

- M, Fujimura A. Treatment of digoxin intoxication model by hybrid kidney with hollowfiber module for clinical hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 1339-1340.
57. Tsuruoka S, Wakaumi M, Nishiki K, Araki N, Harada K, Sugimoto K, Fujimura A. Subclinical alteration of taste sensitivity induced by candesartan in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 57: 807-812.
58. Tsuruoka S, Nishiki K, Wakaumi M, Yamamoto H, Ando H, Wang N, Fujimura A. Chronopharmacology of oxacalcitriol in 5/6 nephrectomized rats. *Life Sci*. 2004; 75: 809-822.
59. Tsuruoka S, Wakaumi M, Yamamoto H, Ando H, Saito A, Fujimura A. β 2-microglobulin adsorption column reduces digoxin trough level during hemodialysis: 3 case reports. *Ther Drug Monit*. 2004; 26: 450-452.
60. Kawaguchi A, Ohmori O, Tsuruoka S, Nishiki N, Harada H, Miyamori I, Yano R, Nakamura T, Masada M, Fujimura A. Drug interaction between St John's Wort and quazepam. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58: 403-410.
61. Ando H, Tsuruoka S, Yamamoto H, Takamura T, Kaneko S, Fujimura A. Effects of pravastatin on mRNA expression levels of ATP-binding cassette transporter A1. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004; 311: 420-425.
62. Tsuruoka S, Yamamoto H, Wakaumi M, Ando H, Saito T, Fujimura A. Adsorption of oxacalcitriol by polysulfone hemodialyzer in patients with secondary hyperparathyroidism. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58: 488-495.
63. Tsuruoka S. Development of artificial "hybrid-kidney" with MDR-overexpressing cells. *In Regenerative medicine in kidney diseases: current status and issues*. Ed. by Gejyo F, Oite T. Koko-do, Niigata, Japan. 2004: 60-71.
64. 鶴岡秀一. 薬物中毒とハイブリッド型人工臓器. *臨床医薬*. 2004; 20: 919-924.
65. 鶴岡秀一, 井岡 崇, 山本 尚史. 細胞生物学講座: ハイブリッド型人工腎臓. *細胞*. 2004; 36: 557-560.
66. Jung J-Y, Segusa J, Nakayama H, Doi K. Comparative study on picryl chloride (PCL)-induced contact dermatitis in female IQI/Jic and BALB/c mice. *Exp Anim* 2004; 53: 89-96.
67. Ohtani K, Yamazaki S, Kubota H, Miyagawa M, Saegusa J. Comparative investigation of several sperm analysis methods for evaluation of spermatotoxicity of industrial chemical: 2-bromopropane as an example. *Ind Health* 2004; 42: 219-225.
68. Ogikubo Y, Norimatsu M, Sasaki Y, Yasuda A, Saegusa J, Tamura Y. Effect of lipopolysaccharide (LPS) injection on the immune responses of LPS-sensitive mice. *J Vet Med Sci*. 2004; 66:1189-1193.
69. Kimura Y, Shibasaki S, Morisato K, Ishizuka N, Minakuchi H, Nakanishi K, Matsuo M, Amachi T, Ueda M, Ueda K. Microanalysis for MDR1 ATPase by high-performance liquid chromatography with a titanium dioxide column. *Anal Biochem* 2004; 326: 262-266.
70. Kimura Y, Matsuo M, Takahashi K, Saeki T, Kioka N, Amachi T, Ueda K. ATP hydrolysis-dependent multidrug

- efflux transporter, MDR1 / P-glycoprotein. *Current Drug Metabolism*. 2004; 5: 1-10.
71. Nagata K, Yamamoto A, Ban N, Tanaka AR, Matsuo M, Kioka N, Inagaki N, Ueda K. Human ABCA3, a product of a responsible gene for abca3 for fatal surfactant deficiency in newborns, exhibits unique ATP hydrolysis activity and generates intracellular multilamellar vesicles. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 324: 262-268.
 72. Fujise H, Sasawatari S, Annoura T, Ikeda T, Ueda K. 3, 3', 4, 4', 5-pentachlorobiphenyl inhibits drug efflux through P-glycoprotein in KB-3 cells expressing mutant human P-glycoprotein. *J Biomed Biotech* 2004; 137-142.
 73. Munehira Y, Ohnishi T, Kawamoto S, Furuya A, Shitara K, Imamura M, Yokota T, Takeda S, Amachi T, Matsuo M, Kioka N, Ueda K. α 1-syntrophin modulates turnover of ABCA1. *J Biol Chem* 2004; 279: 15091-15095.
 74. Abe-Dohmae S, Ikeda Y, Matsuo M, Hayashi M, Okuhira KI, Ueda K, Yokoyama S. Human ABCA7 supports apolipoprotein-mediated release of cellular cholesterol and phospholipid to generate HDL. *J Biol Chem* 2004; 279: 604-611.
 75. Sasawatari S, Toki M, Horie T, Nakano Y, Ikeda T, Ueda K, Fujise H. Effect of PCB-126 on intracellular accumulation and transepithelial transport of vinblastine in LLC-PK1 and its transformant cells expressing human P-glycoprotein. *J Vet Med Sci* 2004; 66: 1079-1085.
 76. 植田和光, 稲垣暢也, 酒井寿郎. 序リポネットワーク. *生化学*. 2004; 76: 501-502.
 77. 植田和光. 脂質ホメオスタシスにかかわる ABC タンパク質. *生化学*. 2004; 76: 525-531.
 78. 高橋 圭, 永田 紅, 松尾道憲, 植田和光. 脂質輸送の分子メカニズム研究の黎明. *化学*. 2004; 59: 72-73.
 79. 植田和光. 創薬ターゲットとしての ABC 蛋白質. *細胞*. 2004; 36: 172-174.
 80. 植田和光. ABC タンパク質とアルカロイド. *アルカロイド研究会会誌*. 2004; 29: 1-4.
 81. 植田和光. 体内のコレステロールをコントロールするー脂質トランスポートに関与する ABC 蛋白質. *化学と生物*. 2004; 42: 6-8.
 82. Satoh T, Kato J, Takiguchi N, Ohtake H, Kuroda A. ATP amplification for ultrasensitive bioluminescence assay: detection of a single bacterial cell. *Biosci Biotech Biochem*. 2004; 68: 1216-1220.
 83. Nomura K, Kato J, Takiguchi N, Ohtake H, Kuroda A. Effects of inorganic polyphosphate on the proteolytic and DNA-binding activities of Lon in *Escherichia coli*. *J Biol Chem*. 2004; 279: 34406-34410.
 84. 黒田章夫. 微生物のポリリン酸研究の新展開. *日本農芸化学会誌*. 2004; 78: 738-743.
- G-2.新聞報道
1. 血圧低下秒単位で回復 バイオニック医療の新装置 西日本新聞朝刊 (2004.10.06)
 2. バイオニック医療「血圧を電気信号で制御」について紹介された。2004年6月

1日付 日経産業新聞

3. 「血圧低下を秒単位で回復 バイオニック医療の新装置 高知大、最先端を走る」として共同通信社の医療新世紀 最新医療情報記事で紹介された(2004.10.12)。
岩手日報(2004.10.04)、デーリー東北(2004.10.05)、高知新聞(2004.10.16)、熊本日日新聞(2004.11.24)、他多数

G-3.受賞

日本生物工学会 第27回照井賞 「動物細胞培養による物質生産系構築とそのティッシュエンジニアリングへの応用」

H.知的所有権の取得状況

7件

厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進事業）
平成16年度分担研究報告書

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二次試作

主任研究者 杉町 勝（国立循環器病センター研究所 部長）

研究要旨：

昨年度に試作した植込み型バイオニック心不全治療装置の一次試作に関して、その基本特性を系統的に確認した。神経刺激条件（頻度、幅、電流）の変更、心拍数の検出、過度の徐脈へのデマンドペーシングによる対応、神経刺激条件の決定論理などには特に問題は認められなかった。搭載ソフトウェア、無線伝送の安定性などに若干の問題点が明らかになったが、二次試作で対応した。検討の結果、簡易防水処理を見直しチタン性の容器に収納することとした。二次試作では金属容器と無線との相互作用についても検討し、安定した無線を確保しつつ完全な回路の防水性を確保する見通しを得た。また、パラメタのみではなく、搭載ソフトウェア自体の書き換えができる装置を開発した。イヌでの最適神経刺激条件の設定のための実験を二次試作を用いて行う。

A.研究目的

私たちはバイオニック治療戦略を開発し、生体の調節系に介入して生体そのものの調節系を代替したり、異常化した生体の調節系を是正したりすることが可能であることを示してきた。

調節系の機能が欠損した場合には生体調節系を代替することで、調節系の機能が病態に対応しておらずむしろ生体調節系が疾患を悪化させている場合には異常を是正することで、種々の難治性の循環器疾患を治療することが可能であることを示した。これらの治療は疾患に伴う生活の質を格段に向上させ、また致命的な疾患では予後を改善することが期待される。

バイオニック治療を行うには、私たちの開発したシステム同定法により生体調節系の機能を包括的かつ詳細に同定することが必要である。これを基に代替や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。また生体の調節系が想定外の心不全などの病態においては、生体が異常な調節状態に陥るのでこれ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悪循環を断ち切ることができる。

バイオニック治療戦略には「脳の話を聴く」、「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。

①「脳の要求する心拍数情報を聴く」バイオニック心臓ペースメーカー

徐脈性不整脈の治療に広く使われる心臓ペースメーカーにおいて、交感神経や迷走神経の神経活動の連続記録から必要な心拍数を予測できることをウサギの実験で明らかにした。これらの神経活動が慢性的に記録できれば、真に生体の要求する心拍数の制御を実現することができる。

②「脳の調節機能を創る」バイオニック圧反

射中枢による起立性低血圧治療

生体の血圧調節中枢への障害で起こる重症の起立性低血圧に対し、人工のカテ先血圧の情報をもとに生体の血圧調節中枢と同じ信号処理をして交感神経活動（昇圧信号）を送ることが可能であり、ラットの実験では、障害で起こる起立時の血圧低下（50mmHg程度）を10mmHg程度（生理的範囲）までに抑えることができた。

③「脳を超える治療戦略を実現する」バイオニック心不全治療

病態によっては生体調節系が存在するばかりに病態が悪化することが知られている。①と②で述べた生体調節系の代替ではなく、生体調節系を超える調節を行うことで疾患の治療が可能であるかどうかラットで検討した。生体調節系が病態悪化に関与する代表的疾患である心不全において生体調節系を逆に是正する「脳を超える」治療により病態の進行を阻止し長期生存率も大幅に改善した。

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。そのために、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。そのために本研究では小型・超低消費電力の植込み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。

昨年度より、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試作を開始した。昨年度の試作では、心電図を測定し迷走神経および心室を電気刺激することのできる装置を開発した。また無線通信により心電図測定、神経刺激、心室刺激の種々のパラメタを自由に変更することができる装置を開発した。

バイオニック神経制御システム（一次試作）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-1に、植え込みの概略を図A-2に、2種類の試作の基板外観を図A-3図A-4に示す。一次試作は、生体信号用増幅器、AD変換器、CPU、メモリ、DA変換器、通信部などより構成した。

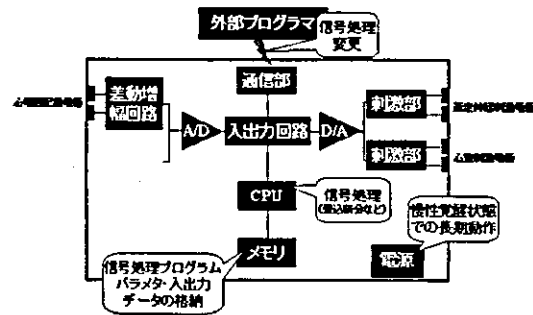


図 A-1 バイオニック神経制御システムの基本構成

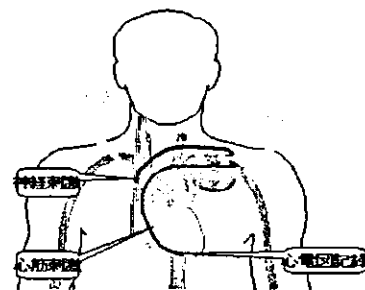


図 A-2 バイオニック神経制御システム植込みの概略

本年度はまず、昨年度に作製したバイオニック神経制御システムの一次試作に関し、体外でその機能確認を行い、問題点を抽出する

ことを目的とした。問題点のうちソフトウェアの変更により対応可能なものは対応した上で、残された問題点を解決するために二次試作を行うことを目的とした。

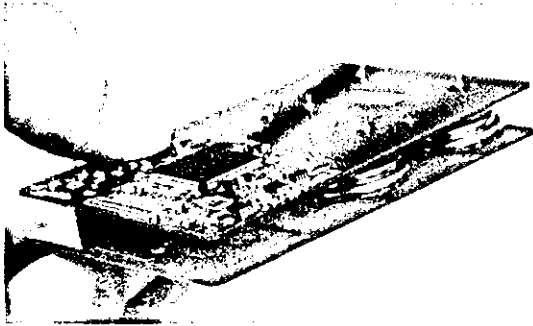


図 A-2 一次試作 1 の外観

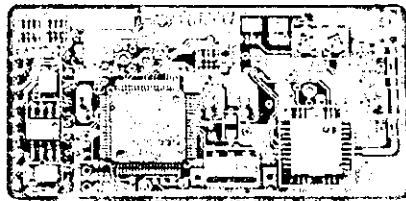


図 A-3 一次試作 2 の外観

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機能確認

昨年度に作製したバイオニック神経制御システムの一次試作 1 に関し、体外でその機能確認を行い、問題点を抽出した。機能確認の項目は 1) 心臓ペーシングの電気刺激条件の設定、2) 神経の電気刺激条件の設定、3) 心拍数検出、4) 心臓デマンドペーシング、

5) 心拍数に対する神経刺激条件応答の各項目である。

B-2. 一次試作における問題点抽出

B-1 の機能確認と体内における動作を検討し、一次試作の問題点を抽出した。

B-3. 二次試作の開発

B-2 の問題点の解決法を検討し、バイオニック神経制御システム二次試作の要求仕様を決定し、その仕様をもとに二次試作を開発した。

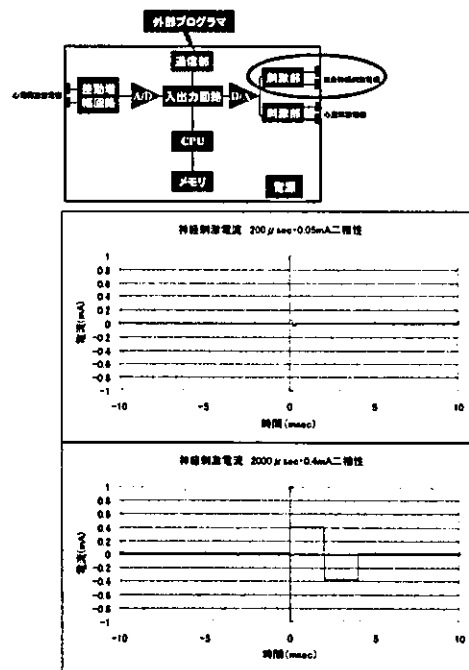
C. 研究結果

C-1. バイオニック神経制御システム一次試作の機能確認

バイオニック神経制御システムの一次試作 1 の体外での機能確認の結果は以下のとおりである。

1) 心臓ペーシングの電気刺激条件の設定

図 C-1 (上 2 段: 電圧・パルス幅、下 2 段:



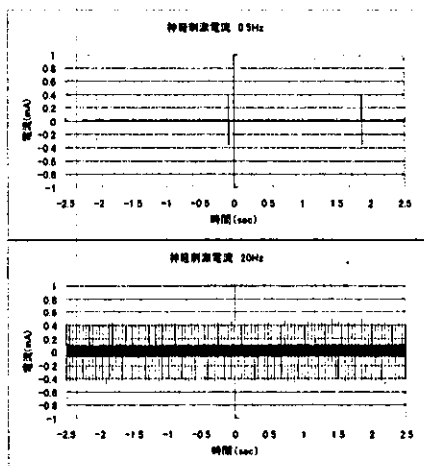


図 C-1 バイオニック神経制御システムによる心臓ペースング電気刺激機能の条件設定確認

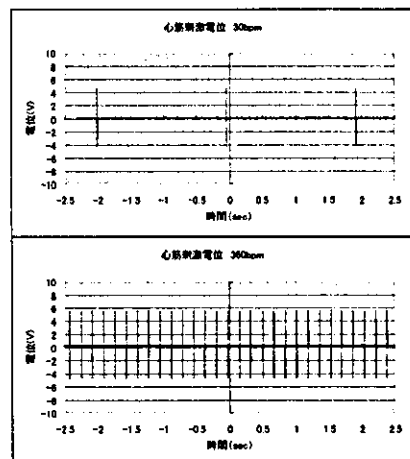


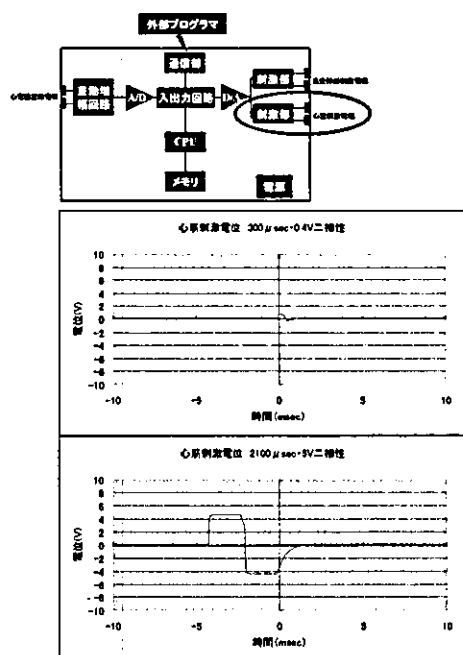
図 C-2 バイオニック神経制御システムによる神経の電気刺激機能の条件設定確認

頻度)に示すように、無線通信により心室ペースングの電気刺激条件を電圧0.5~5V、パルス幅0.1~1m秒、頻度は0.5~6Hzの範囲で設定することができた。電気刺激は正負の両側に二相性に行うことを確認した。

頻度)に示すように、無線通信により神経の電気刺激条件を電流は0.05~1mA、パルス幅は0.1~20m秒、頻度は2~40Hzの範囲で設定することができた。電気刺激は正負の両側に二相性に行うことを確認した。

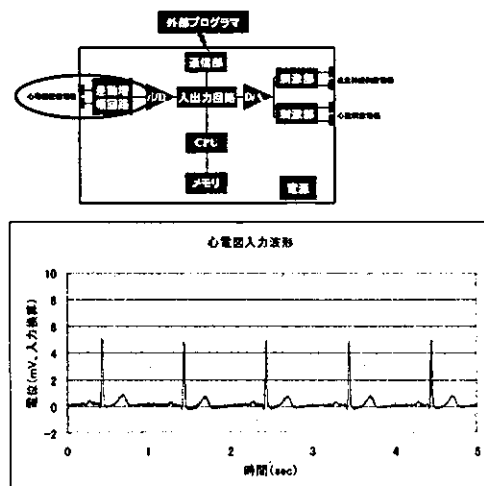
2) 神経の電気刺激条件の設定

図 C-2 (上2段: 電流・パルス幅、下2段:



3) 心拍数検出

図 C-3 上段は一次試作に心電図シミュレータを接続して無線で記録した心電図波形である。CPU内蔵のアルゴリズムにより、この記録心電図に対して適切な閾値を設定すること



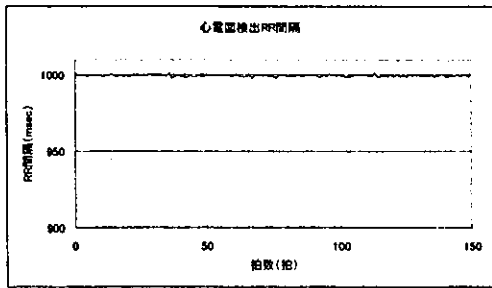


図 C-3 バイオニック神経制御システムによる心電図記録、心拍数検出機能の確認

により心電図の R 波の頂点を認識することを確認した (図 C-3 下段)。また、人為的に不適切な閾値を設定するで R 波の認識が起こらないことから、アルゴリズムの動作を確認した。

4) 心臓デマンドペーシング

図 C-4 は心臓デマンドペーシング機能を確認したものである。図 C-4 上段では一次試作に心電図シミュレータを接続し、心電図シミュレータの心拍数を一次試作の頻度よりも速く設定した。前半ではデマンドペーシングが抑制されているが、「自発 ECG オフ」で心電図シミュレータの出力をオフにすると一次試

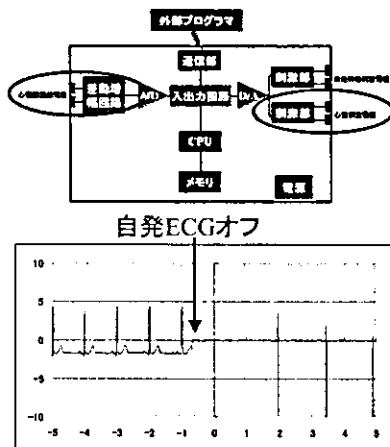


図 C-4 バイオニック神経制御システムによる心臓デマンドペーシング機能の確認

作で設定した頻度でデマンドペーシングを行った。

5) 心拍数に対する神経刺激条件応答

本試作では心拍数の変化に応じて神経刺激条件を変化させ、閉ループにおける安定した心拍数の制御を行い、結果的に安定な自律神経バランスの修飾をめざす。そのためには心拍数の変化に対する神経刺激条件変化の過渡的な応答を自由に設定できる必要がある。本試作では過渡応答の時間経過 (インパルス応答) を無線通信で設定でき、インパルス応答

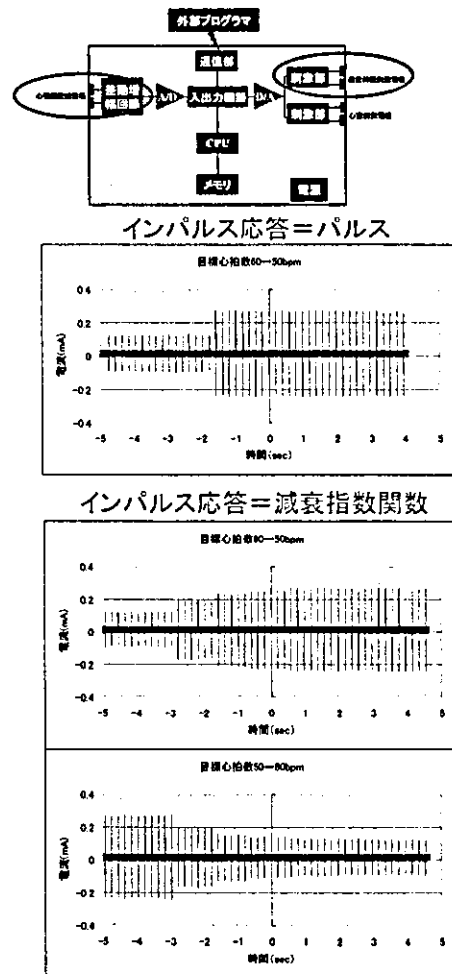


図 C-5 バイオニック神経制御システムによる心拍数に対する神経刺激条件応答機能の確認

と心拍数変化の畳み込み積分により神経刺激条件を設定する仕様である。

図 C-5 上段はインパルス応答をパルス状に設定した場合、下2段はインパルス応答を減衰指数関数に設定した場合の、開ループでの神経刺激条件の過渡応答を示したものである。ステップ状の心拍数応答に対して、上端ではステップ状に、下2段では指数関数的に神経刺激条件の変化が起こっていることが示されている。

C-2. 一次試作における問題点抽出

外部給電 RFID 方式ではアンテナが大きい上に通信が不安定であった。通信の不安定さは体内での使用ではさらに明らかとなった。体内での使用の検討から、エポキシ樹脂による簡易防水処理に代わりチタン性の金属容器への収納が必要と考えられた。アンテナ部分は金属外への配置が可能であるが容器との相互作用も生じるため、通信機能の安定性向上が必須と考えられた。一旦、植え込んだ後の搭載ソフトウェア自体の変更ができなければ、新規のアルゴリズムによる最適の治療論理を実行できない。適応制御や間欠動作など複雑な動作に対応するためにもプログラムの外部書き換えは必要と考えられた。

C-3. 二次試作の開発

バイオニック神経制御システム二次試作の要求仕様は、一次試作の要求仕様を改訂して、図 C-6 のように決定した。

体内使用の検討から従来のエポキシ樹脂による簡易防水処理に代わり、金属性筐体が必要と考えられた。生体適合性よりチタン性の金属筐体を選択した。

安定した通信を確保するために、回路、通信素子、アンテナ等の見直しにより通信機能の安定性向上を図った上で、金属筐体との相互作用についても検討し、アンテナ部分は金属筐体外へ配置することとした。

これらの結果、安定した無線を確保しつつ金属容器による回路の完全防水を確保する見通しを得た。また一次試作では搭載ソフトウェア自体の無線通信による書き換えはできなかった（パラメタのみが変更可能）が、二次試作では搭載ソフトウェア自体の書き換えを可能とした。

以上の設計に基づいて作製した電子回路（電池含む）、通信用アンテナ、リード接続端子、チタン製金属ケースを図 C-7 に示す。

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。
回路の主要部分や電池はチタンなどの生体適合性金属筐体に収納して十分な耐水性・耐衝撃性を確保すること。
- ④ 体積 30 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。
信号処理プログラムはその主要パラメタを無線通信により変更することにとどまらず、プログラム全体構成を変更できること。そのためにプログラムの常駐部分と非常駐部分を分離して構成すること。
プログラマと本体との無線通信は生体内での電波の吸収、金属筐体との相互作用を十分に考慮して安定した通信が行えること。特に長いデータやプログラムの転送に支障がないこと。

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種類のも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1M Ω 、入力電圧は1～10mV。
- (2) AD変換器のゲインは可変（100倍程度）とし、変換速度は1kHz、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0.5～5V、パルス幅は0.1～1m秒、頻度は0.5～6Hz。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0.05～1mA、パルス幅は0.1～20m秒、頻度は2～40Hz。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およびユーザー定義サブルーチン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との畳み込み積分、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。信号処理プログラムはその主要パラメータを無線通信により変更することにとどまらず、プログラム全体構成を変更できること。そのためにプログラムの常駐部分と非常駐部分を分離して構成すること。

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二次試作、(心不全治療用)の要求仕様、赤字が変更点

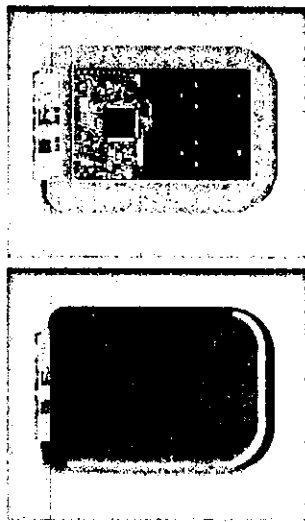


図 C-7 二次試作の構成要素

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。

本年度は昨年度の植込みバイオニック治療機器の一次試作を機能評価したのち、明らかになった問題点を検討し解決するために二次試作を行った。まず基本的な機能の確認を体外で行った。搭載ソフトウェアのデバッグを行った結果、仕様で規定される範囲内において、神経刺激の条件（パルス幅、パルス頻度、パルス電流）、心臓刺激の条件（パルス幅、パルス頻度、パルス電圧）、心拍検出の閾値、デ

マンドペーシングの論理（過度の徐脈に対しては心臓刺激が発生）、心拍数の履歴による神経刺激条件の決定論理（畳込積分による条件算出）などを確認した。これらはいずれも無線通信により条件の変更が可能であった。しかしながら Bluetooth 方式に比し外部給電 RFID 方式ではアンテナが大きい上に通信が不安定であった。通信の不安定さは体内での使用ではさらに明らかとなった。一方、体内での使用の検討から、エポキシ樹脂による簡易防水処理に代わりチタン性の金属容器への収納が必要と考えられた。アンテナ部分は金属外への配置が可能であるが容器との相互作用も生じるため、通信機能の安定性向上が必須と考えられた。

そこで回路、通信用素子、アンテナ等の見直しを行った結果、安定した無線を確保しつつ金属容器による回路の完全防水を確保する見通しを得た。また一次試作では搭載ソフトウェア自体の無線通信による書き換えはできなかった（パラメタのみが変更可能）、二次試作では搭載ソフトウェア自体の書き換えを可能とした。今後この二次試作を用いてイヌでの最適神経刺激条件の設定を行う。

昨年度および本年度作製したものはあくまでも試作であり、実用化を見据えた製品とは一線を画すものである。電気回路の小型化や低消費電力化には試作と実用化を目指した製品では基本的な戦略が全く異なっている。たとえば ASIC や SOC などのカスタム IC を用いれば電気回路の小型化や低消費電力化は大幅に進み、その結果電池の容積も格段に減少する。その意味で本試作が、既存部品の組み合わせのみで十分な性能を達成したことは評価に値する。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、今後の治療戦略に必須の医療機器である。

E. 結論

昨年度に試作した植込み型バイオニック心不全治療装置の一次試作に関して、その基本特性を系統的に確認した。神経刺激条件（頻度、幅、電流）の変更、心拍数の検出、過度の徐脈へのデマンドペーシングによる対応、神経刺激条件の決定論理などには特に問題は認められなかった。搭載ソフトウェア、無線伝送の安定性などに若干の問題点が明らかになったが、二次試作で対応した。

検討の結果、簡易防水処理を見直しチタン性の容器に収納することとした。二次試作では金属容器と無線との相互作用についても検討し、安定した無線を確保しつつ完全な回路の防水性を確保する見通しを得た。また、パラメタのみではなく、搭載ソフトウェア自体の書き換えができる装置を開発した。イヌでの最適神経刺激条件の設定のための実験を二次試作を用いて行う。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Shishido T, Mori H, Sugimachi M Myocardial interstitial choline and glutamate levels during acute myocardial ischaemia and local ouabain administration. *Acta Physiol Scand*. 2005 (in press).
2. Uemura K, Kawada T, Kamiya A, Aiba T, Hidaka I, Sunagawa K, Sugimachi M. Prediction of circulatory equilibrium in response to changes in stressed blood volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 (in press).
3. Uemura K, Kawada T, Sugimachi M, Zheng C, Kashihara K, Sato T, Sunagawa K. A self-calibrating telemetry system for measurement of ventricular pressure-volume relations in conscious, freely moving rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 287: H2906-H2913.
4. Kashihara K, Kawada T, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K. Adaptive predictive control of arterial blood pressure based on a neural network during acute hypotension. *Ann Biomed Eng*. 2004; 32: 1365-1383.
5. Miyamoto T, Inagaki M, Takaki H, Kawada T, Yanagiya Y, Sugimachi M, Sunagawa K. Integrated characterization of the human chemoreflex system controlling ventilation, using an equilibrium diagram. *Eur J Appl Physiol*. 2004 (in press).
6. Yanagiya Y, Sato T, Kawada T, Inagaki M, Tatewaki T, Zheng C, Kamiya A, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. Bionic epidural stimulation restores arterial pressure regulation during orthostasis. *J Appl Physiol*. 2004; 97: 984-990.
7. Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. Cardiac sympathetic nerve stimulation does not attenuate

- dynamic vagal control of heart rate via alpha-adrenergic mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 287: H860-H865.
8. Kashihara K, Kawada T, Li M, Sugimachi M, Sunagawa K. Bezold-Jarisch reflex blunts arterial baroreflex via the shift of neural arc toward lower sympathetic nerve activity. *Jpn J Physiol.* 2004; 54: 395-404.
 9. Kawada T, Uemura K, Kashihara K, Kamiya A, Sugimachi M, Sunagawa K. A derivative-sigmoidal model reproduces operating point-dependent baroreflex neural arc transfer characteristics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 286: H2272-H2279.
 10. 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; 286: H2376-H2385.
 11. Kawada T, Miyamoto T, Uemura K, Kashihara K, Kamiya A, Sugimachi M, Sunagawa K. Effects of neuronal norepinephrine uptake blockade on baroreflex neural and peripheral arc transfer characteristics. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004; 286: R1110-R1120.
 12. Sugimachi M, Okamoto H, Hoka S, Sunagawa K. Faster oscillometric manometry does not sacrifice the accuracy of blood pressure determination. *Blood Press Monit.* 2004; 9: 135-141.
 13. 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.* 2004; 286: H1382-H1388.
- G-2.学会発表
1. Kazunori Uemura, Koji Kashihara, Toru Kawada, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. A comprehensive physiological model of circulation for automatic piloting hemodynamics in patients with acute heart failure. *Experimental Biology 2004.*
 2. Atsunori Kamiya, Toru Kawada, Kenta Yamamoto, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Muscle sympathetic nerve activity parallels cardiac and renal sympathetic nerve activity. *Experimental Biology 2004.*
 3. 神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝、砂川 賢二 庄反射性交感神経調節の動的静的中枢特性を評価する無侵襲的方法の開発：フェニレフリン・ニトロプルシド法の新展開 第43回日本エム・イー学会大会
 4. 宮本 忠吉、稲垣 正司、高木 洋、川田 徹、山元 健太、杉町 勝、砂川 賢二 身体コンディショニングが呼吸化学調節系の運動適応機構に及ぼす影響 第43回日本エム・イー学会大会
 5. 高木 洋、猪野 靖、川田 徹、杉町 勝、砂川 賢二 慢性心不全患者における運動時呼吸異常による予後予測 第43回日本エム・イー学会大会

6. 上村 和紀、柏原 考爾、川田 徹、杉町 勝、砂川 賢二 覚醒・非拘束ラットにおける、Bluetooth 無線を用いた植込み型心室圧容積遠隔測定システム 第43回日本エム・イー学会大会
7. 柏原 考爾、川田 徹、上村 和紀、杉町 勝、砂川 賢二 ニュートラルネットワークによる適応予測制御方式を用いた自動薬剤投与システムの開発 第43回日本エム・イー学会大会
8. 杉町 勝、稲垣 正司、川田 徹、高木 洋、佐藤 隆幸、砂川 賢二 完全植込型のバイオニック治療機器の開発 第43回日本エム・イー学会大会
9. 神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝、砂川 賢二 圧反射性交換神経制御の伝達特性を推定する新しい非侵襲的方法：体血圧から交換神経活動を高精度に推定する 第43回日本エム・イー学会大会
10. 上村 和紀、柏原 考爾、川田 徹、杉町 勝、砂川 賢二 血行動態の解析および予測を正確にする、新たな統合的循環平衡の枠組み 第43回日本エム・イー学会大会
11. 田辺 慎一、植村 俊雄、鄭 燦、川田 徹、杉町 勝、砂川 賢二 シリコンシーブ電極の自律神経系への応用 第43回日本エム・イー学会大会
12. 稲垣 正司、杉町 勝、砂川 賢二 超ICD開発プロジェクト 第43回日本エム・イー学会大会
13. Toru Kawada, Toji Yamazaki, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Disruption of cardiac vagal nerve terminal function in the ischemic myocardium. The 81th Annual Meeting of Japanese Physiological Society.
14. Masaru Sugimachi, Kazunori Uemura, Koji Kashihara, Toru Kawada, Kenji Sunagawa. Construction of comprehensive cardiovascular model to guide optimal treatment of acute left heart failure. The 81th Annual Meeting of Japanese Physiological Society.
15. Atsunori Kamiya, Toru Kawada, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Muscle sympathetic nerve activity (SNA) parallels renal and cardiac SNAs in response to baroreflex. The 81th Annual Meeting of Japanese Physiological Society.
16. 上村 和紀、川田 徹、柏原 考爾、杉町 勝、砂川 賢二 血行動態の解析および予測を正確にする、新たな統合的循環平衡の枠組み 第25回日本循環制御医学会総会
17. 上村 和紀、川田 徹、柏原 考爾、杉町 勝、砂川 賢二 覚醒・非拘束ラットにおける、Bluetooth を用いた埋め込み型心室圧容積遠隔測定システム 第25回日本循環制御医学会総会
18. 山元 健太、川田 徹、神谷 厚範、高木 洋、宮本 忠吉、杉町 勝、砂川 賢二 交感神経活動調節における動脈圧反射と筋機械受容器反射との相互作用は閾値付き加算モデルで説明できる 第25回日本循環制御医学会総会
19. 道上 大策、川田 徹、神谷 厚範、山元 健太、有海 秀人、杉町 勝、砂川 賢二 低周波鍼刺激は動脈圧反射の中樞弓をシフトさせる 第25回日本循環制御医学会総会
20. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、佐藤 隆幸、杉町 勝、砂川 賢二

- Chronic vagal stimulation therapy exerts beneficial effects on failing hearts through a different mechanism from its adrenergic antagonism 第 25 回日本循環制御医学会総会
21. 有海 秀人、李 梅花、鄭 燦、神谷 厚範、川田 徹、稲垣 正司、佐藤 隆幸、杉町 勝、砂川 賢二 大動脈減圧神経刺激による急性心筋梗塞後生存率の改善 第 25 回日本循環制御医学会総会
 22. Masaru Sugimachi, Kazunori Uemura, Toru Kawada, Atsunori Kamiya, Kenji Sunagawa. A comprehensive physiological model of circulation enables automatic piloting of hemodynamics in patients with acute heart failure. Cardiovascular System Dynamics Society, XVI International Congress.
 23. 有海 秀人、李 梅花、鄭 燦、神谷 厚範、川田 徹、稲垣 正司、佐藤 隆幸、杉町 勝、砂川 賢二 大動脈減圧神経刺激による急性心筋梗塞後救命率の改善 第 2 回交感神経とアンジオテンシンⅡ研究会
 24. 杉町 勝 自律神経の操作による循環器疾患の治療ーバイオニック心臓病学ー 第 2 回交感神経とアンジオテンシンⅡ研究会
 25. 宮本 忠吉、川田 徹、稲垣 正司、高木 洋、杉町 勝、砂川 賢二 心臓交感神経刺激は α アドレナリン作用を介して迷走神経による動的心拍数調節を抑制しない 第 5 回 Neurocardiology Workshop 2004
 26. Koji Kashihara, Toru Kawada, Kazunori Uemura, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Adaptive predictive control using a neural network in acute hypotension. IFAC Workshop on Adaptation and Learning in Control and Signal Processing, and IFAC Workshop on Periodic Control Systems.
 27. Masashi Inagaki, Ichiro Hidaka, Takashi Aiba, Teiji Tatewaki, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. High resolution optical mapping of cardiac action potentials in freely beating rabbit hearts. 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS.
 28. Masaru Sugimachi. A comprehensive Physiological model of circulation enables automatic piloting of hemodynamics in patients with acute heart failure. 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS.
 29. 杉町 勝 超 ICD による植込み除細動治療の問題点克服戦略 第 21 回日本心電学会学術集会
 30. 稲垣 正司、杉町 勝、日高 一郎、野田 崇、相庭 武司、立脇 禎二、砂川 賢二 肺静脈入口部付近の解剖学的構造と心房細動の機序：コンピューター・シミュレーションによる検討 第 21 回日本心電学会学術集会
 31. 日高 一郎、稲垣 正司、杉町 勝、砂川 賢二 多点オーバードライブペーシングを用いた超低電流除細動法の開発 第 21 回日本心電学会学術集会
 32. Kenta Yamamoto, Toru Kawada, Atsunori Kamiya, Hiroshi Takaki, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Arterial baroreflex and muscle

- mechanoreflex mutually change the response range of sympathetic nerve activity in the other reflex. 2004 APS Intersociety Meeting: Integrative Biology of Exercise.
33. 道上 大策、川田 徹、神谷 厚範、杉町 勝、砂川 賢二 鍼刺激の動脈圧反射の動特性に及ぼす影響 第 19 回生体・生理工学シンポジウム
 34. 宮本 忠吉、稲垣 正司、高木 洋、川田 徹、山元 健太、杉町 勝、砂川 賢二 長期運動トレーニングの実施は呼吸化学調節系の制御部と被制御部の適応を引き起こし運動時換気昂進反応を抑制する 第 19 回生体・生理工学シンポジウム
 35. 山元 健太、川田 徹、神谷 厚範、高木 洋、宮本 忠吉、杉町 勝、砂川 賢二 筋機械受容器反射は動脈圧反射の中樞弓における動的ゲインを増加させる 第 19 回生体・生理工学シンポジウム
 36. 稲垣 正司、平林 智子、久田 俊明、日高 一郎、野田 崇、相庭 武司、立脇 禎二、砂川 賢二、杉町 勝 心臓の機械-電気帰還現象と機械的刺激により誘発される不整脈 第 18 回日本エム・イー学会秋季大会
 37. Can Zheng, Meihua Li, Takayuki Sato, Masashi Inagaki, Takeshi Aiba, Masaru Sugimachi. Vagal Stimulation Markedly Suppresses Arrhythmias in Conscious Rats with Chronic Heart Failure after Large Myocardial Infarction. American Heart Association.
 38. Takeshi Aiba, Ichiro Hidaka, Wataru Shimizu, Kazunori Uemura, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Steep Repolarization Gradient is Required for Development of Phase 2 Reentry and Subsequent Ventricular Tachyarrhythmias in a Model of the Brugada Syndrome: High-Resolution Optical Mapping Study. American Heart Association.
 39. 有海 秀人、川田 徹、杉町 勝 動脈圧反射を利用した急性心筋梗塞後生存率の改善 第 15 回日本病態生理学会大会
 40. 山元 健太、川田 徹、杉町 勝 平衡線図を用いた身体活動中の動脈圧反射解析 第 15 回日本病態生理学会大会
 41. 川田 徹、有海 秀人、山元 健太、杉町 勝 心筋虚血における神経伝達物質放出の部位差 第 15 回日本病態生理学会大会
 42. Takeshi Maruo, Satoshi Nakatani, Kazunori Uemura, Masaru Sugimachi, Kunio Miyatake. Transmural myocardial postsystolic thickening and dyssynchrony in myocardial infarction assessed by strain M-mode imaging. 第 69 回日本循環器学会
 43. Takeshi Aiba, Ichiro Hidaka, Wataru Shimizu, Masashi Inagaki, Kazunori Uemura, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Steep repolarization gradient in the epicardium develops phase-2 reentry and subsequent ventricular tachyarrhythmias in a model of the brugada syndrome. 第 69 回日本循環器学会
 44. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi,

- Takayuki Sato, Kenji Sunagawa. Effects of abdominal vagal nerve activation on hemodynamics of acute myocardial infarction. 第69回日本循環器学会
45. Meihua Li, Can Zheng, Masashi Inagaki, Toru Kawada, Masaru Sugimachi, Takayuki Sato, Kenji Sunagawa. Chronic vagal stimulation decreased vasopressin secretion and sodium ingestion in heart failure rats after myocardial infarction. 第69回日本循環器学会
46. Teiji Tatewaki, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Intravascular parasympathetic cardiac nerve stimulation prevents ventricular arrhythmias during acute coronary ischemia. 第69回日本循環器学会
47. Toru Kawada, Toji Yamazaki, Tsuyoshi Akiyama, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Can Zheng, Meihua Li, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Acute myocardial ischemia causes local glutamate release via retrograde transport of glutamate transporters. 第69回日本循環器学会
48. Hiroshi Takaki, Yoshitaka Iwanaga, Teruo Noguchi, Isao Nishi, Hideo Ohya, Joji Nitobe, Noritoshi Nagaya, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi. Reduced spontaneous breath-by-breath VO₂ variations are coupled with elevated VE/VCO₂ slope. 第69回日本循環器学会
49. Hiroyuki Takahama, Hiroshi Takaki, Yoshitaka Iwanaga, Teruo Noguchi, Isao Nishi, Hideo Ohya, Joji Nitobe, Noritoshi Nagaya, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi. Combined use of peak VO₂ and exercise-induced ST elevation greatly enhances the predictability of cardiac deaths in non-ischemic DCM patients. 第69回日本循環器学会
50. Hiroyuki Takahama, Hiroshi Takaki, Yoshitaka Iwanaga, Teruo Noguchi, Isao Nishi, Hideo Ohya, Joji Nitobe, Noritoshi Nagaya, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi. Is there any exercise parameter useful for predicting future cardiac sudden death? 第69回日本循環器学会
51. Can Zheng, Meihua Li, Takayuki Sato, Masashi Inagaki, Toru Kawada, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Vagal stimulation markedly suppresses arrhythmias in conscious rats with chronic heart failure after large myocardial infarction. 第69回日本循環器学会
52. Kazunori Uemura, Toru Kawada, Toshiaki Shishido, Takeshi Aiba, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. Estimation of preload recruitable stroke work relationship from steady-state hemodynamics without recording ventricular pressure-volume relationship. 第69回日本循環器学会
53. Takashi Noda, Masashi Inagaki, Takeshi Aiba, Ichiro Hidaka, Teiji Tatewaki, Can Zheng, Wataru Shimizu, Kenji Sunagawa, Masaru

- Sugimachi. Ischemia induced conduction delay plays a key role in predisposing the heart to ventricular fibrillation. 第69回日本循環器学会
54. Tadayoshi Miyamoto, Masashi Inagaki, Hiroshi Takaki, Toshiaki Shishido, Toru Kawada, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. Regular exercise training attenuates exercise hyperpnea through desensitization of the respiratory central controller. 第69回日本循環器学会
55. Hideto Ariumi, Toru Kawada, Takayuki Sato, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. Aortic depressor nerve stimulation markedly improves the survival rate after acute myocardial infarction in rats. 第69回日本循環器学会

3. 国際特許出願

頸部圧力負荷による自律神経治療装置
出願日 2005年1月27日出願
発明者 神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝、
砂川 賢二
出願番号 PCT/JP05/1143

G-3.新聞報道

なし

H.知的所有権の取得状況

1. 国際特許出願

心疾患診断システム

出願日 2004年11月18日出願

発明者 上村 和紀、神谷 厚範、杉町
勝、砂川 賢二

出願番号 PCT/JP04/17153

2. 国際特許出願

心疾患治療システム

出願日 2004年11月18日出願

発明者 上村 和紀、神谷 厚範、杉町
勝、砂川 賢二

出願番号 PCT/JP04/17154

厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進事業）
平成16年度分担研究報告書

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心不全治療戦略の確立

分担研究者 高木 洋（国立循環器病センター研究所 循環動態機能部 室長）

研究要旨：

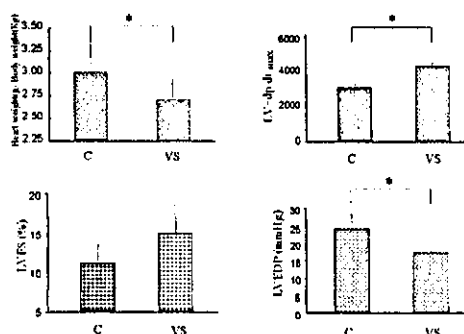
心不全の生命予後は現在も不良であり従来の概念を超えた新たな治療体系が求められている。心疾患の重症化には循環調節機能の破綻が深く関与することから、私たちは平成14年度、心不全で異常化した調節系を知的電子装置で是正するバイオニック心不全を創出し、その長期生存率に対する劇的な効果を明らかにした。

昨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。

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さらに考察するために、高張食塩水を自由に飲ました状態におけるバイオニック心不全治療の効果をバゾプレッシンの分泌、食塩摂取行動と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、バイオニック迷走神経刺激治療によってバゾプレッシンの分泌と食塩摂取が抑制され、食塩摂取に伴うさらなる心機能低下と心臓リモデリングを抑制した。

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平成14年度、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



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

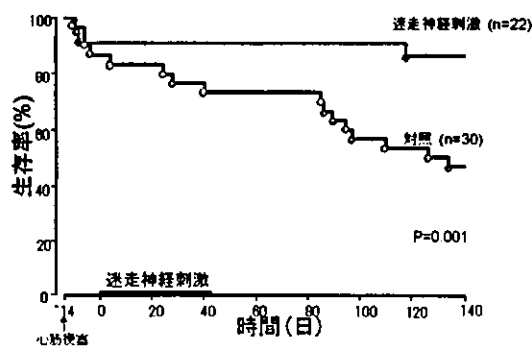


図 A-2 バイオニック心不全治療による長期生存率の劇的な改善

および心機能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、これまでには行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。

そこで昨年度の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気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て、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 β_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。図 A-3 は β_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筋梗塞後の心室リモデリング抑制および心機能低下の抑制、また心不全予後の規定因子と考えられている BNP の血中レベルが有意に改善されていることを示したものであり、図 A-4 は β_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の改善傾向を示したものである。

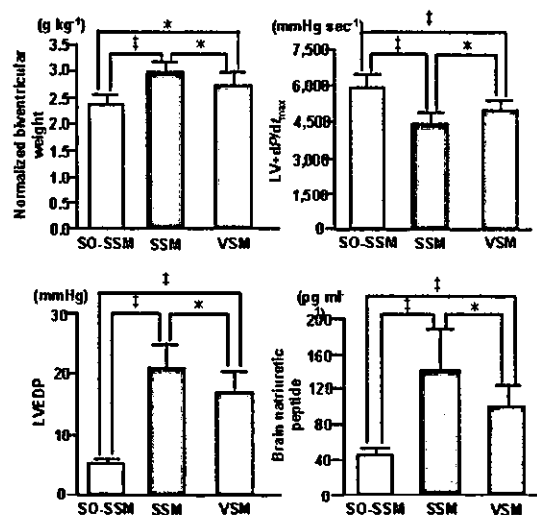


図 A-3 β_1 遮断薬投与下 (SSM) でのバイオニック心不全治療 (VSM) による心室リモデリングの抑制および心機能低下の改善、SO-SSM は心不全のない対照

重症心不全で、循環体液調節ホルモンとして知られている抗利尿ホルモンバソプレッシンが多く分泌される。また食塩摂取への嗜好が増すことが良く知られている。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についてのさらなる考察を行った。す