

厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）

平成18年度  
総括・分担研究報告書

---

---

ナノテクノロジーによる機能的・  
構造的生体代替デバイスの開発  
(H14-ナノ-002)

---

---

主任研究者：杉町 勝  
(国立循環器病センター研究所)

平成19（2007）年3月

# 目 次

## 1. 総括研究報告書

- ナノテクノロジーによる機能的・構造的生体代替デバイスの開発 1  
国立循環器病センター研究所  
杉町 勝

## 2. 分担研究報告書

- バイオニックナノデバイスの回路微小化に関する基礎研究 8  
国立循環器病センター研究所  
杉町 勝
- 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 1 7  
国立循環器病センター研究所  
高木 洋
- 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 2 4  
国立循環器病センター研究所  
川田 徹
- 薬理学的方法によるバイオニック心不全治療の効果 3 2  
高知大学医学部  
佐藤 隆幸
- 自律神経修飾のためのバイオニック閉ループ鍼刺激装置開発に関する研究 3 9  
九州大学大学院  
砂川 賢二
- バイオニックナノインプラント・ナノペーシングシステムのための情報通信技術の研究開発 4 7  
横浜国立大学大学院  
河野 隆二
- 複合酵素を用いるグルコース燃料電池の開発 5 9  
東北大学大学院  
西澤 松彦 末永 智一
- ナノ分子操作技術による血液界面代替デバイスの開発研究 6 7  
国立循環器病センター研究所  
妙中 義之

装置化へ向けた各種素材および基盤技術の統合 国立成育医療センター研究所 絵野沢 伸	7 4
機能性プロテオリポソームの開発 大阪大学大学院 久保井 亮一 島内 寿徳	7 9
薬物代謝機能発現環境の最適化 大阪大学大学院 大政 健史	8 6
薬剤輸送トランスポーターのメカニズム解析とバイオ人工肝開発に研究研 向けた研究 京都大学大学院 植田 和光	9 1
薬物トランスポーター機能発現環境の最適化 自治医科大学 藤村 昭夫	9 6
装置化へ向けた各種素材および基盤技術の統合 広島大学大学院 黒田 章夫	1 0 2
3. 刊行物一覧	1 0 8
4. 論文別刷り	1 1 7

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

主任研究者 杉町 勝（国立循環器病センター研究所 部長）

研究要旨：

医学の進歩によってもなお治療が困難な疾患が数多く存在する。これまでの「原因追求型」の研究では治療の目的を達成できない難治性の疾患に対して生体の機能を代替する、または異常になってしまった生体機能を正常化するための人工の医療機器を用いる新しい治療法の実現が必要である。このいわば「機能再建型」の治療に関する研究は、高齢者の増加や疾患の重症化にともないますますその重要性を増すものと考えられる。

本研究では、①ナノテクノロジーを駆使した高機能 LSI、生体内通信、生体燃料電池による循環調節機能の植込み代替医療機器「神経制御システム」プラットフォームの開発および高機能ペースメーカ「超小型分散ペーシングシステム」の基盤技術開発、②多くの循環器系植込み機器の血液界面に必要な生体のもつ抗血液凝固性をナノ分子操作技術を用いて代替し実現する方法の開発、③生体細胞の必要な機能のみを抽出し脂質膜上で代替する非細胞性ナノ生化学系の開発を行うことを目的とする。

本年度の研究では下記の成果を達成した。

①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

グルコース燃料電池による電力確保の見込み、1~2GHz での UWB による生体内通信の見通しを受け超小型ペースメーカ回路の設計と動作確認を行った。バイオニック治療装置の低侵襲化のために体表刺激について検討した。

②ナノ分子操作技術による血液界面代替デバイスの開発研究

ヘパリン表面固定技術（T-NCVC コーティング）では抗血栓性にもかかわらず、生体内では溶血や好中球の活性化が起こりうることを明らかにした。T-NCVC コーティング国循環補助人工心臓を開発し、他の機能に影響を与えることなく抗血栓性が飛躍的に向上することを明らかにした。

③ナノ生化学系による非細胞性代謝機能代替デバイスの開発研究

機能性膜を Anodisc を機材として行い、MDR1 による基質輸送の検討の結果、吸着と透過を合わせ2割程度の吸着が見られ、そのうち1割程度が ATP 依存的な除去と考えられた。またポリリン酸キナーゼ系をこの機能性膜に組み込むことに成功した。

分担研究者

杉町 勝	国立循環器病センター研究所 循環動態機能部
高木 洋	国立循環器病センター研究所

循環動態機能部

川田 徹	国立循環器病センター研究所 循環動態機能部
砂川 賢二	九州大学大学院医学研究院 臨

	床内科部門
佐藤 隆幸	高知大学医学部 循環制御学
河野 隆二	横浜国立大学大学院工学大学院 知的構造の創生部門
西澤 松彦	東北大学大学院工学研究科
妙中 義之	国立循環器病センター研究所 人工臓器部
絵野沢 伸	国立成育医療センター研究所 移植・外科部門
久保井 亮一	大阪大学大学院基礎工学研究科 化学系専攻
大政 健史	大阪大学大学院工学研究科 応 用生物工学専攻
藤村 昭夫	自治医科大学 臨床薬理学
植田 和光	京都大学大学院 農学研究科 応 用生命科学専攻
黒田 章夫	広島大学大学院 先端物質科学 研究科

## A.研究目的

医学の進歩によってもなお治療が困難な疾患が数多く存在する。これまでの「原因追求型」の研究では治療の目的を達成できない難治性の疾患に対して生体の機能を代替する、または異常になってしまった生体機能を正常化するための人工の医療機器を用いる新しい治療法の開発が必要である。このいわば「機能再建型」の治療に関する研究は、高齢者の増加や疾患の重症化にともないますますその重要性を増すものと考えられる。

本研究では、①ナノテクノロジーを駆使した高機能 LSI、生体内通信、生体燃料電池による循環調節機能の植込み代替医療機器「神経制御システム」および高機能ペースメーカー「超小型分散ペースングシステム」の開発、②多くの循環器系植込み機器の血液界面に必要な生体のもつ抗血液凝固性や種々の特性をナノ分子操作技術を用いて代替し実現する方法の開発、③生体細胞の必要な機能のみを抽出し

脂質膜上で代替する非細胞性ナノ生化学系の開発を行うことを目的とする。

### A-1.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

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。重症心不全の生存率改善は不十分であり、心不全患者の治療にはさらに画期的な治療法が必要である。心不全は心臓だけの病気ではなく、循環器系の調節系にも大きな変化がもたされていることが明らかになっている。この循環調節系の異常は心不全の病態の維持、重症化に関与していることも次第に明らかになっており、循環調節系に人工的に介入することで心不全の進行や重症化を阻止できるのではないかと考えられる。本研究では超小型バイオニック治療装置や超小型分散ペースングシステムの実現に必要な体内無線通信技術や生体燃料電池を開発する。超小型分散ペースングシステムにより徐脈性不整脈患者や心室収縮や興奮の同期性向上に必要な心不全患者においてカテーテル植え込みという低侵襲での治療を可能とし、生活の質を大幅に向上させることが可能となる。また植込みバイオニック治療装置の超小型化・省電力化により低侵襲で慢性心不全の長期的治療を行い、その予後改善を目指す。

### A-2.ナノ分子操作技術による血液界面代替デバイスの開発研究

本研究の目的はナノサイズの分子構造を自在に操作できるナノ分子アーキテクチャー技術を開発し、それをもとに循環器疾患克服のための新しい医療デバイスを開発することである。これまでにも医療デバイスが開発されてきたが、従来の技術ではデバイス表面の生体適合性や抗血栓性に限界があり長期使用時の信頼性が完全ではない。医療デバイスの表面構造を自在に設計して生体適合性を高める

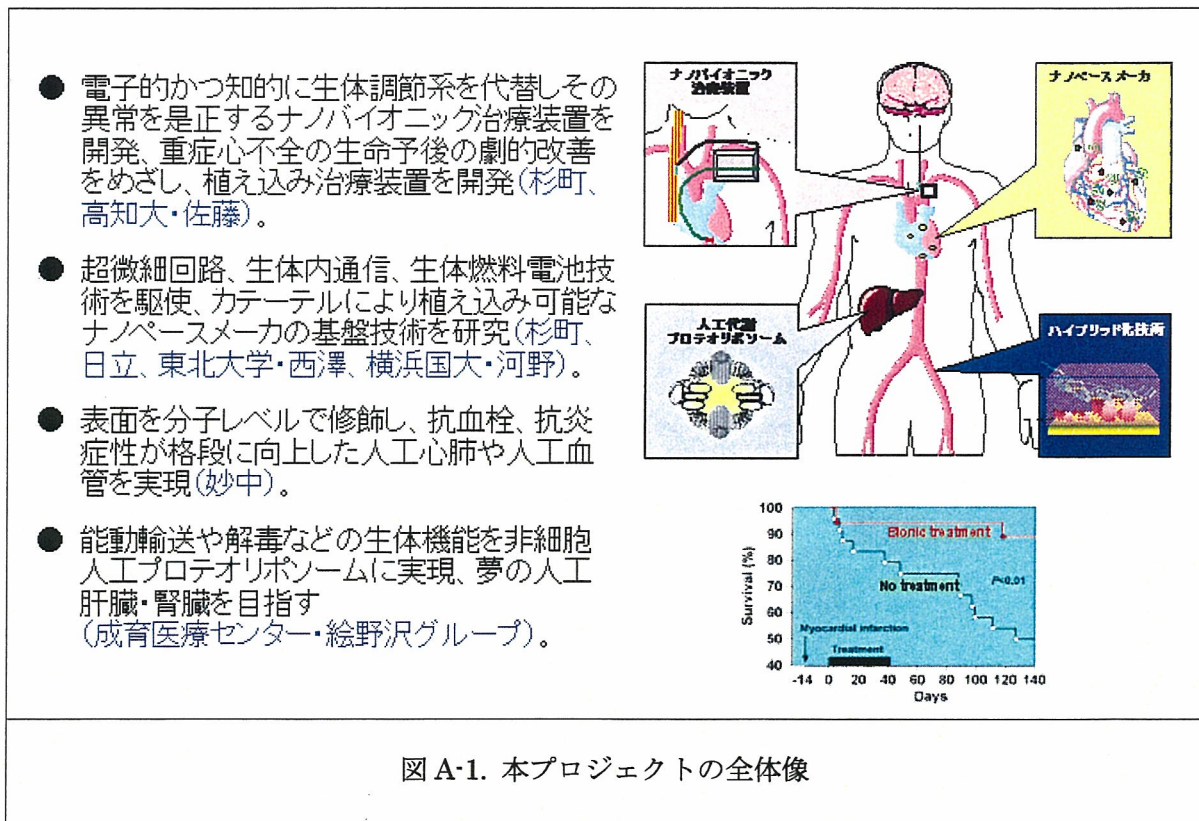
ことは、循環器疾患の根本治療につながる医療デバイスを開発する上で欠かすことができない技術である。本研究を通じて、産官学が密接に連携を図りながら集約的に研究開発することで、循環器疾患制圧のための新しい治療戦略の確立をめざす。医療デバイスの生体適合性を高め、循環器疾患の根本治療につながる医療デバイスを開発する意義は大きい。

### A-3. ナノ生化学系による非細胞性代謝機能代替デバイスの開発研究

肝・腎機能がそこなわれた患者に施される血液浄化法は、限外膜を使った人工透析が主流である。持続的血液濾過透析、血漿交換があるが、これらは濾過膜のポアサイズに依存した分子ふるい効果を利用している。従って、取り除くには必要成分も一緒に取り除かなくてはならないなどの問題点がある。移植医療の普及とともに、移植を支える補助手段の必要性が増している。肝移植には補助療法と

して血漿交換があるが、肝移植後の機能補助としてさほど活用されていない。大量の血漿を必要とし、患者に対し治療自体の負荷も大きいからである。そこで、新たな肝機能補助療法の開発が望まれている。生きた細胞をそのまま体外血液浄化に利用し、選択的・能動的物質除去能を高めたハイブリッド人工臓器の開発が取り組まれている。しかしながら、生きた細胞を組み込む人工臓器は、取り扱いに高度な技術を要し、汎用化に不向きである。そこで、細胞の有する特性を人工膜に付与し、機構的に簡素化した新しいバイオ血液浄化装置を開発することが本プロジェクトの目的である。すなわちナノレベルの機能性生体高分子を人工膜上で再構築し、人工膜に選択的・能動的な毒性物質の輸送を行わせるというものである。

本研究の全体像を図 A-1 に示す。





### BCD-1-3. ナノデバイス開発のための生体燃料電池開発

ナノデバイス開発に欠かせない電源の微小化のために、グルコース燃料電池を開発している。現時点ですでに最適条件では  $60 \mu \text{W/cm}^2$  の電力密度を得ているが、さらに電子授受体支持高分子の選定、酵素活用カソードなどにより高出力化をめざしている。

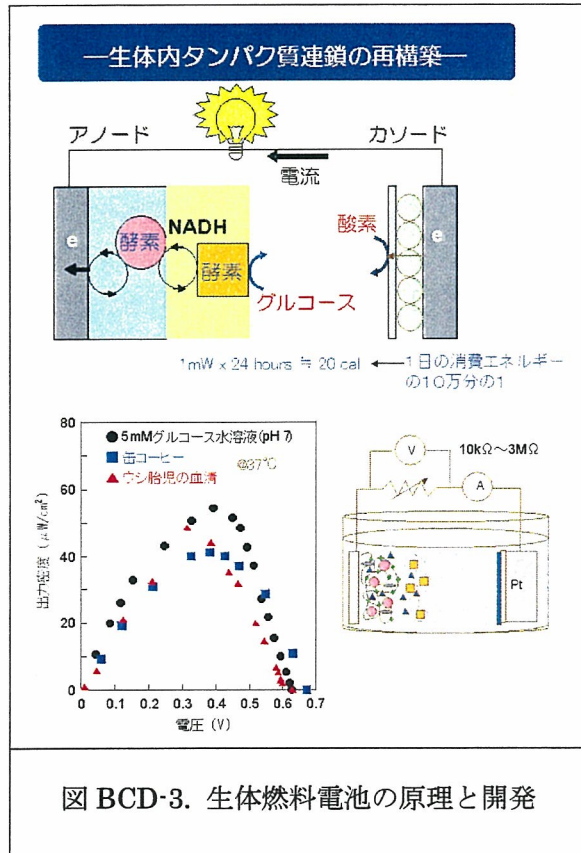


図 BCD-3. 生体燃料電池の原理と開発

### BCD-1-4. ナノデバイス開発のための生体内通信開発

ヒトのトルソを模擬したシミュレーションおよびファントムを用いた実験結果を実際の動物生体を用いた実験で確認した。1~2GHzの電波に生体内通信のゲインのピークがあることが再確認され、比較的低い周波数 (1~2GHz) の電波を用いた UWB 通信により生体内通信が可能であると考えられたが、実験条件によるデータのばらつきが大きく特に送信受信アンテナと肺との位置関係によりデータ

が変化した。このことから肺の電気的特性を考慮した考察が必要と考えられた。

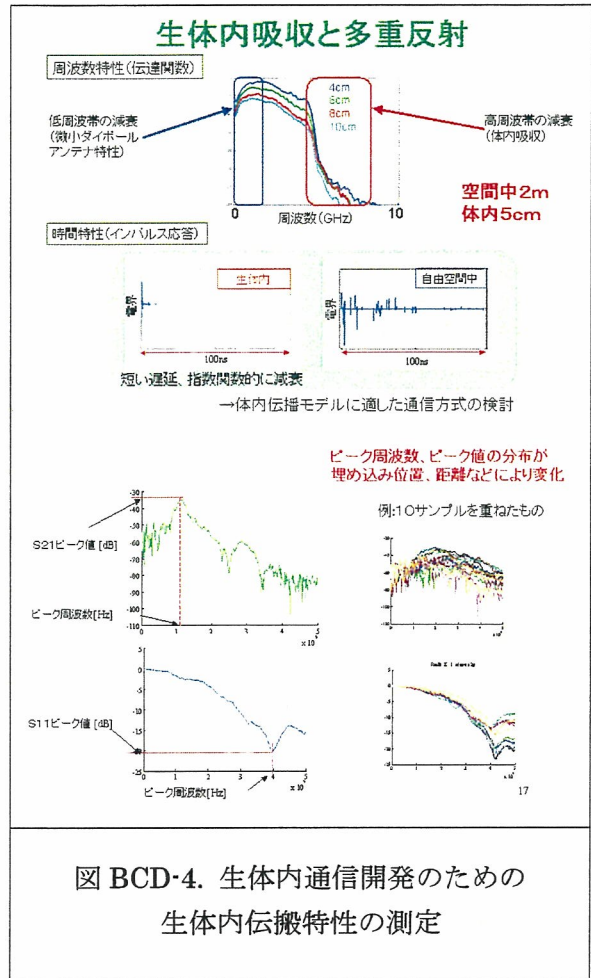


図 BCD-4. 生体内通信開発のための生体内伝搬特性の測定

### BCD-2. ナノ分子操作技術による血液界面代替デバイスの開発研究

#### BCD-2-1. ナノ分子アーキテクチャー表面処理技術の効果発現メカニズムに関する研究

血液を T-NCVC コーティングプレートで長時間インキュベーションしたときの溶血ならびに好中球の活性化について検討した。ウシ ACD 処理血液を 1% および 3% T-NCVC プレートで種々の時間インキュベーション後回収し、分離した血漿中のラクトフェリン (Lf) およびヘモグロビン濃度を測定した。また、プレートに吸着したタンパク質量を測定した。9 hr のインキュベーション中に無処理プレートにおいては溶血ならびに好中球の活性化は



殆ど起こらなかったが、1%および3% T-NCVCプレートにおいては6 hrおよび9 hr後に明らかな溶血ならびに好中球の活性化が認められた。T-NCVCプレートにおいて溶血と好中球の活性化の間には経時的に平行な関係が存在し、1%T-NCVCプレートの方が3%より溶血および好中球の活性化は軽度であった。9 hrのインキュベーション後のプレート吸着タンパク質量は3%T-NCVCプレートより1%が有意に少なかった。これらの結果から、抗血栓性は発揮されるものの、生体内において好中球の活性化や溶血が起こる可能性のあることが示唆された。

### BCD-2-2. T-NCVC コーティング国循環型空気圧駆動補助人工心臓の実用化に関する研究

国循環型空気圧駆動補助人工心臓の重要課題のひとつである抗血栓性を向上させるためにT-NCVCコーティングを施し開発を行ってきた。前臨床的動物実験では、T-NCVCコーティング人工心臓を成ヤギに左心バイパス方式で装着し、最長154日間連続的に駆動させた。ワーファリンなど抗凝血療法は一切行わず、血圧モニター用ライン維持のためのヘパリンの極微量投与のみを行った。実験終了後の血液ポンプ内には弁輪周囲のわずかな部位に血栓が認められたのみで、血液室内の血栓は顕著に抑制されていた。本研究によりT-NCVCコーティングは、血液ポンプの耐久性に関連する物理的および化学的特性に変化を与えることなく、ポンプの抗血栓性能を顕著に向上させることが示された。またT-NCVCコーティング国循環型空気圧駆動補助人工心臓は、2005年に厚生労働省より医療機器として承認を受け2006年より臨床使用が開始され、補助人工心臓装着患者の臨床成績の向上に貢献できることが期待されている。

### BCD-3. ナノ生化学系による非細胞性代謝機能代替デバイスの開発研究

### BCD-3-1. 透析カラム化に向けた機能性膜構築に関する研究

機能性膜構成の基材として、膜面に対し垂直な微細孔を有するWhatman社製のAnodiscを選んだ。Anodiscは、シリカベースの親水性膜である。Anodiscへの脂質膜形成の方法として脂質・クロロホルム溶液でコーティング後に脂質・界面活性剤を加えた水溶液中に入れ、透析処理で界面活性剤を除去させ自己組織的に脂質膜を構築する方法を検討し、MDR1による基質輸送の検討を行った。その結果、吸着と透過を合わせ2割程度の吸着が見られ、そのうち1割程度がATP依存的な除去と考えられた。実際の血液浄化では、血液中にアルブミンをはじめとしたタンパク質が存在する。そこでアルブミンを加えて放射性基質輸送の検討を行った。ATP加水分解能では5割減、RI取り込みでは8割減といった抑制が見られた。ラット血漿を用いても同様な結果が得られた。この抑制はタンパク間相互作用、ジゴキシンのアルブミンとの結合(20-30%程度)の影響と考えられた。アルブミンとの接触は透析系をDouble-flow系にし、機能膜がアルブミンとは直接接しない方法を採用することで解決可能と考えている。

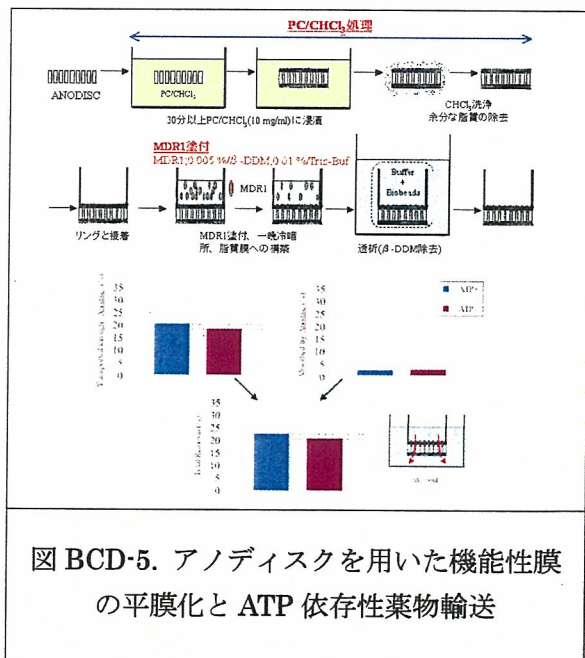


図 BCD-5. アノディスクを用いた機能性膜の平膜化と ATP 依存性薬物輸送

BCD-3-2. 薬剤輸送トランスポーターのメカニズム解析とバイオ人工肝開発に向けた研究  
 精製 MDR1 を人工リポソーム (PC : PE : PS = 4 : 4 : 2) に再構成した。コレステロール濃度が MDR1 の ATP 加水分解活性に影響 (分子量 < 500 の薬剤で親和性向上、分子量 800~900 で影響なし、分子量 > 1000 で親和性を減少) した。MDR1 は分子量 800 から 900 の化合物を最も効率よく認識する基質結合部位を持ち、コレステロールは MDR1 が小さな化合物を認識する際に同時に結合し余剰の空間を充填することが示唆された。精製 ABCA1 を人工リポソームに再構成し ATP 加水分解活

E. 結論

「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」に関し、グルコース燃料電池による電力確保の見込み、1~2GHz での UWB による生体内通信の見通しを受け超小型ペースメーカー回路の設計と動作確認を行った。バイオニック治療装置の低侵襲化のために体表刺激について検討した。

「ナノ分子操作技術による血液界面代替デバイスの開発研究」については、ヘパリン表面固定技術 (T-NCVC コーティング) では抗血栓性にもかかわらず、生体内では溶血や好中球の活性化が起こりうることを明らかにした。T-NCVC コーティング国循環型補助人工心臓を開発し、他の機能に影響を与えることなく抗血栓性が飛躍的に向上することを明らかにした。

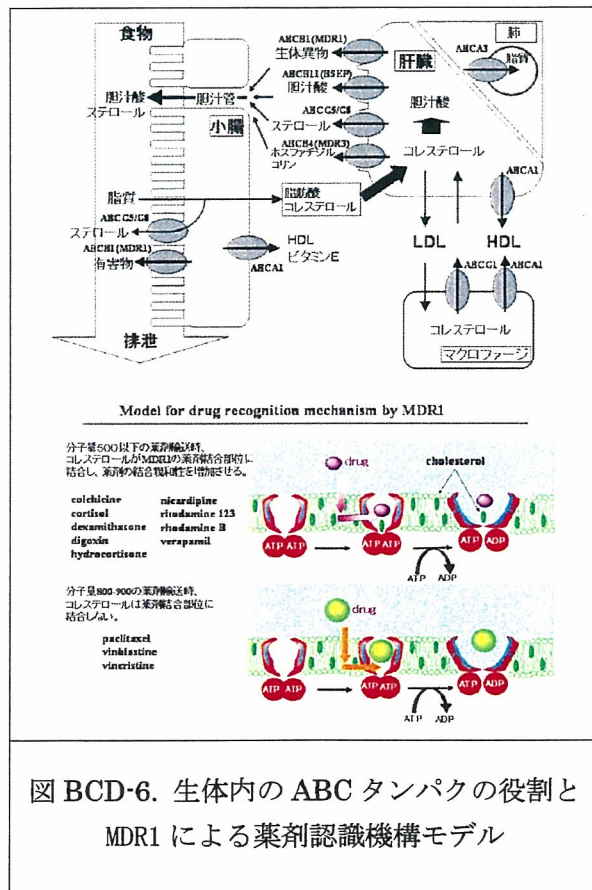
「ナノ生化学系による非細胞性代謝機能代替デバイスの開発研究」では、機能性膜を Anodisc を機材として行い、MDR1 による基質輸送の検討の結果、吸着と透過を合わせ 2 割程度の吸着が見られ、そのうち 1 割程度が ATP 依存的な除去と考えられた。またポリリン酸キナーゼ系をこの機能性膜に組み込むことに成功した。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

H. 知的所有権の取得状況

各分担報告書参照



性を測定した。ホスファチジルコリンを用いて作成したリポソーム再構成時に一番高い ATP 加水分解活性を示した。

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  
バイオニックナノデバイスの回路微小化に関する基礎研究

分担研究者 杉町 勝（国立循環器病センター研究所 部長）

研究要旨：

ナノデバイス化することにより、バイオニック治療機器は体内からの連続的な自律治療をより容易に低侵襲で実現できる。ナノデバイス化に必要な電源の微小化、生体内通信、回路の小型化・省電力化について昨年までに本プロジェクト内で検討を続けてきた。回路の小型化・省電力化に関して、昨年度は、ほぼワンチップマイコン（7mm角）のみによりペースメーカ治療論理を実現できることを明らかにした。本年度は、実際に VVI ペースメーカの機能をマイコンにソフトウェアとして搭載し、その基本動作を確認した。

A. 研究目的

私たちはこれまでに、生体の調節機能が損失した場合にはこれを補い、異常化した場合には正常化する機能再建治療により種々の疾患が治療できることを明らかにしてきた。このバイオニック治療は、生体の神経系と治療機器がインターフェイスしこれらの中で情報を交換することにより、自律的に慢性長期の治療を行うものである。慢性治療の自律的治療は植え込み治療機器により実現できるが、植え込みを低侵襲で容易なものとするためには微小化（ナノデバイス化）がキーである。

バイオニック治療機器のナノデバイス化実現のためには私たちは以下の研究を推進した。

- ①微小化すべき治療論理の開発、②電源の微小化、③生体内通信、④電子回路の微小化と省電力化

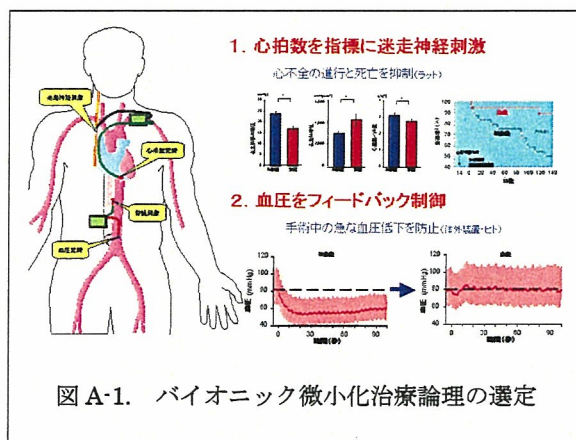
① 微小化すべき治療論理の開発

臨床応用上有用でありかつ微小化に適したバイオニック機器として、バイオニック血圧制御機器およびバイオニック心不全治療機器

を選択した（図 A-1）。

バイオニック血圧制御による血圧安定化は、血圧測定値をもとに脊髄などを用いて交感神経を刺激するものである。治療は生体興奮膜を利用した神経刺激で効率的に実現することができナノデバイス化に適している。

バイオニック心不全治療は、異常化した循環調節を是正する治療論理により慢性心不全の進行や致死率を抑制するものである。心拍数のモニタや迷走神経刺激は電子回路によりいずれも効率的に行うことができ、ナノデバイス化に適した治療装置と考えられる。



## ② 電源の微小化

東北大学の西澤教授の分担研究により、生体液そのものを燃料とする生体燃料電池の開発を進めた。生体燃料電池では、電池の電解質を格納する空間が不要で、電池の容積は電極容積のみとなり大幅な微小化が可能となる。また発電のための燃料は体内からほぼ無限に提供されるため、原理的には半永久的に動作可能である。生体酵素の基質特異性のために燃料の改質も不要となる。さらに電極上に固定する酵素や電子媒介物質も生体に固有のものを用いることで安全性の確保が容易となり、生体内という温和な条件での動作が担保される。これまでに  $0.5\text{mW}/\text{cm}^2$  程度の電力確保の見通しを得た。

## ③ 生体内通信

横浜国立大学の河野教授の分担研究により、微小化植え込み機器間の連携動作のための高速でセキュアな低電力生体内通信を開発した。高速、セキュア、低電力の3条件を同時に満たす超広帯域UWB通信による生体内通信を開発し、1~2 GHz 付近の周波数帯域を用いたUWB通信により体内での5cm程度の通信が可能であり、体内での多重反射による通信への影響も大きくないことが明らかになった。

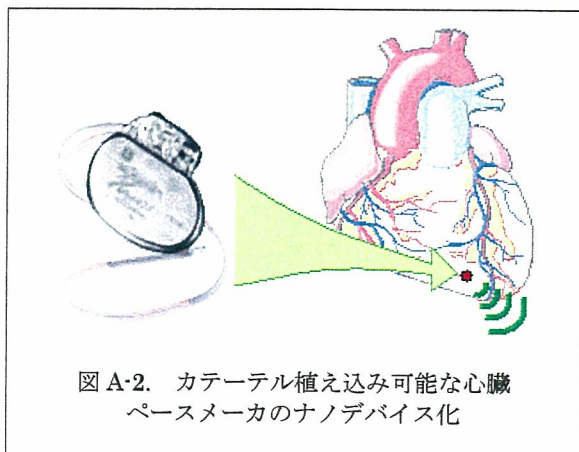
## ④ 電子回路の微小化と省電力化

電子回路はこれまでに半導体技術の革新により大幅な微小化が計られてきた。また微小化は同時に低消費電力化を意味するため、電源の小型化にも寄与してきた。

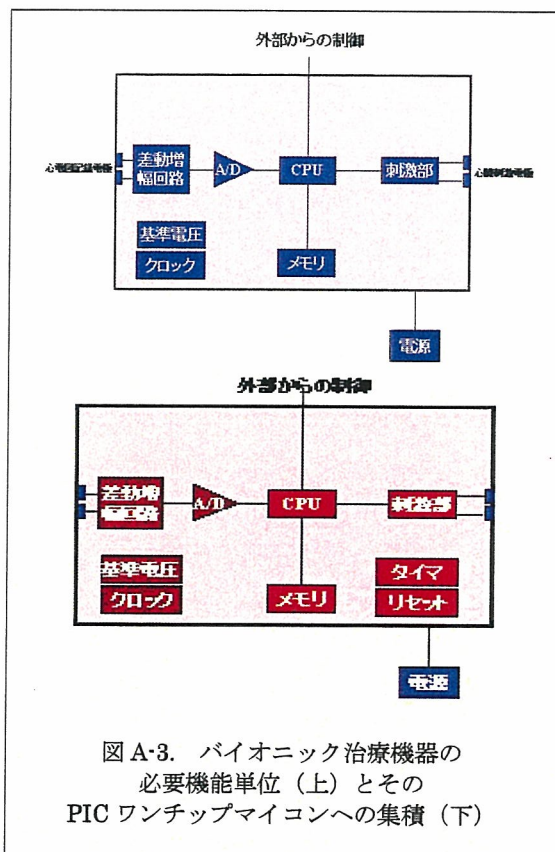
本研究では昨年度に、比較的治療論理が単純である心臓ペースメーカの微小化を検討した。電子回路の微小化と微小化電源や生体内通信の開発を並行することで、ナノデバイス化の実現に近づくからである。

ナノペースメーカはカテーテルや内視鏡による低侵襲植え込みにもかかわらず(図A-2)、

複数素子を分散配置することで種々のペーシングモードが可能なデバイスである。



昨年度、既存の PIC ワンチップマイコンの集積度を検討した。入出力回路を有する CPU を基本構成とするバイオンニック治療機器(図A-3 上)の必要な機能単位が PIC マイコンに集積されていた(図A-3 下)。



PIC マイコンの中より上記の条件を満たすものとして、Microchip 社の PIC16F785 を選択して、微小化ペースメーカの設計を行った。図 A-4 に示すように PIC16F785 には図 A-3 下に示す機能単位がすべて実装されている。さらにバイオンック治療機器やペースメーカに実装されていることが望ましいタイマやリセット機能も備わっている。PIC16F785 のうちで SSOP 型のものを用い 7mm 角の回路によりペースメーカ機能が実現できた。

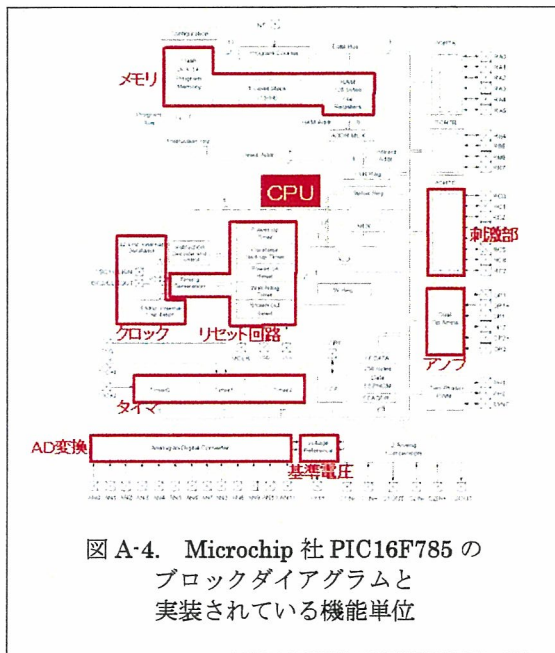


図 A-4. Microchip 社 PIC16F785 のブロックダイアグラムと実装されている機能単位

ソフトウェアに関しては、昨年度、VVI ペースメーカ機能を実現するためのソフトウェアの概略を設計した。本年度はさらにソフトウェア開発を進めて、マイコンにソフトウェアを実装し、ペースメーカの基本動作を実験的に確認した。

## B. 研究方法

### B-1. ナノペースメーカのソフトウェア開発

図 B-1 は PIC16F785 に VVI ペースメーカ機能を実現するためのハードウェア回路設計である。わずかな外付け部品（多くは抵抗素子）で機能が実現できることが明らかになった。

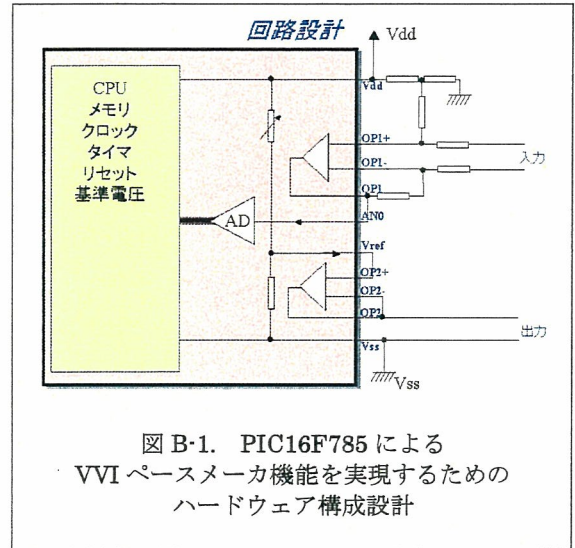


図 B-1. PIC16F785 による VVI ペースメーカ機能を実現するためのハードウェア構成設計

VVI ペースメーカ機能を実現するプログラムを開発して、PIC マイコン内のメモリに書き込むために、PIC マイコンをプログラム開発用評価ボード（図 B-2）に接続した。PIC マイコンに実装されているプログラマブルタイマと割り込み処理の機能を用い、VVI ペーシング機能を作成した。

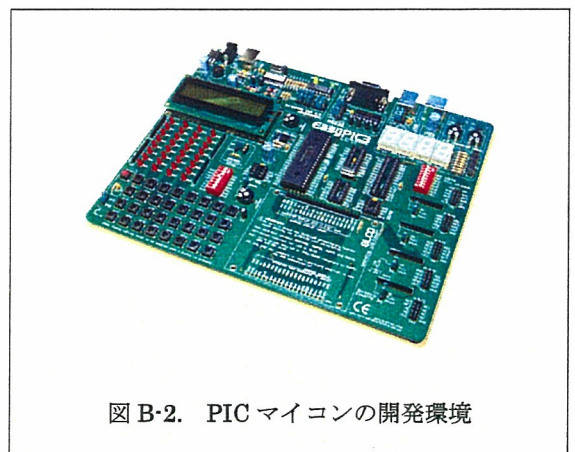


図 B-2. PIC マイコンの開発環境

### B-2. ナノペースメーカの基本動作確認

種々のペーシング条件（パルス幅 1~10 msec、パルス電圧 2~5 V、刺激頻度 60~120 bpm）の設定を行い、それが実現されることをデジタルオシロスコープ（テクトロニクス社製）で確認し、フロッピーディスクに信

号を記録した。また心電図シミュレータ（日本光電社製）からの信号をアンプで増幅して入力することにより、自己心拍によるペーシング抑制（ダイヤモンドペーシング）が実現できているかどうかを確認した。

## C. 研究結果

### C-1. ナノペースメーカーのソフトウェア開発

図 C-1 は VVI ペースメーカー機能のソフトウェアの概略である。

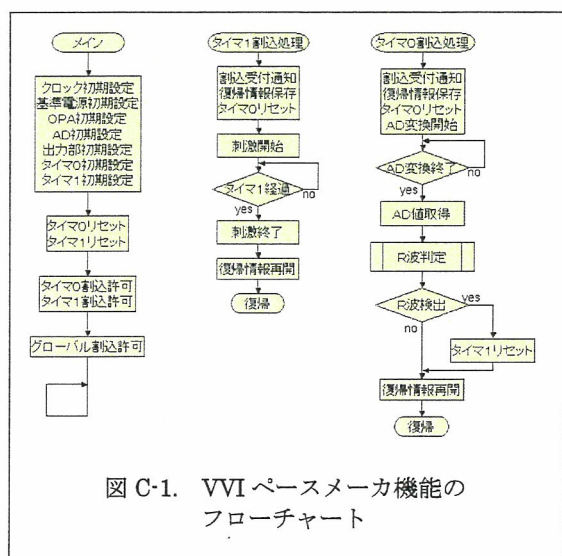


図 C-1. VVI ペースメーカー機能のフローチャート

豊富な機能により非常に簡単なプログラムによって VVI ペースメーカーが実現できた。具体的には、内部クロック 125kHz、基準電源を電気刺激出力電圧として設定し、AD 変換を 1kHz ごとに、電気刺激出力を設定 RR 間隔ごとに行うために内部クロックの 1/4 の周波数 (31kHz) により駆動したタイマ 0、タイマ 1 を用いた。パルス幅設定はタイマ 1 割り込み内でポーリングにより処理した。タイマ 0 の割り込み内で R 波が検出された場合（自己 R 波検出）にはタイマ 1 をリセットして再度 RR 間隔が経過するまでは電気刺激を発生させないようにした。パルス間隔 (RR 間隔) は、1/16m 秒刻みで 4 秒までの設定が、パルス幅は 1/16m 秒刻みで設定できた。

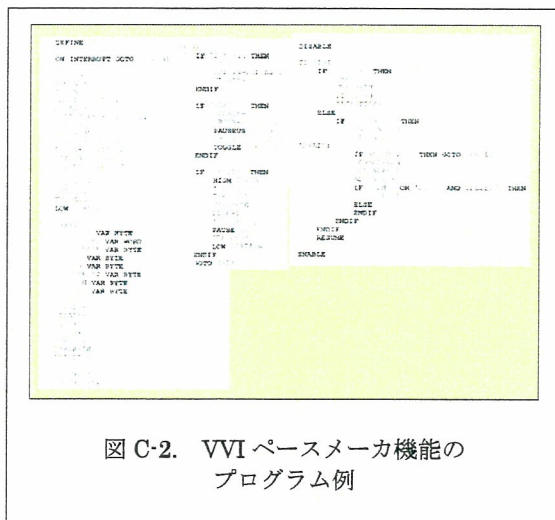


図 C-2. VVI ペースメーカー機能のプログラム例

図 C-2 に VVI ペースメーカー機能のプログラムのコーディング例を示す。このプログラムを用いて事項の機能確認を行った。

### C-2. ナノペースメーカーの基本動作確認

図 C-3 にプログラムによる VVI ペースメーカーの基本動作を確認した結果を示す。図 C-3 中と右上はパルス幅を 1~10 msec の間で変化させた例を示す。図 C-3 左下と左上はパルス電圧を 2~5 V の間で、刺激頻度を 60~120 bpm の間で変化させた例を示す。さらに図 C-3 右下は、心電図入力されるとパルス出力が抑制され、心電図が入力されなくなるとパルス出力が再開される例を示す。

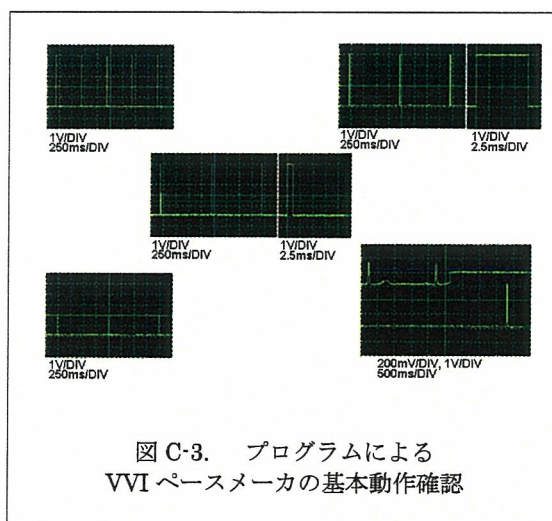


図 C-3. プログラムによる VVI ペースメーカーの基本動作確認

## D. 考察

本プロジェクトではバイオンック植え込み治療機器の低侵襲化を図る基盤技術の開発を進めている。治療論理や具体的なアプリケーションの選択、生体を利用した電源や生体内通信の開発に一定の成果をあげたことから、昨年度より実際の電子回路を微小化することに取り組んだ。

これまでの半導体技術により大幅な微小化と低消費電力化が計られた電子回路であるが、カスタム LSI ではなく汎用的な電子回路による植え込み装置の小型化の程度を確認した。その結果、集積度の高い 7mm 角程度の大きさの PIC マイコンほぼそれだけでペースメーカ機能を実現できるハードウェアであることが明らかになった。

本年度はハードウェアに搭載するソフトウェアの開発を進め、実際に VVI ペースメーカの基本機能を果たすことを確認した。

## E. 結論

バイオンック治療機器のナノデバイス化は体内からの長期連続的な自律治療を低侵襲で実現できる。ナノデバイス化には、電源の微小化、生体内通信に加え、回路の小型化、省電力化が必要である。昨年度の回路の小型化検討に加えてソフトウェアの開発により、集積度の高い PIC マイコンにより、ペースメーカ基本動作を確認した。ベアチップやカスタム IC によりさらに微小化、省電力化は可能であると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### G-1. 論文

1. Maruo T, Nakatani S, Jin Y, Uemura K, Sugimachi M, Ueda-Ishibashi H, Kitakaze M, Ohe T, Sunagawa K, Miyatake K. Evaluation of transmural distribution of viable muscle by myocardial strain profile and dobutamine stress echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 292: H921-H927, 2007.
2. Kawada T, Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Kamiya A, Uemura K, Mori H, Sugimachi M. Hypothermia reduces ischemia- and stimulation-induced myocardial interstitial norepinephrine and acetylcholine releases. *J Appl Physiol.* 102: 622-627, 2007.
3. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Uemura K, Kamiya A, Shishido T, Mori H, Sugimachi M. Effects of Ca<sup>2+</sup> channel antagonists on nerve stimulation-induced and ischemia-induced myocardial interstitial acetylcholine release in cats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 291: H2187-H2191, 2006.
4. Kamiya A, Kawada T, Mizuno M, Miyamoto T, Uemura K, Seki K, Shimizu S, Sugimachi M. Baroreflex increases correlation and coherence of muscle sympathetic nerve activity (SNA) with renal and cardiac SNAs. *J Physiol Sci.* 56: 325-333, 2006.
5. Zheng C, Kawada T, Li M, Sato T, Sunagawa K, Sugimachi M. Reversible vagal blockade in conscious rats using a targeted delivery device. *J Neurosci Methods.* 156: 71-75, 2006.
6. Michikami D, Kamiya A, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Yamamoto K, Ariumi H, Iwase S, Sugeno J,

- Sunagawa K, Sugimachi M. Short-term electroacupuncture at Zusanli resets the arterial baroreflex neural arc toward lower sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 291: H318-H326, 2006.
7. Kawada T, Miyamoto T, Miyoshi Y, Yamaguchi S, Tanabe Y, Kamiya A, Shishido T, Sugimachi M. Sympathetic neural regulation of heart rate is robust against high plasma catecholamines. *J Physiol Sci*. 56: 235-245, 2006.
  8. Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, Uemura K, Noda T, Zheng C, Kamiya A, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K. Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model: high-resolution optical mapping study. *J Am Coll Cardiol*. 47: 2074-2085, 2006.
  9. Uemura K, Kamiya A, Hidaka I, Kawada T, Shimizu S, Shishido T, Yoshizawa M, Sugimachi M, Sunagawa K. Automated drug delivery system to control systemic arterial pressure, cardiac output, and left heart filling pressure in acute decompensated heart failure. *J Appl Physiol*. 100: 1278-1286, 2006.
- G-2.学会発表**
1. 神谷 厚範、砂川 賢二、杉町 勝 生体信号を閉ループ制御するサーボ電気鍼システム 第 45 回日本生体医工学会大会 44: 110, 2006
  2. 杉町 勝、川田 徹、宍戸 稔聡、李 梅花、鄭 燦、佐藤 隆幸、砂川 賢二 バイオニック心臓病学：循環調節の機能再建と異常是正 第 45 回日本生体医工学会大会 44: 124, 2006
  3. 神谷 厚範、上村 和紀、清水 秀二、杉町 勝、砂川 賢二 宇宙心循環失調を克服する宇宙循環器医学の開発 第 45 回日本生体医工学会大会 44: 133, 2006
  4. 鄭 燦、川田 徹、田辺 慎一、植村 俊雄、宍戸 稔聡、砂川 賢二、杉町 勝 情報量計測：自律神経系の神経インターフェースに関する基礎研究 第 45 回日本生体医工学会大会 44: 185, 2006
  5. 上村 和紀、神谷 厚範、日高 一郎、川田 徹、清水 秀二、宍戸 稔聡、吉澤 誠、杉町 勝、砂川 賢二 急性重症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 45 回日本生体医工学会大会 44: 241, 2006
  6. 稲垣 正司、吉澤 誠、久田 俊明、砂川 賢二、杉町 勝 心不全患者のための超 ICD の開発 第 45 回日本生体医工学会大会 44: 251, 2006
  7. 杉町 勝、川田 徹、宍戸 稔聡、砂川 賢二 植え込み治療装置の微小デバイス化 第 45 回日本生体医工学会大会 44: 274, 2006
  8. 川田 徹、高木 洋、藤崎 巖、砂川 賢二、杉町 勝 加速度センサー併用による正確なイヤースセンサー心拍検知 第 45 回日本生体医工学会大会 44: 292, 2006
  9. 日高 一郎、稲垣 正司、宍戸 稔聡、杉町 勝 自己組織化マップを用いた心筋シートモデルにおける虚血領域の検出 第 45 回日本生体医工学会大会 44: 369, 2006



10. 木下 広幸、吉澤 誠、稲垣 正司、上村 和紀、杉町 勝、砂川 賢二 自己組織化マップを用いた ICD 用致死性不整脈早期検出アルゴリズムの開発 第 45 回日本生体医工学会大会 44: 501, 2006
11. 宮本 忠吉、高木 洋、稲垣 正司、川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、砂川 賢二、杉町 勝 心不全ラットにおける呼吸化学調節系の定量評価—呼吸異常のメカニズム解明への解析的アプローチ 第 45 回日本生体医工学会大会 44: 545, 2006
12. 清水 秀二、宍戸 稔聡、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝 右心低形成症候群に対する術式決定のためのシミュレーション 第 45 回日本生体医工学会大会 44: 546, 2006
13. 川田 徹、李 梅花、有海 秀人、杉町 勝 ニューラルカスケードによる動脈圧反射系の静特性及び動特性の一括同定 第 27 回日本循環制御医学会総会 27: 51, 2006
14. 杉町 勝、上村 和紀、神谷 厚範、李 梅花、鄭 燦、川田 徹 心不全の制御：急性心不全と慢性心不全の制御戦略 第 27 回日本循環制御医学会総会 27: 38, 2006
15. 宮本 忠吉、高木 洋、稲垣 正司、川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、砂川 賢二、杉町 勝 心不全ラットにおける呼吸異常発生機構の解明—統合的枠組みによる化学反射系の定量評価— 第 27 回日本循環制御医学会総会 27: 55, 2006
16. 神谷 厚範、上村 和紀、清水 秀二、砂川 賢二、杉町 勝 心不全血行動態を自動治療する装置の開発：臨牀実用化へ向けて 第 27 回日本循環制御医学会総会 27: 63, 2006
17. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、佐藤 隆幸、砂川 賢二、杉町 勝 迷走神経電気刺激治療は心筋梗塞後心不全ラットのバゾプレッシン分泌と食塩摂取量を抑制する 第 27 回日本循環制御医学会総会 27: 64, 2006
18. 杉町 勝、川田 徹、神谷 厚範、宍戸 稔聡 Analysis of pressure regulatory system by control engineering approach. 第 29 回日本神経科学大会 2006
19. Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K. Comprehensive physiological cardiovascular model enables automatic correction of hemodynamics in patients with acute life-threatening heart failure. IEEE EMBC 198-201, 2006
20. Kinoshita H, Yoshizawa M, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K. Development of an algorithm for detection of fatal cardiac arrhythmia for implantable cardioverter-defibrillator using a self-organizing map. IEEE EMBC 4370-4373, 2006
21. Miyamoto T, Inagaki M, Takaki H, Kamiya A, Kawada T, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K. Sensitized central controller of ventilation in rats with chronic heart failure contributes to hyperpnea little at rest but more during exercise. IEEE EMBC 4627-4630, 2006
22. Sunagawa K, Zheng C, Li M, Shishido

- T, Kawada T, Sugimachi M. Comprehensive physiological identification of cardiovascular regulation enables to restore and correct pathological regulation. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006 (WC 2006)
23. Takaki H, Takahama H, Y Goto Y, Sugimachi M. Combined use of peak VO<sub>2</sub> and exercise-induced ST elevation accurately predicts future cardiac deaths in patients with non-ischemic DCM. World Congress of Cardiology 2006
24. Shimizu S, Shishido T, Uemura K, Sano S, Sugimachi M. Use of model analysis to predict cardiovascular dynamics in one and a half ventricle repair. Cardiovascular System Dynamics Society 2006
25. Seo K, Inagaki M, Sugimachi M. Inhomogeneous structure of ventricular walls contributes to stretch-induced arrhythmias. American Heart Association 2006
26. Kamiya A, Uemura K, Shimizu S, Sugimachi M, Sunagawa K. A new automated drug delivery system to restore hemodynamics of decompensated heart failure in closed-chest clinical settings: potential application for clinical research. American Heart Association 2006
27. Komamura K, Kawai J, Miyamoto M, Adachi Y, Uehara G, Haruta Y, Sugimachi M. Nanoscale SQUID technology for high throughput screening of magnetocardiogram for preclinical evaluation of drug-induced QT prolongation in small rodents. 71<sup>st</sup> Japanese Circulation Society 2007
28. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Restoration of vagal tone by donepezil markedly improves long-term survival in rats with incurably severe heart failure. 71<sup>st</sup> Japanese Circulation Society 2007
29. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Donepezil exerts its preventive effect on ventricular dysfunction on top of losartan in rats with extensive myocardial infarction. 71<sup>st</sup> Japanese Circulation Society 2007
30. Uemura K, Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Kamiya A, Yamazaki T, Sugimachi M. Efferent vagal nerve stimulation suppresses matrix metalloproteinase activity in myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbit. 71<sup>st</sup> Japanese Circulation Society 2007
31. Miyamoto T, Takaki H, Inagaki M, Shishido T, Kawada T, Kamiya A, Sunagawa K, Sugimachi M. Central chemoreflex hypersensitivity in rats with chronic heart failure contributes to hyperpnea little at rest but more during exercise. 71<sup>st</sup> Japanese Circulation Society 2007
32. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Zheng C, Miyamoto T, Uemura K, Shishido T, Inagaki M, Sugimachi M. Angiotensin II attenuates vagal

- stimulation-induced acetylcholine release in the ventricle. 71<sup>st</sup> Japanese Circulation Society 2007
33. Une D, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Kawada T, Shishido T, Sugimachi M. Sympathetic vasoconstriction affects graft flow of internal thoracic artery only at rest. 71<sup>st</sup> Japanese Circulation Society 2007
34. Shimizu S, Shishido T, Uemura K, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. We should assess the physiological characteristics of hypoplastic right ventricle for surgical management of pulmonary atresia with intact ventricular septum. 71<sup>st</sup> Japanese Circulation Society 2007
35. Kawada T, Zheng C, Miyamoto T, Uemura K, Shishido T, Li M, Sugimachi M. Angiotensin II attenuates dynamic vagal control of heart rate. 71<sup>st</sup> Japanese Circulation Society 2007
36. 水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝 K<sub>ACh</sub> チャンネルは迷走神経性心拍反応を高速化し倍化する 第 84 回日本生理学会大会 2007
37. 神谷 厚範、上村 和紀、水野 正樹、清水 秀二、杉町 勝 閉胸下臨床医学現場で、非代償性重症心不全の血行動態を管理する、新しい自動薬物治療装置 第 84 回日本生理学会大会 2007
38. 川田 徹、山崎 登自、秋山 剛、宍戸 稔聡、神谷 厚範、水野 正樹、杉町 勝 アンジオテンシン II は迷走神経刺激時の心筋間質におけるアセチルコリン放出を抑制する 第 84 回日本生理学会大会 2007
39. Shimizu S, Shishido T, Uemura K, Kamiya A, Kawada T, Sugimachi M. New physiological classification for surgical management of hypoplastic right ventricle in pulmonary atresia with intact ventricular septum. 56<sup>th</sup> American College of Cardiology 2007
40. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Restoration of vagal tone by donepezil markedly prevents progression of ventricular remodeling and dysfunction in rats with extensive myocardial infarction. 56<sup>th</sup> American College of Cardiology 2007

#### G-3.新聞報道

なし

#### H.知的所有権の取得状況

国内出願 1 件

PCT 出願 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：

バイオニック治療による重症心不全治療開発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である。これまでに呼吸化学調節システムの定常特性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、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、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を明らかにした。本年度は同様の手法を用い中枢コントローラと末梢プラントの動特性を測定することを試みた。

A. 研究目的

私たちは重症心不全のバイオニック治療開発に取り組んでいる。重症心不全では循環調節機能の破綻に加え、呼吸調節機能の異常も重要な臨床的意義を有するものである。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。

慢性心不全における呼吸異常には、浅速呼吸、換気亢進 ( $V_E/V_{CO_2}$  slope の増加)、化学受容体反射の感受性亢進など呼吸調節系の定常特性の異常に基づくものに加え、Cheyne-Stokes 呼吸や運動負荷時、睡眠時の周期性呼吸の発現などの呼吸調節系の動特性の異常に基づくものが存在する。これらの症候はいずれも患者の QOL 低下のみならず、生命予後の悪化と関連している。

これまでの私たちの研究により、呼吸化学調節システムを動脈血  $CO_2$  分圧 ( $P_{aCO_2}$ ) に対する分時換気量 ( $V_E$ ) 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計測し（コントローラをプラントの定常特性を測定し）、これらを再結合する平衡線図解析法により  $V_E$  および  $P_{aCO_2}$  の決定機構を定量化することに成功した。

一定濃度の  $CO_2$  を一方向弁を用いて吸入させることで ( $P_{aCO_2}$  の段階的変化に対する  $V_E$  の応答により)、中枢コントローラを開ループ化して特性を求めた。一定量の分時換気を意識的に行わせることで ( $V_E$  の段階的変化に対する  $P_{aCO_2}$  の応答により)、末梢プラントを開ループ化して特性を求めた。

昨年度の研究により、運動時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明らかになった（図 A-1）。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を明らかにした（図 A-2）。

安静時の中枢コントローラ及び末梢プラントの特性は運動トレーニングにより変化しなかったが、運動時の中枢コントローラの  $P_{aCO_2}$