

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14年度～平成18年度
総合研究報告書

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

I. 総合研究報告書

I 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 バイオニックデバイスの試作と回路微小化に関する基礎研究 国立循環器病センター研究所 杉町 勝	1
バイオニック超小型分散型ペースメーカーによる低電力除細動および 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 国立循環器病センター研究所 高木 洋	1 1
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 国立循環器病センター研究所 川田 徹	1 9
バイオニック動脈圧反射装置の臨床開発に関する研究および 薬理学的方法によるバイオニック心不全治療の効果 高知大学 佐藤 隆幸	2 7
バイオニック心不全治療の治療論理検討および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 九州大学大学院 砂川 賢二	4 0
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 横浜国立大学 河野隆二	4 7
複合酵素を用いるグルコース燃料電池の開発 東北大学大学院 西澤松彦 末永 智一	5 5
II 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 国立循環器病センター研究所 妙中義之	6 1

III. 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 国立成育医療センター研究所 絵野沢 伸	6 8
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 6
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 8
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 京都大学大学院 植田 和光	9 3
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 9
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 7
3. 刊行物一覧	1 1 4
4. 論文別刷り	1 6 2

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
バイオニックデバイスの試作と回路微小化に関する基礎研究

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：

バイオニ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。プロジェクト前半ではバイオニック治療を実現するバイオニック神経制御システムを設計し、その試作を行って動作を確認した。プロジェクト後半では回路の小型化、省電力化について検討し、VVI ペースメーカを既存 PIC マイコンにより実現できる（ハードウェア、ソフトウェア、基本動作）ことを確認した。今後、これらの結果を総合し、バイオニック治療を行う機器を同様に微小化して、低侵襲のバイオニック治療を実現するために研究を続けていく必要がある。

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とそのデバイス試作、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

本報告書では平成 15～16 年度に行ったバイオニック血压制御とバイオニック心不全治療（図 A-1）を行うためのデバイス（バイオニック神経制御システム）試作と平成 17～18

年度に行った電子回路の微小化と省電力化に関する検討について述べる。

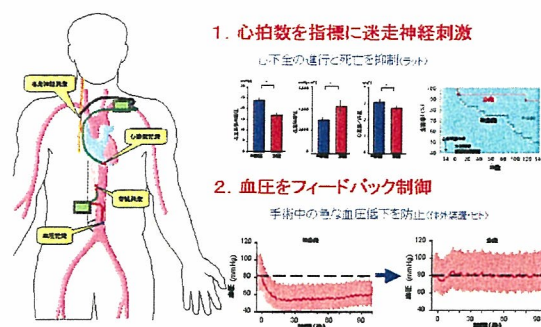


図 A-1. バイオニック微小化治療論理の選定

B. 研究方法

B-1. バイオニック神経制御システムの試作

私たちはバイオニック治療を開発し、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治療機器として、バイオニック血压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）。

バイオニック血压制御による血压安定化は、

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。

B-1-1. バイオニック神経制御システム要求仕様の検討

これまでの基礎検討および生体信号の特徴、必要な演算の量と精度、植込み装置としての使用環境、治療の期間などを考慮してバイオニック神経制御システムの要求仕様を決定した。

入出力の信号レベルおよびインピーダンスを考慮した入出力回路を設計、消費電力、周辺回路の内蔵、間欠動作、演算能力などを基準に CPU の選択のほかに、同一端子が入出力を兼用することに関しても検討した。無線通信については、近距離を無電源で通信する RFID 方式と Bluetooth 方式を比較検討した。

B-1-2. バイオニック神経制御システムの試作

これらの検討結果を統合し、バイオニック神経制御システムの一次試作装置を作成し、機能確認を行った。さらに、一次試作の問題点をもとに二次試作を開発した。

B-2. 電子回路微小化と省電力化に関する研究

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。

そこで本研究では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 B-1）、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。

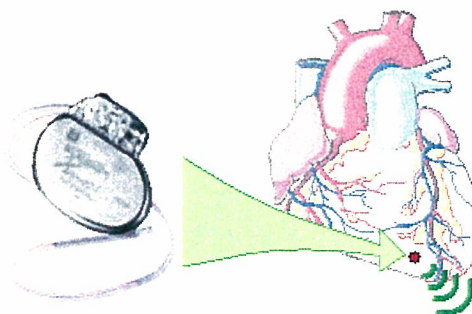


図 B-1. カテーテル植え込み可能な心臓ペースメーカのナノデバイス化

B-2-1. 電子回路微小化のためのハードウェアに関する基礎研究

超小型ペースメーカ開発のために、既存半導体による微小化を検討した。バイオニック治療機器は基本的には入出力回路を有する CPU であるので、該当する既存 CPU の中でいわゆるワンチップマイコンと呼ばれるチップの集積度を調査した。またバイオニック治療機器として必要な機能単位が回路として集積されているかどうか検討した。

B-2-2. 電子回路微小化のためのソフトウェアに関する基礎研究

後述のように、微小ペースメーカ実現のためには、機能単位の集積度が高い PIC マイコンを用いることが必須であるため、PIC マイコンの開発環境において VVI ペーシング同等の機能を実現するようにソフトウェアを設計した。

VVI ペースメーカー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。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 ペーシング機能をプログラミングした。

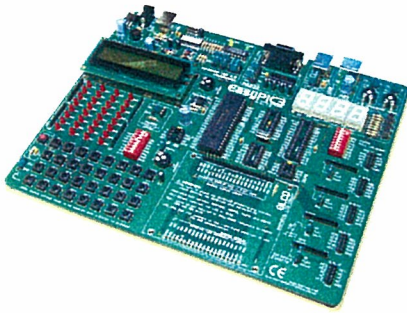


図 B-2. PIC マイコンの開発環境

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. バイオニック神経制御システムの試作

C-1-1. バイオニック神経制御システム要求仕様の検討

バイオニック神経制御システムの要求仕様を図 C-1 のように決定した。

1. 全体構成

本装置は生体内に長期間にわたり埋め込まれ、接続されたセンサーの信号を信号処理部で処理した結果をもとに生体に電気刺激などを与えることで、生体を治療する装置である。

1) 基本的要求

- ① 生体の長期間の埋め込みに対応できる信頼性の高い電気回路で構成されること。
- ② 低消費電力。内蔵電池のみで12ヶ月程度継続して動作することが望ましい。
- ③ 生体内の腐食環境を避けるために高度に耐水処理が施され最低上記の期間（12ヶ月）は回路に浸水の無いこと。
回路の主要部分や電池はチタンなどの生体適合性金属筐体に収納して十分な耐水性・耐衝撃性を確保すること。
- ④ 体積30cm³以下。
- ⑤ 信号処理プログラムはその動作を外部からの無線通信により変更できること。
信号処理プログラムはその主要パラメータを無線通信により変更することにとどまらず、プログラム全体構成を変更できること。そのためにプログラムの常駐部分と非常駐部分を分離して構成すること。
プログラムと本体との無線通信は生体内での電波の吸収、金属筐体との相互作用を十分に考慮して安定した通信が行えること。特に長いデータやプログラムの転送に支障がないこと。

2) 基本構成：本装置は下記の部分より構成される

- ① 本体：入力部（アンプおよびAD）・信号処理部（CPUおよびメモリ）・出力部（DAおよび刺激パルス生成）・無線通信部（受信部）・電源
- ② 入力センサー：本体とはケーブルまたはカテーテルで接続、入力センサーは国立循環器病センターにて別途調達
- ③ 出力（電気刺激）電極：本体とはケーブルまたはカテーテルで接続、一部は②と兼用、出力（電気刺激）電極は国立循環器病センターにて別途調達
- ④ 信号処理変更用プログラム（無線送信部）

2. センサー・刺激電極の具体的種類と物理的配置

- ① 本体は通常、頸部～背部・前胸部の皮下に埋め込まれ、皮下を通るケーブルまたはカテーテルによってセンサーや刺激電極と電気的に接続する。
- ② センサーの種類は心室心電図の1種類とする。
 - (1) 心室心電図センサーは1対の電極よりなり、これらを心臓の一部である心室の外表面または内

<p>表面（血液接触面）に固定し、これらの電極間での差動電位を記録する。</p> <p>③ 電気刺激電極の種類は心室電極、神経刺激電極の2種類とする。</p> <p>(1) 心室心電図センサーは1対の電極よりなり、これらを心臓の一部である心室の外表面または内表面（血液接触面）に固定し、これらの電極間で神経細胞を電気刺激する。これらの電極は②の(1)と兼用する。</p> <p>(2) 神経活動センサーは1対の電極よりなり、これらを神経の2カ所に固定し、これらの電極間での神経を刺激する。これらの電極は②の(4)とは必ずしも兼用しない。</p> <p>センサーと電気刺激電極を合わせて2種類のを本体に接続する。</p> <p>3. 信号入力部の電氣的仕様</p> <p>(1) 心室心電図センサーの入力インピーダンスは約1MΩ、入力電圧は1～10mV。</p> <p>(2) AD変換器のゲインは可変（100倍程度）とし、変換速度は1kHz、分解能は12ビット程度とする。</p> <p>4. 電気刺激発生部の電氣的仕様</p> <p>(1) 心室電気刺激の条件は、電圧は0.5～5V、パルス幅は0.1～1m秒、頻度は0.5～6Hz。電気刺激は正負の両側に二相性に行うものとする。</p> <p>(2) 神経電気刺激の条件は、電流は0.05～1mA、パルス幅は0.1～20m秒、頻度は2～40Hz。パルス波形も変更できることが望ましい。</p> <p>5. 信号処理部の仕様</p> <p>信号処理部で行う必要がある処理は下記おおよびユーザー定義サブルーチンの組み合わせとする。</p> <p>(1) 信号のフィルタリング、ノイズ除去（入力信号）。</p> <p>(2) 心電図信号からの心拍検出、心拍数の算出（入力信号）。</p> <p>(3) 指定したインパルス応答と入力の畳み込み積分、インパルス応答の係数はFIRまたはIIRフィルタで指定する。フィルタのタップ数は最大200とし、フィルタ計算（最大200回の積和演算）を1秒以内に完了して出力に反映（電気刺激の電流・頻度の変更）できるものとする。</p> <p>(4) 閾値処理、外れ値除去（入力および出力信号）。</p> <p>(5) ペーシング処理</p> <p>① 心室を指定時間ごとに電気刺激する。ただし、別の指定時間内に心室心電図が観測されている場合にはこの電気刺激を抑制する。</p> <p>6. 無線による信号処理の変更に関する仕様</p> <p>信号処理を装置埋め込み後に変更できるように前項5の組み合わせや順序、前項5の処理のパラメータを無線を介して外部より変更できるものとする。変更の方法はメインルーチンを外部より書き換える方法や、信号処理の組み合わせ順序を含めてパラメータとして伝送する方法など、方法は指定しない。信号処理プログラムはその主要パラメータを無線通信により変更することにとどまらず、プログラム全体構成を変更できること。そのためにプログラムの常駐部分と非常駐部分を分離して構成すること。</p> <p>7. 無線による信号チェックに関する仕様</p> <p>センサーで得られている信号の質、および信号処理の結果を外部より確認できる必要がある。場合によってはこの信号を外部のPCで体内と同様に処理し、信号処理のデバッグを行う必要がある。オフライン処理で有用である。</p>	
--	--

図 C-1 バイオニック神経制御システムの要求仕様
(赤字は二次試作における変更点)

バイオニック神経制御システムの臨床応用時における植込みの概略を図 C-2 に示す。

同一端子が入出力を兼用する場合、入出力回路が並列に接続され、これらの回路のインピーダンスには大きな差異が生じるために入出力の適切な分離が必要である。心臓に刺激

電圧を出力しない場合、生体に生じる電位（心電図）の記録を行うためには回路のインピーダンスが高値である必要があり、低インピーダンスの出力回路を遮断する必要がある。逆に心臓に刺激電圧を出力する場合には出力回路を接続する必要があるが、入力回路は必ず

しも遮断する必要がない。入力回路が飽和することを防止する入力電圧の制限回路を付加することで十分である。以上の考察から出力回路と電極リードとの間に CPU からの信号によって回路を開閉する CMOS スイッチを組み込むこととした。

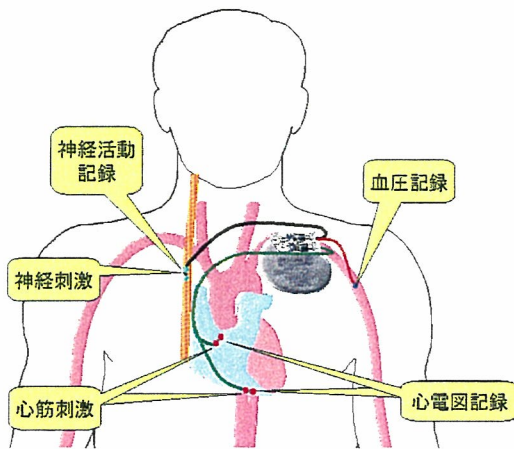


図 C-2 バイオニック神経制御システム
植込みの概略

無線通信に関する検討では、RFID が電源不要という利点をもつものの大きなアンテナ（PC カードサイズ）が必要であること、通信距離には制限があり通信が不安定であることなどの欠点が明らかになった。一方、Bluetooth 通信のアンテナは小さく（数 mm 角）、通信距離は長く耐干渉性は高い。通信は安定しているが、消費電力が大きいため間欠動作が必要であった。

C-1-2. バイオニック神経制御システムの試作

以上の検討をもとに、バイオニック神経制御システムの一次試作を 2 種類を試作した。入出力回路についてはほぼ同様の回路を用いた。試作 1 では単一 CPU と RFID を組み合わせ、試作 2 では複数 CPU と Bluetooth を組

み合わせて植込み装置として開発した。

図 C-4 および図 C-5 はおのおの試作 1 と試作 2 の概観を示す。体外において下記の心臓シミュレータを用い、基本的な入出力機能、演算機能、無線通信機能を確認した。無線通信機能は Bluetooth を用いた試作 2 の安定性が優れていた。電源としてはどちらの試作でもボタン型電池を用いている。試作 1 ではボタン電池 4 個を用いて 12 ヶ月連続動作の見通しを得た。これに対し、試作 2 では省電力ではやや劣りボタン電池 2 個では 4 ヶ月動作、ボタン電池 4 個では 8 ヶ月動作の見通しとなった。

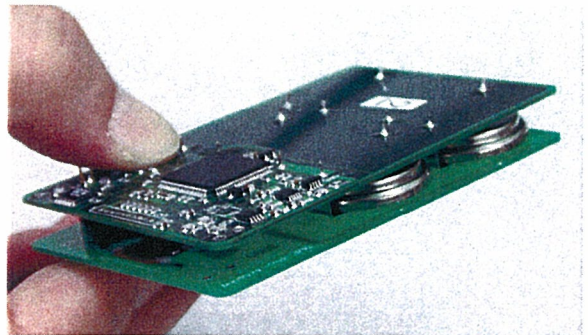


図 C-3 試作 1 の外観

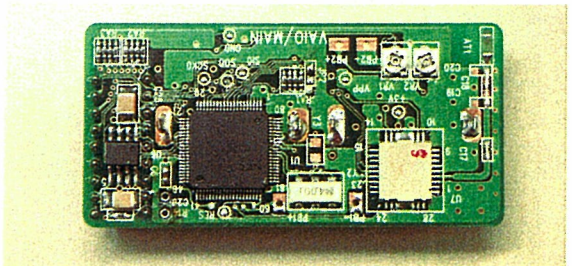
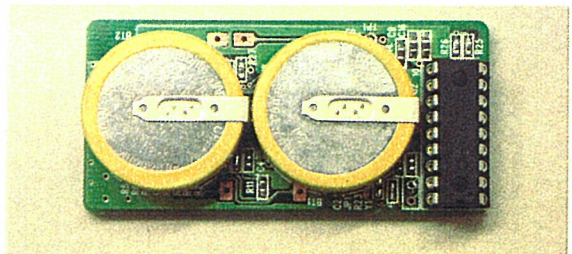


図 C-4 試作 2 の外観

バイオンック神経制御システムの一次試作

1の機能確認を行った結果を以下に示す。

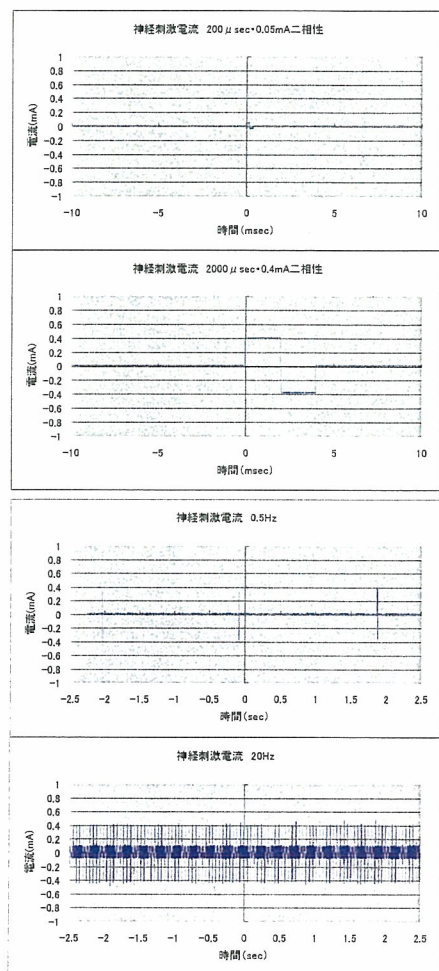


図 C-3 バイオンック神経制御システムによる心臓ペースング電気刺激機能の条件設定確認

1) 心臓ペースングの電気刺激条件の設定

図 C-3 (上 2 段 : 電圧・パルス幅、下 2 段 : 頻度) に示すように、心室ペースングの電気刺激条件を電圧 0.5 ~ 5 V、パルス幅 0.1 ~ 1 m 秒、頻度は 0.5 ~ 6 Hz の範囲で設定することができた。電気刺激は正負の両側に二相性に行うことを確認した。

2) 神経の電気刺激条件の設定

図 C-4 (上 2 段 : 電流・パルス幅、下 2 段 :

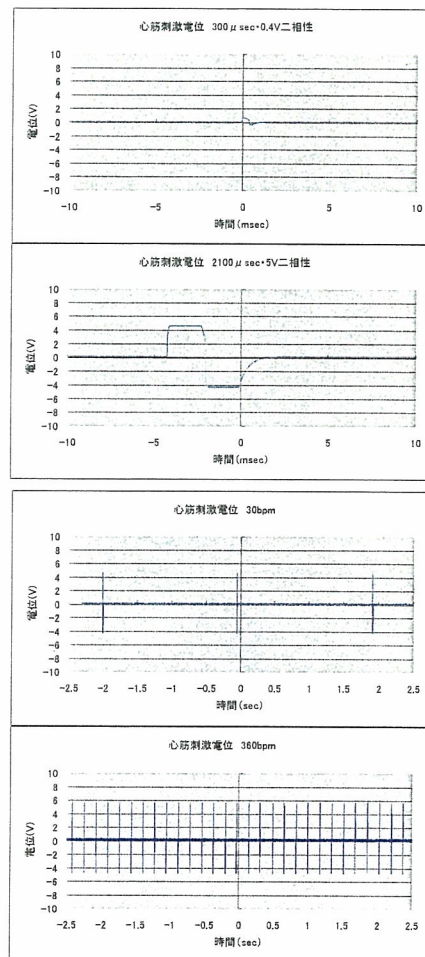


図 C-4 バイオンック神経制御システムによる神経の電気刺激機能の条件設定確認

頻度) に示すように、神経の電気刺激条件を電流は 0.05 ~ 1 mA、パルス幅は 0.1 ~ 20 m 秒、頻度は 2 ~ 40 Hz の範囲で設定することができた。電気刺激は正負の両側に二相性に行うことを確認した。

3) 心拍数検出

図 C-5 上段は一次試作に心電図シミュレータを接続して記録した心電図波形である。CPU 内蔵のアルゴリズムにより、この記録心電図に対して適切な閾値を設定すること

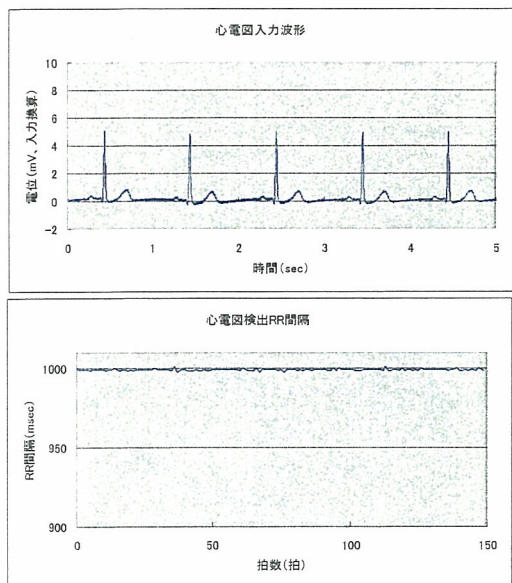


図 C-5 バイオニック神経制御システムによる心電図記録、心拍数検出機能の確認

により心電図の R 波の頂点を認識することを確認した (図 C-5 下段)。また、人為的に不適切な閾値を設定するで R 波の認識が起こらないことから、アルゴリズムの動作を確認した。

4) 心臓デマンドペーシング

図 C-6 は心臓デマンドペーシング機能を確認したものである。図 C-6 上段では一次試作に心電図シミュレータを接続し、心電図シミュレータの心拍数を一次試作の頻度よりも速く設定した。前半ではデマンドペーシングが抑制されているが、「自発 ECG オフ」で心電図シミュレータの出力をオフにすると一次試

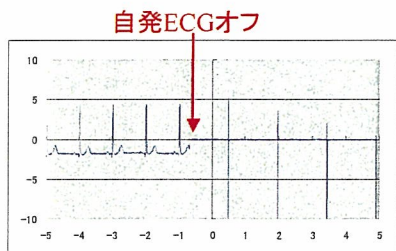


図 C-6 バイオニック神経制御システムによる心臓デマンドペーシング機能の確認

作で設定した頻度でデマンドペーシングを行った。

5) 心拍数に対する神経刺激条件応答

本試作では心拍数の変化に応じて神経刺激条件を変化させ、閉ループにおける安定した心拍数の制御を行い、結果的に安定な自律神経バランスの修飾をめざす。そのためには心拍数の変化に対する神経刺激条件変化の過渡的な応答を自由に設定できる必要がある。本試作では過渡応答の時間経過 (インパルス応答) を無線通信で設定でき、インパルス応答

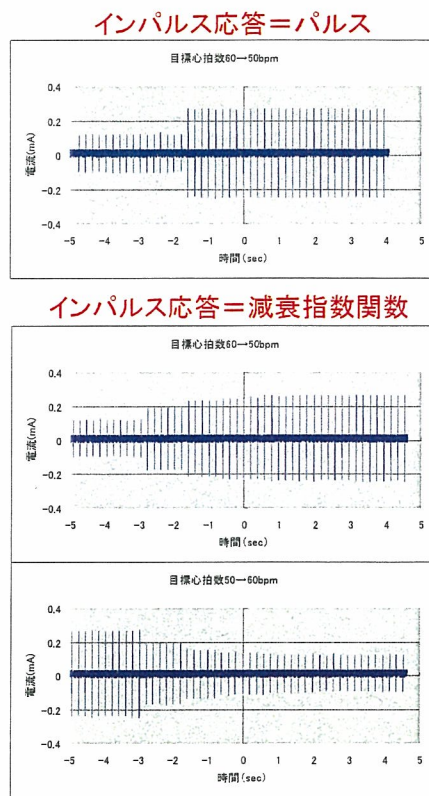


図 C-7 バイオニック神経制御システムによる心拍数に対する神経刺激条件応答機能の確認

と心拍数変化の畳み込み積分により神経刺激条件を設定する仕様である。

図 C-7 上段はインパルス応答をパルス状に設定した場合、下2段はインパルス応答を減衰

指数関数に設定した場合の、開ループでの神経刺激条件の過渡応答を示したものである。ステップ状の心拍数応答に対して、上端ではステップ状に、下2段では指数関数的に神経刺激条件の変化が起こっていることが示されている。

一次試作のうち試作1の完成度がより高いために、これをもとに二次試作を行った。しかしながら RFID 方式の無線通信ではアンテナが大きい上に通信が不安定であったため、通信用素子、アンテナ等の見直しにより通信機能の安定性向上を図った。さらに筐体との相互作用について検討した上で、耐水性のよいチタン性の金属筐体の使用とアンテナ部分の筐体外への配置をもとにした二次試作を行った。また植え込んだ後の搭載ソフトウェア自体の無線通信による変更を可能とした(図 C-1 赤字が変更点)。

以上の設計に基づいて作製した二次試作を図 C-8 に示す。

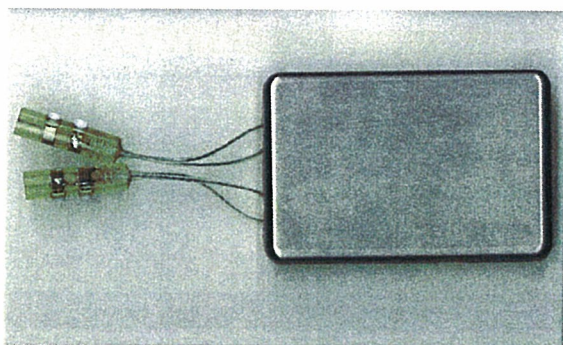


図 C-8 二次試作の概観

C-2. 電子回路微小化と省電力化に関する研究

C-2-1. 電子回路微小化のためのハードウェアに関する基礎研究

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 C-9 上)

の必要な機能単位が PIC マイコンに集積されていた(図 C-9 下)。

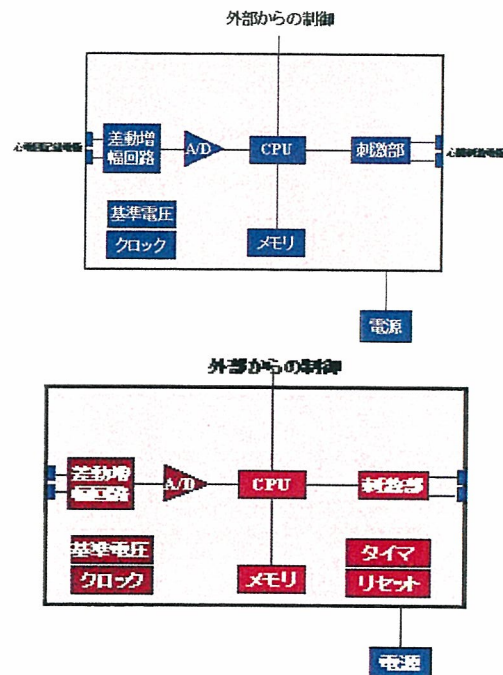


図 C-9 バイオンニック治療機器の必要機能単位(上)とその PIC ワンチップマイコンへの集積(下)

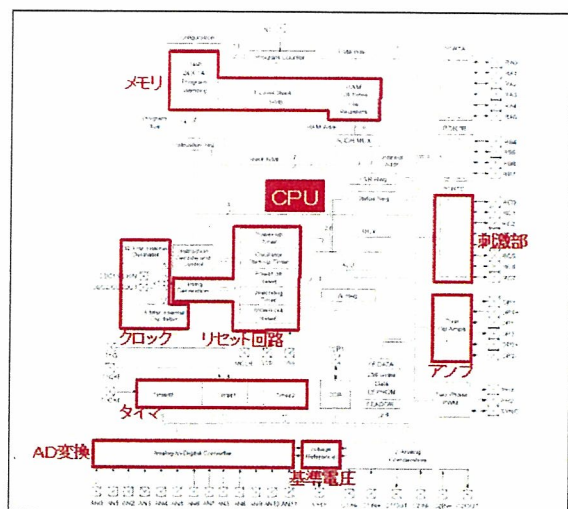


図 C-10 Microchip 社 PIC16F785 のブロックダイアグラムと実装されている機能単位

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

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-14 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。

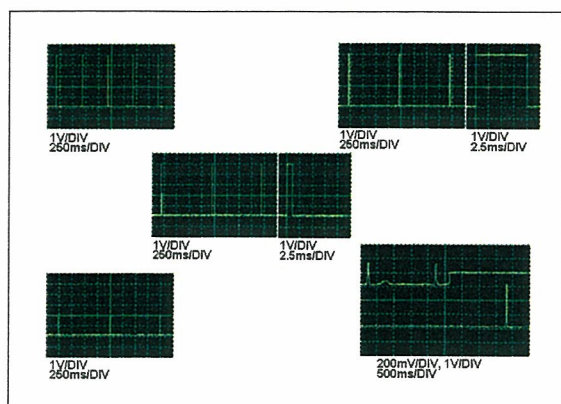


図 C-14 プログラムによる VVI ペースメーカの基本動作確認

D. 考察

本プロジェクトではバイオニ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。プロジェクトの前半では治療論理や具体的なアプリケーションの選択とそのデバイス試作に取り組んだ。また分担研究者による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、プロジェクトの前半では実際の電子回路を微小化することに取り組んだ。

バイオニック神経刺激システムの試作では、一次試作で基本特性が確認された。神経刺激条件（頻度、幅、電流）の変更、心拍数の検出、過度の徐脈へのデマンドペーシングによる対応、神経刺激条件の決定論理などには特に問題は認められなかった。さらに検討の結果、二次試作では回路をチタン性の金属筐体に収納し、筐体と無線との相互作用についても検討した。無線の改良により、安定した無線を確保しつつ完全な回路の防水性を確保する見通しを得た。さらに搭載ソフトウェア自

体の書き換えができる装置を開発した。

電子回路は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てきた。その結果、現在の技術によれば、カスタム LSI ではなく汎用的な電子回路（集積度の高い 7mm 角程度の大きさの PIC マイコン）を用いても、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。さらに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

バイオニ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。プロジェクト前半ではバイオニック治療を実現するバイオニック神経制御システムを設計し、その試作を行って動作を確認した。プロジェクト後半では回路の小型化、省電力化について検討し、VVI ペースメーカを既存 PIC マイコンにより実現できる（ハードウェア、ソフトウェア、基本動作）ことを確認した。今後、これらの結果を総合し、バイオニック治療を行う機器を同様に微小化して、低侵襲のバイオニック治療を実現するために研究を続けていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

H. 知的所有権の取得状況

各年度の分担研究報告書を参照

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
バイオニック超小型分散型ペースメーカーによる低電力除細動および
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：

ペースメーカーの超小型化により徐脈性不整脈患者の生活の質を飛躍的に向上させると同時に、心不全患者での電気的不安定性や収縮の非同期性を改善する可能性が考えられた。比較的限られた条件ではあるものの、分散ペーシングの仕組みを用いることで、閾値下ペーシングにより2次元に配置した心筋細胞モデルにおける心室細動を停止することができた。また不応期に同期したオーバードライブペーシングによって2次元に配置した心筋細胞モデルにおける心室細動を停止することができた。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。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。さらに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定量化する方法を開発した。呼吸調節系の一巡伝達関数は、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こしうることが明らかになった。

A. 研究目的

本分担研究者は、プロジェクト前半でナノペースメーカーを用いた除細動に関する研究を分担し、後半ではバイオニック心不全治療のために慢性心不全における呼吸調節系の異常を明らかにする研究を分担した。本報告書ではこれらについて概括する。

A-1. バイオニック超小型分散型ペースメーカーによる低電力除細動

ペースメーカーは徐脈性不整脈の治療に用いられ、徐脈性不整脈の生活の質向上に大きな役割を果たしてきた。現行のペースメーカーは本体が胸部の皮下に植え込まれ、そこから伸

びた電極リードが経静脈的に右心房および右心室にまで伸びている。静脈狭窄、血栓や感染の原因となる異物（リード）を長い距離にわたり静脈内に留置することは可能であれば避けるべきである。ペースメーカー本体全体を超小型化すれば（図 A-1）、リードのないペースメーカーをカテーテルにより心筋内に植え込むことができ、生活の質は大きく向上する。

ナノペースメーカーは心臓に多数配置することが可能であるため、徐脈性不整脈の治療以外にも応用がひろがる可能性がある。心室再同期はその直接的な応用であるが、さらに重症心不全の予後に大きく影響する致死的不整脈を多数のナノペースメーカーにより低電力で

除細動できないかを検討した。小電力で除細動が可能であれば早期の細動停止、心不全患者の生活の質向上が期待できる。

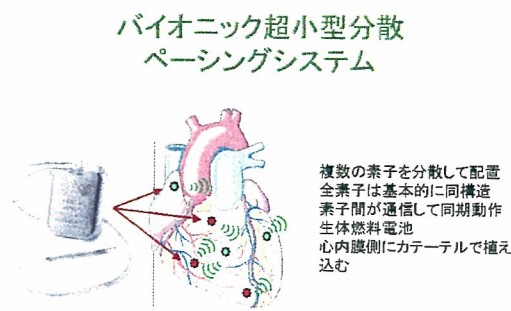


図 A-1 バイオニック超小型分散ペースメーカー

そこで本研究では、発生させた心室細動を
1) 局所電気活動に同期した閾値下ペーシング
2) 局所電気活動に同期した改良型オーバードライブペーシングにより停止することが可能であるかどうかを理論的に検討した。

A-2. 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

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} の段階的变化に対する 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 の段階的变化に対する 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。

そこで本研究では運動トレーニング (ヒト) やラット心不全における定常特性の変化を明らかにし、さらにヒトにおける動特性の測定法の開発に取り組んだ。

B. 研究方法

B-1. バイオニック超小型分散型ペースメーカーによる低電力除細動

本研究ではコンピュータシミュレーションを用いた 2 次元心筋シートモデルを用いて検討を行った。

閾値下ペーシングの検討は、Luo-Rudy バイドメイン異方性モデルを用いて行った。発生させた心室細動を局所心電図に同期した閾値下ペーシングにより停止することが可能であるかどうかを理論的に検討した。閾値下ペーシングは局所心電図に同期させた場合 (フィードバックペーシング) と渦巻状興奮波の周期と同じ一定周期で行った場合 (一定ペーシング)、おのおのペーシング強度 (いずれも閾値下) とペーシングの位相を変えながら検

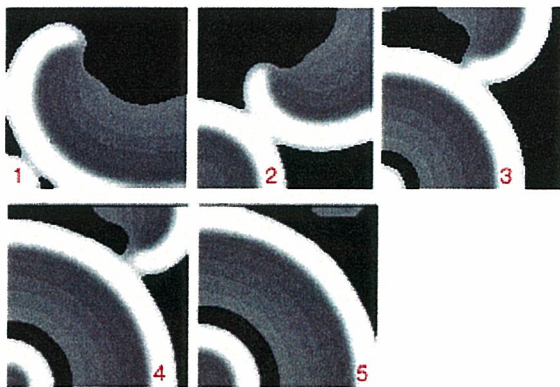
討した。

オーバードライブペーシングの検討は、FHN モデルを用いて行った。

$$\begin{aligned} \dot{v}_{i,j} &= -v_{i,j}(v_{i,j}-a)(v_{i,j}-1.0) - w_{i,j} \\ &+ D \cdot (v_{i-1,j} + v_{i+1,j} + v_{i,j-1} + v_{i,j+1} - 4v_{i,j}) \quad \dots (1) \\ \dot{w}_{i,j} &= -w_{i,j} + v_{i,j} + b \end{aligned}$$

FHN モデル心筋細胞を $m \times n$ 個の二次元配列に整列し、上下左右に隣接する細胞間に興奮伝播を付加した(式(1))。ここで v は興奮性(膜電位)、 w は抑制性(不応期)を表す状態変数、 a 、 b 、 ε は定数、 D は隣接細胞間の結合の強さである。 $a=0.1$ 、 $b=0.01$ 、 $\varepsilon=0.1$ 、 $a=0.005$ 、 $D=1.0$ 、 $m=100$ 、 $n=100$ を用いた。

発生させた心室細動を局所心電図に同期したオーバードライブペーシングにより停止することが可能であるかどうかを理論的に検討した。ペーシングする点の周囲に設定した 5×5 の正方形領域が不応期を脱した瞬間にペーシングした。オーバードライブペーシングの部位を変、1カ所および2カ所でそれぞれ上記のように(独立に)オーバードライブペーシングした場合を検討した(図B-1)。



図B-1 単一オーバードライブペーシング(左下端)による渦巻き波の縮小過程

B-2. 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

B-2-1. 中枢コントローラと末梢プラントの定常特性に関する研究

運動トレーニング効果の検討のため、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。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。

ラット心不全の検討のため、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 クロロロ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向弁を取り付け、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。ヒトとほぼ同様のプロトコールと解析法で実験を行った(観察時間は10分間、 CO_2 濃度は0、3、6、9%)。

B-2-2. 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

非喫煙で非肥満の健常男性13名(21 ± 1 歳)を対象に行った。中枢コントローラの動特性($\text{PETCO}_2 \rightarrow V_E$ 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。ステップ状の入力に対する V_E および P_{ETCO_2} の変化（システムの過渡応答特性）をむだ時間 L を含んだ 1 次遅れ系の応答として近似し、式(2)を用いて定量化した。

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

$$V_E(t) = V_E(0) + G_{u_2} \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{t-L_{u_2}}{\tau_{u_2}}\right) \right] \cdot \dots \cdot (2)$$

末梢プラントの動特性($P_{ETCO_2} \rightarrow V_E$ 関係)を調べるために、安静状態（通常の V_E ）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_E 変化に対する P_{ETCO_2} 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(3)を用いて定量化した。

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

$$+ G_{v_2} \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{t-L_{v_2}}{\tau_{v_2}}\right) \right] \cdot \dots \cdot (3)$$

C. 研究結果

C-1. バイオニック超小型分散型ペースメーカによる低電力除細動

図 C-1 は心筋細胞の電氣的モデル（Luo-Rudy 二次元バイドメイン異方性モデル）に発生させた渦巻状興奮波に閾値下ペーシングを繰り返し行い渦巻状興奮波の挙動をシミュレーションした例である。閾値下ペーシングを加えなければ興奮波は持続するが、ペーシングを加えると興奮波の中心が移動して消失する場合（図左下）、興奮波が持続する場合、興奮波がかえって分裂する場合（図右下）が観察された。

図 C-2 は一定ペーシングの場合（左）とフィードバックペーシングの場合（右）おのおのでペーシング強度、ペーシング位相と渦巻

状興奮波の挙動をまとめたものである。フィードバックペーシングを行うことにより局所電位とはほぼ逆相にペーシングを行うことによって閾値下のわずかな強度のペーシングで除細動が可能であることが明らかになった。

Response of SW Dynamics to Subthreshold Stimulation

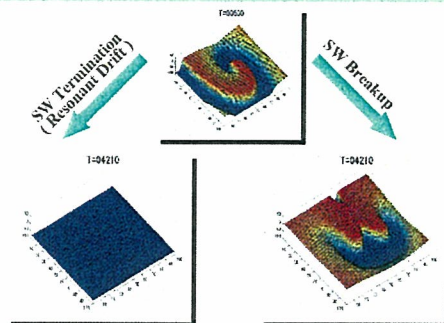


図 C-1 閾値下ペーシングが渦巻状興奮波を停止させる場合（右）と分裂させる場合（左）の例

Results

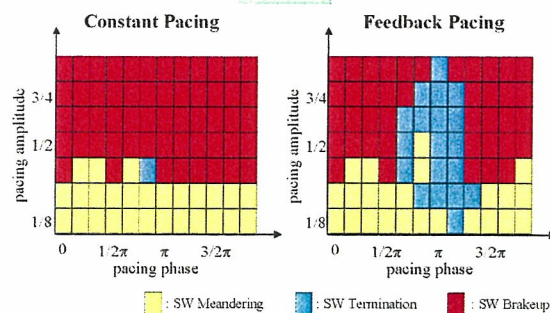


図 C-2 局所電位非同期(左)および同期(右)閾値下ペーシングが渦巻状興奮波の挙動に与える影響

図 C-3 は、単一オーバードライブペーシングによって渦巻き波が停止するのに要する時間の空間分布である。渦巻き波の中心点が存在する、右上方の領域で単一箇所オーバードライブペーシングを行った試行ほど、所要時間が短くなっている。

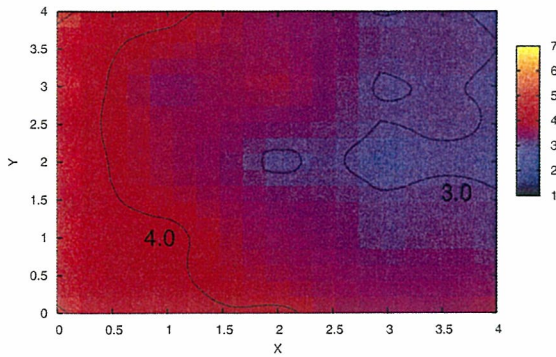


図 C-3 単一オーバードライブペーシングによる渦巻き波停止に要する時間の空間分布

図 C-4 は、渦巻き波停止所要時間の頻度ポリゴンである。単一オーバードライブペーシングは赤線で、2カ所オーバードライブペーシングは青線で示す。2カ所ペーシングでは単一ペーシングよりも停止時間が短縮する場合もあったが、逆に延長する場合もあった。

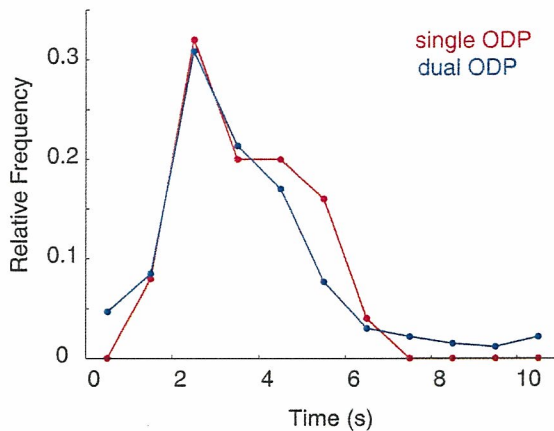


図 C-3 渦巻き波停止に要する時間の相対度数分布
赤線は単一試行、青線は2箇所試行

C-2. 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

C-2-1. 中枢コントローラと末梢プラントの定常特性に関する研究

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 PaCO_2

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 \dot{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 C-4)。

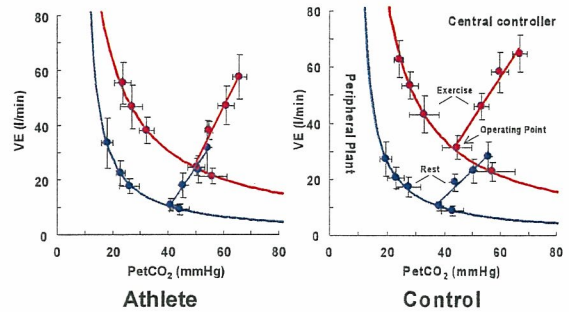


図 C-4 トレーニング群 (Athlete) と対照群 (Control) における呼吸化学調節システムの平衡線図

安静時 \dot{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、 \dot{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 C-5)。

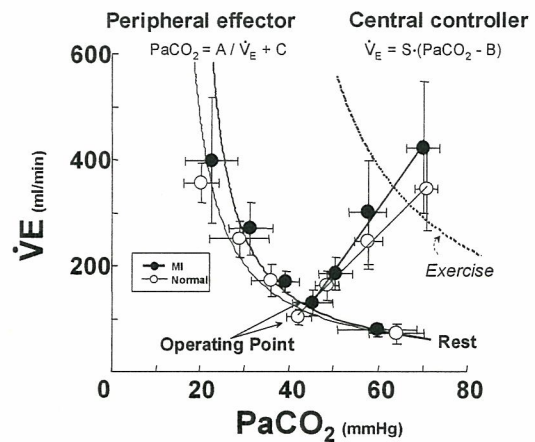


図 C-5 心不全ラット (MI) 及び正常ラット (normal) における呼吸化学調節システムの平衡線図

C-2-2. 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-6 はステップ状の吸入 CO_2 濃度変化に対する、 PETCO_2 （上段）、 V_E （下段）の変化を示した一例である。 PETCO_2 の応答にもわずかながら遅れがあることがわかる。13 例におけるパラメタ推定値は（上段 PETCO_2 ステップ応答） $\text{PETCO}_2(0) = 40.1 \pm 2.8 \text{ mmHg}$ 、 $G_{u1} = 10.2 \pm 1.8 \text{ mmHg}$ 、 $t_{u1} = 13.4 \pm 6.4 \text{ sec}$ 、 $L_{u1} = 0.3 \pm 0.4 \text{ sec}$ 、（下段 V_E ステップ応答） $V_E(0) = 11.1 \pm 2.2 \text{ L/min}$ 、 $G_{u2} = 14.3 \pm 4.6 \text{ L/min}$ 、 $t_{u2} = 181.5 \pm 89.0 \text{ sec}$ 、 $L_{u2} = 18.5 \pm 24.0 \text{ sec}$ であった。

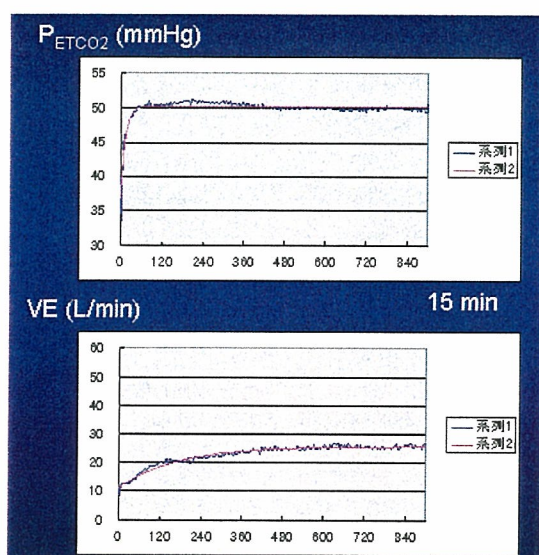


図 C-6 中枢コントローラの動特性測定

図 C-7 はステップ状の V_E 変化（上段）に対する PETCO_2 （下段）の変化を示した一例である。13 例におけるパラメタ推定値は $\text{PETCO}_2(0) = 40.2 \pm 3.0 \text{ mmHg}$ 、 $G_{u1} = 9.4 \pm 2.9 \text{ mmHg}$ 、 $t_{v1} = 11.7 \pm 10.4 \text{ sec}$ 、 $L_{v1} = 0.6 \pm 1.3 \text{ sec}$ 、 $G_{v2} = 9.5 \pm 2.3 \text{ mmHg}$ 、 $t_{v2} = 298.1 \pm 185.4 \text{ sec}$ 、 $L_{v2} = 8.1 \pm 4.6 \text{ sec}$ であった。

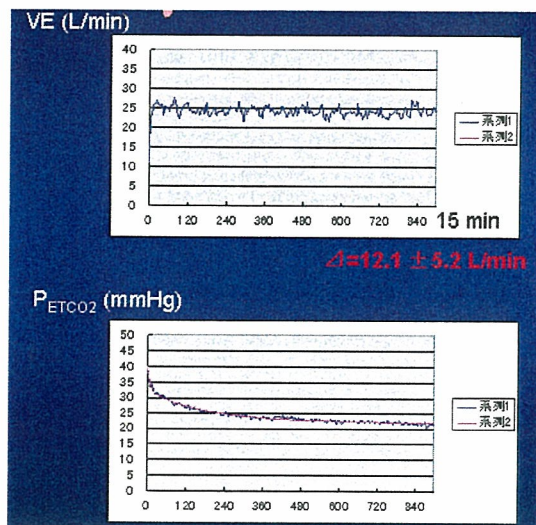


図 C-2 末梢プラントの動特性測定

図 C-8 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た。

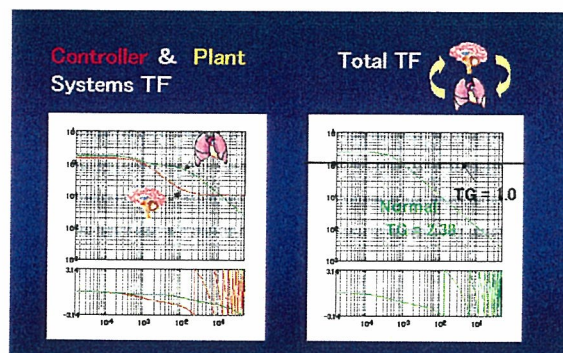


図 C-8 中枢コントローラと末梢プラントの伝達関数（左）と一巡伝達関数（右、開ループ特性）

D. 考察

D-1. バイオニック超小型分散型ペースメーカによる低電力除細動

本プロジェクトではペースメーカの超小型化により徐脈性不整脈患者の生活の質を飛躍的に向上させるのと同時に、心不全患者での電氣的不安定性や収縮の非同期性を改善するために多数のペースメーカ素子を配置すること

を考案し検討を加えた。

そこで分散ペーシングの仕組みを用いることで閾値下ペーシングにより除細動を行える可能性があるかどうかを検討した。その結果、比較的限られた条件ではあるものの、二次元に配置した心筋細胞に局所の興奮タイミングをもとに閾値下のペーシングを行うことによって心室細動を停止することができた。しかし実際の心臓では3次元構造、心筋特性の不均一性、複雑な心臓形状、心不全での心筋特性の変化などを克服する必要がある。現時点でこれは未解決である。

また分散ペーシングの仕組みを用いることでオーバードライブペーシングによる除細動が可能か検討した。モデルでの検討では単一オーバードライブペーシングでは渦巻き波を停止させることができた。なかでも、渦巻き波の渦の中心に近い点から行った単一オーバードライブペーシングは、比較的速く渦巻き波を停止した。しかし渦巻き波停止所要時間の短縮が期待された2ヵ所オーバードライブペーシングにおいては、停止所要時間が逆に延長された場合もあった。オーバードライブペーシングにおいても、3次元構造、心筋特性の不均一性、複雑な心臓形状、心不全での心筋特性の変化などを考慮しさらに検討する必要がある。

D-2-1. 中枢コントローラと末梢プラントの定常特性に関する研究

運動時の中枢コントローラのゲイン (S 値) はトレーニング群と対照群で差を認めなかったが、 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。長期運動トレーニングの実施によって末梢プラントにも変化が生じた。すなわち、平衡線図上の 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 排泄能が優れ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_D/V_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_D/V_T の低下が示唆される。

ラット心不全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、有効肺胞換気の低下 (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。心不全の病態では肺の鬱血や V_A/Q_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。

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。

D-2-2. 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

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。シミュレーションにより検討すると、図 D-1 のように一巡伝達関数のゲインを 10 倍に増加させると発振条件を満たし、発振周期は 50 秒から 100 秒の間であった。これは