

22. Kuwabara M , Kakinuma Y, Ando M, Katare RG, Yamasaki F, Doi M, Sato T. Nitric oxide has beneficial effects on cardiomyocytes by activation of the vascular endothelial growth factor. 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸 (2007.03.15-17)
23. Handa T, Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Arikawa M, Sasaguri S, Sato T. Cholinesterase inhibitor donepezil improves the ventricular function of mouse with non-ischemic chronic heart failure. 第 71 回日本循環器学会総会・学術集会. 神戸 (2007.03.15-17)

G-4.その他

1. 佐藤隆幸. 電気刺激で血圧を制御し難病の克服を図る. みずほ総研, Fole 2006;5(44):11-12.

H.知的所有権の取得状況

1. 発明者:杉町 勝, 佐藤隆幸, 李 梅花, 鄭 燦, 砂川賢二. 発明の名称:心不全治療薬. 国際出願 PCT/JP2006/319249, 出願日:2006年9月28日

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
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

分担研究者 砂川 賢二（九州大学大学院医学研究科 教授）

研究要旨：

これまでの基礎研究により、交感神経活動を抑制し迷走神経活動を賦活化するバイオニック治療論理によりラット慢性心不全の生存率を改善できることが示された。さらにウサギの足三里への電気鍼刺激により圧反射系の中樞弓が変化し、同じ血圧入力に対する交感神経活動が抑制され、血圧が低下した。末梢弓への変化は少なかった。また電気鍼刺激は動脈圧反射の動特性にはあまり影響を与えず、刺激中に血圧安定系が鈍化したり不安定化したりすることはないと考えられた。これらの結果をもとに、バイオニック閉ループ制御電気鍼刺激装置の開発を試みた。

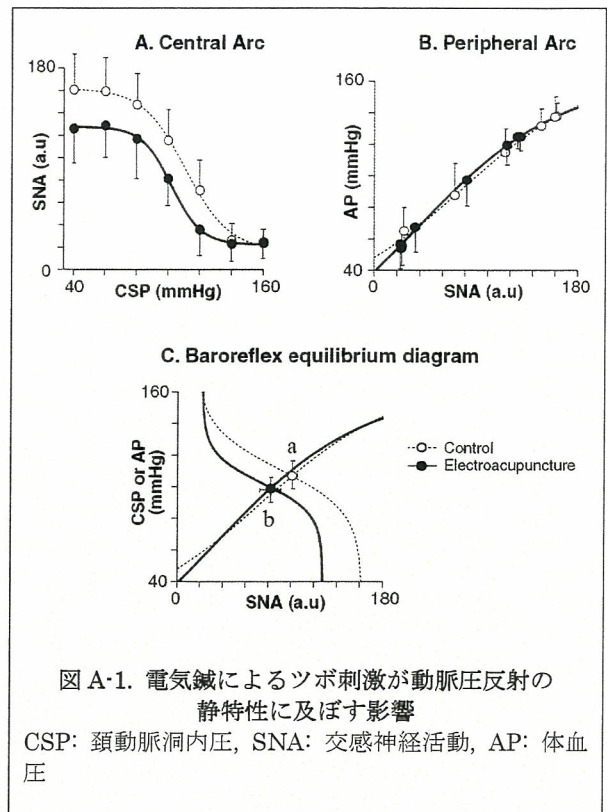
A. 研究目的

重症心不全は高度な現代医療をもってしてもなお予後不良の疾患であり、さらに画期的な治療法の開発が望まれている。これまでの本研究において私たちは交感神経活動を抑制し迷走神経活動を賦活化するバイオニック治療論理により慢性心不全ラットの生存率を劇的に向上させることに成功した。

交感神経活動の抑制と迷走神経活動の賦活化を行うために、これまでは迷走神経や圧反射求心神経を標的としていたが、体表面近く刺激できる電気鍼刺激により同様の効果が得られるかどうかを検討した。

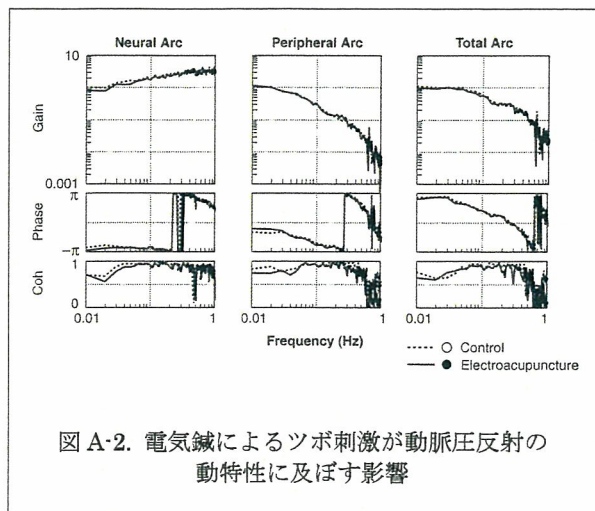
昨年度の検討によれば、に応用できれば、ウサギの足三里への電気鍼刺激により圧反射系の中樞弓が変化し、同じ血圧入力に対する交感神経活動が抑制され、血圧が低下した。末梢弓への変化は少なかった（図A-1）。また電気鍼刺激は動脈圧反射の動特性にはあまり影響を与えず、刺激中に血圧安定系が鈍化したり不安定化したりすることはないと考えら

れた（図A-2）。



図A-1. 電気鍼によるツボ刺激が動脈圧反射の静特性に及ぼす影響

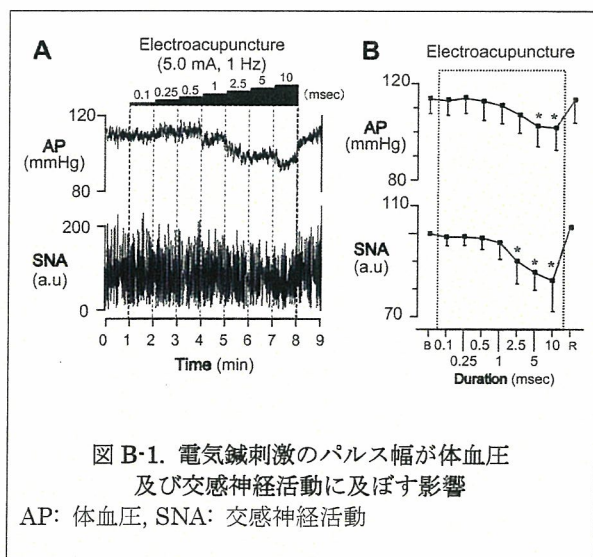
CSP: 頸動脈洞内圧, SNA: 交感神経活動, AP: 体血圧



B. 研究方法

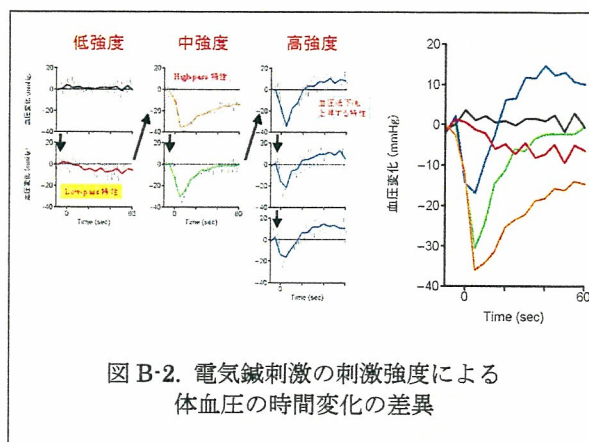
B-1. バイオニック閉ループ制御電気鍼刺激装置の開発

昨年度の検討の範囲内では、電気鍼刺激の強度を強くするにしたがって交感神経活動の低下や血圧低下作用が増強し（図 B-1）、閉ループフィードバックによる交感神経活動や血圧の制御は容易に行うことができると考えられた。



しかしながら、パルス幅のみならずパルス電圧や刺激頻度を含めて刺激強度を変化させたところ、血圧低下のみならず血圧上昇も起こりうるということが明らかになった。図 B-2 は刺

激強度の増加に伴う血圧応答の時間変化のちがいを図示したものである。



刺激が低強度では降圧降下が次第に強まる低域通過特性のみを示すが、刺激が強まるにつれて（中強度）いったん強まった降圧降下が次第に弱まる高域通過特性を示すように変化する。さらに刺激強度を上げると（高強度）時間が経ったところでは昇圧を示す降下が加わる。パルス幅のみの変化では低強度の変化のみが観察されたものと考えられる。

このように複雑な血圧応答（基本的に神経活動応答も同じ）を示すために、閉ループフィードバックは古典的な PI 制御や PID 制御によっては実現できなかった。そこで本年度の研究ではもっと頑健な制御方法を検討した。

C. 研究結果

C-1. バイオニック閉ループ制御電気鍼刺激装置の開発

図 C-1 は複雑な血圧応答のもとでも血圧制御が可能な頑健な制御方法の一例である。ここでは探索的制御を検討した。探索的制御では、ある制御クールではパルス幅、パルス電圧、刺激頻度のひとつを選択しこれを現時点の設定を中心に増減させて、最も望ましい血圧応答が得られる刺激方法を選択する。パルス幅、パルス電圧、刺激頻度の選択を順次変えながら、これを繰り返すことにより目標血

圧を達成し持続することを目指した。

定できない。

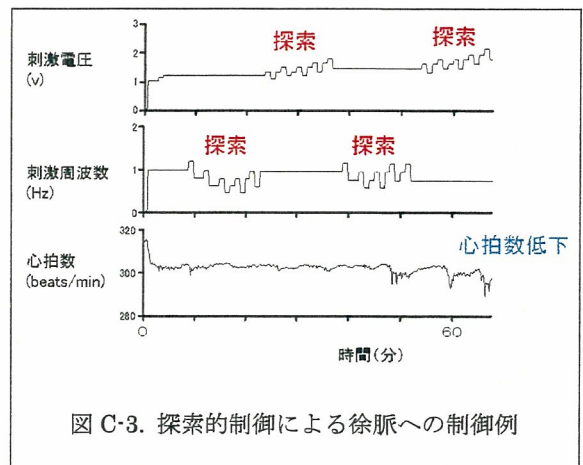
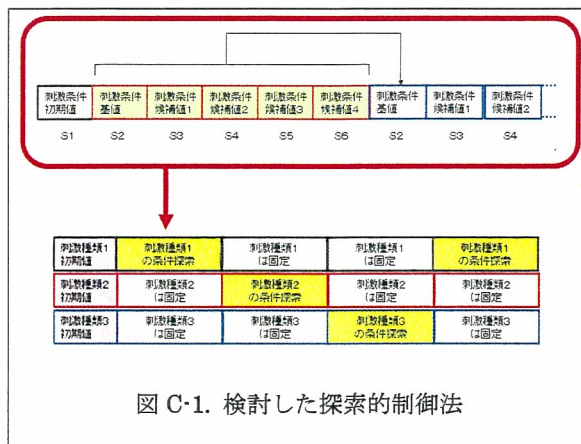


図 C-2 は探索的制御によって血圧を低下させた制御例である。初期の刺激電圧の増加により血圧を低下させることができたものの、血圧低下が鈍化したために、刺激周波数を探索的に変化させるのと同時に刺激電圧を至適な値にまで低下させることにより安定な血圧低下を果たすことができた。

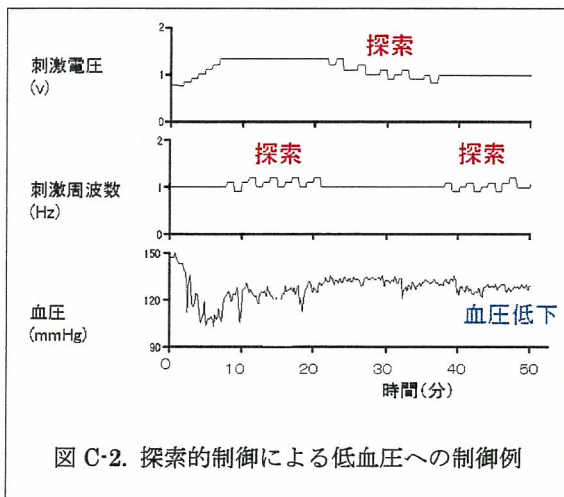


図 C-3 は、心拍数を低下させるために同様の探索的制御を用いた制御例である。初期の刺激電圧の増加に加えて、刺激周波数と刺激電圧を協調させて探索的に変化させることにより徐脈をより強めることができた。本例では徐脈は主として交感神経活動の低下に伴うものと考えられるが、迷走神経活動増加も否

D. 考察

これまでの私たちの研究で、バイオンック治療デバイスを用いた直接電気刺激による迷走神経の賦活化により心筋梗塞により作成した慢性心不全ラットの生命予後を改善できることを明らかにした。同様の効果は交感神経の抑制でも期待されるが、昨年度の本研究により電気鍼刺激を用いた体表刺激によって交感神経活動の抑制と血圧の低下をもたらすことができることが明らかになった。

電気鍼を用いて一定の治療効果を確認しながら目標の交感神経活動や血圧に向けて鍼刺激の刺激条件を制御することが必要である。このような閉ループフィードバック制御のためには、電気鍼の効果がその強度に対して線形の関係にあれば最も制御は用意である。

昨年度の検討範囲内では、刺激パルス幅の増加に伴い交感神経は単調に抑制され血圧も単調に減少した。しかしながらさらに検討を重ねた結果、中強度や高強度の電気刺激を行った場合には降圧効果が時間とともに減弱することや、強い刺激では逆に昇圧をもたらすこともあることが明らかになった。同様の二相性変化は脊髄刺激に対する血圧応答でも見られた (Yanagiya et al. *J Appl Physiol* 2004)。これは異なる閾値をもつ異なる応答の複数の神経を刺激している結果と解釈できる。

本例では少なくとも3種類の神経を刺激するために、低強度、中強度、高強度では異なる血圧応答をするものと考えられた。

そこで本研究では応答の線形性を仮定せずに制御を行うために、頑健な制御方法として探索的制御を行った。探索の段階で目標と解離する応答を一時的にもたしたり、最終的な制御に時間を要したりするものの、十分な降圧や徐脈を十分な時間にわたって維持することができた。刺激条件は個人のちがいや刺激部位のちがいによっても変わるため、刺激ごとに探索は必要と考えられるが、繰り返すことにより探索の効率は増加するものと考えられる。さらに効率的な探索のために3種類の神経からなる体表刺激モデルを用いた検討が必要である。

E. 結論

昨年度のウサギの足三里への電気鍼刺激の実験結果に基づき、バイオニック閉ループ制御電気鍼刺激装置の開発を試みた。

すでに明らかになった結果では、電気鍼刺激により動脈圧反射系の中樞弓が交感神経抑制方向にリセットされた。末梢弓への変化は少なく、交感神経抑制の結果として血圧が低下した。電気鍼刺激は動脈圧反射の動特性にはあまり影響を与えず、刺激中に血圧安定化の過渡応答の変化も少ないことが期待された。

しかし本年度さらに検討を加えた結果、中強度や高強度の電気刺激では低強度と異なる応答を示すため、応答の線形性を仮定しない頑健な探索的制御法による制御を試みた。時間はかかるものの十分な降圧や徐脈効果を維持でき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. Nakano K, Egashira K, Ohtani K, Zhao G, Funakoshi K, Ihara Y, Sunagawa K. Catheter-based adenovirus-mediated anti-monocyte chemoattractant gene therapy attenuates in-stent neointima formation in cynomolgus monkeys. *Atherosclerosis*. 2006 (in press).
2. Monden Y, Kubota T, Tsutsumi T, Inoue T, Kawano S, Kawamura N, Ide T, Egashira K, Tsutsui H, Sunagawa K. Soluble TNF receptors prevent apoptosis in infiltrating cells and promote ventricular rupture and remodeling after myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 73: 794-805, 2007.
3. 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.
4. Sagara Y, Hirooka Y, Nozoe M, Ito K, Kimura Y, Sunagawa K. Pressor response induced by central angiotensin II is mediated by activation of Rho/Rho-kinase pathway via AT1 receptors. *J Hypertens*. 25: 399-406, 2007.
5. Kimura Y, Hirooka Y, Sagara Y, Sunagawa K. Long-acting calcium channel blocker, amlodipine, increases endothelial nitric oxide synthase in the brain and inhibits sympathetic nerve activity. *Clin Exp*

- Hypertens. 29: 13-21, 2007.
6. Ohtani K, Egashira K, Nakano K, Zhao G, Funakoshi K, Ihara Y, Kimura S, Tominaga R, Morishita R, Sunagawa K. Stent-based local delivery of nuclear factor-kappaB decoy attenuates in-stent restenosis in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation*. 114: 2773-2779, 2006.
 7. Matsushima S, Kinugawa S, Ide T, Matsusaka H, Inoue N, Ohta Y, Yokota T, Sunagawa K, Tsutsui H. Overexpression of glutathione peroxidase attenuates myocardial remodeling and preserves diastolic function in diabetic heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 291: H2237-H2245, 2006.
 8. Imayama I, Ichiki T, Inanaga K, Ohtsubo H, Fukuyama K, Ono H, Hashiguchi Y, Sunagawa K. Telmisartan downregulates angiotensin II type 1 receptor through activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Cardiovasc Res*. 72: 184-190, 2006.
 9. Ohtani K, Egashira K, Ihara Y, Nakano K, Funakoshi K, Zhao G, Sata M, Sunagawa K. Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates in-stent restenosis by inhibiting inflammation and progenitor cells. *Hypertension*. 48: 664-670, 2006.
 10. Ito K, Hirooka Y, Kimura Y, Sagara Y, Sunagawa K. Ovariectomy augments hypertension through rho-kinase activation in the brain stem in female spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 48: 651-657, 2006.
 11. 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.
 12. Hizume T, Morikawa K, Takaki A, Abe K, Sunagawa K, Amano M, Kaibuchi K, Kubo C, Shimokawa H. Sustained elevation of serum cortisol level causes sensitization of coronary vasoconstricting responses in pigs in vivo: a possible link between stress and coronary vasospasm. *Circ Res*. 99: 767-775, 2006.
 13. Kawano S, Kubota T, Monden Y, Tsutsumi T, Inoue T, Kawamura N, Tsutsui H, Sunagawa K. Blockade of NF-kappaB improves cardiac function and survival after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 291: H1337-H1344, 2006.
 14. Fukuyama K, Ichiki T, Imayama I, Ohtsubo H, Ono H, Hashiguchi Y, Takeshita A, Sunagawa K. Thyroid hormone inhibits vascular remodeling through suppression of cAMP response element binding protein activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 26: 2049-2055, 2006.
 15. Matsusaka H, Kinugawa S, Ide T, Matsushima S, Shiomi T, Kubota T, Sunagawa K, Tsutsui H. Angiotensin II type 1 receptor blocker attenuates exacerbated left ventricular remodeling and failure in diabetes-associated myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol*. 48:

- 95-102, 2006.
16. Nakano K, Egashira K, Tada H, Kohjimoto Y, Hirouchi Y, Kitajima S, Endo Y, Li XH, Sunagawa K. A third-generation, long-acting, dihydropyridine calcium antagonist, azenidipine, attenuates stent-associated neointimal formation in non-human primates. *J Hypertens*. 24: 1881-1889, 2006.
 17. Yamada M, Tatsumi R, Kikuri T, Okamoto S, Nonoshita S, Mizunoya W, Ikeuchi Y, Shimokawa H, Sunagawa K, Allen RE. Matrix metalloproteinases are involved in mechanical stretch-induced activation of skeletal muscle satellite cells. *Muscle Nerve*. 34: 313-319, 2006.
 18. 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.
 19. Takaki H, Sakuragi S, Nagaya N, Suzuki S, Goto Y, Sato T, Sunagawa K. Postexercise VO₂ "Hump" phenomenon as an indicator for inducible myocardial ischemia in patients with acute anterior myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 111: 67-74, 2006.
 20. Matsusaka H, Ide T, Matsushima S, Ikeuchi M, Kubota T, Sunagawa K, Kinugawa S, Tsutsui H. Targeted deletion of p53 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice. *Cardiovasc Res*. 70: 457-465, 2006.
 21. 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.
 22. Matsushima S, Ide T, Yamato M, Matsusaka H, Hattori F, Ikeuchi M, Kubota T, Sunagawa K, Hasegawa Y, Kurihara T, Oikawa S, Kinugawa S, Tsutsui H. Overexpression of mitochondrial peroxiredoxin-3 prevents left ventricular remodeling and failure after myocardial infarction in mice. *Circulation*. 113: 1779-1786, 2006.
 23. Matsusaka H, Ide T, Matsushima S, Ikeuchi M, Kubota T, Sunagawa K, Kinugawa S, Tsutsui H. Targeted deletion of matrix metalloproteinase 2 ameliorates myocardial remodeling in mice with chronic pressure overload. *Hypertension*. 47: 711-717, 2006.
 24. 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. 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
9. 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センサー心拍検知 第 45 回日本生体医工学会大会 44: 292, 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. 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
13. 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：臨床実用化へ向けて 第 27 回日本循環制御医学会総会 27: 63, 2006
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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)
19. 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
20. 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. 71st Japanese Circulation Society 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器調節機能デバイスの開発研究
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

分担研究者 河野隆二（横浜国立大学教授）

研究要旨：

本報告では、ナノテクノロジーを用いた医療の新しい分野であるナノメディスンにおけるバイオニックナノインプラントシステム、バイオニックナノペーシングシステムのための無線情報通信技術の研究成果をまとめた。理論解析及び動物を用いた電波伝搬測定実験によって、生体の伝播路としての特性の解析、モデル構築を行った。また、生体への熱影響を考慮した通信方式の検討を行った。さらに、生体内に埋め込まれたセンサの位置を推定する方法について検討を行ったので、合わせて報告する。

A. 研究目的

A-1. 背景

本研究では、ナノテクノロジーを用いた医療の新しい分野であるナノメディスンにおけるバイオニックナノインプラントシステム、バイオニックナノペーシングシステムのための無線情報通信技術の基盤技術を開発することを目的とする。本研究は主に体内通信及び、病院内における無線通信に対して本研究室で進めてきている研究成果をまとめたものである。バイオニックナノメディスンにおける無線通信における通信環境は2つ考えられる。その内の1つである体内通信として仮定しているのは、心臓ペースメーカー等のように体内に装置を複数個置いて、それら装置間の通信を示す。これによって従来に比べて患者の健康を保つこと、または監視することが可能となる。また、装置が無線となってそれぞれを線で結ぶ必要が無い。もう1つは体外通信である。これは体内の装置と体外の装置の通信

である。これは病院内において患者の様子を常にチェックする上で必要なことと思われる。すなわち、体外装置が複数の患者の体内装置に対して無線アクセスする事でそれぞれの患者を同時に監視することが出来る。これは特に有線における場合と異なり、適応範囲、適応患者数が大幅に増えることが予測される。また、医療用無線通信であることを考慮すると一般の無線に比べてさらに信頼性の高い通信が要求される。

以上の課題に対して従来の無線通信の技術を応用することが比較的簡易なアプローチとして考えられる。本報告書ではこのアプローチを選択する。また、無線通信の設計を行うためには伝播路のモデル化が必要不可欠であるが、体内での無線通信を考えた場合、従来の無線通信で用いられている空間の伝播路をそのまま適用することは難しい。よって、体内伝播路の構築についての検討も行う。また通信メディアに電磁波を用いる場合において、電磁波が人体に与える影響についての研究の

検討も行う。

さらに、体内に埋め込まれたセンサからの情報が、体内のどの場所から送られたものなのか精度よく知ることが、正確かつ迅速な治療につながる。そこで、体内デバイスの位置推定方式についての検討も行う。その際、従来の空間中での位置推定と異なり、生体の伝播路としての特性を考慮する必要がある。

B. 研究方法

上記に示した課題に対して、現在、特に注目されている通信技術である Ultra Wide Band (UWB)無線を用いて検討を行う。体内UWB 通信を行うために、伝播路モデルの検討を理論と実験の両側面から行う。

また、通信を行う際の人体への影響として、熱効果を考慮した通信方式の評価を行う。さらに、元来高い測距精度を持つ UWB を用いた位置推定方式を生体に適用させるために、生体での電波伝搬を考慮した方式の検討を行っていく。

よって本報告は、UWB 無線通信に基づき、体内伝搬路モデルの構築、及び生体への熱影響を考慮した通信方式の検討、体内埋め込みデバイスの位置推定方式の検討により構成する。その中でも個別に問題となりうる事項をとりあげその解決策を示していく。

UWB 通信は最近の無線通信分野において最も注目を浴びている技術である。メリットとしては超高速伝送が可能であること、非常に性能の高い測距が可能であること、パルスを用いて通信を行うためハードウェア的に簡素に実現できること、さらにキャリアを用いずにパルスを用いるため低消費電力で通信が可能となる通信方式である点が挙げられる。

体内伝搬路モデルの構築に関して、従来の空間伝搬路を用いた通信と異なる体内伝播路での体内通信では、皮膚や脂肪などの反射や

透過、各組織での吸収による減衰が起こる。これらの要素についての考察を理論的解析及び実験の両方向からのアプローチを行う。

生体への熱影響を考慮した通信方式は、電磁波が人体に与える影響として、熱効果に着目し、送信した信号による発熱を議論するために、安全基準を定め、それに基づいた評価モデルを設定する。このモデルに従い、通信方式の比較を行う。

体内埋め込みデバイスの位置推定は、事前取得した体内画像に基づいて、体内伝搬を推測しておき、その後実際に埋め込みデバイスから伝播した波形を用いて、事前の伝搬情報とマッチングを取ることで、インプラントの位置を人体の複雑な構造を利用して推定する。

C. 研究結果

C-1 体内伝播特性解析

昨年度の精製水を用いた実験を拡張し、ラットおよびブタを用いた生体内電波伝搬測定実験を行った。さらにその測定結果に基づき、周波数領域における生体内での電波伝搬モデルの構築を行う。構築したモデルは乱数を用いたシミュレーションにより擬似の体内伝播路を生成することができる。

C-1-1 実験諸元

実験システムを図 1 に示す。

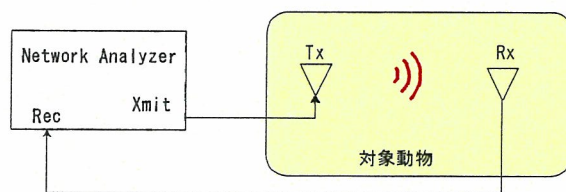


図 1 実験システム構成

麻酔を施したブタを開胸し、アンテナ挿入後開胸部を閉じ、ベクトルネットワークアナラ

イザを用いて周波数応答 (S11、S21、S12、S22) の測定を行った。

アンテナは長さ 1cm のモノポールアンテナ (アンテナ社試作品) を使用した。

伝播モデルの構築のための測定にはブタを用いて実験を行った。これはヒトの胴体の大きさと近い動物の方がより近い結果が得られるためである。特に胴体のサイズが小さい場合、皮膚による反射成分の影響が無視できなくなる。2cm から 12cm のアンテナ間距離で、合計 48 組の送受信点の組み合わせでの測定を行った。アンテナの挿入位置は図 2 の通りである。

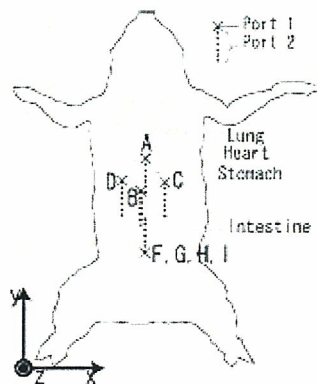


図 2 アンテナ挿入位置

また、心臓及び肺の動きが電波伝搬に与える影響を調べるため、ラットとブタそれぞれを用いて受信電力の時間変動の比較を行った。

なお、ラットを用いた実験は国立循環器病センター、ブタを用いた実験は国立成育医療センターにて行った。

C-1-2 測定結果

実験により得られた周波数特性の例として、アンテナ間距離が 6cm の場合のグラフを図 3 に示す。

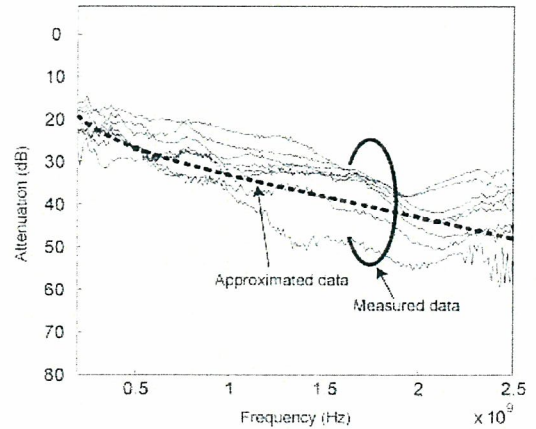


図 3 生体内電波伝搬周波数特性 (6cm)

結果から、高周波帯での減衰が大きいこと、周波数領域での特性にばらつきがあることがわかる。高周波数帯での減衰は生体組織の電気特性、周波数領域でのばらつきは、電気特性の異なる生体組織に起因するものである。

心臓と肺が共に動いている場合、及び肺を停止させた場合の受信電力の最大値と最小値の差を表 1 に示す。但し受信電力は 1.5~2.5GHz における電力スペクトル密度の平均値とした。

表 1. 動いている組織と電力変動

動いている組織	電力変動 (ブタ)	電力変動 (ラット)
心臓+肺	8.4dB	6.0dB
心臓	3.3dB	0.9dB

表 1 より、肺の動きの影響が心臓の動きの影響よりも大きいことがわかる。これは、肺の内部にある空気の電気的特性が生体の特性と大きく異なることに起因するためであると考えられる。また、いずれのケースにおいてもブタの場合の変動がラットの場合よりも大きいことがわかる。これは肺・心臓の大きさの違いに起因すると考えられる。

C-1-3 電波伝搬モデル

体内電波伝搬モデル生成の手順を下記に示す。

まず生体を損失誘電体とみなし、損失媒質中での減衰式で近似することにより平均的な特性を求める。生体内での距離 d 及び周波数 f に対する周波数応答を(1)式で表現する。

$$H(f, d) = \sqrt{\frac{1}{2} PL_0 \left(\frac{d}{d_0}\right)^{-n} \left(\frac{f}{f_c}\right)^{-2\kappa-1}} e^{-\alpha(f) + j\beta(f)d} A_r(f) \quad (1)$$

α 、 β は減衰、位相定数であり、生体各組織の複素誘電率に起因する周波数特性を持つ値である。複素誘電率は Gabriel らにより近似されたものを用い、人体における高含水組織の割り割合が 2/3 であることから一般的に用いられる値である、筋肉の 2/3 の値を用いた。PL0 は規格化のための係数である。A は平均 0、標準偏差 σ_0 の正規乱数であり、周波数に対してフラットな電力変動を表す。実験結果より得られた各パラメータの値を表 2 に示す。但しリファレンス周波数 f_c 及び距離 d_0 はそれぞれ 100MHz、20mm である。

表 2. 伝播路パラメータ

n	1.2
κ	-0.2
PL0 [dB]	2.3
σ_0 [dB]	3.1

$v(f)$ は組織構造などの不確定要素に起因する平均特性からのばらつきであり、デジタルフィルタ理論における極/零点の統計的特性に基づき生成する。生成手順としては、測定結果をシステム同定することにより極/零点のパラメータを抽出し、その統計性質に従った乱数を生成することにより伝播路の生成を行う。モデルから生成した周波数応答を図 4 (実線) に示す。

周波数・時間領域での統計的性質を算出することによりモデルの特性評価を行う。測定結果の特性に近いモデル程、統計的性質が再

現できているモデルとなる。従来モデルとして、時間領域の伝播モデルとの比較を行う。

$v(f)$ の周波数相関関数を図 5、その累積密度関数を図 6 に示す。図 5 においては提案モデル、従来モデル共に測定値に近い特性が得られている。図 6 においては、従来モデルと比較して、測定値とよく一致していることがわかる。これは従来のモデルでは考慮されていない周波数領域でのばらつきを含めたモデル化を行っているためである。また、時間領域での振幅遅延プロファイル及び振幅の累積分布関数を、図 7、図 8 に示す。時間領域においても、従来モデルと同程度の統計的性質が再現できていることがわかる。

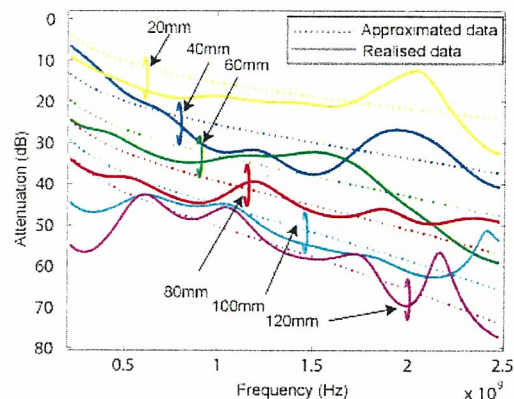


図 4 生成した伝播路の周波数応答

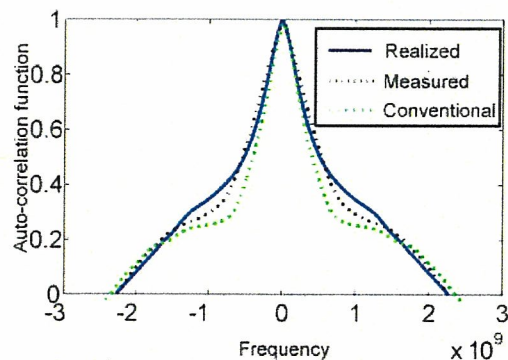


図 5 伝播路の周波数相関関数

性と長寿命化のための切り替え時間の最適化

生体内に簡易な複数センサ（以降、RFD: Reduced Function Device）とそれらの情報を体外に送信するリーダー（以降、FFD: Full Function Device）をインプラントしたモデルを考える。ここで RFD は生体情報を取得し、FFD にその情報を伝送するという比較的単純な機能しか備えていないものとする。また、RFD は、同じく体内にインプラントした FFD に送信するだけの電力でとどまるため、長寿命、小型化が期待できる。FFD が RFD の情報を集約し、比較的大きな電力で体外の受信機に向かって送信するため、ここで生体への熱影響が懸念される。体外への情報を連続的に伝送するためには FFD の通信時間と無通信時間の切り替えを細かくすることによって熱影響を抑えることはできるが、切り替え回数が増加し、その結果として寿命が著しく劣化してしまう。そこで、このトレードオフを表現する目的関数を作成し、評価することで最適値を求める。

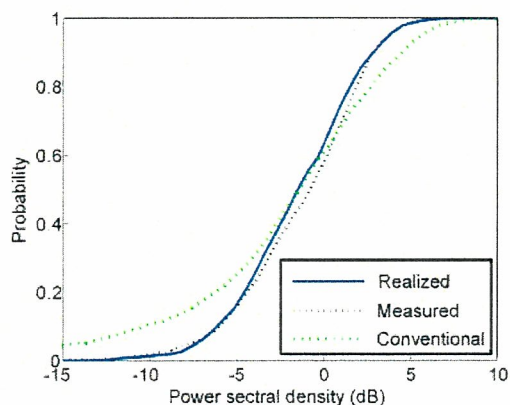


図 6 周波数相関関数の累積密度関数

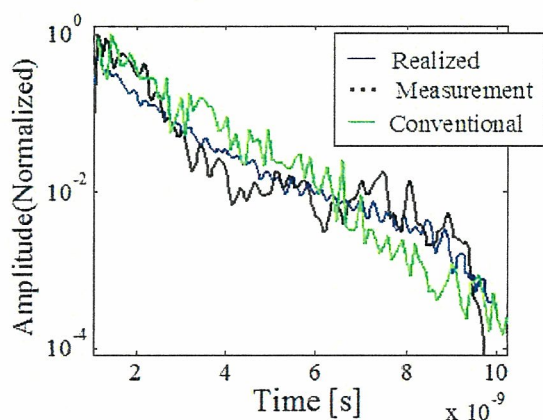


図 7 伝播路の遅延プロファイル

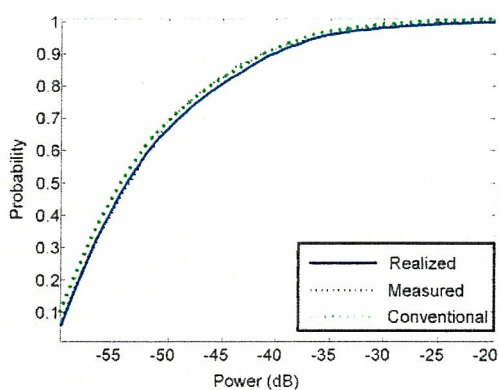


図 8 遅延プロファイルの累積密度関数

C-2-1 安全基準

一般に議論される安全基準は、生体に吸収される電力を比吸収率（SAR: Specific Absorption Rate）として評価している。SAR は(2)式で表される。

$$SAR = \frac{\sigma}{\rho} |E|^2 \quad (2)$$

これは携帯電話や無線基地局など、電磁波曝露を想定した安全基準となっている。現在の規制値は表 3 に示す電波防護指針に基づくものである。

C-2 生体内センサネットワークにおける安全

表 3. 電波防護指針

	管理環境	一般環境
全身平均 SAR	0.4	0.08
局所 SAR	10、 20 (四肢)	2、 4 (四肢)

安全基準は、生物学的実験から、生体が 1℃以上の温度上昇により健康被害がでるとい報告 (参考文献: ICNRP) に基づいている。ここから 1℃以上の温度上昇に相当する SAR が算出され、管理環境では安全率を 10 倍、一般環境では 50 倍の安全率をかけることで表 1 に示す電波防護指針が制定されている。

しかし、今回想定する体内通信では、送信源を体内に置くため、電磁波曝露の SAR 値をそのまま適用できないことが考えられる。理由として、送信された電磁波のほとんどを体内で吸収してしまうこと、体内では外気との熱交換作用が緩慢であることが挙げられる。そこで、本検討では、生体に異常をきたす 1℃の温度上昇に対して、安全率 50 倍を想定し、0.02℃の温度上昇を安全基準とする。

C-2-2 切り替え時間の最適化

FDTD 法 (Finite Difference Time Domain method) を用いて電磁界解析を行い、体内において吸収される電力を算出した。その電力分布を熱輸送方程式の加温項に代入することで、最も加温される送信点における温度の推移を算出した。本検討では簡易なモデルとして、FFD が 2 つ体内に存在した場合を想定した。

ある切り替え間隔を与えることで交互に FFD が通信するため、送信点における加温特性は図 8 のようになる。この図から分かるように、最高温度はある温度で飽和する。この飽和温度の切り替え時間による特性を図 10 に示す。切り替え時間を長くすることは寿命の点から望ましいが、これは飽和温度の上昇

につながる。よってここで切り替え時間とネットワーク寿命のトレードオフが生じると言える。そこで、(3)式のような目的関数を定義することで、このトレードオフを表現することを提案する。

$$P(\tau) = (f(\tau) - T_s)^2 \frac{1}{\tau} \quad (3)$$

ここで $f(\tau)$ は切り替え時間 τ における飽和温度、 T_s は先に定義した規制値を表す。この目的関数による評価値は図 10 で表され、最小値となる τ_0 が最適値となる。

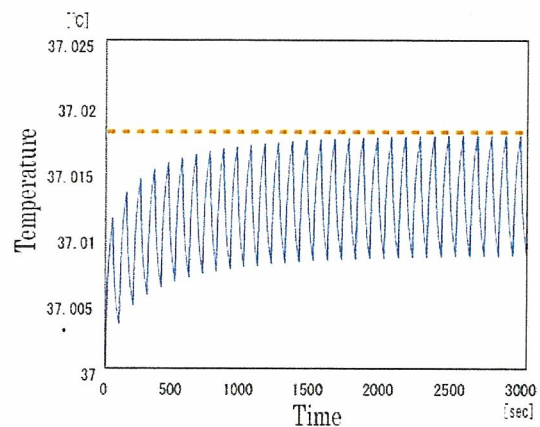


図 8 上昇温度の変化

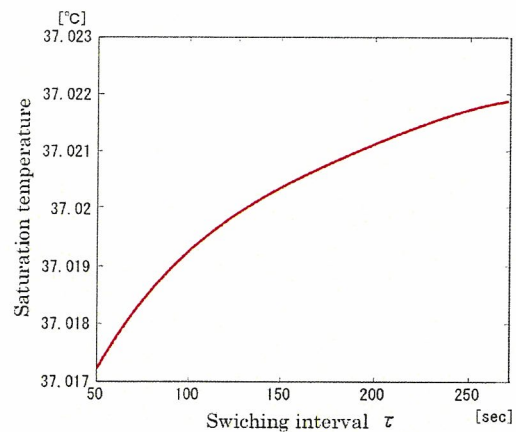


図 9 飽和温度の切り替え時間特性

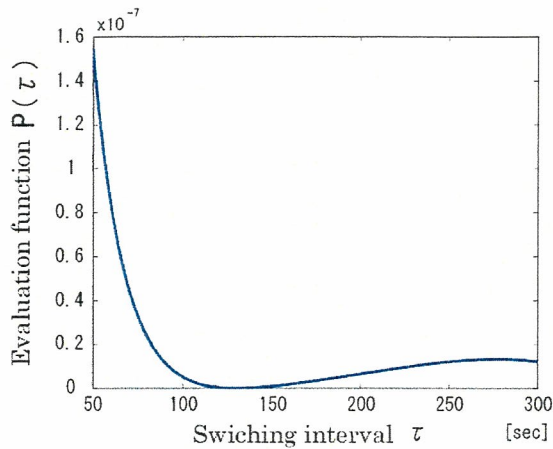


図 10 目的関数の評価値

C-2-3 特性評価

前節で求めた最適値を用いて特性評価を行った。図 11 に送信点における温度推移を示す。この図から、規制値の温度の範囲内で切り替えが行われていることがわかる。また、図 12 に切り替え回数のリーダー時間による特性を示す。これは最適値 τ_0 を用いることによって、切り替え回数も抑えることができることを示している。

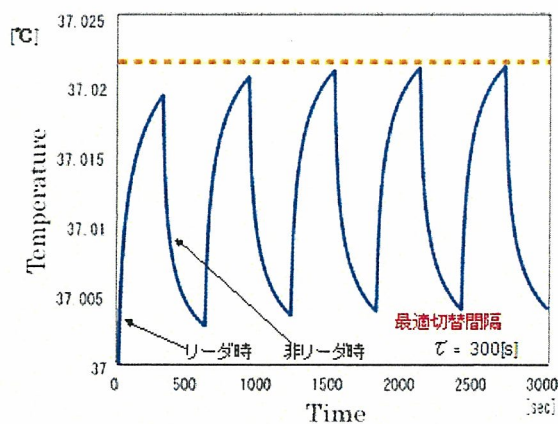


図 11 最適値を用いた場合の温度変化

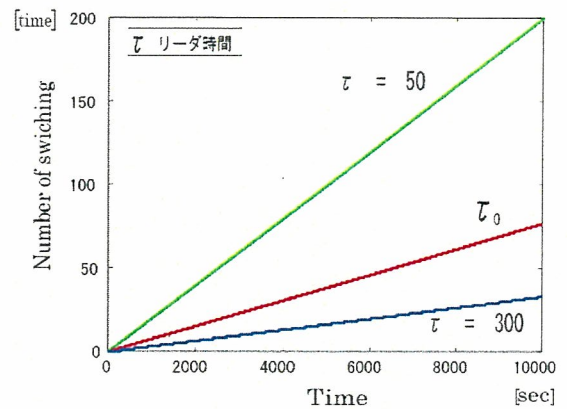


図 12 切り替え回数のリーダー時間による特性

C-3 医療用体内インプラント機器の位置推定

体内埋め込みデバイスが体内外で通信するとき、デバイスの位置推定を行うことが重要となる。位置情報を獲得することにより得られる利点として、ここでは以下二点を挙げる。

一点目は、伝搬路特性の推定である。体内には導電率や誘電率などの電気定数の異なる臓器が複雑に存在するため、デバイスの位置によって伝搬路の特性は大きく変化する。よって、伝搬特性の算出に送信位置情報は不可欠である。

二点目は、情報の正確な解析である。例として、カプセル型内視鏡を挙げる。カプセル型内視鏡とは、電源を搭載した錠剤サイズのカメラであり、それを錠剤のように飲み込み、消化器内部の撮影ができる機器である。このデバイスが撮影した映像を解析するとき、体内のどこの部分であるかを特定するため、このデバイスの位置や姿勢などの情報が重要となる。

C-3-1 相関方式

事前に体内情報を取得し、それにもとづいて受信波形を算出しテンプレート受信波形を得る。位置推定は、対外アンテナにて得られた受信波形と先のテンプレート受信波形と

の照合をすることにより行う。

本提案方式の特徴の一つは、体内データ (CT や MRI によるスライスデータ) を事前に保持していることである。そのデータから、仮想的な 3 次元人体モデルを計算機上で作成し、そこに平均的な体内電気定数を割りあてる。作成した人体モデルに格子点を配置し、格子点上にインプラント機器と同じ送信信号を放射する送信点を置き、FDTD 法により体外アンテナでの受信波形を算出しテンプレート波形として保存する。このときの格子点の配置例を図 13 に示す。図 13 は、人体胸部と、人体に対して水平にスライスした画像であり、その平面上に配置した格子点を表している。このとき、各格子点 T_{ij} 上のインプラント機器から信号が送信され体外に配置された k 番目のアンテナで受信した時の波形を、FDTD 法により算出しテンプレート波形とする。

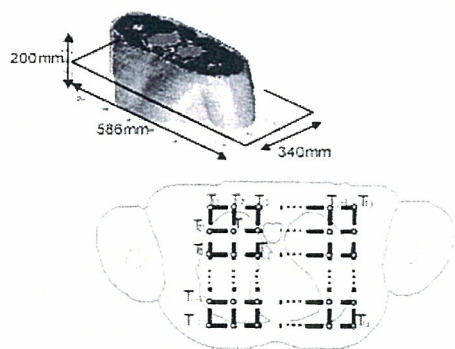


図 13 人体モデルでの格子点配置

次に、実際の体内インプラント機器からの受信信号を計測する。その後、受信信号と各テンプレート波形で相関をとる。このとき、 K は受信アンテナの本数、 l は格子点の x 方向の個数、 m は格子点の y 方向の個数、 N はサンプル点の個数である。このときの流れを図 14 のフローチャートにて示す。

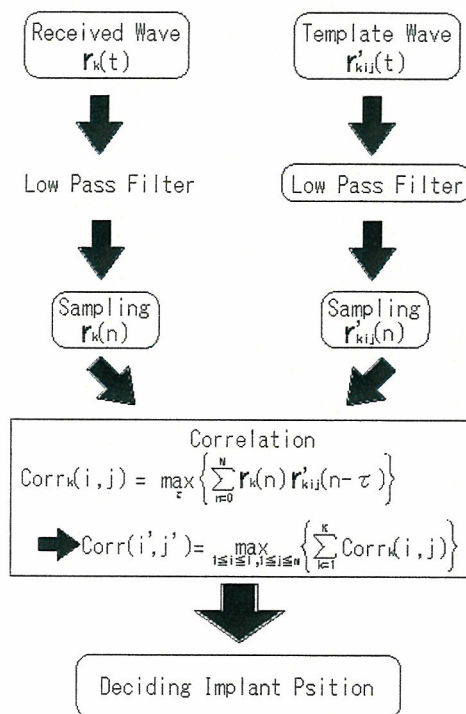


図 14 位置推定アルゴリズムフローチャート

同図の評価関数 $Corr$ において、最大値を与える $(i, j)=(i', j')$ の組を求め、それに対応する T_{ij} をインプラント機器の位置と決定する。

また、図 15 にこの位置推定法によって得られた結果例を示す。ただし、この図の結果は外部雑音は一切含まれず、体内組織構造およびその電気特性が既知であるという仮定を置いている。

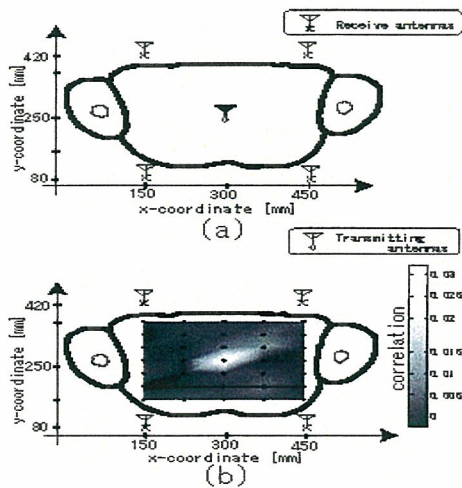


図 15 相関を用いた位置推定実結果

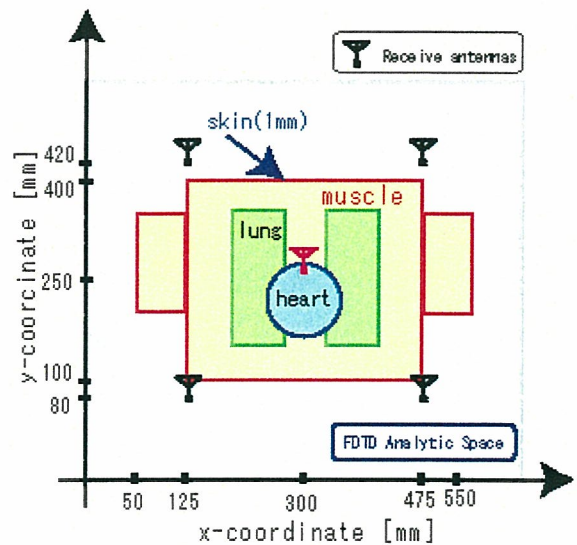


図 16 仮想人体モデル

C-3-2 相関方式の精度解析

本推定方式においては、受信波形のひずみ方が精度に大きく影響を及ぼす。つまり、送信地点が変化するにつれひずみかたが変化するほど分解能は向上する。

そこで、波形ひずみの要因を解析するために、図 16 のような簡易な人体スライスモデルを用いた。このモデルを用いて、三種類のモデル (①: 心臓と肺を除いた皮膚+筋肉のみの人体モデル、②: ①に肺を追加したモデル、③: ②に心臓を追加したモデル) に対して送受信点を固定し FDTD 法で解くことにより、受信波形を求めた。ここで、実際に求められた受信波形および、その周波数成分は図 17 のようになる。

体内の臓器が増えていくにつれ受信波形がよりゆがむことが確認できる。この原因として、電磁は各臓器を通過する際、その周波数に応じて異なる減衰が生じるためと考えられる。また、電磁波の体内臓器境界面での屈折によりマルチパスが生じ、波形が変化することにも起因する。

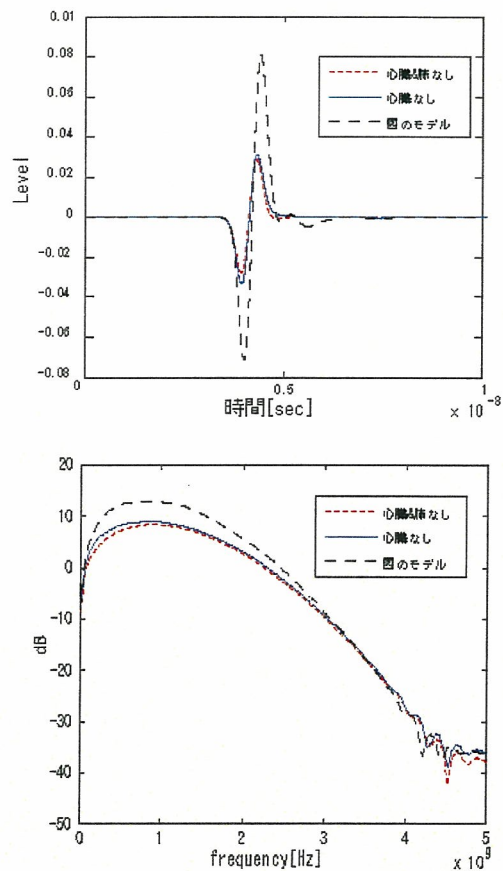


図 17 各モデルでの受信信号

D. 考察

D-C-1 体内伝播特性解析

我々が提案する体内伝播モデルは乱数を用いて体内の擬似伝播路を生成することができるため、計算機上でシミュレーションを行うことが可能である。生成された伝播路を用いることで、より実験に近い環境における、熱影響やビット誤り率を評価値とした通信方式の最適化や、位置推定精度の評価、最適化が可能となる。

D-C-2 生体への熱影響を考慮した通信方式

本手法を用いることによって、上昇温度の規制値内におけるリーダーの切り替えと、その切り替え回数の削減による長寿命化の2つを考慮に入れた最適化が行えたと言える。また、本検討ではリーダーが2つの場合でしか考慮していないが、個数を増やした場合でも同様の手法によって最適化できる。

本検討では固定値での切り替え時間を用いたが、周囲の温度状況や通信品質を把握し、適応的に切り替え時間を変更することにより更なる高性能化、高信頼性が見込める。適応制御アルゴリズムの検討及びそれらを実装するための回路設計が今後の課題となる。

D-C-3 体内埋め込みデバイスの位置推定

本検討では人体を簡易なモデルとして扱い、そこに比誘電率や導電率などの電気的パラメータを当てはめ受信信号を求めたが、実際の電気的パラメータには個人差があるため、位置推定精度が劣化することが考えられる。

今後は体内の電気的パラメータの個人差が引き起こす精度劣化やその劣化を保障するようなアルゴリズムの検討、実証を今後行っていく。

更に、より実際の環境に近づけるために、人体の動きを考慮した動的なモデルを構築することが今後の検討課題として挙げられる。

E. 結論

E-C-1 体内伝播特性解析

ブタを用いた実験を用いて生体内の電波伝搬の解析を行い、高周波帯での減衰が大きいことや、周波数特性のばらつきの解析を行った。また、測定結果に基づき、周波数領域における生体内での電波伝搬モデルの構築を行った。

E-C-2 生体への熱影響を考慮した通信方式

体内無線ネットワークにおいて、リーダーを等しい間隔で切替えるときの切替間隔を最適化することで、熱的に安全な範囲内で切替回数を減らす方式を提案した。

E-C-3 体内埋め込みデバイスの位置推定

我々が提案する相関方式の性能解析を行うため、簡略化した人体構造モデルを構築することにより、生体組織の差異による精度変化の解析を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

- (1) Tomoko MATSUMOTO, Ryuji KOHNO, "Performance of Super-Orthogonal Convolutional Coding for Ultra-Wideband Systems in Multipath and Multiuser Channels," *Wireless Personal Communications Journal*, Kluwer Academic Publishers (2006-9)
- (2) Hiroki HARADA, Ryuji KOHNO,

“Interference Reduction Using a Novel Pulse Set for UWB-CDMA Systems,” IEICE TRANS. FUNDAMENTALS, Vol. E89-A, No. 11, pp. 3050-3058 (2006-11)

- (3) 谷口 健太郎, 河野 隆二, “TDOA 型センサネットワークにおける階層型粒子フィルタを用いた位置推定法,” 電子情報通信学会論文誌 A, Vol. J89-A, No. 12, pp. 1068-1078 (2006-12)

G-2. 学会発表

G-2-1. 査読付き国際会議論文

- (1) Hiroki Harada, Marco Hernandez, Ryuji Kohno, “Multiuser Channel Estimation in Wavelet Packet-UWB Systems,” IEEE Vehicular Technology Conference 2006 Fall (VTC2006Fall), Montreal, Canada (2006-9)
- (2) Marie Endo, Ryuji Kohno, “An Algorithm to Avoid Interference between WLAN and WPAN Based on Cognitive Radio Technique,” 2006 Software Defined Radio Technical Conference and Product Exposition (SDR'06), Orlando, USA (2006-11)
- (3) Koji Enda, Ryuji Kohno, “A Novel Positioning Algorithm on Radio wave Monitoring in NLOS Environment,” 2006 Software Defined Radio Technical Conference and Product Exposition (SDR'06), Orlando, USA (2006-11)
- (4) Kotaro Watanabe, Koji Ishibashi, Ryuji Kohno, “An Analysis of Spectrum Management for Coexistence of Fixed and Cognitive

Radio Systems,” 2006 Software Defined Radio Technical Conference (SDR Forum 2006), Orlando, Florida (2006-11)

- (5) Satoshi Matsuda, Kazunari Tai, Naoki Kuse, Hiroki Harada, Ryuji Kohno, Atsunori Kamiya, Masaru Sugimachi, “Experimental Results on Radiowave Propagation for Implant Communications Using a Rat,” International Symposium on Medical Information and Communications Technology 2006 (ISMICT 2006), Yokohama, Japan (2006-12)

G-2-2. 研究会・国内シンポジウム論文

- (1) 福士沙織, 石橋功至, 原田浩樹, 河野隆二, “IEEE802.15.4 をベースにした医療用生体情報モニタリングのための低遅延、低消費電力型 MAC プロトコルに関する一検討,” センサネットワーク研究会, pp. 81-86 (2006-05)
- (2) 周沁源, 松田慧, 佐藤正知, 河野隆二, “周波数・時間特性の忠実性を高めた UWB 無線通信用電波伝搬モデル化に関する一検討,” 信学技報 WBS2006-6, pp. 31-36 (2006-06)
- (3) 松田慧, 原田浩樹, 河野隆二, “生体内電波伝搬・伝送方式と医療 I C T への発展,” 電子情報通信学会 第 1 回医療情報通信技術研究会 (MICT), pp. 87-97 (2006-7)
- (4) 田井和成, 佐藤正知, 河野隆二, “低周波 UWB 無線を用いたインプラント位置推定法と推定アルゴリズム,” 医療情報通信学会連合大会,