfield: Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, *N. Engl. J. Med.*, **355**, 251/259 (2006)
- 6) R.S. Bhatia, J.V. Tu, D.S. Lee, P.C. Austin, J. Fang, A. Haouzi, Y. Gong and P.P. Liu: Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study, *N. Engl. J. Med.*, **355**, 260/269 (2006)
- 7) T.S. Harris, C.F. Baicu, C.H. Conrad, M. Koide, J.M. Buckley, M. Barnes, G. Cooper, IV and M.R. Zile: Constitutive Properties of Hypertrophied Myocardium: Cellular Contribution to Changes in Myocardial Stiffness, *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, **282**, 2173/2182 (2002)
- 8) M.C.C.d. Hurtado, E.L. Portiansky, N.G. Pérez, O.R. Rebolledo and H.E. Cingolani: Regression of Cardiomyocyte Hypertrophy in SHR Following Chronic Inhibition of the Na⁺/H⁺ Exchanger, *Cardiovascular Research*, **53**, 862/868 (2001)
- 9) C.H. Conrad, W.W. Brooks, K.G. Robinson and O.H.L. Bing: Impaired Myocardial Function in Spontaneously Hypertensive Rats with Heart Failure, *Am. J. Physiol.*, **260**, 136/145 (1991)
- 10) T. Masuyama, K. Yamamoto, Y. Sakata, R. Doi, N. Nishikawa, H. Kondo, K. Ono, T. Kuzuya, M. Sugawara and M. Hori: Evolving Changes in Doppler Mitral Flow Velocity Pattern in Rats with Hypertensive Hypertrophy, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **36**, 2333/2338 (2000)
- 11) M. Kawaguchi, I. Hay, B. Fetics and D.A. Kass: Combined Ventricular Systolic and Arterial Stiffening in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Implication for Systolic and Diastolic Reserve Limitations, *Circulation*, **107**, 714/720 (2003)
- 12) K. Nakano, M. Sugawara, K. Ishihara, S. Kanazawa, W.J. Corin, S. Denslow, R.W. Biederman and B.A. Carabello: Myocardial Stiffness Derived from End-Systolic Wall Stress and Logarithm of Reciprocal of Wall Thickness. Contractility Index Independent of Ventricular Size, *Circulation*, **82**, 1352/1361 (1990)
- 13) Y. Sakata, A.L. Chancey, V.G. Divakaran, K. Sekiguchi, N. Sivasubramanian and D.L. Mann: Transforming Growth Factor- β Receptor Antagonism Attenuates Myocardial Fibrosis in Mice with Cardiac-Restricted Overexpression of Tumor Necrosis Factor, *Basic Res. Cardiol.*, **103**-1, 60/68 (2008)
- 14) 柴田, ティオン, 多田隈, 東森, 金子, 上村, 坂田, 山本: 輪切りモデルを用いたマウス左心室の弾性センシング, 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス部門ロボティクス・メカトロニクス講演会 2010 講演論文集, 2A2/G24 (2010)
- 15) 東森, 小塩, 竹田, 坂田, 山本, 金子: 厚肉円筒モデルに基づく心室壁の非侵襲硬さセンシング, 計測自動制御学会論文集, **46**-1, 24/30 (2010)
- 16) R. Doi, T. Masuyama, K. Yamamoto, Y. Doi, T. Mano, Y. Sakata, K. Ono, T. Kuzuya, S. Hirota, T. Koyama, T. Miwa and M. Hori: Development of Different Phenotypes of Hypertensive Heart Failure: Systolic Versus Diastolic Failure in Dahl Salt-Sensitive Rats, *Journal of Hypertension*, **18**, 111/120 (2000)
- 17) F. Kirchhoff, C. Krebs, U.N. Abdulhag, C. Meyer-Schwesinger, R. Maas, U. Helmchen, K.F. Hilgers, G. Wolf, R.A.K. Stahl and U. Wenzel: Rapid Development of Severe End-Organ Damage in C57BL/6 Mice by Combining DOCA Salt and Angiotensin II, *Kidney International.*, **73**, 643/650 (2008)
- 18) K. Yamamoto, T. Masuyama, Y. Sakata, T. Mano, N. Nishikawa, H. Kondo, N. Akehi, T. Kuzuya, T. Miwa and M. Hori: Roles of Renin-Angiotensin and Endothelin Systems in Development of Diastolic Heart Failure in Hypertensive Hearts, *Cardiovascular Research*, **47**, 274/283 (2007)
- 19) T. Ohtani, M. Ohta, K. Yamamoto, T. Mano, Y. Sakata, M. Nishio, Y. Takeda, J. Yoshida, T. Miwa, M. Okamoto, T. Masuyama, Y. Nonaka and M. Hori: Elevated Cardiac Tissue Level of Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor in Diastolic Heart Failure: Beneficial Effects of Mineralocorticoid Receptor Blocker, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **292**, 946/954 (2007)
- 20) J. Yoshida, K. Yamamoto, T. Mano, Y. Sakata, N. Nishikawa, M. Nishio, T. Ohtani, T. Miwa, M. Hori and T. Masuyama: AT1 Receptor Blocker Added to ACE Inhibitor Provides Benefits at Advanced Stage of Hypertensive Diastolic Heart Failure, *Hypertension*, **43**, 686/691 (2004)
- 21) 柴田, 大谷, 駒井, 井上: 材料力学の基礎, 培風館 (1991)
- 22) N. Westerhof, N. Stergiopoulos and M.I.M. Noble: Snapshots of Hemodynamics: An Aid for Clinical Research and Graduate Education, Springer (2005)
- 23) H. Kai, F. Kuwahara, K. Tokuda and T. Imaizumi: Diastolic Dysfunction in Hypertensive Hearts: Roles of Perivascular Inflammation and Reactive Myocardial Fibrosis, *Hypertension Research*, **28**-6, 483/490 (2005)
- 24) K.T. Weber, C.G. Brilla and J.S. Janicki: Myocardial Fibrosis: Functional Significance and Regulatory Factors, *Cardiovascular Research*, **27**-3, 341/348 (1993)
- 25) K. Yamamoto, T. Masuyama, Y. Sakata, N. Nishikawa, T.

Mano, J. Yoshida, T. Miwa, M. Sugawara, Y. Yamaguchi, T. Ookawara, K. Suzuki and M. Hori: Myocardial Stiffness is Determined by Ventricular Fibrosis, But Not by Compensatory or Excessive Hypertrophy in Hypertensive Heart, *Cardiovascular Research*, **55**-1, 76/82 (2002)

〔著者紹介〕

東 森 充 (正会員)

1974年3月9日生。98年広島大学大学院工学研究科博士課程前期修了。同年株式会社東芝入社。2002年広島大学大学院工学研究科助手、2006年大阪大学大学院工学研究科助手、2008年同准教授、現在に至る。博士(工学)。ロボットによる操り技術、柔軟物体のセンシング・ハンドリングに関する研究に従事。日本ロボット学会、日本機械学会、日本生体医工学会、IEEEの会員。

石 井 亮 平

1988年7月18日生。2011年大阪大学工学部応用理工学科機械工学科目卒業。現在大阪大学大学院工学研究科機械工学専攻在学中。医療応用に向けたセンシング技術に関する研究に従事。日本機械学会の学生会員。

多田 隼 建二郎 (正会員)

1979年1月29日生。2007年東京工業大学大学院博士後期課程修了。博士(工学)。2007年よりMassachusetts Institute of Technology Post-doctoral Associate、2008年東北大学産学官連携研究員、電気通信大学助教。2009年8月より大阪大学大学院助教。全方向移動・駆動機構をはじめとするロボット機構の研究開発に一貫して従事。IEEE、日本機械学会会員、日本ロボット学会会員。

金 子 真 (正会員)

1954年1月18日生。81年東京大学工学系研究科博士課程卒業。工学博士。通産省工業技術院機械技術研究所、九州工業大学助教授、広島大学教授を経て、2006年より大阪大学教授、現在に至る。現在は、赤血球の高速硬さ計測、脳波、眼の硬さ計測、セルマニピュレーションに関する研究に従事。日本機械学会奨励賞(1983)、日本ロボット学会論文賞(1994, 2007)、計測自動制御学会論文賞(1996, 2002, 2008, 2010)、日本コンピュータ外科学会講演論文賞最優秀賞(2004)、IEEE RAS Best Trans. Paper Award(2003)などを受賞。

玉 置 俊 介

1975年7月5日生。2001年大阪大学医学部卒業。同年大阪大学医学部附属病院にて臨床研修、2002年大阪府立急性期・総合医療センター心臓内科入職、2007年大阪大学医学部附属病院循環器内科入職、2008年大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学入学、現在に至る。心不全、特に拡張不全の病態生理解明に関する研究に従事。

坂 田 泰 史

1967年6月30日生。93年大阪大学医学部卒業。2002年大阪大学大学院医学研究科修了。2002年より米国テキサス州ベ일러医科大学に2年間留学。2006年より大阪大学助教、2008年より大阪大学医学部講師。医学博士。病院診療業務とともに、心不全、特に拡張不全の診断・治療戦略確立を目指す研究に従事。日本内科学会認定医、日本循環器学会専門医、日本超音波医学会認定専門医。

山 本 一 博

1962年3月7日生。86年大阪大学医学部卒業。94年大阪大学大学院医学研究科修了。2年間の米国Mayo Clinic留学を経て98年大阪大学助手。2005年大阪大学臨床医工学融合研究教育センター特任助教授(医学系研究科循環器内科兼任)、2007年同特任教授、2011年鳥取大学医学部病態情報内科教授、現在に至る。医学博士。心不全の発症機序解明、病態診断を含む治療戦略確立を目指す研究に従事。