

意差がなかった（刺激群：46±9%、非刺激群 43±10%）。心重量（体重当たり）は刺激群で有意に小さく（2.71±0.24 g/Kg、非刺激群では 3.01±0.31 g/Kg、 $p<0.05$ ）、心室リモデリングがバイオニック心不全治療で抑制されていることが示された。この変化率はラットにおける ACE 阻害薬の効果で示されている程度とほぼ同様であった。

左心室収縮性の一指標である左室圧の一次微分最大値（dp/dtmax）は刺激群で有意に大きく（4206±244 mmHg/sec、非刺激群では 2999±173 mmHg/sec、 $p<0.001$ ）、残存心筋の機能が良好に保たれているのではないかと考えられた。エコーで評価した左室の短縮率（fractional shortening）も刺激群で高い傾向であった（15±4%、非刺激群では 11±3%）。左室拡張末期圧も刺激群で低い傾向（17±6 mmHg、非刺激群では 23±5 mmHg）であった（図 C-1）。

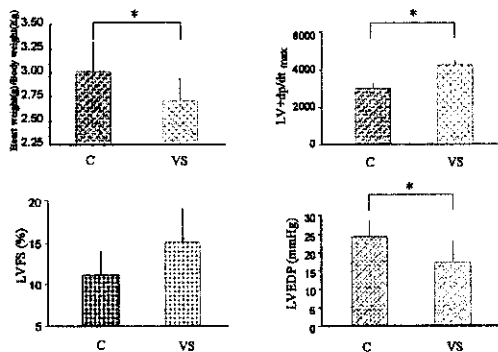


図 C-1 バイオニック心不全治療による心室リモデリングの抑制および心機能の改善

C-2-2. バイオニック心不全治療による長期生存率に関する研究

迷走神経刺激群は 22 匹、非刺激群（対照）は 30 匹であった。

迷走神経刺激によるバイオニック心不全治療は、長期生存率を著明に改善した。140 日間の生存率は非刺激群（対照）で 50%であったのに対して、刺激群では 89%であった（ $p=0.01$ 、図 C-2）。この生存率の改善の程度はこれまでに知られている種々の薬物（ACE 阻害

薬、β遮断薬、スピロラクトンなど）のどれよりも大きくバイオニック心不全治療の劇的な効果が示された。しかも迷走神経の電気刺激自体は 6 週で終了しているにもかかわらず、その効果はほぼ 20 週まで変わらずに持続していることが明らかになった。

バイオニック脳による心筋梗塞治療

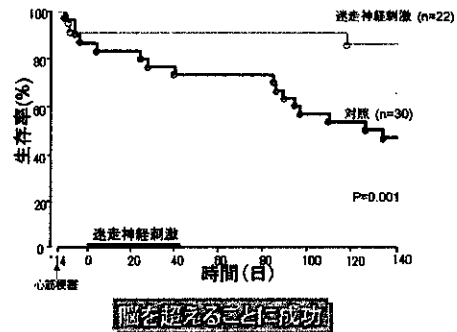


図 C-2 バイオニック心不全治療による長期生存率の劇的な改善

D. 考察

D-1. バイオニック治療戦略

バイオニック治療戦略とは、生体の調節系に介入し、生体そのものの調節系を代替・置換することにより難治性の循環器疾患を治療する治療戦略である。私たちの開発したシステム同定法により生体調節系の機能を包括的かつ詳細に同定しそれに基づく代替・置換を行うことにより、あたかも生体自身が行うような循環調節を行うことができる。また、心不全のように生体が異常な調節状態に陥った場合には、これを正常時の調節状態に是正することにより、調節機能自体が心不全を悪化させる、いわゆる悪循環を断ち切ることができる。

生体の調節の主座は脳であることからバイオニック治療戦略では種々の神経とのインターフェイスが必要である。この神経系とのインターフェイスの様式により、バイオニック治療戦略には「脳を聴く」、「脳を創る」、「脳を超える」などの治療戦略が可能である。以下にそれぞれの例を示す。

D-1-1. 「脳を聴く」バイオニック治療戦略：バイオニックペースメーカー

心臓ペースメーカーはすでに確立された徐脈性不整脈の治療法であるが、生体との協調性の観点からは人工心臓同様の問題を残している。DDD ペーシング方式の開発により、生体の心房電気活動、心室電気活動との協調性が改良され、さらに心房活動の残存する症例では運動や精神的興奮により心拍数を変化させることが可能となった。心房電気活動の失われた症例でも心拍数の生理的な変化を可能とするために、さらに、DDDR ペーシング方式の開発が行われた。これは体温変化、振動、心電図 QT 時間の変化などより生体の要求している心拍数を予測してペーシング頻度を変化させるものである。しかしながらいずれの指標を用いる場合でも心拍数予測の感度、特異度、精度などに問題を残している。

神経活動の文法解読 (脳の話聴く)

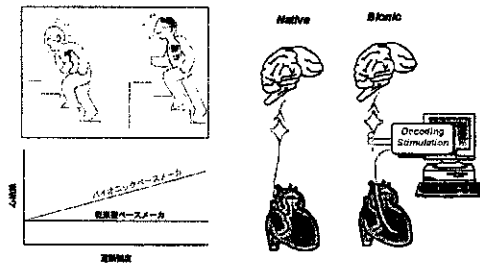


図 D-1 バイオニックペースメーカーの原理

生体では心拍数は交感神経と迷走神経の電気活動によって洞房結節の発火頻度が変化することによって調節されている。そこで神経活動を連続的に記録することができればその情報をもとに心拍数を予測することができ、真に生理的な心拍数の制御を実現することができる。これは、いわば神経活動情報に混在する心拍数情報を抽出・解読することに当たり、「脳を聴く」戦略と位置付けられる (図 D-1)。図 D-2 は交感神経活動の情報から心拍数の解読を試みたものである。ここでは同時刻の交感神経活動と心拍数との相関を調べたものである。

瞬時心拍数と交感神経活動

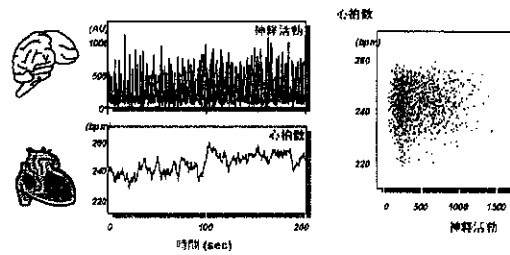
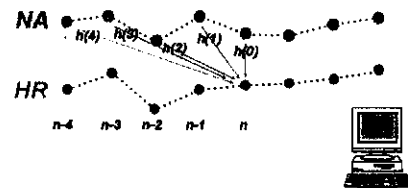


図 D-2 瞬時交感神経活動と心拍数の相関

図右の散布図で示すように同時刻の交感神経活動と心拍数には明かな相関関係は見られない。そこで、図 D-3 に示すように心拍数はその瞬間の交感神経活動だけでなくその履歴にも依存すると考えて、交感神経活動から心拍数を予測する最適な重み係数を算出した。この係数を用いることにより、図 D-4 のように交感神経活動から生体の要求する心拍数を精度よく求めることができ、その心拍数にしたがって動作する心臓ペースメーカーが可能であることが明かとなった。

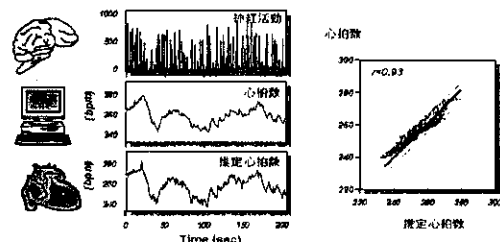
神経活動の文法解読戦略



$$HR(n) = h(0)NA(n) + h(1)NA(n-1) + h(2)NA(n-2) + \dots$$

図 D-3 履歴を考慮したシステムの同定法

神経活動の解読情報



脳の話聴くことに成功

図 D-4 交感神経活動からの心拍数の解読

D-1-2. 「脳を創る」バイオニック治療戦略：バイオニック圧反射中枢

生体には圧受容器が頸動脈や大動脈に備わっており、この情報をもとに圧を安定化していることが知られている（動脈圧受容器反射）。この系は負帰還系（負のフィードバック系）であり、圧受容器で感知する圧が下がれば延髄に存在する圧反射中枢が昇圧のための信号を心臓や血管系に送り圧をもとに戻すしかけになっている。Shy-Drager 症候群などの中枢神経変性疾患では心臓、血管系や末梢の交感神経系は正常に動作するにもかかわらず、圧反射中枢の機能が失われるために重症の起立性低血圧を起こす。これらの患者は臥位ではむしろ高血圧であることが多いが、一旦立位や座位になると大幅に血圧が低下して意識を失うこともしばしばである（図 D-5）。

血圧は半導体などを用いた人工のセンサーで測定することができるため、生体の圧反射中枢がどのような信号処理をして交感神経活動（昇圧信号）を送っているか知ることができれば、同様の信号処理をコンピュータに行わせることができる。コンピュータの計算結果に基づき人工的に残存している交感神経を電気刺激して起立性低血圧を防止することができる。これは、ごく一部ではあるが、いわば脳の機能を代行するものであり、「脳を創る」戦略と位置付けられる（図 D-6）。

体位と血圧

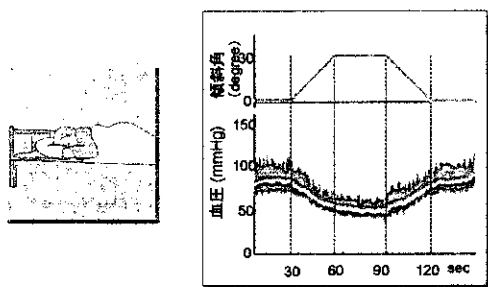


図 D-5 起立性低血圧

私たちは、生体の圧反射中枢の性質をシス

テム同定の手法を用いて詳細に定量化し、その性質を用いて人工（バイオニック）圧反射中枢を作成した。前述のバイオニックペースメーカーと同様、生体の圧反射中枢が血圧値とその履歴にどのように反応して昇圧信号（交感神経活動）を決めているかを定量化した。

脳を創る（バイオニック脳）

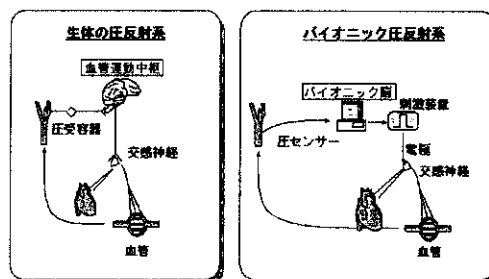


図 D-6 バイオニック圧反射中枢の原理

図 D-7 はこのようにして作成したバイオニック圧反射中枢を実際に動物で働かせた実験結果である。起立性低血圧の疾患を模擬するために頸動脈および大動脈の圧受容器からの神経活動を一定としたラットを用いた。圧受容器からの入力がある場合（生理的）、ない場合（機能不全）、入力がない場合でバイオニック圧反射中枢を作動させた場合（バイオニック）の各々でラットを臥位から 90 度の立位にする起立試験を行い、その際の血圧変化を調べた。その結果、動脈圧反射が作動していれば起立時の血圧低下は 10mmHg に過ぎないものが、圧反射が失われることにより 50mmHg 程度となった。しかしながら、バイオニック圧反射中枢により生体の圧反射中枢を代替することによって再び血圧低下を 10mmHg 程度までに抑えることができた。

これらのことから、長期にわたり血圧測定や交感神経刺激を行うことが可能になれば、起立性低血圧患者の血圧調節機能を生体の正常の機能に戻すことが可能であると考えられた。

起立性低血圧の治療

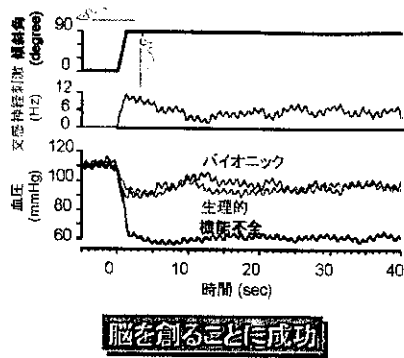


図 D-7 バイオニック圧反射中枢による起立性低血圧の治療

D-1-3. 「脳を超える」バイオニック治療戦略：バイオニック心不全治療

ここまでに述べた「脳を聴く」戦略や「脳を創る」戦略は、あたかも生体の調節系のように動作する人工的な調節系で生体の失われた機能を補完するものである。しかしながら病態によっては生体の調節系が存在するばかりに病態が維持されたり悪化することが知られている。心不全はその代表的な疾患である。したがって生体の調節系を逆に改変することにより病態の進行を阻止する可能性がある。これは、いわば生体の「脳を超える」治療戦略であると位置付けられる (図 D-8)

これまでのメガトライアルでは、循環器系に促進的に働く薬物が長期死亡率を悪化させ、逆に抑制的に働く薬物が長期死亡率を改善させる傾向がみられている。このことから、私たちは、心不全では生体の調節系の働きで交感神経の活動亢進と迷走神経の活動低下が起り、病態の維持、悪化に関与しているものと考え、前記の実験を行った。この実験では交感神経の活動亢進および迷走神経の活動低下を心拍数で評価し、その結果から必要な迷走神経の刺激強度を設定し電気刺激を行ったものである。

D-2. バイオニック神経制御システムの設計

バイオニック治療戦略とは、生体と同様に機能することのできる人工の調節系を用いて、生体の調節系に介入し生体そのものの調節系を代替・置換する治療戦略である。

新たな心筋梗塞・心不全治療戦略

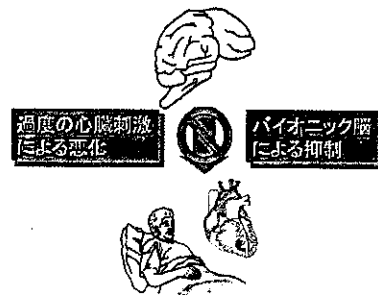


図 D-8 バイオニック心不全治療の原理

バイオニック治療戦略は機能再建型の治療戦略であり、原因追求型の治療戦略では治療することのできなかつた難治性の循環器疾患を治療できる可能性がある。すでに私たちの研究により、徐脈性不整脈患者においても真に生理的な心拍数変動を取り戻すバイオニックペースメーカ、中枢変性疾患などによる重症起立性低血圧の大きな血圧変動を抑制するバイオニック圧反射中枢を開発することができた。

このようなバイオニック治療戦略の基礎となるのは生体の調節系の性質を包括的かつ詳細に解析した研究結果である。私たちは、種々の複雑性 (履歴、多入力多出力、非線形、分布定数システムなど) が存在するために従来困難であった生体調節系の解析を、白色雑音法を用いることで成功した。白色雑音法により生体の性質を偏りなく同定することができ、はじめて生体の性質を制御工学の考え方で分析できるようになった。以下の図は白色雑音法の概要である。

ガウス白色雑音

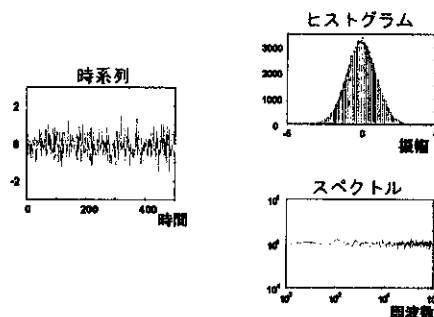


図 D-9 ガウス白色雑音の一例

インパルス応答の解析

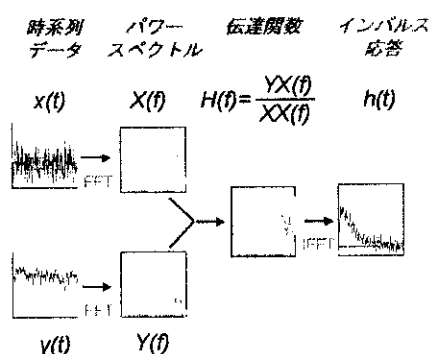


図 D-10 白色雑音にしたがって生体に入力した信号と生体からの出力より生体の性質を解析する方法

D-3. バイオニック心不全治療の治療論理検討

本研究では、生体の喪失した機能を補完する「脳を聴く」、「脳を創る」戦略に加え、「脳を超える」戦略が治療論理としても可能かどうか検討した。理論的には「脳を超える」バイオニック心不全治療は、心不全のように生体が異常な調節状態に陥った場合には有効と考えられる。異常な調節状態をむしろ是正することにより、調節機能自体が心不全を悪化させる、いわゆる悪循環を断ち切ることができるからである。

本研究ではラットでの動物実験を行い、その結果、バイオニック心不全治療は心機能を改善し梗塞後リモデリングを予防することが明らかになった。それだけではなく、心不全治療の最大の目標である長期生存率を大幅に改善した。この効果は、これまでの心不全ラットを用いた研究で示された薬物療法による治療効果を大きく上回るものであった。

バイオニック心不全治療は、「脳を聴く」バイオニックペースメーカーや「脳を創る」バイオニック圧反射中枢と比べて生命予後に直結するという特徴をもっている。徐脈性不整脈、重症起立性低血圧ともにそれ自体では生命予後に大きな影響を与える疾患でなく、バイオニック治療はこれらの患者で生活の質を向上させるために必要な機器と位置付けられる。しかしながら、バイオニック心不全治療はその治療のいかんによって生命予後が劇的に変化するも

のであるためにその実現の可否は重要である。心不全患者の多さや高齢化に伴う患者の増加を考えると、その重要性は一層大きなものと考えられる。そのため本治療戦略については特許をすでに出願した。今後、バイオニック心不全治療の臨床応用を進めるために治療装置の小型化、完全植え込み化が必要であり、ナノテクノロジーを駆使して実用化をすすめていく必要がある。

E. 結論

心不全の生命予後は現在も不良であり従来の概念を超えた新たな治療体系が求められている。心疾患の重症化には循環調節機能の破綻が深く関与することから、私たちは破綻した調節系を知的電子装置で置換する神経制御システムや生体論理により制御される人工臓器で心疾患を治療するバイオニック治療戦略を創出した。

本研究ではバイオニック治療戦略の臨床応用に向けてバイオニック神経制御システムを開発するためにその基本仕様を検討した。

また、治療論理の検討では、これまでに、「脳を聴く」、「脳を創る」バイオニック治療戦略の劇的な治療効果を徐脈性不整脈、中枢性血圧失調など主要な循環器疾患に対し明らかにしてきた。さらに本研究ではラットでの実験によって、「脳を超える」バイオニック治療戦略による慢性重症心不全（重症心筋梗塞）の治療が心室リモデリングの抑制、心機能低下の軽減、長期生存率の改善に有効であることを示した。生体の調節系を是正する「脳を超える」バイオニック治療戦略が可能であることが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G.研究発表

G-1.論文

1. High-cut characteristics of the baroreflex neural arc preserve baroreflex gain against pulsatile pressure. Kawada T, Zheng C, Yanagiya Y, Uemura K, Miyamoto T, Inagaki M, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282: H1149-H1156, 2002
2. Right ventricular dP/dt/P(max), not dP/dt(max), noninvasively derived from tricuspid regurgitation velocity is a useful index of right ventricular contractility. Kanzaki H, Nakatani S, Kawada T, Yamagishi M, Sunagawa K, Miyatake K. *J Am Soc Echocardiogr* 15: 136-142, 2002
3. Effects of brief ischaemia on myocardial acetylcholine and noradrenaline levels in anaesthetized cats. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Mori H, Inagaki M, Shishido T, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. *Auton Neurosci* 95: 37-42, 2002
4. Estimation of baroreflex gain using a baroreflex equilibrium diagram. Kawada T, Shishido T, Inagaki M, Zheng C, Yanagiya Y, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K. *Jpn J Physiol* 52: 21-29, 2002
5. Modulatory effects of ketamine on catecholamine efflux from in vivo cardiac sympathetic nerve endings in cats. Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Yahagi N, Kawada T, Mori H, Sunagawa K. *Neurosci Lett* 324: 232-236, 2002
6. Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to sympathetic stimulation in LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. Noda T, Takaki H, Kurita T, Suyama K, Nagaya N, Taguchi A, Aihara N, Kamakura S, Sunagawa K, Nakamura K, Ohe T, Horie M, Napolitano C, Towbin JA, Priori SG, Shimizu W. *Eur Heart J* 23: 975-983, 2002
7. Differential effects of beta-blockade on dispersion of repolarization in the absence and presence of sympathetic stimulation between the LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. Shimizu W, Tanabe Y, Aiba T, Inagaki M, Kurita T, Suyama K, Nagaya N, Taguchi A, Aihara N, Sunagawa K, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Priori SG, Kamakura S. *J Am Coll Cardiol* 39: 1984-1991, 2002
8. A novel photocurable insulator material for autonomic nerve activity recording. Kawada T, Nakayama Y, Zheng C, Ohya S, Okuda K, Sunagawa K. *Biomaterials* 23: 3169-3174, 2002
9. Bionic technology revitalizes native baroreflex function in rats with baroreflex failure. Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. *Circulation* 106: 730-734, 2002
10. Inelastic vascular prosthesis for proximal aorta increases pulsatile arterial load and causes left ventricular hypertrophy in dogs. Morita S, Asou T, Kuboyama I, Harasawa Y, Sunagawa K, Yasui H. *J Thorac Cardiovasc Surg* 124: 768-774, 2002
11. Disruption of vagal efferent axon and nerve terminal function in the postischemic myocardium. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Mori H, Uemura K, Miyamoto T, Sugimachi M, Sunagawa K. *Am J Physiol* 283: H2687-H2691, 2002
12. Convenient automated conductance volumetric system. Uemura K, Sugimachi M, Shishido T, Kawada T,

- Inagaki M, Zheng C, Sato T, Sunagawa K. Jpn J Physiol 52: 497-503, 2002
13. New algorithm for oscillometric noninvasive automatic arterial pressure measurement in patients with atrial fibrillation. Sugimachi M, Sunagawa K, Okamoto H, Hoka S. Masui 51: 784-790, 2002
 14. Input-size dependence of the baroreflex neural arc transfer characteristics. Kawada T, Yanagiya Y, Uemura K, Miyamoto T, Zheng C, Li M, Sugimachi M, Sunagawa K. Am J Physiol 284: H404-H415, 2003
 15. Effects of ketamine on exocytotic and non-exocytotic noradrenaline release. Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Mori H, Sunagawa K. Neurochem Int 42: 261-267, 2003
 16. Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome. Shimizu W, Noda T, Takaki H, Kurita T, Nagaya N, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Sunagawa K, Echigo S, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Napolitano C, Priori SG. J Am Coll Cardiol 41: 633-642, 2003
 17. Attenuation of hypercapnic carbon dioxide chemosensitivity after postinfarction exercise training: possible contribution to the improvement in exercise hyperventilation. Tomita T, Takaki H, Hara Y, Sakamaki F, Satoh T, Takagi S, Yasumura Y, Aihara N, Goto Y, Sunagawa K. Heart 89: 404-410, 2003
 18. Effects of moderate hypothermia on norepinephrine release evoked by ouabain, tyramine and cyanide. Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Mori H, Sunagawa K. J Cardiovasc Pharmacol 41 Suppl 1: S111-S114, 2003
 19. High plasma norepinephrine attenuates dynamic heart rate response to vagal stimulation. Miyamoto T, Kawada T, Takaki H, Inagaki M, Yanagiya Y, Jin Y, Sugimachi M, Sunagawa K. Am J Physiol (in press)
 20. Uniformity in dynamic baroreflex regulation of left and right cardiac sympathetic nerve activities. Kawada T, Uemura K, Kashihara K, Jin Y, Li M, Zheng C, Sugimachi M, Sunagawa K. Am J Physiol (in press)
 21. Dynamics of sympathetic baroreflex control of arterial pressure in rats. Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Am J Physiol (in press)
- G-2.学会発表
1. Estimation of the total baroreflex gain using heart rate as an instrumental variable. Kawada T, Miyamoto T, Sunagawa K. Experimental Biology (2002.4.20-24)
 2. Quantitative analysis of human respiratory control system using an equilibrium diagram. Miyamoto T, Inagaki M, Takaki H, Kawada T, Sunagawa K. Experimental Biology (2002.4.20-24)
 3. Deviation of an operating point reduces dynamic baroreflex gain at low frequencies. Kawada T, Miyamoto T, Sunagawa K. Experimental Biology (2002.4.20-24)
 4. Effects of circulating norepinephrine on dynamic vagal heart rate regulation. Miyamoto T, Kawada T, Sunagawa K. Experimental Biology (2002.4.20-24)
 5. Increased spatial and transmural dispersion of repolarization after chronic oral amiodarone stratifies the

- risk of recurrent ventricular tachycardia. Aiba T, Inagaki M, Sunagawa K, Shimizu W, Taguchi A, Kurita K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2002.4.24-26)
6. Conductance volumetry without ex-vivo calibrations for blood conductivity and parallel conductance in small experimental animals. Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Zheng C, Li M, Miyamoto T, Sunagawa K. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2002.4.24-26)
 7. Quick and effective stabilization of arterial pressure against orthostatic stress Different roles of vagal and sympathetic systems in dynamic baroreflex. Yamasaki F, Sugiura T, Sato K, Doi Y, Inagaki M, Sunagawa K. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2002.4.24-26)
 8. Human baroreflex dynamics white-noise system identification during random head-up tilting (HUT). Yamasaki F, Sugiura T, Sato K, Doi Y, Inagaki M, Sunagawa K. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2002.4.24-26)
 9. Differential effects β -blockade on dispersion of repolarization in absence and presence of sympathetic stimulation between LQT1 and LQT2 syndrome. Tanabe Y, Shimizu W, Aiba T, Kurita T, Suyama K, Taguchi A, Aihara N, Kamakura S, Inagaki M, Sunagawa K. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2002.4.24-26)
 10. VO₂ oscillation exercise testing disappears following recovery from advanced heart failure LVAD (left ventricular assist device and transplantation. Tsukamoto O, Ino Y, Sakuragi S, Takagi S, Suzuki S, Satoh N, Nagaya N, Sakamaki F, Yasumura Y, Goto Y, Takaki H, Sunagawa K, Hanatani A, Nakatani T. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2002.4.24-26)
 11. VO₂ kinetics faithfully reflect the presence and extent of LV dysfunction in DCM patients with preserved functional capacity. Ino Y, Sakuragi S, Takagi S, Suzuki S, Satoh N, Nagaya N, Sakamaki F, Yasumura Y, Goto Y, Takaki H, Sunagawa K. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2002.4.24-26)
 12. Abnormal slow (low-frequency VO₂ oscillation at exercise testing predicts cardiac events in patients with dilated cardiomyopathy (DCM). Ino Y, Sakuragi S, Takagi S, Suzuki S, Satoh N, Nagaya N, Sakamaki F, Yasumura Y, Goto Y, Takaki H, Sunagawa K. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2002.4.24-26)
 13. Frequency domain analysis objectively identifies abnormal low frequency (slow VO₂ oscillation during exercise testing in patients with heart failure (DCM). Takaki H, Sunagawa K, Sakuragi S, Takagi S, Satoh N, Nagaya N, Sakamaki F, Yasumura Y, Goto Y. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2002.4.24-26)
 14. Low-frequency components of exercise VO₂ are coupled to VE/VCO₂ slope in patients with heart failure. Takaki H,

- Sunagawa K, Tsukamoto O, Sakuragi S, Takagi S, Suzuki S, Satoh N, Nagaya N, Sakamaki F, Yasumura Y, Goto Y. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2002.4.24-26)
15. Effect of propranolol on sympathetic stimulation-induced dynamic change of repolarization in LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. Okumura H, Shimizu W, Noda T, Kurita T, Suyama K, Taguchi A, Aihara N, Kamakura S, Takaki H, Sunagawa K. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2002.4.24-26)
 16. Acute myocardial ischemia totally damages vagal efferent function whereas partially damages vagal afferent and local acetylcholine releasing function. Kawada T, Uemura K, Miyamoto T, Inagaki M, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K, Yamazaki T, Akiyama T, Mori H. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2002.4.24-26)
 17. Vagal activation nearly abolishes in ventricular action potential duration (APD in response to sudden sympathetic activation. Tatewaki T, Inagaki M, Sugimachi M, Kawada T, Aiba T, Sunagawa K. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2002.4.24-26)
 18. Vagal efferent stimulation markedly lessens acute mortality rate due to myocardial infarction in anesthetized rats. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K, Sato T. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2002.4.24-26)
 19. Neuronal uptake blockade decelerates the heart rate response more than the arterial pressure to sympathetic activation. Kawada T, Miyamoto T, Uemura K, Yanagiya Y, Zheng C, Tatewaki T, Shishido T, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2002.4.24-26)
 20. Deviation of an operating point reduces baroreflex dynamic gain in both neural and peripheral arcs. Kawada T, Miyamoto T, Uemura K, Yanagiya Y, Zheng C, Tatewaki T, Shishido T, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2002.4.24-26)
 21. Baroreflex adaptation to hypotensive stress. Sunagawa K. Cardiovascular System Dynamics Society (2002.10.13-16)
 22. Handy and automated conductance catheter volumetry. Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Sunagawa K. Cardiovascular System Dynamics Society (2002.10.13-16)
 23. Venous return surface integratively characterizes preloading property of systemic and pulmonary circulation. Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Zheng C, Jin Y, Sunagawa K. Cardiovascular System Dynamics Society (2002.10.13-16)
 24. High plasma norepinephrine attenuates dynamic heart rate response to vagal stimulation. Kawada T, Miyamoto T, Uemura K, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. Cardiovascular System Dynamics Society (2002.10.13-16)
 25. Verapamil suppresses torsade de pointes transmural dispersion of repolarization and preventing early

- afterdepolarization in acquired model of long-QT syndrome. Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, Uemura K, Sunagawa K. 75th American Heart Association (2002.11.17-20)
26. Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. Shimizu W, Noda T, Takaki H, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Miyamoto Y, Yoshimasa Y. 75th American Heart Association (2002.11.17-20)
 27. The smaller the better - Nanotechnology revolutionizes active implants in cardiology. Sunagawa K. Application of Nanotechnology for Biomaterials and Artificial Organs (2003.2.20-21)
 28. Chronic recording of autonomic nerve activity with a sieve electrode. Zheng C, Kawada T, Sato T, Sunagawa K, Tanabe S, Uemura T. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
 29. Reversible local blocking technique of the autonomic nerve in conscious rat. Zheng C, Li M, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
 30. Venous return surface enables us to predict accurately cardiac output at various hemodynamic conditions. Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Jin Y, Kashihara K, Sunagawa K. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
 31. Increased spatial and transmural dispersions of repolarization after chronic oral amiodarone predicts the risk of recurrent ventricular arrhythmias. Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Satomi K, Taguchi A, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Kamakura S. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
 32. Verapamil decreases transmural dispersion of repolarization, suppresses early afterdepolarization, and prevents torsade de pointes in acquired model of long-QT syndrome. Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Sunagawa K. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
 33. Low-energy cardiac defibrillation based on the resonant drift of spiral waves feedback control of spiral waves in 2-dimensional computer model. Inagaki M, Sugimachi M, Nakazawa K, Hidaka I, Aiba T, Tatewaki T, Kawada T, Sunagawa K. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
 34. Bionic baroreflex system with epidural spinal cord stimulation prevents orthostatic hypotension. Yanagiya Y, Sato T, Kawada T, Takaki H, Inagaki M, Tatewaki T, Zheng C, Sugimachi M, Sunagawa K. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
 35. Heart rate dynamics at the onset of ventricular fibrillation as retrieved from implantable cardioverter-defibrillators in patients with Brugada syndrome. Satomi K, Kurita T, Shimizu W, Noda T, Ohtomo K, Nakazawa E, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Niwaya K, Kobayashi J, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)

36. Epinephrine test for genotyping LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. Shimizu W, Noda T, Takaki H, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Kamakura S. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
37. Combined analysis of VE/VCO₂ slope and slow periodic VO₂ oscillations accurately predicts future cardiac events in dilated cardiomyopathy. Takaki H, Ohya H, Nagaya N, Terashima M, Suzuki S, Tsutsumi Y, Goto Y, Sunagawa K. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
38. A decrease in ST slope from early to late recovery can differentiate false from true-positive ST depression in women. Sakuragi S, Takaki H, Taguchi A, Suyama K, Shimizu W, Kurita T, Sugimachi M, Sunagawa K. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
39. High-resolution analysis for exercise-induced negative U-wave in the recovery in patients with false-negative ST responses. Hirose E, Takaki H, Satomi K, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Sugimachi M, Sunagawa K. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
40. Post-exercise ST slope analysis accurately identifies false-positive ST responses even in subjects with resting ST depression. Asada K, Takaki H, Satomi K, Shimizu W, Suyama K, Kurita T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
41. The Bezold-Jarisch (B-J) reflex attenuates the dynamic gain of the baroreflex neural arc. Kashihara K, Kawada T, Zheng C, Yanagiya Y, Sugimachi M, Sunagawa K. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
42. Short-term vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival of rats with chronic heart failure. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K, Sato T. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
43. Novel therapeutic strategy against ventricular remodeling after myocardial infarction chronic vagal stimulation prevents ventricular remodeling. Li M, Zheng C, Kawada T, Jin Y, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K, Sato T. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
44. Marked anti-fibrillatory effects of vagal stimulation in conscious rats with acute myocardial infarction. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K, Sato T. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
45. Changes in VO₂ oscillations after 3-month concurrent therapy with beta-blocker and exercise training in patients with heart failure. Yamamoto H, Takaki H, Sunagawa K, Ohya H, Terashima M, Tsutsumi Y, Suzuki S, Nagaya N, Yasumura Y, Aihara N, Goto Y. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)

Society (2003.3.28-30)

46. No laterality in static and dynamic baroreflex regulation of cardiac sympathetic nerve activities. Kawada T, Uemura K, Sunagawa K. Experimental Biology (2003.4.11-15)
47. Novel circulatory equilibrium theory. Uemura K, Kawada T, Sunagawa K. Experimental Biology (2003.4.11-15)

G-3.新聞報道

1. ナノテク医療「ナノバイオニックブレイン」の研究について紹介された。2002年5月6日毎日新聞
2. バイオニックブレインの概要および要素技術について紹介された。2002年8月21日朝日新聞
3. バイオニック治療の研究について紹介された。2002年10月14日日本経済新聞
4. バイオニック医学による難治性循環器疾患治療の基礎研究について紹介された。2003年2月27日 Medical Tribune

H.知的所有権の取得状況

1. 発明等の名称生体調節機能代替を用いた治療用システム並びに該システムに基づく心臓ペースティングシステム、血圧調節システム及び心疾患治療用システム 出願日平成14年8月5日 出願番号 PCT/JP02/07963. 国立循環器病センター
2. 発明等の名称超小型一体化心臓ペースメーカー及び分散心臓ペースティングシステム 出願日平成14年8月5日 出願番号 PCT/JP02/07972. 国立循環器病センター

ナノテクノロジーによる機能的・構造的生体代替デバイスの開発
I バイオニックナノメディスンによる循環器調節機能デバイスの開発研究
バイオニック医学による重症起立性低血圧治療の実用化に向けた研究

分担研究者 杉町 勝（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

「脳を創る」バイオニック治療戦略のひとつであるバイオニック圧反射中枢の実用化を進めるために硬膜外腔からの脊髄刺激を用いた圧反射中枢を開発した。脊髄刺激頻度の変化に対する血圧変化の動特性をもとに圧反射中枢を設計したところ、起立時などの血圧低下を速やかにかつ安定して（ほぼ振動なしに）圧縮することが可能であった（血圧低下が5秒内に20mmHg以下、定常状態で10mmHg以下）。しかしながら実際の動物では設計時のパラメタは必ずしも最適ではなくパラメタの調整が必要であった。

A.研究目的

A-1.背景

血圧は生体にとって最も重要な調節の対象であり、その調節系は重要臓器の灌流に直接影響することから生体にとって欠くことのできないものである。血圧調節系のなかで最も大きな役割を果たすものが動脈圧受容器反射系である。この反射系は負帰還系（負のフィードバック系）であり外部より作動する血圧外乱（血圧を動揺させるもの、最も典型的なものは起立などの体位変化）を圧縮して、血圧を比較的一定の範囲におさめ生体の恒常性を確保するものである（図 A-1）。これを実現するために、生体にはセンサーである頸動脈洞圧受容器や大動脈弓圧受容器が備わっており、アクチュエータとしては心臓血管系のほとんどの要素が関係する。動脈圧受容器反射系が血圧を変化させるのに前負荷、収縮性、心拍数、後負荷のすべての変化が関係している。センサからの情報をもとにアクチュエータを制御するのが圧反射中枢であり、延髄の孤束核、吻側および尾側腹外側核のネットワークがこの役割を果たしている。この圧反射中枢で血圧情報の符号が反

転し、低血圧に対しては昇圧信号、高血圧に対しては降圧信号が生成される。

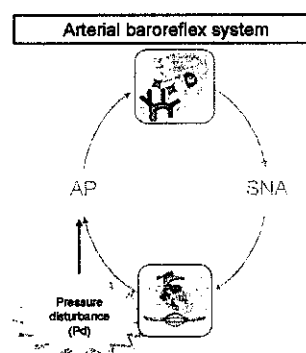


図 A-1 負帰還系をなす動脈圧受容器反射系

Shy-Drager 症候群などの中枢神経変性疾患では心臓、血管系や末梢の交感神経系は正常に動作するにもかかわらず、圧反射中枢の機能が失われるために重症の起立性低血圧を起こす。これらの患者は臥位ではむしろ高血圧であることが多いが、一旦立位や座位になると大幅に血圧が低下して意識を失うこともしばしばである（図 A-2）。同様の異常は脊髄損傷や頸部や胸部の手術に伴う圧受容器の除神経によっても起こる。

図 A-3 は中枢性圧反射失調およびそれに伴う起立性低血圧の現行治療を模式的に示した

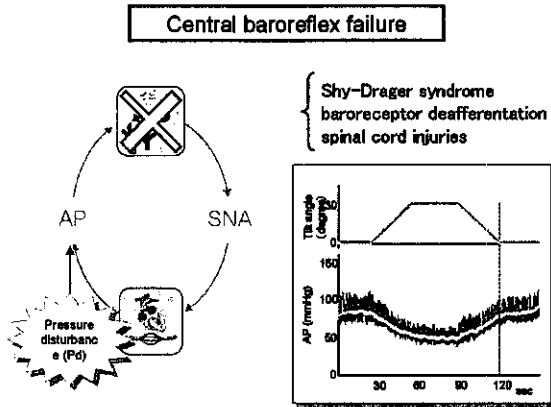


図 A-2 中枢性圧反射失調による起立性低血圧
 ものである。現行の治療法は食塩摂取や鉍質コルチコイドの投与、交感神経作動薬などにより血管内体液量を増加させる治療法が主である。これは起立時の低血圧の程度は軽減するものの、逆に臥位の血圧を上昇させ浮腫や心不全の誘因にもなりかねない。また高血圧により夜間の尿量を増加させ、せつかく増加させた体液量が軽減してしまうことも知られている。そのため、もっぱら臥位になることが多い夜間にはニトロ製剤などで高血圧を抑えることが必要であることも明らかになっている。

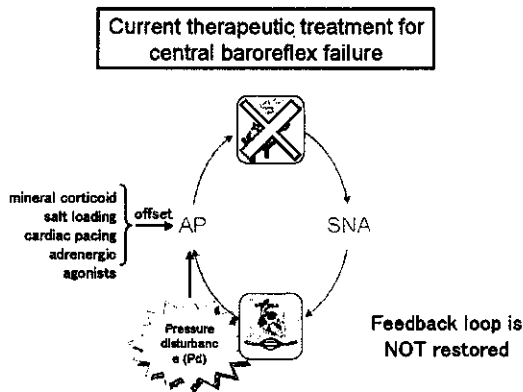


図 A-3 中枢性圧反射失調・起立性低血圧の現行治療

しかしながらこのような工夫を用いてもなお現行の治療法が根本的な治療法にはなり得ないことは図からも明かである。すなわち、現行の治療法はすべて血圧の作動範囲を上方にシフトさせる治療法に過ぎず、血圧変動の根本である負帰還系の喪失に対する治療法ではないからである。

A-2. バイオニック治療戦略

バイオニック治療戦略とは、生体の調節系に介入し、生体そのものの調節系を代替・置換することにより難治性の循環器疾患を治療する治療戦略である。私たちの開発したシステム同定法により生体調節系の機能を包括的かつ詳細に同定しそれに基づく代替・置換を行うことにより、あたかも生体自身が行うような循環調節を行うことができる。

血圧は半導体などを用いた人工のセンターで測定することができるため、生体の圧反射中枢がどのような信号処理をして交感神経活動（昇圧信号）を送っているか知ることができれば、同様の信号処理をコンピュータに行わせることができる。コンピュータの計算結果に基づき人工的に残存している交感神経を電気刺激して起立性低血圧を防止することができる。これは、ごく一部ではあるが、いわば脳の機能を代行するものであり、「脳を創る」バイオニック治療戦略と位置付けられる（図 A-4）。

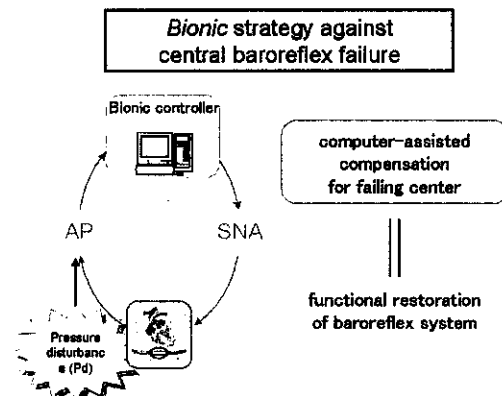
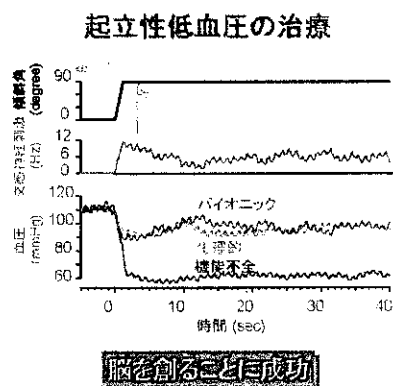


図 A-4 中枢性圧反射失調・起立性低血圧のバイオニック治療

私たちはすでに、生体の圧反射中枢の性質をシステム同定の手法を用いて詳細に定量化し、その性質を用いて人工（バイオニック）圧反射中枢を作成した。生体の圧反射中枢が血圧値とその履歴にどのように反応して昇圧信号（交感神経活動）を決めているかを定量化を行った。

図 A-5 はこのようにして作成したバイオニック圧反射中枢を実際に動物で働かせた実験

結果例である。ここでは起立性低血圧の疾患を模擬するために、大動脈減圧神経を切断し、頸動脈洞を体循環から分離して内圧を一定にしたラットを用いた。頸動脈圧受容器に体血圧が入力される場合（生理的）には90度起立時の血圧低下は10秒以内にはほぼ10mmHg程度におさまるのに対し、頸動脈圧受容器に入力される圧が一定の場合（機能不全）、血圧低下は50mmHgにおよび40秒経過後も回復しなかった。そこでバイオニック圧反射中枢を動作させると（バイオニック）起立時の血圧低下は10mmHg程度に回復した。バイオニック圧反射中枢により生成される昇圧信号（交感神経刺激信号）を図A-5の中段にしてしている。交感神経刺激信号は起立直後に最も大きくその後次第に減少してほぼ一定値に落ち着く。



図A-5 バイオニック圧反射中枢による起立性低血圧の治療

これらのことから、長期にわたり血圧測定や交感神経刺激を行うことが可能になれば、起立性低血圧患者の血圧調節機能を生体の正常の機能に戻すことが可能であると考えられた。このラットの実験では腹部臓器血管床の交感神経を支配する腹腔神経節を開腹により直接露出して刺激を行った。血管内体液量の動員による前負荷の増加は昇圧のためにもっとも効果的であるが、腹部臓器血管床は体液量動員がもっとも可能な部位である。そのために本実験では腹腔神経節を選択した。しかしながら本治療法を実用化するためには、侵襲の少ない、長期に安定して刺激を行うことのできる電気刺

激法を開発する必要がある。次節で述べる脊髄電気刺激法はその最も有力な候補であり、本研究ではその可能性を動物実験で検討した。

A-3. 脊髄の電気刺激による治療

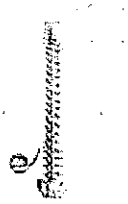
脊髄電気刺激法は、これまでも種々の疾患で使用されてきた。最も頻用されている分野は疼痛の抑制である。悪性新生物などによる他に処置方法のない慢性の痛みに対して高頻度の脊髄刺激が有効であることが知られており、臨床的にも使用されている。循環器疾患の分野では、血管再建の見込みのない狭心症患者に対してすでに臨床的に脊髄刺激が用いられ、使用実績が蓄積しつつある。末期狭心症患者群に対して、脊髄刺激は狭心症による疼痛の回数を減少させるばかりではなく、不思議なことに虚血の回数そのものを減少させることも次第に明らかになった。また疼痛がないことによって虚血を警告するものがなくなり心事故が増加するのではないかと危惧されたが、調査の結果、否定的であった。このようなことから、血管再建が不可能な末期の狭心症や末梢循環不全の患者に今後も脊髄刺激がますます用いられると考えられる。

Epidural spinal cord stimulation (ESCS)

- Cardiovascular disease
 - angina pectoris
 - peripheral ischemia
- Pain control
 - intractable pain
 - neuralgia

Advantages of ESCS

- clinically available devices
- less invasive
- less complications



図A-6 脊髄電気刺激治療の現状

そこで私たちは、もし脊髄の電気刺激によって血圧を変動させることができるのであれば、バイオニック圧反射中枢がその実用化に向けておおきく踏み出すものと考え、本研究でその可能性を検討した。脊髄電気刺激法は、すでに臨床使用可能なデバイスが存在し比較的低

侵襲の比較的副作用のない治療法であるからである。ただし、決められた一定の刺激条件の脊髄電気刺激を長期にわたり継続する従来の刺激方法と、ダイナミックに刺激条件が変化するバイオニック圧反射中枢に必要な刺激方法は異なるためにデバイス自体は新たなものを開発する必要がある。

本研究では、まず脊髄の刺激頻度と血圧変化の関係を調べ（静特性）、次に刺激頻度の変化によって血圧がどのような時間経過で変化するかを表す動特性を白色雑音法で解析し、最終的にこれらの性質をもとに脊髄電気刺激によるバイオニック圧反射中枢の設計をおこなった上で実際の動物で実現できるかどうか検討した。

B.研究方法

B-1.脊髄の電気刺激による血圧変化（静特性）に関する研究

実験はウレタンおよびαクロラロースで麻酔した雑種ネコ6匹（体重 2.5～4.9Kg）で行った。中枢性圧反射失調を模擬するために頸動脈洞神経、大動脈減圧神経は切断した。また心肺圧受容器からの入力の変化もなくすために迷走神経も切断した。血圧は大動脈から大動脈弓に挿入したカテ先密血圧計を用いて測定した。ネコを腹臥位にし胸椎および腰椎を露出した後、脊髄背側の硬膜外腔に脊髄刺激用電極カテーテルを挿入し脊髄の電気刺激を行った。電極距離は10mm、電極の幅は1mmのものを用いた。カテーテルの挿入位置は動物の死後確認したが、第12胸髄から第1腰髄にかけての脊髄後面が刺激される位置に挿入されていた。

刺激条件は刺激電圧5V、刺激パルス幅1msとし、刺激頻度を2、4、6、8Hzと変化させて各刺激頻度で刺激を90秒間継続し最後の10秒間の平均血圧を測定した。

Method

animals
cats (BW 2.5-4.9kg)
anesthesia
urethane (250mg/kg)
α-chlorarose (40mg/kg)
baroreflex failure model
carotid sinus N.
aortic depressor N. } denervated
vagal N.
sympathetic interface
electrical spinal cord stimulation
T12-L1 epidural catheter
(inter-electrode distance=10mm)



図 B-1 実験方法

B-2.脊髄の電気刺激による血圧変化動特性に関する研究

実験は前項と同じネコで刺激頻度を2、8Hzの2段階で交互に変化させて行った。刺激の持続時間は予め決められた乱数系列によりその都度変化させた。この変化に対する血圧変化の信号をデジタル化してコンピュータに取り込み解析した。

解析方法を図 B-2 に示す。白色雑音とそれに対する生体応答はいずれも多くの周波数成分が混在したものであるためにそれらを分離して解析する必要がある。

インパルス応答の解析

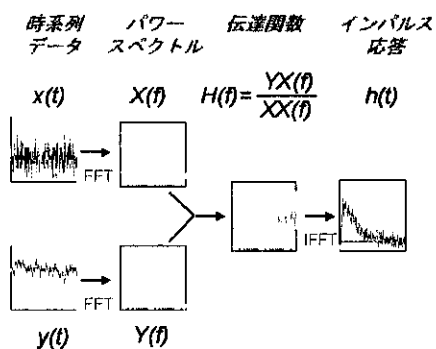


図 B-2 脊髄刺激頻度変化（白色雑音、入力信号）と血圧変化（出力信号）より生体の動特性を解析する方法

そのために、フーリエ変換を用い入出力の各々を周波数変換した。周波数変換した信号の各周波数ごとの関係を用いて、インパルス状の刺激（瞬時の脊髄刺激）に対する生体の過渡的な応答（血圧変化）を求めることができる。これ

が生体の動特性である。

B-3. 脊髄の電気刺激によるバイオニック圧反射中枢に関する研究

動脈圧受容器反射系は負帰還系であるので、その要素である圧反射中枢の設計には動特性の評価が必要である（図 D-1 参照）。本研究では生体圧反射中枢の動特性を直接求めることは行わず、すでに他の動物種で求めた動特性を用いそのパラメータの調整のみを行った（図 C-3 参照）。ステップ状の血圧低下外乱 60mmHg が最終的には 10mmHg となることを保証するために最低周波数での系全体でのゲインを 5 とした上で、圧反射中枢の微分特性の程度を変えて初期の最大血圧低下が 5 秒内に 20mmHg 以下、定常状態で 10mmHg 以下となるような設計を行った。

最終的な脊髄刺激バイオニック圧反射中枢の起立性低血圧に対する効果は、前項および前前項と同じネコ 6 匹を用いて検討した。実験動物全体を 60 度に傾斜させることによって起立性低血圧を起こさせた。設計に基づくバイオニック圧反射中枢を作動させた場合と作動させなかった場合、さらにパラメータを調整した場合（後述）の 3 通りを検討した。

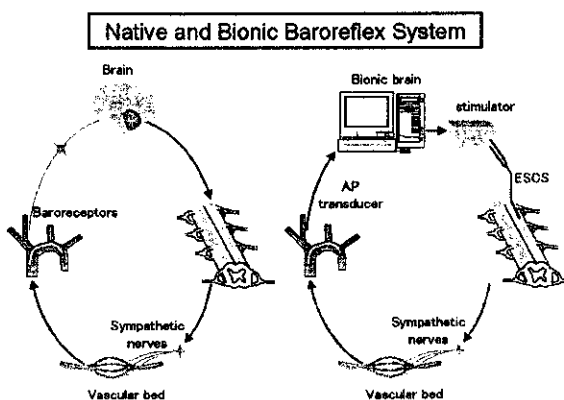


図 B-3 脊髄刺激バイオニック圧反射中枢による起立性低血圧の防止

C. 研究結果

C-1. 脊髄の電気刺激による血圧変化（静特性）に関する研究

図 C-1 は代表的なネコにおける脊髄刺激頻

度と血圧変化との関係を示したものである。刺激前 (0Hz) と比べ、2Hz 刺激ではいったん血圧が低下したが、さらに刺激頻度を増加させると 4、6、8Hz では刺激頻度に応じて血圧が上昇した（図左）。刺激頻度を増加させる場合と減少させる場合で明らかに異なる反応はなかった。右図で示すように 2Hz でいったん血圧は低下するものの以後の血圧上昇はほぼ脊髄刺激頻度に比例していることが明らかになった。他の動物でも示されている程度とほぼ同様の変化であった。

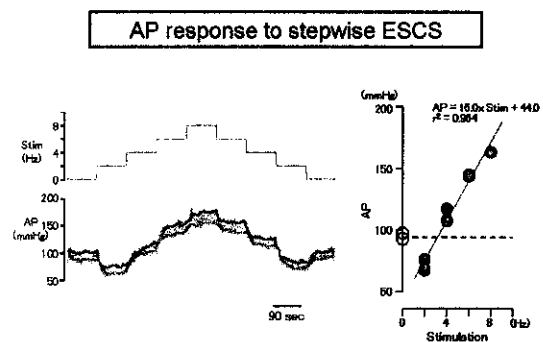


図 C-1 脊髄刺激に対する血圧変化（静特性）

C-2. 脊髄の電気刺激による血圧変化動特性に関する研究

動特性に関する実験の一例を図 C-2 左に示す。C-1 項の結果より 2~8Hz の間では刺激頻度と血圧変化の間に線形の関係が認められたことからこの 2つの刺激頻度をランダム間隔で交替させて血圧変化を測定した。図右は解析結果である。右上段は生体の動特性を周波数ごとに分けて表示した、いわゆる伝達関数である。伝達関数が示すように脊髄刺激頻度のゆっくりとした変化は血圧の変化に反映されるものの速い変化は反映されにくい、低域通過型の特性を示していることがわかる。この伝達関数を変換することによりステップ状に脊髄刺激頻度を変化させた際の血圧の経時変化（ステップ応答）を求めることができる。ステップ応答は図右下に示すように 4 秒程度の遅れのあとに指数関数的に増加した。

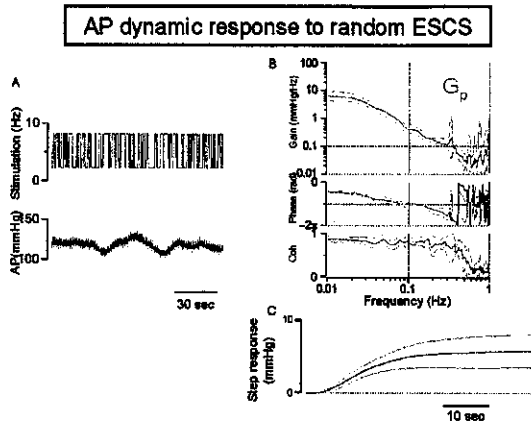


図 C-2 脊髄刺激に対する血圧変化動特性：
実験例、伝達関数、ステップ応答

C-3. 脊髄の電気刺激によるバイオニック圧反射中枢に関する研究

図 C-3 は脊髄刺激バイオニック圧反射中枢の設計例を示したものである。図左下の G_p は C-2 で求めた伝達関数の結果である。 G_c はウサギの圧反射中枢の伝達関数である。低周波数に比べ高周波数でゲインが増加する微分特性を示すことが知られており、ネコにもそれを適応した。

負帰還系の閉ループを一周した際の一巡伝達関数が G_c と G_p の積で得られる (図中)。図右の式を用い一巡伝達関数から求めた閉ループ時のステップ応答を図右に示す (青線は開ループ時のステップ応答)。 G_c の低周波数領域と高周波数領域の移行周波数を変えながらこの解析を繰り返し、5 秒内に 20mmHg 以下、定常状態で 10mmHg 以下になるように移行周波数を調整した。

このようにして設計したバイオニック圧反射中枢を用い起立時の低血圧が防止できるかどうか検討した。図 C-4 は典型例である。圧反射中枢を動作させないと、予測通り、血圧は 60mmHg 以上低下した。圧反射中枢の動作により血圧低下は各段に小さくなるものの、設計時に予測した値よりは大きく、また血圧低下の持続時間も長く 10 秒を超えていた。そこで当初の仕様を満たすために、新たに圧反射中枢のゲインを増加させて検討した。

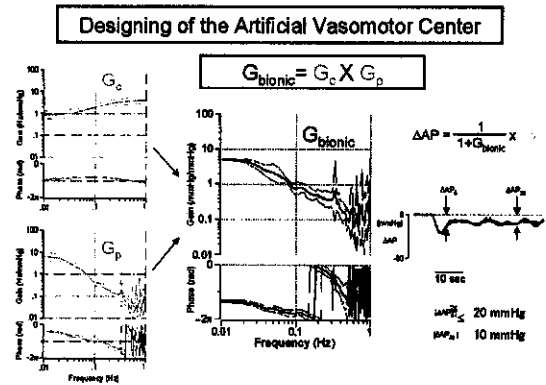


図 C-3 脊髄刺激バイオニック圧反射中枢の設計
その結果、脊髄刺激信号に若干の振動成分が生じるものの血圧自体には大きな振動なく当初の仕様を満たすことができた。

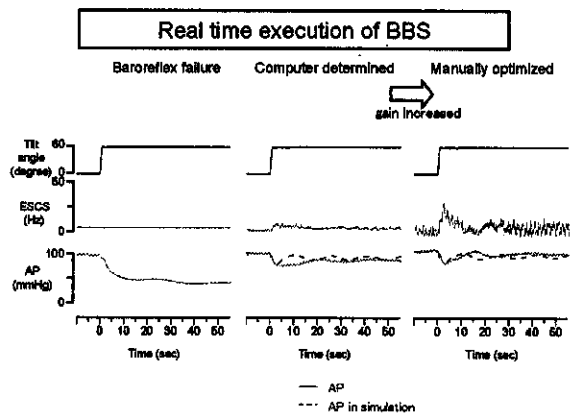


図 C-4 脊髄刺激バイオニック圧反射中枢の動作例

図 C-5 は 6 例でのまとめであるが、典型例で見られたように設計時のパラメタでは圧低下の圧縮が不十分で血圧低下の時間も長かった。

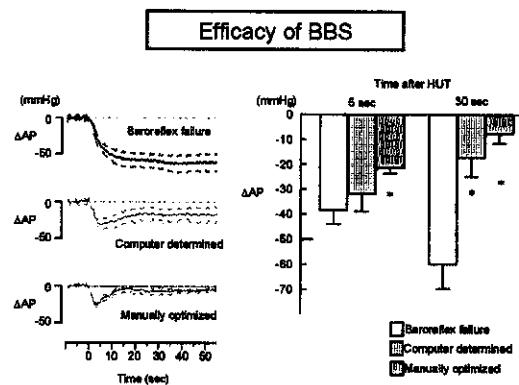


図 C-5 脊髄刺激バイオニック圧反射中枢の効果
しかしこれに適切なゲイン増加を組み合わせることで当初の仕様を満足することができた。

D. 考察

私たちがバイオニック治療戦略のひとつとして開発してきたバイオニック圧反射中枢の臨床応用をはかるためには、治療論理の策定とともに物理的な刺激部位の設定が必要である。臨床応用の際に実現可能な刺激方法を選択する必要がある、刺激方法はできるだけ低侵襲であるのが望ましいのはいうまでもない。しかしながら刺激方法と治療論理との間には密接な関係があり、刺激方法を変えることによって治療論理も変更する必要がある。低侵襲な刺激方法でも治療論理が適切に設定できない場合がある。そのために昇圧が可能な手段でもその動特性によってはバイオニック圧反射中枢の手段として使用できない場合がある。

負帰還系ではその閉ループでのステップ応答は、ループを一周したときの一巡伝達関数（動特性）で決まる。図 D-1 で示すように動特性のちがいにによりステップ応答における血圧低下からの回復がゆっくりであったり振動したりする。しかも血圧回復の速度と安定性はトレードオフであるのでこれらを両立できる適切な設定があるかどうかを検討する必要がある。脊髄の電気刺激ではこのような適切な設定があるかどうかを本研究では検討したが、その結果、脊髄刺激でもバイオニック圧中枢が実現可能であることが明らかになった。

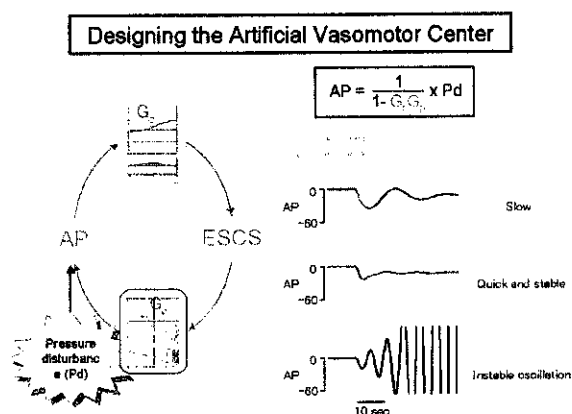


図 D-1 負帰還系の設計と動特性

本研究では、上記の適切な設定が可能であるかどうかをまずコンピュータ上のシミュレーションで検討し、次にそれを実際の動物で確

認した。しかしながら、動物実験はシミュレーションの結果を完全には再現せず、新たなパラメタの調整が必要であった。その理由はいくつか考えられる。まず、立位にすることによって脊髄刺激に対する生体の血圧応答が減弱した可能性がある。実際、立位時には血管内体液の動員は臥位の場合よりも困難になることが予測される。特に出血や脱水時にはこの傾向は顕著になることが予測されるので、実用化に際しては考慮が必要である。また本研究では動特性を 2、8Hz の脊髄刺激を交互に行う白色雑音法で評価した。今回の検討では 2Hz で一旦低下した血圧が対照の血圧に復する刺激頻度（約 3Hz）から刺激頻度を増加させて昇圧させたが、実際のバイオニック圧反射中枢ではこの状態から始まるわけではないので実効的にはゲインはさらに低値になることが予測される。

バイオニック圧反射中枢を実現するためには実時間で血圧にตอบสนองして時々刻々と脊髄刺激の刺激条件を変化させるインテリジェントな植え込み刺激装置が必要である。さらに詳細な研究の結果を反映できるよう、体外より治療論理を変更可能なものが望まれる。このような植え込み治療機器の高機能化にはナノテクノロジーの果たす役割は大きい。

E. 結論

「脳を創る」バイオニック治療戦略のひとつであるバイオニック圧反射中枢の実用化を進めるために硬膜外腔からの脊髄刺激を用いた圧反射中枢を開発した。脊髄刺激頻度の変化に対する血圧変化の動特性をもとに圧反射中枢を設計したところ、起立時などの血圧低下を速やかにかつ安定して（ほぼ振動なしに）圧縮することが可能であった（血圧低下が 5 秒内に 20mmHg 以下、定常状態で 10mmHg 以下）。しかしながら実際の動物では設計時のパラメタは必ずしも最適ではなくパラメタの調整が必要であった。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

G-1.論文

1. High-cut characteristics of the baroreflex neural arc preserve baroreflex gain against pulsatile pressure. Kawada T, Zheng C, Yanagiya Y, Uemura K, Miyamoto T, Inagaki M, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282: H1149-H1156, 2002
2. Effects of brief ischaemia on myocardial acetylcholine and noradrenaline levels in anaesthetized cats. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Mori H, Inagaki M, Shishido T, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. *Auton Neurosci* 95: 37-42, 2002
3. Estimation of baroreflex gain using a baroreflex equilibrium diagram. Kawada T, Shishido T, Inagaki M, Zheng C, Yanagiya Y, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K. *Jpn J Physiol* 52: 21-29, 2002
4. Bionic technology revitalizes native baroreflex function in rats with baroreflex failure. Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. *Circulation* 106: 730-734, 2002
5. Disruption of vagal efferent axon and nerve terminal function in the postischemic myocardium. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Mori H, Uemura K, Miyamoto T, Sugimachi M, Sunagawa K. *Am J Physiol* 283: H2687-H2691, 2002
6. Convenient automated conductance volumetric system. Uemura K, Sugimachi M, Shishido T, Kawada T, Inagaki M, Zheng C, Sato T, Sunagawa K. *Jpn J Physiol* 52: 497-503, 2002
7. New algorithm for oscillometric noninvasive automatic arterial pressure measurement in patients with atrial fibrillation. Sugimachi M, Sunagawa K, Okamoto H, Hoka S. *Masui* 51: 784-790, 2002
8. Input-size dependence of the baroreflex neural arc transfer characteristics. Kawada T, Yanagiya Y, Uemura K, Miyamoto T, Zheng C, Li M, Sugimachi M, Sunagawa K. *Am J Physiol* 284: H404-H415, 2003
9. High plasma norepinephrine attenuates dynamic heart rate response to vagal stimulation. Miyamoto T, Kawada T, Takaki H, Inagaki M, Yanagiya Y, Jin Y, Sugimachi M, Sunagawa K. *Am J Physiol* (in press)
10. Uniformity in dynamic baroreflex regulation of left and right cardiac sympathetic nerve activities. Kawada T, Uemura K, Kashihara K, Jin Y, Li M, Zheng C, Sugimachi M, Sunagawa K. *Am J Physiol* (in press)
11. Dynamics of sympathetic baroreflex control of arterial pressure in rats. Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. *Am J Physiol* (in press)

G-2.学会発表

1. Conductance volumetry without ex-vivo calibrations for blood conductivity and parallel conductance in small experimental animals. Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Zheng C, Li M, Miyamoto T, Sunagawa K. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2002.4.24-26)
2. Acute myocardial ischemia totally damages vagal efferent function whereas partially damages vagal