

- 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)
3. 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)
 4. 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)
 5. 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)
 6. 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)
 7. Handy and automated conductance catheter volumetry. Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Sunagawa K. Cardiovascular System Dynamics Society (2002.10.13-16)
 8. 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)
 9. 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)
 10. 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)
 11. 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)
 12. 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)
 13. 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)
14. 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)
 15. 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)
 16. 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)
 17. 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)
 18. 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)
 19. 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)
 20. 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)
 21. 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)

G-3.新聞報道

なし

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シングシステム、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
ーカ及び分散心臓ペースングシステム
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
バイオニック超小型分散型ペースメーカーの基本仕様検討に関する研究

分担研究者 高木 洋（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

超小型ペースメーカー素子の開発による医学的インパクトを考察し、素子の基本仕様を確定した。これらの素子を配置した分散ペースングシステムの構築を行った。

ペースメーカーの超小型化により徐脈性不整脈患者の生活の質を飛躍的に向上させるのと同時に、心不全患者での電気的不安定性や収縮の非同期性を改善する可能性が考えられた。

本研究では、さらに分散ペースングの仕組みを用いることで低電力ペースングを行える可能性があるかどうかを検討した。その結果、比較的限られた条件ではあるものの、二次元に配置した心筋細胞に局所の興奮タイミングをもとに閾値下のペースングを行うことによって心室細動を停止することができた。

A. 研究目的

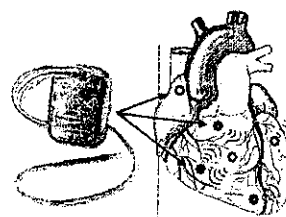
A-1. 背景

ペースメーカーは徐脈性不整脈の治療に用いられる治療装置である。ペースメーカーは徐脈性不整脈患者の生活の質の向上に大きな役割を果たしてきた。現行のペースメーカーは胸部の皮下に植え込まれ、そこから伸びた電極リードが経静脈的に右心房および右心室にまで伸びている。しかしながら、静脈内の比較的長い距離にわたって挿入される電極リードはもとより生体にとって異物であり、血栓形成や感染の温床となる。さらに近年のDDDペースングや両室ペースングのために複数の電極リードを静脈内に挿入することは実効的に静脈の狭窄を起こしていることとなる。電極リードのないペースメーカーが実現できればこのような問題点は大幅に改善される。

近年のペースメーカーが生体との協調性を高めるDDDRペースングモードなど高機能化しているとはいえ、ペースメーカー本体の大きな部分を占めるのは電源である。電源以外の電子回

路を超小型化するのは比較的容易であるので、ペースメーカー本体全体を超小型化して心筋内に配置する可能性は十分に考えられる。このように超小型化することで前述の電極リードの問題を解決することができる。さらに超小型化をすすめて直径3mm程度にすることができればこれを経カテーテル的に心筋内に植え込むこともでき、徐脈性不整脈患者の生活の質は大幅に向上する。

バイオニック超小型分散
ペースングシステム



複数の素子を分散して配置
全素子は基本的に同構造
素子間が適値して同期動作
生体燃料電池
心内臓側にカテーテルで植え込む

図 A-1 バイオニック超小型分散ペースメーカー
本プロジェクトではこのような超小型ペースメーカーを実現するために必要なキーとなる基盤技術は「生体燃料電池の開発による電源の

超小型化」および「複数の超小型ペースメーカが同期して動作するための生体内通信」の開発と考え、これらの基盤技術の開発を行う。同時に本ペースメーカが実現した場合の医学的な応用範囲についても検討する。

生体燃料電池とは、細胞がブドウ糖と酸素からエネルギーを産生して脱分極する過程を人工物で模擬したものである。すでにブドウ糖を用いた酵素反応により発電が可能であることは知られており、起電力や電流密度の確保、酵素の長寿命化が課題である。一方の生体内通信については全くこれまでに検討がされていない基盤技術である。電波や超音波が伝搬手段として考えられるが電波は生体内での減衰が大きく超音波は発生が容易ではないために研究開発が必要である。

本年度の本研究では、このような医学的応用範囲を考慮にいたした超小型ペースメーカ素子の基本仕様およびペースメーカ素子の組み合わせによる分散ペースリングシステムの構築について検討した（図 A-1）。

B. 研究方法

B-1. 超小型分散ペースリングシステムの徐脈性不整脈以外への応用に関する検討

既に述べたように超小型分散ペースリングシステムの実現のためには生体燃料電池および生体内通信の開発が必要である。このような基盤技術の進展により超小型ペースリング素子が開発されれば、徐脈性不整脈患者の生活の質が大幅に向上することはすでに述べた。超小型ペースリング素子は心臓に多数配置することが可能であるとの特徴があり、この特徴を活かすことで徐脈性不整脈の治療以外にも応用がひろがる可能性がある。

近年、心室内伝導遅延のある心不全患者では両心室を同時ペースリングすることにより心機能が改善することが示されている。また心不全患者の生活の質が向上することが明らかになっており、死亡率の減少も期待されている。

超小型ペースリング素子を心室の各所に配置し同期させることにより心室収縮同期を改善させることは比較的容易であると考えられる。超小型であるために植え込み場所や植え込み数の制限がないために、患者ごとに最適の場所や数を詳細に検討して植え込みを行うことができる。

さらに超小型ペースリング素子は心室に多数を配置することにより心室興奮のばらつきを低下させ致死的不整脈の発生を軽減させる可能性がある。これら多数の超小型ペースリング素子を巧妙に用いることにより低電力で除細動を行う可能性もある。

そこで本研究では心筋細胞の電氣的モデル（Luo-Rudy 二次元バイドメイン異方性モデル）を用い、発生させた心室細動を局所心電図に同期した閾値下ペースリングにより停止することが可能であるかどうかを理論的に検討した。

閾値下ペースリングは局所心電図に同期させた場合（フィードバックペースリング）と渦巻状興奮波の周期と同じ一定周期で行った場合（一定ペースリング）、おのおのペースリング強度（いづれも閾値下）とペースリングの位相を変えながら検討した。

B-2. 超小型ペースリング素子の基本仕様に関する検討

上記のような徐脈性不整脈以外の治療、すなわち心室収縮同期性向上、心室興奮のばらつき減少、低電力除細動の開発のための動物実験を含めて、広い範囲の臨床応用が可能な超小型ペースリング素子の基本仕様の検討を行った。

B-3. 分散ペースリングシステムの構築に関する検討

徐脈性不整脈の治療、心室収縮同期性向上、心室興奮のばらつき減少、低電力除細動の各々に適した超小型ペースリング素子の配置方法と素子間の同期に関する検討を行った。

C. 研究結果

C-1. 超小型分散ペースングシステムの徐脈性不整脈以外への応用に関する検討

図 C-1 は心筋細胞の電気的モデル (Luo-Rudy 二次元バイドメイン異方性モデル) に発生させた渦巻状興奮波に閾値下ペースングを繰り返し行い渦巻状興奮波の挙動をシミュレーションした例である。すでに、心筋内に渦巻状興奮波が発生してこれが分裂して心室細動に陥ることが知られている。

図 C-1 中央上段では、一定の周期で旋回する安定した渦巻状興奮波が誘発されたものを示している。本シミュレーションの条件ではペースングを加えることがなければ、興奮波が自発的に分裂することはなかった。しかし、ペースングを加えると閾値下であるにもかかわらず興奮波の中心が移動して消失する場合 (図左下段)、興奮波の中心が移動するものの消失しない場合、興奮波がかえって分裂する場合 (図右下段) が観察された。

Response of SW Dynamics to Subthreshold Stimulation

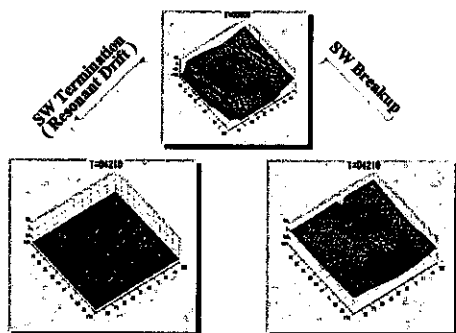


図 C-1 閾値下ペースングが渦巻状興奮波を停止させる場合 (右) と分裂させる場合 (左) の例

図 C-2 は一定ペースングの場合 (左) とフィードバックペースングの場合 (右) おのおのペースング強度、ペースング位相と渦巻状興奮波の挙動をまとめたものである。一定ペースングの周期は興奮波の周期に合致させてあるので興奮波の周期に変化が起こらなければ両者の結果は一致する。しかしながらペースング中に興奮波の周期が変化するためにこれらは異なる結果となる。図で明かなようにフィード

バックペースングを行うことにより局所電位とほぼ逆相にペースングを行うことによって閾値下のわずかな強度のペースングで除細動が可能であることが明らかになった。

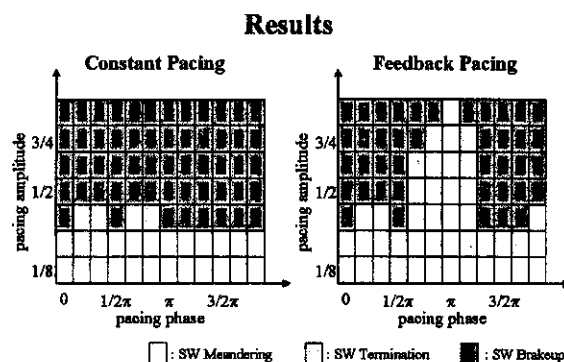


図 C-2 局所電位非同期(左)および同期(右)閾値下ペースングが渦巻状興奮波の挙動に与える影響

C-2. 超小型ペースング素子の基本仕様に関する検討

各超小型ペースング素子の内部の基本仕様を検討した物を図 C-3 に示す。

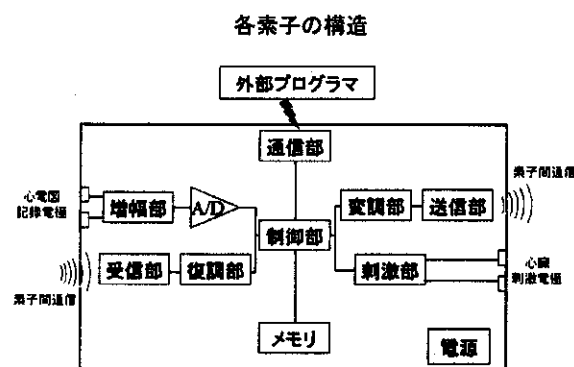


図 C-3 超小型ペースメーカー各素子の構造

各素子は基本的に同じ構造のものとする。これらの素子はその配置部位と分散ペースングシステムの構成によってその必要な機能が異なるが、不必要な機能はソフトウェアにて使用しないように設定できるものとする。

各素子は、刺激部、心臓刺激電極、心電図記録電極、心電図増幅部、A/D 変換器、制御部など通常のペースメーカーに備わっている機能単位に加え、外部プログラマによるソフトウェアの変更を可能とするための通信部、メモリ、

生体内素子間通信を可能とする変調部、送信部、受信部、復調部、生体燃料電池により構成される電源を備えたものとする。これらのうち、心臓刺激電極と心電図記録電極、送信部と受信部、変調部と復調部は共用できる可能性がある。

C-3. 分散ペースングシステムの構築に関する検討

徐脈性不整脈の治療、心室収縮同期性向上、心室興奮のばらつき減少、低電力除細動のおのについて超小型ペースング素子をどのように心臓に配置し、どのように生体内通信により同期をとる必要があるか検討した

図 C-4 は分散ペースングシステム構築の例である。

- 1) 徐脈性不整脈で洞房結節のみに障害が限定されている場合には心房のみに超小型ペースング素子を植え込む。この場合、生体内通信は使用しない。
- 2) 徐脈性不整脈で房室結節のみに障害が限定されている場合には心房および心室に超小型ペースング素子を植え込む。心房の素子はおもっぱらセンシングを行う。心房心室間の生体内通信が必要である。
- 3) 徐脈性不整脈で洞房結節・房室結節の双方が障害されている場合には心房および心室に超小型ペースング素子を植え込む。心房心室間で生体内通信を行い、心房心室順次ペースングを行う (図左)。
- 4) 心室収縮同期性向上、心室興奮のばらつき減少、低電力除細動のためには心房に加えて心室に多数の超小型ペースング素子を配置する (図右)。超小型ペースング素子の必要な数と部位は、理論的検討および電気生理学的カテーテル検査で決定する。たとえば心室収縮同期性向上のためには心房の収縮から各心室素子への遅延時間をおのおの設定する。心房と心室の各素子が生体内通信を行うことにより各遅延時間後に心室ペースングを行う。遅延時間は心室収縮性および心房と心室の血行動態上の協調性が最適になるよう

に設定する。遅延時間以内に心室の自発放電があった場合には最早期興奮を感知した心室素子のタイミングをもとに他の心室素子の発火タイミングを決定する。

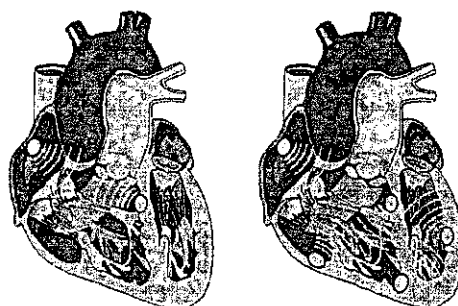


図 C-4 心房心室順次ペースング時の素子配置 (左) と多点ペースング時の素子配置 (右)

D. 考察

本プロジェクトではペースメーカーの超小型化により徐脈性不整脈患者の生活の質を飛躍的に向上させるのと同時に、心不全患者での電氣的不安定性や収縮の非同期性を改善するために多数のペースング素子を配置することを考案し検討を加えた。

このような超小型ペースメーカーを実現するために必要なキーとなる基盤技術は「生体燃料電池の開発による電源の超小型化」および「複数の超小型ペースメーカーが同期して動作するための生体内通信」の開発である。

本研究では、このような基盤技術の開発と並行して超小型ペースング素子の設計を開始した。そのために超小型ペースング素子の基本仕様の決定とこれらの素子を配置した分散ペースングシステムの構築を行った。さらに分散ペースングの仕組みを用いることで低電力ペースングを行える可能性があるかどうかを検討した。その結果、比較的限られた条件ではあるものの、二次元に配置した心筋細胞に局所の興奮タイミングをもとに閾値下のペースングを行うことによって心室細動を停止することができた。この結果は分散ペースングシステム

による低電力除細動の可能性を示すものであるが、まだ検討すべき点は数多く存在する。二次元と三次元のちがいが、心筋壁内での心筋特性の差異、複雑な心臓実形状の影響、心不全での心筋特性の変化などは検討しなければならない。

E. 結論

超小型ペースメーカー素子の開発による医学的インパクトを考察し、素子の基本仕様を確定した。これらの素子を配置した分散ペーシングシステムの構築を行った。

ペースメーカーの超小型化により徐脈性不整脈患者の生活の質を飛躍的に向上させるのと同時に、心不全患者での電氣的不安定性や収縮の非同期性を改善する可能性が考えられた。

本研究では、さらに分散ペーシングの仕組みを用いることで低電力ペーシングを行える可能性があるかどうかを検討した。その結果、比較的限られた条件ではあるものの、二次元に配置した心筋細胞に局所の興奮タイミングをもとに閾値下のペーシングを行うことによって心室細動を停止することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. 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
2. 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

3. O₂ extraction during exercise determines training effect after cardiac rehabilitation in myocardial infarction. Uchida I, Takaki H, Kobayashi Y, Okano Y, Satoh T, Matsubara T, Goto Y. *Circ J* 66: 891-896, 2002
4. Exercise training without ventricular remodeling in patients with moderate to severe left ventricular dysfunction early after acute myocardial infarction. Otsuka Y, Takaki H, Okano Y, Satoh T, Aihara N, Matsumoto T, Yasumura Y, Morii I, Goto Y. *Int J Cardiol* 87: 237-244, 2003
5. Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome. Takenaka K, Ai T, Shimizu W, Kobori A, Ninomiya T, Otani H, Kubota T, Takaki H, Kamakura S, Horie M. *Circulation* 107: 838-844, 2003
6. 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

7. 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
8. 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)

G-2.学会発表

1. 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)
2. Exercise therapy for chronic heart failure a multicenter retrospective survey in Japan. Suzuki S, Goto Y, Yasumura Y, Takaki H, Kato M, Koike A, Omiya K, Adachi H. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2002.4.24-26)
3. 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)
4. 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)
5. 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)
6. 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)
7. 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)
8. 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)
 9. Low-intensity exercise training β -blocker therapy Effects on left ventricular function, BNP, and prognosis. Kotooka N, Yasumura Y, Takagi S, Suzuki S, Sakamaki F, Aihara N, Goto Y, Takaki H. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2002.4.24-26)
 10. Frequency and significance of augmentation of ST-segment elevation during exercise testing in Brugada syndrome. Nakagawa E, Shimizu W, Kanda M, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Taguchi A, Aihara N, Kamakura S, Takaki H. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2002.4.24-26)
 11. Effects of exercise training on natriuretic peptide, exercise capacity and sympathetic nerve activity in the patients with dilated cardiomyopathy (DCM. Kotooka N, Yasumura Y, Takagi S, Suzuki S, Sakamaki F, Aihara N, Goto Y, Takaki H. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2002.4.24-26)
 12. Comparison of high-intensity with moderate and low-intensity exercise training for patients after acute myocardial infarction A prospective randomized study. Suzuki S, Takaki H, Takagi S, Tsutsumi Y, Aihara N, Sakamaki F, Yasumura Y, Goto Y. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2002.4.24-26)
 13. Left Ventricular Diastolic Dysfunction Unmasked by Exercise in Patients with Diabetes Mellitus after Myocardial Infarction. Yasuno S, Nagaya N, Takaki H, Kinoshita H, Inagaki H, Goto Y. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2002.4.24-26)
 14. 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)
 15. Oscillatory ventilation during cardiopulmonary exercise test predicts poor prognosis in patients with left ventricular dysfunction. Kinoshita H, Takagi S, Terashima M,

- Tsutsumi Y, Suzuki S, Ohya H, Nagaya N, Sakamaki H, Takaki H, Goto Y. 75th American Heart Association (2002.11.17-20)
16. Effect of propranolol on sympathetic stimulation-induced dynamic change of repolarization in LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. Okamura H, Shimizu W, Noda T, Takaki H, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S. 75th American Heart Association (2002.11.17-20)
 17. Frequency and clinical significance of augmentation of ST-segment elevation at early recovery phase during exercise testing in Brugada syndrome. Nakagawa E, Shimizu W, Takaki H, Kanda M, Taguchi A, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Kamakura S. 75th American Heart Association (2002.11.17-20)
 18. 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)
 19. 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)
 20. 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)
 21. 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)
 22. Exercise therapy for chronic heart failure A multicenter prospective randomized study in Japan. Goto Y, Suzuki S, Yasumura Y, Takaki H, Nohara R, Saitou M. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
 23. 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)
24. Exercise cardiac rehabilitation improves exercise capacity in patients with left ventricular assist device (LVAS). Ohgou T, Yasumura T, Suzuki S, Tsutsumi Y, Terashima M, Aihara N, Oya H, Noguchi T, Takaki H, Goto Y. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
 25. 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)
 26. 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)
 27. 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)
 28. Improvement in ventilatory efficiency after exercise training combined with beta-adrenergic blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy. Kotooka N, Yasumura Y, Suzuki S, Aihara N, Ohya H, Tsutsumi Y, Terashima M, Noguchi T, Takaki H, Goto Y. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
 29. Impact of exercise intensity on left ventricular function and neurohumoral factors after acute myocardial infarction A prospective randomized study. Suzuki S, Takaki H, Tsutsumi Y, Terashima M, Oya H, Noguchi T, Aihara N, Yasumura Y, Goto Y. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
 30. Improving excess ventilation by exercise cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction which patient benefits?. Yoshimuta T, Yasumura Y, Suzuki S, Aihara N, Ohya H, Tsutsumi Y, Terashima M, Noguchi T, Takaki H, Goto Y. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
 31. Impact of age on the effect of cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction do elderly patients gain less benefit?. Okazaki H, Suzuki S, Yasumura Y, Aihara N, Tsutsumi Y, Terashima M, Noguchi T, Oya H, Takaki H, Goto Y. The 67th Annual

- Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
32. Determinants of cardiac output increase response to exercise in patients after acute myocardial infarction An invasive hemodynamic analysis. Yasuno S, Nagaya N, Takaki H, Goto Y. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
33. Are both repolarization and depolarization abnormalities localized in the right ventricular outflow tract in brugada syndrome?. Yokokawa M, Shimizu W, Aihara N, Kamakura S, Takaki H, Inagaki M, Noda T, Nakagawa E, Ohtomo K, Satomi K, Suyama K, Kurita T. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
34. Diabetes mellitus attenuates the improvement in baroreflex sensitivity in patients after acute myocardial infarction participating in exercise cardiac rehabilitation. Suzuki S, Takaki H, Tsutsumi Y, Terashima M, Noguchi T, Yokoya T, Oya H, Aihara N, Yasumura Y, Goto Y. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
35. Oxygen consumption is higher during walking on treadmill than walking on the floor at the same speed in cardiac patients. Takamisawa I, Suzuki S, Yokoya T, Noguchi T, Terashima M, Tsutsumi Y, Ohya H, Nagaya N, Takaki H, Goto Y. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)
36. 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)
37. Augmentation of ST-Segment elevation at early recovery after exercise testing in patients with Brugada syndrome. Nakagawa E, Shimizu W, Kamakura S, Takaki H, Kanda M, Noda T, Ohtomo K, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2003.3.28-30)

G-3.新聞報道

なし

H.知的所有権の取得状況

なし

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開発に関する基礎研究

分担研究者 川田 徹（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

バイオニック圧反射中枢の開発においては、生体の圧反射中枢の動特性および静特性を包括的かつ詳細に求める必要がある。正常時の動特性、静特性をもとにしてバイオニック圧反射中枢を開発したが、他の要因によりこれらの性質に変化がないかどうか検討した。その結果、心臓圧受容器への入力（フェニルピグアニド投与）によって圧反射中枢動特性のゲインが減弱し、運動時の機械受容器刺激により圧反射中枢の静特性が右方に移動した。

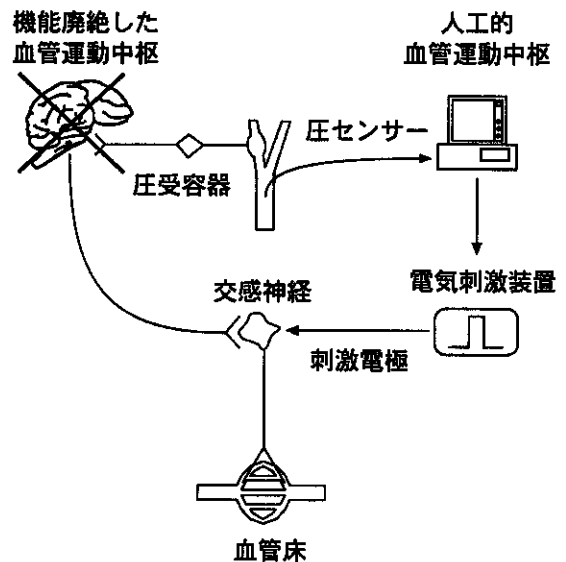
A.研究目的

A-1.背景

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、その性質を用いてバイオニック圧反射中枢を作成することに成功した。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。

カテ先血圧計などの圧センサーで得られた信号をもとに、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。実際に、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することができる。このようにして、いわば圧反射に関して「脳を創る」ことが可能である（図A-1）。

図A-2はバイオニック圧反射中枢を動物で検証したものである。大動脈減圧神経を除神経し、頸動脈洞を体循環から分離したラットを用いた。



図A-1 バイオニック圧反射中枢による起立性低血圧治療の原理

このようなラットを用いて、頸動脈圧を一定値にすると起立性低血圧の状態を模擬することができ、頸動脈圧を体血圧と同じ値にすると生理的な血圧調節の状態を模擬することができる。

生理的な血圧調節状態（正常）では90度起立時の血圧低下は10秒以内にほぼ10～20mmHg程度におさまるのに対し、起立性低血圧モデル（圧調節失調）では起立時に血圧低下は50mmHgにおよび40秒経過後も回復し

なかった。そこで起立性低血圧モデル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再度 10~20mmHg 程度に回復した。

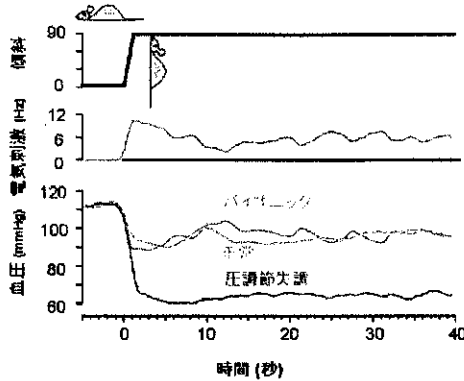


図 A-2 バイオニック圧反射中枢による起立性低血圧の治療

このようなバイオニック圧反射中枢の開発の基礎となるデータは、生体の圧反射中枢の動特性および静特性である。図 A-3 は、頸動脈を体血管から分離して、圧反射系を圧反射中枢とそれ以降の末梢(遠心路および効果器)に分け、白色雑音法により動特性を求めたものである。その結果、圧反射中枢(圧受容器、中枢の双方を含む)には微分特性があり、これが加速機構となって末梢の遅れを代償し高速かつ安定な圧制御を可能にしていることが示された。

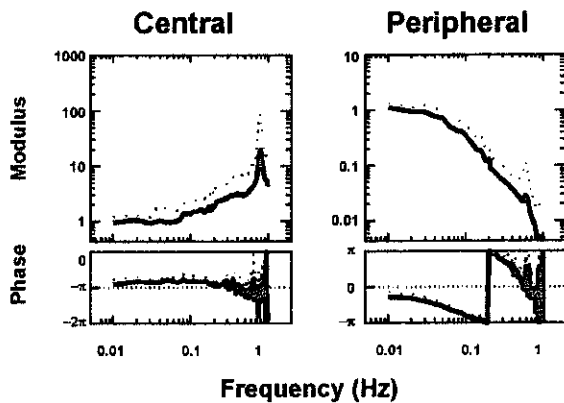


図 A-3 バイオニック治療のために必要な圧反射中枢の動特性

圧反射で制御されている血圧の定常的な動作点の確定機序を理解するためには静特性に関する知識も必要である。静特性に関して

反射系を中枢部分と末梢部分に分離し、それぞれの定常的な特性を動脈圧と交感神経活動との関係で表した。静特性は図 A-4 左で示す実験で求めることができる。頸動脈を体血管から分離して頸動脈内圧を階段状に変え、それに伴う交感神経活動と血圧の変化を測定した。その結果、図 A-4 右で示すような中枢部分(Mechanoneural arc)と末梢部分(Neuromechnical arc)の静特性を求めることができた。負帰還系を閉ループにした際の動作点(平衡点)はこれら2つの動脈圧-交感神経活動関係をあらかず曲線の交点で確定すると考えられる。実際にラットでループを閉じた際の動作圧は2曲線の交点に一致することが示された。

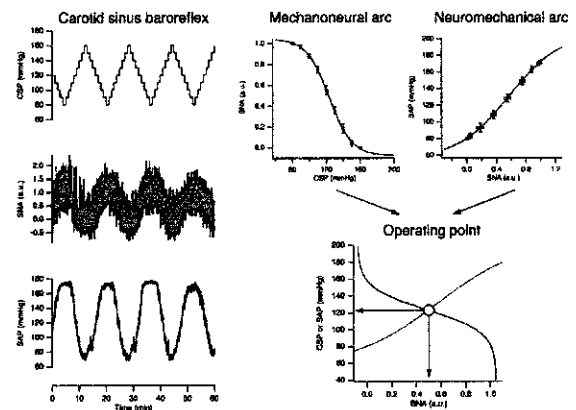


図 A-4 バイオニック治療のために必要な圧反射中枢の静特性

このようにして求めた生体の圧反射中枢の動特性および静特性をもとにバイオニック圧反射中枢を開発することができたが、ここで求めた圧反射中枢の性質はあくまで正常安静時のものである。そのため、種々の条件により変化すると考えられる圧反射中枢の動特性および静特性を本研究では検討した。

B. 研究方法

B-1. 圧反射中枢の動特性に関する基礎研究

B-1-1. 圧反射中枢の動特性に対するアンギオテンシンの影響に関する基礎研究

動脈圧受容器反射は心不全において変調し、病態の維持や増悪に関与していると考えられ

ている。また心不全においてアンギオテンシン系は重要な役割を果たし、ACE 阻害薬などその抑制により心不全の予後が改善することは周知の事実である。しかしながらこの亢進したアンギオテンシン系が動脈圧受容器反射の変調に関与しているかについては、これまでに系統的な研究はない。そこでアンギオテンシンを外因性に投与し、その動脈圧受容器反射に及ぼす影響を検討した。

ウレタン、 α クロラロース麻酔下のウサギの頸動脈洞を体循環から分離した。アンギオテンシンの投与前後で、頸動脈内圧を不規則に変えながら腎臓交感神経活動と体血圧を連続的に測定した。動脈圧受容器反射系はこれまでの研究と同様に、中枢部分と末梢部分に分け伝達関数によって検討した。解析は図 B-1 の方法で行った。

B-1-2. 圧反射中枢の動特性に対する心肺圧受容器反射の影響に関する基礎研究 (薬剤刺激による検討)

心肺受容器は静脈系、心房、肺などに分布し、感知した静脈圧を迷走神経求心路により脳に伝え交感神経を変化させることが知られている。しかしながら静脈圧の変化は少なからず動脈圧の変化を引き起こしてしまうことや、心肺受容器の領域を他の血管系から分離することが実験手技上困難であることから、系統的な研究は行われていない。そこで私たちは心肺受容器に加わる静脈圧を変化させる代わりに、セロトニン受容体作動薬であるフェニルピグアニドにより化学刺激を行い、その際の動脈圧受容器反射の変化を検討した。

前項と同様、ウレタン、 α クロラロース麻酔下のウサギの頸動脈洞を体循環から分離した。フェニルピグアニドの投与前後で、頸動脈内圧を不規則に変えながら腎臓交感神経活動と体血圧を連続的に測定した。心肺受容器の求心路として迷走神経は温存した。動脈圧受容器反射系はこれまでの研究と同様に中枢部分と末梢部分に分け伝達関数によって検討した。解

析は図 B-1 の方法で行った。

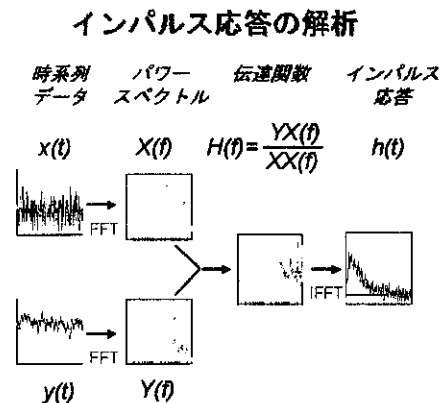


図 B-2 白色雑音法による
圧反射系動特性の解析法

B-1-3. 心拍数調節の動特性に対するカテコールアミンの影響に関する基礎研究

心拍数の調節系は圧反射系の末梢部分を形成する重要な系のひとつである。その動特性の変化は圧反射系全体の動特性にも影響を与えるため、バイオニック圧反射系の設計では重要である。すでに迷走神経性の心拍数調節と交感神経性の心拍数調節には相互作用があり、互いに他の存在により定常利得が増加する(協調性相互作用)が動特性には影響を与えないことは知られている。しかしながら、交感神経を介する心拍数の調節には、神経末端から直接に放出されるカテコールアミンのほかに血中のカテコールアミンも関与する。私たちはノルエピネフリンの静脈内投与が迷走神経性心拍数調節に及ぼす影響を検討した。

外因性にノルエピネフリンを投与する前後で、ウレタン、 α クロラロース麻酔下ウサギ右迷走神経の電気刺激の有無を不規則に変えながら心拍数を連続的に記録し、動的な心拍数応答を解析した。解析は図 B-1 の方法で行った。

B-2. 圧反射中枢の静特性に関する基礎研究

B-2-1. 圧反射中枢の静特性に対する筋肉機械受容器からの入力の影響に関する基礎研究

運動中の血圧は、安静時と比べて上昇する

ことが知られているがそのメカニズムは不明である。筋への機械的入力によって、動脈圧反射の静特性、動作点がどのように変化するかを明らかにした。動脈圧反射の動作点は、圧受容器から交感神経活動までの圧反射中枢、および交感神経活動から血圧までの末梢部分を表す2つの圧-交感神経活動関係の曲線の交点として記述した(平衡線図解析)。

ウレタン、 α クロラロース麻酔下のウサギ5羽において、頸動脈洞を体循環から分離し、左腎臓交感神経活動を記録した。大動脈減圧神経と迷走神経は切断した。頸動脈洞内圧を40~160mmHgの範囲で階段状に変化させ(20mmHgステップ、各ステップ1分間)、交感神経活動および血圧の応答を記録し、ステップ最後の10秒間の平均を求めた。アキレス腱に5kg重の負荷をかけ、下腿三頭筋を受動的に伸展することで、筋の機械受容器を刺激した。この機械受容器刺激の前後で中枢部分および末梢部分の静特性を求めた。

C. 研究結果

C-1. 圧反射中枢の動特性に関する基礎研究

C-1-1. 圧反射中枢の動特性に対するアンギオテンシンの影響に関する基礎研究

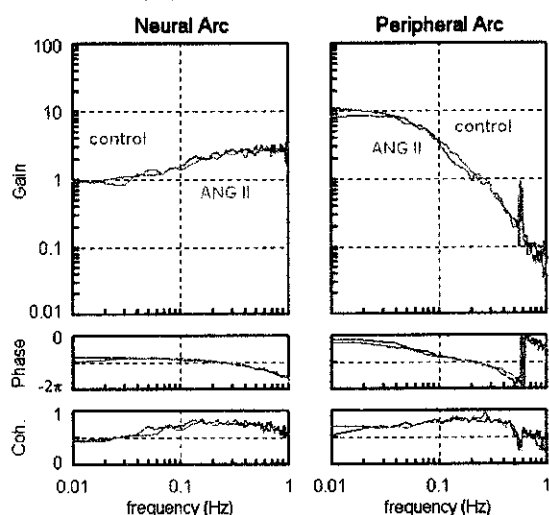


図 C-1 アンギオテンシン投与の圧反射中枢と末梢部分の動特性に与える影響

アンギオテンシンの投与前後も、圧反射中枢は入力周波数が高くなるほどその応答が増

大する微分特性を示し、末梢部分は入力周波数が高くなるほど応答が減弱する低域通過フィルターの特性を示した。中枢部分どうし、末梢部分どうしをアンギオテンシン投与の前後で比較すると有意な変化は見られなかった(図 C-1)。

C-1-2. 圧反射中枢の動特性に対する心肺圧受容器反射の影響に関する基礎研究(薬剤刺激による検討)

フェニルピグアニドの投与により、圧反射中枢の微分特性、末梢部分の低域通過特性は変化しなかった。フェニルピグアニド投与により同一の頸動脈圧に対する腎臓交感神経活動及び体血圧は低下した。このとき、圧反射中枢の動特性は解析したほぼ全周波数帯域でゲインが減少し伝達関数のゲイン線図はほぼ平行に低下した。

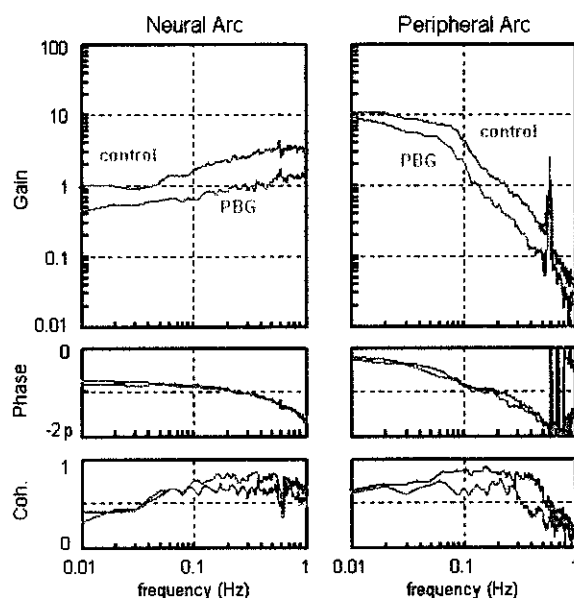


図 C-2 アンギオテンシン投与の圧反射中枢と末梢部分の動特性に与える影響

最低周波数(0.01Hz)におけるゲインは約1/2に低下した。図に示される末梢部分ゲイン線図は下方に移動しているが統計的には有意な変化はなかった。最低周波数(0.01Hz)でのゲインにも大きな変化は見られなかった。

C-1-3. 心拍数調節の動特性に対するカテコールアミンの影響に関する基礎研究

予想に反して、カテコールアミンの静脈内投与によって迷走神経性の心拍数調節のゲインは減少した。ゲイン線図はほぼ平行に低下した。ノルエピネフリンには β 作用に加えて強力な α 作用が知られており、血中カテコールアミンが迷走神経の神経節もしくは神経終末におけるアセチルコリン放出を抑制し、結果として迷走神経性心拍数調節のゲインを減少させると考えられた。そこで α 遮断薬を同時に静脈投与した結果、迷走神経性心拍数調節のゲインはノルエピネフリン投与下でも減少しなくなった。

C-2. 圧反射中枢の静特性に関する基礎研究

C-2-1. 圧反射中枢の静特性に対する筋肉機械受容器からの入力の影響に関する基礎研究

頸動脈圧-腎交感神経活動関係（圧反射中枢）および腎交感神経活動-血圧関係（末梢部分）を同一平面上に描くことで動脈圧反射の平衡線図を得た。

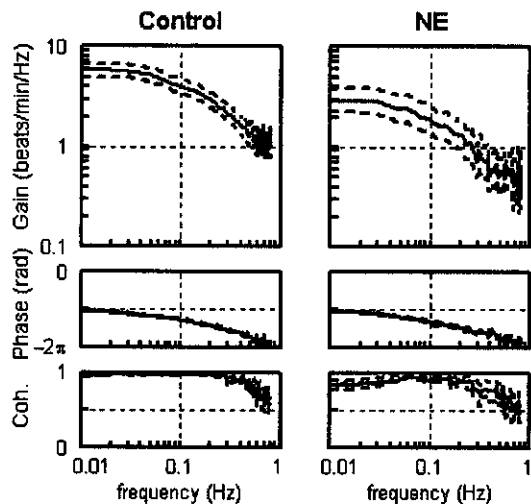


図 C-3 ノルエピネフリン投与の心拍数調節の動特性に与える影響

図（代表例）に示すように、筋伸展に伴い、腎交感神経活動の最大値が $97 \pm 3a.u.$ から $140 \pm 32a.u.$ に増加し、動脈圧反射中枢をあらわす曲線は動作点付近では右方へシフトした ($p < 0.05$)。一方、末梢部分をあらわす曲線は変化しなかった。その結果、中枢と末梢をあらわす曲線の交点である動作点の血圧は上昇した (99 ± 9 から $114 \pm 11mmHg$ に増加、 $p < 0.05$)。

閉ループ状態における筋伸展前後の動作点、および開ループ状態における筋伸展後の動作点の血圧を平衡線図から推定したところ、実測の動作点と良好な相関を示した ($y=1.1x-10$, $r^2=0.90$; x =平衡線図からの推定値、 y =実測値)。筋の機械受容器への刺激は、動脈圧反射中枢をあらわす曲線を右方へシフト

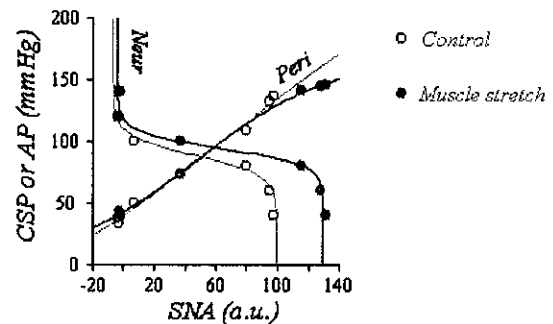


図 C-4 筋肉機械受容器刺激の動脈圧反射の静特性に与える影響

トさせる。これにより、活動筋の血管拡張により末梢をあらわす曲線が下方シフトしたとしても動作点の血圧は低下しにくくなることが予測される。

D. 考察

私たちは生体の圧反射中枢を知的な電子装置（バイオニック圧反射中枢）で置換することにより生体と同じ血圧の安定化が可能であることをすでに明らかにした。このために、生体の圧反射中枢の性質を詳細に明らかにした。バイオニック圧反射中枢の開発に用いたのは正常時の圧反射中枢の性質であるが、種々の条件下でこの性質が変化するのかわかる必要がある。本研究では、圧反射中枢の動特性および静特性に対する影響を検討した。

その結果、心肺圧受容器への入力を模擬するフェニルピグアニドの静脈内投与によって圧反射中枢のゲインが減弱することが明らかになった。また心不全などで血中のカテコールアミン濃度が上昇するときには圧反射中枢の設計に際しては末梢部分のうち心拍数応答が

減弱することも明らかになった。フェニルビグアニドの投与がどの程度の心肺圧受容器反射に相当するのかは検討する必要があるが、本研究で得られた結果はバイオニック圧反射中枢の臨床応用の際には考慮する必要がある。また、運動の際の血圧変化を模擬するためにはバイオニック圧反射中枢に筋肉機械受容器刺激による圧反射中枢および末梢部分の静特性の変化を組み込む必要がある。ただし、本研究で行った筋肉機械受容器の刺激がどの程度の運動に相当するの、運動の種類によって筋肉機械受容器の刺激がどのように異なるのか、筋肉代謝受容器による変化と本研究結果との相互作用などを検討する必要がある。

E. 結論

バイオニック圧反射中枢の開発においては、生体の圧反射中枢の動特性および静特性を包括的かつ詳細に求める必要がある。正常時の動特性、静特性をもとにしてバイオニック圧反射中枢を開発したが、他の要因によりこれらの性質に変化がないかどうか検討した。その結果、心肺圧受容器への入力(フェニルビグアニド投与)によって圧反射中枢動特性のゲインが減弱し、運動時の機械受容器刺激により圧反射中枢の静特性が右方に移動した。

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. 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
7. Bionic technology revitalizes native baroreflex function in rats with baroreflex failure. Sato T, Kawada T,

- Sugimachi M, Sunagawa K. *Circulation* 106: 730-734, 2002
8. 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
 9. 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
 10. 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
 11. 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)
 12. 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)
 13. Dynamics of sympathetic baroreflex control of arterial pressure in rats. Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. *Am J Physiol* (in press)
 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. 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)
 6. 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

G-2.学会発表