

表 B-5 受信 BPF 出力の所要 SNR

	ターゲット BER	
	10 ⁻³	10 ⁻⁶
所要 SNR(A ² /2σ ²)	6.21(7.93dB)	13.1(11.2dB)

B-4-10-2. 受信雑音電力と所要受信信号電圧

5mm□振動子を水に浸した状態で観測される雑音の周波数特性を図 B-65 に示す。この図の値から、改良試作機の受信部に設置されている各振動子用の BPF の帯域幅に相当する雑音電力を計算し、各ターゲット BER を実現するために必要な受信側振動子出力の信号電圧の振幅を計算した結果を表 B-6 に示す。数式 B-62 では A と σ² を BPF 出力で定義しているが、受信部内では BPF の帯域内に限って言えば、どのポイントで観測しても SNR は変わらないため、観測ポイントを受信側振動子の出力に移した(雑音の観測ポイントが振動子の出力であるため)。

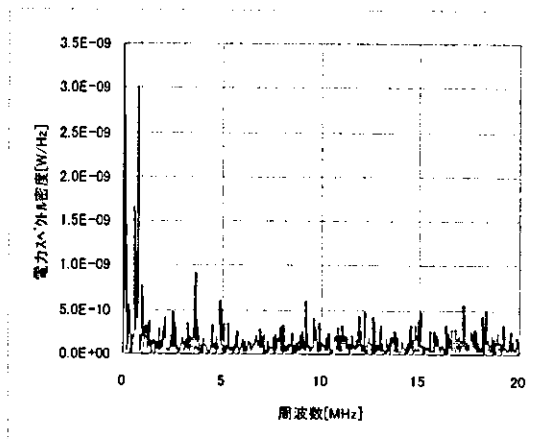


図 B-65 5mm□振動子を水に浸した状態で観測される雑音の周波数特性

表 B-6 受信振動子出力での BPF 帯域内の雑音電力と所要信号電圧

振動子	帯域内雑音 (σ ²)	受信振動子出力の所要信号電圧の振幅(A)	
		ターゲット BER=10 ⁻³	ターゲット BER=10 ⁻⁶
0.121mm 厚	2.64 × 10 ⁻³ W	0.181V _p	0.263V _p
0.362mm 厚	9.32 × 10 ⁻⁴ W	0.108V _p	0.156V _p
1.207mm 厚	2.72 × 10 ⁻⁴ W	0.0581V _p	0.0844V _p

* V_p は電圧の振幅を意味する。

B-4-10-3. 送信側に要求される送信電圧

表 B-6 に示した受信電圧を得るために送信側に要求される送信電圧を以下の図から得る。図中で、送信側振動子の入力から受信側振動子の出力までの超音波伝送効率の値は、B-4-8-3 章の図 B-56 ~ 図 B-58 に示した理論計算値を使用した。また、緑色の数字は超音波伝送効率、同軸ケーブルの伝送率、アンプのゲインを表す。

図中の送信側アナログ基板の中には電流ブースタというブロックが含まれており、電流ブースタの前後で電圧が 1/2 になる。電流ブースタは同軸ケーブルに十分な負荷電流を供給する目的で設置されているものでこれ自体での電圧降下は無い。但し、同軸ケーブルとインピーダンス整合を取るために電流ブースタの出力に 49.9Ω の抵抗を挿入しており、この抵抗によって電圧降下が発生する。

各ターゲット BER を実現するために、送信側アナログ基板に要求される送信電圧の条件を纏めて表 B-6 と表 B-7 に示す。

(1) ターゲット BER=10⁻³、超音波伝搬距離 4cm の場合

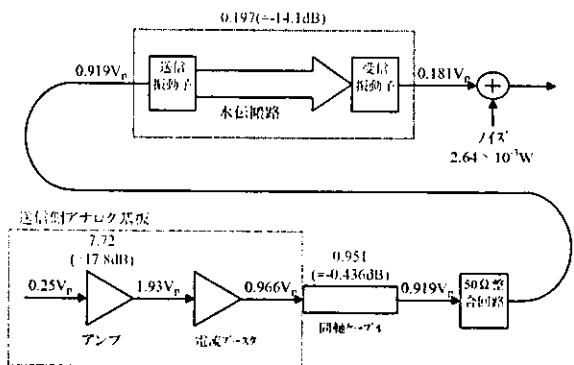


図 B-65 0.121mm 厚振動子(伝搬距離 4cm)

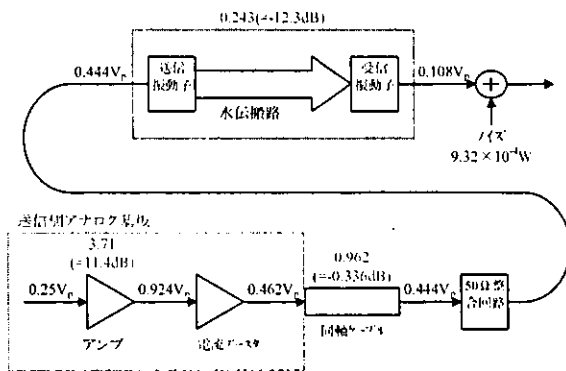


図 B-66 0.362mm 厚振動子 (伝搬距離 4cm)

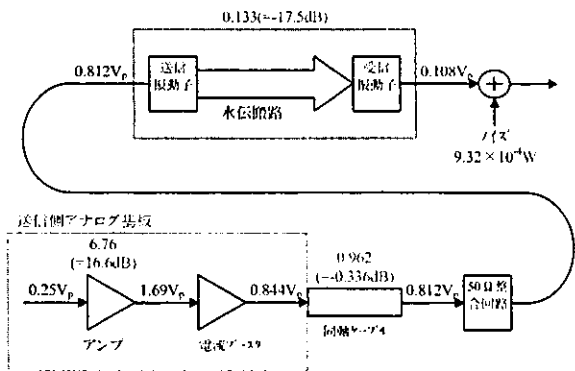


図 B-69 0.362mm 厚振動子 (伝搬距離 10cm)

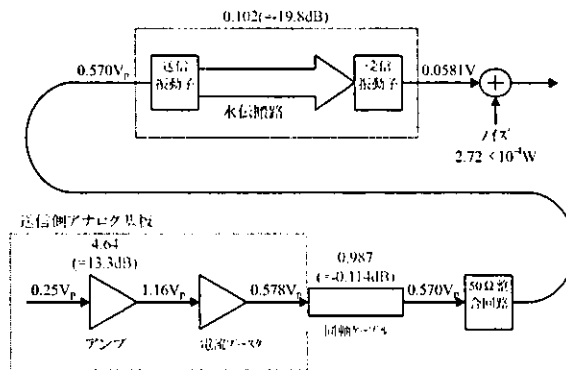


図 B-67 1.207mm 厚振動子 (伝搬距離 4cm)

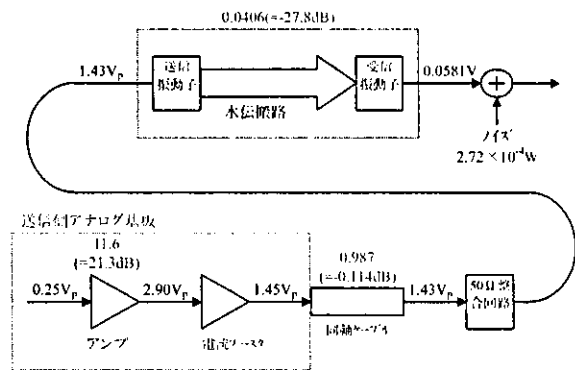


図 B-70 1.207mm 厚振動子 (伝搬距離 10cm)

(2) ターゲット BER=10⁻³、超音波伝搬距離 10cm の場合

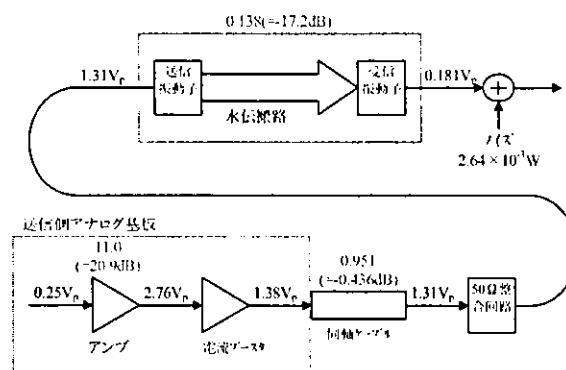


図 B-68 0.121mm 厚振動子 (伝搬距離 10cm)

(3) ターゲット BER=10⁻⁶、超音波伝搬距離 4cm の場合

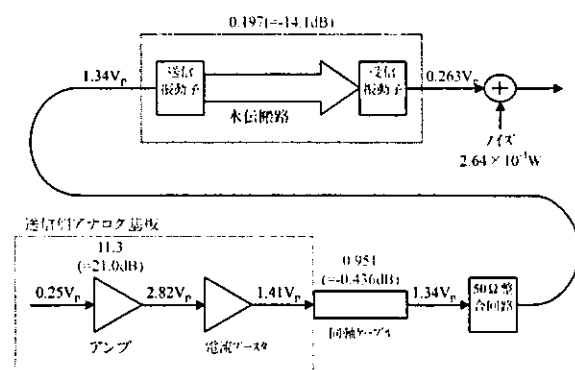


図 B-71 0.121mm 厚振動子 (伝搬距離 4cm)

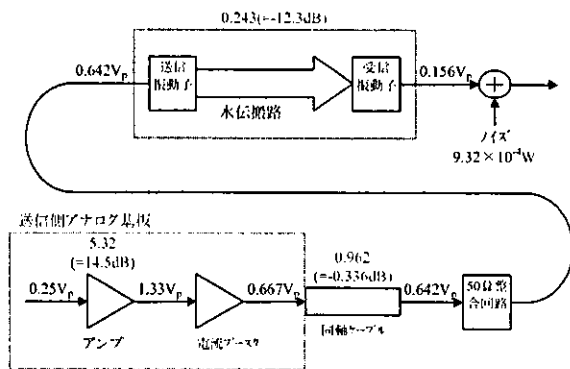


図 B-72 0.362mm 厚振動子 (伝搬距離 4cm)

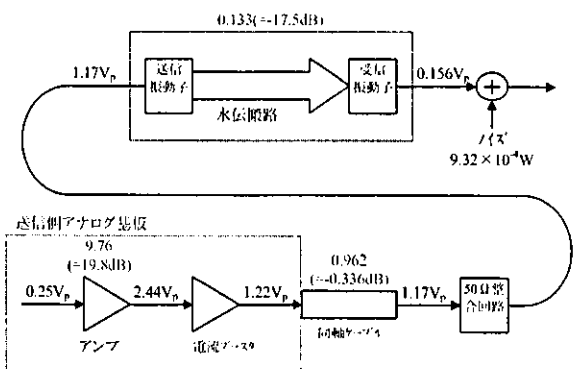


図 B-75 0.362mm 厚振動子 (伝搬距離 10cm)

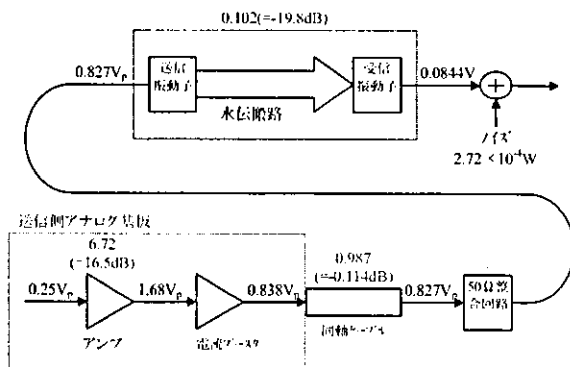


図 B-73 1.207mm 厚振動子 (伝搬距離 4cm)

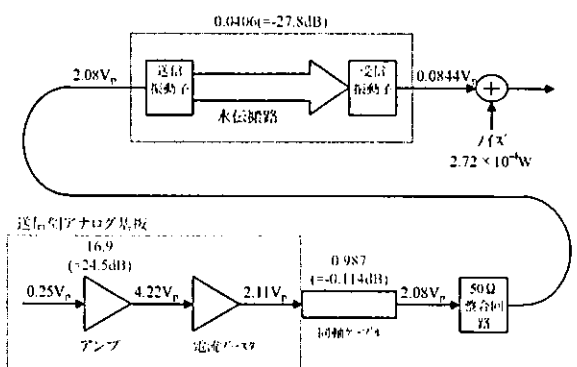


図 B-76 1.207mm 厚振動子 (伝搬距離 10cm)

(4) ターゲット BER=10⁻⁶、超音波伝搬距離 10cm の場合

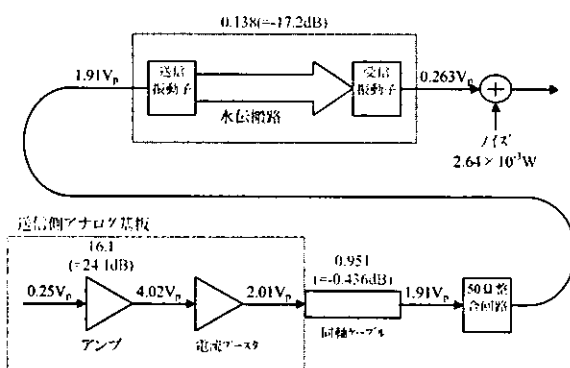


図 B-74 0.121mm 厚振動子 (伝搬距離 10cm)

表 B-6 送信側アナログ基板に要求される送信電圧の条件 (ターゲット BER=10⁻³ の場合)

伝搬距離	振動子	アンプ出力	基板出力
4cm	0.121mm 厚	1.93V _p	0.966V _p
	0.362mm 厚	0.924V _p	0.462V _p
	1.207mm 厚	1.16V _p	0.578V _p
10cm	0.121mm 厚	2.76V _p	1.38V _p
	0.362mm 厚	1.69V _p	0.844V _p
	1.207mm 厚	2.90V _p	1.45V _p

表 B-7 送信側アナログ基板に要求される送信電圧の条件 (ターゲット BER=10⁻⁶ の場合)

伝搬距離	振動子	アンプ出力	基板出力
4cm	0.121mm 厚	2.82V _p	1.41V _p
	0.362mm 厚	1.33V _p	0.667V _p
	1.207mm 厚	1.68V _p	0.838V _p
10cm	0.121mm 厚	4.02V _p	2.01V _p
	0.362mm 厚	2.44V _p	1.22V _p
	1.207mm 厚	4.22V _p	2.11V _p

B-5. 参考文献

[B-1] 中村 他、「朝倉電気・電子工学講座 2 電気回路」、朝倉書店、1985 年

[B-2] 御子柴 他、「超音波スペクトロスコープ[応用編]」、培風館、1990 年

[B-3] 菊池 他、「超音波医学」、医学書院、1966 年

[B-4] ピーブルズ、「デジタル通信システム」、HBJ 出版局、1989 年

(倫理面への配慮)

本研究は、現在、超音波通信実験を行うための試作機が完成しつつある状況である。当面行う基礎実験は、血液の代用として水を使用する。従って、現在のところ倫理面への問題はないと考える。

C. 研究結果

昨年度、報告した超音波の水中伝搬実験の結果では、実験系で観測される振動子の共振周波数と伝送ピーク周波数が、振動子の本来の共振周波数から大きく離れているという問題があった。

そこで昨年度の実験結果を解析し、測定結果に悪影響を及ぼしている以下の問題点を明らかにした。

- ① 同軸ケーブルにおけるインピーダンス不整合。
- ② 超音波以外に電流が伝搬しており、電流伝搬分が測定結果に大きく影響している。
- ③ 振動子単体で大きな伝送効率の損失が発生している。

これらの問題を解決するために、以下の改良を施した超音波通信実験用の試作機を新たに開発した。

- (1) ①の問題に対して、同軸ケーブルのインピーダンス整合回路を設置。
- (2) ②の問題に対して、送信側と受信側の電気的な結合を切断するために、送信側と受信側の電子回路をそれぞれ個別の電池で駆動。
- (3) ③の問題に対して、振動子をパッケージングケースに設置。

- (4) ③の問題に対して、受信側振動子の出力を高インピーダンスで受ける。

D. 考察

以下のように考察する。

- FSK 信号を検波する際に、正弦波を方形波に変換して信号処理を行っているため、B-4-10-1 章に示した通信性能と比べてどの程度の差異が生じるかをシミュレーションで検証し、更には、その結果と試作機を使った試験結果とを比較する必要がある。
- 本報告の試作機を開発するに当たり、当初は受信側の BPF の帯域幅を振動子の帯域幅と同程度として設計を進めていた。しかしながら、そのような狭帯域の BPF を実現するための素子は入手が困難であることが分かり、BPF の設計手法を変更した。BPF には 2 つの種類があり、それぞれ設計手法が異なる。一方を狭帯域型といい、もう一方を広帯域型という。一般に、高域遮断周波数が低域遮断周波数の 2 倍以上であれば広帯域型と言われる。今回、開発時間の制限から、BPF 設計を狭帯域型から広帯域側に一気に変更せざるを得なかった。そのため受信側検波器に入力される雑音電力が増加する結果となり、表 B-7 から分かるように、ターゲット BER を小さく設定し、伝搬距離が長くなると送信側アンプに要求される出力電圧が過大になるケースが存在する。今後、試作機を使った実験で検証を行う必要があるが、受信側 BPF の設計に関して熟考が必要と考える。
- 表 B-7 は 3 種類の振動子の内、0.362mm 厚のものが最も効率良く超音波通信を行うことができることを示しているが、試作機を使った実験で検証する。
- 今回の検討は、伝搬路を水として議論を進めてきたが、今後、伝搬路が血液である場合の検討を加えていく必要がある。

E. 結論

本報告では、昨年度の実験結果を解析することによって、実験装置の不具合を考察し、改善策を検討／検証した。その結果を反映させた試作機を新たに設計、開発した。改良した試作機を使った場合、伝搬距離 4cm で $BER=10^{-3}$ を実現するためには送信基板から概ね $0.5V_p \sim 1.0V_p$ の電圧を出力する必要があり、伝搬距離 10cm で $BER=10^{-3}$ の場合は $0.8V_p \sim 1.5V_p$ 、伝搬距離 4cm で $BER=10^{-6}$ の場合は $0.7V_p \sim 1.4V_p$ 、伝搬距離 10cm で $BER=10^{-6}$ の場合は $1.2V_p \sim 2.1V_p$ である。検討の結果、何れの条件でも 0.362mm 厚の振動子を使った場合に、最も効率の良い通信が可能であることが示唆された。

今後は、改良した試作機を使った実験で、本報告に記載した検討結果を検証していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

Masaru KOKUBO, Takashi OSHIMA, Katsumi YAMAMOTO, Kunio TAKAYASU, Yoshiyuki EZUMI, and Shinya AIZAWA, "A GFSK Transmitter Architecture for a Bluetooth RF-IC, Featuring a Variable-Loop-Bandwidth Phase-Locked Loop Modulator," IEICE Trans. Electron., Vol-E88-C, No. 3, March 2005.

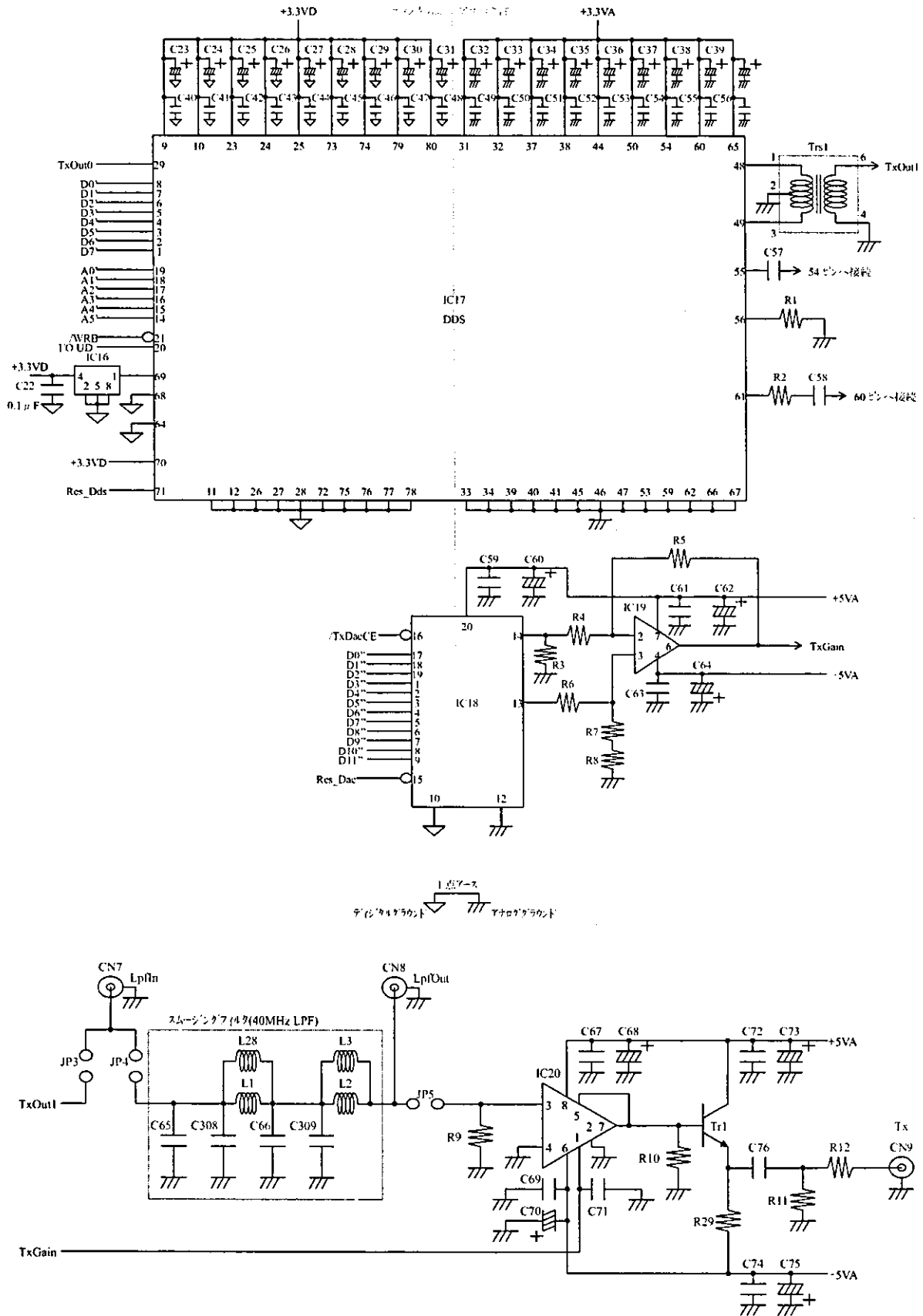
G-2. 学会発表

特に無し。

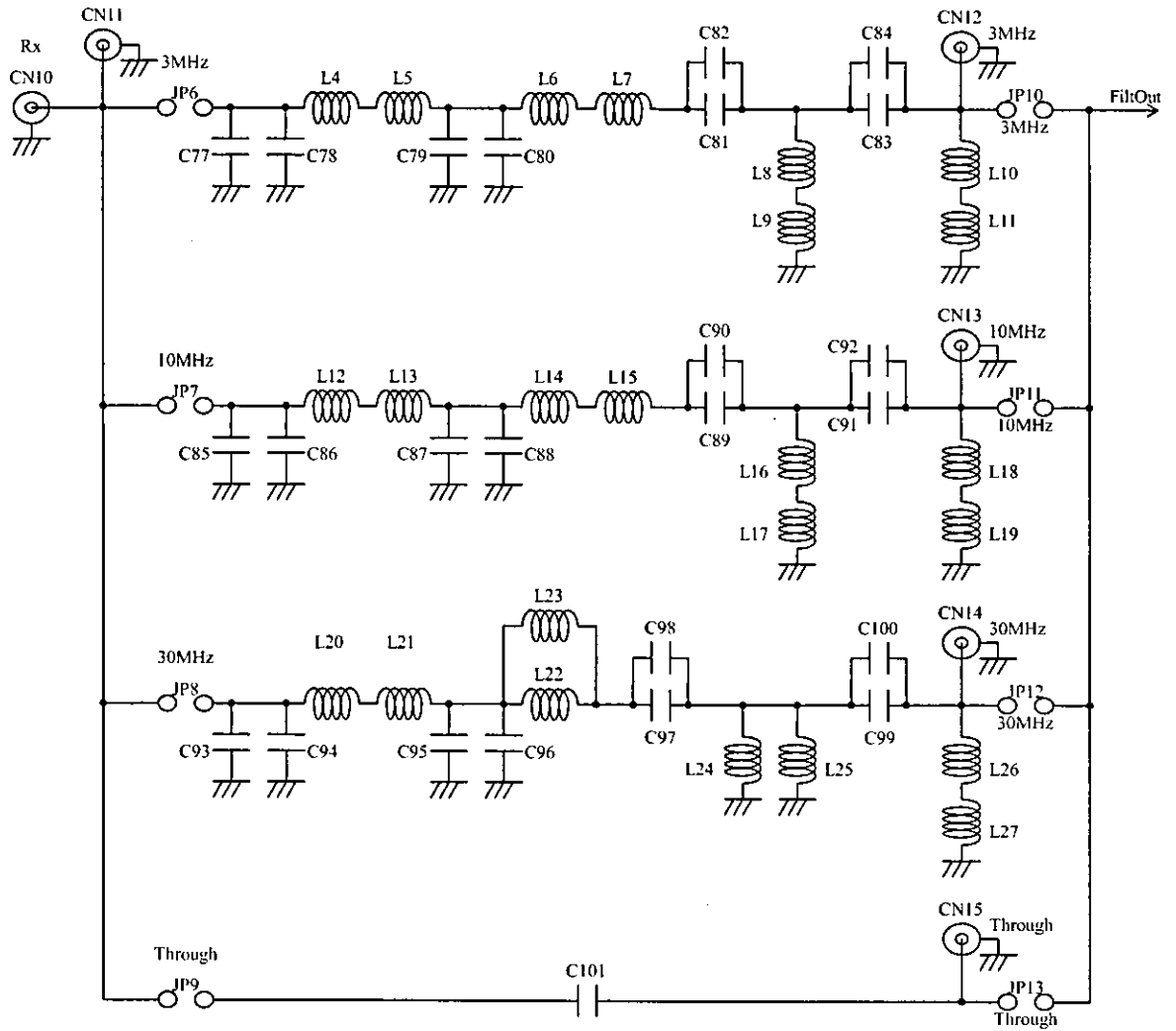
H. 知的財産権の出願・登録状況

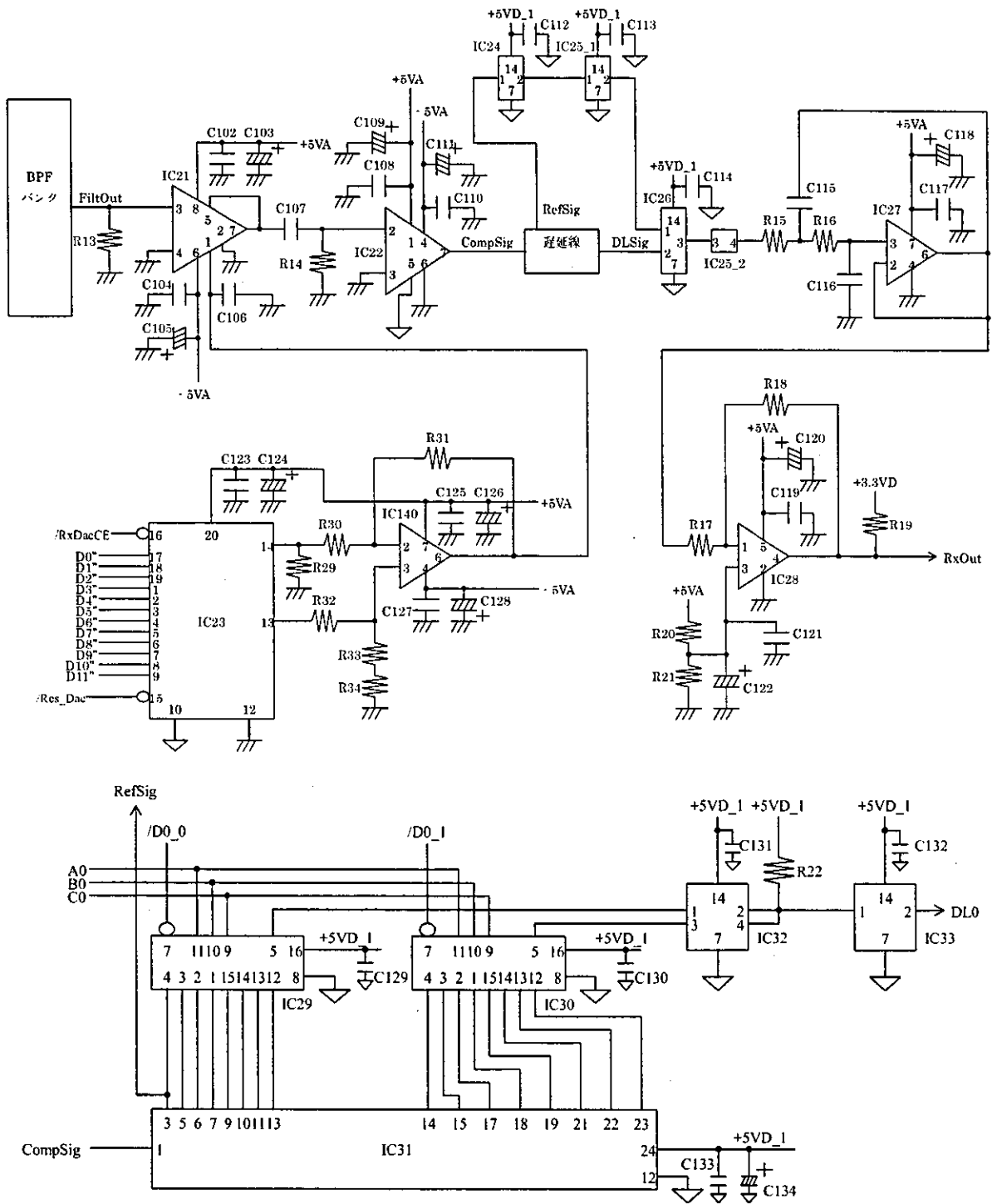
特に無し。

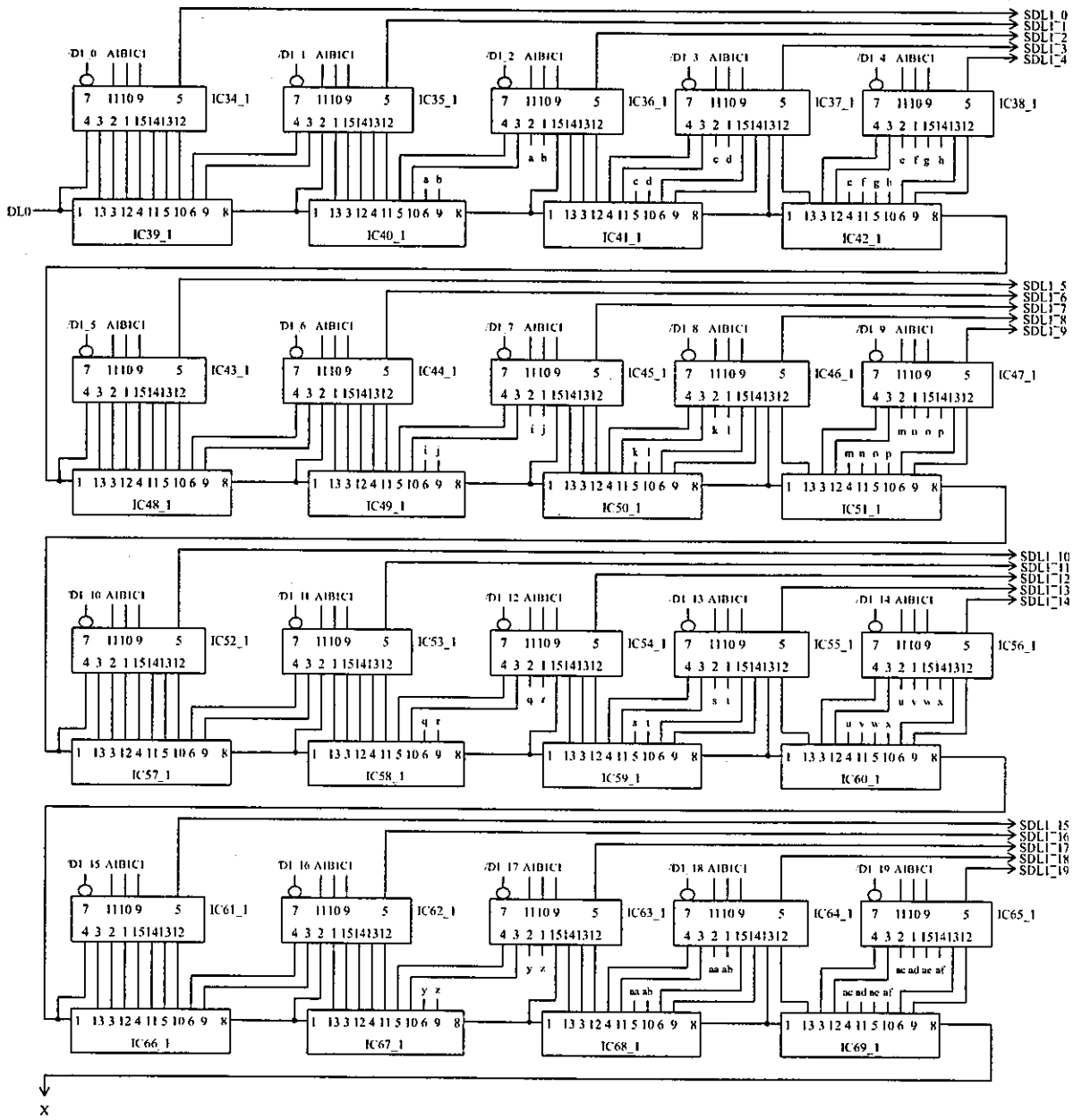
(巻末図 B-1) 送信側アナログ基板の信号処理部の回路図

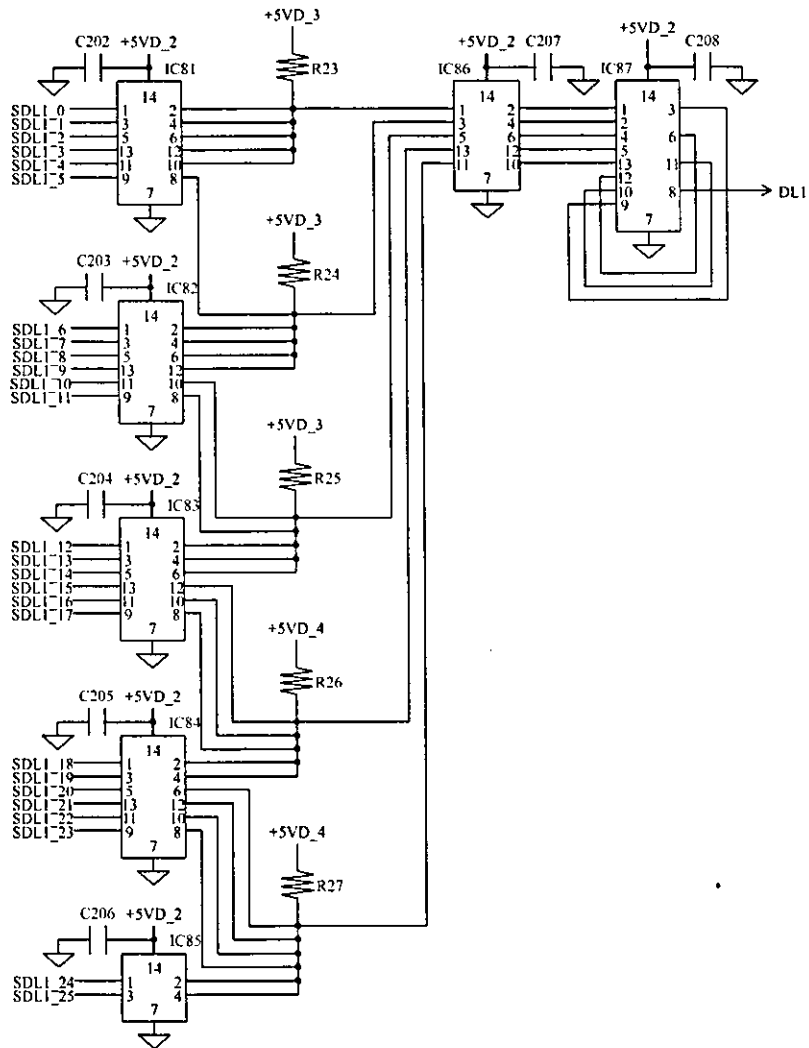
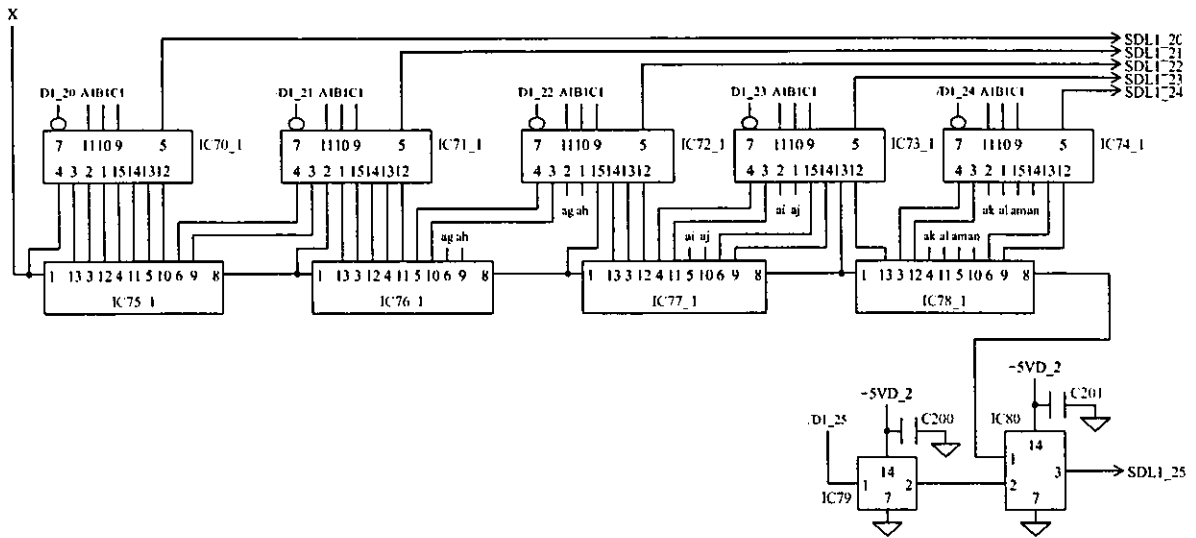


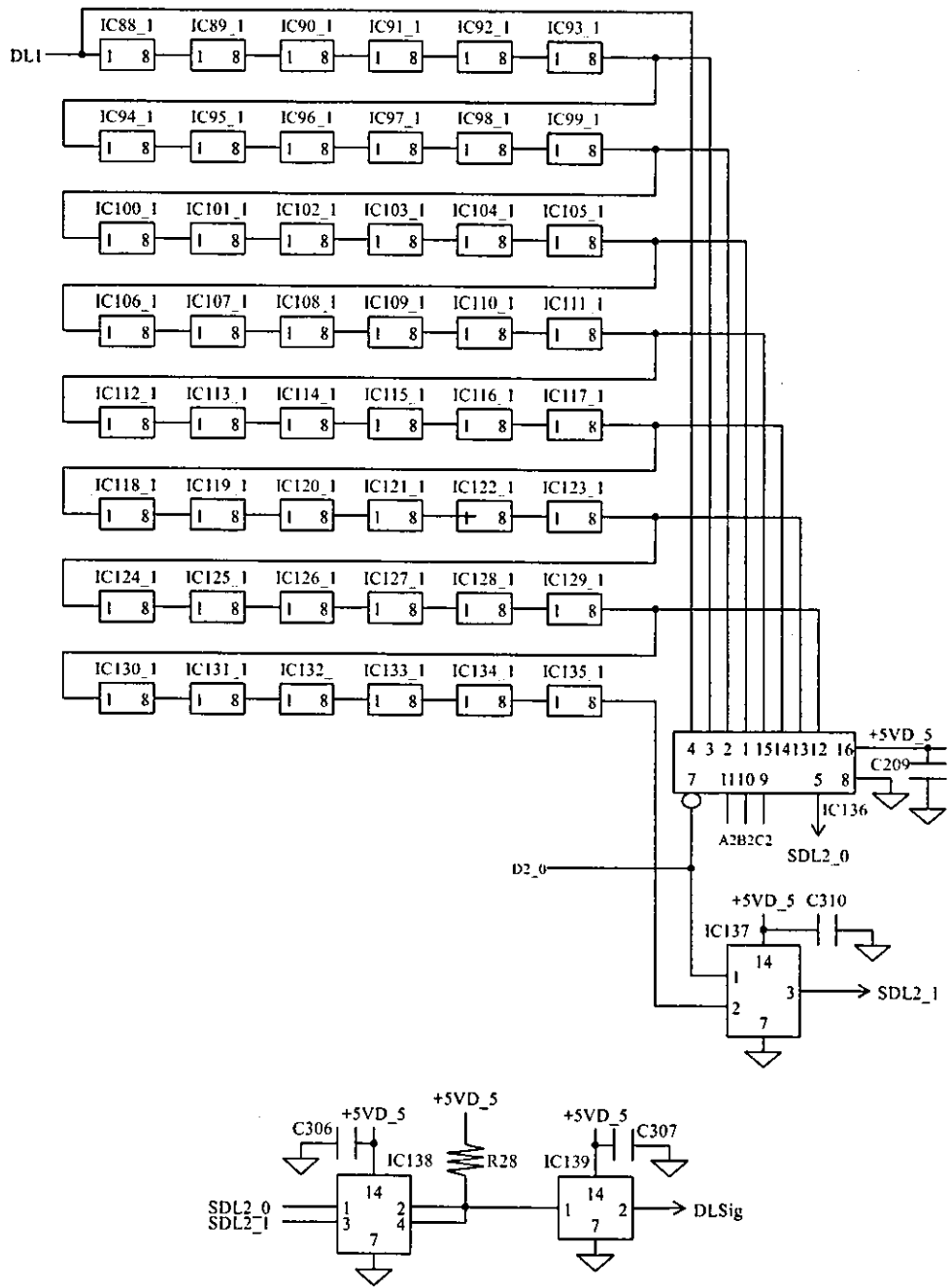
(巻末図 B-2) 受信側アナログ基板の信号処理部の回路図



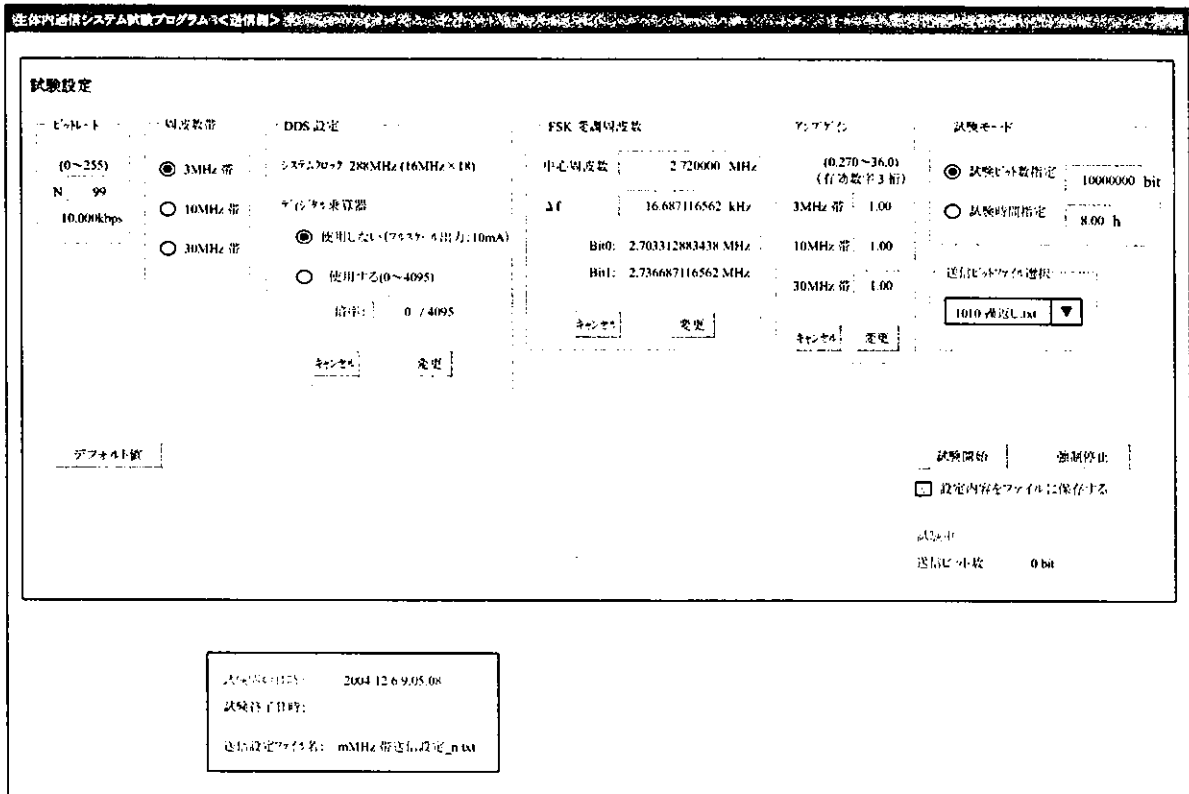








(巻末図 B-3)送信側 PC の制御画面



(巻末図 B-4)受信側 PC の制御画面

生体内通信システム試験プログラム [受信側]

試験設定

ビットレート (0~255) N: 99 10.000kbps	周波数帯 <input checked="" type="radio"/> 3MHz 帯 <input type="radio"/> 10MHz 帯 <input type="radio"/> 30MHz 帯	LNA ゲイン (0.270~36.0) (有効数字 3 桁) 3MHz 帯 1.00 10MHz 帯 1.00 30MHz 帯 1.00 キャンセル 変更	遅延時間 (0~27.015 μs) 3MHz 帯 12.632 μs 10MHz 帯 0.000 μs 30MHz 帯 0.000 μs キャンセル 変更	試験モード <input checked="" type="radio"/> 試験ビット数指定 10000000 bit <input type="radio"/> 試験時間指定 8.00 h	試験開始 強制停止
--	---	--	---	--	--------------

デフォルト値

試験中
受信ビット数 0bit

試験開始日時: 2004/12/6 9:05:08
 試験終了日時:
 受信ビットファイル名: 3MHz 帯受信ビット_0.txt

誤り検定

ファイル選択		誤り検定結果
送信ビットファイル	受信ビットファイル	正解ビット数 0 bit
1010 繰返し.txt ▼	3MHz 帯受信ビット_0.txt ▼	誤りビット数 0 bit
誤り検定ビット数	誤り検定開始	0→1 誤り 0 bit
10000000 bit	0 %	1→0 誤り 0 bit
		誤り率 0.00 E0

(巻末表 B-1)送信側アナログ基板の信号処理部の主要部品

部品 No.	部品名	品番	メーカー	実装区分	備考
IC16	TCXO	TCO-5100	トヨコム	チップ	発振周波数 16MHz 発振安定時間 2ms
IC17	DDS	AD9852ASQ	ANALOG DEVICES	チップ	熱強化型パッケージ
IC18	DAC	DAC8562EP	ANALOG DEVICES	ディップ	12bit 精度
IC19	オペアンプ	AD8671AR	ANALOG DEVICES	チップ	高精度、超ローノイズ
IC20	可変ゲインアンプ	AD603AR	ANALOG DEVICES	チップ	90MHz Bandwidth

(巻末表 B-2)受信側アナログ基板の信号処理部の主要部品

部品 No.	部品名	品番	メーカー	実装区分	備考
IC21	LNA	AD603AR	ANALOG DEVICES	チップ	90MHz Bandwidth
IC22	コンパレータ	AD8561AR	ANALOG DEVICES	チップ	超高速 7ns
IC23	DAC	DAC8562EP	ANALOG DEVICES	ディップ	12bit 精度
IC24	INVERTER	TC74ACT04F	東芝	チップ	TTL 入力
IC25,33,79,86, 139	INVERTER	TC74AC04F	東芝	チップ	
IC26	EXCLUSIVE OR Gate	TC74AC86F	東芝	チップ	
IC27	オペアンプ	AD8651AR	ANALOG DEVICES	チップ	50MHz, Rail to rail in/out
IC28	コンパレータ	ADCMP370AKS	ANALOG DEVICES	チップ	OPEN DRAIN
IC29,30	8-CHANNEL MULTIPLEXER	TC74ACT151F	東芝	チップ	TTL 入力
IC31	TTL デジタルディレイライン	ADM15NDH	JPC	ディップ	総遅延時間 15ns
IC32,81,82,83, 84,85,138	INVERTER	TC74AC05F	東芝	チップ	OPEN DRAIN
IC34,35,36,37, 38,43,44,45,46, 47,52,53,54,55, 56,61,62,63,64, 65,70,71,72,73, 74,136	8-CHANNEL MULTIPLEXER	TC74AC151F	東芝	チップ	
IC39,40,41,42, 48,49,50,51,57, 58,59,60,66,67, 68,69,75,76,77, 78	デジタルディレイライン	DS1110E-150	MAXIM	チップ	総遅延時間 150ns
IC80,137	2-INPUT AND Gate	TC74AC08F	東芝	チップ	
IC87	2-INPUT OR Gate	TC74AC32F	東芝	チップ	
IC88,89,90,91, 92,93,94,95,96, 97,98,99,100, 101,102,103, 104,105,106, 107,108,109, 110,111,112, 113,114,115, 116,117,118, 119,120,121, 122,123,124, 125,126,127, 128,129,130, 131,132,133, 134,135	デジタルディレイライン	DS1110E-500	MAXIM	チップ	総遅延時間 500ns
IC140	オペアンプ	AD8671AR	ANALOG DEVICES	チップ	高精度、超ローノイズ

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
イヌにおけるバイオニック心不全治療の検討

分担研究者 砂川 賢二（九州大学大学院医学系研究科 教授）

研究要旨：

昨年度までに、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治療法を創出し、その生命予後改善は、従前の治療法よりも劇的であり、またその機序は、迷走神経刺激による固有の効果であることを明らかにしてきた。

そこで本年度の研究では、大型動物における心不全に対する迷走神経刺激の効果を評価するため、陳旧性心筋梗塞によるイヌ心不全モデルの作成およびイヌ迷走神経刺激システムの開発を行った。その結果、プラチナコイル塞栓術で、心筋梗塞範囲を制御できる可能性が示唆された。また、刺激電極形状は、細径ワイヤを用いたヘリカル電極が適していることが明らかとなった。

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。これらの疾患では、薬物療法のみでの治療は困難で、最終的には心臓移植を要する。現在開発中の完全植え込み型人工心臓やあるいは再生医療を用いた治療法にはまだ多くの問題点があり、また、両心室ペースング、植え込み型除細動

器や補助人工心臓等は心移植までのブリッジとしての意味合いが強い。そのような意味において、重症心不全患者の治療には更なる画期的な治療法が望まれている。本研究において私たちは昨年度までに、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、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を

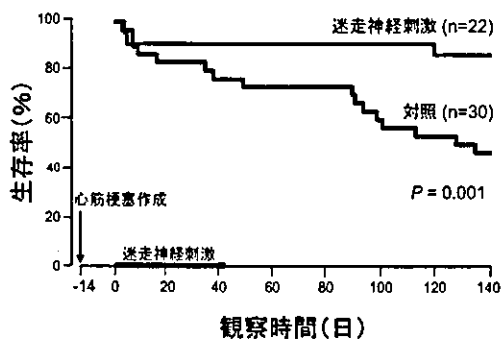


図 A-1. バイオニック心不全治療法による長期予後の改善

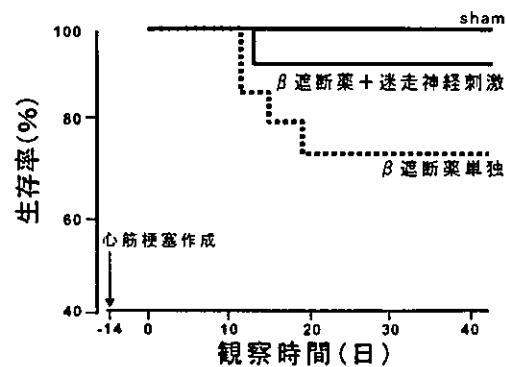


図 A-2. β遮断薬投与下でのバイオニック心不全治療法による生存率の改善

報告した。図 A-1 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ている。更に、臨床では心不全治療に標準的に用いられている、β遮断薬投与下においても、バイオニック心不全治療を追加することにより心筋梗塞後慢性期の生存率が改善することを報告した(図A-2)。このバイオニック心不全治療による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、スピロラク톤など）のどれよりも大きいことが次第に明らかにされつつある。

そこで本年度の本分担研究では、バイオニック心不全治療が、大型動物においても心不全の病態の進展を抑制し、予後改善効果を有するかを検討するため、①イヌ陳旧性心筋梗塞心不全モデルの作製検討、②イヌにおける迷走神経刺激法の検討を行った。

B. 研究方法

B-1. 陳旧性心筋梗塞によるイヌ心不全モデルの作製

HB 犬（北山ラベス社、20–25Kg）を用いて、イソフルラン吸入麻酔下で実験を行った。まず超音波断層法およびドプラ法により左室機能の評価を行った。次に右鼠径部より右大腿動脈を露出させ、6Fr シースを挿入、JL3 または AM.75（Boston Scientific 社）ガイディングカテーテルを左冠動脈まで透視下に進め、冠動脈造影を行った。次に、マイクロカテーテルを左冠動脈前下行枝（LAD）あるいは左冠動脈回旋枝（LCX）に挿入し、末梢側まで進め、脳動脈瘤塞栓術用コイル（Boston Scientific 社）を留置した。用いたコイルはプラチナ製 2mm 径のものを使用した。末梢分枝に数個のコイルを留置した後、マイクロカテーテルを LAD と LCX 分岐部まで引き戻し、中枢側には 2–4mm 径のコイルを留置した。その後、左冠動脈の確認造影を行い冠動脈の

閉塞を確認し、引き続き JR3 カテーテルに交換後、右冠動脈からの側副血行路の確認を行った。モデル作製後 2~4 週後に、超音波断層法およびドプラ法と左右冠動脈造影を行い、心機能および冠動脈閉塞の状態を評価した。

B-2. イヌ迷走神経刺激法の検討

HB 犬（北山ラベス社、20–25Kg）を用いて、フロセン吸入麻酔下で実験を行った。頸部正中切開にて右迷走神経を同定、試作したイヌ迷走神経刺激用電極を装着した。電気刺激装置は、スターメディカル社製刺激装置または Medtronic 社製 ITREL3 を使い、先の電極と接続し電気刺激が可能であることを確認した後、頸部に植え込み手術を行った。本法が安定して刺激することが可能か、また刺激強度を検討するため、植え込み術後は、通常電気刺激を中止した状態で経過を観察した。具体的には、1,2,4 週後に覚醒下およびチアミラル麻酔下にて、電気刺激を行い、本法の安定性の確認を行った。

C. 研究結果

C-1. 心筋梗塞モデルの検討

LAD ヘコイルを留置した左室前壁梗塞モデル（2 例、図 C-1、以下 LAD モデル）、LCX

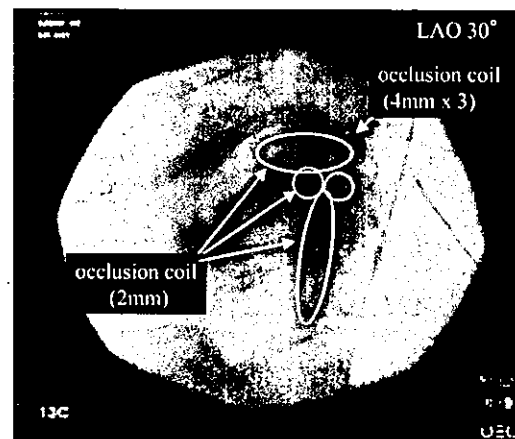


図 C-1. 左室前壁梗塞モデル

及び LAD 末梢へコイルを留置した左室後下壁モデル（2例、図 C-2、以下 LCX モデル）を作成した。

LAD モデルでは、4 週後において断層心エコー図上左室前壁心尖部寄りに限局した無収縮領域を認め同部は収縮期壁厚増加も認められず、また心ドブラ上も A/E が術前 0.5 から 1.14 と上昇しており、左心機能不全の傾向を示した。残る一例は現在フォロー中である。

LCX モデルでは、1 例が、塞栓術施行直後に心室細動 (VF) となり、その後 VF をコントロールできずに実験を終了した。残る 1 例では、2 週後の断層心エコー図上明らかな壁

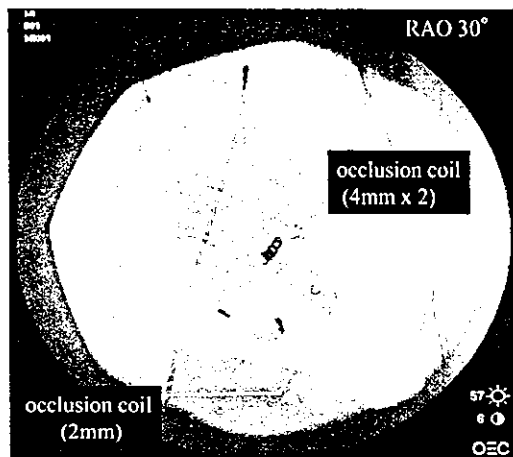


図 C-2. 左室後下壁梗塞モデル

運動異常を認めず、心ドブラ上も術前と比べ明らかな変化はなく、確認造影を予定している。

C-2. イヌ迷走神経刺激法の検討

1 例目に用いた電極は、径 0.1mm のプラチナワイヤを一回転させたループ電極 1 対をシリコン絶縁シースで覆ったものを試作した。電気刺激装置はスターメディカル社製のものを植え込んだ。1 週後、覚醒下で迷走神経刺激実験を行ったところ、電気刺激強度が強すぎ実験動物が悪心を催し、また本刺激装置が刺激強度を変更することが不可能なため、実

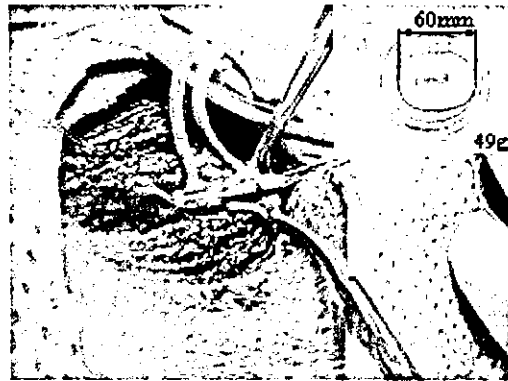


図 C-3. 迷走神経刺激システム

験を中止した。

2 例目に用いた電極は、径 0.2mm のプラチナワイヤを一回転させたループ電極 1 対を、1 例目と同じく絶縁シースで覆ったものを試作した。電気刺激装置は Medtronic 社製 ITREL3 を用いた (図 C-3)。覚醒下において、刺激頻度 5~21Hz、刺激幅 210~450 μ s、刺激強度 3~5V の組み合わせにおいて、実験動物に対して悪心を催さずかつ筋収縮を引き起こさずに、心拍数を 10%低下させる刺激パターンを決定した。最適刺激は、10Hz、450 μ s、2V であった。4 週後の動作確認時において、頸部の向きにより刺激ができなくなる状態があることが判明したため (図 C-4)、刺激電極

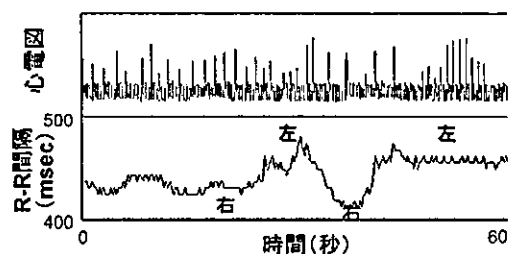


図 C-4. 頸部の向きによる刺激強度の変化

および刺激装置の抜去術を施行したところ、電極装着部に肉眼的には明らかな異常は認めなかった。また、抜去直前に刺激を行ったと

ころ、刺激強度を覚醒時の刺激強度より明らかに強くしないと（10V 以上）刺激ができなかったために、実験を終了した。

3 例目に用いた電極は、径 0.1mm のプラチナワイヤを二回転させたヘリカル電極を試作した。電気刺激装置は 2 例目と同じく Medtronic 社製 ITREL3 を用いた。この例では、術直後には 21Hz、450 μ s、3V が最適刺激条件であった。2 週後の動作確認時において、迷走神経刺激が不可能な状態となったため、刺激電極および刺激装置の抜去術を行ったところ、図 C-5 に示すように、迷走神経への装着部においてリードが数回転ねじれており、ワイヤそのものも断線していることがわかった。現在原因を究明中である。

D. 考察

D-1. 心不全モデルの妥当性

陳旧性心筋梗塞によるイヌ心不全モデルについては、現在、左室前壁モデルと左室後下壁モデルの 2 種類の部位の異なるモデルを検討している。本分担研究では、比較的高い生存率を有しかつ左室リモデリングを検討できる程度の梗塞範囲を有するモデルを作成することが重要である。左室後下壁モデルでは 1 例の術直後死亡を認めたが、これはイヌ左冠動脈は回旋枝優位であるため、広範囲心筋梗塞となり不整脈のコントロールができずに死亡したものと考えられた。一方 2 例目では、梗塞範囲を小さくしたために、左室機能異常がほとんど認められないという状況であり、今後の検討課題として残った。梗塞範囲が小さい場合には、別の塞栓物質の追加や変更も考慮する必要があるものと考えられた。また、左室前壁モデルでは、慢性期まで確認したものは 1 例で、壁運動異常を認めたものの、かなり限局した範囲であり、本モデルが左室リモデリングを検証するモデルとして適当であるか今後の検討課題である。

また、いずれのモデルにても今後梗塞部位及び梗塞量について、病理組織学的検討を行い、両モデルの差異について検証する必要がある。また、長期迷走神経刺激を行う際には致死的不整脈の発生が観察期間に影響を与える可能性があり、この点についても今後検討をする必要がある。

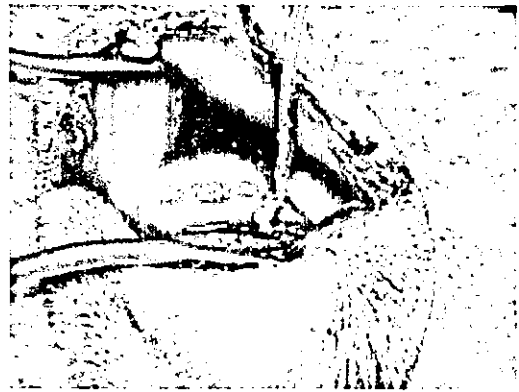


図 C-5. リードの断線例

D-2. 大型動物における迷走神経刺激法の可能性

現在までに長期迷走神経刺激には成功していないが、これまでのデータから推測されることは、①径 0.2mm のプラチナワイヤで作成したループ電極は、ワイヤそのものの剛性のため、迷走神経との接触不良が起こる可能性がある、②電気刺激装置を頸部に植え込むときに、余剰ワイヤを電気刺激装置に巻き付けるような形で留置しているが、これがリードに捻れを生じさせている可能性がある、③迷走神経刺激において、心拍低下効果と悪心発現の閾値は非常に近い、ということがわかった。

そこで、今後の電極に関しては、径 0.1mm プラチナワイヤを用いたヘリカル電極を使用することとした。また、リードに関しては、①リード長を短くする、②リードに固定スリーブを取り付ける、③刺激装置本体の留置を

頸部以外の場所にする、という点に関して検討を加える。

さらに、迷走神経刺激パターンについては、今後安定して迷走神経刺激が可能となった段階で、改めて覚醒下において詳細な検討が必要である。

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。その一つとして、迷走神経刺激によるバイオンニック心不全治療法による新たな治療戦略を創出した。

本研究では、そのトランスレーショナルなフェーズとしての大型実験動物におけるバイオンニック心不全治療の検討を行った。心不全モデルの作成においては、今後さらに安定したモデル作成を検討する必要がある。また、迷走神経刺激装置に関しては、安定刺激が可能な電極の開発が喫緊の課題である。

次年度は、心不全モデルを完成した後、長期迷走神経刺激の有効性評価を心機能の点から検討を行う予定である。

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. 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. Fujiki T, Shimokawa H, Morikawa K, Kubota H, Hatanaka M, Talukder MA, Matoba T, Takeshita A, Sunagawa K. Endothelium-derived hydrogen peroxide accounts for the enhancing effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 (in press).
4. Kimura Y, Hirooka Y, Sagara Y, Ito K, Kishi T, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. Overexpression of inducible nitric oxide synthase in rostral ventrolateral medulla causes hypertension and sympathoexcitation via an increase in oxidative stress. *Circ Res.* 2005; 96: 252-260.
5. Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Noda T, Miyoshi S, Ding WG, Zankov DP, Toyoda F, Matsuura H, Horie M, Sunagawa K. Cellular and ionic mechanism for drug-induced long QT syndrome and effectiveness of verapamil. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 300-307.
6. 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.

7. Zhao Q, Egashira K, Hiasa K, Ishibashi M, Inoue S, Ohtani K, Tan C, Shibuya M, Takeshita A, Sunagawa K. Essential role of vascular endothelial growth factor and Flt-1 signals in neointimal formation after periadventitial injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 2284-2289.
8. Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, Matsumoto Y, Kajihara N, Eto M, Matsuda T, Yasui H, Takeshita A, Sunagawa K. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation*. 2004; 110: 3055-3061
9. Ishibashi M, Egashira K, Zhao Q, Hiasa K, Ohtani K, Ihara Y, Charo IF, Kura S, Tsuzuki T, Takeshita A, Sunagawa K. Bone marrow-derived monocyte chemoattractant protein-1 receptor CCR2 is critical in angiotensin II-induced acceleration of atherosclerosis and aneurysm formation in hypercholesterolemic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: e174-e178.
10. Ohtani K, Egashira K, Hiasa K, Zhao Q, Kitamoto S, Ishibashi M, Usui M, Inoue S, Yonemitsu Y, Sueishi K, Sata M, Shibuya M, Sunagawa K. Blockade of vascular endothelial growth factor suppresses experimental restenosis after intraluminal injury by inhibiting recruitment of monocyte lineage cells. *Circulation*. 2004; 110: 2444-2452.
11. Kurita R, Tabei H, Iwasaki Y, Hayashi K, Sunagawa K, Niwa O. Biocompatible glucose sensor prepared by modifying protein and vinylferrocene monomer composite membrane. *Biosens Bioelectron*. 2004; 20: 518-523.
12. 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.
13. 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.
14. Ito K, Hirooka Y, Sagara Y, Kimura Y, Kaibuchi K, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. Inhibition of Rho-kinase in the brainstem augments baroreflex control of heart rate in rats. *Hypertension*. 2004; 44: 478-483.
15. 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).
16. 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.
17. Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. Cardiac sympathetic nerve stimulation does not attenuate