

16. Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Mori H, Sunagawa K: Effects of moderate hypothermia on norepinephrine release evoked by ouabain, tyramine and cyanide. *J Cardiovasc Pharmacol*, 41 Suppl 1: S111-S114, 2003.
17. Tomita T, Takaki H, Hara Y, Sakamaki F, Satoh T, Takagi S, Yasumura Y, Aihara N, Goto Y, Sunagawa K: Attenuation of hypercapnic carbon dioxide chemosensitivity after postinfarction exercise training: possible contribution to the improvement in exercise hyperventilation. *Heart*, 89: 404-410, 2003.
18. 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.
19. 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: Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 41: 633-642, 2003.
20. 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.
21. Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Mori H, Sunagawa K: Effects of ketamine on exocytotic and non-exocytotic noradrenaline release. *Neurochem Int*, 42: 261-267, 2003.
22. 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.
- G-2.学会発表
1. The baroreflex neural arc approximates a derivative-sigmoidal model. Kawada T, Sunagawa K. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering (2003.8.24-29)
  2. 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)
  3. Oxygen uptake kinetics faithfully reflect the presence and extent of left-ventricular dysfunction in dilated cardiomyopathy patients with preserved functional capacity. Asada K, Takaki H, Ino Y, Sunagawa K. Scientific Sessions of The European Society of Cardiology. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering (2003.8.24-29)
  4. Combined analysis of VE/CO<sub>2</sub> slope and slow periodic oxygen uptake oscillations accurately predicts future cardiac events in patients with

- dilated cardiomyopathy. Takaki H, Ino Y, Goto Y, Sunagawa K. Scientific Sessions of The European Society of Cardiology (2003.8.30-9.4)
5. Changes in oxygen uptake oscillations after 3-month concurrent in patients with heart failure. Yamamoto H, Takaki H, Suzuki S, Nagaya N, Yasumura Y, Aihara N, Goto Y, Sunagawa K. Scientific Sessions of The European Society of Cardiology (2003.8.30-9.4)
  6. 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)
  7. 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)
  8. 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 Cardiology (2003.8.30-9.4)
  9. Impact of bionic approach in managing cardiovascular diseases. Sunagawa K. The 23<sup>rd</sup> International Symposium of UOEH (2003.9.10-12)
  10. An integrative model for the central processing of the arterial baroreflex comprised of dynamic linear and static nonlinear components. Kawada T, Sunagawa K. IEEE EMBS Asian-Pacific Conference on Biomedical Engineering (2003.10.20-22)
  11. Cellular mechanism of T-wave alternans preceding ventricular fibrillation in model of the Brugada syndrome-high resolution optical mapping study. Aiba T, Hidaka I, Shimizu W, Inagaki M, Uemura K, Sunagawa K. American Heart Association Scientific Sessions 2003 (2003.11.9-12)
  12. 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)
  13. Short-term vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival of rats with chronic heart failure. Li M, Zheng C, Kawada T, Sato T, Sunagawa K. American Heart Association Scientific Sessions 2003 (2003.11.9-12)
  14. Chronic vagal stimulation prevents ventricular remodeling in rats after

- myocardial infarction. Li M, Zheng C, Sato T, Sunagawa K. American Heart Association Scientific Sessions 2003 (2003.11.9-12)
15. High-resolution optical mapping reveals cellular mechanism of T-wave alternans preceding ventricular fibrillation in a model of the Brugada syndrome. Aiba T, Aiba T, Hidaka I, Shimizu W, Inagaki M, Uemura K, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  16. 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)
  17. 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)
  18. 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)
  19. 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)
  20. 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, Sutama K, Sugimachi M, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  21. Is left ventricular (LV) dysfunction an essential prerequisite for the genesis of slow  $\text{VO}_2$  oscillations during exercise? Yamamoto H, Takaki H, Ohya H, Noguchi T, Yokoya T, Ozaki M, Nishi I, Inagawa Y, Tsutsumi Y, Goto Y, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  22. Prediction of symptomatic hypotension after maximal exercise using a post-exercise rapid, excessive HR decrease. Ohnishi E, Takaki H, Satomi K, Shimizu W, Sutama K, Kurita T, Kamakura S, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation

- Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
23. 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)
  24. 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)
  25. Splanchnic nerves are essential efferent in the chronic baroreflex control of arterial pressure. Zheng C, Li M, Kawada T, Sato T, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  26. Bezold-Jarisch (BJ) reflex lowers arterial pressure mainly via the downward shift of the baroreflex neural arc. Kashihara 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)
  27. 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)
  28. Slow VO<sub>2</sub> oscillations during exercise is attenuated immediately after PTMC even when peak VO<sub>2</sub> insignificantly increased. Yamamoto H, Takaki H, Ohya H, Noguchi T, Yokoya T, Ozaki M, Nishi I, Inagawa Y, Tsutsumi Y, Goto Y, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  29. 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)
  30. Exercise-induced ST-segment elevation indicates severe ventricular dysfunction and predicts future cardiac events in dilated cardiomyopathy. Takahama H, Takaki H, Ohya H, Noguchi T, Yokoya T, Ozaki M, Nishi I, Inagawa Y, Tsutsumi Y, Goto Y, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  31. Sodium channel block with pilsicainide accentuates the arrhythmogenic substrate in a model

of the Brugada syndrome. Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, Inagaki M, Uemura K, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)

32. Incidence of symptomatic hypotension after strenuous exercise is reduced after exercise training in patients with acute myocardial infarction. Ohnishi E, Takaki H, Tsutsumi Y, Ohya H, Aihara N, Yasumura Y, Goto Y, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
33. 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)
34. Spontaneous breath-by-breath variations (fast but random) in exercise  $VO_2$  are reduced in patients with chronic heart failure. Sasaki H, Takaki H, Noguchi T, Yokoya T, Ozaki M, Nishi I, Inagawa Y, Tsutsumi Y, Ohya H, Goto Y, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)

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

#### 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

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による低電力除細動に関する研究

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：

超小型分散型ペースメーカーによる低電力除細動の可能性を検討するため、心筋の電氣的興奮過程を記述する連立微分方程式を多数連結し、二次元の心筋シートモデルを作成した。この媒質に誘発したリエントリー性興奮波に対し、モデルの1ヶ所を高頻度低電流刺激(Overdrive pacing)することによって興奮伝播の渦を消去する方法を検討した。このモデルでは、ある特定の部位からのオーバードライブペーシング時には、比較的短時間で旋回波を停止させることが可能であった。さらに、異なる2ヶ所から刺激を行うことにより、所要時間を短縮できたケースが観察された。これらの結果から、心表面上に複数配置した超小型の低電流刺激装置を適切なタイミングで稼動することにより、リエントリー性不整脈を効率的に停止させることが可能であると考えられる。

A.研究目的

本プロジェクトではナノテクノロジーによるペースメーカーの超小型化をめざし、その基盤技術の開発を行っている。超小型分散ペーシングシステムの実現のためには基盤技術として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シ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。それとともに、超小型ペーシング素子は心臓に多数配置することが可能であるため、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。致死的不整脈は重症心不全の予後に大きく影響する。

心室細動(ventricular fibrillation、VF)をはじめとするリエントリー性不整脈においては、心筋細胞の興奮が終了せずに継続し、通常の興奮伝播とは無関係な心室の活動を引き起こす。光学的膜電位計測法を用いて心表面の興奮伝播過程を観察した研究によると、心室細動時の電気活動は、電氣的興奮の小さな渦

(spiral wave、SW)が生成・分裂・消滅を繰り返し、時間的にも空間的にも高度に複雑な興奮伝播パターンを生成していることが明らかになっている。

従来の植込み型除細動器は、心臓に大電流を通電して全心筋を一度に発火させ、細胞の発火リズムを強制同期させることによって、興奮伝播の複雑なパターンを一挙に停止させている。小電力で除細動が可能であれば早期の細動停止、心不全患者の生活の質の向上が期待できる。

そこで、昨年度の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シ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。その結果、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。

しかしながら、昨年度の検討では閾値下ペ

ーシングでは心筋全体に広く同一の電場をかける必要があり、本プロジェクトで開発している超小型分散ペースングシステムでこれを行うのは容易ではないと考えられた。そこで、本年度の研究では、超小型分散ペースングシステムにもっと適した低電力除細動法を開発することを目的とした。

すでに心臓のある一点に対して比較的微弱な閾値上の電流刺激を心室細動よりも短い周期で反復入力することによって心室細動を停止させようとする、オーバードライブペースング法が考案されているが、実際の応用にあたっては良好な結果を残せていない。オーバードライブペースング法は超小型分散ペースングシステムに適した方法であるためにその改良を試みた。

旧来のオーバードライブペースング法の欠点は、心筋の状態を考慮せずに電流刺激を行う点にあると考えられる。すなわち、電流刺激を不応期から脱した直後に限局して行うことにより、従来のオーバードライブペースング法よりもさらに効率的かつ確実に心室細動を停止させることができると予想される。

実際の不整脈においては、心臓の解剖学的形状や心筋電気特性の不均一性といった、制御が難しい多様な要因が電氣的興奮の時空パターンを決定しているため、オーバードライブペースング法の効果を定量的に評価することは困難である。そこで本研究では、心筋の数理モデルを用いてコンピュータ上に誘起した渦巻き波を対象とし、改良型オーバードライブペースング法の効果を検証する。さらに、複数の点からペースングを行うことによって、渦巻き波をより短時間で停止させることができるか検証する。

## B. 研究方法

### B-1. 心筋ネットワークの数理モデルの作成

本研究では、Hodgkin-Huxley 方程式を簡略化した FitzHugh-Nagumo(FHN)神経モデルを用いて個々の心筋の電氣的ダイナミクスを記述した。FHN モデルは、ひとつの心筋の膜電位に相当する、興奮性を表す変数  $v$  と、 $v$  に対して抑制的に作用する変数  $w$  の 2 変数からなる連立微分方程式である。 $a$  は心筋の閾値を、 $b$  は興奮性を表すパラメータである。 $\epsilon$  は  $v$  に対する  $w$  の相対的な大きさを表す。

$$\begin{aligned} \epsilon \dot{v} &= -v(v-a)(v-1.0) - w \\ \dot{w} &= -w + v + b \end{aligned} \quad \dots (1)$$

このモデルは、(1) ある閾値を越えると発火する、(2) 不応期を有する、という点において、心筋細胞の基本的な性質を備えている。

この FHN モデルを  $m \times n$  個の二次元配列に整列し、上下左右に隣接する細胞間に興奮伝播があるよう拡張したものが、式(2)である。

$$\begin{aligned} \epsilon \dot{v}_{i,j} &= -v_{i,j}(v_{i,j}-a)(v_{i,j}-1.0) - w_{i,j} \\ &\quad + D \cdot (v_{i-1,j} + v_{i+1,j} + v_{i,j-1} + v_{i,j+1} - 4v_{i,j}) \\ \dot{w}_{i,j} &= -w_{i,j} + v_{i,j} + b \end{aligned} \quad \dots (2)$$

ここで、縦  $i$  番目、横  $j$  番目の細胞の変数を  $v_{i,j}$ 、 $w_{i,j}$ 、隣接する細胞間の結合の強さを  $D$  で表す。以下のシミュレーションでは、 $a = 0.1$ 、 $b = 0.01$ 、 $\epsilon = 0.1$ 、 $a = 0.005$ 、 $D = 1.0$ 、 $m = 100$ 、 $n = 100$  を用い、4 次の Runge-Kutta 法により数値解を求めた。タイムステップは 0.001 とした。

このモデルの下端 10%に閾値上の刺激を与えると、下から上へ進む興奮波が観察される。この波の後面、正確には不応期を脱した細胞をあらゆる境界線が配列の中央に達したとき、配列の右端 10%を興奮させると、右上方の領域に時計回りに回旋し、自発的に停止するこ

とのない渦巻き波が発生した。

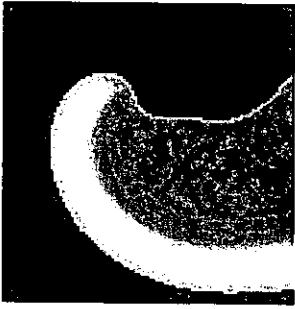


図1 モデル媒質に発生した渦巻き波

### B-2. 改良型オーバードライブペーシング法のアルゴリズム

本研究においては、モデル媒質上のある点に $5 \times 5$ の正方形領域を設定し、この内部の心筋モデルが不応期を脱した瞬間に膜電位を閾値以上に上げて興奮させた。すなわち、この刺激領域はほとんどの場合オーバードライブペーシングによって興奮のリズムが支配される。不応期から次の興奮に要する時間を排除することによって、オーバードライブペーシングによって電氣的興奮が支配される心筋群は時間とともに徐々に増大する。以下では、オーバードライブペーシングの部位を変えて、ひとつの領域に対して行う単一オーバードライブペーシングを検討する(図2)。

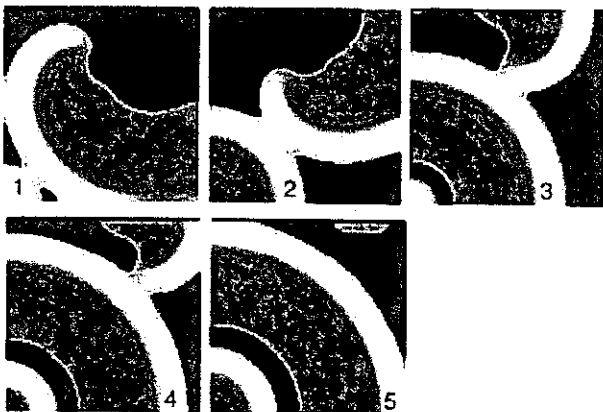


図2 単一オーバードライブペーシングによる渦巻き波の縮小過程  
左下端の領域に電気刺激を行った。  
数字は興奮回数を表す。

2箇所同時オーバードライブペーシング)の場合には、それぞれの刺激領域を自律的に動作させた(図3)。

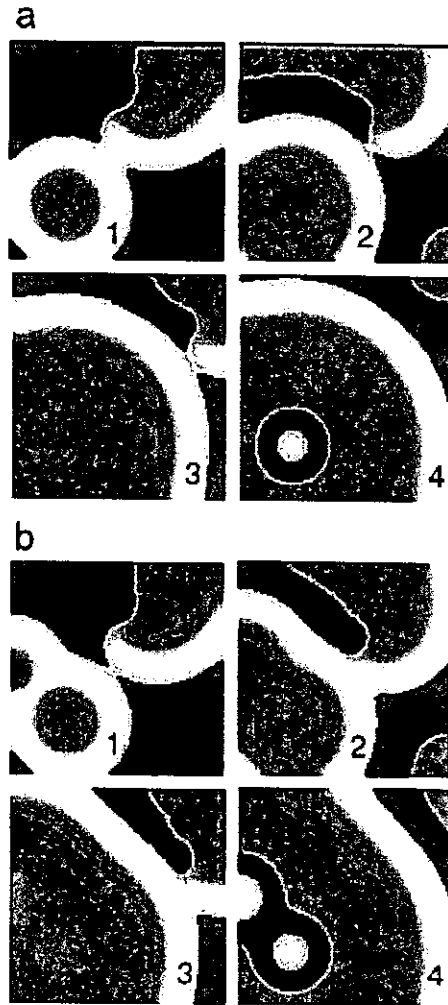


図3 2箇所同時オーバードライブペーシングによる渦巻き波の縮小過程  
左下方の二つの領域に電気刺激を行った。  
数字は興奮回数を表す。

刺激領域として、媒質上に $5 \times 5 = 25$ 個の格子点を設定し、単一オーバードライブペーシングではこのうちの1点(25通りの組み合わせ)を設定し、2箇所同時オーバードライブペーシングでは2点の組み合わせ( $25 \times 24 = 600$ 通り)を選択した。

### C. 研究結果

図4は、単一オーバードライブペーシングによって渦巻き波が停止するのに要する時間



の空間分布である。渦巻き波の中心点が存在する、右上方の領域で単一箇所オーバードライブペーシングを行った試行ほど、所要時間が短くなっている。

図5は、2箇所同時オーバードライブペーシングによる渦巻き波停止所要時間の空間マップである。5×5に配列した画像のうち、例えば左からX、下からYの位置にある画像は、

- ① 1つ目のオーバードライブペーシングを行ったのは、左からX、下からYの位置である。
- ② 2つ目のオーバードライブペーシングマップ内の5×5の位置である。

という条件のもとで計測された所要時間を、図4と同様のマップで表したものである。

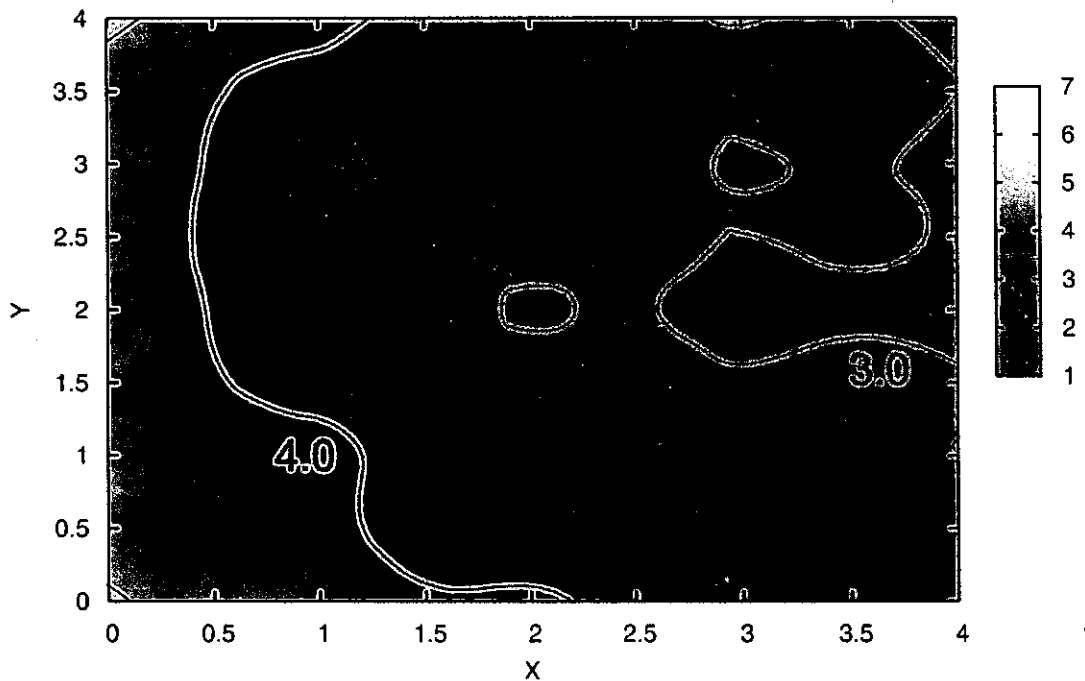


図4 単一オーバードライブペーシングによる渦巻き波停止に要する時間の空間分布

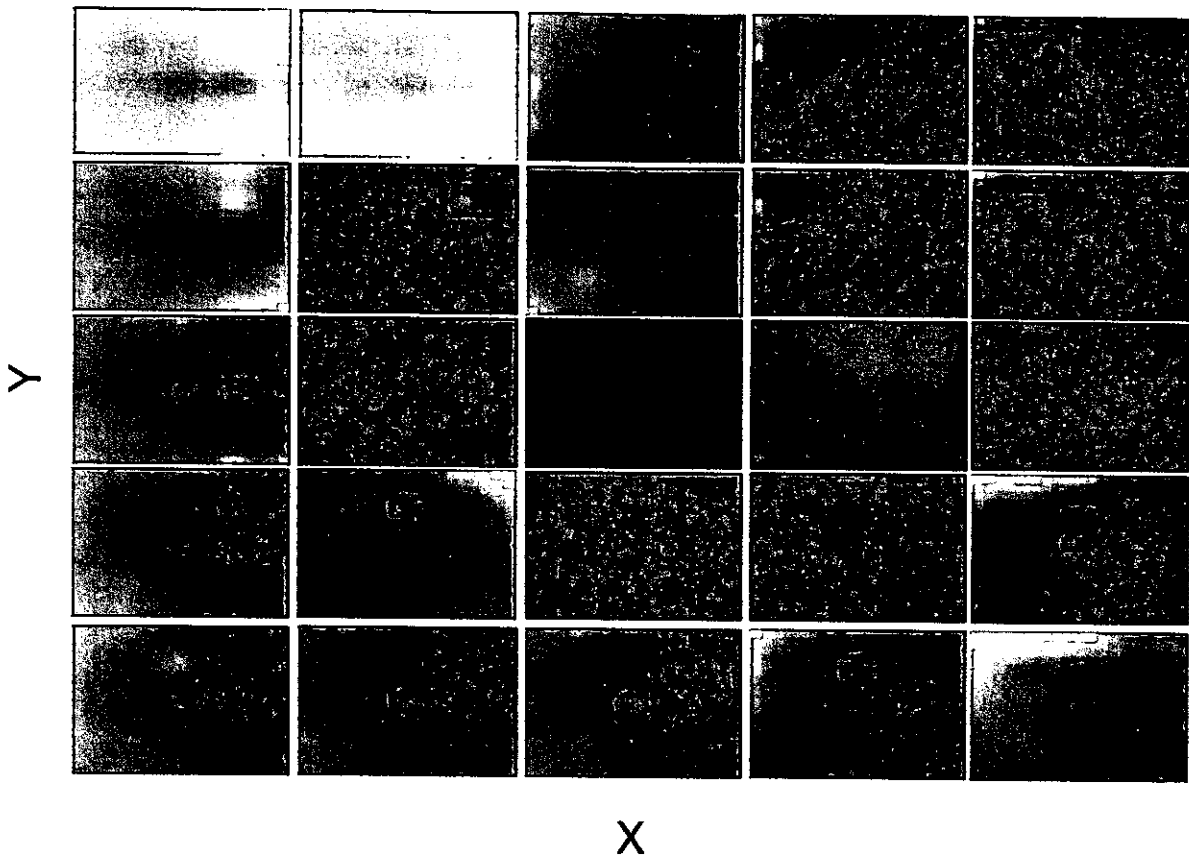


図5 2箇所同時オーバードライブペーシングによる渦巻き波停止所要時間

図6は、渦巻き波停止所要時間の頻度ポリゴンである。2箇所同時オーバードライブペーシング試行は赤線で、2箇所同時オーバードライブペーシング試行は青線で示す。2箇所同時オーバードライブペーシング試行に関しては、すべての組み合わせで観察された所要時間をまとめて集計した。

#### D. 考察

本研究で用いたモデルでは、どの格子点から行った単一オーバードライブペーシングでも、渦巻き波を停止させることができた。なかでも、渦巻き波の渦の中心に近い点から行った単一オーバードライブペーシングは、比較的速く渦巻き波を停止した(図3)。したがって、臨床応用に際しては、電気的興奮の时空パターンをおおまかに推定できる程度の空間解像度を有する複数点から電気活動をモニ

ターし、渦の中心点に近い部位からオーバー

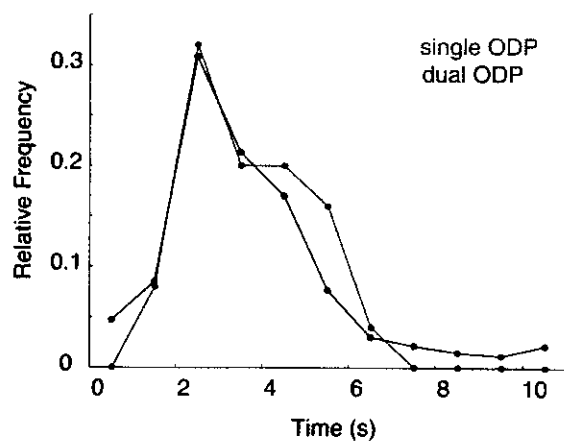


図6 渦巻き波停止に要する時間の相対度数分布  
赤い線は単一試行を、青い線は2箇所同時試行を表す。

ドライブペーシングを行うことにより、効果的に渦巻き波を停止させることができる可能性がある。

媒質上の二点から刺激を行う2箇所同時

オーバードライブペーシングにおいては、支配領域の拡大速度は単一オーバードライブペーシングよりも理論的に速いものの、計測された渦巻き波停止所要時間は、逆に延長されたケースもみられる。例えば、図5の右端の列の画像が示すように、単一オーバードライブペーシングでは比較的短時間に渦巻き波を停止することができた格子点であっても、同時に左上の格子点からもオーバードライブペーシングを行うと、所要時間は非常に長くなっている。所要時間が延長する現象は、左上付近の画像にも観察される。このようなオーバードライブペーシング同士のネガティブな相互作用が見られる一方で、右から2列目の画像のように、二つ目のオーバードライブペーシングがほぼ常に停止時間の短縮をもたらす場合も観察された。

渦巻き波停止所要時間は、単一オーバードライブペーシング試行では $3.7 \pm 1.4$  (s)、2箇所同時オーバードライブペーシング試行では $3.7 \pm 2.2$  (s)で、有意な差は認められなかった。図6の頻度ポリゴンからは、単一オーバードライブペーシングでは観察されなかった、停止までに8秒以上要するケースが少数ではあるが存在することがわかる。その一方で、単一オーバードライブペーシングでは達成し得ない、1秒未満で渦巻き波が停止するケースも認められる。

相互作用が陽性（所要時間を短縮）であるか、陰性に作用するかを決定する要因は、興奮伝播の時空パターンと媒質の形状であると思われるが、今後さらなる検討を進め、陽性効果が非常に強い2箇所同時オーバードライブペーシングを行うための条件を明らかにしていく必要がある。

## E. 結論

不応期に着目した低電流オーバードライブ

ペーシングによって渦巻き波を停止しうることが示された。オーバードライブペーシングを2箇所から行った場合には、渦巻き波停止に要する時間は一意に短縮するのではなく、刺激部位の組み合わせによって決定される。渦巻き波停止時間を最小化する刺激パターンの組み合わせについて、今後さらに研究を進めていく。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### G-1. 論文

1. 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).
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Tomita T, Takaki H, Hara Y, Sakamaki F, Satoh T, Takagi S, Yasumura Y, Aihara N, Goto Y, Sunagawa K: Attenuation of hypercapnic carbon dioxide chemosensitivity after postinfarction exercise training: possible contribution to the improvement in exercise hyperventilation. *Heart*, 89: 404-410, 2003.
  6. 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.
  7. 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: Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 41: 633-642, 2003.
  8. Sakuragi S, Takagi S, Suzuki S, Sakamaki F, Takaki H, Aihara N, Yasumura Y, Goto Y: Patients with large myocardial infarction gain a greater improvement in exercise capacity after exercise training than those with small to medium infarction. *Clin Cardiol*, 26: 280-286, 2003.
  9. Otsuka Y, Takaki H, Okano Y, Satoh T, Aihara N, Matsumoto T, Yasumura Y, Morii I, Goto Y: Exercise training without ventricular remodeling in patients with moderate to severe left ventricular dysfunction early after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 87: 237-244, 2003.
- G-2.学会発表
1. Oxygen uptake kinetics faithfully reflect the presence and extent of left-ventricular dysfunction in dilated cardiomyopathy patients with preserved functional capacity. Asada K, Takaki H, Ino Y, Sunagawa K. Scientific Sessions of The European Society of Cardiology. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering (2003.8.24-29)
  2. Combined analysis of VE/CO<sub>2</sub> slope and slow periodic oxygen uptake oscillations accurately predicts future cardiac events in patients with dilated cardiomyopathy. Takaki H, Ino Y, Goto Y, Sunagawa K. Scientific Sessions of The European Society of Cardiology (2003.8.30-9.4)
  3. Changes in oxygen uptake oscillations after 3-month concurrent in patients with heart failure. Yamamoto H, Takaki H, Suzuki S, Nagaya N, Yasumura Y, Aihara N, Goto Y, 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 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)
5. 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)
6. 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 Cardiology (2003.8.30-9.4)
7. Homogeneous sodium channel dysfunction accentuates repolarization abnormalities in the right ventricular outflow tract in Brugada syndrome. Yokokawa M, Shimizu W, Takaki H, Noda T, Nakagawa E, Otomo K, Sutama K, Kurita T, Kamakura S. American Heart Association Scientific Sessions 2003 (2003.11.9-12)
8. Combined analysis of  $V_E/V_{CO_2}$  slope and slow periodic  $VO_2$  oscillations accurately predicts future cardiac events in patients with dilated cardiomyopathy (DCM). Takaki H, Ino Y. American Heart Association Scientific Sessions 2003 (2003.11.9-12)
9. 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, Kurita T, Sutama K. American Heart Association Scientific Sessions 2003 (2003.11.9-12)
10. High-resolution analysis for exercise-induced negative U-wave in the recovery identifies the presence of anterior ischemia even in patients with false-negative ST responses. Hirose E, Takaki H, Satomi K, Shimizu W, Kurita T, Sutama K. American Heart Association Scientific Sessions 2003 (2003.11.9-12)
11. 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)
12. 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)
13. 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, Sutama K, Sugimachi M, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  14. Is left ventricular (LV) dysfunction an essential prerequisite for the genesis of slow  $\text{VO}_2$  oscillations during exercise? Yamamoto H, Takaki H, Ohya H, Noguchi T, Yokoya T, Ozaki M, Nishi I, Inagawa Y, Tsutsumi Y, Goto Y, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  15. Prediction of symptomatic hypotension after maximal exercise using a post-exercise rapid, excessive HR decrease. Ohnishi E, Takaki H, Satomi K, Shimizu W, Sutama K, Kurita T, Kamakura S, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  16. 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)
  17. Slow  $\text{VO}_2$  oscillations during exercise is attenuated immediately after PTMC even when peak  $\text{VO}_2$  insignificantly increased. Yamamoto H, Takaki H, Ohya H, Noguchi T, Yokoya T, Ozaki M, Nishi I, Inagawa Y, Tsutsumi Y, Goto Y, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  18. Exercise-induced ST-segment elevation indicates severe ventricular dysfunction and predicts future cardiac events in dilated cardiomyopathy. Takahama H, Takaki H, Ohya H, Noguchi T, Yokoya T, Ozaki M, Nishi I, Inagawa Y, Tsutsumi Y, Goto Y, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  19. Incidence of symptomatic hypotension after strenuous exercise is reduced after exercise training in patients with acute myocardial infarction. Ohnishi E, Takaki H, Tsutsumi Y, Ohya H, Aihara N, Yasumura Y, Goto Y, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  20. Spontaneous breath-by-breath variations (fast but random) in exercise  $\text{VO}_2$  are reduced in patients

with chronic heart failure. Sasaki H, Takaki H, Noguchi T, Yokoya T, Ozaki M, Nishi I, Inagawa Y, Tsutsumi Y, Ohya H, Goto Y, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)

### G-3.新聞報道

1. 致死的不整脈の研究について紹介された。2004年2月18日 読売新聞

### 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調節機能代替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が変化しないかどうか検討した。その結果、圧反射中枢の動特性については、平均入力圧が正常血圧範囲から外れると低周波数領域でゲインの低下が見られた。圧反射中枢の静特性は、心肺受容器の刺激によって左方に移動し、筋機械受容器の刺激によって刺激強度に応じて右方に移動した。

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は生体の圧反射中枢の機能を再現することに成功した。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。頸動脈洞内圧を一定値にすると起

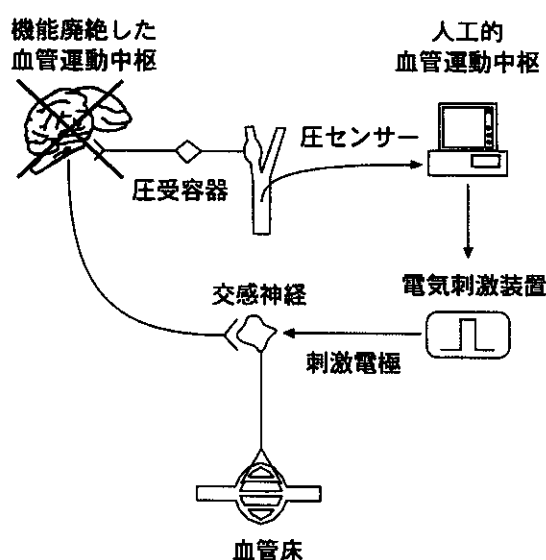


図 A-1 バイオニック圧反射中枢による起立性低血圧治療の原理

立性低血圧の状態を模擬することができ、頸動脈洞内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 10～20 mmHg 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 50 mmHg 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ンック圧反射中枢を動作させると（バイオンック）起立時の血圧低下は再度 10~20 mmHg 程度に回復した。

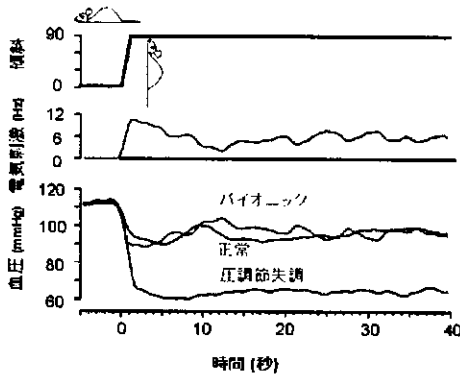


図 A-2 バイオンック圧反射中枢による起立性低血圧の治療

このようなバイオン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、頸動脈洞圧受容器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。

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。静特性に関しても圧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。頸動脈洞を体血管から分離して頸動脈洞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（Neuromechanical arc）の静特性を求め

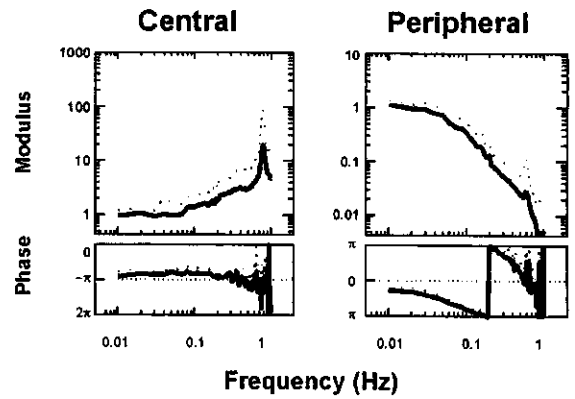


図 A-3 バイオンック治療のために必要な圧反射中枢の動特性

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わす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。

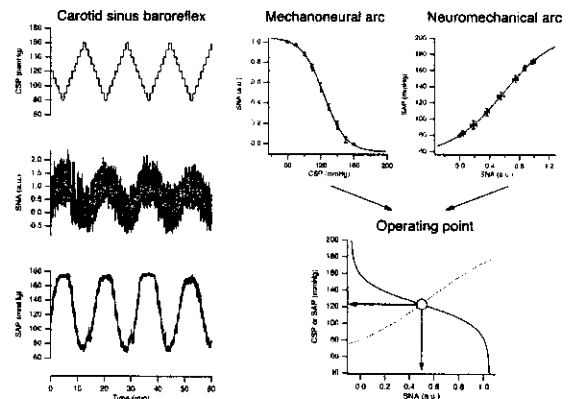


図 A-4 バイオンック治療のために必要な圧反射中枢の静特性

#### A-2.目的

前項で示したように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ン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。バイオンック圧反射システムを広く治療目的に利用するには、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検討する必要がある。本年度は、高血圧や低血圧、心肺受容器刺激、筋機械受容器刺激が動脈圧反射の動特性および静特性に及ぼす影響を定量化した。

## 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平均入力圧の影響に関する基礎研究

これまで動脈圧反射機構の動特性はおもに正常の血圧範囲において同定され、この動特性をもとにバイオニック圧反射中枢が設計されてきた。しかしながら、種々の病態においては血圧が正常範囲に保たれているとは限らない。極端な低血圧や高血圧の状態における生体の圧反射中枢の動特性を同定することは、バイオニック圧反射中枢を各種病態に適用するのに不可欠である。そこで平成 15 年度は動脈圧受容器に加える平均入力圧を変化させて、圧反射の動特性がどのように変化するかを検討した。

ウレタン+ $\alpha$ クロラロース麻酔下のウサギの頸動脈洞を体循環系から外科的に分離し、サーボポンプを用いて圧受容器にかかる圧を自在に設定できるようにした。大動脈減圧神経および迷走神経は切断した。頸動脈洞に加える白色雑音入力平均圧を 70、100、130、160 mmHg に変化させて、心臓交感神経活動および体血圧の動的な応答を記録した。そして、動脈圧反射系を中枢部分と末梢部分に分けてそれぞれの伝達関数を推定した。

#### B-1-2.心拍数調節の動特性に対する内因性カテコールアミンの $\alpha$ アドレナリン作用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ので、バイオニック圧反射系の設計に極

めて重要である。平成 14 年度は外因性に投与した高濃度の血中カテコールアミンが迷走神経による心拍数調節を抑制することを明らかにした。この作用は $\alpha$ アドレナリン受容体を介するものであったことから、平成 15 年度は交感神経終末から放出される内因性のカテコールアミンによっても、迷走神経による心拍数調節が抑制されるかどうかを検討した。

ウレタン+ $\alpha$ クロラロース麻酔下のウサギにおいて、 $\beta$ アドレナリン遮断薬を投与した状態で心臓交感神経を電気刺激することにより、交感神経終末から放出されるカテコールアミンの $\alpha$ アドレナリン受容体を介した作用だけが観察できるようになる。右迷走神経の電気刺激の周波数を不規則に変えながら心拍数を記録し、迷走神経による心拍数調節の動特性をコントロール、 $\beta$ アドレナリン遮断薬投与、 $\beta$ アドレナリン遮断薬投与+心臓交感神経刺激の 3 つの条件下で比較した。心臓交感神経は 5 Hz で定常刺激した。

### 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心肺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、肺などに広く分布している。特に迷走神経を求心路とするベツオールド-ヤーリッシュ反射は急性心筋梗塞などの病態における循環動態に大きな影響を与えると考えられている。動脈圧受容器と異なり心肺受容器を外科的に分離することは困難であることから、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、動脈圧反射の変化を検討した。平成 14 年度は動脈圧反射の動特性に対する心肺受容器反射の影響を定量的に解析したが、平成 15 年度は静特性に対する影響を調べた。

ウレタン+ $\alpha$ クロラロース麻酔下のウサギの頸動脈洞を体循環系から分離し、40~160 mmHg まで階段状の圧負荷を行った。大動脈減圧神経は切断した。ベツオールド-ヤーリッシュ

ユ反射の求心路を残すために迷走神経は温存した。フェニルピグアニドの投与前後で、腎臓交感神経活動および体血圧の応答を記録し、平衡線図法を用いて動脈圧反射の静特性を解析した。

### B-2-2. 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

運動中の血圧調節には動脈圧反射以外の調節系も関与している。平成14年度は筋への機械的入力が動脈圧反射の静特性に及ぼす影響を調べて、動作点の決定機構を明らかにした。しかしながら、筋への機械的入力が単一強度 (5 kg) であったので、機械受容器からの入力が、動脈圧反射に対して単に加算的に作用するのか、それとも動脈圧反射の応答性を変化させるのかは不明であった。そこで、平成15年度は筋への機械的入力の強度を多段階に変化させて、動脈圧反射の静特性がどのように変化するかを調べた。

前項と同様、ウレタン+ $\alpha$ 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、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、交感神経活動および血圧の応答を記録した。アキレス腱に荷重をかけて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。荷重を0、2、4、6 kgに変化させて、圧反射の中枢部分および末梢部分の静特性を推定した。

## 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平均入力圧の影響に関する基礎研究

頸動脈洞への平均入力圧が100および130 mmHgの場合は、これまでの知見と同様に、圧反射中枢は入力周波数が高くなるほど交感神経活動の応答が増大する微分特性を示した。

平均入力圧が70および160 mmHgの場合は、おもに低周波数領域 (0.01~0.1 Hz) での応答性が減弱したのに対して、高周波領域 (0.1~1 Hz) での応答性は比較的保たれていた (図C-1)。つまり、動脈圧反射の動特性は平均入力圧に依存して変化することが判明した。極端な低血圧または高血圧状態における低周波領域のゲインの低下はコヒーレンスの低下を伴っており、線形要素そのものの特性が変化したというよりも、中枢信号処理における非線形応答が増大したために見かけの微分特性が変化したと考えられる。

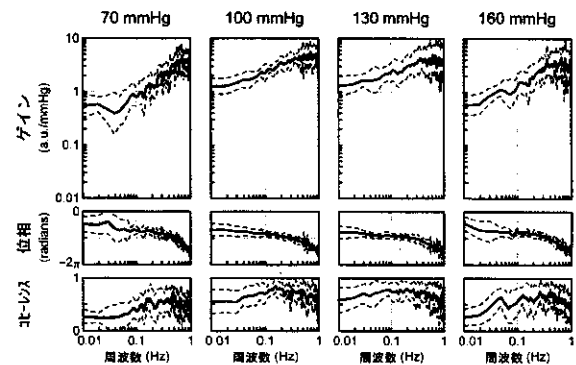


図 C-1 平均入力圧が動脈圧反射中枢の動特性に与える影響

#### C-1-2. 心拍数調節の動特性に対する内因性カテコールアミンの $\alpha$ アドレナリン作用の影響に関する基礎研究

迷走神経刺激から心拍数応答までの動特性は、刺激の変調周波数が高くなるにつれて応答が小さくなる低域濾波特性を示した。 $\beta$ アドレナリン遮断薬の投与によって、迷走神経による動的な心拍数調節は抑制され、ゲイン線図はほぼ平行に下方移動した (図C-2)。この状態で心臓交感神経を電気刺激すれば、交感神経終末から放出されたノルエピネフリンの $\alpha$ アドレナリン作用が観察できる。平成14年度の研究では血中ノルエピネフリンの $\alpha$ アドレナリン作用で迷走神経終末からのアセチルコリン放出が抑制され、迷走神経による心拍数調節のゲインが低下した。本実験でもゲ

インが低下することを予測したが、実際にはβアドレナリン遮断薬投与下に交感神経を電気刺激してもゲイン線図は変化しなかった。

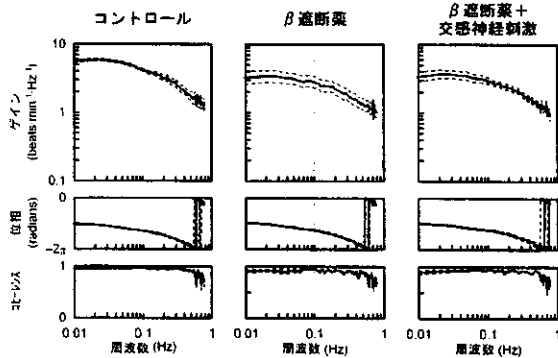


図 C-2 内因性カテコールアミンのαアドレナリン作用が心拍数調節の動特性に与える影響

## 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心肺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）

頸動脈洞内圧－腎臓交感神経活動関係（圧反射中枢）および腎臓交感神経活動－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。フェニルピグアニドの投与によって心肺化学受容器を刺激し、ベツオールド-ヤーリッシュ反射を引き起こすと、動脈圧反射の中枢部分は交感神経活動が下がる方向(左方)に大きく移動した(図 C-3)。

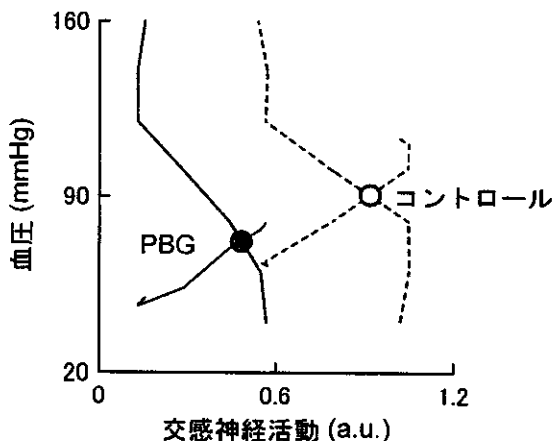


図 C-3 フェニルピグアニド(PBG)が動脈圧反射の静特性に与える影響

動脈圧反射の末梢部分は交感神経活動が低い領域でわずかに上方移動した。このような中枢部分の大きな移動によって、中枢部分と末梢部分の交点で決まる動作点の血圧は  $91.3 \pm 2.4$  から  $71.7 \pm 3.1$  mmHg に低下した。また、動脈圧反射系の調節能力を示す開ループゲインは  $1.31 \pm 0.44$  から  $0.51 \pm 0.14$  に低下した。

### C-2-2. 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

筋機械受容器の刺激を一定に保って頸動脈洞に圧負荷を行ったところ、頸動脈洞内圧の上昇にしがたって交感神経活動は低下した(図 C-4)。筋機械受容器の刺激が強くなるにつれて、交感神経活動の最大値は増加し、動脈圧反射による交感神経活動の調節幅が増大した。

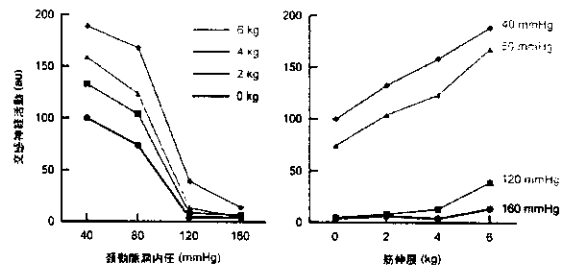


図 C-4 筋機械受容器刺激が動脈圧反射の静特性に与える影響

頸動脈洞への圧入力を一定に保って筋を伸展したところ、荷重に応じて交感神経活動が増加した。ただし、頸動脈洞への圧入力を 160 mmHg に設定した場合は、動脈圧反射による交感神経活動の抑制が強くなり、2 および 4 kg の荷重では交感神経活動の増加は見られなかった。

## 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様な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、