

筋機械受容器反射と動脈圧受容器反射との静的相互作用のモデル化 第 20 回生体・生理工学シンポジウム論文集 103, 2005

13. 道上 大策、川田 徹、神谷 厚範、穴戸 稔聡、山元 健太、有海 秀人、砂川 賢二、杉町 勝 鍼刺激の動脈圧反射の静特性および動特性に及ぼす影響 第 20 回生体・生理工学シンポジウム論文集 233, 2005
14. Sugimachi M, Kawada T, Kamiya A, Sunagawa K. Artificial bioregulation “exceeding that by brain” enables novel treatment strategy for cardiovascular diseases. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 Circ J 70 (suppl I): 90, 2006
15. Miyamoto T, Kawada T, Shishido T, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M. Presynaptic α_2 -adrenergic negative feedback shortens the time constant of sympathetic heart rate response. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 Circ J 70 (suppl I): 309, 2006
16. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Uemura K, Shishido T, Sugimachi M. Vagal stimulation during ischemic period but not reperfusion period reduces myocardial myoglobin release in the ischemic region. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 Circ J 70 (suppl I): 400, 2006
17. Li M, Zheng C, Inagaki M, Kawada T, Sato T, Sunagawa K, Sugimachi M. Donepezil, acetylcholinesterase inhibitor, prevents progression of ventricular remodeling and dysfunction in rats after myocardial infarction 第 70 回日本循環器学会総会・

学術集会 Circ J 70 (suppl I): 450, 2006

G-3.新聞報道

なし

H.知的所有権の取得状況

国内 3 件

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
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
バイオニック医学のための呼吸化学調節系の機能同定に関する基礎研究

分担研究者 高木 洋（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最適化や新たなバイオニック治療戦略の創出においては、循環調節系だけでなく呼吸化学調節系を含めた生体調節系の包括的理解が必要となる。私たちはこれまでに正常安静時の呼吸化学調節システムの特徴を中枢コントローラと末梢プラントに分けて評価する平衡線図法を用いて解析してきたが、本研究では運動ストレスや長期運動トレーニングが呼吸化学調節システムに及ぼす影響、さらに心不全の病態における呼吸化学調節システムの変化について検討した。その結果、運動負荷時には中枢コントローラ及び末梢プラントの特性が変化すること、中枢コントローラの運動適応が運動トレーニングによる運動時換気抑制の主なメカニズムであることが判明した。また、心不全モデルラットにおいては、末梢プラントの変化が安静時にみられる換気亢進の主なメカニズムであることが示唆された。

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にはまだ多くの解決すべき問題点があり、従来の概念を超えた新たな治療法の創出が求められている。このような背景から私たちは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バイオニック治療の開発に取り組んでいる。

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がすでに知られているが、病態の進行に伴う呼吸異常の所見もまた重要な臨床的意義を有するものとして注目されている。バイオニック治療の最適化や新たなバイオニック治療戦略の創出においては、循環調節系だけでなく呼吸化学調節系を含めた生体調節系の包括的理解が必要となる。

慢性心不全患者における呼吸異常の所見としては、Cheyne-Stokes 呼吸や化学受容体反

射の感受性亢進、運動負荷時の周期性呼吸の発現や換気亢進（ V_E/V_{CO_2} slope の増加）などの呼吸異常の所見が報告されている。これらの症候はいずれも生命予後の悪化と関連しており、その異常所見の背景には、呼吸化学調節システムの不安定性が潜在していると考えられている。しかし、従来の方法論の枠組みでは、フィードバック調節による換気決定機構の定量的評価が困難であったことから、心不全における呼吸化学調節システムの異常のメカニズムは明らかにされていない。

私たちは先行研究において、分時換気量（ V_E ）と動脈血 CO_2 分圧（ P_{aCO_2} ）の入出力関係で記述される呼吸化学調節システムの特徴を評価するための平衡線図解析法を開発し、換気量の決定機構を定量的かつ統合的に評価することに成功した。すなわち、呼吸化学調節システムを P_{aCO_2} に対する V_E の応答を示す中枢コントローラと、 V_E に対する P_{aCO_2} の応

答を示す末梢プラントに分離して記述した。

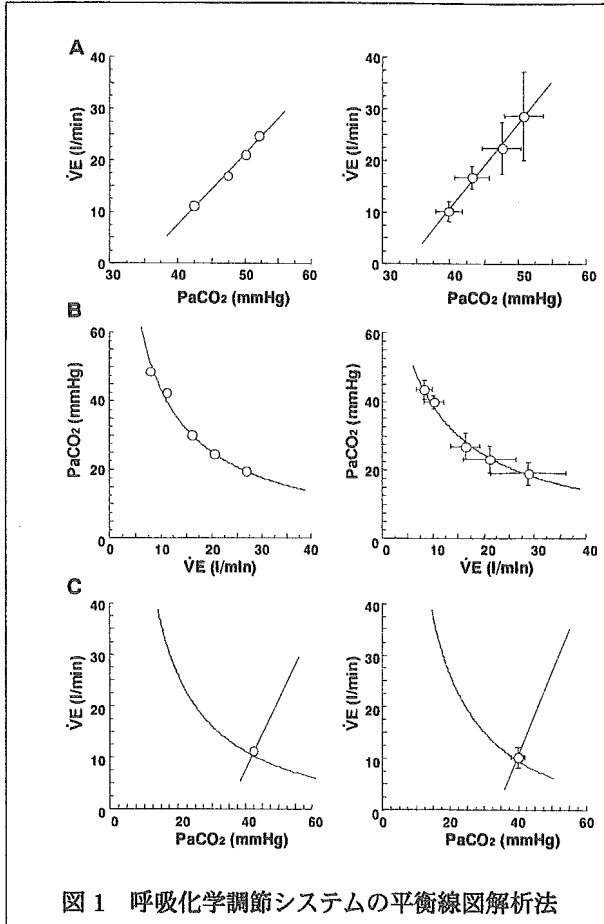


図1 呼吸化学調節システムの平衡線図解析法

まず、一定濃度の CO_2 を一方向弁を用いて吸入させ、 PaCO_2 を段階的に変化させ、 V_E の応答を記録することで、図1Aで示すような中枢コントローラの特性を求めた。次に、一定量の分時換気（低換気または過換気）を visual feed back 法を用いて意識的に行わせ、 V_E を段階的に変化させたときの PaCO_2 の応答から図1Bに示すような末梢プラントの特性を求めた。呼吸化学調節システムの負帰還ループを閉じたときの動作点は、図1Cに示すように中枢コントローラを示す直線と末梢プラントを示す双曲線の交点で決定される。

本研究では上述の平衡線図解析法を用いて、運動ストレスや長期運動トレーニングが呼吸化学調節システムに及ぼす影響の定量化、さらに心不全ラットの呼吸異常発生メカニズムの解明に関する検討を行った。

B. 研究方法

B-1. 長期運動トレーニングが呼吸化学調節システムの運動時換気決定機構に及ぼす影響

運動時には呼吸の化学調節によって代謝レベル（二酸化炭素産生量 V_{CO_2} ）に見合った換気量の増大が生じる。その結果、 PaCO_2 は安静時の値からほとんど変化しないことが知られている。一方、継続的な運動トレーニングの実施は、運動能力の向上や最大下運動時における換気反応の抑制を引き起こすことが知られている。運動トレーニングはまた、各種疾患患者の QOL (quality of life) の向上にも寄与し、臨床的にもその有用性が広く認識されている。

持久性運動トレーニングを日々実施している男性アスリート6名（トレーニング群）と、非喫煙、非肥満の健常男性6名（対照群）を対象に実験を行った。呼吸の化学調節システムを中枢コントローラと末梢プラントの二つのサブシステムに分離して各々の特性を定量化し、平衡線図解析法を用いて安静時と運動時の差を比較した。

まず、中枢コントローラの特性を定量評価するために、12分間一定濃度の CO_2 を吸入させ（0、3.5、5.0、6.0% CO_2 、80% O_2 ）、定常状態における V_E 及び、 PaCO_2 を反映する呼気終末 CO_2 分圧（ PETCO_2 ）を測定し、 $\text{PETCO}_2 \rightarrow V_E$ 関係を $V_E = S \cdot (\text{PETCO}_2 - B)$ の式を用いて直線近似した。次に、末梢プラントの特性を定量評価するために、12分間の一定の分時換気（低換気または過換気）を意識的に行わせ、 $V_E \rightarrow \text{PETCO}_2$ 関係を $\text{PETCO}_2 = A/V_E + C$ の式を用いて双曲線近似した。中枢コントローラと末梢プラントを同一平面上にプロットしたとき、両者の交点は呼吸化学調節系の動作点を示し、通常、安静時や運動時に測定している V_E や PETCO_2 値はこの点に一致する。

B-2. 心不全の呼吸異常発生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おける呼吸異常の病態メカニズムを明らかにすることは、バイオニック治療の最適化や従来の概念を超えた新たな治療戦略の構築に大きく貢献すると考えられる。本年度は、ヒトですでに確立した方法論を、小動物においても適用できる実験設備を開発し、動物実験による検討を行った。

8週齢のオスSD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の部分ナイロン糸で結紮して急性心筋梗塞を作成した。急性心筋梗塞後8週以上生存した心不全群(n=10)と対照群(n=8)に対して、 α クロラロース及びウレタンを腹腔内投与し、麻酔下で実験を行った。気管内チューブの先端に一方弁を取り付け、呼気側に差圧式流量計を装着し、呼気流量を測定した。呼気ガス濃度は質量分析計を用いて連続測定した。

まず、中枢コントローラの特性を定量評価するために、自発呼吸下で10分間一定濃度のCO₂を吸入させ(0, 3, 6, 9%CO₂, 80%O₂)、定常状態におけるV_E及びPaCO₂の測定を行い、PaCO₂→V_E関係をV_E = S (PaCO₂ - B)の式を用いて直線近似した。次に、末梢プラントの特性を定量評価するために、筋弛緩薬の投与後、人工呼吸器を用いて10分毎に段階的に分時換気量を変化させ(低換気または過換気)、V_E→PaCO₂関係をPaCO₂ = A/V_E + Cの式を用いて双曲線近似した。

C. 研究結果

C-1. 長期運動トレーニングが呼吸化学調節系の運動時換気決定機構に及ぼす影響

図2に示すように、安静時の中枢コントローラ及び末梢プラントの特性にはトレーニング群と対照群で有意な差異は認められなかった。

運動によって中枢コントローラのゲイン(S値)は両群ともに安静値よりも有意に増加した。運動時のS値に両群間で有意差はなかつ

たが、PaCO₂軸切片(B値)はトレーニング群(35.1±5.3 mmHg)のほうが対照群(20.4±12.0 mmHg)よりも有意に高値を示した(p<0.05)。

運動によって末梢プラントを示す曲線は右上方へとシフトした。双曲線近似によって得られたA値は両群間で有意差は認めず、平衡線図上のV_E軸に平行な漸近線(C値)はトレーニング群(1.4±3.9 mmHg)のほうが対照群(6.5±3.1 mmHg)よりも有意に低値を示した(p<0.05)。

運動時の動作点におけるV_Eは、トレーニング群(24.6±3.1 L/min)のほうが対照群(31.4±4.3 L/min)よりも有意に低値を示した(p<0.01)。

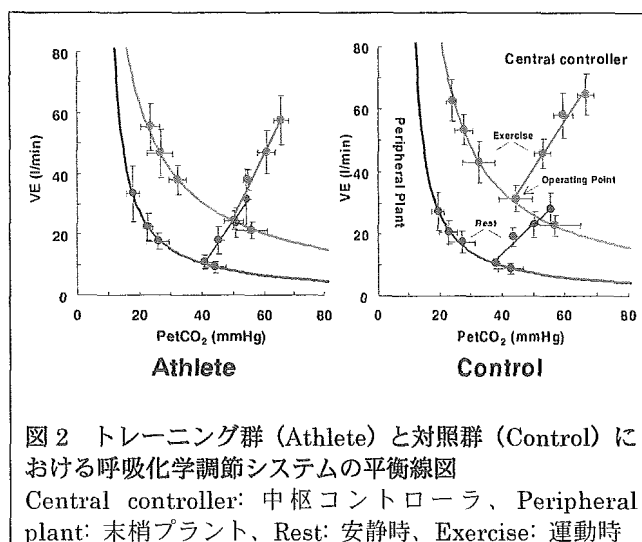


図2 トレーニング群 (Athlete) と対照群 (Control) における呼吸化学調節システムの平衡線図
Central controller: 中枢コントローラ、Peripheral plant: 末梢プラント、Rest: 安静時、Exercise: 運動時

呼吸化学調節系の調節能の指標の一つである負帰還調節の全ゲインはトレーニング群では安静時 4.3 から運動時 3.7 に、対照群では安静時 2.6 から運動時 1.9 になり、有意な変化は認められなかった。運動中の全ゲインはトレーニング群のほうが対照群よりも有意に高値を示した。

C-2. 心不全の呼吸異常発生メカニズムの解明に関する基礎研究

安静時の動作点における V_E は心不全群が

対照群よりも8%だけ有意に \dot{V}_E を示した(図3)。心不全群において中枢コントローラの CO_2 化学感受性の増大が認められたが、動作点付近の PaCO_2 に対する \dot{V}_E は両群間で差がなかった。心不全群において末梢プラントを示す曲線の上方シフトが認められた。末梢プラントの上方シフトは、換気増大時における血中 CO_2 排泄効率の低下を示すものであり、心不全群の有効肺胞換気の低下(死腔換気率の増加)を示唆した。

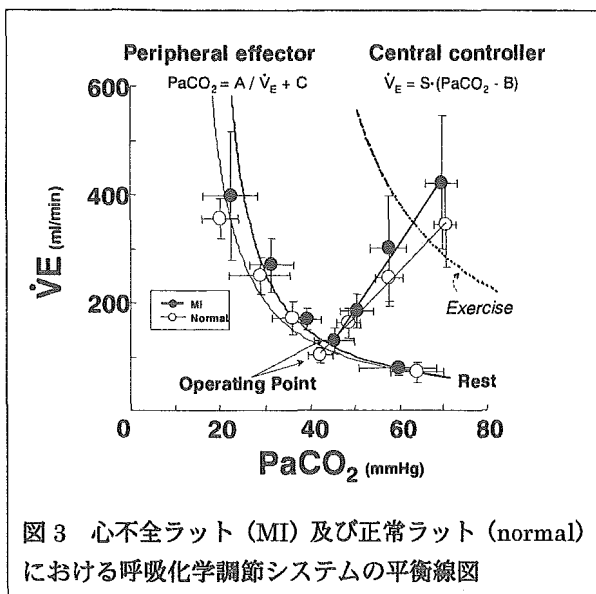


図3 心不全ラット(MI)及び正常ラット(normal)における呼吸化学調節システムの平衡線図

D. 考察

私たちは、これまでに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バイオニック治療の最適化や新たなバイオニック治療戦略の創出に向けた研究を進めてきた。本年度の研究では、運動ストレスや長期運動トレーニングが呼吸の化学調節システムの特徴に及ぼす影響の定量化を行うとともに、心不全ラットの呼吸異常発生メカニズムの解明に関する検討を行った。

D-1. 中枢コントローラの運動適応変化

運動トレーニングの有無に関わらず、運動刺激は中枢コントローラ及び末梢プラント特性を変化させることが分かった。その結果、

平衡線図上、中枢コントローラと末梢プラントの交点である動作点は、運動に伴って上方へとシフトした。このことは、運動時の換気決定機構や各種病態における呼吸異常のメカニズムを解明していく上で、動作点の変化だけでなく、中枢コントローラ及び末梢プラントの特性を個別に定量化することが肝要であることを示唆する。

運動時の中枢コントローラのゲイン(S値)トレーニング群と対照群で差を認めなかった。また、 PaCO_2 軸切片(B値)はトレーニング群のほうが低値を示した。このことは、アスリートに見られる運動時換気抑制のメカニズムとしては、中枢コントローラのシフトが関与していることを意味する。

D-2. 末梢プラントの運動適応変化

末梢プラントの特性すなわち双曲線関係で近似した $\dot{V}_E \rightarrow \text{PaCO}_2$ 関係は、代謝双曲線式($\text{PaCO}_2 = 0.863 \times \dot{V}_{\text{CO}_2} / (\dot{V}_E \times (1 - V_D/V_T))$)を用いて説明することができる。すなわち、 \dot{V}_E の変化によって最終的に決定される PaCO_2 は、生体の CO_2 産生量と死腔換気率(V_D/V_T)の両パラメタによって決定されるということである。

トレーニング群及び対照群の両群で認められた末梢プラントの運動による右上方シフト(A値の増大)は、運動に参加する筋群の代謝量増大に伴う CO_2 産生量の増加を主に反映していると考えられる。一方、 \dot{V}_E 軸に平行な漸近線のシフト(C値の減少)は、換気増大時における血中 CO_2 排泄効率の向上を示している。その原因として、運動による有効肺胞換気の増加や、気道抵抗減少に伴う呼吸筋自体の仕事量の減少などが考えられる。

長期運動トレーニングの実施によって末梢プラントの適応変化が生じた。すなわち、平衡線図上の \dot{V}_E 軸に平行な漸近線として表されるC値はトレーニング群が対照群よりも低値を示した。これは、トレーニング群におい

て同一換気亢進時の CO_2 排泄能が優っていることを示している。

本研究においてトレーニング群と対照群の V_{CO_2} に差はなかったため、末梢プラントの特性の差は、死腔換気率 ($V_{\text{D}}/V_{\text{T}}$) の違いによる可能性がある。事実、トレーニング群の換気亢進時の呼吸パターンは対照群と比較して深く遅いパターンを呈していたため、 $V_{\text{D}}/V_{\text{T}}$ の低下が示唆される。

D-3. フィードバックからみた呼吸化学調節システムの機能評価

フィードバック制御理論に基づくならば、システムに加わる外乱は、調節系の全ゲインを TG としたとき、 $1/(TG+1)$ に圧縮されることが知られている。本研究において、安静時及び運動時の TG は $1.9\sim 4.3$ であり、外乱が $1/3\sim 1/5$ に圧縮されることを示す。このように、呼吸化学調節システムは PaCO_2 の安定化にとって非常に重要なシステムであることが分かる。

運動時の呼吸化学調節システムの全ゲインはトレーニング群が対照群よりも有意に高値を示した。このことは、アスリートは運動時において PaCO_2 を安定化させる能力が高まっていることを意味しており、運動に対する適応現象と考えられる。

D-4. 心不全における呼吸異常発生メカニズム

心不全患者では健常人と同じ運動時代謝 (V_{CO_2}) であっても換気量の過剰亢進 ($V_{\text{E}}/V_{\text{CO}_2}$ slope の増加) が生じることが臨床で報告されている。このような心不全患者における呼吸異常発生には、呼吸化学調節システムの異常が潜在している可能性がある。

本研究において私たちは、ヒトで確立した前述の方法論を、小動物においても適用できる実験設備を開発し、慢性心不全ラットの呼吸化学調節システムの特性を定量的に解析し

た。その結果、心不全群においては中枢コントローラにおける CO_2 化学感受性増加が認められるものの、安静時の V_{E} 亢進 (動作点の上方シフト) に対する貢献は少なく、むしろ、有効肺泡換気の低下 (死腔換気率の増加) による末梢プラントの特性の変化が呼吸異常の主な理由であることが示唆された。

このように、平衡線図解析法を用いて呼吸化学調節システムの動作点決定機構を調べることで、種々の病態メカニズムの検証が可能となることが示された。従来の臨床的知見によれば、心不全患者では健常人よりも安静時の中枢コントローラのゲインが増していることがよく知られている。しかし、心不全患者における末梢プラントの特性についての報告はほとんどない。一般に、心不全の病態では肺の鬱血や $V_{\text{A}}/Q_{\text{C}}$ ミスマッチが生じ、生理学的死腔量が増しているため、末梢プラントの特性が変化していることは十分に予測される。今後、ヒトを対象とした臨床上の検討が必要と思われる。

従来の臨床データからは、心不全患者における安静時の換気亢進はあまり観察されていない。しかし、重篤な心不全患者では、安静時においてすでに PaCO_2 値は健常人と比較して差がないか、僅かに低値を示す。また、浅速呼吸を伴って V_{E} も高値を示すなどの所見がある。したがって、心不全の病態では本研究の心不全モデルで観察されたような末梢プラントの上方シフトは安静時から潜在していると思われる。運動負荷によってこのような特性の変化が顕在化し (図 3 点線)、運動負荷時の換気過剰亢進反応につながるものと推測される。

心不全患者の運動時換気亢進を伴う息切れ感の増強は QOL の低下と関連していることが知られている。本研究の枠組みによって心不全の呼吸異常の病態メカニズムを解明することは、生体の呼吸化学調節システムに積極的に介入することによって、呼吸異常を改善

させ、QOLを向上させるようなバイオニック治療の創出につながると期待される。

E. 結論

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バイオニック治療の最適化や新たなバイオニック治療戦略の創出を考える場合、循環系だけでなく呼吸調節系を含めた生体システムの包括的な理解が不可欠である。本研究ではシステム制御理論に基づいて、運動ストレスや長期運動トレーニングが呼吸化学調節システムに及ぼす影響を定量化し、また、心不全ラットを用いて呼吸異常発生のメカニズムの検討を行った。

その結果、運動時の換気量増加は呼吸化学調節システムの中樞コントローラ及び末梢プラントの特性の変化によって生じることが明らかとなった。アスリートに見られる運動時換気抑制に、中樞コントローラの適応変化が重要な役割を果たしていることが示唆された。

心不全ラットにおいては、臨床上の所見と同じく中樞コントローラにおけるCO₂化学感受性増加が認められた。しかし、安静時のV_E亢進に対する中樞コントローラの変化の貢献度は少なく、むしろ、末梢プラントの変化が呼吸異常発生の主な原因であることが示された。これには有効肺胞換気の低下（死腔換気率の増加）が関係しているものと考えられた。中樞コントローラの変化は運動負荷時の換気亢進のメカニズムに貢献していることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Assessment of quality of life with 5 different scales in patients

participating in comprehensive cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. Suzuki S, Takaki H, Yasumura Y, Sakuragi S, Takagi S, Tsutsumi Y, Aihara N, Sakamaki F, Goto Y. *Circ J* 69: 1527-1534, 2005.

2. Angiotensin-converting enzyme genotype is not associated with exercise capacity or the training effect of cardiac rehabilitation in patients after acute myocardial infarction. Iwanaga Y, Nishi I, Ono K, Takagi S, Tsutsumi Y, Ozaki M, Noguchi T, Takaki H, Iwai N, Nonogi H, Goto Y. *Circ J* 69: 1315-1319, 2005.
3. Static interaction between muscle mechanoreflex and arterial baroreflex in determining efferent sympathetic nerve activity. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289: H1604-H1609, 2005
4. Postexercise VO₂ "Hump" phenomenon as an indicator for inducible myocardial ischemia in patients with acute anterior myocardial infarction. Takaki H, Sakuragi S, Nagaya N, Suzuki S, Goto Y, Sato T, Sunagawa K. *Int J Cardiol.* (in press) 2005.
5. 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.
6. Response of beat-by-beat QT variability to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome. Satomi K, Shimizu W, Takaki H, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S. *Heart Rhythm* 2: 149-154, 2005.
- G-2.学会発表
1. 山元 健太、道上 大策、宍戸 稔聡、川田 徹、神谷 厚範、高木 洋、砂川 賢二、杉町 勝 交感神経調節における筋機械受容器反射と動脈圧受容器反射との静的相互作用のモデル化 第 20 回生体・生理工学シンポジウム論文集 103, 2005
 2. Inagaki M, Takaki H. Transvenous parasympathetic cardiac nerve stimulation prevents ventricular arrhythmias during acute myocardial ischemia *AHA Circulation* 112: II-439, 2005
 3. Yasuga Y, Kitazume R, Takaki H, Goto Y. Exercise blood pressure and left ventricular dimension predict survival more accurately than ejection fraction and peak VO₂ in dilated cardiomyopathy. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 *Circ J* 70 (suppl D): 260, 2006
 4. Takaki H, Noguchi T, Higo T, Goto Y, Sugimachi M. Early improvement in abnormal breathing patterns (reduced variations) during exercise after heart transplantation. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 *Circ J* 70 (suppl D): 271, 2006
 5. Higo T, Kawakami R, Taniguchi Y, Noguchi T, Aihara N, Kimu C, Takaki H, Goto Y. Exercise cardiac rehabilitation improves exercise tolerance, ventilatory efficiency, and neurohumoral factor in patients with left ventricular dysfunction. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 *Circ J* 70 (suppl D): 271, 2006
 6. Miyamoto T, Kawada T, Shishido T, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M. Presynaptic α_2 -adrenergic negative feedback shortens the time constant of sympathetic heart rate response. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 *Circ J* 70 (suppl D): 309, 2006
 7. Sumitomo Y, Takaki H, Kawakami R, Taniguchi Y, Higo T, Kimu J, Noguchi T, Aihara N, Goto Y. Predictors of unimprovement in exercise capacity in elderly patients (≥ 75 years) participating in cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 *Circ J* 70 (suppl D): 499, 2006
 8. Taniguchi Y, Goto Y, Noguchi T, Higo T, Kawakami R, Aihara N, Kimu C, Takaki H. Beta-blocking agents therapy does not hinder the beneficial effects of cardiac rehabilitation in patients with acute myocardial infarction. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 *Circ J* 70 (suppl D): 534, 2006
 9. Itoh S, Kawakami R, Higo T, Kimu C, Taniguchi Y, Noguchi T, Aihara N, Takaki H, Goto Y. Effects of cardiac

rehabilitation in patients with non-diabetic, glucose intolerance and diabetic and after acute myocardial infarction. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 Circ J 70 (suppl D): 535, 2006

70 (suppl D): 677, 2006

10. Sasaki H, Takaki H, Satomi K, Shimizu W, Suyama K, Kurita T, Sugimachi M. High-resolution measurements of exercise-induced U-wave amplitude changes can accurately localize myocardial ischemia. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 Circ J 70 (suppl D): 535, 2006
11. Motoki H, Higo T, Taniguchi Y, Kawakami R, Noguchi T, Takaki H, Goto Y. Blood pressure response to exercise predicts improvements in left ventricular function and survival after Beta-blocker therapy in dilated cardiomyopathy. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 Circ J 70 (suppl D): 573, 2006
12. Hanyu S, Takaki H, Higo T, Noguchi T, Goto Y, Sugimachi M. Does exercise accentuate abnormal slow VO₂ oscillations in patients with heart failure? 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 Circ J 70 (suppl D): 586, 2006
13. Hosokawa K, Noguchi T, Higo T, Taniguchi Y, Kawakami R, Kimu C, Aihara N, Takaki H, Morii I, Miyazaki S, Ishida Y, Nonogi H, Goto Y. Safety of exercise cardiac rehabilitation and exercise stress testing in patients with coronary artery disease undergoing drug-eluting stent implantation. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 Circ J

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
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
圧反射系の包括的機能同定および迷走神経刺激の心筋保護に関する基礎研究

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。これまでの研究では生体の圧反射中枢の静特性と動特性を個別に評価してきたが、種々の病態における圧反射機能を短時間で定量化するには静特性と動特性を同時に推定できることが望ましい。そこで、ニューラルネットの素子を用いて圧反射機能を同定する方法を考案し、動物実験データから機能同定の妥当性を検討した。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、治療メカニズムの詳細を明らかにするために、迷走神経刺激が心筋障害に及ぼす影響を検討し、迷走神経の電気刺激によって心筋間質へのミオグロビン漏出が著しく抑えられることを示した。

A. 研究目的

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。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、圧入力に対する交感神経活動の応答を定量化して得られる圧反射中枢の動特性及び静特性である。

圧反射中枢の動特性は工学系の分野で広く用いられているいわゆる白色雑音法によって推定することができる。これまでの研究から、圧反射中枢の動特性は入力周波数が高くなるほど交感神経活動の応答が大きくなる微分特性を示すことが分かった。このような微分特性は圧反射全体の応答特性を高速化するのに

役立っている。

圧反射中枢の静特性は圧受容器への階段状入力に対する交感神経活動の定常応答から推定することができる。これまでの研究から、圧反射中枢の静特性は入力圧が高くなるほど交感神経活動が低下するS字曲線状の非線形特性を示すことが分かった。このようなS字曲線状の特性は圧反射ゲインが増大したときに、外乱に対してシステムの応答が発散してしまうのを抑えている。

これまでの研究では、圧反射の動特性と静特性は上述のように個別の実験プロトコルを用いて推定してきたが、種々の病態における圧反射機能を評価するには、動特性と静特性を同時に推定できることが望ましい。そこで、本年度はニューラルネットの素子を用いて圧反射機能を同定する方法を考案し、動物実験データを用いてその妥当性を検討した。

私たちはまた、バイオニック医学の概念をさらに発展させ、生体本来の機能を超えた循

環調節を行うバイオンック治療デバイスの開発に取り組んできた。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、バイオン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。

このようなバイオンック治療デバイスによる心筋梗塞治療に関して、本年度はその治療メカニズムの詳細を検討するために、迷走神経刺激が心筋障害に及ぼす影響を調べた。

B. 研究方法

B-1. 圧反射の機能同定に関する基礎研究

種々の病態における圧反射機能を定量化するにはその動特性と静特性を把握する必要がある。これまでの研究では、圧反射中枢の動特性と静特性は個別に同定されてきたが、種々の病態では長時間にわたって血行動態が安定しない場合もあり、より短時間で動特性と静特性を同時に推定できることが望ましい。これまでの知見から、動脈圧反射の静特性はS字曲線状の非線形特性で近似できることが分かっている。そこで、S字曲線状の非線形特性と、動特性の数学的表現である畳み込み積分を同時に扱えるニューラルネットの素子を用いて、圧反射の動特性と静特性を同時に同定する方法を考案した。

次に、シミュレータ上に2つの動特性と1つの静特性から成るシステムを作成し、ガウス白色雑音入力に対するシステムの応答を計算した。そして、システムの入出力データだけからニューラルネットの素子を用いて2つ

の動特性と1つの静特性を正しく同定できるかどうかを検討した。さらに、システムの出力にガウス白色雑音などを加えて、ニューラルネットの素子を用いたシステム同定の精度がどの程度影響を受けるかを検討した。

最後に、ニューラルネットの素子を用いたシステム同定の有効性を検討するために、実際に動物実験を用いて入出力データを取得し、既存の方法とニューラルネットの素子を用いた方法とで、圧反射中枢の動特性及び静特性の推定がどの程度一致するかを検討した。

ウレタン+ α クロラロース麻酔、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。正常血圧を中心として圧受容器に標準偏差が20 mmHgのガウス白色雑音を加えて、心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、まず、ニューラルネットの素子を用いた方法で圧反射中枢の動特性及び静特性を同時に推定した。次に、従来法（伝達関数法）で圧反射中枢の動特性を同定した。続いて、圧受容器に階段状の圧変化を加えて、交感神経活動の定常応答から圧反射中枢の静特性を同定した。

B-2. 迷走神経刺激が急性心筋虚血時の心筋障害に及ぼす影響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ン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。これまでにバイオン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。

心筋虚血では組織におけるエネルギー枯渇によって細胞内外のナトリウム勾配が維持できなくなり、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体の逆転などによってカルシウムオーバーロードが生じ、細胞

障害が生じることが知られている。交感神経終末においてはナトリウム勾配の減少によって、ノルエピネフリンの再吸収を担うノルエピネフリン担体が逆転し、心筋間質においては正常時に比べて100倍以上のノルエピネフリンの蓄積が起こる。高濃度のノルエピネフリンには心臓毒性があることが知られており、このような神経環境の変化も心不全増悪の一因となっていると考えられる。これまでの研究で、迷走神経の電気刺激は心筋間質でのこのようなノルエピネフリンの異常な蓄積を抑制することが明らかとなった。しかしながら、迷走神経刺激によって心筋そのものの障害が軽減しているかどうかは不明であった。そこで、心筋間質に漏出するミオグロビンを直接的に測定することによって、心筋障害の程度を評価する実験を行った。

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、心臓側の断端に刺激用の白金電極を装着した。左第5肋間で開胸し、心膜を切開して心臓に到達した。左冠動脈前下行枝に冠動脈閉塞用の3-0結紮糸を装着した。次に、心筋間質におけるミオグロビン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 μm 、長さ13 mm）を左前下行枝の灌流域にある左室の自由壁に挿入した。リング液を毎分5 μl の速度で灌流し、回収した透析液中のミオグロビン濃度を免疫生化学法によって測定した。

実験は対照群（C）、虚血再灌流時迷走神経刺激群（IRVS）、再灌流時迷走神経刺激群（RVS）の3群で行った。C群では60分間の冠動脈閉塞と60分間の再灌流を行い、心筋間質ミオグロビン濃度の変化を調べた。IRVS群では冠動脈閉塞開始から再灌流終了までの全120分間にわたり、両側の迷走神経を5 Hz、10 V、1 msで電気刺激した。RVS群では60分間の冠動脈閉塞の後、再灌流開始から終了までの60分間だけ、両側の迷走神経を5 Hz、10 V、1 msで電気刺激した。

C. 研究結果

C-1. 圧反射の機能同定に関する基礎研究

図 C-1a は動特性を分かりやすく図示したものである。システムの入力 $x(n)$ と $y(n)$ があるとき、ある時点の出力 $y(n)$ はその時点の入力 $x(n)$ だけで決まるのではなく、過去の入力 $x(n-1)$, $x(n-2)$, $x(n-3)$, ... の影響も受ける。入力 $x(n-k)$ が出力 $y(n)$ に及ぼす影響の大きさを $h(k)$ とすると、 $y(n)$ は $h(k)x(n-k)$ の総和（畳み込み積分）で決定され、システムの動特性はインパルス応答 $h(k)$ で記述される。

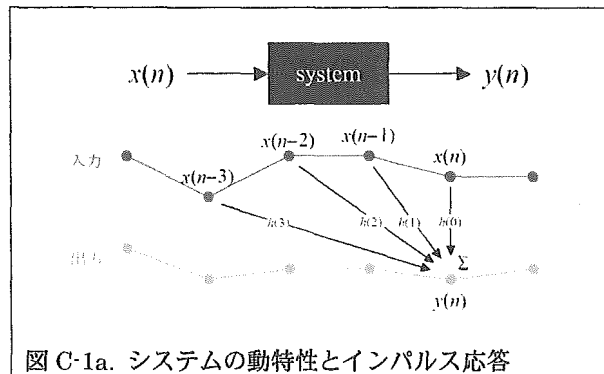


図 C-1a. システムの動特性とインパルス応答

これに対してニューラルネットの素子（ニューロン）は図 C-1b(A)のような構造を持ち、入力 $x(0)$, $x(1)$, $x(2)$, ..., $x(k)$ と重み $w(0)$, $w(1)$, $w(2)$, ..., $w(k)$ を掛け合わせたものにバイアス b を加えて総入力 $u(n)$ とし、これをニューロンの関数 $f(u)$ で変換して出力 $y_p(n)$ を推定するものである。

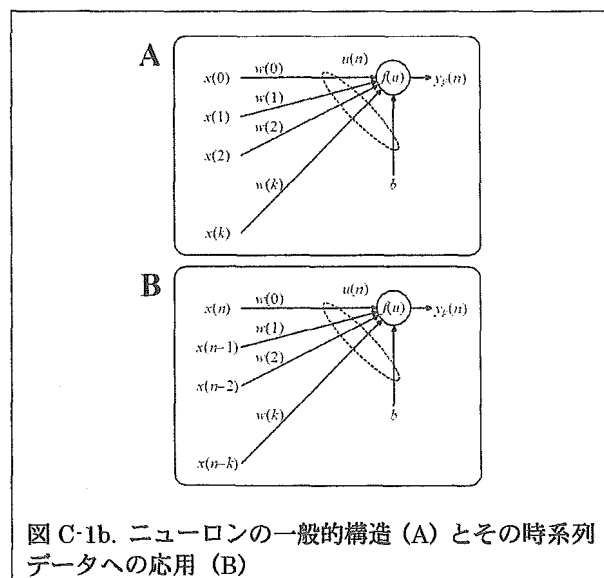


図 C-1b. ニューロンの一般的構造 (A) とその時系列データへの応用 (B)

ニューロンへの入力を図 C-1b(B)に示すように時系列 $x(n)$, $x(n-1)$, $x(n-2)$, ..., $x(n-k)$ に置き換えることで、入力段における積和演算は図 C-1a の畳み込み積分と等価になり、重み $w(k)$ を決定することはすなわちシステムのインパルス応答 $h(k)$ を決定することになる。また、ニューロンの変換関数 $f(u)$ に S 字曲線状の変換関数を用いることで、圧反射の中樞弓が持つ S 字状非線形性のパラメタを推定することが可能になると考えた。

このようなニューロンを 2 つ直列に連結することで動特性の推定に関する自由度を高めた上でシミュレーションを行った。ニューラルネットの学習に広く使われているバックプロパゲーションルールを用いてニューロンのトレーニングを行い、システムの特性を同定できるかどうかを検討した。

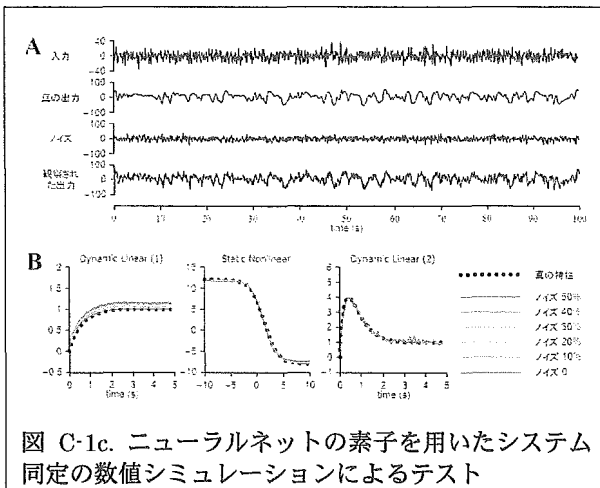


図 C-1c. ニューラルネットの素子を用いたシステム同定の数値シミュレーションによるテスト

図 C-1c にシミュレーション結果の一部を示す。図 C-1c(A) はシステムの同定に用いたデータであり、1 段目はガウス白色雑音入力、2 段目はモデルから計算した真の出力、3 段目は観測ノイズ、4 段目は観察された出力であり、1 段目と 4 段目のデータを入出力としてシステムの特性が同定できるかどうかを調べた。図 C-1c(B) にシステムの 2 つの動特性 (ステップ応答) と 1 つの静特性を示す。黒い丸点で示した応答が真の特性であり、他の線は観測ノイズのレベルを変えて推定精度を比較

したものである。図 C-1c のシミュレーションでは観測ノイズの白色性を仮定しており、この条件下ではニューラルネットの素子を用いてシステムを同定することが可能であった。

続いて観測ノイズを白色雑音ではなく、いわゆる色付きノイズに変えた条件下で、ニューラルネットの素子を用いたシステム同定が可能かどうかを調べた。その結果、観測ノイズが色付きノイズの場合、通常の最小二乗法による近似と同じく、パラメタの推定値が偏ることが判明した。そこで、バックプロパゲーションによる学習過程にノイズを推定して除去する処理を追加した。その結果、色付きノイズの存在下であっても、パラメタの推定値の偏りを小さくできることが分かった。

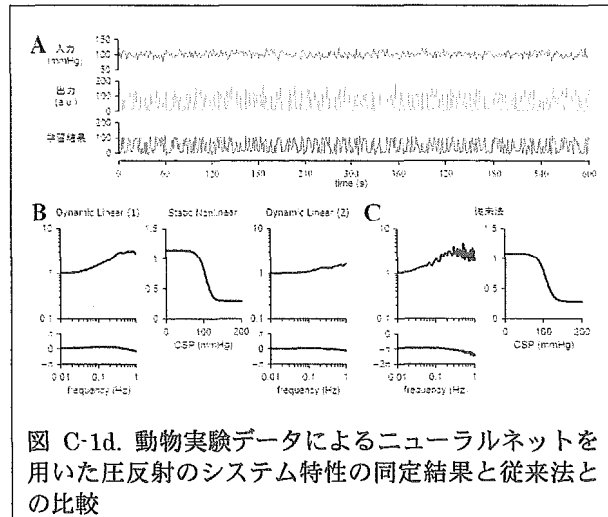


図 C-1d. 動物実験データによるニューラルネットを用いた圧反射のシステム特性の同定結果と従来法との比較

図 C-1d に新しく開発したニューラルネットの素子を用いたシステム同定法を動物実験データに適用した典型例を示す。図 C-1d(A) は頸動脈洞への圧入力、遠心性交感神経活動、システム同定に基づく神経活動の学習結果を示す。図 C-1d(B) は新しく開発したシステム同定法によって推定された圧反射中枢の 2 つの動特性と 1 つの静特性を示したものである。図 C-1d(C) に示す従来法では圧反射中枢の動特性は 1 つの特性として推定されたが、新しく開発した方法では静特性を挟む 2 つの動特性に分離されている。1 つ目の動特性が主に圧反射中枢全体の微分特性を担うのに対して、

2 つ目の動特性はあまり大きな周波数依存の性質を示さず、圧反射中枢の特性は 1 つの微分的な動特性に続く 1 つの静特性で近似できることが判明した。このような結果は、従来の知見と合致しており、短時間の実験データから圧反射中枢の動特性と静特性を同時に推定することが可能になった。

C-2. 迷走神経刺激が急性心筋虚血時の心筋障害に及ぼす影響の解明に関する基礎研究

図 C-2a に冠動脈閉塞実験における心拍数と血圧の変化を示す。迷走神経の電気刺激により、IRVS 群では虚血再灌流の全時間にわたって、RVS 群では再灌流の間、C 群に比べて心拍数は低下した。血圧は時間とともに低下する傾向を示したが、3 群間に有意差はなかった。

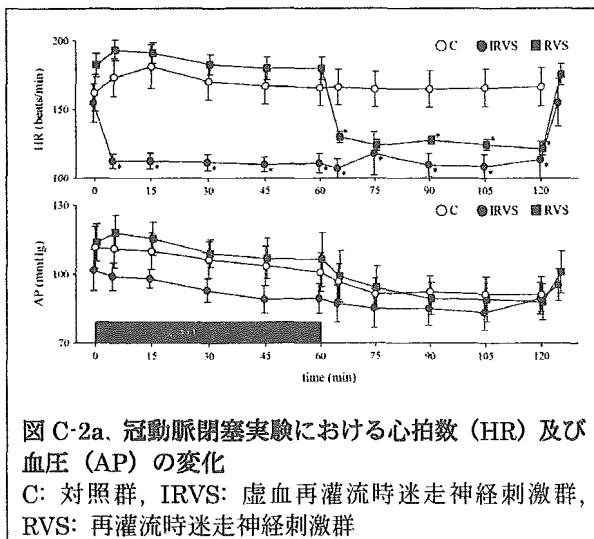


図 C-2a. 冠動脈閉塞実験における心拍数 (HR) 及び血圧 (AP) の変化
C: 対照群, IRVS: 虚血再灌流時迷走神経刺激群, RVS: 再灌流時迷走神経刺激群

図 C-2b に心筋間質ミオグロビン濃度の測定結果を示す。ミオグロビンの基礎値には 3 群間で差はなかった。冠動脈閉塞による心筋虚血によってミオグロビン漏出は増加したが、IRVS 群の漏出量は C 群及び RVS 群に比べて有意に少なかった。IRVS 群では再灌流時においてもミオグロビンの漏出は C 群に比べて有意に抑制されていた。これに対して、再灌流時のみに迷走神経を刺激した RVS 群では C 群に比べてミオグロビン漏出量の減少は見ら

れなかった。

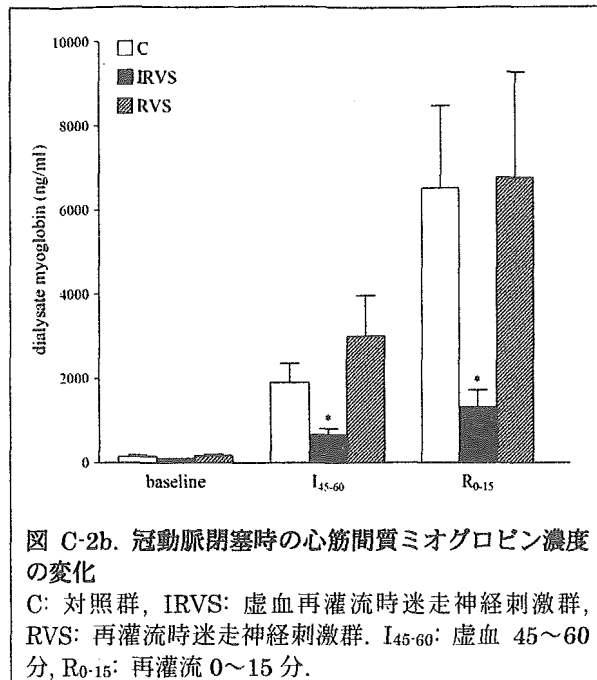


図 C-2b. 冠動脈閉塞時の心筋間質ミオグロビン濃度の変化
C: 対照群, IRVS: 虚血再灌流時迷走神経刺激群, RVS: 再灌流時迷走神経刺激群. I45-60: 虚血 45~60 分, R0-15: 再灌流 0~15 分.

図 C-2c に冠動脈閉塞時の double product と心筋間質ミオグロビン濃度の関係を示す。double product は心筋酸素消費量の簡便な指標とされているが、虚血 45~60 分のデータによるプロット(A)では、3 群を通して double product が小さいほうが心筋間質ミオグロビン濃度の上昇が少ないことが示唆された。再灌流 0~15 分のデータによるプロット(B)では、そのような関係は見られなかった。

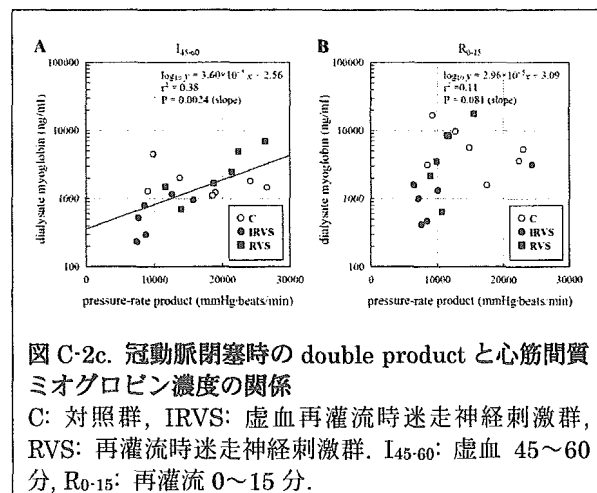


図 C-2c. 冠動脈閉塞時の double product と心筋間質ミオグロビン濃度の関係
C: 対照群, IRVS: 虚血再灌流時迷走神経刺激群, RVS: 再灌流時迷走神経刺激群. I45-60: 虚血 45~60 分, R0-15: 再灌流 0~15 分.

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。

これまでの研究では、圧反射中枢の動特性と静特性は個別に同定されてきたが、種々の病態では長時間にわたって血行動態が安定しない場合もあり、より短時間で動特性と静特性を同時に推定できることが望ましい。本年度は圧反射中枢の動特性と静特性を短時間の実験データから同時に推定できるように、ニューラルネットの素子を用いた新しいシステム同定法の開発を行い、動物実験データを用いて推定の妥当性を検証した。その結果、ニューラルネットの素子を用いたシステム同定によって、圧反射中枢の動特性と静特性を同時に推定することができた。

また、静特性を挟む2つの動特性としてシステムの特性を同定した結果、1つ目の動特性が圧反射中枢全体の動特性を決定するのに大きく寄与しており、2つ目の動特性はほとんど無視できることが判明した。したがって、動脈圧反射中枢は1つの動特性とそれに続く1つの静特性で近似できる。このような近似で生体の圧反射中枢が記述できるという結果は、バイオニック圧反射システムの中核処理に非線形性を組み込む上で、処理論理の簡略化に貢献するものと考えられる。

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、新しく心筋間質ミオグロビン濃度を測定することで治療メカニズムの検討を行った。迷走神経刺激は虚血再灌流時のミオグロビン漏出を約半分にまで抑えたが、再灌流時のみの迷走神経刺激ではミオグロビンの漏出を抑えることはできなかった。虚血時

には組織のエネルギー枯渇によって心筋障害が進むと考えられ、迷走神経刺激による心拍数の低下は組織の酸素需要を低下させ、心筋障害の進行を遅らせると考えられる。一方、再灌流時には血流再開によって細胞内のカルシウムオーバーロードが進行し、心筋障害を引き起こすと考えられている。このようなメカニズムによる心筋障害に対しては、迷走神経刺激が無効である可能性が示唆された。一方、虚血後かつ再灌流開始前に迷走神経を刺激したときに心筋障害の抑制効果があるかどうかは不明であり、今後の研究が必要である。

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。本年度は種々の病態における圧反射機能の同定のために、短時間の実験データからシステムの動特性及び静特性を同時に推定できるニューラルネットの素子を用いたシステム同定法を開発した。この方法による動特性と静特性の推定結果は従来法による推定結果とよく一致しており、今後、種々の病態における圧反射機能の定量的解析に役立つと思われる。

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、心臓微量透析法による心筋間質ミオグロビン間質測定を行った。その結果、迷走神経刺激により心筋からのミオグロビンの漏出は抑制されており、迷走神経刺激は単に抗不整脈作用などの心臓全体としての作用だけでなく、虚血心筋そのものの心筋障害も抑制していることが判明した。一方、再灌流時のみに限局した迷走神経の電気刺激では心筋障害は抑制できなかった。このような効果の差は迷走神経刺激の治療メカニズムを理解し、バイオニック治療デバイスによる心筋梗塞治療のタイミングを最適化していく上で重要な知見であると思われる。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

G-1.論文

1. Short-term electroacupuncture at Zusanli resets the arterial baroreflex neural arc toward lower sympathetic nerve activity. Michikami D, Kamiya A, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Yamamoto K, Ariumi H, Iwase S, Sugenoja J, Sunagawa K, Sugimachi M. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (in press) 2006
2. Automated drug delivery system to control systemic arterial pressure, cardiac output, and left heart filling pressure in acute decompensated heart failure. Uemura K, Kamiya A, Hidaka I, Kawada T, Shimizu S, Shishido T, Yoshizawa M, Sugimachi M, Sunagawa K. *J Appl Physiol* 100: 1278-1286, 2006
3. Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial norepinephrine release. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Ariumi H, Mori H, Sunagawa K, Sugimachi M. *Life Sci* 78: 882-887, 2006
4. Dynamic and static baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity (SNA) parallels that of renal and cardiac SNA during physiological change in pressure. Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Michikami D, Ariumi H, Miyamoto T, Shimizu S, Uemura K, Aiba T, Sunagawa K, Sugimachi M. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289: H2641-H2648, 2005
5. Low-frequency oscillation of sympathetic nerve activity decreases during development of tilt-induced syncope preceding sympathetic withdrawal and bradycardia. Kamiya A, Hayano J, Kawada T, Michikami D, Yamamoto K, Ariumi H, Shimizu S, Uemura K, Miyamoto T, Aiba T, Sunagawa K, Sugimachi M. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289: H1758-H1769, 2005
6. Static interaction between muscle mechanoreflex and arterial baroreflex in determining efferent sympathetic nerve activity. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289: H1604-H1609, 2005
7. Muscle sympathetic nerve activity averaged over 1 minute parallels renal and cardiac sympathetic nerve activity in response to a forced baroreceptor pressure change. Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Michikami D, Ariumi H, Miyamoto T, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K. *Circulation* 112: 384-386, 2005
8. Myocardial interstitial choline and glutamate levels during acute myocardial ischaemia and local ouabain administration. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Shishido T, Mori H, Sugimachi M. *Acta Physiol Scand* 184: 187-193, 2005
9. 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* 289: H301-307, 2005
10. Resetting of the arterial baroreflex increases orthostatic sympathetic activation and prevents postural hypotension in rabbits. Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Michikami D, Ariumi H, Uemura K, Zheng C, Shimizu S, Aiba T, Miyamoto T, Sugimachi M, Sunagawa K. *J Physiol* 566: 237-246, 2005
 11. Dynamic characteristics of carotid sinus pressure-nerve activity transduction in rabbits. Kawada T, Yamamoto K, Kamiya A, Ariumi H, Michikami D, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M. *Jpn J Physiol* 55: 157-163, 2005
- G-2.学会発表
1. Kamiya A, Ariumi H, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Aortic depressor nerve stimulation markedly improved survival after acute myocardial infarction in rats. *Experimental Biology 2005 and 35th International Congress of Physiological Sciences. The FASEB Journal* 19: A1289, 2005
 2. Kawada T, Miyamoto T, Kamiya A, Sugimachi M. Plasma norepinephrine does not affect dynamic heart rate regulation by the cardiac sympathetic nerve. *Experimental Biology 2005 and 35th International Congress of Physiological Sciences. The FASEB Journal* 19: A1303, 2005
 3. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、佐藤 隆幸、砂川 賢二、杉町 勝 Effects of abdominal vagal nerve activation on hemodynamics of acute myocardial infarction. 第 26 回日本循環制御医学会総会 26 (suppl 1): 50, 2005
 4. 上村 和紀、神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝、砂川 賢二 急性非代償性心不全の循環管理を支援する、血行動態自動制御システムの開発 第 26 回日本循環制御医学会総会 26 (suppl 1): 81, 2005
 5. 神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝 Different and complementary characteristics of muscle and skin sympathetic nerve activity in human thermo regulatory system. 第 82 回日本生理学会大会 70, 2005
 6. 川田 徹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 Plasma norepinephrine of physiological concentration does not affect dynamic heart rate regulation by the cardiac sympathetic nerve. 第 82 回日本生理学会大会 90, 2005
 7. Kawada T, Inagaki M, Zheng C, Li M, Sunagawa K, Sugimachi M. Transfer function analysis of carotid sinus baroreceptor transduction. 27th IEEE, IEEE Engineering in Medicine and Biology, 2005
 8. Kawada T, Inagaki M, Zheng C, Li M, Sunagawa K, Sugimachi M. Insignificant Effects of plasma catecholamines on dynamic heart rate regulation by the cardiac sympathetic nerve. 27th IEEE, IEEE Engineering

- in *Medicine and Biology*, 338, 2005
9. Li M, Zheng C, Inagaki M, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M. Chronic vagal stimulation decreased vasopressin secretion and sodium ingestion in heart failure rats after myocardial infarction. 27th IEEE, *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 339, 2005
 10. Zheng C, Li M, Inagaki M, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M. Vagal stimulation markedly suppresses arrhythmias in conscious rats with chronic heart failure after myocardial infarction. 27th IEEE, *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 338, 2005
 11. Inagaki M, Kawada T, Li M, Zheng C, Sunagawa K, Sugimachi M. Intravascular parasympathetic cardiac nerve stimulation prevents ventricular arrhythmias during acute myocardial ischemia. 27th IEEE, *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 340, 2005
 12. 山元 健太、道上 大策、宍戸 稔聡、川田 徹、神谷 厚範、高木 洋、砂川 賢二、杉町 勝 交感神経調節における筋機械受容器反射と動脈圧受容器反射との静的相互作用のモデル化 第 20 回生体・生理工学シンポジウム論文集 103, 2005
 13. 道上 大策、川田 徹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、山元 健太、有海 秀人、砂川 賢二、杉町 勝 鍼刺激の動脈圧反射の静特性および動特性に及ぼす影響 第 20 回生体・生理工学シンポジウム論文集 233, 2005
 14. Sugimachi M, Kawada T, Kamiya A, Sunagawa K. Artificial bioregulation “exceeding that by brain” enables novel treatment strategy for cardiovascular diseases. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 *Circ J* 70 (suppl I): 90, 2006
 15. Miyamoto T, Kawada T, Shishido T, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M. Presynaptic α_2 -adrenergic negative feedback shortens the time constant of sympathetic heart rate response. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 *Circ J* 70 (suppl I): 309, 2006
 16. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Uemura K, Shishido T, Sugimachi M. Vagal stimulation during ischemic period but not reperfusion period reduces myocardial myoglobin release in the ischemic region. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 *Circ J* 70 (suppl I): 400, 2006
 17. Li M, Zheng C, Inagaki M, Kawada T, Sato T, Sunagawa K, Sugimachi M. Donepezil, acetylcholinesterase inhibitor, prevents progression of ventricular remodeling and dysfunction in rats after myocardial infarction 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 *Circ J* 70 (suppl I): 450, 2006

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器調節機能デバイスの開発研究

バイオニック動脈圧反射装置の臨床開発に関する研究

分担研究者 佐藤 隆幸（高知大学医学部循環制御学 教授）

研究要旨：

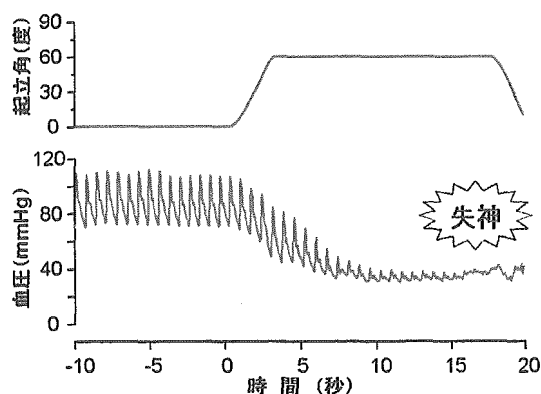
動脈圧反射の機能再建デバイスとして臨床応用可能なバイオニック装置を開発するために、ヒトの血管運動性交感神経を刺激する方法として、硬膜外カテーテル電極を用いた方法を開発した。圧反射失調の臨床的モデルとなる全身麻酔中の患者を対象に、硬膜外腔からの電気刺激に対する動脈圧応答を伝達関数として同定した。この伝達関数を利用して、ヒトの血圧を自動制御するためのシステムの設計に成功した。比例・積分補償型のネガティブフィードバック制御により十分ヒトの血圧を制御可能であることが術中の急速低血圧モデルを用いた検証実験で確認された。今年度は、本装置を腹部大動脈瘤の術中血圧の自動管理に適用し、良好な結果を得ることができ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

A.研究目的

A-1.背景

老年医学の進歩とともに、加齢にともなう動脈圧反射障害が起立性低血圧を引き起こし、多くの寝たきり老人の一義的な原因であることが報告されるようになってきた。また、中高年を好発年齢とする進行性の神経変性疾患、例えば、シャイ・ドレーガー症候群・多系統萎縮症、あるいは、外傷による高位脊髄損傷などでは、生命維持に極めて重要な血管運動中枢が侵されたり、交感神経遠心路障害により、圧反射機能が廃絶するため、重度の起立性低血圧や起立性失神をおこすようになる（図A-1）。そして最期には、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

A-2.本研究課題を立案するに至った経緯

起立性低血圧に対する治療法としてこれまで薬物療法と心臓ペースメーカーによる頻拍ペーシングが試されてきたがいずれも無効であった。血管収縮剤やミネラルコルチコイドによる薬物療法の場合、仮に、起立時の低血圧を防止することに成功しても、臥位時の重症高血圧をまねき、脳出血を引き起こすことさえあった。また頻拍ペーシングは、動脈圧調節の前負荷(中心静脈圧)依存性を増強し、むしろ起立性低血圧を悪化させた。このようなことから、ヒトの体位変換時の血圧調節に絶対的に重要な圧反射機能を再建することこそが治療の唯一の方法であると認識されるようになった。

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

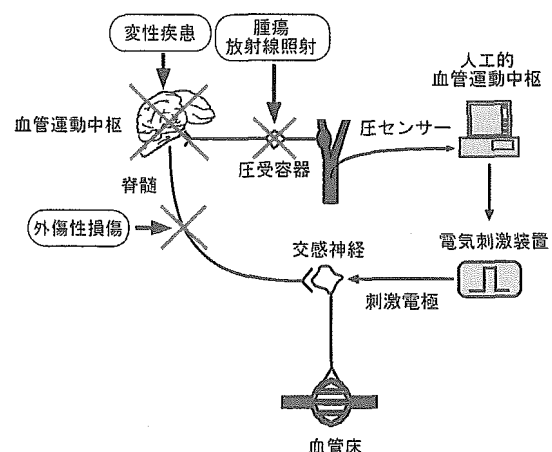
平成17年度は、臨床例を対象に、試作設計したバイオニック装置の有効性と有用性を検証した。

A-2.開発の原理

動脈圧反射は、さまざまな外乱による脳の灌流圧変化を抑制する機構としてはたらく極めて重要なフィードバック制御システムである。時々刻々と変化する動脈圧は、頸動脈洞や大動脈弓の圧受容器で検知され、圧受容器

神経活動として血管運動中枢にフィードバックされる。血管運動中枢はこの圧受容器神経活動に応じて、交感神経活動を変化させる。その結果、血管の収縮・弛緩が生じ、外乱の影響が抑制されることになる。したがって、動脈圧反射は、重力環境下での臥位から立位への体位変換時の血圧低下すなわち起立性低血圧を防止する血圧制御機構として必須である。動脈圧反射失調では、これら一連の反射性血圧調節が作動しないため、起立性低血圧が必発となる。したがって、このような患者を救うためには、機能廃絶した血管運動中枢の機能代行装置として人工的血管運動中枢を有した血圧制御装置が必要となる。

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



図A-2. バイオニック装置の概要

A-3. これまでの動物実験における実績

A-3-1. 動脈圧反射における動作点決定機構の