

学位審査報告書

(ふりがな)	マルセル・ホールニング
氏 名	Marcel Hörning
学位（専攻分野）	博 士 （ 理 学 ）
学 位 記 番 号	理 博 第 号
学位授与の日付	平成 年 月 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	理学研究科 物理学・宇宙物理学 専攻
(学位論文題目)	
Controlling excitable waves in heart tissue: Synergetic approach with experiment and theory (心筋培養系での興奮波の制御：実験と理論両面からのアプローチ)	
論 文 調 査 委 員	(主査) 吉川 研一 教授 太田 隆夫 教授 篠本 滋 准教授

理 学 研 究 科

(続紙 1)

京都大学	博士 (理学)	氏名	Marcel Hörning
論文題目	Controlling excitable waves in heart tissue: Synergetic approach with experiment and theory		
(論文内容の要旨)			
Excitable systems are found throughout nature, in heart muscle, retina, and cultures of the slime mold dictyostelium discoideum. These systems often exhibit a phenomenon of rotating waves (also known as spiral waves, reentries, and vortices). The mechanisms for initiating and methods for controlling rotating waves have been studied extensively in various chemical and biological systems. A major reason why rotating waves have attracted so much interest is their role in the transition to a chaotic state in the heart, which results in fibrillation (spatiotemporal chaos) and sudden death. Thus, it is important to know how to control rotating waves so that we can prevent or suppress them. It is known that free rotating spirals can be easily terminated by high-frequency wave trains. The applied stimulation period needs to be lower than the spiral period. The approaching pacing waves lead to a displacement of the spiral core and finally to the termination of the spiral wave on the boundary of the excitable system. However, this simple approach is not applicable for spiral waves which are pinned on heterogeneities ("obstacles") such as blood vessels, scars, etc. Mainly two approaches were adapted in the present Ph.D. study, by focusing on the termination on obstacle pinned spiral waves; on the one hand termination due to a single stimulus in proximity of the pinned spiral wave, and on the other hand on the termination of high-frequency wave-trains apart the pinned spiral wave. It is demonstrated that the pinned spiral is liberated by a single stimulus in proximity of the obstacle by using the effect of the vulnerability of excitable waves. It is shown that the single stimulus needs to be applied in a small time-window within the vulnerable window of the pinned spiral wave, whereas the location of the stimulus has to be in the proximity of the obstacle. The stimulus creates a pair of two contrariwise rotating spiral waves, which are propagating toward the obstacle. One spiral terminates by local conduction block in the tail of the pinned spiral wave on the obstacle, and the other spiral merges with the pinned spiral and leads to a topological change. Finally, the pinned spiral wave is liberated and is rotating freely apart the obstacle, and can be terminated on the border of the medium by a induced wave train. In addition, unpinning of the obstacle pinned spiral wave is studied by use of high-frequency stimuli apart the obstacle. A theoretical dependency between obstacle radius and maximum unpinning period was derived by considering a reinterpretation of the eikonal relationship. The approaching wave train reduces its speed on the obstacle due to the effect of curvature. The waves fail to propagate, since the wave speed reaches the critical wave speed. Subsequent approaching waves push the detached spiral wave apart the obstacle and lead finally to termination on the border of the medium. This result was confirmed to be generic by showing the effect in heart tissue and Belousov-Zhabotinsky reaction. The results of this thesis lead to a deeper understanding of the underlying mechanisms of the termination of spiral waves, and may be useful to improve medical techniques to recover dangerous heart deceases.			

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、培養心筋細胞シートにおける時空間パターンについて、物理学的な観点から実験的・理論的な研究を行っている。これまで、心筋細胞の時空間パターンに関してはパターンの時系列観察が困難であったため、その物理的な観点からの研究は非常に遅れていた。それに対し、本論文では反応拡散系に共通する一般的性質からパターンの制御を試み、理論やシミュレーションを駆使する事で、パターン制御に成功している。これは独創的かつ新規的なものである他に、心室細動からの救命治療の基礎となる知見を新たに提示しており重要性も高い。以下にその具体的な意義を述べる。

本論文の第4章では、心筋細胞シートにおけるピン止め回転ラセン波のダイナミクスに関する研究が報告されている。近年、壊死した組織や血管などの正常な心筋組織と異なる組織（解剖学的障害物）にピン止めされた回転ラセン波は、自由な回転ラセン波に比べて安定であり、その解消が困難であることが報告されていたが、ピン止め解消の実験的検証とメカニズムの解明は明らかではなかった。これまでは、高電圧パルスによって心室細動に先立ち発生するこのラセン波を消去する研究が行われていたが、ここでは新たに、加電圧のタイミングと場所を厳密に選ぶ事で低電圧のパルスでのラセン波のピン止め解除に成功している。これは、反応拡散系に共通する性質から導き出されたものであり、心筋細胞シートだけでなく実際の心臓にも応用可能になることが期待できる。ピン止め解除されたラセン波は従来から知られている方法で消去する事が可能であり、これは心室細動治療を前進させる重要な成果である。

続いて、実験・理論的な観点からピン止めラセン波の解消の為の刺激周期の条件が検討されている。厳密なタイミングが要求される前述の手法よりも、より容易に適用可能となる方法である。結論は、ピン止めされていない回転ラセン波を周期刺激で除去する場合とは異なり、刺激周期がピン止め回転ラセン波の回転周期を上回り、動的に制御する事で効率的なピン止め解除とラセンの消去が可能である、というものである。実験と数値シミュレーションの双方で定性的な一致が見られており、一般性を持つものと期待される。本研究において、これまで経験的に用いられていたにも関わらずそのメカニズムが不明であった抗頻脈ペーシングと呼ばれる方法に、非線形物理学の視点からそのメカニズムの本質を明らかにしたものとして、物理学・生命科学・医学など分野横断的に意義深い結果であると言える。

このように、本学位論文は、高い独創性を伴う、新規的でかつ重要な内容を含むものとなっている。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成21年12月25日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った。その結果合格と認めた。

要旨公開可能日： 年 月 日以降