

図 A-4 β_1 遮断薬投与下 (SSM) でのバイオニック心不全治療 (VSM) による生存率の劇的な改善、SO-SSM は心不全のない対照

なわち、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。今後、バイオニック迷走神経刺激による治療効果の機序をさらに明らかにするとともに、慢性心不全治療への臨床応用をめざして、動物種差による効果の差を含め大動物での有効性や安全性を調べる必要がある。

B. 研究方法

B-1. 高張食塩水を自由に飲ました状態でのバイオニック心不全治療による心筋梗塞後慢性期のバゾプレッシンの分泌、食塩摂取行動に関する研究

B-2. 高張食塩水を自由に飲ました状態でのバイオニック心不全治療による心室リモデリング、および心機能の変化に関する研究

B-3. 高張食塩水許容状態でのバイオニック心不全治療による心筋梗塞後慢性期の生存率に関する研究

8週令のオス SD ラットで実験を行った。

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

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

2度目の手術からさらに回復させ1週間後まで生存したラット44匹(VS-Na群22匹、SS-Na群20匹)に、自由に飲み水、高張食塩水(1.8%NaCl)と餌を与えた。VS-Na群では、迷走神経の電気刺激によるバイオニック心不全治療を6週間(心筋梗塞作成2週間後から8週間後まで)続けた。VS-Na群では(血圧信号から得られる)心拍数をもとに迷走神経の電気刺激によるバイオニック心不全治療を行った。結果的に刺激条件は刺激電流0.1~0.13mA、刺激パルス幅0.2ms、刺激頻度20Hzであった。1分間に10秒だけの間欠刺激で平均心拍数を20~30bpm低下させるようにした。

バイオニック心不全治療6週間の間、週1回ハロセン麻酔下で頸静脈から約1.5mlの採

血を行った。また心不全ラットの飲水・食塩摂取行動の測定を行った。バイオンック心不全治療を6週間で終了し、血行動態を測定した後、屠殺して組織学的に心臓リモデリングを評価した。血行動態は頸部の右動脈より2Frのカテ先血圧計を挿入して記録した。

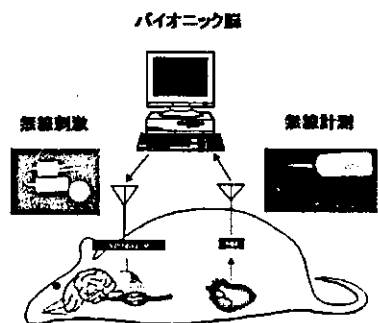


図 B-1 バイオンック心不全治療の実験方法

C. 研究結果

C-1. 高張食塩水投与下でバイオンック心不全治療による心筋梗塞後慢性期のバゾプレッシン分泌、食塩摂取行動の変化に関する研究

バゾプレッシンの分泌、飲水・食塩摂取行動を最後まで観察できたラットは、迷走神経刺激 (VS-Na) 群で 20 匹、非刺激 (SS-Na) 群で 15 匹であった。両群間の飲水量 (食塩を含まない水の摂取量) に有意差は認めなかったが、食塩摂取量は (高張食塩水の摂取量)、治療して1週目から、迷走神経刺激 (VS-Na) 群で有意に低かった ($4.3 \pm 3.0 \text{ g/kg/day}$ 、非刺激 (SS-Na) 群では $5.2 \pm 3.4 \text{ g/kg/day}$ 、 $p < 0.05$)。循環体液調節ホルモンのひとつ、バゾプレッシン (AVP) の血中レベルは迷走神経刺激 (VS-Na) 群で有意に低く ($631 \pm 210 \text{ pg/ml}$ 、非刺激 (SS-Na) 群では $880 \pm 197 \text{ pg/ml}$ 、 $p < 0.005$)、心不全予後の規定因子と考えられている BNP の血中レベルも VS

-Na 群で有意に低かった ($305 \pm 76 \text{ pg/ml}$ 、SS-Na 群では $429 \pm 55 \text{ pg/ml}$ 、 $p < 0.001$) (図 C-1)。

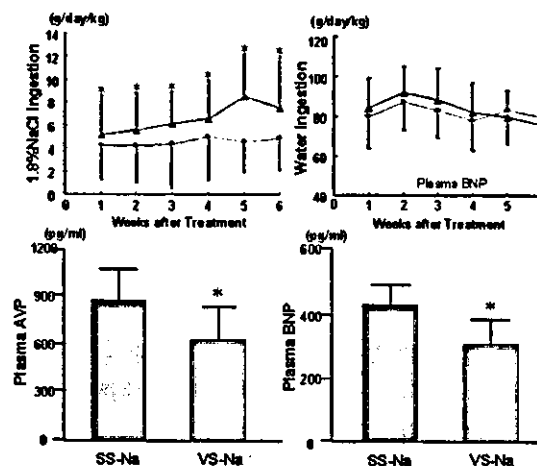


図 C-1 高張食塩水自由摂取下でのバイオンック心不全治療による飲水・食塩摂取行動および液性因子の改善

C-2. 高張食塩水投与下でバイオンック心不全治療による心筋梗塞後慢性期の心室リモデリング、心機能の変化に関する研究

心室リモデリングおよび心機能を検討できたラットは、迷走神経刺激 (VS-Na) 群で 20 匹、非刺激 (SS-Na) 群で 15 匹であった。心筋梗塞領域の大きさを左心室短軸断面に占める梗塞領域の断面積で定義し、組織学的に計測した。VS-Na、SS-Na 両群間で梗塞領域の大きさには有意差がなかったが (VS-Na 群: $47 \pm 6\%$ 、SS-Na 群: $46 \pm 7\%$)、心重量 (体重当たり) は VS-Na 群で有意に小さかった ($2.92 \pm 0.40 \text{ g/kg}$ 、SS-Na 群では $3.42 \pm 0.42 \text{ g/kg}$ 、 $p < 0.005$)。高張食塩水を投与していない場合と比較すると、心重量 (体重当たり) は、VS-Na 群、VS 群両群間 ($2.92 \pm 0.40 \text{ vs. } 2.75 \pm 0.25 \text{ g/kg}$ 、NS) で有意差がなかったが、SS-Na 群では有意に大きかった ($3.42 \pm 0.42 \text{ g/kg}$ 、SS 群では $3.14 \pm 0.22 \text{ g/kg}$ 、 $p < 0.05$)。

高張食塩水を自由に摂取させることで、非

刺激群では心室リモデリングがより進行した。しかし高張食塩水を自由に摂取させてもバイオニック心不全治療を行えば、食塩摂取は増加せず心室リモデリングが抑制された。

左心室収縮性の指標である左室圧の一次微分最大値 (dp/dt_{max}) は VS-Na 群で有意に大きく ($3774 \pm 610 \text{ mmHg/sec}$ 、SS-Na 群では $3097 \pm 650 \text{ mmHg/sec}$ 、 $p < 0.05$)、残存心筋の機能が良好に保たれていると考えられた。心指標である心拍出量 (体重当たり) は、VS-Na 群では有意に高く ($102 \pm 17 \text{ ml/min/kg}$ 、SS-Na 群では $80 \pm 13 \text{ ml/min/kg}$ 、 $p < 0.01$)、左室拡張末期圧も VS-Na 群で有意に低かった ($23 \pm 5 \text{ mmHg}$ 、SS-Na 群では $30 \pm 4 \text{ mmHg}$ 、 $p < 0.001$) (図 C-2)。

高張食塩水を自由に摂取させてもバイオニック心不全治療が心筋梗塞後の重症心不全によるリモデリングや心機能の低下を改善していることが明らかになった。

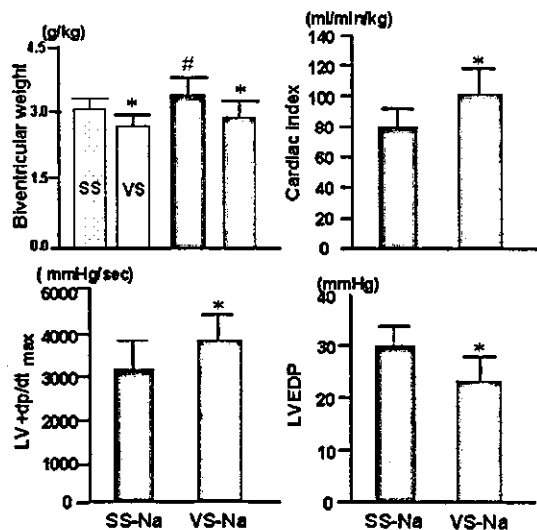


図 C-2 高張食塩水許容状態でのバイオニック心不全治療による心室リモデリングの抑制および心機能低下の改善

C-3.高張食塩水許容状態でのバイオニック心不全治療による心筋梗塞後慢性期の生存率に関する研究

生存率は迷走神経刺激 (VS-Na) 群 22 匹、非刺激 (SS-Na) 群 20 匹で検討した。

高張食塩水を自由に摂取させ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、生存率は改善傾向であった。6 週目の生存率は SS-Na 群で 75% であったのに対して、VS-Na 群では 91% ($p = 0.17$) であった (図 C-3)。同じ経過期間の時点で比較すると、これらの生存率は平成 14 年度行ったバイオニック心不全治療での生存率とほぼ同等であった。生存率曲線を同じグラフに書くとほぼ重なる。このことから、本年度の結果で有意差が得られなかったのは、ラットの観察期間が十分でなかったためと考えられる。

これまで述べたように、生存率の改善程度はこれまでに知られている種々の薬物 (ACE 阻害薬、AT1 拮抗薬、 β 遮断薬、スピロノラクトンなど) のどれよりも大きくバイオニック心不全治療の劇的な効果が再度、高張食塩水許容状態でも改善されたことを示した。

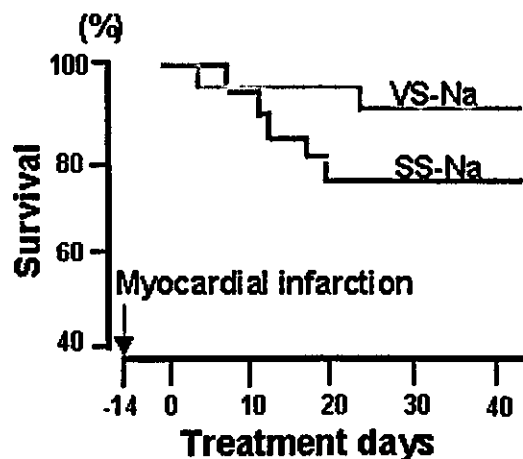


図 C-3 高張食塩水許容状態でのバイオニック心不全治療の有無による生存率の比較

D. 考察

D-1. バイオニック心不全治療

バイオニック治療戦略とは、生体の調節系に介入し、生体そのものの調節系を代替・置換したり、あるいは異常化した調節系を是正したり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。

いくつかの疾患では生体の調節系が存在するばかりに病態が維持され、悪化することが知られている。心不全はその代表的な疾患である。したがって生体の調節系を逆に改変することにより病態の進行を阻止する可能性がある。

私たちのこれまでの研究により、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、また致死的な疾患では予後を改善することが期待される。

D-2. バイオニック心不全治療の機序

これまでに私たちは、迷走神経の電気刺激によるバイオニック心不全治療が心筋梗塞後の心臓リモデリングを抑制し、長期生存率を改善することを報告した。心不全に関与する多数の病態の間に複雑な因果関係があると考えられているが、その全貌は明らかでない。バイオニック迷走神経刺激治療による効果の機序も、この複雑な因果関係の中で考察する必要がある。

昨年度の実験では β_1 遮断薬投与下においても、バイオニック迷走神経刺激治療が心筋梗塞後の心機能低下および心臓リモデリングを抑制したことから、バイオニック迷走神経刺激治療は β_1 遮断薬でも見られる単なる心拍数低下の効果だけでは説明できないことが

判明した。またバイオニック迷走神経刺激治療の効果は、交感神経に対する拮抗作用だけでは説明できず、迷走神経刺激固有の作用が関与していると考えられた。

さらに本年度の実験で明らかになったように、食塩摂取を許容した状態では心不全動物はバゾプレッシンの分泌亢進と食塩摂取の増加により心機能低下および心臓リモデリングがさらに悪化した。バイオニック迷走神経刺激治療によりバゾプレッシンの分泌および食塩摂取が抑制され、食塩摂取を許容しない場合と同様の心機能低下および心臓リモデリングの抑制が得られた。

したがって食塩摂取を許容した状態では、心機能低下および心臓リモデリングには食塩嗜好性の変化と摂取増加が関与していると考えられる。しかし、食塩摂取が同等の条件でもバイオニック迷走神経刺激治療は心機能低下および心臓リモデリングを抑制することから別の機序も関与している。

食塩制限は臨床上も症状緩和に有用であることが知られているが、本実験の結果からは予後にも関係する可能性がある。バイオニック迷走神経刺激治療は食塩嗜好性を低下させるので食塩を制限しなくも同等の効果上げることが期待される。

バゾプレッシンの分泌および食塩摂取への抑制効果には中枢神経系が関与していることは明らかであるが、これが迷走神経の求心路刺激による直接作用であるかどうかは本実験では明らかではない。バイオニック迷走神経刺激治療による血行動態の改善が中枢神経系に作用した可能性もあるからである。

今後はバイオニック迷走神経刺激による治療効果の機序をさらに明らかにするとともに、慢性心不全治療への臨床応用をめざして、動物種差による効果の差を含め大動物での有効性や安全性を調べる必要がある。

E. 結論

心不全の生命予後は現在も不良であり従来の概念を超えた新たな治療体系が求められている。心疾患の重症化には循環調節機能の破綻が深く関与することから、私たちは破綻した調節系を知的電子装置で置換する神経制御システムや生体論理により制御される人工臓器で心疾患を治療するバイオニック治療戦略を創出した。

本研究ではバイオニック心不全治療の機序について考察するために、食塩摂取を許容した状態でのバイオニック迷走神経刺激の作用を検討した。その結果、バイオニック迷走神経刺激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。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

G-1.論文

1. Tahara N, Takaki H, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Shimizu W, Miyazaki S, Kawada T, Sunagawa K. Pronounced HR variability after exercise in inferior ischemia: evidence that the cardioinhibitory vagal reflex is invoked by exercise-induced inferior ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288: H1179-H1185.
2. Sakuragi S, Takaki H, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Shimizu W, Kawada T, Ishida Y, Ohe T, Sunagawa K. Diagnostic value of the recovery time-course of ST slope on exercise ECG in discriminating false from true-positive ST-segment depressions. *Circ J.* 2004; 68: 915-922.
3. 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)
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Yasuda S, Goto Y, Takaki H, Asaumi Y, Baba T, Miyazaki S, Nonogi H. Exercise-induced hepatocyte growth factor production in patients after acute myocardial infarction: its relationship to exercise capacity and brain natriuretic peptide levels. *Circ J.* 2004; 68: 304-307.

G-2.学会発表

1. 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
2. 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
 3. 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
 4. 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
 5. 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
 6. Hideyuki Sasaki, Hiroshi Takaki, Yoichi Goto, Kenji Sunagawa. Spontaneous breath-by-breath variations (fast but random) in exercise VO_2 are reduced in patients with chronic heart failure. ESC Congress.
 7. Hideyuki Sasaki, Hiroshi Takaki, Yoichi Goto, Kenji Sunagawa. Incidence of symptomatic hypotension after strenuous exercise is reduced after exercise training in patients with acute myocardial infarction. ESC Congress.
 8. Hiroyuki Yamamoto, Hiroshi Takaki, Jun Tamai, Yoichi Goto, Kenji Sunagawa. Slow VO_2 oscillations during exercise is attenuated immediately after PTMC even when peak VO_2 did not significantly increased. ESC Congress.
 9. 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.
 10. 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
 11. 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
 12. Hiroyuki Takahama, Hiroshi Takaki, Yoichi Goto. Exercise-induced ST-Segment Elevation Indicates severe LV dysfunction and predicts future cardiac events in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. American Heart Association.
 13. Kazuhiro Satomi, Takashi Kurita, Hiroshi Takaki, Wataru Shimizu, Kazuhiro Suyama, Naohiko Aihara, Kazuo Niwaya, Junjiro Kobayashi, Shiro Kamakura. Heart rate dynamics at the onset of ventricular fibrillation in patients with brugada syndrome. American Heart Association.
 14. 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
15. 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
16. 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
17. Isao Nishi, Shinichi Furuichi, Yoshitaka Iwanaga, Teruo Noguchi, Chiyun Kimu, Hideo Ohya, Naohiko Aihara, Hiroshi Takaki, Yoichi Goto. Are cardiac events during exercise therapy for heart failure predictable? A multivariate analysis. 第69回日本循環器学会
18. 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

G-3.新聞報道

なし

H.知的所有権の取得状況

なし

ナノテクノロジーによる機能的・構造的生体代替デバイスの開発
I バイオニックナノメディスンによる循環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システムの開発においては、生体の圧反射中枢の特性を包括的に定量化する必要がある。これまでに正常時の特性をもとにしてバイオニック圧反射システムを開発したが、種々の要因によりこれらの特性が変化しないか検討した。その結果、筋機械受容器からの入力で圧反射中枢の動的ゲインが増大すること、運動時などにみられる程度の血中ノルエピネフリン濃度の上昇は交感神経性の動的な心拍数調節に影響を及ぼさないことが判明した。また、バイオニック治療デバイスを用いた急性心筋梗塞の治療について、心筋虚血部における局所的ノルエピネフリン放出の抑制と虚血早期のアセチルコリン放出の亢進が治療メカニズムの一つと考えられた。

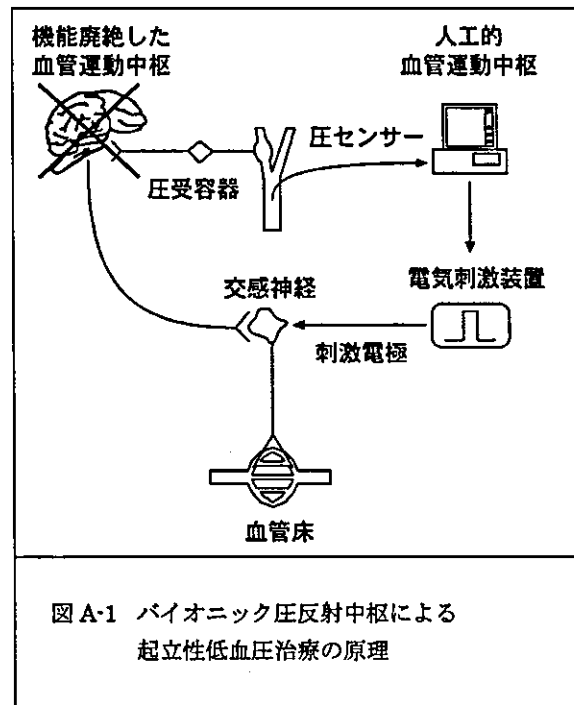
A.研究目的

A-1.背景

私たちはすでに、生体の圧反射中枢の特性をシステム同定の手法を用いて定量化し、それをもとに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、生体の調節機能を代替あるいは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情報処理をして交感神経活動を決定しているか知ることができれば、同様の情報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に一致させ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、圧調節失調モデルでは起立時に血圧低下は 50 mmHg に及び、40 秒経過後も回復しなかった。圧反射失調モデルでバイオニック圧反射中枢を動作させると起立時の血圧低下は正常と同じく 10~20 mmHg 程度に回復した。

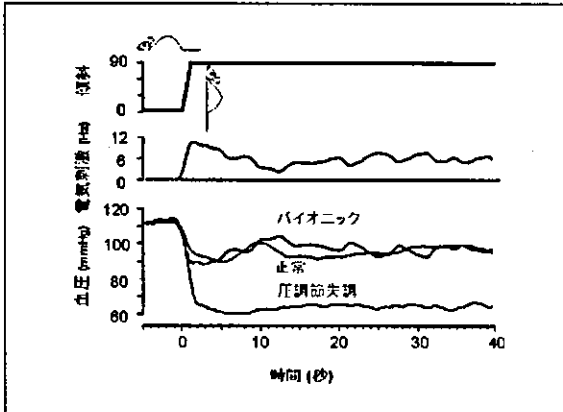


図 A-2 バイオニック圧反射中枢による起立性低血圧の治療

このようなバイオニック圧反射中枢の開発の基礎となるデータは、生体の圧反射中枢の動特性および静特性である。図 A-3 は、頸動脈洞圧受容器を体循環から分離して、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応答の遅れを代償し、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。静特性につい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。頸動脈洞を体循環から分離して頸動脈洞内圧を階段状に

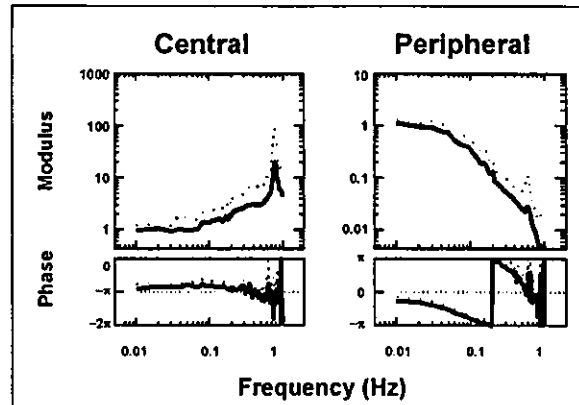


図 A-3 バイオニック治療のために必要な圧反射中枢の動特性

変化させ、それに伴う交感神経活動と血圧の応答を記録した。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表す曲線の交点で確定すると考えられる。実際にラットで圧反射ループを閉じた際の動作圧は 2 曲線の交点に一致することが示された。

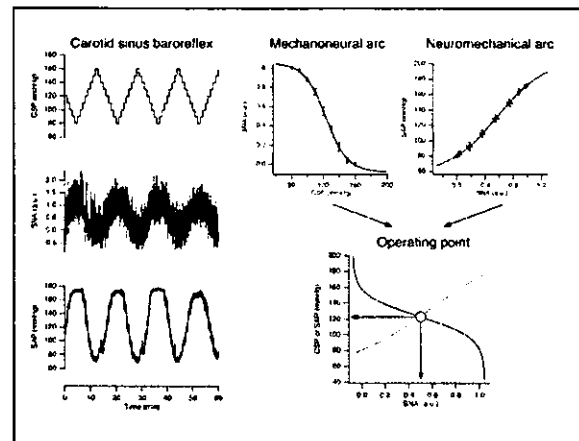


図 A-4 バイオニック治療のために必要な圧反射中枢の静特性

続いて、私たちはバイオニック医学の概念をさらに発展させ、単に生体本来の機能を再現するだけでなく、生体本来の機能を越えた

循環調節を行うバイオニック治療デバイスの開発に取り組んだ。急性心筋梗塞の際には、生体本来の応答として交感神経活動の亢進と迷走神経活動の低下が起こる。このような応答は心筋梗塞急性期には循環の維持に貢献すると考えられるが、交感神経の過剰な活動が持続すると心臓に負担をかけ、心臓の状態をさらに悪化させる。そこで、バイオニック治療デバイスを用いて生体本来の応答に逆らって迷走神経を刺激すれば、心不全にみられる悪循環を断ち切れると予測し、心不全モデルラットに対して迷走神経刺激治療を行った。その結果、急性心筋梗塞後の生命予後が飛躍的に向上することが判明した。

A-2.目的

前項で示したように、生体の圧反射の動特性および静特性をもとにしてバイオニック圧反射システムを開発してきたが、これまでに求めてきた圧反射の特性は正常安静時のものである。バイオニック圧反射システムを広く治療に応用するには、種々の条件によって変化すると考えられる生体の圧反射の特性を理解しておく必要がある。本年度はバイオニック圧反射システムの開発に関して、筋機械受容器からの求心性入力に及ぼす影響の定量化、血中の液性因子が圧反射の末梢弓の動特性に及ぼす影響の定量化を行った。また、バイオニック治療デバイスによる心筋梗塞治療に関して、その治療メカニズムを明らかにするために、生体内心で直接的に神経伝達物質を測定し、迷走神経刺激の治療効果を検討した。

B.研究方法

B-1.圧反射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筋機械受容器からの入力の影響に関する基礎研究

日常生活における血圧の調節は、単に動脈圧受容器からの入力だけでなく、中枢コマン

ドや活動筋からの求心性情報にも依存している。平成15年度は筋機械受容器からの入力に及ぼす影響を定量化し、筋機械受容器からの求心性入力によって血圧の動作点が高くなることを明らかにした。しかしながら、筋機械受容器からの求心性入力に及ぼす影響は不明である。そこで、平成16年度は日常生活における圧反射中枢の特性の修飾を明らかにすることによって、バイオニック圧反射システムの設計に資するために、筋機械受容器からの求心性入力に及ぼす影響を調べた。

ウレタン+ α クロラロス麻酔、人工呼吸下のウサギの頸動脈洞を体循環から分離し、サーボポンプを用いて内圧を自在に制御できるようにした。正常血圧付近で圧受容器に振幅20 mmHgのランダムな入力を加えて、腎臓交感神経活動及び体血圧の応答を記録した。得られた10分間の時系列データを用いて、圧入力から交感神経活動までの中枢弓の動特性と、交感神経活動から体血圧までの末梢弓の動特性を0.01~1 Hzの周波数範囲において同定した。次に、アキレス腱に5 kgの過重をかけて下腿三頭筋を受動的に伸展させて筋機械受容器を刺激し、その状態でランダムな圧入力を繰り返して、中枢弓及び末梢弓の動特性がどのように変化するかを検討した。

B-1-2.交感神経による動的な心拍数調節に対する液性因子の影響に関する基礎研究

交感神経による心拍数の調節は、動脈圧反射系の末梢部分を形成する重要なサブシステムの1つである。したがって、液性因子が交感神経による心拍数調節にどのような影響を与えるかを明らかにしておくことは、バイオニック圧反射システムの設計に極めて重要である。高強度の運動時には血中のノルエピネフリン濃度が安静時の10倍程度まで上昇することが知られている。そこで、平成16年度

は心拍数の神経性調節と液性調節の関係を明らかにするために、血中ノルエピネフリン濃度の上昇が交感神経による動的な心拍数調節に与える影響を定量化した。

ウレタン+ α クロラロース麻酔、人工呼吸下のウサギにおいて、両側の迷走神経を切断した。圧反射の影響を除くために両側の頸動脈洞神経及び大動脈減圧神経も切断した。開胸下に右心臓交感神経を剖出し、切断後にその心臓側に刺激電極を装着した。心臓交感神経に0または5 Hz からなる2値のランダム刺激を与えて、心拍数の応答を記録した。大腿静脈よりノルエピネフリンを持続投与(1 μ l/kg/h または 10 μ l/kg/h)して、交感神経刺激に対する心拍数応答がどう変化するかを検討した。各条件における血中ノルエピネフリン濃度はアルミナ処理後に、液体クロマトグラフィー法によって測定した。

B-2.迷走神経刺激による急性心筋梗塞の治療メカニズムの解明に関する基礎研究

急性心筋梗塞や心不全に対するバイオニック治療デバイスの開発において、その治療メカニズムを明らかにすることは、デバイスの改良に大きく貢献すると考えられる。これまでにバイオニック治療デバイスを用いた適切な迷走神経刺激によって、ラット心筋梗塞モデルにおける生命予後が大幅に向上することが示されている。平成16年度は心臓微量透析法を用いて、このような迷走神経刺激が生体内心を取り巻く局所的な神経性の環境をどのように変化させるのかを明らかにした。

ネブタール麻酔、人工呼吸下のネコにおいて、両側の迷走神経を切断し、心臓側に刺激用の電極を装着した。左開胸を行い、左冠動脈前下行枝に冠動脈閉塞用の結紮糸を装着した。次に、心筋間質における神経伝達物質濃度を測定するために、心臓微量透析用のプローブ(直径300 μ m、長さ13 mm)を左室の自由壁に挿入した(図B-1)。リング液を



図B-1 心臓微量透析用のファイバーと冠動脈閉塞による急性心筋梗塞の様子

毎分2 μ l の速度で灌流し、回収した透析液中のノルエピネフリン及びアセチルコリン濃度を液体クロマトグラフィー法によって測定した。動物を迷走神経刺激群と非刺激群に分け、60分間の冠動脈閉塞が心筋間質の神経伝達物質の放出に及ぼす影響を調べた。迷走神経刺激群においては冠動脈閉塞と同時に5 Hz の迷走神経刺激を開始し、実験終了まで続けた。また、徐脈効果を避けるために、心臓ペースングにて心拍数を一定に保った状態で迷走神経を刺激した群についても検討を行った。

C.研究結果

C-1.圧反射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筋機械受容器からの入力の影響に関する基礎研究

頸動脈洞圧入力から遠心性の交感神経活動までの動特性は入力周波数が高くなるほど応答が大きくなる微分特性を示した。下腿三頭筋の伸展によって圧反射の中核ゲインは入力周波数非依存的に増大し、ゲイン線図において上方への平行移動を示した(図C-1)。位相は圧入力に対して遠心性の交感神経活動が低下することを反映して、低い周波数において逆相(-180°)に近づいた。筋機械受容器の刺激は位相に影響を与えなかった。入出力間の線形性を示すコヒーレンスにも大きな変化

は見られなかった。

遠心性の交感神経活動から血圧までの動特性は入力周波数が高くなるほど応答が小さくなる低域通過特性を示した。位相は交感神経活動に対して血圧が上昇することを反映して、低い周波数において同相 (0°) に近づいた。下腿三頭筋の受動的な伸展はこれらの末梢弓の動特性には影響を与えなかった。

これらの結果を用いて圧反射系を閉ループにした際の血圧応答をシミュレーションしたところ、筋機械受容器の刺激によって、血圧安定化に要する時間 (定常応答の 95% に達する時間) は 6 秒から 3.6 秒と変化し、約 40% 短縮されることが判明した。

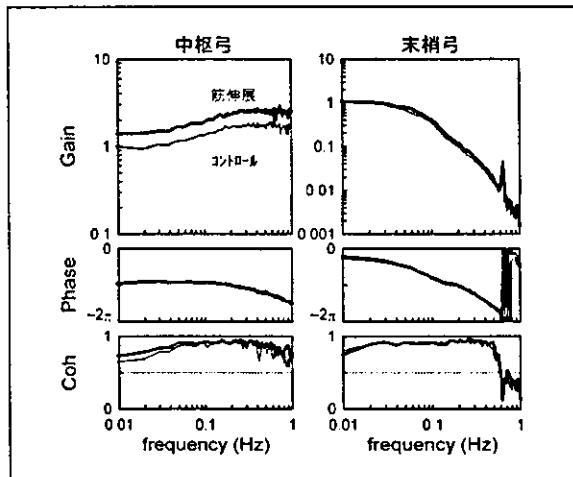


図 C-1 筋機械受容器への入力が圧反射の中枢弓及び末梢弓の動特性に与える影響

C-1-2. 交感神経性の動的な心拍数調節に対する液性因子の影響に関する基礎研究

ノルエピネフリンの持続静脈投与によって血中ノルエピネフリン濃度は 438 ± 75 (pg/ml, mean \pm SE) から 974 ± 106 ($1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 投与時)、 6830 ± 917 ($10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 投与時) へと増加した。 $100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 投与時には血中ノルエピネフリン濃度は 26300 ± 2330 pg/ml と、安静時濃度の約 60 倍まで上昇した。 $100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ の条件は非生理的であり、動物の状態が安定しないことから解析の対象から除外した。

交感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ほど応答が小さくなる低域通過特性を示した (図 C-2)。位相は交感神経の刺激に対して心拍数が上昇することを反映して、周波数が低くなるほど 0° に近づいた。入出力間の線形性を示すコヒーレンスは $0.01 \sim 0.2$ Hz の範囲で 0.8 以上の値を示した。 0.2 Hz 以上の周波数では応答は小さくなり、コヒーレンスも低下した。生理的濃度の上限とみられる $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ のノルエピネフリンの投与は、交感神経による動的な心拍数調節に影響を与えなかった。

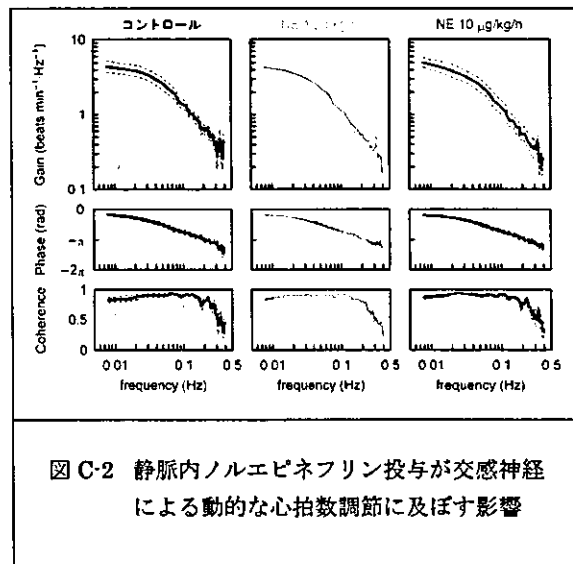


図 C-2 静脈内ノルエピネフリン投与が交感神経による動的な心拍数調節に及ぼす影響

C-2. 迷走神経刺激による急性心筋梗塞の治療メカニズムの解明に関する基礎研究

冠動脈閉塞により心筋虚血を作成すると、虚血開始から心筋間質にノルエピネフリンが放出され、虚血 60 分ではコントロールの 100 倍以上のレベルに達した (図 C-4)。このような高濃度のノルエピネフリンは心臓毒性を示すことが知られており、虚血心筋の障害を助長すると考えられる。このような状態において、心筋虚血作成と同時に迷走神経の電気刺激を行うと、心筋間質のノルエピネフリンの上昇は約半分程度に抑制された。しかしながら、心臓ペースキングによって徐脈が起こらないようにすると、ノルエピネフリン放出の

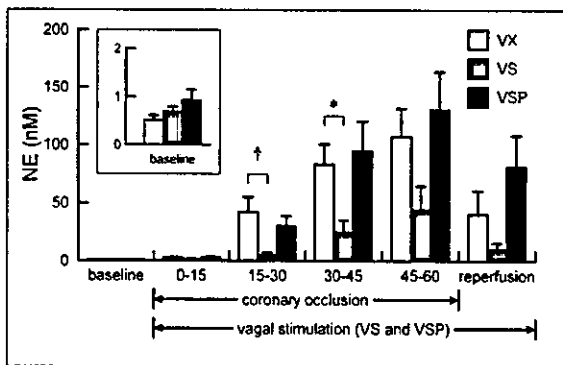


図 C-4 迷走神経の電気刺激が心筋虚血によるノルエピネフリン放出に与える影響
 VX: 非刺激群、VS: 迷走神経刺激群
 VSP: 心臓ペーシング+迷走神経刺激群

抑制効果がみられなくなった。

心筋間質ノルエピネフリン濃度と同様に、心筋間質アセチルコリン濃度も冠動脈閉塞によって上昇した (図 C-5)。ノルエピネフリン濃度が虚血時間の延長にもなって上昇したのに対して、アセチルコリン濃度は虚血 15 分目までに上昇し、その後ほぼ一定の値を保ち、再灌流で低下した。アセチルコリン濃度の上昇は迷走神経を切断した状態でも観察されることから、迷走神経終末の機能不全による局所的なアセチルコリンの放出によるものと考えられる。しかしながら、迷走神経の電気刺激は虚血開始から 15 分までの虚血早期において、心筋間質アセチルコリン濃度の上昇を有意に増大させた。

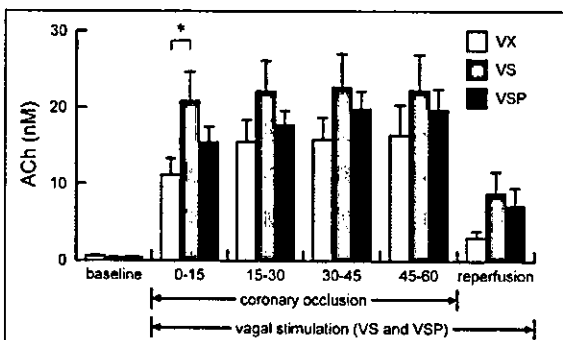


図 C-5 迷走神経の電気刺激が心筋虚血によるアセチルコリン放出に与える影響

D. 考察

私たちはこれまでに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明らかにした。このようなバイオニック圧反射システムは正常安静時の圧反射の特性をもとに開発したものであり、バイオニック圧反射システムを種々の病態に適用するには、種々の条件下で生体の圧反射特性がどのように変化するかを定量的に知っておく必要がある。本年度は、バイオニック圧反射システムの開発に関して、圧反射の動特性に対する筋機械受容器反射及び液性因子の影響を調べた。

筋機械受容器の刺激は圧反射中枢の動特性のゲインを周波数非依存的に増大させ、血圧安定化に要する時間を短縮させることが判明した。バイオニック圧反射システムは現在のところ動脈圧を感知するのみで、筋機械受容器からの入力によってシステムの動特性を変える機能はない。日常生活において安定した血圧を維持する上で、単に血圧入力だけで血圧の維持が可能なのか、それとも血圧以外の求心性情報を利用する必要があるのかは今後の検討課題である。周波数非依存的な圧反射ゲインの変化をバイオニック圧反射システムに組み込むことは容易であることから、圧反射システムの改良よりも、いかに血圧以外の求心性情報を安定して取得するかが今後の研究課題となる可能性がある。

圧反射の末梢弓の動特性に関して、本年度は運動時にみられる安静時の高々10倍程度までの血中ノルエピネフリン濃度の上昇は、交感神経による動的な心拍数調節に影響を与えないことを明らかにした。このことは、神経性調節は単に応答速度が速いだけでなく、応答の大きさにおいても液性調節を凌駕することを示している。したがって、自律神経系を自在に制御しようというバイオニック治療は、生体の調節系への介入方法として、極めて効

率の良い方法であることが確認された。このように液性調節と神経性調節の相互作用を解明しておくことは、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システムの設計に役立つと考えられる。

最後に、バイオニック治療デバイスによる心筋梗塞治療について、その治療メカニズムを検討した。迷走神経刺激は心筋虚血時の心筋間質ノルエピネフリン濃度の上昇を約半分に抑制したが、心臓ペースングによってこの効果は消失した。したがって、迷走神経刺激によるノルエピネフリン放出の抑制効果は、交感神経終末に対する直接作用ではなく、徐脈効果を介した間接作用であると考えられる。徐脈による心筋酸素消費の抑制が、心筋虚血の進行を抑えたことがノルエピネフリン放出抑制の原因の一つと考えられる。また、アセチルコリンは虚血時に迷走神経終末から神経活動とは無関係に放出されるものの、虚血早期においては迷走神経刺激によってアセチルコリン濃度が上昇することが示された。これは虚血早期にはまだ迷走神経が完全には障害されておらず、刺激に应答してアセチルコリンを放出する機能を維持していることを示唆する。アセチルコリンは急性心筋梗塞早期には抗不整脈作用を示すなど心筋保護的な作用が報告されており、バイオニック治療のメカニズムの一つは心筋虚血部におけるアセチルコリン濃度の上昇によるものと考えられる。ラットの慢性実験ではわずかな徐脈効果にもかかわらず生存率の著明な向上が観察されていることから、今後、迷走神経刺激の治療効果を考えるとき、急性効果と慢性効果を区別して評価する必要があると考えられる。

E. 結論

バイオニック圧反射システムの開発においては、生体の圧反射機能を詳細に理解しておく必要がある。正常時の動特性及び静特性を

もとにしてバイオニック圧反射システムを開発したが、種々の条件下で生体の圧反射の特性が変化しないかどうかを検討した。その結果、筋機械受容器からの求心性入力によって圧反射中枢のゲインが増大した。一方、生理的範囲における血中ノルエピネフリン濃度の上昇は圧反射の末梢部分を構成する心臓交感神経による動的な心拍数調節には影響を与えなかった。バイオニック治療デバイスによる心筋梗塞治療については、心筋間質の神経伝達物質を直接的に測定することによって、治療メカニズムとして心筋を取り巻く局所の神経性環境の変化が重要であることが明らかになってきた。以上のことは神経性調節が循環調節において極めて重要であることを示しており、自律神経系を制御しようというバイオニック治療は、生体の調節系への介入方法として、極めて効率の良い方法であることが確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Muscle mechanoreflex induces the pressor response by resetting the arterial baroreflex neural arc. Yamamoto T, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Miyamoto T, Sugimachi M, Sunagawa K. Am J Physiol Heart Circ Physiol 286: H1382-H1388, 2004
2. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. Li M, Zheng C, Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Circulation 109: 120-124, 2004
3. Bed rest attenuates sympathetic and

- pressor responses to isometric exercise in antigravity leg muscles in humans. Kamiya A, Michikami D, Shiozawa T, Iwase S, Hayano J, Kawada T, Sunagawa K, Mano T. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286: R844-R850, 2004
4. A novel framework of circulatory equilibrium. Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Kamiya A, Jin Y, Kashihara K, Sunagawa K. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H2376-H2385, 2004
 5. Effects of neuronal norepinephrine uptake blockade on baroreflex neural and peripheral arc transfer characteristics. Kawada T, Miyamoto T, Uemura K, Kashihara K, Kamiya A, Sugimachi M, Sunagawa K. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286: R1110-R1120, 2004
 6. A derivative-sigmoidal model reproduces operating point-dependent baroreflex neural arc transfer characteristics. Kawada T, Uemura K, Kashihara K, Kamiya A, Sugimachi M, Sunagawa K. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H2272-H2279, 2004
 7. Cardiac sympathetic nerve stimulation does not attenuate dynamic vagal control of heart rate via alpha-adrenergic mechanism. Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278: H860-H865, 2004
 8. Bionic epidural stimulation restores arterial pressure regulation during orthostasis. Yanagiya Y, Sato T, Kawada T, Inagaki M, Tatewaki T, Zheng C, Kamiya A, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. *J Appl Physiol* 97: 984-990, 2004
 9. Integrated characterization of the human chemoreflex system controlling ventilation, using an equilibrium diagram. Miyamoto T, Inagaki M, Takaki H, Kawada T, Yanagiya Y, Sugimachi M, Sunagawa K. *Eur J Appl Physiol* 93: 340-346, 2004
 10. Diagnostic value of the recovery time-course of ST slope on exercise ECG in discriminating false- from true- positive ST-segment depressions. Sakuragi S, Takaki H, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Shimizu W, Kawada T, Ishida Y, Ohe T, Sunagawa K. *Circ J* 68: 915-922, 2004
 11. Pronounced HR variability after exercise in inferior ischemia: evidence that the cardioinhibitory vagal reflex is invoked by exercise-induced inferior ischemia. Tahara N, Takaki H, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Shimizu W, Miyazaki S, Kawada T, Sunagawa K. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H1179-H1185, 2005
 12. Adaptive predictive control of arterial blood pressure based on a neural network during acute hypotension. Kashihara K, Kawada T, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K. *Ann Biomed Eng* 32: 1365-1383, 2004
 13. A self-calibrating telemetry system

- for measurement of ventricular pressure-volume relation in conscious, freely moving rats. Uemura K, Kawada T, Sugimachi M, Zheng C, Kashihara K, Sato T, Sunagawa K. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287: H2906-H2913, 2004
14. Bezold-Jarisch reflex blunts arterial baroreflex via the shift of neural arc toward lower sympathetic nerve activity. Kashihara K, Kawada T, Li M, Sugimachi M, Sunagawa K. *Jpn J Physiol* 54: 395-404, 2004
 15. Prediction of circulatory equilibrium in response to changes in stressed blood volume. Uemura K, Kawada T, Kamiya A, Aiba T, Hidaka I, Sunagawa K, Sugimachi M. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005 (in press)
- G-2.学会発表
1. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Kamiya A, Sunagawa K. Vagal stimulation suppresses ischemia induced myocardial norepinephrine release. *Experimental Biology* 2004. *The FASEB Journal* A262, 2004
 2. Uemura K, Kashihara K, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. A comprehensive physiological model of circulation for automatic piloting hemodynamics in patients with acute heart failure. *Experimental Biology* 2004. *The FASEB Journal* A647, 2004
 3. Kawada T, Yamamoto K, Uemura K, Kamiya A, Sunagawa K. Simple summation with threshold explains the interaction between the arterial baroreflex and muscle mechanoreflex in determining sympathetic nerve activity. *Experimental Biology* 2004. *The FASEB Journal* A1079, 2004
 4. Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Sugimachi M, Sunagawa K. Muscle sympathetic nerve activity parallels cardiac and renal sympathetic nerve activity. *Experimental Biology* 2004. *The FASEB Journal* A1081, 2004
 5. 神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝、砂川 賢二 圧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 医用電子と生体工学 第42巻 115、2004
 6. 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 医用電子と生体工学 第42巻 218、2004
 7. 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 医用電子と生体工学 第42巻 221、2004
 8. 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、Bluethooth 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 医用電子と生体工学 第42巻 368、2004
 9. 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 医用電子と生体工学 第42巻 381、2004
 10. 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 医用電子

- と生体工学 第42巻 382、2004
11. 神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝、砂川 賢治 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 医用電子と生体工学 第42巻 443、2004
 12. 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 医用電子と生体工学 第42巻 440、2004
 13. 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 医用電子と生体工学 第42巻 427、2004
 14. Kawada T, Yamazaki T, Sugimachi M, Sunagawa K. Disruption of cardiac vagal nerve terminal function in the ischemic myocardium. The Proceedings of the 81th Annual Meeting. Japanese Journal of Physiology S61, 2004
 15. Sugimachi M, Uemura K, Kashihara K, Kawada T, Sunagawa K. Construction of comprehensive cardiovascular model to guide optimal treatment of acute left heart failure. The Proceedings of the 81th Annual Meeting. Japanese Journal of Physiology S95, 2004
 16. Kamiya A, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Muscle sympathetic nerve activity (SNA) parallels renal and cardiac SNAs in response to baroreflex. The Proceedings of the 81th Annual Meeting. Japanese Journal of Physiology S202, 2004
 17. 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 循環制御 90、2004
 18. 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 循環制御 91、2004
 19. 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 循環制御 93、2004
 20. 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 循環制御 94、2004
 21. 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 循環制御 96、2004
 22. 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 循環制御 97、2004
 23. Sugimachi M, Uemura K, Kawada T, Kamiya A, Sunagawa K. A comprehensive physiological model of circulation enables automatic piloting of hemodynamics in patients with acute heart failure. Cardiovascular System Dynamics Society, XVI

- International Congress. 45, 2004
24. 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 3, 2004
 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. Kashiwara K, Kawada T, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K. 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. 499, 2004
 27. Kawada T. A sieve electrode as a potential autonomic neural interface for bionic medicine. 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS. 420, 2004
 28. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. 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. The Physiologist 47(4) 275, 2004
 29. 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 Effect of electroacupuncture on dynamic characteristics of the arterial baroreflex. 第 19 回生体・生理工学シンポジウム 107, 2004
 30. 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制御する Regular exercise training attenuates exercise hyperpnea through adaptation of both controller and plant of respiratory chemoreflex system 第 19 回生体・生理工学シンポジウム 109, 2004
 31. 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 The muscle mechanoreflex increases dynamic gain of the arterial baroreflex neural arc 第 19 回生体・生理工学シンポジウム 199, 2004
 32. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sunagawa K. Chronic Vagal Stimulation Exerts its Beneficial Effects on the Failing Heart Independently of its Anti- β -Adrenergic Mechanism. AHA. Circulation, Supplement III, Vol 110(17) III-84, 2004
 33. 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 日本病態生理学会雑誌 13(2) 29, 2004
 34. 佐藤 隆幸、安藤 元紀、川田 徹 動脈圧反射系の平衡線図解析 第 15 回日本病態生理学会大会 日本病態生理学会雑誌 13(2) 30, 2004
 35. 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 日本病態生理学会雑誌 13(2) 30, 2004
 36. 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 日本病態生理学雑誌 13(2)
42, 2004
37. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M,
Sugimachi M, Sato T, Sunagawa K.
Effects of abdominal vagal nerve
activation on hemodynamics of acute
myocardial infarction. 第 69 回 日本循
環器学会 Circulation Journal
Supplement I , Vol.69, 265, 2005
38. Li M, Zheng C, Inagaki M, Kawada T,
Sugimachi M, Sato T, Sunagawa K.
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 Circulation Journal
Supplement I , Vol.69, 266, 2005
39. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T,
Uemura K, Shishido T, Zheng C, Li M,
Sugimachi M, Sunagawa K. Acute
myocardial ischemia causes local
glutamate release via retrograde
transport of glutamate transporters.
第 69 回 日本循環器学会 Circulation
Journal Supplement I , Vol.69, 278,
2005
40. Zheng C, Li M, Sato T, Inagaki M,
Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K.
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 Circulation Journal
Supplement I , vol.69, 408, 2005
41. Uemura K, Kawada T, Shishido T,
Aiba T, Sunagawa K, Sugimachi M.
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
Circulation Journal Supplement I ,
vol.69, 522, 2005
42. Miyamoto T, Inagaki M, Takaki H,
Shishido T, Kawada T, Sunagawa K,
Sugimachi M. Regular exercise
training attenuates exercise hyperpnea
through desensitization of the
respiratory central controller. 第 69 回
日本循環器学会 Circulation Journal
Supplement I , vol.69, 643, 2005
43. Ariumi H, Kawada T, Sato T,
Sunagawa K, Sugimachi M. 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 Circulation Journal
Supplement I , vol.69, 646, 2005

G-3.新聞報道

なし

H.知的所有権の取得状況

なし

ナノテクノロジーによる機能的・構造的生体代替デバイスの開発

I. バイオニックナノメディスンによる循環調節機能代替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：

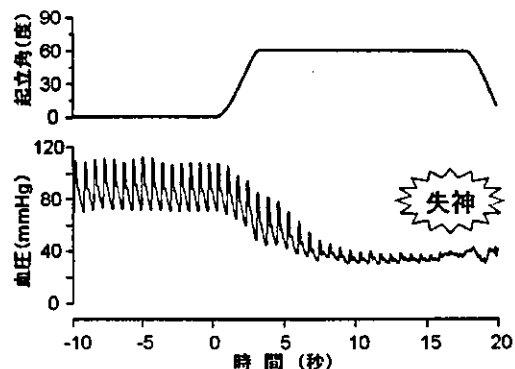
動脈圧反射の機能再建デバイスとして臨床応用可能なバイオニック装置を開発するために、ヒトの血管運動性交感神経を刺激する方法として、硬膜外カテーテル電極を用いた方法を開発した。圧反射失調の臨床的モデルとなる全身麻酔中の患者を対象に、硬膜外腔からの電気刺激に対する動脈圧応答を伝達関数として同定した。この伝達関数を利用して、ヒトの血圧を自動制御するためのシステムの設計に成功した。比例・積分補償型のネガティブフィードバック制御により十分ヒトの血圧を制御可能であることが術中の急速低血圧モデルを用いた検証実験で確認された。

A.研究目的

A-1.背景

老年医学の進歩とともに、加齢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）。そして最期には、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