

日本医療研究開発機構 官民による若手研究者発掘支援事業  
事後評価報告書



I 基本情報

補助事業課題名: (日本語) 非発作性心房細動のアブレーション治療のための膜電位映像化技術の開発  
(プログラム名) (英語) Development of Membrane Potential Imaging Technique for Ablation Therapy  
of Non-Paroxysmal Atrial Fibrillation

実施期間: 令和 4 年 6 月 17 日 ~ 令和 6 年 3 月 31 日

補助事業担当者 氏名: (日本語) 富井 直輝  
(英語) Naoki Tomii

補助事業担当者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 東京大学大学院 工学系研究科 准教授  
(英語) School of Engineering, The University of Tokyo, Assistant Professor

## II 補助事業の概要

国内だけで約50万人にもものぼる、治療が困難な非発作性の心房細動(nonPAF)に対して、アブレーション治療による根治を実現するため開発した、カテーテル電極信号からの膜電位映像化・異常基質可視化技術の、実用化に向けた研究開発を行う。心房細動は脳梗塞や心不全等の重篤な疾患の原因であり、高齢者の有病率が高く国内患者は100万人を超える。心房細動に対して近年、カテーテルを用いて心筋組織を焼灼するアブレーション治療が普及し、全体の約半数を占める発作性の心房細動(PAF)に対しては、高い治療成績を収めている。しかし、残りの約半数を占める nonPAF に対しては、未だ十分な治療成績が得られていない。そのため、nonPAF に対する効果的なアブレーション標的の診断技術の確立が急務である。nonPAF においては、心房組織の病変により、異常興奮が発生・維持しやすい基質が形成されている。この基質形成には、心筋組織の興奮回復特性が深く関与する事が、多くの基礎研究の知見から明らかになっている。一方で、既存の診断技術は、先端に複数の電極を有するカテーテルの信号から、心筋組織内の興奮の順序を表すマップを可視化する。しかし、興奮順序の情報のみからでは異常基質の解析が困難である事が、既存技術の本質的な限界である。

提案者はこれまでに、カテーテルの電極信号から、興奮回復特性を表す膜電位を高精細に映像化する技術、さらに映像中の異常基質を定量的に可視化する解析手法を構築し、ブタ心臓標本を用いた ex-vivo 実験でその有効性を確認した。本技術は、数値シミュレータと機械学習を組み合わせた in silico 学習を適用する事で、限られた数の電極信号から、興奮の順序のみならず、興奮の回復特性をも表す膜電位を、高い時空間分解能で映像化する。本技術が実用化すれば、複雑化した nonPAF のカテーテル計測信号から、異常興奮の基質を客観的に分析し、nonPAF の効果的なアブレーション標的を特定する革新的な診断技術となる事が期待される。

そこで申請者らは本補助事業を通じ、非発作性心房細動の効果的なアブレーション治療のための膜電位映像化・異常基質可視化技術について、医療機器としてのコンセプト決定に向けて以下の項目について研究開発を行った。

### 1) ex-vivo 実験による有効性検証の完了

採択前に初期検討したカテーテル電極配置に加えて、現在臨床で一般的に用いられている3種類の電極カテーテルの配置(渦巻き型、放射型、グリッド型)、さらにアルゴリズムの優位性を活かした独自電極配列について、それぞれ光学マッピングを用いた ex-vivo 実験によって可視化アルゴリズム精度検証を行った(4パターン x3 例、達成率 100%)。その結果、いずれの電極配置においても、開発した AI による可視化アルゴリズムは、光学マッピングの結果と高い一致を示し、我々の可視化アルゴリズムがさまざまなカテーテルに対して高い汎用性を有することが明らかとなった。この結果は、下記項目(4)の成果と合わせて、米国の不整脈学のトップカンファレンスである Heart Rhythm 2024 に採択された(当初計画通り)。さらに、既存のマッピング技術との精度比較も含め、詳細な検討結果をまとめた論文が現在査読中である(当初計画通り)。これらの成果により、コア技術である膜電位・位相分散指標可視化技術の精度検証を目的とした ex vivo 動物実験が完了し、高分解能な光学計測との比較においても高い精度を有することが示された。

## 2) リアルタイム表示機能をもつ臨床用解析装置の開発

膜電位映像および基質画像(位相分散指標)を、アブレーション術中にリアルタイムに表示可能な、臨床用解析装置のプロトタイプを開発した。選定した解析装置のコンピュータと、電極計測用ポリグラフとの計測データの通信方式を決定し、UIを含めたプログラムを実装しプロトタイプを完成させた。in-vivo 実験に先立って評価実験を行い、計測終了から表示までの時間が1分以内という目標値に対して、20~30秒程度での表示が可能であることが明らかとなった。この結果から、解析装置が既存の計測装置と連携し、アブレーション手術中にリアルタイムで膜電位映像や位相分散指標を表示可能であることが明らかとなった。

## 3) アルゴリズムの優位性を活かした特化カテーテルの検討

アルゴリズムの特性を活かした独自配列の電極カテーテルを有する試作機カテーテルを製作した。国内のカテーテルメーカーに協力を依頼し、1)で得られた独自の電極配列をもとに設計した試作機を発注し、試作カテーテルを完成させた。当初5)の ex vivo 実験での効果検証を予定していたが、ex vivo 実験では光学計測との比較による精度検証ができないため、カテーテルを硬性鏡に装着可能な治具を製作し、心房内腔へ挿入して光学計測との同時計測を実施し、マッピングが可能であることを確認した。

## 4) 後向き臨床研究による有効性検証

研究協力者のもと、後向き臨床研究の承認を受け、アブレーション患者の術中カテーテル電極信号を収集した。これまで行ってきた ex-vivo 実験の信号と比較して臨床の計測信号の性質を分析した結果、信号の性質に大きな差はないものの、心室遠方電位の振幅に違いがあることが明らかとなった。そこで、可視化アルゴリズムの心室遠方電位へのロバスト性を向上させる改善を行い、収集した臨床データに対する可視化を行った。既存装置の可視化機能と比較を行った結果、時空間分解能や興奮様態の分析における優位性が示された。さらに、複数名の患者に対する基質可視化を行い、患者ごとの傾向があることが確認された。当初計画通り、(1)の結果と合わせて米国の不整脈学のトップカンファレンスである Heart Rhythm 2024 に投稿し採択された。また詳細な検討結果をまとめた論文が現在査読中である。これらの発表を通じ、新たな可視化技術として、国内外の医師・研究者に発信されつつある。

## 5) ブタ in-vivo 実験による生体内での有効性検証

研究協力者の協力のもと、動物実験施設において、ブタを用いた in-vivo 実験による生体内での有効性検証を実施した。模擬手術室において透視下でブタ心臓に市販の電極カテーテルを静脈から導入し、ポリグラフ装置で計測したデータに対して、(2)で開発した解析装置を用いてリアルタイムでの膜電位映像化・基質可視化を行い、術中モニタに表示する実験を行った。その結果、計測箇所ごとの可視化に要する解析時間は30秒程度であり、アブレーション術中にリアルタイムに使用可能であることを確認した。この結果、今後の特定臨床研究に向け、プロトタイプ解析装置のアブレーション術中での適用可能性が示された。

以上の検討により、解析装置の POC が完了した。今後はこれらの成果を活かし、特定臨床研究による治療

効果の検証、およびベンチャー起業による製品開発を進める予定である。

We will conduct research and development for practical application of membrane potential imaging and abnormal substrate visualization technology from catheter electrode signals developed to achieve radical cure of nonparoxysmal atrial fibrillation (nonPAF) by ablation therapy, which is difficult to treat and affects approximately 500,000 people in Japan alone. Atrial fibrillation is a cause of serious diseases such as cerebral infarction and heart failure, and the prevalence of atrial fibrillation is high among the elderly, with more than 1 million patients in Japan. In recent years, ablation therapy, in which catheters are used to ablate myocardial tissue, has been widely used to treat atrial fibrillation, and has achieved excellent results in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation (PAF), which accounts for about half of all cases. However, the treatment of non-PAF, which accounts for about half of all PAF cases, has not yet achieved satisfactory results. In nonPAF, lesions in the atrial tissue form a substrate that generates and maintains abnormal excitation. Many basic studies have shown that the excitability of myocardial tissue is closely related to the formation of this substrate. On the other hand, existing diagnostic techniques visualize a map representing the order of excitation in myocardial tissue from the signal of a catheter with multiple electrodes at its tip. However, the difficulty of analyzing abnormal substrates based only on the information of excitation order is an essential limitation of the existing technology. We have developed a technique to visualize membrane potentials representing excitation recovery characteristics from catheter electrode signals in high resolution and an analysis method to quantitatively visualize abnormal substrates in the images, and confirmed the effectiveness of the technique in ex-vivo experiments using porcine heart specimens. By applying in silico learning that combines a numerical simulator and machine learning, this technology visualizes membrane potentials that represent not only the order of excitation but also the recovery characteristics of excitation from a limited number of electrode signals with high spatio-temporal resolution.

Through this grant project, we conducted research and development on the following items.

- 1) Completion of validation through ex-vivo experiments: ex vivo animal experiments were completed to verify the accuracy of the core technology of membrane potential and phase variance index visualization, and it was shown to have high accuracy in comparison with optical measurements.
- (2) Development of a clinical analysis device with real-time display function: It was indicated that the analyzer can be used in conjunction with existing measurement devices to display membrane potential images and phase variance indices in real time during ablation surgery.
- (3) Examination of specialized catheters utilizing the advantages of the algorithm: we completed the prototype catheter.
- (4) Efficacy verification through retrospective clinical research: Comparison with visualization functions of existing devices showed superiority in spatio-temporal resolution and analysis of excitation patterns. Furthermore, substrate visualization was performed for multiple patients, and it was confirmed that there were patient-specific trends.
- (5) In vivo validation in pigs: We confirmed that the analysis time required for visualization of each measurement point was about 30 seconds, and that the device could be used in real time during the ablation procedure.

The POC of the analyzer was completed through the above studies. We plan to utilize these results to verify therapeutic effects through specific clinical research and to develop products through a venture business.