

109. 鶴岡秀一. ハイブリッド型人工腎臓の試み. 腎と透析 54: 653-656; 2003
110. 鶴岡秀一, 川口敦弘, 斎藤鉄男, 藤村昭夫. ビタミンE固定化ダイアライザー反復使用による末梢血好中球機能の変化. Vitamembrane 3: 10-14, 2003
111. 鶴岡秀一, 若海美智, 山本尚史, 安藤 仁. ハイブリッド型人工腎臓. 日内会誌 92: 2433-2438, 2003
112. Sato T, Diedrich A, Sunagawa K. Bionic Baroreflex. in "Robertson D et al. (Ed.), Primer On the Autonomic Nervous System, 2nd Ed. Elsevier Science, USA, 2004 (in press)"
113. Matsuo M, Ueda K, Ryder K, Ashcroft F. The sulphonylurea receptor: An ABCC transporter that acts as an ion channel regulator. In "Holland IB (Ed.), ABC proteins, Academic Press, Amsterdam, 2003, pp. 551-576
114. 佐藤隆幸. 起立性低血圧の機序と治療. 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠, 清水輝夫, 寺本明 編, Annual Review 神経 2004, 中外医学社, 東京, 2004, pp. 301-306
115. 大政健史. 抗体医薬の生産技術—動物細胞による物質生産の現状と課題—. 植田充美 編, 抗体エンジニアリングの最前線, シーエムシー出版, 東京, 2004, pp. 66-77
116. 大政健史, 絵野沢伸. ハイブリッド型人工肝臓のための新規肝細胞株の樹立. 高木睦, 大政健史 編, 再生医療実用化にむけた生物工学研究, 三恵社, 名古屋, 2003, pp. 37-39
- (2003年4月19日)
2. バイオニックブレインの研究について紹介された. 日経バイオビジネス (2003年6月号)
3. 致死的不整脈の研究について紹介された. 読売新聞 (2004年2月18日)
4. 極微量たんぱく質計測 装置も小型化. 日経産業新聞 (2003年6月13日)
5. 微量たんぱく質を計測、東北大など、血液量 1/1000 で可能. 日本経済新聞 (2003年6月13日)
6. 極微量タンパク質の電気化学検出に成功. 日経プレスリリース (2003年6月13日)
7. 極微量たんぱく質、電気化学検出法を開発、東北大など、2年で小型装置実用. 化学工業日報 (2003年6月13日)
8. たんぱく質量、酵素反応で測定、第一化学 東北大と技術開発. 河北新報 (2003年6月13日)
9. タンパク質正確測定、検出法開発、疾患の早期発見に期待、東北大など研究グループ. 日刊工業新聞 (2003年6月13日)
10. チップ基板上の細胞、微小電極で任意の場所に固定、異なる種類書き込み. 日刊工業新聞 (2003年12月16日)
11. 胚や培養細胞の成長観察、生きたまま迅速・簡単に、授精の成否判定効率化、ヒトへの応用も. 日本工業新聞 (2003年11月21日)

#### H. 知的所有権の取得状況

15 件

#### G-2. 新聞報道

1. バイオニック医学に関する市民公開講座の開催について紹介された. 毎日新聞

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  
バイオニック神経制御システム植込み装置の一次試作

主任研究者 杉町 勝（国立循環器病センター研究所 室長）

**研究要旨：**

私たちは、これまでに生体の調節系に介入し、生体そのものの調節系を代替・置換したり、異常化した生体の調節系を是正することにより難治性の循環器疾患を治療するバイオニック治療戦略を開発した。本年度は、バイオニック治療戦略を臨床応用に向け推進するために、ナノテクノロジーを駆使して小型・超低消費電力のバイオニック神経制御植込み治療装置の一次試作を、特に社会的要請が大きくバイオニック治療が患者の予後に直結するバイオニック心不全治療に特化して行った。その結果、1) 電子回路、電源、筐体全体をイヌなどの大動物に植込み可能な大きさに小型化することができ、2) 既存部品の組み合わせのみによって12ヶ月連続動作が可能な超低消費電力の装置を開発することができた。さらに3) 内部の治療論理を外部プログラムを用いて無線通信により変更可能であることを示した。

次年度はこの一次試作の経験を活用し、より汎用・長期動作のバイオニックプラットフォームを開発すると同時に、大動物でのバイオニック治療実験を開始する。大動物での有効性の確認と最適治療論理の設定を行う。

**A.研究目的**

私たちは、これまでに生体の調節系に介入し、生体そのものの調節系を代替・置換したり、異常化した生体の調節系を是正することにより難治性の循環器疾患を治療するバイオニック治療戦略を開発した。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簡単に示す（図A-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

徐脈性不整脈の治療にペースメーカーは広く使われているが、真に生体の要求する心拍数を実現するものではない。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A-1上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らかとなった。

### 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

生体の圧安定化機構（動脈圧受容器反射）の中枢に障害のある Shy-Drager 症候群などでは重症の起立性低血圧を起こす。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。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 A-1 中に示すように、その結果、圧反射中枢の障害では起立による血圧低下は 50mmHg 程度に達するのに対し、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血圧低下を 10mmHg 程度（生理的範囲）までに抑えることができた。

### 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。

昨年度の本研究の結果、ラットでの動物実験により、バイオニック心不全治療（迷走神経刺激）により異常化した生体の循環調節系を是正することによりは心機能を改善し梗塞

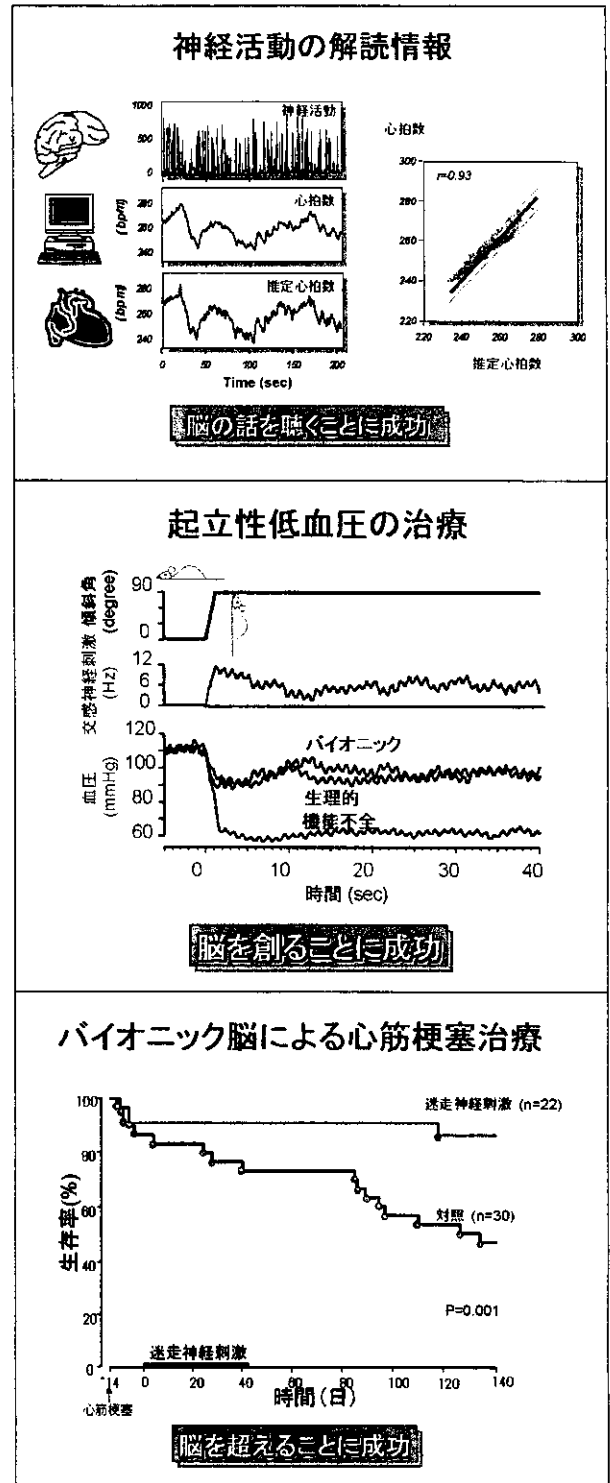


図 A-1 「脳の話聴く」、「脳を創る」、「脳を超える」によるバイオニック治療

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（図 A-1 下）。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。

本研究では、以上のように種々の難治性疾患の治療に有効なバイオニック治療戦略を臨床応用に向け推進するために、近年の半導体技術、ナノテクノロジーを駆使して小型・超低消費電力（＝長期動作）が可能なバイオニック神経制御植込み治療装置を開発することを目的とする。植込み装置の実現は、長期間連続した（主として自宅での）自動的な治療を可能にするという意味で、臨床応用への重要なステップであるばかりではなく、今後、バイオニック治療論理を最適化し、その効果を大型動物での慢性実験で確認するためにも必要な道具である。そのために本研究の最終年度までの範囲内では1) 種々の生体信号の入力に対応でき2) 種々の生体刺激が可能であり3) 種々の論理によって入力信号より必要な生体刺激を決定することのできるバイオニック治療プラットフォームの実現を目的としている。

しかしながら本年度に関してはバイオニック治療のうち、特に社会的要請が大きくバイオニック治療が患者の予後に直結するバイオニック心不全治療に特化してバイオニック神経制御植込み装置の一次試作を開始した。心不全治療に特化した場合、入力には心電図から得られた心拍数、生体刺激は迷走神経および心室刺激に固定した。しかしながら心不全治療に特化した場合においても治療論理は自由に変更できるようにした。次年度以降はこの一次試作の経験を活用し、かつ種々の入力、刺激に対応できることをめざすこととした。

すでに昨年度の本研究によって、バイオニック神経制御システムの基本仕様の検討を行った。バイオニック神経制御システムでは、生体の機能を再現（または改変）するために、生体の調節機能を人工の機器で再現する必要がある。これには生体機能を電気回路（いわ

ゆるアナログ回路）で模擬する方法と、生体からの信号および生体の制御信号をすべてデジタル化して行う2つの方式が考えられる。しかしながら近年のデジタル処理の進歩により、アナログ回路による方法はほとんど用いられなくなっている。デジタル処理では簡便で柔軟的な処理が可能であることに起因している。特に生体の機能には、履歴、多入力、非線形、分布定数系システムなどの複雑性があり、バイオニック治療戦略でこれを模擬する際にはソフトウェアの置換だけでさまざまな処理を行うことのできるデジタル処理の利点が重要である。以上のような考察をもとにバイオニック神経制御システムの基本仕様の検討を行った。

バイオニック神経制御システムの基本構成と必要な機能単位をブロックダイアグラムで図 A-2 に示す。本システムは生体信号用差動増幅器、圧測定ブリッジ回路用増幅器、ゲイン可変汎用 AD 変換器、CPU、メモリ、AD・DA 用入出力回路、ゲイン可変 DA 変換器、通信部より構成される。システムを体内に植え込んだのちも柔軟に生体調節の機能を変更できるように無線で体外からプログラム可能な構成とする。

生体の調節機能を忠実に再現するためには、生体の機能を白色雑音法により詳細に明らかにする必要がある。このようにして求めた生体機能（インパルス応答）を実現するためにはインパルス応答と入力信号の畳み込み積分が必要である。この演算には高速の実数演算を必要とし、高速の CPU とメモリを要する。また入力信号の履歴をメモリに保存する必要がある。インパルス応答を IIR フィルタに変換することにより演算回数は減少するが、より精度の高い実数演算が必要である。これらのことを総合的に考えると、バイオニック神経制御システムには CPU は高速の高精度実数演算が可能なものが求められる。

近年、周辺回路を内蔵した低消費電力で小型の CPU が PIC として供給され種々の装置に組み込まれている。今後 PIC の性能向上も視野に入れて PIC の実数計算能力を検討し、汎用 CPU、PIC の双方より CPU の選択を行う必要がある。

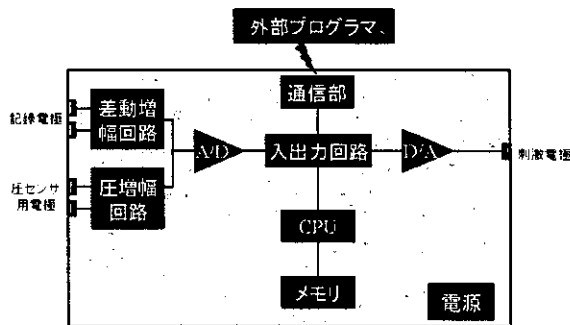


図 A-2 バイオニック神経制御システムの基本構成

本年度は以上のような昨年度までの基礎検討を受け、バイオニック神経制御システムの一次試作を行い、問題点の抽出とその解決法の検討を行って、次年度以上の開発に役立てることを目的とした。すでに述べたように本年度の一次試作に関してはバイオニック心不全治療に特化したものを目的とした。

## B. 研究方法

### B-1. バイオニック神経制御システム一次試作の要求仕様の検討

これまでの基礎検討および生体信号の特徴、必要な演算の量と精度、植込み装置としての使用環境、治療の期間などを考慮してバイオニック神経制御システム一次試作（心不全治療のための機能限定版）の要求仕様を決定した。

### B-2. 入出力回路の検討

入出力の信号レベルおよびインピーダンスを考慮して入出力回路を設計した。バイオニック心不全治療のための植込み装置では心室内に留置するリードが入出力を兼用することに関しても検討した。

### B-3. CPU の検討

消費電力、周辺回路の内蔵、間欠動作、演算能力などを基準に CPU を検討した。

### B-4. 無線通信の検討

ごく近距離ながら微弱電波により非接触で情報を交換し定期券などに使われている RFID 方式と情報家電で使われている周波数拡散通信の Bluetooth 方式を比較検討した。

### B-5. バイオニック神経制御システムの試作

これらの検討結果を統合し、バイオニック神経制御システムの一次試作（心不全治療のための機能限定版）装置を作成し、体外で機能の確認を行った。

### B-6. バイオニック神経制御システムの機能確認のための心臓シミュレータの開発

試作システムの体外での機能の確認のために心臓シミュレータを開発した。そのために実験用コンピュータに心臓刺激および神経刺激を入力し、それらに応答して心電図が出力されるプログラムを作成した。

## C. 研究結果

### C-1. バイオニック神経制御システムおよびその一次試作の要求仕様の検討

検討の結果、バイオニック神経制御システム一次試作（心不全治療のための機能限定版）の要求仕様を下記、図 C-1 のように決定した。

## 1. 全体構成

本装置は生体内に長期間にわたり埋め込まれ、接続されたセンサーの信号を信号処理部で処理した結果をもとに生体に電気刺激などを与えることで、生体を治療する装置である。

### 1) 基本的要求

- ① 生体の長期間の埋め込みに対応できる信頼性の高い電気回路で構成されること。
- ② 低消費電力。内蔵電池のみで12ヶ月程度継続して動作することが望ましい。
- ③ 生体内の腐食環境を避けるために高度に耐水処理が施され最低上記の期間(12ヶ月)は回路に浸水のないこと。
- ④ 体積 $30\text{ cm}^3$ 以下。
- ⑤ 信号処理プログラムはその動作を外部からの無線通信により変更できること。

### 2) 基本構成：本装置は下記の部分より構成される

- ① 本体：入力部(アンプおよびAD)・信号処理部(CPUおよびメモリ)・出力部(DAおよび刺激パルス生成)・無線通信部(受信部)・電源
- ② 入力センサー：本体とはケーブルまたはカテーテルで接続、入力センサーは国立循環器病センターにて別途調達
- ③ 出力(電気刺激)電極：本体とはケーブルまたはカテーテルで接続、一部は②と兼用、出力(電気刺激)電極は国立循環器病センターにて別途調達
- ④ 信号処理変更用プログラム(無線送信部)

## 2. センサー・刺激電極の具体的種類と物理的配置

- ① 本体は通常、頸部～背部・前胸部の皮下に埋め込まれ、皮下を通るケーブルまたはカテーテルによってセンサーや刺激電極と電気的に接続する。
- ② センサーの種類は心室心電図の1種類とする。
  - (1) 心室心電図センサーは1対の電極よりなり、これらを心臓の一部である心室の外表面または内表面(血液接触面)に固定し、これらの電極間での差動電位を記録する。
- ③ 電気刺激電極の種類は心室電極、神経刺激電極の2種類とする。
  - (1) 心室心電図センサーは1対の電極よりなり、これらを心臓の一部である心室の外表面または内表面(血液接触面)に固定し、これらの電極間で神経細胞を電気刺激する。これらの電極は②の(1)と兼用する。
  - (2) 神経活動センサーは1対の電極よりなり、これらを神経の2カ所に固定し、これらの電極間での神経を刺激する。これらの電極は②の(4)とは必ずしも兼用しない。センサーと電気刺激電極を合わせて2種類のを本体に接続する。

## 3. 信号入力部の電気的仕様

- (1) 心室心電図センサーの入力インピーダンスは約 $1\text{ M}\Omega$ 、入力電圧は $1\sim 10\text{ mV}$ 。
- (2) AD変換器のゲインは可変( $100$ 倍程度)とし、変換速度は $1\text{ kHz}$ 、分解能は12ビット程度とする。

## 4. 電気刺激発生部の電気的仕様

- (1) 心室電気刺激の条件は、電圧は $0.5\sim 5\text{ V}$ 、パルス幅は $0.1\sim 1\text{ m秒}$ 、頻度は $0.5\sim 6\text{ Hz}$ 。電気刺激は正負の両側に二相性に行うものとする。
- (2) 神経電気刺激の条件は、電流は $0.05\sim 1\text{ mA}$ 、パルス幅は $0.1\sim 20\text{ m秒}$ 、頻度は $2\sim 40\text{ Hz}$ 。パルス波形も変更できることが望ましい。

## 5. 信号処理部の仕様

信号処理部で行う必要がある処理は下記の組み合わせとする。

- (1) 信号のフィルタリング、ノイズ除去(入力信号)。
- (2) 心電図信号からの心拍検出、心拍数の算出(入力信号)。
- (3) 指定したインパルス応答と入力の畳み込み積分、インパルス応答の係数はFIRまたはIIRフィルタで指定する。フィルタのタップ数は最大 $200$ とし、フィルタ計算(最大 $200$ 回の積和演算)を1秒以内に完了して出力に反映(電気刺激の電流・頻度の変更)できるものとする。
- (4) 閾値処理、外れ値除去(入力および出力信号)。
- (5) ペーシング処理
  - ① 心室を指定時間ごとに電気刺激する。ただし、別の指定時間内に心室心電図が観測されている場合にはこの電気刺激を抑制する。

## 6. 無線による信号処理の変更に関する仕様

信号処理を装置埋め込み後に変更できるように前項5の組み合わせや順序、前項5の処理のパラメータを無線を介して外部より変更できるものとする。変更の方法はメインルーチンを外部より書き換える方法や、信号処理の組み合わせ順序を含めてパラメータとして伝送する方法など、方法は指定しない。

## 7. 無線による信号チェックに関する仕様

センサーで得られている信号の質、および信号処理の結果を外部より確認できる必要がある。場合によってはこの信号を外部のPCで体内と同様に処理し、信号処理のデバッグを行う必要がある。オフライン処理で有用である。

図 C-1 バイオニック神経制御システム一次試作  
(心不全治療のための機能限定版) の要求仕様

バイオニック神経制御システム（汎用プラットフォーム）を用いた臨床での治療装置の植込みの概略を図 C-2 に示す。

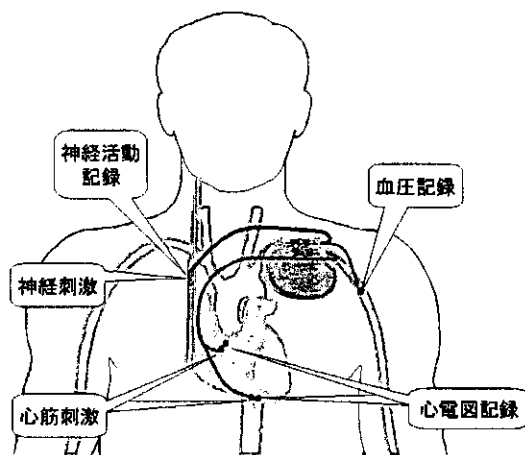


図 C-3 バイオニック神経制御システム  
植込みの概略

## C-2. 入出力回路の検討

生体のインピーダンスを考慮して、入力回路のインピーダンスは  $1M\Omega$  程度に設定した。また同相信号除去比のすぐれた差動アンプを用いて心電図を増幅し記録した。差動アンプは低消費電力化のためにバイアス電流の極めて小さいものを選択した。

出力回路のインピーダンスは通常どおり生体のインピーダンスに対しては低値に設定するので、心臓の電極リードのように入出力を兼用する場合、入出力回路が並列に接続されることになる。これらの回路のインピーダンスには大きな差異が生じるために入出力の適切な分離が必要である。

心臓に刺激電圧を出力しない場合、生体に

生じる電位（心電図）の記録を行うためには回路のインピーダンスが高値である必要があり、低インピーダンスの出力回路を遮断する必要がある。逆に心臓に刺激電圧を出力する場合には出力回路を接続する必要があるが、入力回路は必ずしも遮断する必要がない。入力回路が飽和することを防止する入力電圧の制限回路を付加することで十分である。以上の考察から出力回路と電極リードとの間に CPU からの信号によって回路を開閉する CMOS スイッチを組み込むこととした。

なお、入出力のためのリードは動物用ペースメーカーとして市販されているものを流用することとした。

C-5 での試作装置で入出力回路の動作を確認した。その結果、心臓刺激に関しては、設定電圧をリード抵抗と負荷抵抗によって内分した電圧が負荷抵抗両端で測定できることを確認した。また、神経刺激に関しては、設定電流と負荷抵抗の積から計算した電圧が負荷抵抗両端で測定された。心電図の入力に関しては直接に確認できないので、心臓シミュレータの心電図信号を入力して、入力信号をサンプリングした結果を無線伝送して心電図波形を確認した。

## C-3. CPU の検討

近年、種々の電気製品の制御を目的としてアナログ⇄デジタル変換回路や種々の周辺回路を内蔵した CPU が開発されて PIC と総称されている。PIC は周辺回路を内蔵することにより小型化に適しており、低消費電力を

特徴とするものが多い。しかしながらその演算能力は限られており、今回のような実数積和演算（畳み込み積分）を繰り返し行うために十分な能力があるのかどうかは検討の余地があった。一方汎用 CPU の中でも周辺回路を内蔵するものが開発されはじめている。そこで本年度の研究では、どのような CPU の使用が最適化主に消費電力の面から検討した。

その結果、次の2つの方式が有力であった。ひとつはアナログ⇔デジタル変換回路を内蔵する汎用 CPU を用いる方法であり、他は入力部を PIC が担当し演算および出力部を汎用 CPU が担当する方法である。いずれも非動作時には動作を停止させる間欠動作を行うことによって消費電力を低減させる。2つの CPU を併用する後者の方法では演算を得意とする汎用 CPU の動作時間をごく短くすることができるために消費電力を低減できる可能性がある。

検討の結果では単一 CPU の方式がより消費電力を低減できることが明らかになった。しかしながら演算負荷が増加した場合には、単一 CPU で対応できない場合があり、複数 CPU の併用を再度検討する必要がある。

#### C-4. 無線通信の検討

これまでの無線通信方式に代わり、広い周波数帯域に信号を拡散して耐干渉性を向上させた周波数拡散技術が多くの無線通信に使われるようになってきている。Bluetooth 方式による無線通信はその代表的な方法である。一方、RFID はごく近距離ながら微弱電波により非接触で情報を交換する無線通信である。本研究でもこれらの通信能力と消費電力について検討した。

RFID 方式の最大の特長は RFID チップ自体には電源が不要であることである。体外のプログラマからの電波を電力に変換して、その電力でチップを動作させる。逆に Bluetooth

方式はかなりの電力を消費する。本研究では Bluetooth チップを間欠動作させ消費電力をかなり低減させることに成功したが、RFID 方式とは大きく消費電力が異なる。

一方、RFID 方式では外部より給電するために大きなアンテナが必要である。現時点では少なくとも PC カードサイズのアンテナが必要であり、これがシステム全体の大きさを制限している。Bluetooth システムのアンテナはきわめて小さく（通信周波数が高いのでアンテナは小型にできる）数 mm 角であるので、システム全体の大きさに影響を与えることはない。

また RFID 方式では外部給電で動作できる距離には大きな制限があり、そのために無線通信が不安定であることは否定できない。Bluetooth では消費電力が大きいながら、数 m にわたり通信が可能である。耐干渉性が高いことも相まって通信は安定している。また通信周波数が高く体内での水分による減衰が危惧されるが、もともとの通信距離が大きいことは電波の減衰を補って余りあるものである。

本年度の研究では両者を比較検討したが一次試作の植込み実験の結果からその優劣を判断する予定である。

#### C-5. バイオニック神経制御システムの試作

以上の検討をもとに、バイオニック神経制御システムの試作2種類を試作した。入出力回路についてはほぼ同様の回路を用いた。試作1では単一 CPU と RFID を組み合わせ、試作2では複数 CPU と Bluetooth を組み合わせで植込み装置として開発した。

図 C-4 および図 C-5 はおのおの試作1と試作2の概観を示す。体外において下記の心臓シミュレータを用い、基本的な入出力機能、演算機能、無線通信機能を確認した。無線通信機能は Bluetooth を用いた試作2の安定性が優れていた。電源としてはどちらの試作でもボタン型電池を用いている。試作1ではポ



タン電池 4 個を用いて 12 ヶ月連続動作する見通しを得た。これに対し、試作 2 では省電力ではやや劣りボタン電池 2 個では 4 ヶ月動作、ボタン電池 4 個では 8 ヶ月動作の見通しとなった。

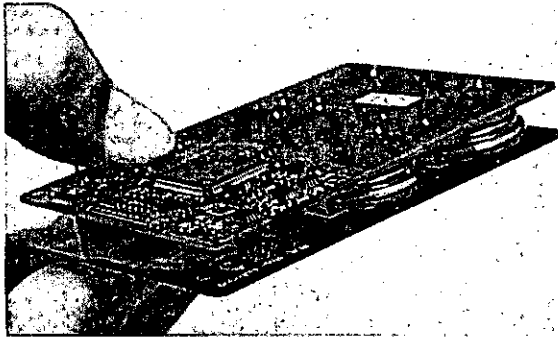


図 C-4 試作 1 の外観

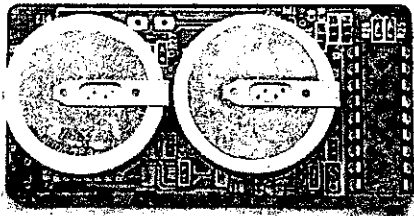


図 C-5 試作 2 の外観

## C-6. バイオニック神経制御システムの機能確認のための心臓シミュレータの開発

開発した心臓シミュレータの概要を図 C-4 に示す。このプログラムを実験用コンピュータで動作させ、AD 変換器にバイオニック神経制御システムからの心臓刺激および神経刺激出力の電位を入力し、DA 変換器からの出力をバイオニック神経制御システムの心電図入力に接続することによって、バイオニック神経制御システムを動物の生体内に植込んだり接続したりすることなく機能確認が行えるようになった。

### 概要

心臓シミュレータは実験用コンピュータ、アナログ入出力 PC カード、コネクタ、BNC 端子台、およびシミュレータのプログラムより構成される。

アナログ入力 #0 に心臓刺激出力、アナログ入力 #1 に神経刺激出力を接続する。ただし神経刺激出力は電流出力なので  $1 \sim 5 \text{ k}\Omega$  程度の負荷抵抗に電流を流してその両端の電圧を入力する。アナログ出力 #0 を心臓からの心電図入力に接続します。ただし、出力のオフセットとゲインの調整が必要である ( $2 \text{ V}$  のオフセットを引いた後に  $200 \sim 1000$  分の 1 程度のアテニューエータが必要である)。アナログ出力の負荷は  $10 \text{ k}\Omega$  程度以上にすることがある。アナログ出力 #1 をモニタすることによって割込時間のタイムアウトがないか確認できる。

### 起動

シミュレータプログラムは DOS アプリケーション (MS-C7.0 で) であり、DOS の起動時にアナログ入出力のドライバを読み込む必要がある。プログラムの起動は

```
SIMH th th2 refp intrhr (改行)
```

で行う。後ろの 4 つのパラメータは後ろから順には省略することができ、その場合にはデフォルト値になる。

### アナログ入出力の電圧対応

アナログ入力は  $\pm 10 \text{ V}$  が 0 から 4095 に相当し、アナログ出力は 0 から  $4.095 \text{ V}$  が 0 から 4095 に相当する。

### 基本的な動作

$10 \text{ kHz}$  でアナログ入力 #0 および #1 をサンプリングして、 $1 \text{ kHz}$  にダウンサンプリングし  $0.1 \text{ msec}$  幅のパルスでも認識できるようにする。アナログ入力 #0 をダウンサンプルした結果 (アナログ入力値の絶対値の 10 点加算) が閾値  $th$  以上であれば電気刺激が継続していると見なす。これを積算し  $th2$  を超えた際に、心臓が不応期 (前回の心臓電気活動の開始から  $refp$  [msec] の間) でなければ新たな心臓の電気活動が生じて心電図がアナログ出力 #0 から出力される。

心臓に電気刺激が加わらなくても一定時間 ( $intrhr$  と神経刺激で決まる時間) が経過すると自発的に心臓が

らは電気活動が生じる。ここで intrhr は神経刺激がない時の心拍数 [拍/分] を表わす。神経刺激の効果はアナログ入力#1 をダウンサンプリングした結果 (アナログ入力値の絶対値の 100 点加算) の重み付け平均で決まり、効果が大きいほど心拍数が小さくなる。

#### パラメタの説明

th 1msec 毎に心臓が電気刺激されているかどうかの閾値であり、これを超えない場合には刺激が連続していないと判断する。

th2 1msec 毎の電気刺激を積算し心臓電気活動が発生するための閾値である。

refp 心臓の不応期の長さで msec 単位である。前の心臓電気活動の開始からこの間は電気刺激されても電気活動を起こさない。

intrhr 神経刺激がない時に心臓が自ら電気活動を生じる頻度であり、拍/分単位である。

デフォルト値は th=409、th2=409、refp=300、intrhr=110 である。

#### 画面とキー操作

青線でアナログ入力#0 の 1msec 毎の値を、赤線でアナログ入力#1 の 1msec 毎の値を示す。空白キーで動作を終了する。

図 C-4 心臓シミュレータの概略

## D. 考察

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。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、人工の調節系により異常な調節状態を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ことも明らかにした。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った種々の難治性循環器疾患を治療できることが示された。

本研究ではナノテクノロジーを駆使して小型・超低消費電力のバイオニック神経制御植込み治療装置の一次試作を行った。本年度の研究では 1) 電子回路、電源、筐体全体をイヌなどの大動物に植込み可能な大きさに小型化することができ、2) 既存部品の組み合わせのみによって 8~12 ヶ月連続動作が可能で超低消費電力の装置を開発することができた。さらに、3) 内部の演算 (治療論理) を外部プログラマを用いて無線通信により変更可能

であることを示した。

本試作では依然、臨床応用のために必ずしも十分な連続動作期間を確保しているとはいえないが、既存部品の組み合わせのみでこの動作期間を達成したことは評価に値する。既存部品の組み合わせをカスタム IC 化することによって消費電力を格段に低減させることができるので、数年間の連続動作が可能であり臨床応用の要求基準を達成できるものと考えられる。植込み装置の実現は、長期間連続した (主として自宅での) 自動的な治療を可能にするという意味で臨床応用の観点からも有用である

現時点では、植込み装置はバイオニック治療論理を最適化しその効果を大動物での慢性実験で確認するためにも必要な道具である。本年度に開発した一次試作装置を用いてイヌなどの大動物でのバイオニック治療実験を次年度より開始する。大動物での有効性の確認と最適治療論理の設定を行う必要がある。

## E. 結論

私たちは、これまでに生体の調節系に介入

し、生体そのものの調節系を代替・置換したり、異常化した生体の調節系を是正することにより難治性の循環器疾患を治療するバイオニック治療戦略を開発した。本年度は、バイオニック治療戦略を臨床応用に向け推進するために、ナノテクノロジーを駆使して小型・超低消費電力のバイオニック神経制御植込み治療装置の一次試作を、特に社会的要請が大きくバイオニック治療が患者の予後に直結するバイオニック心不全治療に特化して行った。

その結果、1) 電子回路、電源、筐体全体をイヌなどの大動物に植込み可能な大きさに小型化することができ、2) 既存部品の組み合わせのみによって12ヶ月連続動作が可能な超低消費電力の装置を開発することができた。さらに3) 内部の治療論理を外部プログラムを用いて無線通信により変更可能であることを示した。

次年度はこの一次試作の経験を活用し、より汎用・長期動作のバイオニックプラットフォームを開発すると同時に、大動物でのバイオニック治療実験を開始する。大動物での有効性の確認と最適治療論理の設定を行う。

## F.健康危険情報

なし

## G.研究発表

### G-1.論文

1. Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Kamiya A, Jin Y, Kashihara K, Sunagawa K: A Novel Framework of Circulatory Equilibrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004 (in press).
2. Li M, Zheng C, Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K: Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation*, 109: 120-124, 2004.
3. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Miyamoto T, Sugimachi M, Sunagawa K: Muscle mechanoreflex induces the pressor response by resetting the arterial baroreflex neural arc. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003 (in press).
4. Tatewaki T, Inagaki M, Kawada T, Shishido T, Yanagiya Y, Takaki H, Sato T, Sugimachi M, Sunagawa K: Biphasic response of action potential duration to sudden sympathetic stimulation in anesthetized cats. *Circ J*, 67: 876-880, 2003.
5. Kamiya A, Michikami D, Iwase S, Hayano J, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K: Alpha-adrenergic vascular responsiveness to sympathetic nerve activity is intact after head-down bed rest in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 286: R151-R157, 2003.
6. Kashihara K, Takahashi Y, Chatani K, Kawada T, Zheng C, Li M, Sugimachi M, Sunagawa K: Intravenous angiotensin II does not affect dynamic baroreflex characteristics of the neural or peripheral arc. *Jpn J Physiol*, 53: 135-143, 2003.
7. Toyofuku M, Takaki H, Sugimachi M, Kawada T, Goto Y, Sunagawa K: Reduced oxygen uptake increase to work rate increment ( $\Delta/\Delta WR$ ) is predictable by response to constant work rate exercise in patients with

- chronic heart failure. *Eur J Appl Physiol*, 90: 76-82, 2003.
8. Sato T, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K: Dynamics of sympathetic baroreflex control of arterial pressure in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 285: R262-R270, 2003.
  9. Kashihara K, Kawada T, Yanagiya Y, Uemura K, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K: Bezold-Jarisch reflex attenuates dynamic gain of baroreflex neural arc. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285: H833-H840, 2003.
  10. Miyamoto T, Kawada T, Takaki H, Inagaki M, Yanagiya Y, Jin Y, Sugimachi M, Sunagawa K: High plasma norepinephrine attenuates the dynamic heart rate response to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 284: H2412-H2418, 2003.
  11. Kawada T, Uemura K, Kashihara K, Jin Y, Li M, Zheng C, Sugimachi M, Sunagawa K: Uniformity in dynamic baroreflex regulation of left and right cardiac sympathetic nerve activities. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 284: R1506-R1512, 2003.
  12. Kawada T, Yanagiya Y, Uemura K, Miyamoto T, Zheng C, Li M, Sugimachi M, Sunagawa K: Input-size dependence of the baroreflex neural arc transfer characteristics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 284: H404-H415, 2003.
  1. Cardiac geometry itself is a substrate of ventricular fibrillation: vortex-like reentry created by geometry in 3-dimensional computer model. Inagaki M, Sugimachi M, Nakazawa K, Kawada T, Watanabe H, Sugiura S, Hisada T, Sunagawa K. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering (2003.8.24-29)
  2. High-resolution analysis for exercise-induced negative U-wave is highly sensitive for localization of left-anterior-descending coronary artery ischaemia especially in patients with single-vessel disease. Hirose E, Takaki H, Satomi K, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Sugimachi M, Sunagawa K. Scientific Sessions of The European Society of Cardiology (2003.8.30-9.4)
  3. Post-exercise ST-slope analysis accurately identifies false-positive ST responses even in subjects with resting ST depression. Asada K, Takaki H, Shimizu W, Suyama K, Kurita T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Scientific Sessions of The European Society of Cardiology (2003.8.30-9.4)
  4. High-resolution analysis for exercise-induced negative U-wave in the recovery identifies the presence of anterior ischaemia even in patients with false-negative ST responses. Hirose E, Takaki H, Satomi K, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Sugimachi M, Sunagawa K. Scientific Sessions of The European Society of

G-2.学会発表

- Cardiology (2003.8.30-9.4)
5. Self-calibratable ventricular pressure-volume telemetry system for rats. Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K. American Heart Association Scientific Sessions 2003 (2003.11.9-12)
  6. Evaluation of transmural viability distribution in subendocardial and transmural myocardial infarction by strain M-mode imaging with dobutamine stress echocardiography. Maruo T, Nakatani S, Uemura K, Sugimachi M. American Heart Association Scientific Sessions 2003 (2003.11.9-12)
  7. A BLUETOOTH based telemetry system for the measurement of ventricular pressure-volume relationship in conscious, freely moving rats. Uemura K, Kawada T, Sugimachi M, Zheng C, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  8. Static, not dynamic, baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity (SNA) parallels that of renal and cardiac SNAs. Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Sugimachi M, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  9. Muscle mechanoreflex induces a parallel upward-shift of the arterial pressure-sympathetic nerve activity (SNA) relation. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Miyamoto T, Sugimachi M, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  10. Muscle mechanoreflex induces the pressor response by resetting the arterial baroreflex neural arc. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Miyamoto T, Sugimachi M, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  11. High-resolution analysis for exercise-induced negative U-wave is highly sensitive for localization of LAD ischemia especially in patients with single-vessel disease. Hirose E, Takaki H, Satomi K, Shimizu W, Kurita T,utama K, Sugimachi M, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  12. Single point Swan-Ganz cardiac output (CO), right (P<sub>RA</sub>) and left (P<sub>LA</sub>) atrial pressures enables accurate prediction of changes in hemodynamics. Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Kashihara K, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  13. Sympatho-vagal interaction via the  $\alpha$ -adrenergic mechanism is negligible in dynamic vagal control of heart rate *in vivo*. Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, Inagaki M, Takaki H,

- Sugimachi M, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
14. Bezold-Jarisch (BJ) reflex lowers arterial pressure mainly via the downward shift of the baroreflex neural arc. Kashiwara K, Kawada T, Yanagiya Y, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting. (2004.3.27-29)
  15. Abdominal vagal nerve activation does not account for the beneficial effects of vagal stimulation on mortality of myocardial infarction. Li M, Zheng C, Inagaki M, Kawada T, Sugimachi M, Sato T, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  16. High resolution optical mapping of cardiac action potentials in freely beating rabbit hearts. Hidaka I, Inagaki M, Aiba T, Sugimachi M, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  17. Chronic vagal stimulation exerts its beneficial effects on the failing heart through a non-adrenergic mechanism. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Sugimachi M, Sato T, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)

### G-3.新聞報道

1. バイオニック医学に関する市民公開講座の開催について紹介された。2003年4月19日 毎日新聞
2. バイオニックブレインの研究について紹介された。2003年6月号 日経バイオビジネス

### 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心不全治療戦略の確立

分担研究者 砂川 賢二（九州大学大学院医学研究院 教授）

研究要旨：

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、私たちは昨年度、異常化した調節系を知的電子装置で是正するバイオニック心不全を創出し、その長期生存率に対する劇的な効果を明らかにした。

そこで本年度の研究ではバイオニック心不全治療論理の機序を考察するために、ベータ遮断薬投与下におけるバイオニック心不全治療の効果を心室リモデリングに及ぼす効果を中心に検討した。その結果、ベータ遮断薬を投与していても同様に心不全治療に対する効果が認められ、バイオニック心不全治療は迷走神経刺激による固有の効果によるものが主と考えられた。

A.研究目的

重症心不全は高度な現代医療をもってしてもなお予後の不良な疾患である。心臓移植や人工心臓はまだ多くの問題点があり、心不全患者の治療にはさらに画期的な治療法が必要である。本研究において私たちは昨年度、バ

梗塞後の重症心不全ラットの生存率を劇的に向上させることができることを明らかにした。図 A-1 はバイオニック心不全治療による心筋梗塞後の心室リモデリング抑制および心機能

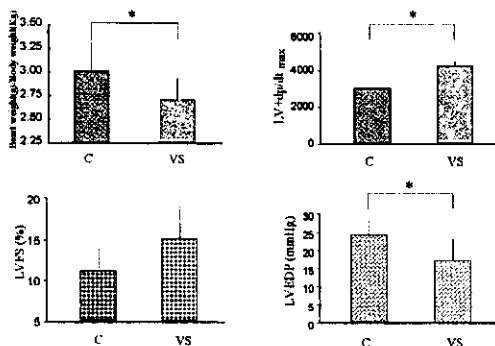


図 A-1 バイオニック心不全治療による心室リモデリングの抑制および心機能低下の抑制

バイオニック治療論理による循環調節系の是正（バイオニック心不全治療）により広範囲心筋

バイオニック脳による心筋梗塞治療

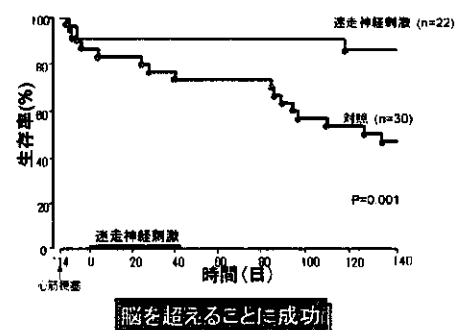


図 A-2 バイオニック心不全治療による長期生存率の劇的な改善

低下の抑制を示したものであり、図 A-2 はバイオニック心不全治療による長期（140 日）心筋梗塞後の生存率の劇的な向上を示したものである。

本研究では班全体として、バイオニック心不全治療を中心に種々のバイオニック治療が可能な汎用の植込みバイオニック装置の開発を行うことを目的とする。これら治療論理と治療装置の開発は車の両輪として今後の循環器病治療の進歩に貢献するものと期待される。実際、植込み装置の開発により、これまでは行おうことのできなかつたイヌなどの大動物でのバイオニック治療の慢性実験が可能となり、また種々のバイオニック治療論理の中から最適化な治療論理を選択する検討も可能となる。逆に治療論理の理解が深まることによって新しい機能を治療装置に付加したり、不要な機能を省くことで省電力化をすすめることも可能となる。

そこで本年度の本分担研究ではバイオニック治療原理の機序についての考察を行った。特に、迷走神経の徐脈作用は電氣的にはベータ遮断薬による作用と共通のものがあるため、ベータ交感神経遮断と迷走神経刺激との相互作用を明らかにすることを目的とした。

**B.研究手法**

**B-1.β<sub>1</sub>遮断薬投与下でのバイオニック心不全治療による心筋梗塞後慢性期の心室リモデリング、心機能の変化および生存率に関する研究**

8週令のオス SD ラットで実験を行った。ラットを1%ハロセン麻酔下に開胸し、左冠状動脈の基部から2～3mmの部位をナイロン糸で結紮して急性心筋梗塞を作った。この心筋梗塞の作成法では十分に大きな領域が心筋梗塞になり(40～50%)、長期の観察で心室のリモデリングや心不全が起こることは予備実験で明らかになっている。梗塞領域が大きく高率に心室細動を起こすため、可能な限り心臓マッサージを行い機械的に除細動をした。電氣的除細動は行わなかった。除細動に成功したラットは閉胸し、心筋梗塞および手術侵襲から回復させた。

1週間後、生き残った(約40%)心筋梗塞ラットを2群に無作為に分け、一方の群は迷走神経刺激群、他方を非刺激群とした。再度ハロセン麻酔をかけ、刺激群(VSM)では血圧テレメトリ装置、無線で遠隔に操作できる電気刺激装置とこれに接続した迷走神経刺激用電極の植え込み手術を行った。非刺激群(SSM)では血圧テレメトリ装置、使用済みの電気刺激装置とこれに接続した迷走神経刺激用電極植え込み手術を行った。迷走神経は今回の検討でももっぱら右側に電極を装着した。

2度目の手術からさらに回復させ1週間後まで生存したラット28匹(VSM群13匹、SSM群15匹)と同週令の心筋梗塞を作成せず種々の装置の植え込みもしていない群(SO-SSM)ラット8匹の、飲み水にβ<sub>1</sub>遮断薬(メトプロロール、0.7g/L、平均投与量は130mg/kg/日)を投与した。VSM群ではβ<sub>1</sub>遮断薬投与に加え、迷走神経の電気刺激によるバイオニック心不全治療を6週間(心筋梗塞作成2週間後から8週間まで)続けた。VSM群では(血圧信号から得られる)心拍数を制御

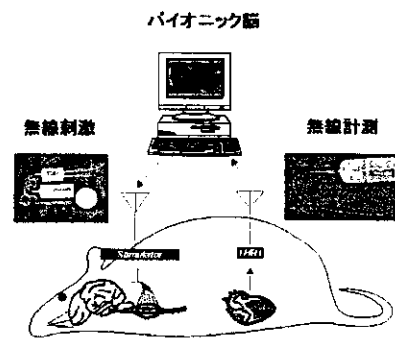


図 B-1 バイオニック心不全治療の実験方法

ニック心不全治療を行った。結果的に刺激条件は刺激電流 0.1～0.13mA、刺激パルス幅して、1分間に 10 秒だけの間欠刺激で平均心拍数を 20～30bpm 低下させるようにバイオ 0.2ms、刺激頻度 20Hzであった。

バイオニック心不全治療を6週間で終了し、



再度ハロセン麻酔下で頸静脈から約 3ml の採血を行った、さらに回復させ 1 週間後、血行動態を測定した後、屠殺して組織学的に心臓リモデリングを評価した。血行動態は頸部の右動脈より 2 Fr のカテ先血圧計を挿入して記録した。心不全治療 6 週間後までではあるが、ラットの生存率も検討した。

### C. 研究結果

#### C-1. $\beta_1$ 遮断薬投与下でのバイオニック心不全治療による心筋梗塞後慢性期の心室リモデリング、心機能の変化に関する研究

心室リモデリングおよび心機能を検討できたラットは、迷走神経刺激 (VSM) 群で 12 匹、非刺激 (SSM) 群で 11 匹、対照 (SO-SSM) 群で 8 匹であった。梗塞領域の大きさを左心室短軸断面に占める梗塞領域の断面積で定義し、組織学的に計測した。VSM、SSM 両群間で梗塞領域の大きさには有意差がなかったが (VSM 群:  $45 \pm 5\%$ 、SSM 群:  $44 \pm 6\%$ )、心重量 (体重当たり) は VSM 群で有意に小さく ( $2.72 \pm 0.29$  g/kg、SSM 群では  $2.96 \pm 0.22$  g/kg、 $p < 0.05$ )、 $\beta_1$  遮断薬投与下においてもバイオニック心不全治療によって心室リモデリングが抑制されていることが示された。

左心室収縮性の一指標である左室圧の一次微分最大値 ( $dp/dt_{max}$ ) は VSM 群で有意に大きく ( $4941 \pm 482$  mmHg/sec、SSM 群では  $4411 \pm 448$  mmHg/sec、 $p < 0.05$ )、残存心筋の機能が良好に保たれていると考えられた。心不全予後の規定因子と考えられている BNP の血中レベルも VSM 群で有意に低い ( $99 \pm 28$  pg/ml、SSM 群では  $140 \pm 48$  pg/ml、 $p < 0.05$ ) ことが明らかになった。左室拡張末期圧も VSM 群で有意に低い ( $17 \pm 4$  mmHg、SSM 群では  $21 \pm 4$  mmHg、 $p < 0.05$ ) ことが示された (図 C-3)。

SO-SSM 群と比較することによってバイオニック心不全治療が心筋梗塞後の重症心不全によるリモデリングや心機能の低下をどの程

度抑制しているかをおおまかに知ることができる。測定する指標にもよるがおよそ 2~4 割の改善であると考えられる。

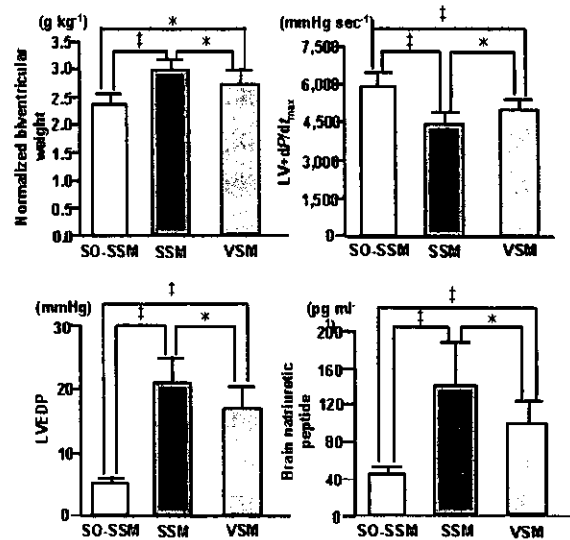


図 C-1  $\beta_1$  遮断薬投与下でのバイオニック心不全治療による心室リモデリングの抑制および心機能低下の改善

#### C-2. $\beta_1$ 遮断薬投与下でのバイオニック心不全治療による心筋梗塞後慢性期の生存率に関する研究

生存率は迷走神経刺激 (VSM) 群 13 匹、非刺激 (SSM) 群 15 匹、対照 (SO-SSM) 群 8 匹で検討した。

$\beta_1$  遮断薬投与に加えて迷走神経刺激によるバイオニック心不全治療を行ったところ、有意差はないものの生存率は改善傾向であった。6 週目の生存率は SSM 群で 73% であったのに対して、VSM 群では 92% であった (図 C-4)。SO-SSM 群の生存率は 100% であった。同じ経過期間の時点で比較すると、これらの生存率は昨年度  $\beta_1$  遮断薬投与なしに行ったバイオニック心不全治療での生存率とほぼ同等であった。生存率曲線を同じグラフに書くとほぼ重なる。このことから、本年度の結果で有意差が得られなかったのは、ラットの個体数や観察期間が十分でなかったためと考え

られる。

昨年度も述べたように、生存率の改善程度はこれまでに知られている種々の薬物（ACE阻害薬、AT1拮抗薬、 $\beta$ 遮断薬、スピロノラクトンなど）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再度、 $\beta_1$ 遮断の有無にかかわらず示された。

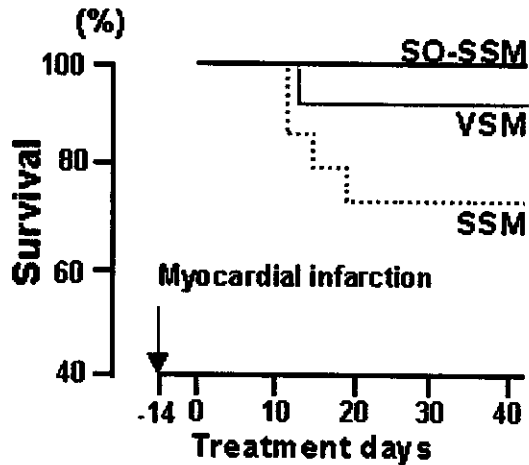


図 C-2  $\beta_1$ 遮断薬投与下でのバイオニック心不全治療による生存率の劇的な改善

## 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・置換したり、あるいは異常化した調節系を是正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。特に疾患状態では私たちの本来持っている生体の調節系が必ずしもうまく適応するとは限らず、むしろこれを是正した方が生体にとっては好都合であることが多いと考えられる。もちろん生体の調節も何らかの適応を行っているので、そのすべてを是正するのは不都合なこともあるため、最適な是正を行う必要がある。

私たちは白色雑音法を用い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可能となっている。方法を

用いることによって生体の調節系とそれを是正したバイオニック治療をともに定量化することができ、これをもとに治療を最適化することができる。

以上に述べた異常化した生体の調節系を是正するバイオニック治療は生体調節の主座である脳自身を是正することから生体の「脳を超える」治療戦略と考えられる。(図 D-1)

### 新たな心筋梗塞・心不全治療戦略



図 D-1 バイオニック心不全治療の原理

### D-2. これまでの心不全治療と「脳を超える」バイオニック心不全治療

種々の疾患で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。

これまでの薬物による心不全治療においても同様な考えが当てはまる。これらの薬物に関するメガトライアルでは、循環器系に促進的に働く薬物（強心薬など）が長期死亡率を悪化させ、逆に抑制的に働く薬物（アンギオテンシン変換酵素阻害薬、ベータ遮断薬など）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、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こり、病態の維持、悪化に関与している。強心薬はこれをさらに助長するも

のほかならず、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、ベータ遮断薬はこれに拮抗することによってその予後改善効果をもたらしているものと考えられた。

別の言い方をすれば、生体の調節系は全身の灌流を最優先する急性期に必要な治療をそのまま慢性期にも続け、心臓の保護をおろそかにしているとも言える。生体の進化は急性期の破綻を逃れるように適応しているが、それ以上の高度な適応はできていないことになる。

交感神経の活動亢進および迷走神経の活動低下は幸いにも心拍数で評価できるため、その結果から必要な迷走神経の刺激強度を設定する治療論理によって生体の進化でも達成することのできなかつた高度な調節系の設定を行うことができたのである。

### D-3. バイオニック心不全治療の機序

これまでに私たちは、迷走神経の電気刺激によるバイオニック心不全治療が心筋梗塞後の心臓リモデリングを抑制し、長期生存率を改善することを報告した。しかしながら、迷走神経刺激による治療機序は明らかではなかった。臨床で心不全治療に確立されたベータ遮断薬の有効性から類推すると、単なる交感神経に対する拮抗作用とも考えられる。この作用が主であるかどうかを明らかにするために、この実験では $\beta_1$ 遮断薬投与下において、バイオニック迷走神経刺激が心機能低下および心臓リモデリングを抑制するかどうかを検討した。その結果、バイオニック迷走神経刺激による心筋梗塞後の心機能低下および心臓リモデリングの抑制は $\beta_1$ 遮断薬の効果だけでは説明できないことが判明した。したがって、バイオニック迷走神経刺激による治療効果は、交感神経に対する拮抗作用以外の迷走神経刺激固有の作用と考えられた。今後、バイオニック迷走神経刺激による治療効果の機序をさらに明らかにするとともに、慢性心不

全治療への臨床応用をめざして、動物種差による効果の差を含め大動物での有効性及安全性を調べる必要がある。

### 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心不全治療の機序について考察するために、ベータ遮断薬下でのバイオニック迷走神経刺激の作用を検討した。その結果、バイオニック迷走神経刺激による治療効果は、交感神経に対する拮抗作用以外の迷走神経刺激固有の作用と考えられた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### G-1. 論文

1. Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Kamiya A, Jin Y, Kashihara K, Sunagawa K: A Novel Framework of Circulatory Equilibrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004 (in press).
2. Kamiya A, Michikami D, Shiozawa T, Iwase S, Hayano J, Kawada T, Sunagawa K, Mano T: Bed rest attenuates sympathetic and pressor responses to isometric exercise in antigravity leg muscles in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003 (in press).

3. Takauchi Y, Yamazaki T, Akiyama T, Sunagawa K: NG-nitro-L-arginine methyl ester-induced norepinephrine release from cardiac sympathetic nerve endings in anesthetized cats. *Neurosci Lett*, 353: 205-208, 2003.
4. Li M, Zheng C, Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K: Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation*, 109: 120-124, 2004.
5. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Miyamoto T, Sugimachi M, Sunagawa K: Muscle mechanoreflex induces the pressor response by resetting the arterial baroreflex neural arc. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003 (in press).
6. Tatewaki T, Inagaki M, Kawada T, Shishido T, Yanagiya Y, Takaki H, Sato T, Sugimachi M, Sunagawa K: Biphasic response of action potential duration to sudden sympathetic stimulation in anesthetized cats. *Circ J*, 67: 876-880, 2003.
7. Kamiya A, Michikami D, Hayano J, Sunagawa K: Heat stress modifies human baroreflex function independently of heat-induced hypovolemia. *Jpn J Physiol*, 53: 215-222, 2003.
8. Akiyama T, Yamazaki T, Mori H, Sunagawa K: Inhibition of cholinesterase elicits muscarinic receptor-mediated synaptic transmission in the rat adrenal medulla. *Auton Neurosci*, 107: 65-73, 2003.
9. Kamiya A, Michikami D, Iwase S, Hayano J, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K: Alpha-adrenergic vascular responsiveness to sympathetic nerve activity is intact after head-down bed rest in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 286: R151-R157, 2003.
10. Kashihara K, Takahashi Y, Chatani K, Kawada T, Zheng C, Li M, Sugimachi M, Sunagawa K: Intravenous angiotensin II does not affect dynamic baroreflex characteristics of the neural or peripheral arc. *Jpn J Physiol*, 53: 135-143, 2003.
11. Toyofuku M, Takaki H, Sugimachi M, Kawada T, Goto Y, Sunagawa K: Reduced oxygen uptake increase to work rate increment ( $\Delta/\Delta WR$ ) is predictable by response to constant work rate exercise in patients with chronic heart failure. *Eur J Appl Physiol*, 90: 76-82, 2003.
12. Sato T, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K: Dynamics of sympathetic baroreflex control of arterial pressure in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 285: R262-R270, 2003.
13. Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Hidaka I, Tatewaki T, Sunagawa K: Transmural heterogeneity of the action potential configuration in the feline left ventricle. *Circ J*, 67: 449-454, 2003.
14. Kamiya A, Michikami D, Fu Q, Iwase S, Hayano J, Kawada T, Mano T, Sunagawa K: Pathophysiology of orthostatic hypotension after bed rest: paradoxical sympathetic withdrawal. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285: H1158-H1167, 2003.
15. Kashihara K, Kawada T, Yanagiya Y, Uemura K, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K: Bezold-Jarisch reflex attenuates dynamic gain of baroreflex neural arc. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285: H833-H840, 2003.