

軸切片はトレーニングにより有意に増加した。末梢プラントの  $V_E$  軸に平行な漸近線はトレーニングにより有意に左に変位した。中枢コントローラのゲイン、末梢プラントの代謝量は差を認めなかった (図 A-1)。

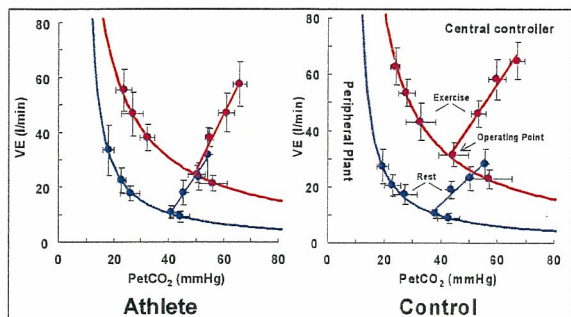


図 A-1 トレーニング群 (Athlete) と対照群 (Control) における呼吸化学調節システムの平衡線

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

安静時  $V_E$  は心不全により有意に増加した (8%)。心不全により中枢コントローラのゲインが有意に増加したが、 $V_E$  増加への寄与は少なかった。心不全により末梢プラントの右上方シフトが認められたが、代謝量は同等であり心不全群の有効肺泡換気の低下 (死腔換気率の増加) を示唆した (図 A-2)。

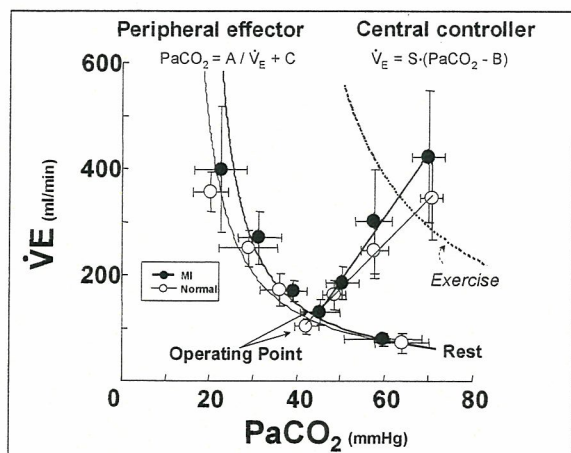


図 A-2 心不全ラット (MI) 及び正常ラット (normal) における呼吸化学調節システムの平衡線図

昨年度は定常特性について検討したが、記述のように動特性の異常に基づくと考えられる種々の周期性呼吸の発生メカニズムとその病態生理学的意義について検討するために、本年度は動特性の測定について取り組んだ。

## B. 研究方法

### B-1. 中枢コントローラと末梢プラントの動特性評価法 (ステップ負荷法) の開発

本研究では、生体呼吸化学調節系の動特性を定量化する方法を開発した。これをもとに、動的な換気コントロール機構の詳細を明らかにし、慢性心不全の周期性呼吸やその発生メカニズムについて、定量的かつ統合的に解析評価するための方法論の基礎を確立する。

中枢コントローラの定常特性を把握するためには、既知の濃度の  $CO_2$  を吸入して負帰還系ループを開いた。動特性の把握においても同様の方法を用いた。 $CO_2$  濃度はステップ状に変化させるので、このステップ入力に対する動脈血  $CO_2$  分圧 ( $PaCO_2$ ) と分時換気量 ( $V_E$ ) の応答 (ステップ応答) から中枢コントローラの動特性を算出した。

同様に末梢プラントの特性は随意的なステップ状の分時換気量 ( $V_E$ ) 変化に対する動脈血  $CO_2$  分圧 ( $PaCO_2$ ) のステップ応答により求めた。動脈血  $CO_2$  分圧を連続的に評価するために、呼気終末  $CO_2$  分圧 ( $PETCO_2$ ) を  $PaCO_2$  の代用として用いた。

実験は、非喫煙で非肥満の健常男性 13 名 ( $21 \pm 1$  歳) を対象に行った (図 B-1)。中枢コントローラの動特性 ( $PETCO_2 \rightarrow V_E$  関係) を調べるために、安静状態 ( $0\% CO_2$ ) から吸気ガスを  $6\% CO_2$ 、 $80\% O_2$ 、 $14\% N_2$  にステップ状に変化させ 15 分間継続した。呼気ガス分析装置を用いて  $V_E$  および  $PETCO_2$  を連続測定した。ステップ状の入力に対する  $V_E$  および  $PETCO_2$  の変化 (システムの過渡応答特性) はむだ時間  $L$  を含んだ 1 次遅れ系の応答として近似されることが明らかとなったため、式(1)を用い

て定量化した。

$$P_{ETCO_2}(t) = P_{ETCO_2}(0) + G_{u_1} \cdot \left[ 1 - \exp\left(-\frac{t-L_{u_1}}{\tau_{u_1}}\right) \right]$$

$$V_E(t) = V_E(0) + G_{u_2} \cdot \left[ 1 - \exp\left(-\frac{t-L_{u_2}}{\tau_{u_2}}\right) \right] \cdot \dots \cdot (1)$$

末梢プラントの動特性(PETCO<sub>2</sub>→V<sub>E</sub> 関係)を調べるために、安静状態(通常のV<sub>E</sub>)から分時換気量をステップ状に変化させ15分間継続した。分時換気量変化は視覚的に呈示することにより、被験者自身によって随意的に変化してもらった。ステップ状のV<sub>E</sub>変化に対するPETCO<sub>2</sub>の変化(システムの過渡応答特性)は速度の異なる2段階の応答を示すために、2次遅れ系の応答として近似し式(2)を用いて定量化した。

$$P_{ETCO_2}(t) = P_{ETCO_2}(0) + G_{v_1} \cdot \left[ 1 - \exp\left(-\frac{t-L_{v_1}}{\tau_{v_1}}\right) \right]$$

$$+ G_{v_2} \cdot \left[ 1 - \exp\left(-\frac{t-L_{v_2}}{\tau_{v_2}}\right) \right] \cdot \dots \cdot (2)$$

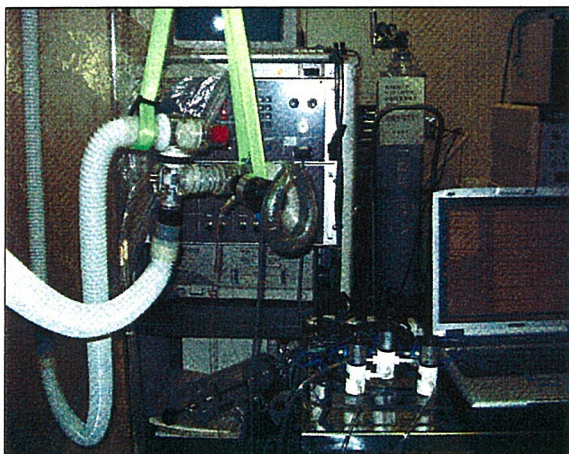


図 B-1 実験装置の概観

### C. 研究結果

#### C-1. 中枢コントローラと末梢プラントの動特性評価法(ステップ負荷法)の開発

図 C-1 はステップ状の吸入CO<sub>2</sub>濃度変化に対する、PETCO<sub>2</sub>(上段)、V<sub>E</sub>(下段)の変化を示した一例である。またこれら2つのステ

ップ応答をむだ時間を含む1次遅れ系で近似した過渡応答を重ねて示している。PETCO<sub>2</sub>の応答にもわずかながら遅れがあることがわかる。13例における1次遅れ系のパラメータ推定値は以下のとおりである。

(上段 PETCO<sub>2</sub> ステップ応答)

PETCO<sub>2</sub>(0) = 40.1 ± 2.8 mmHg

G<sub>u1</sub> = 10.2 ± 1.8 mmHg

t<sub>u1</sub> = 13.4 ± 6.4 sec

L<sub>u1</sub> = 0.3 ± 0.4 sec

(下段 V<sub>E</sub> ステップ応答)

V<sub>E</sub>(0) = 11.1 ± 2.2 L/min

G<sub>u2</sub> = 14.3 ± 4.6 L/min

t<sub>u2</sub> = 181.5 ± 89.0 sec

L<sub>u2</sub> = 18.5 ± 24.0 sec

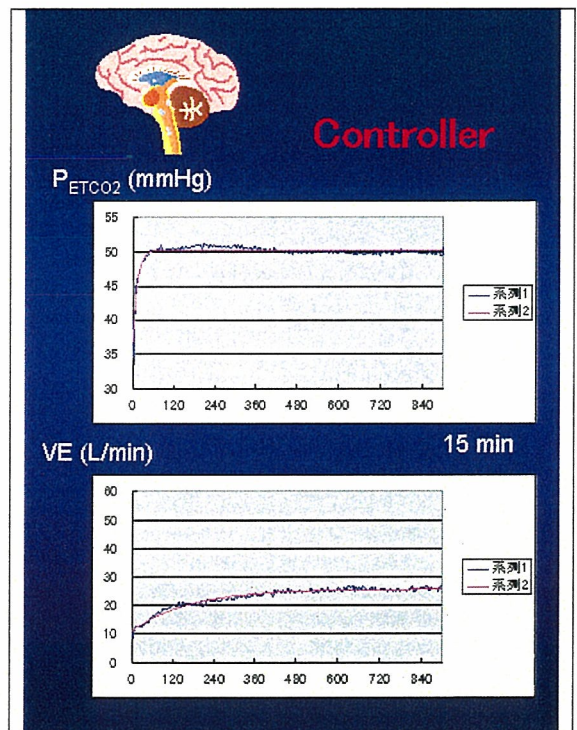


図 C-1 中枢コントローラの動特性測定

図 C-2 はステップ状のV<sub>E</sub>変化(上段)に対するPETCO<sub>2</sub>(下段)の変化を示した一例である。またこれら下段のステップ応答をむだ時間を含む2次遅れ系で近似した過渡応答を重ねて示している。



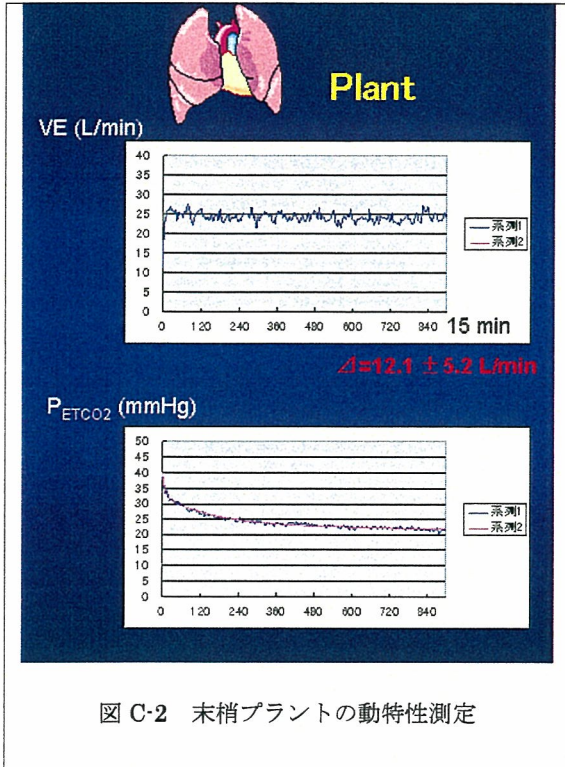


図 C-2 末梢プラントの動特性測定

13例における2次遅れ系のパラメタ推定値は以下のとおりである。

$$P_{ETCO_2}(0) = 40.2 \pm 3.0 \text{ mmHg}$$

$$G_{u1} = 9.4 \pm 2.9 \text{ mmHg}$$

$$t_{v1} = 11.7 \pm 10.4 \text{ sec}$$

$$L_{v1} = 0.6 \pm 1.3 \text{ sec}$$

$$G_{v2} = 9.5 \pm 2.3 \text{ mmHg}$$

$$t_{v2} = 298.1 \pm 185.4 \text{ sec}$$

$$L_{v2} = 8.1 \pm 4.6 \text{ sec}$$

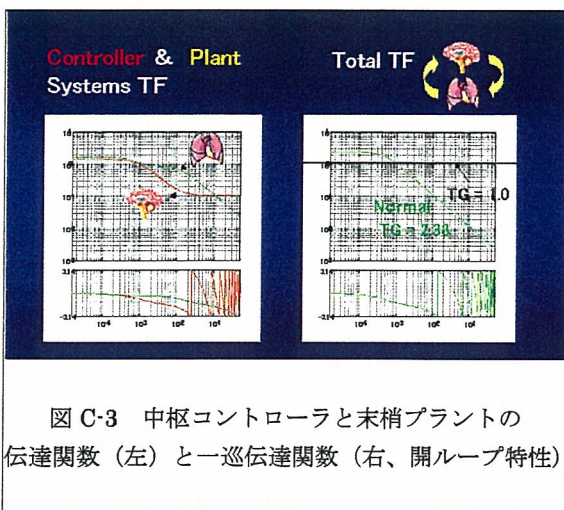


図 C-3 中枢コントローラと末梢プラントの伝達関数 (左) と一巡伝達関数 (右、開ループ特性)

図 C-3 は以上の解析結果をもとにモデル近似した開ループ伝達関数である。中枢コントローラと末梢プラントを直列結合した一巡伝達関数はほぼ一次低域通過特性で近似できることがわかる。

## D. 考察

### D-1. 呼吸調節系の制御安定性

図 C-3 で示す健康な成人男子の呼吸調節系の一巡伝達関数から考察すると、ゲイン余裕や位相余裕が十分にあり、呼吸調節系は安定に制御されていることが示される。しかしながら運動時に呼吸調節系の定常特性が大きく変化することから動特性についても変化することが予測され、種々の条件での検討を重ねる必要がある。

### D-2. 呼吸調節系の発振条件のシミュレーション

得られた(開ループ)一巡伝達関数をもとに閉ループ状態でのシミュレーションを行った。図 D-1 はゲインのみを増加させた場合の発振条件の検討である。一巡伝達関数のゲインを10倍に増加させるとゲイン余裕や位相余裕がほぼ0となり発振条件を満たす。またこの際の発振周期は50秒から100秒の間であった。重症心不全患者で見られる周期性呼吸の周期はほぼこの範囲に一致する。ゲインが10倍になることは生理学的に起こりにくいように思われるが、非線形な末梢プラント特性を考慮すると動作点が移動した場合には起こりうる。

またさらに、むだ時間を延長させると(40秒まで)発振条件をより低いゲインで到達できるが、その際には発振周期は長くなる。

これらの検討は純粋な発振条件で行ったが、発振条件の近くでは存在する内部雑音の特定の周波数帯域が増幅されるために周期性呼吸が生じる。今後は内部雑音の周波数分布につ

いても検討が必要である。

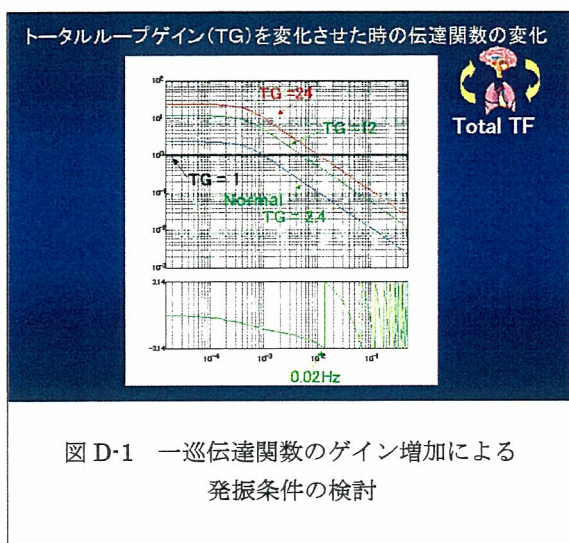


図 D-1 一巡伝達関数のゲイン増加による発振条件の検討

### D-3. 動特性解析における $PETCO_2$ の動的応答性

今回の検討で中枢コントローラの特性格評価においては、吸入  $CO_2$  濃度 $\rightarrow$  $PETCO_2$ とのわずかな時間遅れを補償する必要があり、逆に末梢プラントでは応答初期に時定数の短い応答を認めた。しかしながら一巡伝達関数は全体としてほぼ、むだ時間付きの一次低域通過特性となっている(図 C-3)。上記の中枢コントローラや末梢プラントのステップ応答の初期応答は、動的には  $PETCO_2$  が  $PaCO_2$  の必ずしも代用と成り得ないことを表している可能性がある。現在、動物実験でも連続して  $PaCO_2$  自体をモニタする方法はなく、そのような特殊な装置がこの疑問の解決には必要である。

### D-4. ラットなどの動物を用いた心不全における呼吸調節系動特性の解析法の開発

今回のヒトでの測定では、ステップ状の吸入  $CO_2$  濃度変化や分時換気量変化をもとに中枢コントローラと末梢プラントの動特性を求めた。今回の測定は健常人では問題なく行うことができたが、心不全患者での測定ではさらに簡便で負担のない方法の開発が望まれる。すでに私たちの解析でも軽い運動時に周期性

呼吸の生じる心不全患者群では周期性呼吸の生じない群に比して予後が悪いことが明らかになっている。このことから周期性呼吸の機序を明らかにして、その是正を行うことは新しい心不全治療の可能性として検討すべき課題と考えられる。

私たちはより簡便な中枢コントローラと末梢プラントの動特性評価法開発のためにラット心不全を用いた検討を行っている。今回は15分間にわたり連続して行った吸入  $CO_2$  濃度変化や分時換気量変化を、不規則に断続して行うランダム負荷法を試みている。ランダム負荷法においても吸入  $CO_2$  濃度変化や分時換気量変化に伴う  $V_E$  や  $PETCO_2$  の変化を用いて、閉ループを実質上開ループとして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には変わりがない。現在心不全ラットを用いたランダム負荷法の妥当性検討を行っている。

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が、周期性呼吸は予後とも関連している。本研究の枠組みによって心不全の定常的および動的な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理解が不可欠である。本研究では昨年度までにシステム制御理論に基づいて、ヒトにおける運動ストレスや長期運動トレーニング、ラットにおける心不全が呼吸調節系の定常特性に及ぼす影響を中枢コントローラ及び末梢プラントに分けて定量化した。



さらに本年度は重症心不全で見られる運動時や睡眠時の周期性呼吸についてその機序を明らかにするために、呼吸調節系の動特性を中枢コントローラ及び末梢プラントに分けて定量化する方法を開発した。

その結果、呼吸調節系の一巡伝達関数はむだ時間のある一次の低域通過特性でほぼ近似でき、ゲイン増加や遅れの延長により発振条件近くになると内部ノイズを増幅して 50～100 秒周期の分時換気量の周期性変化を起しうることが明らかになった。

## F.健康危険情報

なし

## G.研究発表

### G-1.論文

1. Yokokawa M, Takaki H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Kamakura S, Shimizu W. Spatial distribution of repolarization and depolarization abnormalities evaluated by body surface potential mapping in patients with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 29: 1112-1121, 2006.
2. Takaki H, Sakuragi S, Nagaya N, Suzuki S, Goto Y, Sato T, Sunagawa K. Postexercise VO<sub>2</sub> “Hump” phenomenon as an indicator for inducible myocardial ischemia in patients with acute anterior myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 111: 67-74, 2006.

### G-2.学会発表

1. 藤崎 巖、川田 徹、高木 洋、砂川 賢二 高機能心拍制御機能を有したトレーニング機器の開発と実用化 第 45 回日本生体医工学会大会 44: 291, 2006

2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. Higo T, Kawakami R, Noguchi T, Ohara T, Aihara N, Oda N, Takaki H, Goto Y. Effects of exercise cardiac rehabilitation in patients with

- diastolic heart failure after acute myocardial infarction. 71<sup>st</sup> Japanese Circulation Society 2007
8. Miyamoto K, Shimizu W, Takaki H, Yuko Y, Kitamura S, Ueda S, Okamura H, Noda T, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S. Prognostic impact of type 1 Brugada ECG at early recovery phase during exercise testing in Brugada syndrome. 71<sup>st</sup> Japanese Circulation Society 2007
  9. 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
  10. Nishihara M, Higo T, Noguchi T, Kawakami R, Aihara N, Ohara T, Oda N, Takaki H, Goto Y. Is there any difference in the effects of cardiac rehabilitation between post-myocardial infarction patients with and without metabolic syndrome? 71<sup>st</sup> Japanese Circulation Society 2007

### 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器調節機能デバイスの開発研究  
バイオニック医学による重症起立性低血圧治療開発に関する基礎研究

分担研究者 川田 徹（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

バイオニック圧反射システムの開発においては、生体による循環調節の動特性を定量化する必要がある。生体による循環調節においては自律神経系が大きな役割を果たしており、これまでの研究では運動時などに生じる程度の血中カテコラミン濃度の上昇は交感神経性の動的な心拍数調節には影響を及ぼさないことを示した。本年度はこれが心臓の洞結節細胞の $\beta$ アドレナリン受容体のダウンレギュレーションによるものではないことを実験的に確認した。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、アンジオテンシンIIが迷走神経による心臓調節を阻害することを明らかにした。これは、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬が、迷走神経の電気刺激を用いたバイオニック治療に対して協調的に作用する可能性があることを意味する。

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克服しようとする治療戦略である。生体の圧反射中枢がどのような情報処理をして交感神経活動を決定しているかを知ることができれば、カテ先血圧計などの圧センサーで得られた信号を元に、生体と同様の情報処理をコンピュータに行わせて血圧を制御することができる。実際に、私たちの開発したシステムは生体の圧反射中枢の機能を再現し、血圧を制御することに成功した。

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ニ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は心臓に負担をかけ、心臓の状態をさらに悪化させる。そこで、バイオニック治療デバイスを用いて生体本来の応答に逆らって迷走神経を刺激すれば、心不全にみられる悪循環を断ち切れると予測し、心不全モデルラットに対して迷走神経刺激治療を行った。その結果、急性心筋梗塞後の生命予後が飛躍的に向上することが判明した。

このようなバイオニック治療デバイスは主に自律神経系とのインターフェース（神経性調節）を利用して循環器疾患の治療を行うものである。バイオニック治療デバイスを実用化する上で、生体のもう一つの調節系である

液性調節との相互作用を調べておく必要がある。これまでの研究では、運動時などに生じる程度の血中カテコラミン濃度の上昇は、交感神経性の動的な心拍数調節には影響を及ぼさないことを示したが、このような現象が特殊な実験環境によるアーチファクト、たとえば、心臓の洞結節細胞の $\beta$ アドレナリン受容体のダウンレギュレーションによる可能性は否定されていなかった。そこで、ノルアドレナリンやアドレナリンよりも $\beta$ アドレナリン受容体刺激作用の強いイソプロテレノールを用いて、私たちの用いた実験環境においても $\beta$ 刺激に対する心拍数応答が保たれているかどうかを検証する実験を行った。

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おいても、種々の液性因子と神経性調節との相互作用を把握しておく必要がある。そこで、本年度は交感神経活動の過剰とともに上昇するアンジオテンシンIIが迷走神経性の心臓調節に及ぼす影響を、動的な心拍数調節と心室におけるアセチルコリン放出の面から検討した。

## B. 研究方法

### B-1. 交感神経による動的な心拍数調節に対する $\beta$ 受容体刺激薬の影響

交感神経による心拍数の調節は、動脈圧反射系の末梢部分を形成する重要なサブシステムの1つである。したがって、液性因子が交感神経による心拍数調節にどのような影響を与えるかを明らかにしておくことは、バイオニック圧反射システムの設計においても重要な意味を持つ。高強度の運動時には血中のカテコラミンレベルが安静時の約10倍まで上昇することが知られている。そこで、平成16年度には血中ノルアドレナリン濃度の上昇が交感神経性の動的な心拍数調節に与える影響を定量化し、平成17年度には血中アドレナリン濃度の上昇が交感神経性の動的な心拍数調節に与える影響を定量化し、この程度の血中

カテコラミン濃度の上昇は、交感神経性の動的な心拍数調節にあまり影響を与えないことを明らかにした。しかしながら、すべての実験は迷走神経を切除し、圧反射の影響を除くために頸動脈洞神経及び大動脈減圧神経を切断した麻酔開胸下のウサギで行ったために、この特殊な実験環境が心臓の洞結節細胞の $\beta$ アドレナリン受容体のダウンレギュレーションを引き起こした可能性がある。この実験環境においても、交感神経刺激に対する心拍数の上昇が保たれていることから、 $\beta$ 受容体のダウンレギュレーションは否定的であるが、本年度は $\beta$ アドレナリン受容体刺激作用の強いイソプロテレノールを用いて検証実験を行った。

ウレタン+ $\alpha$ クロラロース麻酔を施した人工呼吸下のウサギにおいて、両側の迷走神経、頸動脈洞神経、大動脈減圧神経を切断した。開胸下に右心臓交感神経を剖出し、切断後にその心臓側に刺激電極を装着した。0 Hz または 2 Hz からなる二値白色雑音で心臓交感神経を電気刺激して、心拍数の応答を記録した。大腿静脈よりイソプロテレノールを持続投与（1または10 $\mu$ g/kg/h）して、交感神経刺激に対する心拍数の動的な応答がどのように変化するかを検討した。

### B-2. 迷走神経による動的な心拍数調節に対する血中アンジオテンシンIIの影響

急性心筋梗塞や心不全に対するバイオニック治療デバイスの開発においても、種々の液性因子とバイオニック治療との相互作用を調べることは、バイオニック治療の運用に重要な基礎データを与える。心不全などの病態では交感神経活動の亢進とともに血中アンジオテンシンIIが上昇することから、迷走神経による動的な心拍数調節に対するアンジオテンシンIIの影響を調べた。

ウレタン+ $\alpha$ クロラロース麻酔を施した人工呼吸下のウサギにおいて、両側の迷走神経、



頸動脈洞神経、大動脈減圧神経を切断した。開胸下に右心臓交感神経を剖出し、切断後にその中枢端に記録電極を装着して、心臓交感神経活動を記録した。右迷走神経の心臓側には刺激電極を装着して、0 Hz または 10 Hz からなる二値白色雑音で迷走神経を電気刺激して、心拍数の応答を記録した。大腿静脈よりアンジオテンシンIIを持続投与（10 または 100  $\mu$ g/kg/h）して、迷走神経刺激に対する心拍数応答がどのように変化するかを検討した。

### B-3. 迷走神経刺激による心筋アセチルコリン放出に対する血中アンジオテンシンIIの影響

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。心筋間質におけるアセチルコリ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  $\mu$ m、長さ 13 mm）を左室前壁の自由壁に挿入した。リンゲル液を毎分 2  $\mu$ l の速度で灌流し、回収した透析液中のアセチルコリン濃度を高速液クロマトグラフィー（HPLC）で測定した。

アセチルコリン濃度の基礎値を測定した後、迷走神経を 20 Hz、1 ms、10 V で 10 分間電気刺激してアセチルコリン濃度の変化を調べた。15 分間の休止を挟んで、刺激を繰り返して、アセチルコリン濃度の変化を調べた。次に、アンジオテンシンIIを 10  $\mu$ g/kg/h の速さで静脈投与し、15 分間経過した後、迷走神経刺激に対するアセチルコリン濃度の応答を調べた。最後に、アンジオテンシンIIを 100  $\mu$ g/kg/h に増量して、15 分経過した後、迷走神経刺激に対するアセチルコリン濃度の応答を調べた。

## C. 研究結果

### C-1. 交感神経による動的な心拍数調節に対

### する $\beta$ 受容体刺激薬の影響

平成 16 年度にすでに報告したように、交感神経刺激から心拍数応答までの動特性は、刺激の変調周波数が高くなるほど応答が小さくなる低域通過特性を示した。ノルアドレナリンを 1  $\mu$ g/kg/h 及び 10  $\mu$ g/kg/h で投与すると、ノルアドレナリンの血中濃度は 2.2 倍及び 16 倍に上昇したが、動特性に変化はみられなかった（図 C-1a）。

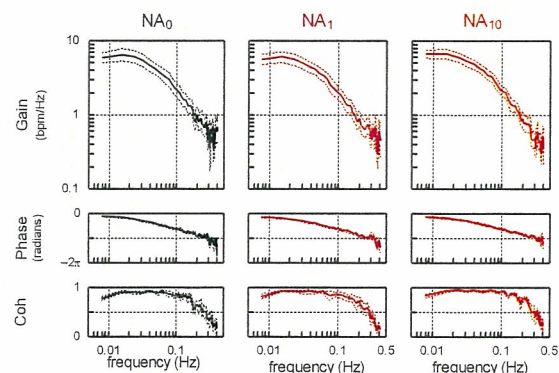


図 C-1a 静脈内ノルアドレナリン投与が交感神経による動的な心拍数調節に及ぼす影響

別のウサギを用いた実験で、アドレナリンを 1  $\mu$ g/kg/h 及び 10  $\mu$ g/kg/h で投与すると、アドレナリンの血中濃度は 2.5 倍及び 11 倍に上昇したが、交感神経による動的な心拍数調節に、やはり変化はみられなかった（図 C-1b）。

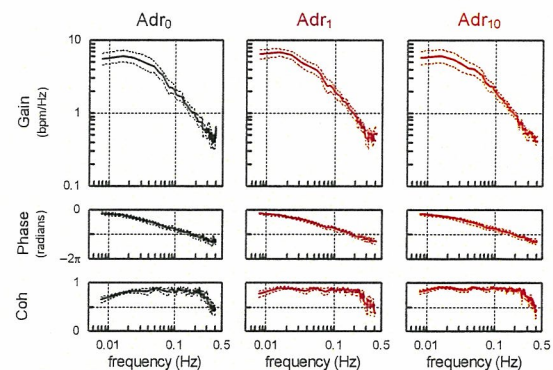


図 C-1b 静脈内アドレナリン投与が交感神経による動的な心拍数調節に及ぼす影響

これらの研究ではコヒーレンスの値が高く、交感神経刺激に対して心拍数がほぼ線形な応答を示したことが明らかであったが、迷走神経や大動脈減圧神経の切断、開胸などの手術

侵襲によって特殊な実験環境となり、経静脈的に投与したカテコラミンに対して心臓の洞結節細胞が応答しないというβアドレナリン受容体のダウンレギュレーションの可能性が疑われた。

そこで、本年度はノルアドレナリンやアドレナリンに比べて、β受容体への選択性が高いイソプロテレノールを投与したときに、交感神経による動的な心拍数調節がどのような影響を受けるかを調べた。イソプロテレノール 1 μg/kg/h の投与で交感神経刺激前後の心拍数に大きな変化はなく、交感神経刺激から心拍数応答までの動特性にも大きな変化はなかった。次に、イソプロテレノールを 10 μg/kg/h の速度で投与すると、交感神経刺激前の心拍数は 244 ± 7 から 289 ± 8 bpm に上昇し、交感神経刺激中の心拍数も 278 ± 11 から 293 ± 9 bpm に上昇した。このとき、交感神経刺激から心拍数応答までの動特性のゲインは著しく低下し、交感神経刺激と心拍数応答の間のコヒーレンスも低下した (図 C-1c)。

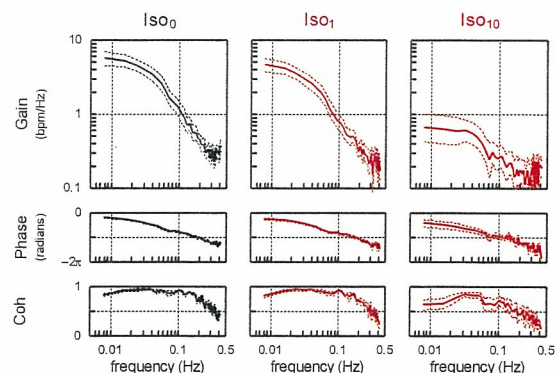


図 C-1c 静脈内イソプロテレノール投与が交感神経による動的な心拍数調節に及ぼす影響

### C-2. 迷走神経による動的な心拍数調節に対する血中アンジオテンシンⅡの影響

迷走神経による動的な心拍数調節も低域通過特性を示すが、高周波数領域におけるゲインの低下は交感神経による動的な心拍数調節に比べて緩やかである。また、交感神経による動的な心拍数調節を示す伝達関数の位相は、周波数が低くなると 0 ラジアン (同相) に近

づくのに対して、迷走神経による動的な心拍数調節を示す伝達関数の位相は、周波数が低くなると  $-\pi$  ラジアン (逆相) に近づく。これは、交感神経刺激に対して心拍数が上昇するのに対して、迷走神経刺激に対して心拍数が低下することと対応している。本研究では、アンジオテンシンⅡを 10 μg/kg/h の速度で投与すると、迷走神経による動的な心拍数調節のゲインは  $9.0 \pm 3.0$  から  $6.9 \pm 3.2$  bpm/Hz に低下した。このとき、位相線図には大きな変化はみられなかった (図 C-2)。

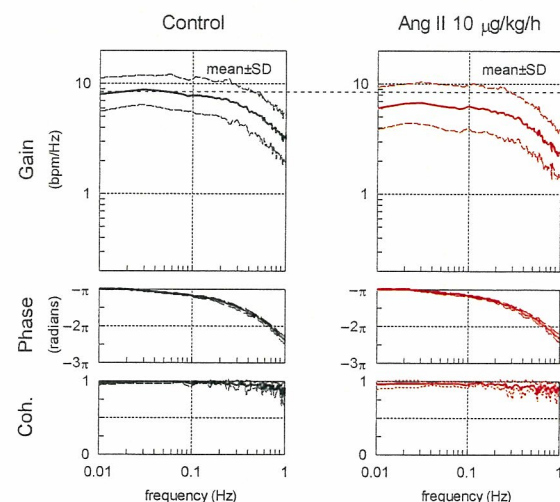


図 C-2 静脈内アンジオテンシンⅡ投与が迷走神経による動的な心拍数調節に及ぼす影響

### C-3. 迷走神経刺激による心筋アセチルコリン放出に対する血中アンジオテンシンⅡの影響

迷走神経を刺激すると、左室心筋においてアセチルコリンレベルが上昇する (図 C-3)。

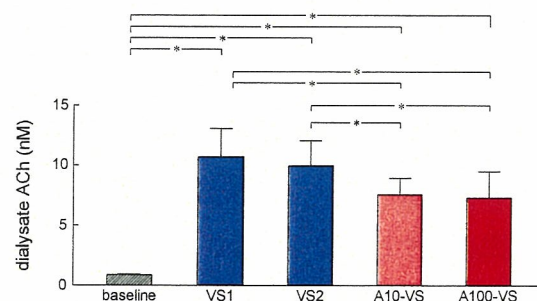


図 C-3 静脈内アンジオテンシンⅡ投与が迷走神経刺激によるアセチルコリン放出に及ぼす影響

刺激前の値 (baseline) に比べて、2 回の迷

走神経刺激は同程度の応答を示した (VS1 及び VS2)。アンジオテンシンIIを  $10 \mu\text{g/kg/h}$  の速さで静脈投与すると、迷走神経刺激に対するアセチルコリンの放出は約 70%に減少した。アンジオテンシンIIを  $100 \mu\text{g/kg/h}$  の速さで静脈投与したときも、迷走神経刺激に対するアセチルコリンの放出は抑制されたが、その程度は  $10 \mu\text{g/kg/h}$  投与時と比べて有意な差はなかった。

#### 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、生体の他の制御機構、特に液性調節との相互作用を明らかにしておく必要がある。

本プロジェクトのこれまでの研究で、すでに高濃度の血中ノルアドレナリンやアドレナリンは交感神経性の心拍数調節に影響を与えないことを明らかにしたが、これが麻酔下、神経切断、開胸実験などの特殊な環境における $\beta$ アドレナリン受容体のダウンレギュレーションによるアーチファクトである可能性が示唆された。そこで、本年度はノルアドレナリンやアドレナリンに比べて $\beta$ アドレナリン受容体への選択性が高いイソプロテレノールの静脈投与を行い、交感神経性の心拍数調節がどのような影響を受けるかを検討した。その結果、イソプロテレノール投与によって平均心拍数が上昇するとともに、交感神経性の動的な心拍数調節のゲインが減少した。このことから、私たちの用いた実験環境においても $\beta$ アドレナリン受容体が完全にダウンレギュレーションされていることはなく、高濃度の血中ノルアドレナリンやアドレナリンが交

感神経性の心拍数調節に影響を与えないのは、液性調節に比べて神経性調節がはるかに強力であることによることが裏付けられた。すなわち、血中のカテコラミンレベルが種々に変化した状態でも、神経経由のバイオニック治療は有効に機能することが予測される。

バイオニック治療デバイスによる心不全治療について、心不全の際に過剰な交感神経活動と並んで病態の一翼をなすアンジオテンシンIIの上昇が迷走神経性の心臓調節に及ぼす影響を検討した。まず、迷走神経性の動的な心拍数調節については、高濃度の血中アンジオテンシンIIによって動的な心拍数調節のゲインが低下することが判明した。次に、迷走神経刺激に対する心筋間質のアセチルコリン放出についても、高濃度の血中アンジオテンシンIIによって、アセチルコリン放出が抑制されることが判明した。以上のことから、心不全に際して上昇するアンジオテンシンIIは迷走神経刺激による心臓調節に対して抑制的に作用することが明らかになった。心不全の治療に際しては $\beta$ 遮断薬と並んでアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬が用いられる。本研究結果は、ACE 阻害薬によってアンジオテンシンIIの作用を抑制することは、迷走神経による心臓調節を強める可能性があることを示唆する。すなわち、バイオニック治療デバイスによる心不全治療において、ACE 阻害薬は協調的に作用することが期待される。

#### E. 結論

交感神経や迷走神経などの自律神経系とのリンクを利用したバイオニック治療システムの開発においては、生体の他の調節系との相互作用を詳細に理解しておく必要がある。本年度は高濃度の血中ノルアドレナリンやアドレナリンが交感神経性の動的な心拍数調節に影響を与えないという結果が、単に心臓の洞結節細胞の $\beta$ アドレナリン受容体のダウンレギュレーションでは説明できないことを明ら



かにした。また、心不全などに際して上昇する血中アンジオテンシンIIは迷走神経性の心臓調節を抑制する可能性があることを明らかにした。したがって、心不全に対して迷走神経刺激によるバイオニック治療を行う場合には、ACE阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬との併用が有効であ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. 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, 2006
2. 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
3. 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
4. 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

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 Y, 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. 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. 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 第44巻 124、2006
2. 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 第44巻 185、2006
3. 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 第 44 卷 241、2006
4. 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 第 44 卷 274、2006
  5. 藤崎 巖、川田 徹、高木 洋、砂川 賢二. 高機能心拍制御機能を有したトレーニング機器の開発と実用化. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 卷 291、2006
  6. 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センサー心拍検知. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 卷 292、2006
  7. 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 第 44 卷 545、2006
  8. 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 循環制御 51、2006
  9. 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 循環制御 38、2006
  10. 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 循環制御 55、2006
  11. 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 循環制御 64、2006
  12. 杉町 勝、川田 徹、神谷 厚範、宍戸 稔聡. Analysis of pressure regulatory system by control engineering approach. Neuroscience 2006 in Kyoto JAPAN. 第 29 回 日本神経科学大会 The 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
  13. Sunagawa K, Zheng C, Li M, Shishido T, Kawada T, Sugimachi M. Comprehensive Identification of Cardiovascular Regulation Enables to Restore and Correct Pathological Regulation. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006 (WC 2006)
  14. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Restoration of Vagal Tone by Donepezil Markedly Improves Longterm Survival In Rats with Incurably Severe Heart Failure. The 71<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
  15. 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. The 71<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
  16. 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. The 71<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
17. 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. The 71<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
  18. 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. The 71<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
  19. 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. The 71<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
  20. 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 Infarct Ventricular Septum. The 71<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
  21. Kawada T, Zheng C, Miyamoto T, Uemura K, Shishido T, Li M, Sugimachi M. Angiotensin II Attenuates Dynamic Vagal Control of Heart Rate. The 71<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
  22. 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 Program 2007
  23. 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 Program 2007
  24. 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> Annual Scientific Session, ACC. 06
  25. 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> Annual Scientific Session, ACC. 06

### G-3.新聞報道

なし

### H.知的所有権の取得状況

なし



ナノテクノロジーによる機能的・構造的生体代替デバイスの開発  
I バイオニックナノメディスンによる循環調節機能代替デバイスの開発研究  
薬理学的方法によるバイオニック心不全治療の効果

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：

バイオニック心不全治療は、心拍数を目標に迷走神経の慢性電気刺激を行うことにより慢性心不全の進行抑制や生存率改善を図るものであり、ラットの心筋梗塞後慢性心不全モデルでその効果が確認されている。著者らはドネペジルの投与が迷走神経の電氣的刺激に代わり、薬理的にアセチルコリンの効果を高め、慢性心不全の進行抑制に効果があるのではないかと考え検討した。すでにこれまでの検討で、慢性心不全の進行を抑制することが明らかとなった。今回はドネペジル投与によるアセチルコリンの効果増強が、慢性心不全の生存率改善に効果があるかどうかをラット心筋梗塞後の慢性心不全モデルを用いて検討した。その結果、ドネペジル 5 mg/日の投与は慢性心不全の進行抑制のみならず生存率改善(p=0.03、対照群 29%、ドネペジル群 54%)にも有効であった。

A. 研究目的

バイオニック心不全治療は、心拍数を目標に迷走神経の慢性電気刺激を行うことにより慢性心不全の進行抑制や生存率改善を図るものであり、ラットの心筋梗塞後慢性心不全モデルでその効果が確認されている。バイオニック心不全治療は、圧反射系中枢弓の心不全によるリセットを是正するものと考えられる。

迷走神経刺激薬として、受容体の直接のアゴニストや神経伝達物質の分解阻害薬（アセチルコリンエステラーゼ阻害薬）がすでに知られており他の疾患では用いられている。しかしながら多くの期待にもかかわらず迷走神経刺激薬による慢性心不全の有効な治療効果は明らかになっていない。近年、新しいアセチルコリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジルがアルツハイマー病による痴呆の治療薬

として開発され臨床で使用されている。

そこで著者らはドネペジルの投与が迷走神経の電氣的刺激に代わり薬理的にアセチルコリンの効果を高め、慢性心不全の進行抑制に効果がある可能性を考案した。すでにこれまでに慢性心不全の進行抑制については検討を行い、その結果、慢性心不全の進行を抑制することが明らかとなった。

心筋梗塞サイズは左室周長の 45～55%であり両群間に有意差はなかった。ドネペジル投与の全経過にわたり心拍数は対照群に比して低下し、投与継続により心拍数は単調に減少した。血圧は両群ともに変化はなかった（図 A-1）。6 週間のドネペジル投与により、体重当たり心拍出量の増加、左室充満圧と右房圧の低下、左室  $dP/dt_{max}$  の増加が認められた（図 A-2）。体重当たりの心臓重量はドネペジル投与により低下した（ $3.06 \pm 0.25g/Kg \rightarrow 2.73 \pm$

0.15g/Kg)。

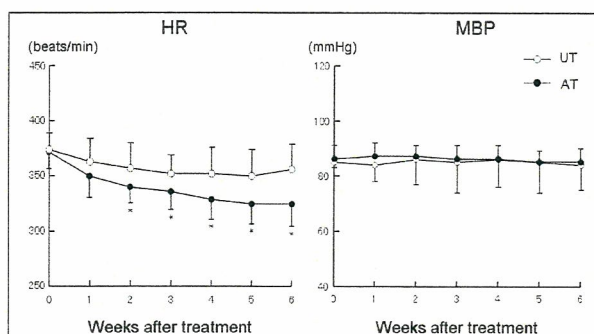


図 A-1 テレメトリによる覚醒下での心拍数と血圧の経時的変化

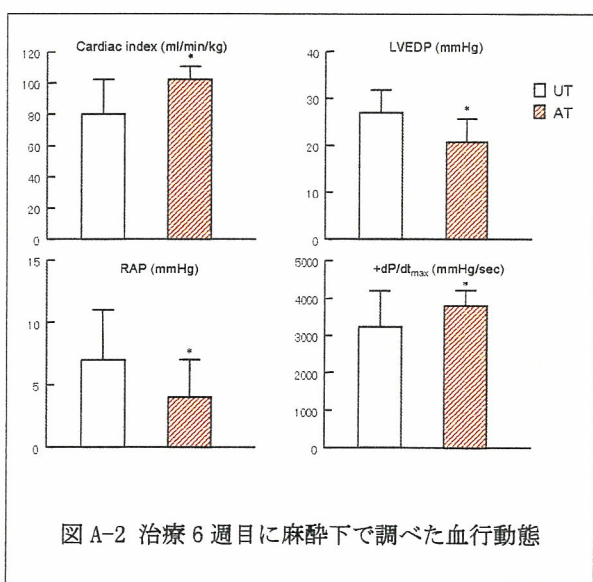


図 A-2 治療 6 週目に麻酔下で調べた血行動態

慢性心不全の進行を抑制することが明らかとなったため、今回はドネペジル投与によるアセチルコリンの効果増強が慢性心不全の生存率改善に効果があるかどうかをラット心筋梗塞後の慢性心不全モデルを用いて検討した。

## B. 研究方法

### B-1. ドネペジル投与の慢性心不全ラット生存率に対する効果

ドネペジル投与による慢性心不全ラットモデルにおける生存率改善に対する効果は以下の方法で検討した。この方法は迷走神経電気刺激による心不全進行抑制や生存率改善の検

討、ドネペジル投与による心不全進行抑制検討とほぼ同じ方法である。しかしながら迷走神経電気刺激の実験に比し、比較的大きな心筋梗塞が作成できた (平均 53%)。

8 週齢のオス SD ラットにハロセン麻酔をかけ開胸した後に、左冠動脈(起始部より 2-3mm)を結紮した。心筋梗塞の作成後 1 時間は開胸のままモニタし、心室細動が発生した場合には機械的心臓マッサージにより除細動した。閉胸して回復させ、生き残ったラットに 1 週間後に心電図または血圧テレメトリ装置を植え込むために再手術を行った。これらのテレメトリにより心拍数の変化をモニタした。また血圧テレメトリを植え込んだラットで血圧の変化をモニタした。心電図テレメトリでは不整脈の発生について検討した。

さらに 1 週間まで生き残ったラットを対照群 (31 匹) とドネペジル群 (35 匹) に分けた。ドネペジル投与による治療は飲水に塩酸ドネペジルを溶解して投与した。ラットの平均的な飲水量より計算して 5 mg/日になるように塩酸ドネペジルの濃度を調整した。迷走神経の電気刺激によるバイオンック治療は 6 週間で終了したが、ドネペジル投与による治療は観察終了 (20 週以上) まで続けた。

## C. 研究結果

### C-1. ドネペジル投与の慢性心不全ラット生存率に対する効果

図 C-1 はドネペジル投与の有無による慢性心不全ラットの生存率の比較である。治療開始後 8 週程度までは大きな差はないものの、それ以降はドネペジル投与により生存率が改善した ( $p=0.03$ , 対照群 29%、ドネペジル群 54%)。20 週における対照群の生存率は 29% であり、迷走神経電気刺激の際の対照群における生存率 (図 D-1、46%) と比し低値であった。



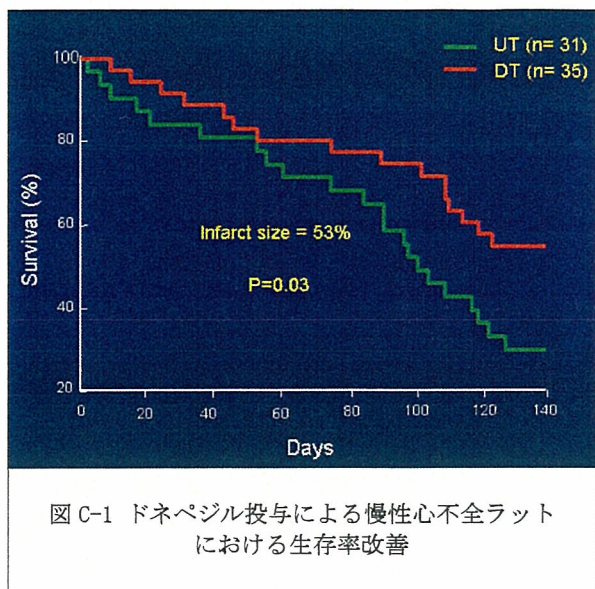


図 C-1 ドネペジル投与による慢性心不全ラットにおける生存率改善

#### D. 考察

本研究の結果、ドネペジルによるアセチルコリンエステラーゼ阻害は慢性心不全の進行抑制のみならず生存率改善にも有効であった。この結果は迷走神経の電気刺激によるものと同様の結果であるが、いくつかの点でちがいが見られている。

迷走神経の電気刺激では20週における生存率は86%まで改善し、対照の46%に比較すると劇的な改善を認めた(図D-1)。この結果からは迷走神経の電気刺激はドネペジル投与よりもさらに効果的であるように思われる。心筋梗塞の大きさ(電気刺激:54%、ドネペジル:53%)はほぼ同じであるが、対照群の生存率(電気刺激:46%、ドネペジル:29%)から判断すると本研究で用いた心不全モデルがより重症であると考えられるため、直ちには迷走神経の電気刺激の方がより有効であるとは断定できない。

迷走神経の電気刺激とドネペジル投与は作用部位(電気刺激:迷走神経の求心路と遠心路、ドネペジル:心筋、交感神経を含む神経節、中枢)も治療期間(電気刺激:6週間、ドネペジル:20週間)も異なるために一律な比較が難しい。ドネペジル投与では8週目まで

に上室性頻拍が多く見られたが、電気刺激ではあまり見られなかった。ドネペジル投与では対照群でも上室性頻拍が多い傾向であったため、ドネペジルの不利な点、電気刺激の有利な点である可能性もあるが、より重症であったために頻拍が多発した可能性もある。

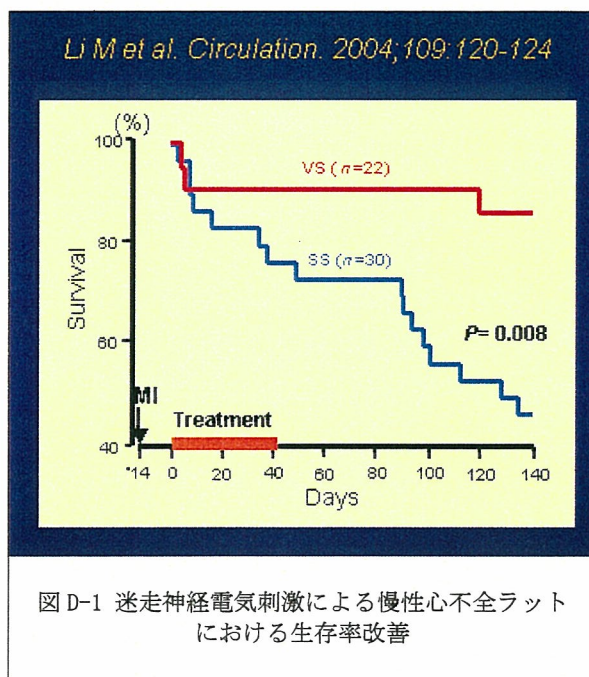


図 D-1 迷走神経電気刺激による慢性心不全ラットにおける生存率改善

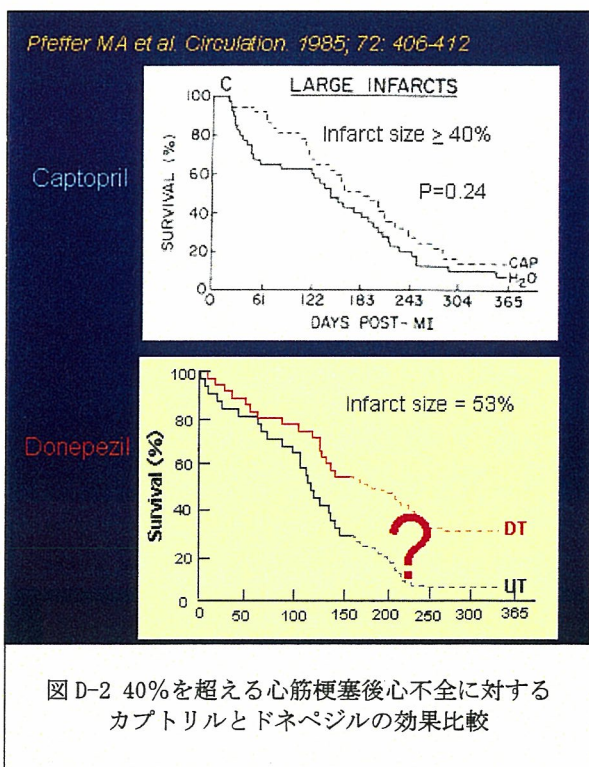


図 D-2 40%を超える心筋梗塞後心不全に対するカプトリルとドネペジルの効果比較



40%を超える心筋梗塞によって作成した重症心不全では、心不全患者で用いられているアンギオテンシン変換酵素阻害薬であるカプトリルもラットでは有効性を示すことができていない (図 D-3 上)。今回の研究と Pfeffer らの研究を単純に比較することはできないが、カプトリルを用いた Pfeffer らの研究では生存率に大きな差がない 20 週 (140 日) 付近でドネペジルの生存率改善効果が見られた。対照群の生存率で比較すると今回の心不全がむしろ重症であり、重症心不全に対するドネペジルの効果が期待できる。

ドネペジル投与は 5 mg/日になるように調整した。これは明確に心拍数の減少があり、腸管の運動抑制による体重増加があまりない条件で決めたものである。ヒトでのアルツハイマー病での投与量の約 50 倍であるので、ヒトでの安全性、有効性の検証においては投与量の再設定が必要である。しかしながらドネペジルの過量投与自己の記録からは投与量過剰は主として過剰な徐脈として発現し、抗コリン薬投与やペーシングにより対処可能で不可逆的な障害は残していない。ヒトにおいても心拍数を目安に投与量を決められる可能性がある。実際ラットでも必要な心拍数低下は 10%程度であったので、ヒトではもっと少量で同様の徐脈と慢性心不全に対する効果を発揮できる可能性がある。

## E. 結論

バイオニック心不全治療は、心拍数を目標に迷走神経の慢性電気刺激を行うことにより慢性心不全の進行抑制や生存率改善を図るものであり、ラットの心筋梗塞後慢性心不全モデルでその効果が確認されている。すでにこれまでに、著者らはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬のひとつであるドネペジルの投与がアセチルコリンの効果を高め、迷走神経の電氣的刺激と同様に慢性心不全の進

行抑制に効果があるのではないかと考え検討した。

その結果、慢性心不全の進行を抑制することが明らかとなっていた。今回はドネペジル投与によるアセチルコリンの効果増強が慢性心不全の生存率改善に効果があるかどうかをラット心筋梗塞後の慢性心不全モデルを用いて検討した。その結果、ドネペジル 5 mg/日の投与は慢性心不全の進行抑制のみならず生存率改善 (p=0.03、対照群 29%、ドネペジル群 54%) にも有効であった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### G-1. 著書・総説

1. 山崎文靖, 西永正典, 杉浦哲朗, 佐藤隆幸. PWV に影響しうる要因とその機序. 血圧. 宗像正徳 編集. 「PWVを知る PWVで診る」中山書店; 2006. p67-71.
2. 佐藤隆幸, 砂川賢二. バイオニック治療戦略. 循環器専門医 2006;14: 9-15.

### G-2. 論文

1. Takaki H, Sakuragi S, Nagaya N, Suzuki S, Goto Y, Sato T, Sunagawa K. Postexercise  $VO_2$  "Hump" phenomenon as an indicator for inducible myocardial ischemia in patients with acute anterior myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2006;111:67-74.
2. Zhang Y, Kakinuma Y, Ando M, Katare RG, Yamasaki F, Sugiura T, Sato T. Acetylcholine inhibits the hypoxia-induced reduction of connexin43 protein in rat cardiomyocytes. *J Pharmacol Sci*

2006;101:214-222.

3. Kuwabara M, Kakinuma Y, Ando M, Katare RG, Yamasaki F, Doi Y, Sato T. Nitric oxide stimulates vascular endothelial growth factor production in cardiomyocytes involved in angiogenesis. *J Physiol Sci* 2006;56:95-101.
4. Yamasaki F, Ushida T, Yokoyama T, Ando M, Yamashita K, Sato T. Artificial baroreflex: Clinical application of a bionic baroreflex system. *Circulation* 2006;113:634-639.

### G-3.学会発表

1. 佐藤隆幸. 迷走神経刺激の不全心・虚血心に対する抗リモデリング効果とその機序. *生体医工学* 2006;44:109. 第45回日本生体医工学会大会 福岡 (2006.05.15-17)
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. *生体医工学* 2006;44:124. 第45回日本生体医工学会大会 福岡 (2006.05.15-17)
3. Yamasaki F, Okamura T, Kawamura M, Sato K, Doi Y, Sugiura T, Sato T. Brachial compression by air cuff: Assessed by multi-dimensional CT. *J Clin Hypertens* 2006;8 Suppl:A132. American Society of Hypertension 21st Annual Scientific Meeting and Exposition, New York, USA. (2006.05.16-20)
4. 佐藤隆幸. 人工的動脈圧反射: バイオニック装置の臨床応用. *循環制御* 2006;27 Suppl:37. 第27回日本循環制御医学会総会. 東京 (2006.05.19-20)
5. 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. *循環制御* 2006;27 Suppl:64. 第27回日本循環制御医学会総会. 東京 (2006.05.19-20)
6. カレ ラジ<sup>o</sup>ェシュ, 山崎文靖, 佐藤隆幸. 迷走神経刺激はミトコンドリア膜の透過移行孔の開口を抑制して虚血再灌流傷害から心筋を保護する. 第7回 Neurocardiology Workshop. 東京 (2006.07.22)
7. 鄭燦, 李 梅花, 川田 徹, 杉町勝, 佐藤隆幸. 塩酸ドネペジル(アリセプト) は心筋梗塞ラットの心室リモデリングを抑制し生存率を改善させる. 第7回 Neurocardiology Workshop. 東京 (2006.07.22)
8. 山崎文靖, 牛田享宏, 横山武志, 山下幸一, 安藤元紀, 佐藤隆幸. 侵襲的, 非侵襲的人工圧受容器反射装置. 第7回 Neurocardiology Workshop. 東京 (2006.07.22)
9. 佐藤隆幸. 「起立性低血圧の病態を考える」-ヒト圧反射の平衡線図解析によるアプローチ. 第7回 Neurocardiology Workshop. 東京 (2006.07.22)
10. 安藤元紀, 山崎文靖, 佐藤隆幸. 不規則チルト法と平衡線図解析法を用いた圧受容器反射機能の評価. 第59回日本自律神経学会総会. 東京 (2006.11.1-3)
11. 山崎文靖, 牛田享宏, 横山武志, 山下幸一, 安藤元紀, 佐藤隆幸. 脊髄刺激による血圧制御. 第59回日本自律神経学会総会. 東京 (2006.11.01-03)
12. 佐藤隆幸. 人材は人財. 日本人工臓器学会 2006;35:S-60. 第44回日本人工臓器学会大会. 横浜 (2006.10.31-11.2)
13. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Arikawa M, Yamasaki F, Sato T. Engineered heart tissue - a novel tool

- for studying the acute ischemia induced changes in-vitro. *Circulation* 2006;114 Suppl II:12. 79<sup>th</sup> Annual Scientific Sessions of American Heart Association, Chicago, USA (2006.11.12-15)
14. Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, Yamasaki F, Sato T. Intermittent stretch-induced formation of gap junction between fibrocytes and cardiomyocytes improves dyssynchronous contraction in circular engineered heart tissue. *Circulation* 2006;114 Suppl II:80. 79<sup>th</sup> Annual Scientific Sessions of American Heart Association, Chicago, USA (2006.11.12-15)
  15. Arikawa M, Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Yamasaki F, Davidson MM, Sato T. Electrophysiological characterization of artificially-arranged human myocardial cells. *Circulation* 2006;114 Suppl II:291. 79<sup>th</sup> Annual Scientific Sessions of American Heart Association, Chicago, USA (2006.11.12-15)
  16. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Arikawa M, Handa T, Yamasaki F, Sasaguri S, Sato T. Vagal nerve stimulation attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting the mitochondrial permeability transition pore. *Circulation* 2006;114 Suppl II:1196. 79<sup>th</sup> Annual Scientific Sessions of American Heart Association, Chicago, USA (2006.11.12-15)
  17. Katare RG, Kakinuma Y, Ando M, Arikawa M, Handa T, Yamasaki F, Sato T. Vagal nerve stimulation salvage the myocardium against reperfusion injury through inhibition of mitochondrial permeability transition. 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸 (2007.03.15-17)
  18. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Arikawa M, Handa T, Yamasaki F, Sato T. Vagal nerve stimulation protects heart against ischemic insult through differential regulation of myocardial TNF receptor subtypes. 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸 (2007.03.15-17)
  19. Arikawa M, Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Handa T, Yamasaki F, Davidson MM, Sato T. Electrophysiological approaches to the mechanism of arrhythmogenesis in artificially-arranged cardiomyocytes. 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸 (2007.03.15-17)
  20. Kakinuma Y, Katare RG, Arikawa M, Handa T, Ando M, Li M, Zheng C, Yamasaki F, Sato T. Donepezil promotes angiogenesis in an ischemic limb model of nicotinic  $\alpha 7$  receptor KO mice. 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸 (2007.03.15-17)
  21. Kakinuma Y, Katare RG, Arikawa M, Handa T, Akiyama T, Ando M, Yamasaki F, Sato T. Cardiomyocytes produce acetylcholine in response to muscarinic receptor agonists: a possible mechanism for cardioprotective effects of vagal stimulation on cardiomyocytes. 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸 (2007.03.15-17)