

生体の圧反射中枢の性質を詳細に同定した。これまで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、バイオニック圧反射中枢を種々の病態に適用するには、種々の条件下でこの性質が変化するかを知る必要がある。本年度は、圧反射中枢の動特性および静特性に対する平均入力圧、内因性カテコールアミン、心肺受容器反射、筋機械受容器反射の影響を検討した。

その結果、動脈圧反射の中枢部分の動特性は平均入力圧依存性に変化することが判明した。このような変化は一見複雑に見えるが、微分要素の後にS字曲線状の非線形要素を加えたモデルで説明できた。つまり、比較的簡単な仕組みで動脈圧反射中枢部分の複雑な振る舞いを再現することが可能であり、バイオニック圧反射中枢においても同様の機構を組み込むことが可能であると推察される。

また、心不全などで全身の交感神経活動が増加している際に、神経由来のカテコールアミンが上昇すると考えられる。この内因性カテコールアミンについては、迷走神経による動的な心拍数調節に対して α アドレナリン受容体を介した抑制が起こらないことが判明した。つまり、血液由来と神経由来のカテコールアミンでは迷走神経との相互作用が異なる。種々の疾患で残存している生体の自律神経機能と協調的に作動するようなバイオニック圧反射中枢の設計においては、交感神経活動のレベルを単に血中カテコールアミン濃度だけでなく、神経活動そのもので評価する必要があると思われる。

フェニルピグアニドの投与による心肺化学受容器の刺激は動脈圧反射の中枢部分の静特性を交感神経活動が低くなる方向に大きく移動させた。急性心筋梗塞などで生じる心肺化学受容器の刺激には症例ごとに大きな差があるが、少なくとも心肺化学受容器が強力に刺激された状況では、動脈圧反射の動作点が大きく偏位してしまい、生体の持つ動脈圧調節機構がまったく機能しなくなることが予測さ

れる。このような病態の治療には、バイオニック圧反射中枢の原理を利用した自律神経活動の積極的制御が必要になる。

最後に、筋機械受容器の刺激は動脈圧反射の中枢部分の静特性を交感神経活動が高くなる方向に移動させることが判明した。このとき、圧入力に対する交感神経活動の応答幅も大きくなることから、単に筋機械受容器反射と動脈圧反射の加算現象では交感神経活動の変化を説明できず、交感神経活動の閾値の存在を仮定することで説明が可能になった。このような仕組みをバイオニック圧反射中枢に組み込むことによって、運動の際の血圧調節を再現できるようになると考えられる。ただし、本研究で行った筋機械受容器の刺激がどの程度の運動に相当するのか、運動の種類によって筋機械受容器の刺激がどのように異なるのか、筋代謝受容器からの刺激が動脈圧反射にどのような影響を与えるのかについて検討を進める必要がある。

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、平均入力圧の変化によって動脈圧反射の中枢部分の動特性が変化し、心肺化学受容器の刺激や筋機械受容器への入力で動脈圧反射の中枢部分の静特性が大きく変化した。このような変化は一見複雑であるが、比較的簡単なモデルで特徴的な性質を再現できることから、現在の動作原理の拡張によって種々の状況に対応できるバイオニック圧反射システムの設計が可能になると期待される。

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. 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.
4. 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).
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
 13. 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.
 14. 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. 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. 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)
 5. 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)
 6. Vagal stimulation improved acute-phase survival after myocardial infarction in conscious rats. Li M, Zheng C, Kawada T, Sato T. 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. Single point Swan-Ganz cardiac output (CO), right (P_{RA}) and left (P_{LA}) 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)
12. Sympatho-vagal interaction via the α -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)
13. 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)
14. 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)
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. 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

バイオニック動脈圧反射装置の臨床開発に関する研究

分担研究者 佐藤 隆幸（高知大学医学部循環制御学 教授）

研究要旨：

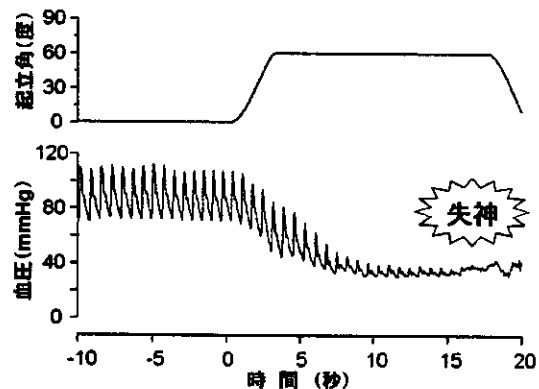
動脈圧反射の機能再建デバイスとして臨床応用可能なバイオニック装置を開発するために、ヒトの血管運動性交感神経を刺激する方法として、硬膜外カテーテル電極を用いた方法を開発した。圧反射失調の臨床的モデルとなる全身麻酔中の患者を対象に、硬膜外腔からの電気刺激に対する動脈圧応答を伝達関数として同定した。この伝達関数を利用して、ヒトの血圧を自動制御するためのシステムの設計に成功した。比例・積分補償型のネガティブフィードバック制御により十分ヒトの血圧を制御可能であることがわかった。

A.研究目的

A-1.背景

老年医学の進歩とともに、加齢にともなう動脈圧反射障害が起立性低血圧を引き起こし、多くの寝たきり老人の一義的な原因であることが報告されるようになってきた。また、中高年を好発年齢とする進行性の神経変性疾患、例えば、シャイ・ドレーガー症候群・多系統萎縮症、あるいは、外傷による高位脊髄損傷などでは、生命維持に極めて重要な血管運動中枢が侵されたり、交感神経遠心路障害により、圧反射機能が廃絶するため、重度の起立性低血圧や起立性失神をおこすようになる（図A-1）。そして最後には、寝たきり状態となり（全面介助率 45%、厚生労働省の平成9年度療養生活実態調査による）、生活の質が著しく障害される。さらに、嚥下性肺炎や尿路

感染症を繰り返し（入院率 60%）、死にいたることが多い。残念なことに、現在のところ治療の手だては全くない。



図A-1.動脈圧反射失調による起立性低血圧

A-2.本研究課題を立案するに至った経緯

起立性低血圧に対する治療法としてこれまで薬物療法と心臓ペースメーカーによる頻拍ペーシングが試されてきたがいずれも無効であった。血管収縮剤やミネラルコルチコイド

による薬物療法の場合、仮に、起立時の低血圧を防止することに成功しても、臥位時の重症高血圧をまねき、脳出血を引き起こすことさえあった。また頻拍ペースリングは、動脈圧調節の前負荷(中心静脈圧)依存性を増強し、むしろ起立性低血圧を悪化させた。このようなことから、ヒトの体位変換時の血圧調節に絶対的に重要な圧反射機能を再建することこそが治療の唯一の方法であると認識されるようになった。

そこで、分担研究者らは、制御工学、システム工学の手法を動脈圧反射機能の同定、内部構造の推定に応用し、模倣すべき生体本来の圧反射機能を再建するバイオニック動脈圧反射装置の開発を手がけ、動物実験によりその有効性を実証してきた。そこで、本研究では、これまでの実績や開発した技術を基盤として、ヒトに応用可能なバイオニック動脈圧反射装置の開発を手がけた。

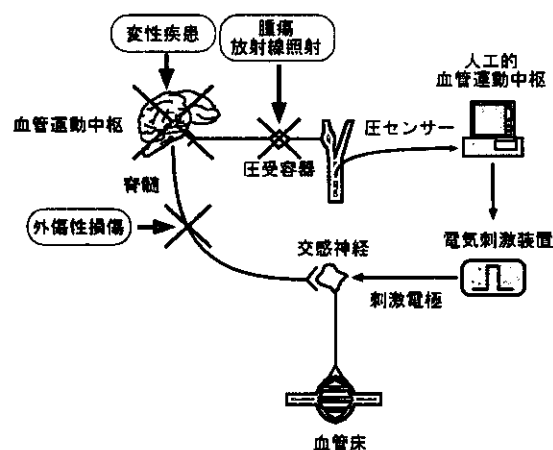
平成15年度は、バイオニック装置が模倣すべきヒトの正常な動脈圧反射の機能ダイナミクスを同定する方法と、ヒトの血管運動性交感神経を電気刺激する方法を開発した。

A-3.開発の原理

動脈圧反射は、さまざまな外乱による脳の灌流圧変化を抑制する機構としてはたらく極めて重要なフィードバック制御システムである。時々刻々と変化する動脈圧は、頸動脈洞や大動脈弓の圧受容器で検知され、圧受容器神経活動として血管運動中枢にフィードバックされる。血管運動中枢はこの圧受容器神経活動に応じて、交感神経活動を変化させる。その結果、血管の収縮・弛緩が生じ、外乱の

影響が抑制されることになる。したがって、動脈圧反射は、重力環境下での臥位から立位への体位変換時の血圧低下すなわち起立性低血圧を防止する血圧制御機構として必須である。動脈圧反射失調では、これら一連の反射性血圧調節が作動しないため、起立性低血圧が必発となる。したがって、このような患者を救うためには、機能廃絶した血管運動中枢の機能代行装置として人工的血管運動中枢を有した血圧制御装置が必要となる。

本研究で開発するバイオニック動脈圧反射装置の動作原理は、図A-2のように、「血圧を常時監視しながら、実時間演算で交感神経の電気刺激頻度を決定する」というものである。すなわち、本装置は、圧センサー→人工的血管運動中枢→電気刺激装置→血管床からなるフィードバック血圧制御装置である。



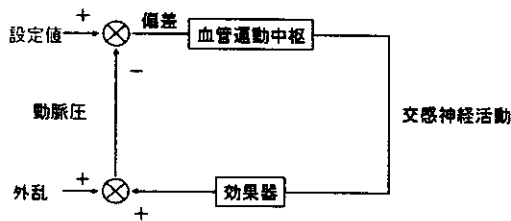
図A-2.バイオニック装置の概要

A-4.これまでの動物実験における実績

A-4-1.動脈圧反射における動作点決定機構の解明(ラット)

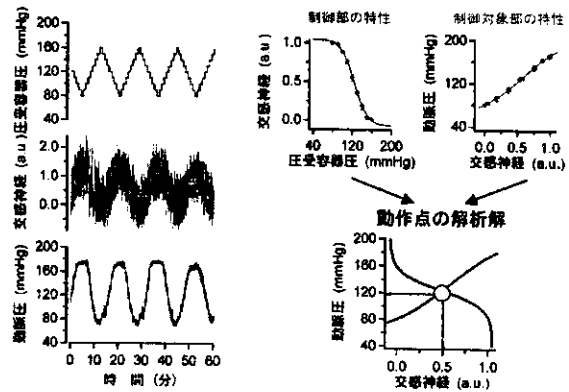
バイオニック圧反射装置で動脈圧を制御する場合に、制御の目標になる動脈圧を設定する必要がある。しかしながら、従来の圧反射の生理学には合理的に設定値および解析的

に動作点を定める枠組みが無かった。そこで本研究代表者は圧受容器反射を介した交感神経による動脈圧調節をシステム工学的に解析する枠組みを提案しその有用性を実験的に確認した。圧反射は受容器圧を神経活動に変換する動脈圧→交感神経関係からなるフィードバック制御部（血管運動中枢）と交感神経→動脈圧関係からなる制御対象部（効果器）に分けられる（図A-3）。



図A-3.動脈圧反射のブロック線図

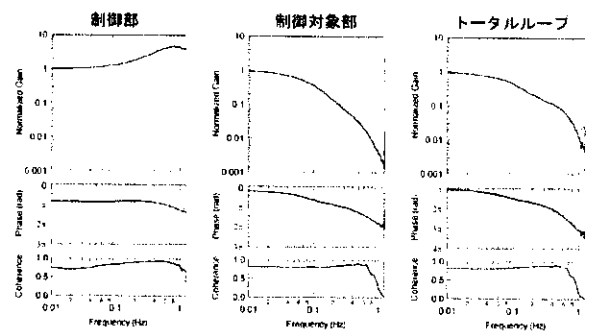
原理的にはこの二つの特性曲線の平衡点が動作点、また、制御部の特性曲線において、交感神経活動がゼロとなる動脈圧が設定値になることが期待される。この枠組みの合理性を検証するために、ラットの頸動脈洞にサーボポンプで圧を加え頸動脈洞圧、交感神経活動、体循環動脈圧を測定した。頸動脈洞圧→交感神経活動関係および交感神経活動→動脈圧関係から求められた二つの特性曲線を一つの平衡線図として解析し、その平衡点から圧反射閉ループ状態での動作点を推定した（図A-4）。多数例による検討から、本法による動作点の推定値と実測値がよく一致することが証明された。これらの研究成果により、生理的な圧反射の特性からバイオニック圧反射装置の設定値を合理的に推定する枠組みが形成された。



図A-4.動脈圧反射の平衡線図解析

A-4-2.動脈圧反射にみられる動特性の同定（ラット）

動脈圧反射が動的システムであることは、古くから認識はされていたが、そのダイナミクスの定量的な解析は殆どなされていなかった。本研究代表者は、ラットの圧受容器領域にホワイトノイズ様の圧変化入力を加え、圧受容器圧から交感神経（制御部）、交感神経から体循環動脈圧（制御対象部）、圧受容器圧から体循環動脈圧（圧反射ループ）までの動特性を伝達関数で記述する方法を開発した。これにより、動脈圧反射の動特性を定量的に記述することに成功した（図A-5）。



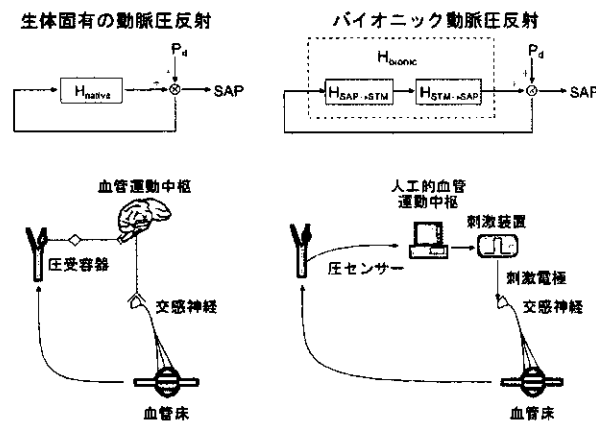
図A-5.動脈圧反射のダイナミクス

その結果、圧反射の制御部には制御対象部の効果器での応答の遅れを至適に代償する加速機構が組み込まれていることが明らかになった。制御部のダイナミクスは血管運動中枢の圧情報の処理論理を反映していること、

またその特徴が比較的単純であることから人工的に同様な性質をマイクロコンピュータで再現できることを確信するに至った。

A-4-3. バイオニック動脈圧反射装置の開発戦略の確立と動物実験による検証 (ラット)

バイオニック動脈圧反射装置の臨床応用にあたっては、(1)本装置のソフトウェアともいべき動作原理の開発、および、(2)本装置のハードウェア(圧センサー、電気刺激装置、交感神経刺激電極)の開発が必要になる(図A-6)。そこで、まず、動作原理推定の枠組みを動物(ラット)実験により開発し、その妥当性を圧反射失調モデルを用いて検証した。



図A-6. 生体固有の動脈圧反射とバイオニック動脈圧反射 (Pd, 外乱)

① native な圧反射の開ループ伝達関数 (H_{native}) の推定

native な動脈圧反射の開ループ伝達関数を求めるため、動脈圧反射を開ループにし、動脈圧受容器に任意の圧刺激が行えるよう、ラット頸動脈洞を体循環から isolation した。また体循環動脈圧測定用の圧センサーを大動脈弓に留置した。頸動脈洞は圧制御のためのサーボポンプシステムに接続した。サーボポンプシステムにホワイトノイズ様のコマンド

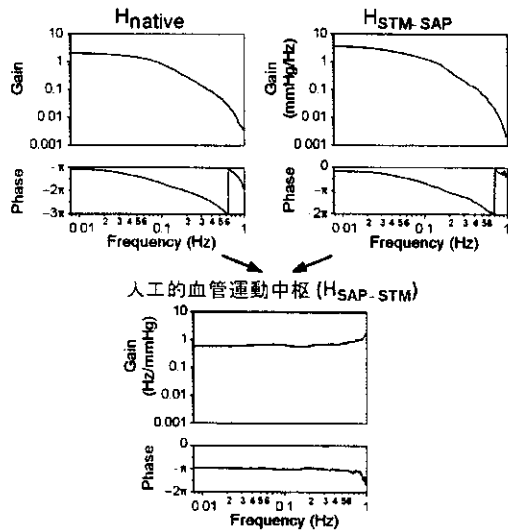
を入力し、頸動脈洞圧を入力、体循環動脈圧を出力とした伝達関数を求めた。

② 交感神経の電気刺激頻度変化から動脈圧変化までの開ループ伝達関数 ($H_{STM-SAP}$) の推定

動脈圧反射における血管床として腹部血管床がもっとも重要であることから、バイオニック圧反射装置の血管運動神経として胸髄下部を選び、これが刺激されるよう硬膜外カテーテル電極を埋込み、コンピュータ制御の電気刺激装置とつないだ。ホワイトノイズ様の刺激頻度変化にもとづいた電気刺激を与え、電気刺激を入力、動脈圧を出力とした伝達関数を求めた。

③ 人工的血管運動中枢の開ループ伝達関数 ($H_{SAP-STM}$) の決定およびバイオニック動脈圧反射装置への移植

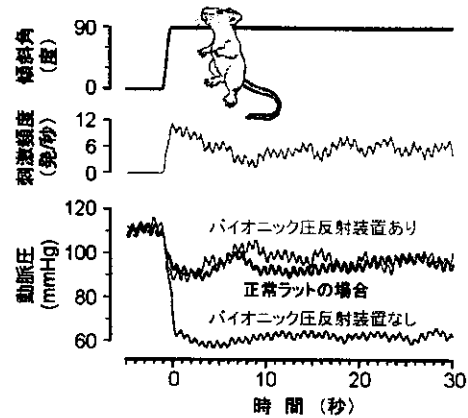
native な動脈圧反射の開ループ伝達関数 (H_{native}) と交感神経の電気刺激頻度変化から動脈圧変化までの開ループ伝達関数 ($H_{STM-SAP}$) の比、 $H_{native}/H_{STM-SAP}$ から人工的血管運動中枢の開ループ伝達関数 ($H_{SAP-STM}$) を決定し、その逆フーリエ変換によりインパルス応答関数を求めた。このインパルス応答関数を用いて、動脈圧変化に対して血圧を安定化させるための交感神経の刺激頻度を実時間で計算するプログラム(人工的血管運動中枢、図A-7)を開発した。



図A-7. 人工的血管運動中枢の動作原理を示す伝達関数

④シャイ・ドレーガー症候群モデル動物を用いたバイオニック圧反射装置の有効性の評価

動脈圧をアナログ・デジタル変換器を介して人工的血管運動中枢に入力し、バイオニック動脈圧反射装置を閉ループ実時間動作の状態にした。シャイ・ドレーガー症候群様の動脈圧反射失調を呈するラットでは、head-up tiltにより、数秒以内に動脈圧が60mmHgまで低下したが、本装置を埋め込んだラットでは、head-up tiltによる動脈圧低下を検知した人工的血管運動中枢から、自動的に電気刺激の頻度が増加し、動脈圧の低下が防止された。さらに、その機能的ダイナミクスは、生体固有の動脈圧反射と酷似していた(図A-8)。以上の結果から、研究分担者らが提案している開発戦略は妥当であると結論づけられた(Circulation 106: 730, 2002, Circulation 100: 299, 1999)。



図A-8.動脈圧反射失調ラットを用いた有効性の検証

B.研究方法

B-1.ヒト動脈圧反射の機能ダイナミクスを同定する方法の開発

機能再建にあたっては、まず、正常機能を定量し、ついで、それを手本として機能を模倣する装置を開発しなければならない。研究対象となる動脈圧反射の機能は、起立などの外乱による動脈圧変動を速やかに抑制し、安定化させることである。それゆえ、圧反射の機能評価には動特性すなわちダイナミクスの定量的評価がきわめて重要である。

B-1-1.対象

動脈圧反射機能が廃絶した患者と健康成人を対象とした。

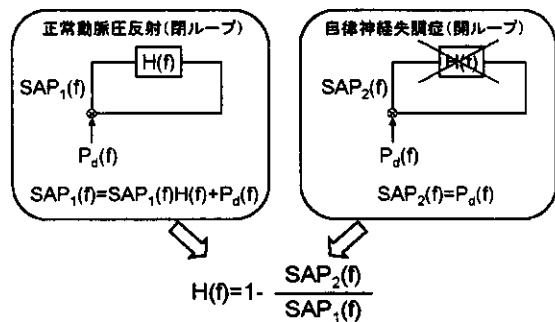
B-1-2.理論的背景

健康者の圧反射系が正常に機能している場合は、圧反射が閉ループであるため、動脈圧変動 $SAP_1(f)$ は、外乱を $P_d(f)$ とすると(図B-1),

$$SAP_1(f) = SAP_1(f) \cdot H_{native}(f) + P_d(f)$$

$$SAP_1(f) = P_d(f) / \{1 - H_{native}(f)\}$$

となる。



図B-1.ヒト動脈圧反射の機能ダイナミクスの同定法

ここで、 $H_{\text{native}}(f)$ は圧反射の開ループ伝達関数である。 $P_d(f)$ は直接的には観測不能であるが、自律神経失調症の場合、圧反射が実質的には開ループ状態であると考えられるので、動脈圧変動 $SAP_2(f)$ を観察すれば、外乱 $P_d(f)$ が推定可能である。

したがって、

$$H_{\text{native}}(f) = 1 - SAP_2(f)/SAP_1(f)$$

となる。

B-1-3. プロトコール

起立角度が任意に制御できる電動傾斜ベッドに対象者を臥位で固定した。ついで、非観血的に動脈圧を測定するために、トノメータセンサーを経皮的に橈骨動脈に装着し、固定した。鎖骨レベルを動脈圧測定の基準点にした。

最大傾斜角を30度として、15分間の白色雑音様の不規則な傾斜角変動負荷を加えながら、傾斜角と動脈圧をコンピュータに保存した。傾斜角変動の最短間隔は8秒に設定した。

B-1-4. 解析方法

高速フーリエ変換法を用いて、角度から動脈圧変動への伝達関数を患者および健常群で算出した。ついで、両群の平均的な伝達関数

を用いて動脈圧反射の開ループ伝達関数 $H_{\text{native}}(f)$ を推定した。 $H_{\text{native}}(f)$ は、動脈圧反射の機能ダイナミクスを定量的に示すものである。

B-2. ヒトの交感神経刺激法の開発

バイオニック装置を臨床応用して、動脈圧反射機能を再建するためには、交感神経の刺激方法を開発しなければならない。

これまでの動物実験から、胸腰髄レベルに留置した硬膜外カテーテル電極により、腹部血管床を支配する大内臓神経の刺激が効率よく動脈圧を制御できることが判明している。これらの知見を参考に、ヒト交感神経刺激法を開発した。

B-2-1. 研究体制

ヒトを対象にして、硬膜外カテーテル電極を用いた交感神経刺激法を開発するために、硬膜外カテーテル電極による脊髄刺激を日常診療で行っている高知大学医学部附属病院との協力体制を構築した(図B-2)。

高知大学医学部附属病院では、変形性頸椎症・頸椎椎間板ヘルニア・後縦靭帯骨化症などの手術時に術中脊髄機能モニタリングとして、脊髄誘発電位記録を行っている。同病院では、年間50例以上の症例があり、これまでに700例以上の検査実績があるが、検査中に脊髄傷害などの重篤な合併症を引き起こしたことはなく、臨床経験はきわめて豊富である。

これらの症例を対象に、脊髄機能モニタリング時の脊髄電気刺激に対する動脈圧の応答を記録した。



図B-2.研究体制

研究協力者

高知大学医学部附属病院	教授	谷 俊一
同	助手	山崎文靖
同	助手	牛田享宏
同	助手	横山武志
高知大学医学部循環制御学	助教授	柿沼由彦
同	助手	安藤元紀
同	助手	斉田光彦

B-2-2.倫理面への配慮

本研究で用いられるすべての薬物および対象となる健常ボランティアや患者に適用されるすべての医療機器はすでに薬事法上承認されているものであり、通常の診療行為以上の危険性はない。また、バイオニック動脈圧反射装置の臨床開発に関する臨床研究の実施計画は、平成14年10月23日に高知大学医学部倫理委員会に承認されている。

B-2-3.対象

高知大学医学部倫理委員会に承認された

手続きにしたがって、インフォームドコンセントが得られた術中脊髄誘発電位検査を行う患者を対象とした。

B-2-4.プロトコール

吸入ガス（セボフルレン）による全身麻酔の導入後、経皮的に硬膜外カテーテル電極（ユニークメディカル製，医療用具承認番号04B0127）を挿入し，カテーテル電極のリード線を誘発電位検査装置（日本光電製，医療用具承認番号20900BZZ00595000）に接続した。カテーテル電極部を確認するために，1 Hzの微弱な電気刺激を行い，傍脊柱筋の局所的な収縮部位を観察しながらカテーテル先端を頭側にすすめ，第9ないし第12胸椎レベルに電極を留置した。電極位置をエックス線検査により確認した後にカテーテルを固定した（図B-3）。



図B-3.カテーテル先端部位を示すX線写真

ついで，誘発電位検査装置からの刺激パルスのパラメータをパルス幅0.1ミリ秒，刺激頻度20Hzに設定した。刺激強度は，この刺激パルスにより平均動脈圧がおおむね10mmHgだけ上昇する電流値に調整した。誘

発電位検査装置からの刺激パルスが外部トリガー入力で駆動されるように設定した。また、観血的に動脈圧を記録するために、橈骨動脈にテフロン留置針を挿入し固定した。

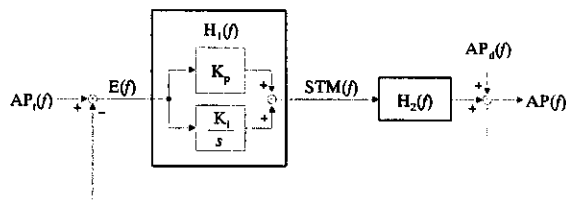
コンピュータから誘発電位検査装置に、白色雑音様の不規則なトリガー信号を入力しながら、動脈圧の変動を15分間記録した。刺激パルスの頻度は、0か20Hzかのいずれかになるように8秒間隔毎に不規則に切り替えた。

B-3. 血圧制御サーボコントローラ的设计

制御工学の分野で用いられるサーボ制御の理論を応用して、制御中枢の設計を試みた。

B-3-1. 理論的背景

血圧制御サーボシステムのブロック線図を図B-4に示す。



B-4. 血圧サーボシステム

サーボコントローラの動作原理としては、いわゆる、比例・積分補償型のネガティブフィードバックを採用した。

被制御変数 $AP(f)$ の標的血压 $AP_t(f)$ からの偏差あるいは制御誤差 $E(f)$ は、

$$E(f) = AP_t(f) - AP(f)$$

とあらわされる。 $E(f)$ から脊髄交感神経刺激 $STM(f)$ までの伝達関数 $H_1(f)$ は、比例補償係数 K_p と積分補償係数 K_i およびラプラス演算子 $s = 2\pi f j$ を用いると次のようにあらわされる。

$$H_1(f) = K_p + \frac{K_i}{s}$$

また、脊髄交感神経刺激に対する血压の応

答特性を示す伝達関数を $H_2(f)$ とすると、被制御変数は次のようにあらわされる。

$$AP(f) = \frac{H_1(f)H_2(f)}{1+H_1(f)H_2(f)} AP_t(f) + \frac{1}{1+H_1(f)H_2(f)} AP_d(f)$$

ここで、 $AP_d(f)$ は、血压サーボシステムに加わる外乱である。上の式からあきらかなように、外乱の影響は、 $1/(1+H_1(f)H_2(f))$ に抑制されることがわかる。

B-3-2. シミュレーション方法

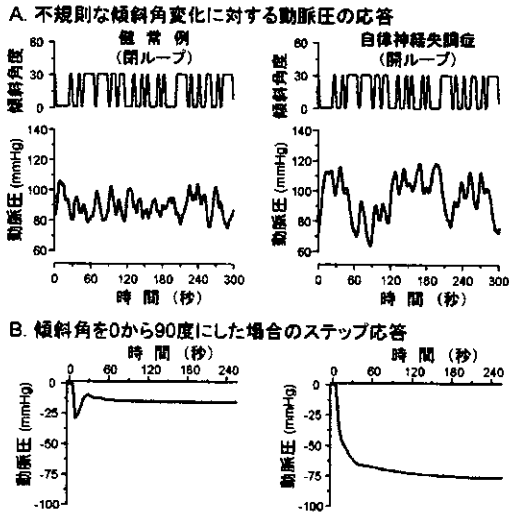
B-2 で求められた脊髄交感神経刺激に対する血压の応答特性から $H_2(f)$ を推定し、比例補償係数 K_p と積分補償係数 K_i をさまざまな値に変えながら、ステップ状の -20 mmHg の血压外乱がどのように圧縮されるかを観察し、迅速かつ安定的にサーボシステムが動作する条件を推定した。

C. 研究結果

C-1. ヒト動脈圧反射の機能ダイナミクスを同定する方法の開発

図C-1-Aに示されているように、健常成人では、動脈圧の変動は小さく、一方、自律神経失調症患者では大きかった。

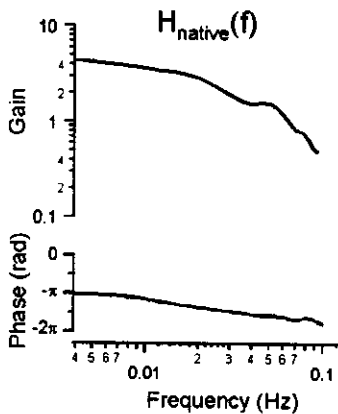
また、自律神経失調症患者におけるステップ応答から、起立という外乱が、動脈圧をいかに速く、どれだけ大きく低下させるのかが明らかとなった(図C-1-B右)。すなわち、動脈圧反射機能が廃絶した場合、起立により、30秒以内に動脈圧が 70 mmHg も低下することになる。



図C-1.不規則な傾斜角変動負荷試験

一方、健常者のステップ応答から、この外乱がいかにか速やかに効果的に抑制されるのかを定量的に表している(図C-1-B左)。すなわち、動脈圧低下の最大値は、約30mmHgで、その後速やかに動脈圧は回復し、定常状態での動脈圧の低下は約20mmHgに抑制されている。

健常者7名と動脈圧反射失調患者5名(シャイ・ドレーガー症候群3名、純粋型自律神経失調症2名)から得られた動脈圧変動のデータから、図B-1の枠組みにしたがって、ヒト動脈圧反射の開ループ伝達関数 $H_{\text{native}}(f)$ が図C-2のごとく推定された。

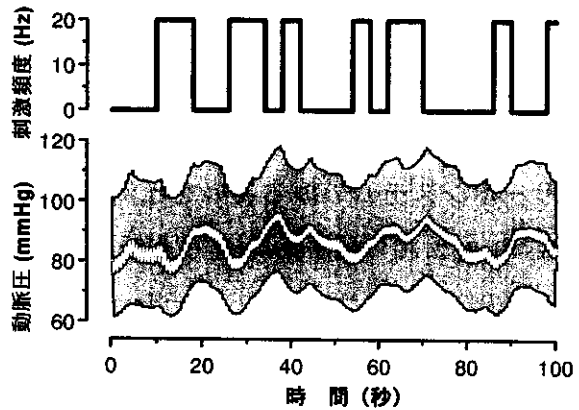


図C-2.ヒト動脈圧反射の開ループ伝達関数
開ループ伝達関数の定常ゲインは約4で

あった。入力周波数の増大とともにゲインが減少し、位相が徐々に遅れることが判明した。遮断周波数は0.02Hz付近であった。

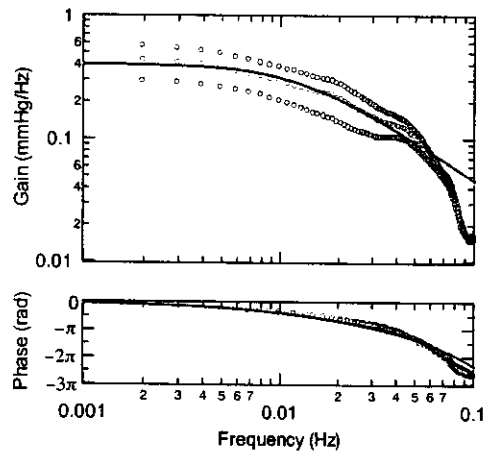
C-2.ヒトの交感神経刺激法の開発

下部胸髄の不規則刺激に対する動脈圧応答の記録を20例の患者から得ることができた。図C-3に示すように、刺激に反応して、動脈圧は上昇した。



図C-3.脊髄交感神経の不規則な刺激に対する動脈圧応答

上記のようなデータから刺激頻度の変化を入力、動脈圧の変動を出力とした伝達関数を求めたところ、図C-4のような結果が得られた。



図C-4.ランダムな脊髄交感神経刺激に対する動脈圧の応答特性(○印でプロットしたデータは平均±標準偏差である。赤実線は曲線近似の結果を示している。)

平均的な伝達関数 $H_2(f)$ を下記の二次の低域通過フィルターへの曲線近似法を用いて解

析した。

$$H_2(f) = \frac{a}{1 + 2\zeta \left(\frac{f}{f_N} j \right) + \left(\frac{f}{f_N} j \right)^2} \exp(-2\pi f j L)$$

なお、 a は定常ゲイン、 ζ は減衰係数、 f_N は固有周波数、 L はラグ時間である。その結果、それぞれ、0.4, 2.6, 0.06 Hz, 9 秒という結果が得られた。

C-3. 血圧制御サーボコントローラ的设计

C-2 で得られた近似 $H_2(f)$ を用いて、ステップ状の血圧低下 (-20 mmHg) に対する血圧サーボシステムの振る舞いを比例補償係数 $K_p=0, 1, 2$, 積分補償係数 $K_i=0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.2$ の組み合わせでシミュレーションした。 K_p と K_i の両者が 0 の場合には、外乱の影響は全く圧縮されない (図 C-5-1, 2, 3 の黒色実線)。

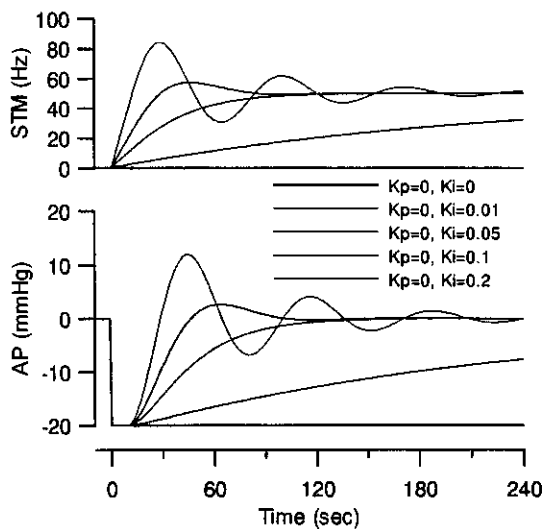


図 C-5-1. $K_p=0$ の場合

$K_p=0$ の場合、全体的に、システムの応答が緩徐である。 K_i の増加にしたがい、立上がり時間 (rise time, T_r) および整定時間 (settling time, T_s) の短縮がみられるが、 K_i が 0.05 を越えると不足減衰応答

(underdamped response) がみられるようになり、システムが不安定になってくる。

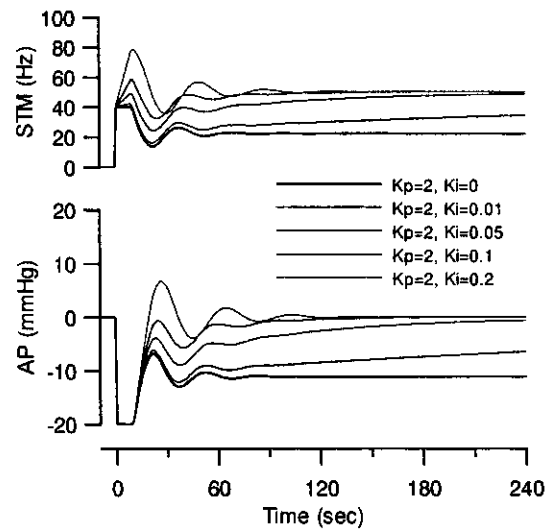


図 C-5-2. $K_p=2$ の場合

$K_p=2$ の場合、 T_r は短く応答は迅速であるが、 K_i の値に関わらず、システムは不安定である。

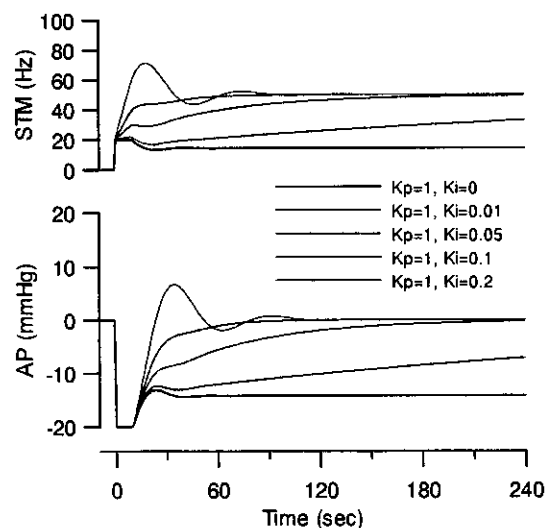


図 C-5-3. $K_p=1$ の場合

$K_p=1$ の場合、システムの応答は、 $K_p=0$ に比べ迅速で、 K_i が 0.1 になるまでほとんど振動はみられない。 $K_i=0.1$ の時、 T_r は約 50 秒で、 T_s は 60 秒以内であった。システムの迅速な応答と安定性の両者を満たすものとして、

この付近の条件が適していると考えられる。この場合の $H_1(s)$ をボード線図で示すと、図 C-6 のようになる。

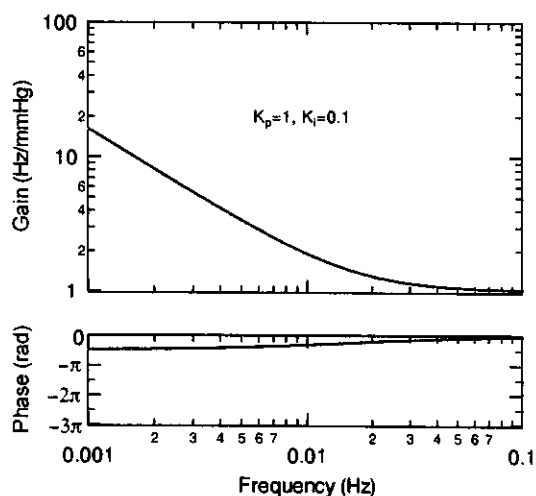


図 C-6. 比例・積分補償型のサーボコントローラの応答特性

D. 考察

D-1. ヒト動脈圧反射の機能ダイナミクスを同定する方法の開発

動脈圧反射のような生体内のフィードバックシステムの機能ダイナミクスを同定する方法として、開ループ解析法が有用である。研究分担者らは、この手法を用いて、ラットの動脈圧反射の機能ダイナミクスを報告してきたが、フィードバックループを開くために、圧受容器領域を体循環から分離独立させるための外科的処置が必要であった。当然のことながら、この手法をヒトに適用することはできない。

そこで、ヒトに適用可能な方法として、図 B-1 に示すような手法を提案し、今回の研究でその手法の妥当性を評価した。図 C-2 に示されたヒト開ループ伝達関数は、図 A-5 右に示されたラットのものと同定するには類似して

いたが、ラットに比べ、ヒトでは、まず定常ゲインが高く、遮断周波数が低かった。定常ゲインの違いは、おそらく、起立にともなう動脈圧低下、すなわち外乱の影響がヒトではより大きくなるため、その影響を抑制するために発達した機能であろう。

動脈圧反射機能を再建するためのバイオニック装置を開発するためには、まず、正常な機能ダイナミクスを定量的に同定しなければならない。今回の研究により、ヒト動脈圧反射の機能を記述する伝達関数が世界で初めて同定され、バイオニック装置の臨床開発の第一歩につながることを期待される。

D-2. ヒトの交感神経刺激法の開発

ヒト交感神経の刺激、たとえば、寒冷昇圧試験により動脈圧が上昇することは知られていることである。しかし、動脈圧のコントロールを目的として交感神経を刺激する場合には、交感神経刺激に対する動脈圧の反応にみられる過渡応答がわかっていなければならない。また、図 A-7 に示された戦略にそって、今後ヒトの血管運動中枢のロジックを同定し、バイオニック装置にその動作原理を移植するためにも不可欠なデータである。

また、交感神経刺激により、十分な昇圧効果を得られることも重要である。今回の研究では、下部胸髄について検討した。その理由は、動物実験データから、大内臓神経の支配領域を刺激することがもっとも大きな昇圧効果を生むことが期待されたからであるが、今後、刺激部位と昇圧効果についてより詳細な検討を行い、より迅速で効果的な刺激部位の同定を行う予定である。

D-3. 血圧制御サーボコントローラ的设计

血圧制御中枢の動作原理を比例・積分補償型のサーボコントローラ的设计理論にもとづいて、コンピュータシミュレーションし、適当な比例補償係数と積分補償係数を求めることができた。今後は、この血圧サーボシステムを応用した血圧の自動制御を試みたい。

E. 結論

①ヒトの動脈圧反射の機能ダイナミクスを開ループ伝達関数として表現することに成功した。これにより、バイオニック動脈圧反射が再建すべき機能を定量的に把握することができた。

②ヒトの交感神経の電気刺激法として硬膜外カテーテル電極を用いた手法が有用であることが判明した。

③ヒトの血圧をサーボ制御するためのシステムの設計に成功した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Zhang D, Ando M, Yamasaki F, Sato T. Carotid-sinus baroreflex modulation of core and skin temperatures in rats: an open-loop approach. *Jpn J Physiol* 56: in press, 2004
2. Zhang D, Ando, Yamasaki F, Sato T. Neural reflex hypotension induced by very small dose of hypertonic NaCl solution in anesthetized rats. *Jpn J*

Physiol 56: in press, 2004

3. 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
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. Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Dynamics of sympathetic baroreflex control of arterial pressure in rats. *Am J Physiol* 285: R262-R270, 2003

G-2. 学会発表

1. Furuno T, Yamasaki F, Zhang D, Zhang Y, Sato K, Sato T, Sugiura T, Doi Y. Effects of various doses of aspirin on platelet activity and endothelial function. 第68回日本循環器学会総会・学術集会, 2004
2. Sato K, Yamasaki F, Ando M, Kitaoka H, Takata J, Sugiura T, Sato T, Doi Y. Opposite response of core temperature and blunted response of forearm skin temperature to bicycle ergometer exercise in chronic heart failure(CHF). 第68回日本循環器学会総会・学術集会, 2004
3. Kakinuma Y, Zhang Y, Sugiura T,

- Sato T. Functional analysis of hypoxia inducible factor-1 α dependent anti stress gene. 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会, 2004
4. Zheng C, Li M, Kawada T, Sato T, Sunagawa K. Splanchnic nerves are essential efferent in the chronic baroreflex control of arterial pressure. 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会, 2004
 5. Li M, Zheng C, Inagaki M, Kawada T, Sugimachi M, Sato T, Sunagawa K. Abdominal vagal nerve activation does not account for the beneficial effects of vagal stimulation on mortality of myocardial infarction. 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会, 2004
 6. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Sugimachi M, Sato T, Sunagawa K. Chronic vagal stimulation exerts its beneficial effects on the failing heart through a non-adrenergic mechanism. 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会, 2004
 7. Yamasaki F, Ushida T, Yokoyama T, Yamashita K, Sato K, Ando M, Doi Y, Sugiura T, Sato T. Clinical application of bionic baroreflex system (BBS) for automatic control of arterial pressure (AP). 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会, 2004
 8. Yamasaki F, Sato K, Ando M, Doi Y, Sugiura T, Sato T. Different roles of vagal and sympathetic systems in heart rate control for stabilizing arterial pressure (AP) against orthostatic stress. 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会, 2004
 9. Zhang Y, Kakinuma Y, Ando M, Sugiura T, Sato T. Identification of acetylcholine that induce phosphorylation of CX43 in H9c2 cells. 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会, 2004
 10. 柿沼由彦, 張 亜南, 三浦正幸, 佐藤隆幸. Hypoxia inducible factor (HIF)-1 関連抗ストレス蛋白の機能解析. 第 8 回臨床ストレス蛋白質研究会, 2003
 11. Kakinuma Y, Zhang Y, Ando M, Sato T. The effect of electrical modification of cardiomyocytes on transcriptional activity through 5'AMP-activated protein kinase. Eighth International Conference on Endothelin, Tsukuba, Japan, 2003
 12. Li M, Zheng C, Kawada T, Sato T, Sunagawa K. Short-term vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival of rats with chronic heart failure . American Heart Association, Orlando, USA, Circulation 108 (Suppl IV): 95, 2003
 12. Li M, Zheng C, Sato T, Sunagawa K. Chronic vagal stimulation prevents ventricular remodeling in rats after myocardial infarction. American Heart Association, Orlando, USA, Circulation 108 (Suppl IV): 243, 2003
 14. Yamasaki F, Ushida T, Yokoyama T, Yamashita K, Sato K, Ando M, Sugiura T, Sato T. Clinical application

- of bionic baroreflex system for automatic control of arterial pressure during surgery. American Heart Association, Orlando, USA, *Circulation* 108 (Suppl IV): 267, 2003
15. Li M, Zheng C, Kawada T, Sato T. Vagal stimulation improved acute-phase survival after myocardial infarction in conscious rats. American Heart Association, Orlando, USA, *Circulation* 108 (Suppl IV): 268, 2003
 16. Yamasaki F, Sato K, Ando M, Sato T. Analytic and integrative framework for understanding of human sympathetic baroreflex. American Heart Association, Orlando, USA, *Circulation* 108 (Suppl IV): 630, 2003
 17. 張 冬梅, 安藤元紀, 斉田光彦, 柿沼由彦, 山崎文靖, 佐藤隆幸. 麻酔下ラットにおける高張食塩水投与に対する神経反射性降圧反応. 第 55 回日本生理学会中国四国地方会予稿集 20, 2003
 18. Yokoyama T, Yamasaki F, Ushida T, Yamashita K, Manabe M, Sato T. A new system to manipulate blood pressure with epidural catheter. 13th Asean Congress of Anestesiologists, Surabaya, Indonesia, 2003
 19. 佐藤隆幸, 李 梅花, 鄭 燦, 砂川賢二. バイオニックラットからの提言: 迷走神経の電気刺激療法. 第 24 回日本循環制御医学会総会, シンポジウム, 循環制御 24 (Suppl): 37, 2003
 20. 安藤元紀, 山崎文靖, 佐藤隆幸. 心臓の圧ブースター効果: 中心静脈圧から体循環動脈圧への伝達特性. 第 24 回日本循環制御医学会総会, 循環制御 24 (Suppl): 54, 2003
 21. 安藤元紀, 山崎文靖, 佐藤隆幸. 圧反射系の動特性を評価するあたらしい枠組み. 第 24 回日本循環制御医学会総会, 循環制御 24 (Suppl): 58, 2003
 22. 李 梅花, 鄭 燦, 川田 徹, 稲垣正司, 金 殷鉄, 佐藤隆幸, 杉町 勝, 砂川賢二. Novel therapeutic strategy against ventricular remodeling after myocardial infarction: Chronic vagal stimulation prevents ventricular remodeling. 第 24 回日本循環制御医学会総会, 循環制御 24 (Suppl): 90, 2003
 23. 柳谷雄介, 佐藤隆幸, 川田 徹, 杉町勝, 砂川賢二. 脊髄電気刺激を用いたバイオニック圧受容器反射. 第 24 回日本循環制御医学会総会, 循環制御 24 (Suppl): 92, 2003
 24. 柿沼由彦, 宮内 卓, 佐藤隆幸. エネルギー代謝変換系がおよぼす ET-1 発現調節における影響. 第 24 回日本循環制御医学会総会, 循環制御 24 (Suppl): 96, 2003
 25. 柿沼由彦, 佐藤隆幸. 低酸素誘導型転写因子 (HIF-1 alpha) によるストレス解除機構. 第 24 回日本循環制御医学会総会, 循環制御 24 (Suppl): 97, 2003
 26. 斉田光彦, 北村和雄, 江藤胤尚, 河南洋, 佐藤隆幸. 中枢性アドレノメデュリンの昇圧作用機序と延髄最後野の関与. 第 24 回日本循環制御医学会総会, 循環制御 24 (Suppl): 99, 2003
 27. 斉田光彦, 北村和雄, 江藤胤尚, 河南洋, 佐藤隆幸. 中枢性アドレノメデュリン

ンの腎交感神経抑制作用の意義と脳内オキシトシン受容体の関与. 第 24 回日本循環制御医学会総会, 循環制御 24 (Suppl): 100, 2003

28. 佐藤隆幸. 神経刺激で心臓死を予防する. 市民公開講座:「甦る ひかり・おと・いのち -未来を開くバイオニック医療-」, 第 24 回日本循環制御医学会総会, 市民公開講座, 2003
29. Sato T, Ando M. Equilibrium-diagram analysis of human baroreflex system for quantitative understanding of pathophysiology of orthostatic hypotension with supine hypertension in multiple system atrophy. Jpn J Physiol: 53 (Suppl) S157, 2003
30. Ando M, Yamasaki F, Yuto J, Sato T. Baroreflex dynamics in mice and rats: white-noise system identification during random head-up tilting. Jpn J Physiol: 53 (Suppl) S168, 2003
31. Zhang D, Ando M, Yamasaki F, Sato T. Arterial baroreflex modulation of core and skin temperatures in rats: an open-loop approach. Jpn J Physiol: 53 (Suppl) S170, 2003
32. Yanagiya Y, Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Bionic baroreflex system with epidural spinal cord stimulation prevents orthostatic hypotension. Jpn J Physiol: 53 (Suppl) S170, 2003

G-3. 著書

1. 佐藤隆幸. 起立性低血圧の機序と治療.

「Annual Review 神経 2004」(柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田 誠, 清水輝夫, 寺本 明 編) XV. 自律神経疾患, p301-306, 中外医学社, 2004

2. Sato T, Diedrich A, Sunagawa K. Bionic Baroreflex in PRIMER ON THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM Second Edition. edited by Robertson D et al. Elsevier Science (USA), in press, 2003

G-4. 新聞報道

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし