

- Ogawa D, Olegario P, Yoshizawa M, Wang Q, Duan X, Liu H, Sato F, Tanaka T, Nitta S, Tabayashi K: Hemodynamic effect of the left or right ventricular assistance by a mechanical myocardial assist system, XXXI Annual ESAO Congress, Sep. 2004 (Warsaw)
- (3) Umezu M, Kawai J, Suehiro J, Niinami H, Arita M, Shiraishi Y, Iwasaki K: Development of a coronary mock simulator to evaluate the effectiveness of coronary arterial bypass grafting anastomosis, XXXI Annual ESAO Congress, Sep. 2004 (Warsaw)
- (4) Shiraishi Y, Yambe T, Okamoto E, Saijo Y, Sekine K, Hori Y, Kuwayama T, Olegario P, Tanaka A, Yoshizawa M, Wang Q, Duan X, Liu H, Aoki H, Nagatoshi J, Ito S, Umezu M, Tabayashi K, Sasada H: Development of an artificial myocardial assist system, 76th ICB Seminar: 7th Polish-Japanese Seminar on New technologies for future artificial Organs, Sep. 2004 (Warsaw)
- (5) Imachi K, Takiura K, Yambe T, Saijo Y, Shiraishi Y, Sekine K, Nitta S, Yoshizawa M, Tanaka A, Matsuki H, Sato F, Miura H, Kakubari Y, Tabayashi K, Abe Y, Isoyama T, Mochizuki S, Kouno A, Ono T, Nishitani Y, Chinzei T, Saito I, Mitsui M, Taniguchi N, Nakagawa H, Ono M, Takamoto S, Mitamura Y, Murabayashi S, Nishimura I, Matsuda T, Okamoto E, Makino T, Inoue Y, Umezu M, Iwasaki K, Nemoto I, Mimaki HA: Multi-institutional cooperative project to develop an implantable VAD, 76th ICB Seminar: 7th Polish-Japanese Seminar on New technologies for future artificial Organs, Sep. 2004 (Warsaw)
- (6) Umezu M, Kawai J, Suehiro J, Arita M, Shiraishi Y, Iwasaki K, Tanaka T, Niinami H: Biomedical engineering analysis on the effectiveness of cardiovascular surgery: anastomosis methods for coronary artery bypass grafting, 76th ICB Seminar: 7th Polish-Japanese Seminar on New technologies for future artificial Organs, Sep. 2004 (Warsaw)
- (7) Y. Shiraishi, T. Yambe, Y. Saijo, K. Sekine, T. Kuwayama, F. Sato, D. Ogawa, P. Olegario, A. Tanaka, M. Yoshizawa, S. Nitta, Y. Hori, Y. Sasada, K. Tabayashi, E. Okamoto, H. Aoki, J. Nagatoshi, S. Itoh, M. Umezu, D. Homma: Preliminary study on evaluation of the hemodynamic function of a totally implantable artificial electrohydraulic myocardium, Heart Failure & Rotary Blood Pump Summit, Cleveland, Oct 2004.

F-2-2. 口頭発表

- (1) 白石泰之, 山家智之, 関根一光, 西條芳文, 渡邊誠, 柴田宗一, 山口濟, 段旭東, 王慶田, 劉紅箭, 小川大祐, ポール・オレガリオ, 田中明, 吉澤誠, 圓山重直, 佐藤文博, 松木英敏, 早瀬敏幸, 高木敏行, 堀義生, 羅雲, 桑山貴志, 仁田新一: 心臓の収縮を補助する人工心筋システムの開発, 第1回東北バイオサイエンスシンポジウム, 仙台, 2004年5月.
- (2) 白石泰之, 山家智之, 関根一光, 西條芳文, 渡邊誠, 柴田宗一, 山口濟, 段旭東, 王慶田, 劉紅箭, 小川大祐, ポール・オレガリオ, 田中明, 吉澤誠, 圓山重直, 佐藤文博, 松木英敏, 早瀬敏幸, 高木敏行, 堀義生, 羅雲, 桑山貴志, 仁田新一: 心臓の収縮を補助する人工心筋システムの開発, 第1回東北バイオサイエンスシンポジウム, 仙台, 2004年5月.
- (3) 白石泰之, 山家智之, 関根一光, 西條芳文, 渡邊誠, 柴田宗一, 山口濟, 段旭東, 王慶田, 劉紅箭, 小川大祐, ポール・オレガリオ, 田中明, 吉澤誠, 圓山重直, 佐藤文博, 松木英敏, 早瀬敏幸, 高木敏行, 堀義生, 羅雲, 桑山貴志, 仁田新一: 人工心筋を用いた心機能補助時の左心室壁に対する影響の検討, 第43回日本エム・イー学会, 金沢, 2004年5月.
- (4) 白石泰之, 山家智之, 関根一光, 西條芳

文, 渡邊誠, 柴田宗一, 山口濟, 段旭東, 王慶田, 劉紅箭, 小川大祐, ポール・オレガリオ, 田中明, 吉澤誠, 圓山重直, 佐藤文博, 松木英敏, 早瀬敏幸, 高木敏行, 堀義生, 羅雲, 桑山貴志, 仁田新一: 人工心筋を用いた心機能補助時の左心室壁に対する影響の検討, 第 43 回日本エム・イー学会, 金沢, 2004 年 5 月.

- (5)白石泰之, 関根一光, 山家智之, 青木秀宜, 梅津光生, 藤本哲男, 内野敬: 血液循環シミュレーションモデルによる透析シャント用 ePTFE 人工血管の拍動抵抗特性の比較, 第 42 回日本人工臓器学会大会, 2004 年 10 月 (東京)
- (6)白石泰之, 山家智之, 関根一光, 西條芳文, 堀義生, 桑山貴志, 小川大祐, 田中明, 吉澤誠, 佐藤文博, 松木英敏, 羅雲, 高木敏行, 比嘉昌, 伊吹竜太, 圓山重直, 岡本英治, 青木秀宜, 永利潤, 伊藤慎二, 梅津光生, 佐々田比呂志, 王慶田, 段旭東, 劉紅箭, 仁田新一, 田林暁一: 完全埋込を目指した人工心室補助装置の血行力学的影響~慢性動物実験における心収縮補助効果の検討~, 第 42 回日本人工臓器学会大会, 2004 年 10 月 (東京)
- (7)白石泰之, 山家智之, 関根一光, 西條芳文, 堀義生, 桑山貴志, 小川大祐, 田中明, 吉澤誠, 佐藤文博, 松木英敏, 羅雲, 高木敏行, 比嘉昌, 伊吹竜太, 圓山重直, 岡本英治, 青木秀宜, 永利潤, 伊藤慎二, 梅津光生, 佐々田比呂志, 王慶田, 段旭東, 劉紅箭, 仁田新一, 田林暁一: 完全埋込型心室補助装置による循環補助, 日本エム・イー学会東北支部大会, 仙台, 2004 年 11 月.
- (8)白石泰之, 山家智之, 関根一光, 西條芳文, 堀義生, 桑山貴志, 小川大祐, 田中明, 吉澤誠, 佐藤文博, 松木英敏, 羅雲, 高木敏行, 比嘉昌, 伊吹竜太, 圓山重直, 岡本英治, 青木秀宜, 永利潤, 伊藤慎二, 梅津光生, 佐々田比呂志, 仁田新一, 田林暁一: 小さな機械で心筋をサポートするシステムー完全埋込型エレクトロハイドロリック方式心室補助装置の具現化ー, 第 33 回人工心臓と補助循環懇話会, 鬼怒川, 2005 年 1 月.

G. 知的所有権の取得状況
該当なし.

動物実験による埋込式心室補助装置の基礎特性と血行動態評価

分担研究者 仁田 新一 東北大学加齢医学研究所教授

研究要旨：重篤な心不全患者の外科的治療方法の一つとして、人工心臓などの補助循環装置を用いて生体の血液循環機能を代行することが広く行われている。しかしながら、本来の血液循環系外から補助を行う場合、人工物と血液との接触に起因する血液成分の破壊や血栓の形成が臨床現場において問題点として指摘されている。本研究では、心筋の収縮機能を外部から機械的に補助する装置を開発し、その力学的な補助効果を検討することを目的とした。心電図と同期して心室壁を圧迫収縮させる機構を有するシステムを試作し、動物実験によりその効果を調べ、右左心室収縮補助効果があることを確認した。

A. 研究目的

本研究の目的は、心不全患者の血行動態に対応した心室補助装置の開発と、動物実験における評価を行うことである。重症心不全患者の治療指針としては、現在、内科的治療方法のほか、Fig.1 に示すような外科的治療方法を挙げることができる。現時点での重症心不全の外科的治療の最終選

択は心臓移植であるが、組織学的病変の著しくないものについては一部心筋の切除による心室容積/心収縮力の効率化をはかる左室縮小形成術も選択される。また、本邦でも1970年代から臨床応用が始まった補助人工心臓は、移植待機患者の心臓ポンプ機能の補助だけでなく急性期の一時的な循環補助をも可能にしている。

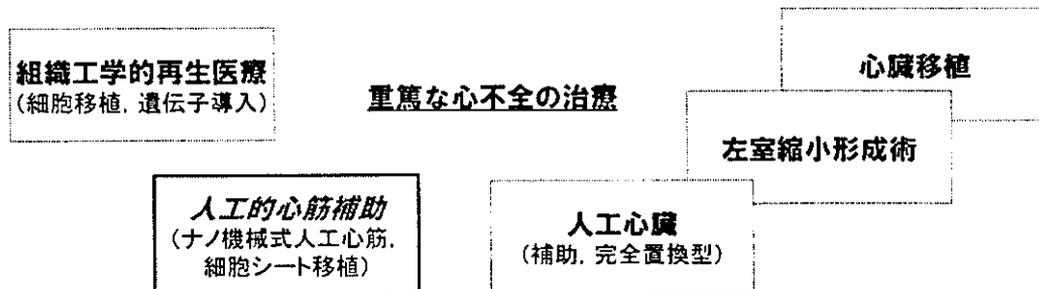


Fig.1 重症心不全の外科的治療選択と心室補助装置（人工心筋）による治療の位置づけ

しかしながら、心臓移植には国内外でも移植心臓のドナーが患者数に対して十分でなく、今後その傾向が強まりつつあることが問題として指摘されており、また、左室縮小形成術はその治療プロセスにおける科学的根拠が未だ明確でないことから、いずれの患者に対しても適用可能であるとは言い難い。さらに、人工心臓による治療では、長期にわたる人工物と生体との適合性、構造の耐久性に数多くの問題があることが知られ、現在でもシステムのハードウェアでは血液接触面での溶血現象や血栓形成、またソフトウェアでは生体の神経制御系との整合性について研究が行われている段階であり、その適用については患者の Quality of life のみならず経済的にもリスクを多くともなう。

近年の遺伝子工学と組織工学技術の進歩によって、これらの問題を解決しうる治療方法が提案されつつあるが、遺伝子導入による治療や細胞移植には生命倫理といった新たな問題が生じており、また疾患を形成する差別的遺伝情報が明らかとなっても、治療の可否については研究段階にあり、細胞や培養自家組織の移植についても治療後には生体本来の複雑なシステム制御の下に置かれることから長期的効果は予想の域を出ていないのが現状である。

本プロジェクトで開発を進めている心室補助装置は人工的心筋収縮装置として、心臓外部から「必要なときに必要なだけ」血液拍出機能を力学的に補助するシステムであり、概念設計の初期段階からその要求性能として、a)コンパクトで体内に埋込可能であり、b)直接血液に接触することなく溶血・血栓といった問題を生じず、c)生

体情報の高精度なモニタと解析に基づく駆動制御を行う、という点を明確にして研究開発をすすめている。人工的心筋補助装置には、細胞シートを用いた組織工学的人工臓器もあり、本邦でも小動物による効果が報告されてもいるが、これらの移植組織の制御や収縮機能の力学的効果は生体本来の機能と整合した結果生成されるものであり、外部からその機能の必要性を考慮し駆動の可否を検討することは不可能である。この点において、ナノテクノロジー集積型心室補助装置の有用性がある。

本研究では、この心室補助装置の開発と動物実験による心臓血管系に対する血行力学的補助効果の医工学的検討を行い、システムの性能評価を進めた。さらにこれらの検討から、医工学的見地からの心室補助装置の最適形状の提示と設計パラメータの選択と定量化、およびシステム性能と治療効果の予測を行っていくことが研究の目標である。

B. 研究方法

(1) 心室補助装置プロトタイプの開発

心室補助装置は、Fig. 2 に示したダイアフラム型心室壁ポンプ（内容積 40mL）と新たに構築したアクチュエータ（Fig. 3）により駆動を行った。本プロジェクト内分担研究においては、動物実験による心室補助装置の血行力学的効果を明らかにすることが第一段階の目標として必要であり、はじめに医工学的見地から本システムの有用性を確かめることを目的として、埋込可能な臨床応用型アクチュエータで再現しうる機能をシミュレートできる汎用アクチュエータにより心室壁接続ダイアフラム

の試作設計を行った。

設計した心室補助装置のアクチュエータの制御機構は、Fig.4 のブロック線図に示すごとくであり、生体心臓の収縮に同期して心室壁収縮を補助するメカニズムを有する。具体的には、心電図 R 波を検出し、それをトリガとしてアクチュエータ駆動を行う制御系の構築を行った。試作したアクチュエータの構成概要は Fig.5 に示すとおりである。なお、ダイヤフラムの心臓への固定方法によって収縮補助効果に影響が及ぼされることが考えられたため、これらの検討は、動物実験によって行うこととした。

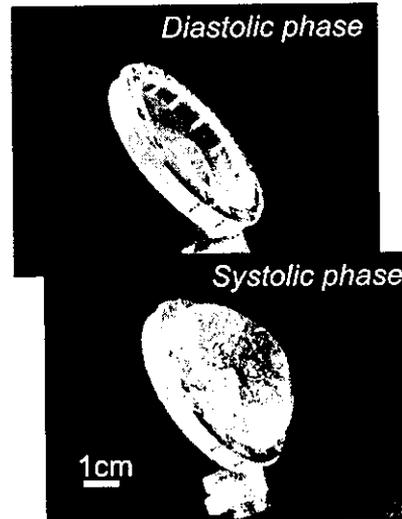


Fig.2 (右) 開発した心室補助装置 (エレクトロハイドロリック型) のダイヤフラム (φ61mm, 厚 14mm): アクチュエータにより駆動される流体により、生体心臓の拡張期には収縮し (右上図)、心電図 R 波により瞬時に拡張し生体心臓の収縮を心室壁外部から力学的に補助する (右下図)。

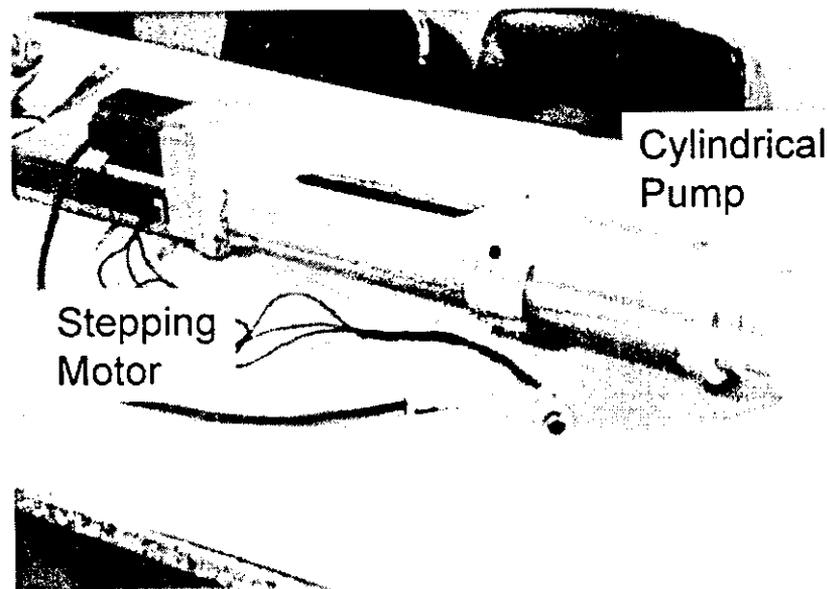


Fig.3 心室補助装置駆動用汎用型エレクトロハイドロリック (機械流体駆動) 型アクチュエータ: ステッピングモータによるシリンダ駆動で、生体心臓から得られた心電図に同期してダイヤフラムの拍動を行う。

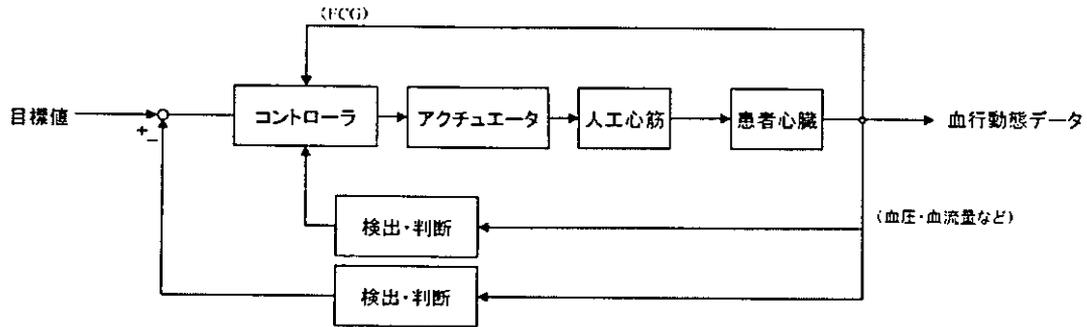


Fig.4 心室補助装置の制御ブロック線図. 血圧・血流量など血行動態データをコントローラで駆動系にフィードバックし(駆動の必要性を判断), また心電図から駆動タイミングを決定し, 心室補助装置(人工心筋)を拍動させ患者心機能を補助する.

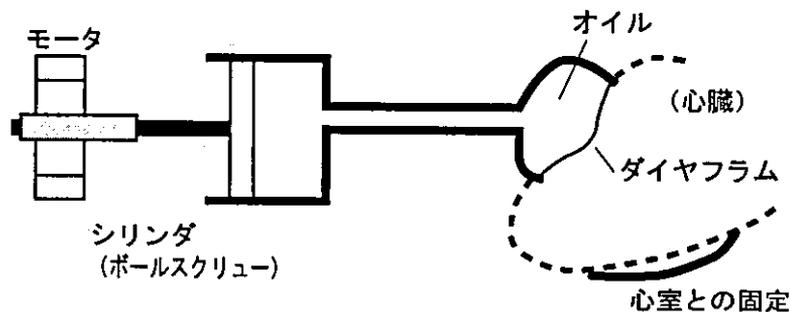


Fig.5 エレクトロハイドロリック型心室補助装置アクチュエータの概要: ボールスクリューを有する直動シリンダを有し, 制御されたモータの回転により流体を駆動し, ダイアフラムによって心室壁を直接圧迫する構造となっている.

(2) 動物実験による血行力学的有効性の評価

試作した心室補助装置の循環補助効果を調べるため, 動物実験 ($n \geq 6$, 現在進行中) を行った. 麻酔下の左第 4, 5 肋間開胸の健常成山羊 (体重 60 ± 5 kg) においてダイアフラムを心臓壁に装着し, 心電図と同期駆動させて心補助効果を調べた. 血行動態データは, 主として大動脈圧, 左心室内圧, 肺動脈圧, 肺動脈流量, 心筋組織血流量についてポリグラフ (Fukuda Denshi,

RS-5000) および電磁血流計 (Nihon Koden, MFV-3100) によって計測した. また, 左心室内圧はカテーテル先端型圧カトランスデューサ (Millar, SPC-464D) を用いて計測し, それぞれのデータはデータレコーダ (TEAC, LX-10) でデジタル記録した. また心筋組織血流量はレーザドップラー組織血流計によって行い (フィルタ時定数: 0.01sec), 同様にデジタル記録した. サンプリング時間は 100Hz とした. 動物実験の概要図を Fig. 6 にしめす.

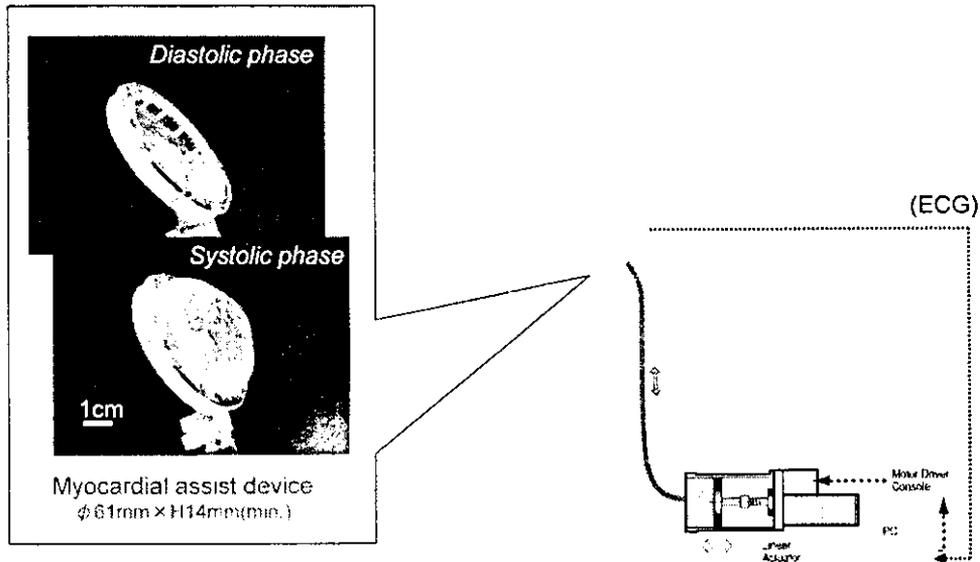


Fig. 6 動物実験の概要：エレクトロハイドロリック型アクチュエータによって左心室と同期して心室収縮を力学的に補助する。

Sac-type

Belted-type

Sutured-type

Fig. 7 心室収縮補助用ダイヤフラムの心室壁への各種装着方法：(左) アクリル製カップによる心臓への装着，(中) ベルトによる心室への装着，(右) 心室壁への直接縫合．これらの用具の装着寸法が適合しない場合，心臓の拡張障害による心不全が引き起こされるため，形状の適合性は重要である．

Fig. 7 は心室収縮補助用ダイヤフラムの装着方法を示したものであるが、心室壁への装着方法によって、十分な心補助効果が得られないことや拡張障害による心機能の低下がおこることが考えられるため、これら3種類の心室補助装置による血行力学的効果についてもそれぞれ比較を行った。また、心室補助装置の装着においては、冠動脈を直接圧迫しないよう注意して行った。

(倫理面への配慮)

本研究で実施した動物実験は、東北大学加

齢医学研究所の倫理委員会の規定に則り行われたもので、倫理上の問題はない。

C. 研究成果

(1) 心電図同期による心室補助装置の駆動

Fig. 8 は心電図同期による血行力学的データの変動の一例を示したものである。図中矢印は心電図に同期し、また駆動拍間隔を変えたときのアクチュエータの駆動タイミングを表す。陽圧呼吸による各拍の圧力流量変動はみられるが、心室補助装置駆動による効果が観察される。

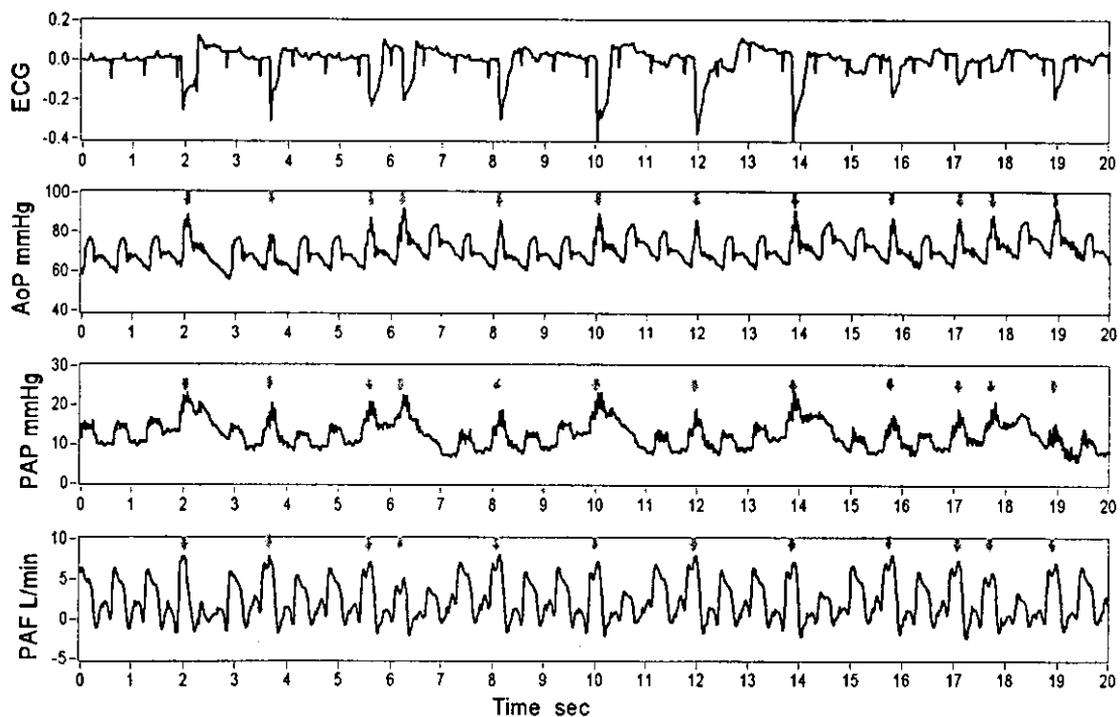


Fig. 8 心室補助装置による大動脈圧(AoP)、肺動脈圧(PAP)、肺動脈流量(PAF)波形変化の一例。図中矢印は心室補助装置駆動時の心拍を示している。いずれの血行力学的データにも陽圧呼吸による低周期の変動が観察されるが、心電図に同期してアクチュエータによる心補助が行われていることがわかる。

(2) 心室補助装置駆動時の血行力学的データの変化

動物実験では、インデラルによる急性薬物負荷による心拍出量低下時の心室補助装置による血行力学的効果を検討した。アクチュエータ駆動時と非駆動時の血行動態データを比較するため、Fig. 8 で示される時刻歴データ約 2 分間の波形について、心電図 R 波を基準としてアンサンブル平均化した血行力学的データを算出した (Fig. 9)。陽圧呼吸成分などによる影響を除去して比較すると、Fig. 10 に示すごとく大動脈収縮期圧において約 10%、肺動脈収縮期圧において約 30%、心拍出量においては約 15% の増加を示しており、とくに右心室に対する有効な拍出補助により肺動脈最大流速は心室補助装置駆動時に約 25% 高値を示した。これらの結果は、本システムの機構による心補助が左心系と右心系のいずれに対しても有用であることを示している。

D. 考察

開発している心筋補助装置の目標は、生体心臓の血液拍出低下時に生体の制御系と同期しながらその収縮機能の一部を増幅させることである。はじめに、心電図と同期して心室壁を圧迫収縮させる機構を有するシステムを試作し、動物実験によりその効果を調べた。機械式アクチュエータによる心筋収縮補助作用は、心電図 R 波より約 0.2sec 遅れて大動脈圧、肺動脈圧、肺動脈流量の収縮期最大値の上昇として

観察された。とくに肺動脈圧では装置の非駆動時に比べて収縮期において 28%、平均圧で 15% の高値を示し、また肺動脈流量は 16% 増大する結果を得た。現在のアクチュエータは、駆動時に心臓全体の収縮を補助する構造を有するため、収縮期大動脈圧においても約 10% の上昇がみられたが、平均値にはほとんど違いが見られなかった。

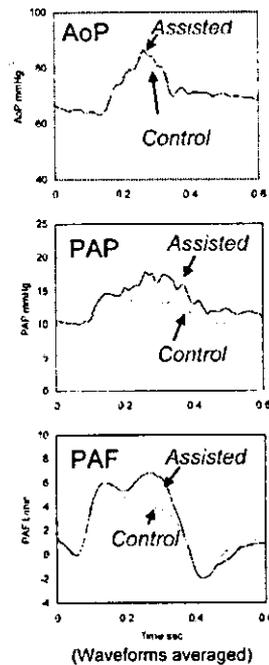


Fig. 9 低周波数変動を除去した血圧・血流量波形：control はアクチュエータ非駆動時、assisted は駆動時に得られた血行動態データであるが、これらの波形から心室補助装置駆動による血行動態変化が観察できる。

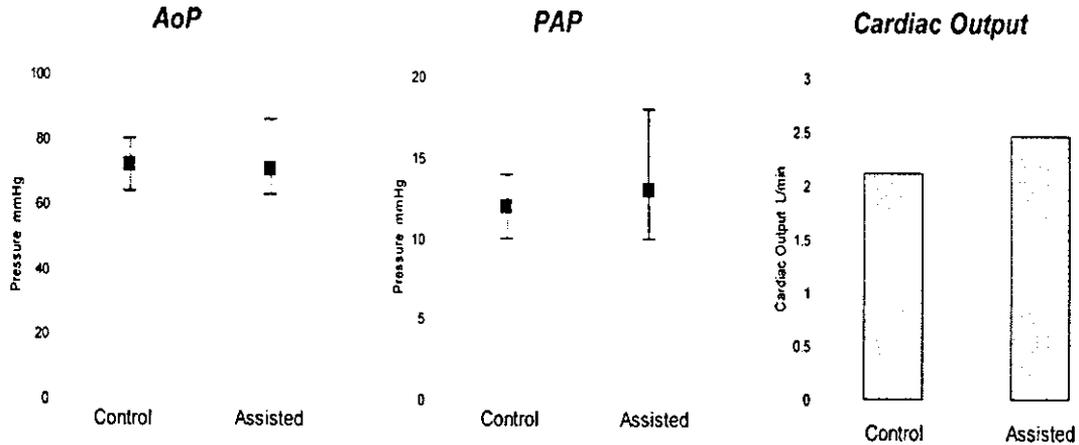


Fig. 10 機械的な心室補助時の血行力学的データの変動: control はアクチュエータ非駆動時, assisted は心電図同期による心補助時のデータを示す. (AoP: 大動脈圧, PAP: 肺動脈圧, cardiac output: 心拍出量. 左図および右図の各プロットはそれぞれ動脈収縮期圧, 平均圧, 拡張期圧を表す)

心臓の収縮機能を臓器外部から補助する機構については、機械式のものと培養組織を利用したものなど、これまでにさまざまに提案されてきているが、高度に生体の循環制御系と同期し、力学的に整合したシステムとして設計するための指標は未だ明らかではない。現在、本研究においては、医工学連携に基づいて、高度な生体血流解析や心臓収縮機能の機械工学的補助装置の設計およびその評価、また生体の循環制御機構に適合する電気・通信工学的制御系の構築について統合して展開している。今後、形状記憶合金などを利用した素材開発や最適制御法といった要素技術を応用し、新しい循環支援システムの開発をさらに進めてゆく必要があると考えられた。

E. 結論

心室補助装置による心補助効果の有効性を検討するため、心室補助システムの試作を行い、動物実験においてその血行力学

的効果を検討した。装置の最適な設計と、生理学的に適合する駆動方法の決定については今後さらに実験による検討を重ねる必要があるが、本システムによる血行力学的な効果は十分に認められた。次年度以降は、形状記憶合金応用型などの他種の心室補助装置の性能評価および各種センサの組み込みと統合システム構築に向けてさらに研究を推進する。

F. 研究発表

1. 論文発表

T. Yambe, Y. Shiraishi, M. Yoshizawa, A. Tanaka, K. Abe, F. Sato, H. Matsuki, Y. Haga, S. Maruyama, T. Takagi, Y. Luo, E. Okamoto, Y. Kubo, M. Osaka, S. Nanka, Y. Saijo, Y. Mibiki, T. Yamaguchi, M. Shibata, S. Nitta: Artificial myocardium with an artificial baroreflex system using nano technology,

Biomed & Pharmacother 2003 (in press)

2. 学会発表

白石泰之, 山家智之, 岡本英治, 南家俊介,
西條芳文, 仁田新一, 青木秀宜, 川合潤子,
末弘淳一, 梅津光生, 田中明, 吉澤誠, 四
山重直, 芳賀洋一, 江刺正善, 早瀬敏幸:
心筋収縮補助装置による血行力学的効果
の基礎検討, 第 31 回人工心臓と補助循環
懇話会, 2003 年 1 月

G. 知的所有権の取得状況

準備中.

人工心筋制御のための血行動態ゆらぎ解析

分担研究者	久保 豊	東京女子医科大学助手
	大坂 元久	日本医科大学講師
	山田 誠	東北電子産業

研究要旨：洞調律のゆらぎである心拍変動（HRV）は自律神経のほか、神経内分泌などの調節因子とそれらの相互作用によりいわゆる“複雑な”振る舞い（complex behavior）を呈するので、これを解析することにより、心臓血管制御系に関する様々な情報が得られることになる。HRV情報などのゆらぎの解析を非線形数学理論を駆使して人工心筋の生理的制御を行うことを目指して研究を行った。ホルター心電図記録からHRV解析を行い、そのなかで平均心拍数、SDNN、HF、LF/HFおよびHurst指数について神経行動機能検査との関連性を検討した。すべての神経行動機能検査のスコアは年齢と相関を示した。UGTとKohs立方体検査は心拍のHurst指数と有意な相関がみられ、神経行動機能と心拍の複雑性の間には何らかの関連性が示唆された。このようなアプローチから高齢者の行動特性に従った生理的な人工心筋制御が具現化するものと期待される。

A. 研究目的

わが国の急速な高齢化に伴い、高齢者医療の重要性は医学的側面のみならず社会的・経済的にも高まっている。高齢者医療では単なる疾病の治癒や生命予後の改善より、QOLやADLの改善がより重要であり、かかる観点からも埋め込み型人工心筋のような社会復帰を前提とした研究開発は重要である。

心拍変動（HRV）は自律神経のほか、神経内分泌などの調節因子とそれらの相互作用によりいわゆる“複雑な”振る舞い（complex behavior）を呈する。心筋梗塞をはじめとする心疾患において、心拍変動が疾病予後・生命予後の優れた指標（線形・非線形）となりうるということが報告されてきた。また、Framingham cohortにおいて心拍変動は年齢、性、喫煙歴、糖尿病、心機能とは独立した疾病予後の指標であることも報告されている。また高齢者の認知機能や身体能力を反映しているという報告もある。

本研究計画に置ける人工心筋開発は、主として高齢心不全患者が対象になることは自明であり、かかる観点から、高齢者の心拍変動解析アルゴリズムの検討と、高次身体活動機能の関連性について検討することを目標とした。

B. 研究方法

74歳以上の高齢者を対象とした健康調査診療のなかでHolter心電図が施行された受診者のうち、洞調律かつ期外収縮が少なく心拍変動解析が可能であった79名（男性31名、女性48名、74～91歳：平均79.6±4.6歳）を対象とし、問診・血圧・標準12誘導心電図・眼底所見などの循環機能の評価を行った。行動能力の評価のために次の項目を施行した。①歩行の安定性を評価する“Up&Go” test。②身体の柔軟性を評価するFunctional reach。③指先の巧緻運動能力を評価するButton score⁸。また、認知機能では言語性および記憶を評価する④Mini-mental scale (MMS) score⁹および⑤改訂長谷川式痴呆スケール (HDS-R)¹⁰と空間認知機能の評価法である⑥Kohs立方体検査¹¹（以下、Kohs' test）を行った。

被験者には自由行動下で2時間ホルター心電図を装着した。ホルター心電図はフクダ電子社製SM-50で行い同社製scm-280で解析した。得られたRR時系列データはパソコンに転送し保存した。心拍変動解析は諏防トラスト社製Mem-calc CHIRAMを用いて行った。時間領域では洞調律のRR間隔(NN間隔)の平均、標準偏差(SDNN)、連続するNN間隔の差の二乗平均の平

方根 (r-MSSD)、連続する NN 間隔の差が 50msec 以上の数 (NN50) を求めた。周波数解析は MEM 法で行い、0.04Hz 未満の VLF 成分、0.04~0.15Hz の LF 成分、0.15~0.4Hz の HF 成分および LF 成分と HF 成分の比 LF/HF を算出した。更に新たにハースト指数計算アルゴリズムを開発し、解析を行った。白色(無相関)雑音であるとき時系列はブラウン運動となり $H=0.5$ となることが知られている。 $H \neq 0.5$ のときは非整数ブラウン運動とよばれる。 H は長期記憶性を表現する指標となる。具体的には $0.5 < H < 1$ (確率過程から作り出される H の上限は 1 である) のとき長期記憶性が存在し、 H が大きいほどより大きい長期記憶性、すなわちデータが遠い過去と強い相関をもつ。また、 H は一種のフラクタル次元であることが知られ、フラクタル次元を D とすると $D=2-H$ の関係がある。すなわち、 H が低いほど D は高くなり、滑らかな変動でより強い正の自己相関をもつデータとなる。また、スペクトル解析を両対数表示したときに得られる傾き β との間には $\beta=2H+1$ の関係がある。 H の推定方法にはデータの①変動係数のスケージング(分散解析法)、②パワースペクトラムから求める方法のほか、③Rescaled range analysis による推定法が知られている。ここでは Hurst が用いた Rescaled range analysis を用いた。

C. 研究結果

高齢者においても安定したゆらぎの計測が可能な症例が多く、人工心筋制御への応用の実現性が示唆された。

高齢者の場合心拍変動などのゆらぎのパラメータのうち、時間領域及び周波数領域の指標は被験者間で極めてばらつきが大きく検定が困難で在るのに対し、ハースト指数は比較的ばらつきが小さい傾向を認めた。

行動様式と心拍変動では巧緻運動能力の Button score が認知機能と関連が高く、様々な関連性が観測された。

心拍の複雑性を説明する指標 H を Step-wise regression で解析した。年齢、性、心拍数、SDNN、 H 、HF、LF/HF 認知機能、運動能力を説明変数とした。その結果 HF、“Up&Go” test、Kohs' test が有意な関連性を示した。

D. 考察

個人の需要に合わせた人工心筋の駆動制御が肝要と思われるが、運動能力、認知機能は年齢とともに低下する。これらの機能は生命予後だけでなく、QOL や AIL ともに関係が深い。また、心拍変動の時間領域、周波数領域の指標のうちいくつかは運動能力、認知機能と弱い相関を認めたが、Step-wise regression では有識な関連性を見出せなかった。心拍変動は加齢により低下すること昨以前から知られており、心拍変動の時間領域、周波数領域の指標と運動能力、認知機能との関連性は両者が加齢と相関するために表面上認められるものにすぎないと考えられる。

しかしながら、Hurst 指数が、運動能力、認知機能との関連性を認めたことは注目すべき点である。これらの関連性を直接結びつける根拠は不明である。

Framingham cohort では、心拍変動は年齢、性、喫煙歴、糖尿病、心機能とは独立した疾病予後の指標であることが報告されているが、明らかな心疾患患者は除外されており、また突然死もみられなかったことから、自律神経活動の不均衡による不整脈死は考えにくいとしており、その機序としてサブクリニカルな心疾患の存在が自律神経に影響を及ぼしている可能性やレニン・アンジオテンシン系のような自律神経以外の何かが心拍変動へ影響を及ぼしている可能性を想定している。

これらの知見は、人工心筋の制御系を考察する上で重要であるものと考えられる。本研究からは大脳高次機能が自律神経や神経内分泌機能を介して心拍制御あるいは心血管系のコンディショニングに影響を及ぼしている可能性も示唆される。しかしながらこれまでの心拍変動の指標はいずれも時間領域・周波数領域の線形解析であり、今後の検討が必要である。

E. 結論

ゆらぎの複雑性と行動能力の一部や非言語性認知機能との関連性が示唆された。その機序は不明であるが、これらの能力・機能はゆらぎの介して循環調節を担っている可能性があり、人工心筋のような循環制御系とは独立したファクターを生体の心臓血管系のダイナミクスに協

調的に参加させるためにはこの方向性のアプローチはますます肝要になるものと期待される。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 久保豊、村上省吾、松岡治、生沼幸子、山中崇、品川亮、大塚邦明、大川真一郎、松林公蔵、和田泰二、矢野明紀、川田浩：老年者の機能評価と心拍変動の関連性について、Therap Res 23; 1889-1895, 2002.

H. 知的財産権の出願 準備中

概要

半導体製造等に用いられている超微細加工技術は著しい発展を遂げてきたが、フォトリソグラフィーおよびプラズマエッチングに基づく加工線幅のさらなる微細化には、光の波長に起因した限界が近づいている。DNAは塩基対の π スタッキングを介した電気伝導性を持つので、線幅約2nmの導線として利用可能であり、また、自己組織化機能や分子認識機能を有し、生体との親和性も高い。guanine-cytosine DNAがp型半導体、adenine-thymine DNAがn型半導体になることも実験的に示唆されている。以上のことから、DNAによる電子デバイスは革命的新技术として期待されている。また、DNAの熱変性機能やB型からZ型への構造転換機能を有効に利用し、これを駆動源としたDNAナノ機械の創製も欧米では活発に研究開発がなされている。

本研究グループでは、その自己組織化機能を有効に利用したDNAデバイス製造法について、基礎設計指針の提案を目標とした研究開発を理論ならびに実験の両面から行っている。DNAの機能発現やDNAナノ機械の製造は必ず水溶液中で行われることから、水分子と生体高分子の相互干渉問題を特に重視し、分子流体力学を基盤として、量子化学、生命科学、電子工学および材料科学を先端融合化した学際研究「バイオ・ナノ流動ダイナミクス」の学理構築を目指す。

本稿では、poly(dA)・poly(dT)人工DNAの固体基板近傍における自己組織化流動現象を取り上げ、これに関する実験およびシミュレーション技術について簡単に解説する。

固体基板近傍におけるDNAの自己組織化流動現象

原子間力顕微鏡による観察

本実験で使用するDNAサンプルは、長さが17nm、直径が2nmの50塩基対poly(dA)・poly(dT)人工DNA 2本鎖である。超純水を用いてDNA滴下用溶液を作製し、これをマ

イカ（雲母）新規面上に滴下して自然乾燥させたものを観察試料とした。試料の観察は原子間力顕微鏡（AFM）のタッピングモードによって行われた。

図1は、DNAがマイカ基板近傍で自己組織化流動現象を呈し、基板上にネットワーク構造として固着した結果のAFM画像である。ネットワーク構造は、濃度 $80 \mu\text{g/ml}$ のDNA溶液を $3 \mu\text{l}$ 滴下して作成された試料から得られたものである。図1 (a) は三次元像であり、網目の大きさは不規則であるものの、比較的高さのそろったネットワークがほぼ均一に形成されていることがわかる。ボックスカウンティング法により得られた二次元および三次元のフラクタル次元はそれぞれ1.63および2.81であった。また、図1 (b) に示したネットワーク二次元像の2点ABにおける断面図を図1 (c) に示す。AB間のDNAネットワークは高さが約1.2-2.0nm、太さが約52.6-84.1nmであり、以上のことから、このネットワーク構造は、一本の高さがおおむねDNAの直径と同じで、数十本のDNAが基板と水平にバンドルしていることが示唆された。将来、基板・水分子・DNA分子の相互干渉を精密に制御することにより、このネットワーク形成機能を配線技術に応用することが大いに期待されている。

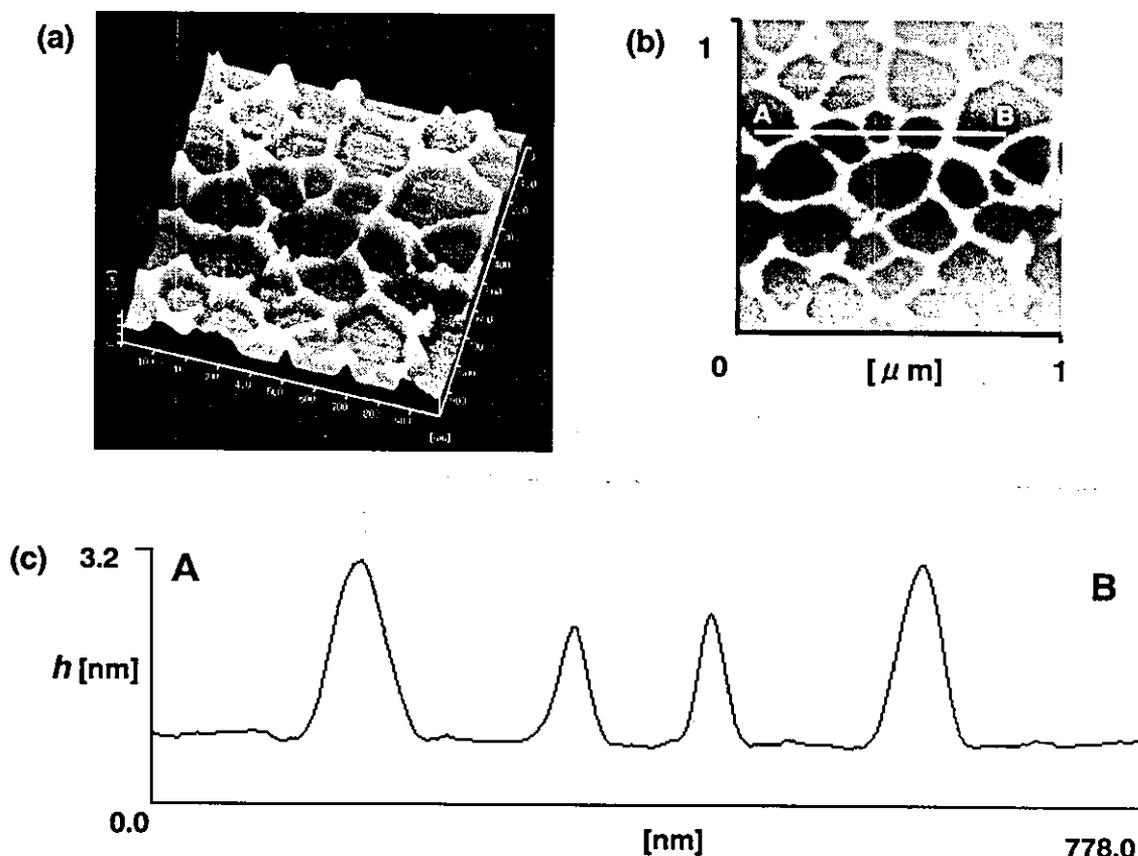
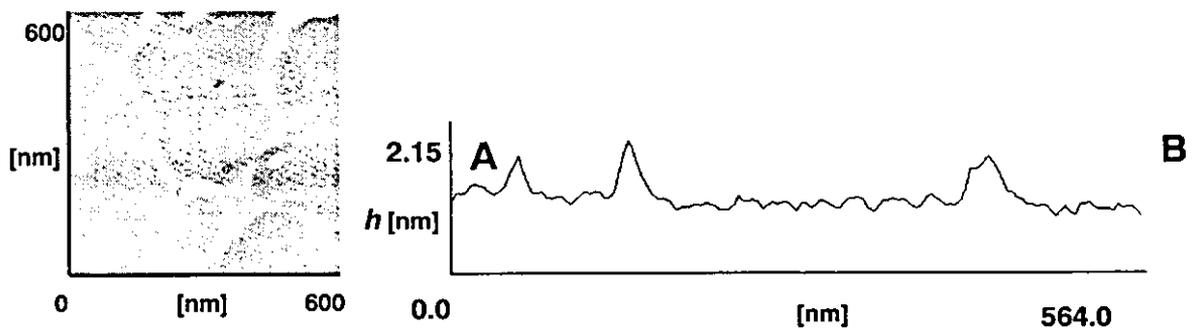


図1 マイカ基板に固着した poly (dA) · poly (dT) DNA ネットワークの AFM による観察結果

さらに本実験では、ネットワークの同一部位をタッピングモードとノンコンタクトモードで観察し、得られた2つの像を比較検討した。図2(a)はノンコンタクトモード、(b)はタッピングモードで観察されたマイカ上のDNAネットワークである。観察試料の作成には濃度 $20\mu\text{g/ml}$ のDNA溶液を $3\mu\text{l}$ 使用した。選択された線分 AB におけるDNAネットワーク断面図を二次元像の右に示す。両モードともDNAネットワーク性状をよく捉えているが、ノンコンタクトモードでは信号にノイズが多く見られる。また、カンチレバーの接触による生体試料の損傷はほとんど見られないことから、タッピングモード観察の有効性が示されたと言える。ノンコンタクトモード測定で得られたDNAネットワークの高さは約 $0.8\text{--}0.9\text{nm}$ 、太さは約 $24.6\text{--}42.6\text{nm}$ であり、タッピングモード測定で得られた高さは約 $1.0\text{--}1.3\text{nm}$ 、太さは約 $42.5\text{--}58.2\text{nm}$ であった。測定値には比較的大きな差が見られるが、DNAネットワークの基本構造（高さ方向にはDNA1本が歪んで固着しており、横方向にはDNAが数十本バンドルしている）の定性的傾向は両モードとも正しく捉えている。

(a) Non-contact Mode



(b) Tapping Mode

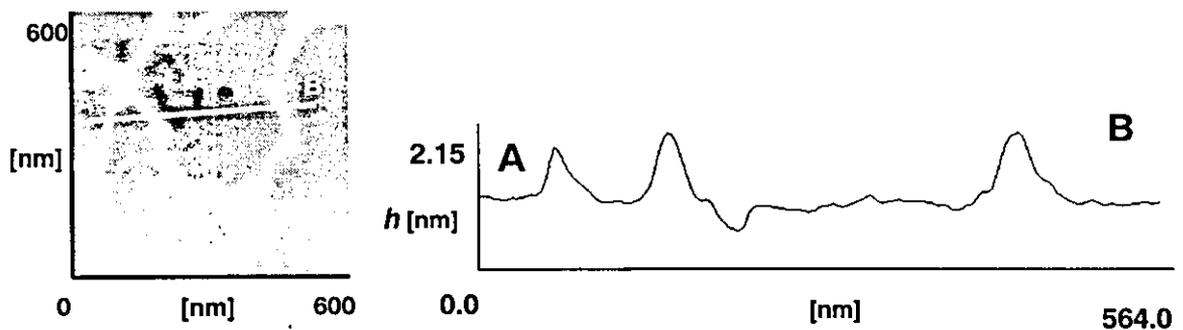


図2 ノンコンタクトモードとタッピングモードによるDNAネットワークの観察