

早稲田大学大学院 先進理工学研究科

博士論文審査報告書

論文題目

MRI対応型拍動循環システムを用いた大動脈二尖弁の上行大動脈拡大リスク評価方法に関する研究

Study on the risk evaluation method of ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve using an MRI-compatible pulsatile flow circulation system

申請者

服部 薫

Kaoru HATTORI

共同先端生命医科学専攻 循環器医工学研究

2022年2月

(1) 審査経過

博士論文審査の経緯を以下に示す。

- 2021年11月20日 予備審査会
- 2021年11月30日 教室会議受理決定
- 2021年12月16日 先進理工学研究科運営委員会受理決定
- 2022年1月29日 公聴会
- 2022年2月7日 審査分科会
- 2022年2月25日 先進理工学研究科運営委員会

(2) 論文背景・内容・評価

大動脈二尖弁は上行大動脈瘤の合併が多く、大動脈弁手術後も瘤径の拡大が進行する。現治療指針では、上行大動脈径 45 mm 以上の症例に対して、大動脈弁手術時に予防的に行う上行大動脈切除を併施することが推奨されている。しかし大動脈弁手術時の上行大動脈径が 45 mm 未満であっても、術後の急速な瘤径拡大によって上行大動脈に対する再手術を要する症例があり、症例毎の上行大動脈拡大リスクに基づいた治療法の選択が重要と考えられる。

申請者は、第 2 章で大動脈二尖弁患者における大動脈弁置換術後の上行大動脈イベント発症に関する文献の review を行い、大動脈弁置換術時の上行大動脈径が 45 mm 以下の症例で、術後に上行大動脈に対する再手術を要する群(高リスク群)の術後瘤径拡大率が 1.0-2.1 mm/年(10 年で約 10-20 mm)と推察されることを示している。これらの臨床状況を踏まえ、高リスク群が有する大動脈二尖弁の形態的特徴を明らかにするため、任意の交連配置角を有する大動脈二尖弁の作製機器を開発した点は独創性が高く評価できる。血流形態を模した MRI 環境下での試験を実現するシステムを開発して作製した二尖弁を組み込み、瘤径拡大の主要関連因子である弁形態および上行大動脈形状が上行大動脈血流に及ぼす影響を 4D-flow MRI を用いて解析している(第 3、4 章)。第 3、4 章で得られた医工学的知見に基づき、第 5 章では大動脈二尖弁を弁形態と左室流出路角(上行大動脈の屈曲度)を指標に分類し、①流出路ジェットの影響、②二次性回旋流の流速、③循環、④偏心性の 4 つ

の血行力学的パラメータに基づいて大動脈弁置換術後の瘤径拡大リスクを 4 段階(レベル 1-4)に層別化している。小弁尖が上行大動脈の左後方(右冠尖－無冠尖癒合型、R/N 型)、左前方(左冠尖－無冠尖癒合型、L/N 型)に接する非対称型大動脈二尖弁は、上行大動脈の高度屈曲を伴うことで流出路ジェットの高い衝突を引き起こし、流速と循環の極めて大きな高偏心性の二次性回旋流を生じることが示し、上行大動脈径拡大の高リスク群(レベル 4)に該当することを示している。実験データを分析し、リスク評価基準を示した点は、患者における手術介入の時期の参考になり、意義を高く評価できる。

2021 年 11 月 20 日の予備審査会では、第 3 章で示された弁形態が上行大動脈血流に及ぼす影響について、本研究で得られた医工学的知見と臨床的知見との整合性の有無を論じるよう指摘があった。そこで、複数の臨床研究によって既に解明されている R/L 型、R/N 型の上行大動脈血流形態が、本研究で観察された R/L 型、R/N 型に関する所見に矛盾しないことを考察して示している。さらに本研究で観察された、**uncommon type** (大動脈二尖弁の 3%、6% を占める L/N 型および対称型大動脈二尖弁)に関する所見は、症例が少ないがために臨床的な解明が困難であった L/N 型、対称型大動脈二尖弁の血流形態の解析に寄与し、これらの瘤径拡大リスクを予測する上で非常に有用な知見となり得る点についても博士論文で追記された。また、本研究で開発された大動脈弁モデル作製用機器による大動脈弁モデル作製法に関して、独創的な点について詳しく論じるよう指摘があった。これに対しては、本研究で開発した大動脈弁モデル作製用機器が、上行大動脈血流の主要決定因子の一つである交連配置角比を自由かつ正確に変更できる画期的な機器である点が博士論文で追記された。本機器を用いることにより、任意の交連配置角比を有する必要十分数の大動脈弁モデルが再現性をもって作製でき、二尖弁における交連配置角比の違いが血流に及ぼす影響、さらには臨床的知見を得ることが極めて困難な、大動脈四尖弁などの超希少大動脈弁奇形の血流形態の解明に寄与するものと考えられる。

2022 年 1 月 29 日に公聴会が実施され、主査、副査のコメントに対して博士論文で加筆されていることを確認した。

以上、本研究は、任意の交連配置角を有する大動脈二尖弁の作製機器を研究開発し、MRI 対応型拍動循環システムを用いて、これまで臨床的な評価が困難であった弁形態と上行大動脈形状が上行大動脈血流に及ぼす影響を解析

し、医工学的知見に基づいて上行大動脈径 45 mm 未満の大動脈二尖弁における上行大動脈拡大リスクの層別化を行った独創的研究である。本研究で得られた知見は大動脈二尖弁患者における大動脈弁置換術後の瘤径拡大リスクの予測に寄与し、大動脈弁置換術時に上行大動脈切除を併施するか否かに関する新たな判断基準として治療指針の作成に貢献し得るものと高く評価できる。レギュラトリーサイエンス研究の大動脈二尖弁病態疑似モデルによる実験系非臨床試験に関する評価科学分野の発展に寄与するものであり、博士(生命医科学)の学位論文として十分に価値があるものと認める。

2022年2月

審査員

主査

早稲田大学 理工学術院 教授
博士（工学）（早稲田大学）

岩崎 清隆

副査

早稲田大学 理工学術院 教授
博士（医学）（大阪大学）

宮田 俊男

早稲田大学 名誉教授
工学博士（早稲田大学）
医学博士（東京女子医科大学）

梅津 光生

早稲田大学 特命教授
医学博士（東京女子医科大学）

笠貫 宏

早稲田大学 理工学術院 客員教授
博士（医学）（東京女子医科大学）

有賀 淳