

でその手法の妥当性を評価した。図 C-2 に示されたヒト開ループ伝達関数は、図 A-5 右に示されたラットのものと同定性的には類似していたが、ラットに比べヒトでは定常ゲインが高く遮断周波数が低かった。定常ゲインの違いは、おそらく、起立にともなう動脈圧低下、すなわち外乱の影響がヒトではより大きくなるため、その影響を抑制するために発達した機能であろう。

#### D-1-2. ヒトの交感神経刺激法の開発

動脈圧のコントロールを目的として交感神経を刺激する場合には、交感神経刺激に対する動脈圧の反応にみられる過渡応答がわかっていないなければならない。また、交感神経刺激により、十分な昇圧効果を得られることも重要である。今回の研究では、下部胸髄について検討した。その理由は、動物実験データから、大内臓神経の支配領域を刺激することがもっとも大きな昇圧効果を生むことが期待されたからであるが、今後、刺激部位と昇圧効果についてより詳細な検討を行い、より迅速で効果的な刺激部位の同定を行う予定である。

#### D-1-3. 血圧制御サーボコントローラ的设计

今回は図 A-7 で示した方法ではなく、血圧制御中枢の動作原理を比例・積分補償型のサーボコントローラの理論にもとづいて設計した。コンピュータシミュレーションにより、適当な比例補償係数と積分補償係数を求めることができた。

#### D-1-4. 術中低血圧モデルを用いた血圧サーボ

#### コントロールシステムの有効性

大腿部圧迫止血帯の解除は、起立性低血圧に類似の血行動態の変化により、急激な血圧低下をもたらすため、血圧サーボコントロールシステムの有効性の評価に適していると判断された。設計したサーボコントロールシステムは、きわめて迅速かつ安定に血圧低下を代償できた。今回示された結果は、硬膜外カテーテル電極を用いた血圧サーボシステムにより、術中の低血圧からの回復を迅速に行い、自動血圧管理がある程度可能であることを示している。今後は実用化に向けて、さらに症例を重ねたい。また今後、血圧サーボコントロールシステムを起立性低血圧のような慢性の難治性疾患の機能代替デバイスとして応用できる可能性があり、その分野の研究成果が期待される。

#### D-2. 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

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似てい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。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。しかし、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った可能性がある。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。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、対照群でも上室性頻拍が多い傾向であったため、より重症であったために頻拍が多発したと考えた。

40%を超える心筋梗塞によって作成した重症心不全では、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。今回の研究と単純に比較することはできないが、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。ヒトでのアルツハイマー病での投与量の約50倍であるが、ラットでも心拍数低下10%を目標としたので、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

本研究により、ヒトの動脈圧反射の機能ダイナミクスを開ループ伝達関数として表現することに成功し、バイオニック動脈圧反射が再建すべき機能を定量的に把握することができた。ヒトの交感神経の電気刺激法として硬膜外カテーテル電極を用いた手法が有用であることが判明したので、ヒトの血圧をサーボコントロールするためのシステムを設計し、その有効性が術中の急速低血圧モデルにおい

て確認された。血圧サーボコントロールシステムは術中の自動血圧管理装置として実用可能であることが示された。

また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5 mg/日の投与により、慢性心不全の進行を抑制し、生存率改善にも有効であった。

## 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

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：

心不全の生命予後は現在も不良であり従来の概念を超えた新たな治療体系が求められている。心疾患の重症化には循環調節機能の破綻が深く関与することから、私たちは破綻した調節系を知的電子装置で置換する神経制御システムや生体論理により制御される人工臓器で心疾患を治療するバイオニック治療戦略を創出した。

バイオニック治療論理の検討では、ラットでの実験によって、「脳を超える」治療論理による慢性重症心不全（重症心筋梗塞）の治療が心室リモデリングの抑制、心機能低下の軽減、長期生存率の改善に有効であることを示した。さらにベータ遮断薬下で検討により、バイオニック迷走神経刺激による治療効果は、交感神経に対する拮抗作用以外の迷走神経刺激固有の作用と考えられた。

ウサギの足三里への電気鍼刺激により、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。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を維持できることが明らかになった。

A. 研究目的

本研究ではプロジェクトの前半にはバイオニック心不全治療の治療論理検討について、後半にはバイオニック心不全治療の低侵襲化のための体表からの鍼刺激による治療の開発を行った。本報告書ではこれらについて述べる。

A-1. バイオニック心不全治療の治療論理検討

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。近年の調査によれば、重症心不全の5年生存率はこの40年間にわずか10%しか改善していないことが報告されており、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。この全く新しい治療法（バイオニック心不全治療）を実現するために治療論理の検討を行った。

## A-2. バイオニック閉ループ鍼刺激装置の開発

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が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心不全治療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。麻酔下のウサギを用いて、動脈圧反射を初めとする反射系が正常な状態で電気鍼刺激が血圧や交感神経活動に及ぼす影響を調べた。次に電気鍼刺激が動脈圧反射に及ぼす影響を静特性及び動特性の面から評価した。さら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。

## B. 研究方法

### B-1. バイオニック心不全治療の治療論理検討

8週令のオス 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2~3 mmの部位をナイロン糸で結紮して急性心筋梗塞を作った。本法により十分に大きな領域が心筋梗塞になり(40~50%)、長期の観察で心室のリモデリングや心不全が起こる。高率に心室細動を起こすため、機械的除細動を行った。生存したラットは閉胸し回復させた。1週間後まで生存した心筋梗塞ラットを2群に無作為に分け、一方の群は迷走神経刺激群、

他方を非刺激群とした。再度ハロセン麻酔下に、刺激群では血圧テレメトリ装置、無線電気刺激装置と右迷走神経に刺激用電極の植え込み手術を行った。非刺激群では迷走神経の剥離のみを行った。

2度目の手術からさらに1週間後まで生存したラット26匹を検討した。刺激群には心拍数が10~20% (20~30bpm) 低下する迷走神経刺激を6週間(心筋梗塞作成2週後から8週後まで)にわたり、1分間に10秒だけ間欠的に行った。

刺激6週間で終了後、再度ハロセン麻酔下で心エコー、血行動態(心尖部より2Frのカテ先血圧計を挿入)を測定した後、組織学的に心臓リモデリングを評価した。

同様の処置を行った別のラット52匹を無作為に2群に分け、一方で迷走神経刺激を同じように行い、他方では行わなかった。迷走神経の電気刺激は6週間で終了したが、その後も140日(20週)まで観察を続け、生存率を計算した。

さらに同様の観察をメトプロロール、0.7g/L、平均投与量は130mg/kg/日の投与下(メトプロロール群、メトプロロール+迷走神経刺激群)で6週後(心筋梗塞作成8週後)まで行った。

### B-2. バイオニック閉ループ鍼刺激装置の開発

$\alpha$ クロラロース+ウレタン麻酔を施した人工呼吸下のウサギを用いて、右大腿動脈より血圧測定用のカテーテルを挿入し、左側腹部切開より後腹膜的に腎臓交感神経に到達して記録用のワイヤー電極を装着した。鍼通電刺激は、前脛骨筋部にある足三里と筋中央部に2本のステンレス性の鍼(先端径0.2 mm)を刺入し、1 Hz、5 mAの矩形波で行った。まず、電気鍼刺激の強度依存性を調べるためにパルス幅を0.1、0.25、0.5、1、2.5、5、10 msecの7段階に変えて体血圧と交感神経活動の応

答を観察した。次に、電気鍼刺激の効果の持続性を調べるために、1 Hz、5 mA、5 ms で電気鍼刺激を30分間行い、体血圧と交感神経活動の応答を観察した。

次に電気鍼刺激の動脈圧反射に及ぼす影響を解明するために、 $\alpha$ クロラロース+ウレタン麻酔下のウサギを用いて頸動脈洞を体循環から分離することによって、動脈圧反射を開ループの状態にし、中枢弓と末梢弓の入出力関係を個別に同定した。両側の迷走神経及び大動脈減圧神経は切除し、分離した両側の頸動脈洞に40~160 mmHgの範囲で20 mmHg刻みで1分間ずつ圧負荷を行い、各圧レベルにおいて交感神経活動と体血圧の定常応答を求めた。電気鍼刺激(1 Hz、5 mA、5 ms)を行った場合と行わない場合とで動脈圧反射の平衡線図(中枢弓と末梢弓の入出力関係を重ね書きしたもの)を比較した。

さらに電気鍼刺激が動脈圧反射の動特性に及ぼす影響を調べるために上記の麻酔ウサギを用いて、頸動脈洞に動作点血圧 $\pm 20$  mmHgの2値白色雑音を入力して、交感神経活動と体血圧の応答を記録した。記録したデータを元に、圧入力から交感神経活動までの中枢弓の動特性を示す伝達関数、交感神経活動から体血圧までの末梢弓の動特性を示す伝達関数、圧入力から体血圧までの圧反射全体の動特性を示す伝達関数を計算した。電気鍼刺激(1 Hz、5 mA、5 ms)を行った場合と行わない場合とで各伝達関数を比較した。

一方、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きの血圧の過渡応答を詳細に調べた結果、予想以上に複雑な血圧過渡応答が得られたため、頑健な閉ループ制御方法を検討した。

## C. 研究結果

### C-1. バイオニック心不全治療の治療論理検討

刺激群 12 匹、非刺激群 14 匹の比較で、両

群間に梗塞領域に関し、有意差はなかった(刺激群:  $46 \pm 9\%$ 、非刺激群  $43 \pm 10\%$ ) が、心重量(体重当たり)は刺激群で有意に小さかった( $2.71 \pm 0.24$  g/Kg、非刺激群では  $3.01 \pm 0.31$  g/Kg、 $p < 0.05$ )。左室圧の一次微分最大値( $dp/dt_{max}$ )は刺激群で有意に大きく( $4206 \pm 244$  mmHg/sec、非刺激群では  $2999$

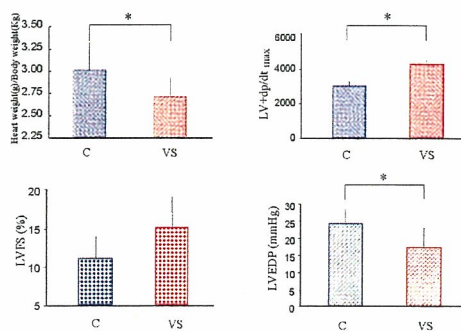


図 C-1 バイオニック心不全治療による心室リモデリングの抑制および心機能の改善

$\pm 173$  mmHg/sec、 $p < 0.001$ )、左室の短縮率も刺激群で高い傾向であった( $15 \pm 4\%$ 、非刺激群では  $11 \pm 3\%$ )。左室拡張末期圧も刺激群で低い傾向( $17 \pm 6$  mmHg、非刺激群では  $23 \pm 5$  mmHg)であった(図 C-1)。

生存率は刺激群 22 匹、非刺激群 30 匹で検討した。非刺激群で 50%であった 140 日間の生存率は、刺激群では 89%まで改善した( $p = 0.01$ 、図 C-2)。

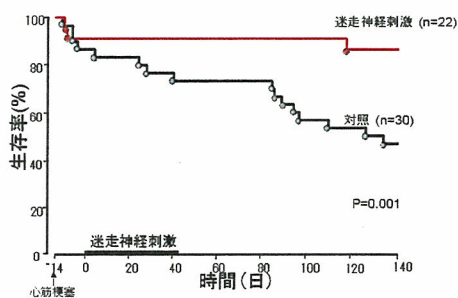


図 C-2 バイオニック心不全治療による長期生存率の劇的な改善

十分量のメトプロロール投与により心拍数

を同様に低下させていても、迷走神経刺激（バイオニック心不全治療）により心室リモデリング抑制、心機能改善が認められた。

### C-2. バイオニック閉ループ鍼刺激装置の開発

図 C-1 は電気鍼刺激のパルス幅を変えたときの体血圧と交感神経活動の応答を示す典型

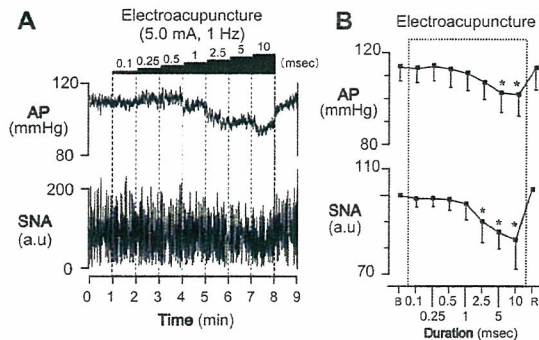


図 C-1. 電気鍼刺激のパルス幅が体血圧及び交感神経活動に及ぼす影響 AP: 体血圧, SNA: 交感神経活動

例[A]と 6 例から得た平均値[B]である。パルス幅 2.5 ms 以上ではパルス幅に応じた降圧応答及び交感神経活動の低下が観察された。

図 C-2 は電気鍼刺激が体血圧及び交感神経活動に及ぼす影響の経時変化を示した典型例[A]と 6 例の平均値[B]である。電気鍼刺激の開始直後に体血圧と交感神経活動は大きく低下するが、刺激前の値に近づいたまま刺激中は降圧と交感神経活動の抑制が持続した。

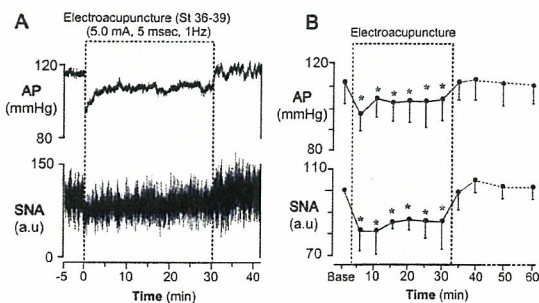


図 C-2. 電気鍼刺激が体血圧及び交感神経活動に及ぼす経時変化 AP: 体血圧, SNA: 交感神経活動

電気鍼刺激が動脈圧反射の静特性に及ぼす影響を図 C-3 に示す。中枢弓の静特性は、鍼刺激によって最大交感神経活動が抑制され、

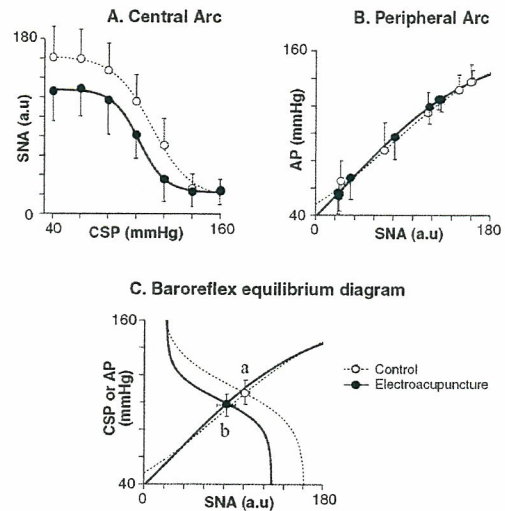


図 C-3. 電気鍼によるツボ刺激が動脈圧反射の静特性に及ぼす影響 CSP: 頸動脈洞内圧, SNA: 交感神経活動, AP: 体血圧

140 mmHg 以下の入力圧では同じ圧に対して交感神経活動が低下した。末梢弓の静特性は、鍼刺激により変化しなかった。鍼刺激は主に交感神経系を介して血圧に作用したことを意味する。

電気鍼刺激が動脈圧反射の動特性に及ぼす影響を図 C-4 に示す。中枢弓の動特性も、末梢弓の動特性も、電気鍼刺激で変わることはなかった。

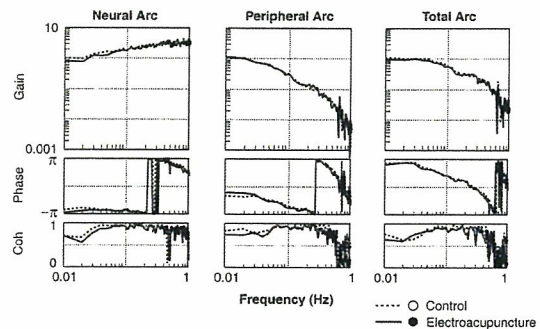


図 C-4. 電気鍼によるツボ刺激が動脈圧反射の動特性に及ぼす影響

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 C-5 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。

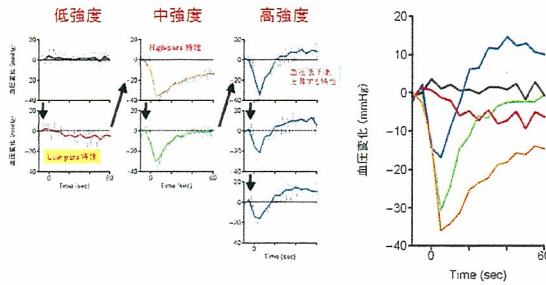


図 C-5. 電気鍼刺激の刺激強度による体血圧の時間変化の差異

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。

このような複雑な血圧応答のもとでも血圧制御が可能な、頑健な制御方法として探索的制御（図 C-6）を検討した。パルス幅、パルス電圧、刺激頻度の選択を順次変えながら、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した。

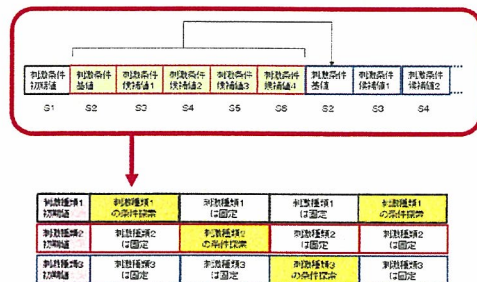


図 C-6.探索的制御法

図 C-7 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。

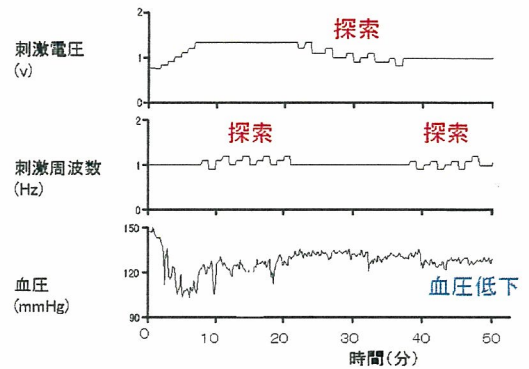


図 C-7. 探索的制御による低血圧への制御例

## D. 考察

### D-1. バイオニック心不全治療の治療論理検討

バイオニック治療戦略とは、生体の調節系に介入し、生体そのものの調節系を代替・置換したり、あるいは異常化した調節系を是正したりすることにより難治性の循環器疾患を治療する治療戦略である。特に疾患状態では私たちの本来持っている生体の調節系が必ずしもうまく適応するとは限らず、むしろこれを是正した方が生体にとっては好都合であることが多いと考えられる。もちろん生体の調節も何らかの適応を行っているので、そのすべてを是正するのは不都合なこともあるため、最適な是正を行う必要がある。異常化した生体の調節系を是正するバイオニック治療は生体調節の主座である脳自身を是正することから生体の「脳を超える」治療戦略と考えられる。

心不全は生体の調節系が存在するばかりに病態が維持されたり悪化したりすることが知

られている代表的な疾患である。生体の調節系を逆に改変することにより病態の進行を阻止する考え方はこれまでの薬物治療にも通じる。メガトリアルでは、循環器系に促進的に働く薬物（強心薬など）が長期死亡率を悪化させ、逆に抑制的に働く薬物（アンギオテンシン変換酵素阻害薬、ベータ遮断薬など）が長期死亡率を改善させる傾向がみられている。

生体の調節系は全身の灌流を最優先する急性期に必要な治療をそのまま慢性期にも続け、心臓の保護をおろそかにしているとも言える。生体の進化は急性期の破綻を逃れるように適応しているが、それ以上の高度な適応はできていないことになる。

バイオンック心不全治療の治療機序の詳細は明らかではなかったが、臨床で心不全治療に確立されたベータ遮断薬の有効性から類推すると、単なる交感神経に対する拮抗作用とも考えられる。ベータ遮断薬投与下の検討で、バイオンック迷走神経刺激による心筋梗塞後の心機能低下および心臓リモデリングの抑制は $\beta_1$ 遮断薬の効果だけでは説明できないことが判明した。

#### D-2. バイオンック閉ループ鍼刺激装置の開発

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、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。

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。

そこでさらに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。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。

#### E. 結論

心不全の生命予後は現在も不良であり従来の概念を超えた新たな治療体系が求められている。心疾患の重症化には循環調節機能の破綻が深く関与することから、私たちは破綻した調節系を知的電子装置で置換する神経制御システムや生体論理により制御される人工臓器で心疾患を治療するバイオンック治療戦略を創出した。

バイオンック治療論理の検討では、ラットでの実験によって、「脳を超える」治療論理による慢性重症心不全（重症心筋梗塞）の治療が心室リモデリングの抑制、心機能低下の軽減、長期生存率の改善に有効であることを示した。さらにベータ遮断薬下で検討により、バイオンック迷走神経刺激による治療効果は、交感神経に対する拮抗作用以外の迷走神経刺激固有の作用と考えられた。



ウサギの足三里への電気鍼刺激により、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ティングされた。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。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**

#### **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、生体の伝搬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搬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搬路をそのまま適用することは難しい。よって、体内伝搬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、生体の伝搬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、体内伝搬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搬路での体内通信では、皮膚や脂肪などでの反射

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、高い測距精度を持つ UWB 技術と、複数のアンテナを用いて送信機の方角を推定するアレーアンテナ技術を応用することにより行う。事前に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搬した波形を用いて、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 UWB 通信のための電波伝搬モデル構築

#### C-1-1 生体内用 UWB 通信の検討

医療用の体内・体内外通信では、人体への影響を抑えながらも、高品質・高効率の通信を行うことが望まれる。そのような観点から、数 GHz にもわたる超広帯域を使用することで高速伝送を実現する Ultra Wide Band (UWB) 技術の研究を行った。

実際に通信を行う場合、送信電力や受信機雑音電力を考慮しなければならない。そこで生体内 UWB 通信を行うことを想定した場合の回線設計及びリンクマージンの導出を行った(表 1)。リンクマージンは電力的な余裕を表す指標であり、余裕分の電力は消費電力の削減や通信距離の拡大に費やすことが可能で

ある。例としてリンクマージン全てを給電電力に費やすと、給電電力は-19.9dBm(10.2  $\mu$  W)となる。また、リンクマージンを伝送距離の拡大に費やすことで、生体内での最大伝送可能距離は8cmとなる。また、体外1mの距離にある機器との通信を行う場合、埋め込み深さを3cm以下にする必要があると言える。

表 1.回線設計表

	自由空間中 UWB	体内間 UWB	体内→体外 UWB
通信距離	2m	5cm	1m(深さ 3cm)
通信速度	1Mbps	1Mbps	1Mbps
帯域幅	500MHz(3.1~3.6GHz)	500MHz(2.25~2.75GHz)	500MHz(2.25~2.75GHz)
給電電力	-10.0dBm	-10.0dBm	-10.0dBm
パルス繰返し回数	10	10	10
アンテナ利得	0dBi	0dBi	0dBi
空气中相当減衰	-50.5dB	-20.0dB	-38.4dB
生体内相当減衰	0dB	-34.9dB	-26.3dB
受信信号電力	-50.5dBm	-54.1dBm	-64.7dBm
雑音電力	-76.7dBm	-76.7dBm	-76.7dBm
必要S/N	12.7dB	12.7dB	12.7dB
リンクマージン	14.3dB	9.9dB	-0.7dB

### C-1-2 体内電波伝搬モデル構築

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った。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搬路を生成することができる。

実験システムを図 1 に示す。

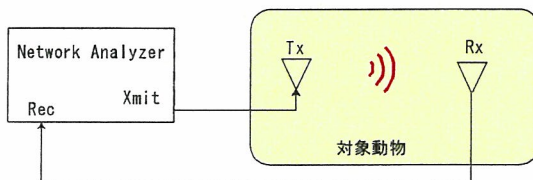


図 1 実験システム構成

麻酔を施した 25kg のブタを開胸し、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 (アンテン社製試作品) を使用した。

伝搬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。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。

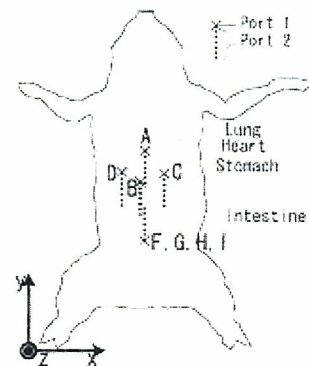


図 2 アンテナ挿入位置

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。

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。

$$H(f, d) = \sqrt{\frac{1}{2} P L_0 \left(\frac{d}{d_0}\right)^{-\alpha} \left(\frac{f}{f_c}\right)^{-2\alpha-1}} e^{-\alpha(f-f_c)d} A(f) \quad (1)$$

PL0 は規格化のための係数、A は平均 0、標準偏差  $\sigma_0$  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 伝搬路パラメータ

n	1.2
$\kappa$	-0.2
PL0 [dB]	2.3
$\sigma_0$ [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搬路の生成を行う。モデルから生成した周波数応答を図 3 (実線) に示す。

$v(f)$  の周波数相関関数の累積密度関数を図 4 に示す。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。

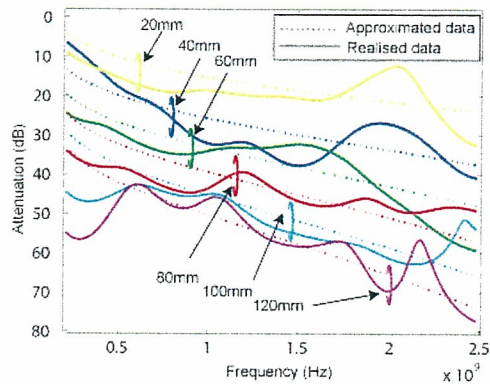


図 3 生成した伝搬路の周波数応答

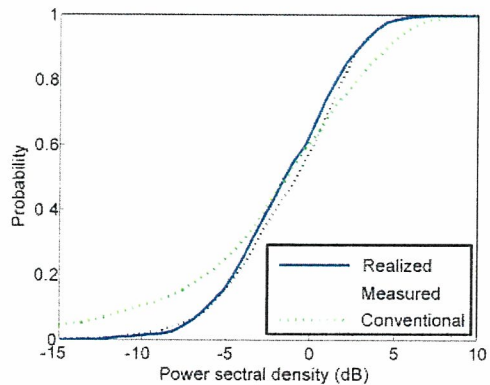


図 4 周波数相関関数の累積密度関数

## C-2 生体への熱影響を考慮した通信方式の検討

### C-2-1 熱影響を考慮した UWB 通信方式

電磁波の人体への熱影響を伝送速度 (スループット) へのペナルティとして評価するモデル (図 5) を定め、通信方式の検討を行った。

UWB-IR 通信方式を想定し、その変調方式に OOK(On-Off Keying) と BPSK(Binary Phase Shift Keying) の 2 つの変調方式に関して比較した。図 6、図 7 にその結果を示す。横軸に  $E_b/N_0$  (1 ビット当たりの電力に対す

る雑音電力密度比)、縦軸をスループットとした。

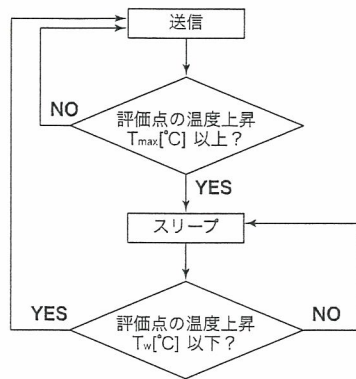


図 5 モデルのブロック図

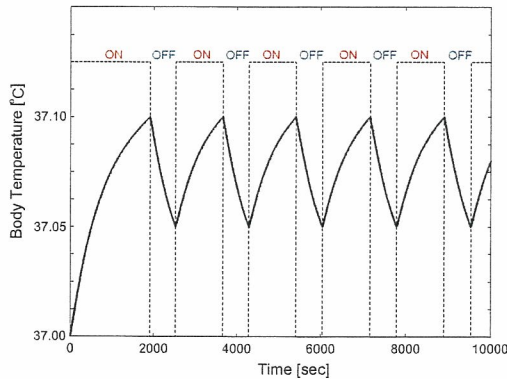


図 6 温度上昇とデューティサイクル

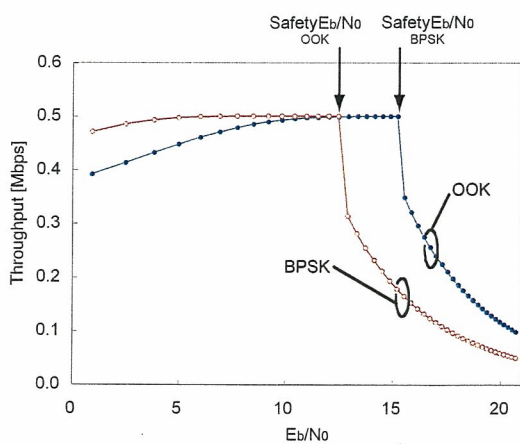


図 7 OOK、BPSK 変調の比較

ここで、熱影響および通信品質の劣化による

スループットの低下が見られない  $E_b/N_0$  を Safety  $E_b/N_0$  として定める。この値が高いことは熱影響を与えることなく安全に通信が行えることを意味している。

この Safety  $E_b/N_0$  は BPSK 変調が 12.4 dB、OOK 変調が 15.2 dB となった。すなわち、OOK 変調が約 3 dB 優位であることが言える。

### C-2-2 切り替え時間の最適化

次に生体内通信において、熱影響を考慮した通信時間の切り替え間隔の最適化を行った。

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。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（(3)式）を定義し、評価することで最適化を求めることを提案する。

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

ここで  $f(\tau)$  は切り替え時間  $\tau$  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 9 で表され、最小値となる  $\tau_0$  が最適値となる。

図 10 に最適値を用いた場合の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。

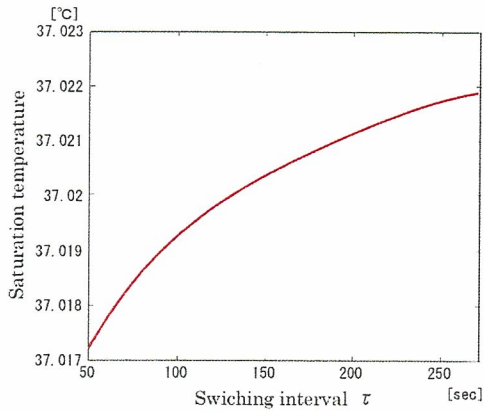


図 8 飽和温度の切り替え時間特性

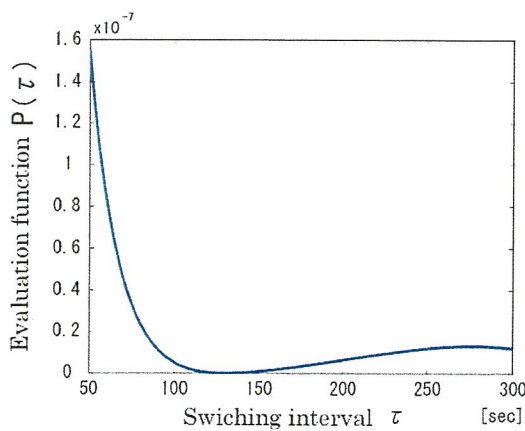


図 9 目的関数の評価値の例

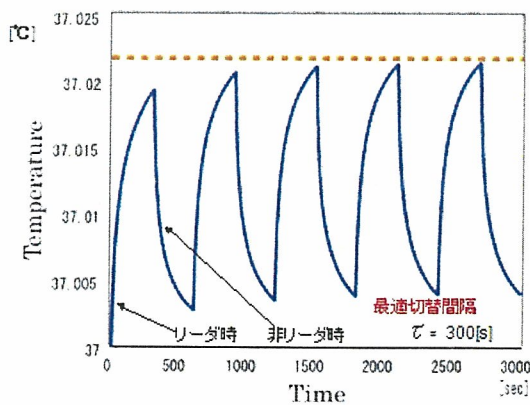


図 10 最適値を用いた場合の温度変化

### C-3 医療用体内インプラント機器の位置推定

高精度な測位が行える UWB 技術と到来方向推定が行えるアレーアンテナ技術を応用し

た位置推定手法を提案した。事前取得した体内画像を利用することにより、体内においても高い位置推定精度が得られた。

体内埋め込みデバイスの位置が特定できることにより、センサ情報の有効利用や、通信状態の推定、デバイスの取り出しの簡単化が可能となる。

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 11 に示す。図 11 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。

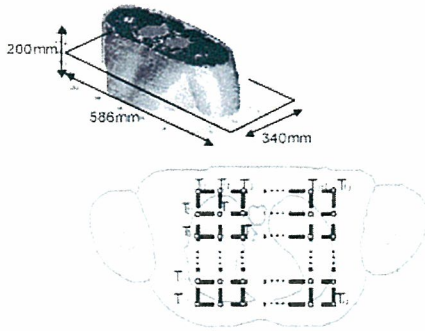


図 11 人体モデルでの格子点配置

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 12 のフローチャートにて示す。

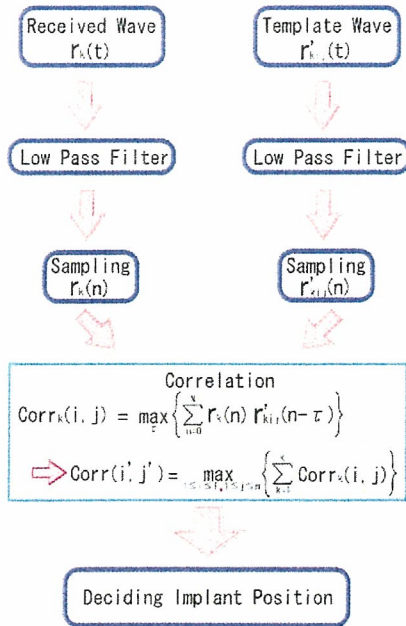


図 12 位置推定アルゴリズムフローチャート

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。

図 13 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。

また、雑音環境化における使用周波数帯域と推定誤差の関係を図 14 にて示す。信号電力対雑音電力比  $-20\text{dB}$  の環境化においても推定位置の平均自乗誤差は  $2\text{cm}$  以下となることがわかる。

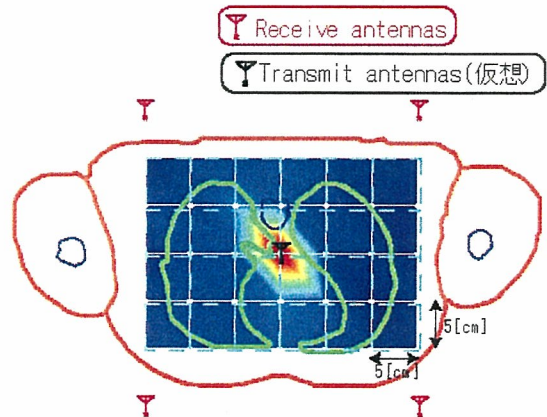


図 13 相関を用いた位置推定実結果

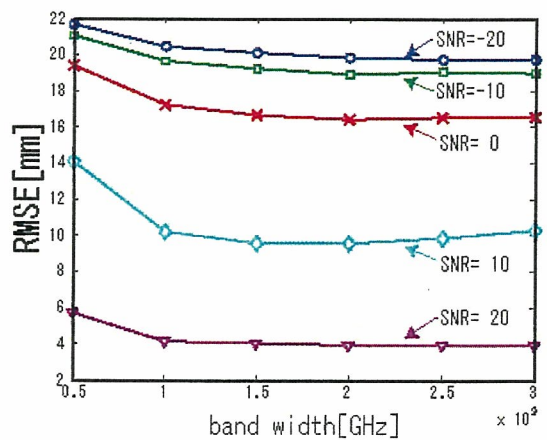


図 14 使用帯域と位置推定誤差



## D. 考察

### D-1 体内伝搬特性解析

我々が提案する体内伝搬モデルは乱数を用いて体内の擬似伝搬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。生成された伝搬路を用いることで、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-2 生体への熱影響を考慮した通信方式

OOK 変調は回路構成が比較的簡易な方式であるため、体内に埋め込むことを踏まえても有効な方式であると言える。

リーダー切り替えアルゴリズムにおいては、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。

### D-3 体内埋め込みデバイスの位置推定

本方式では、受信側の処理のみで位置推定を行うことが可能である。さらに通信で用いる波形を利用して推定を行っているため、送信側に余分な装置・処理を追加することなく位置推定を行うことが可能であり、小型・低消費電力が望まれる体内機器に適した方式と言える。

## E. 結論

### E-1 体内伝搬特性解析

生体内 UWB 通信のための回線設計を行い、通信性能を達成するための各パラメータの指標を示した。また、理論及び実験から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、解析結果に基づき、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-2 生体への熱影響を考慮した通信方式

通信方式の評価検討のために必要なモデルを示した。それに基づき、UWB-IR 通信の OOK 変調と BPSK 変調を比較することにより、OOK 変調が安全性の面で優れていることを示した。また、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-3 体内埋め込みデバイスの位置推定

UWB 技術とアレーアンテナ技術を応用した位置推定手法を提案した。事前に取得した体内画像を利用することにより、複雑な構造をもつ人体中においても推定位置の平均自乗誤差が 2cm 以下となることを示した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

各年度の報告書に記載のとおり

ナノテクノロジーによる機能的・構造的生体代替デバイスの開発  
I バイオニックナノメディスンによる循環器調節機能デバイスの開発研究  
複合酵素を用いるグルコース燃料電池の開発

分担研究者 西澤松彦（東北大学大学院工学研究科 教授）  
末永智一（東北大学大学院環境科学研究科 教授）

研究要旨：

超小型心臓ペースメーカの駆動電源として機能する生体内埋め込み型の「バイオ燃料電池」の研究開発である。ジアフォラーゼのメディエータであるビタミン K<sub>3</sub> のポリマーを調製し、ビタミン K<sub>3</sub> / ジアフォラーゼ / グルコースデヒドロゲナーゼからなるグルコース酸化極（アノード）を作製し、Pt 電極もしくは酵素修飾カソードと組み合わせてバイオ燃料電池を構成することに成功した。生体内環境における体液発電のモデル実験として、血清や血液からの発電実験を行なった。微細加工技術を用いた電池の小型化を進め、マイクロ流路型の小型燃料電池について、流路形状や電極配置に関して、発電効率を向上させる観点から最適化を行なった。また、酵素を用いたカソード、耐久性向上のための生分解性高分子を用いた時差式発電についても検討した。

A. 研究目的

本研究は、生体内で長期使用が可能なグルコース/O<sub>2</sub> 型のバイオ燃料電池の構築を目的としている。特に、生体毒性が懸念される物質を一切使わないことを開発方針とする。

ナフトキノン類の一種であるビタミン K<sub>3</sub> をポリマー化し、ジアフォラーゼ、グルコースデヒドロゲナーゼを二層構造の酵素膜とすることで、再現性を重視したグルコースの酸化電極（燃料電池のアノード）を作製し、白金電極カソードと組み合わせて、グルコース-O<sub>2</sub> 燃料電池を構成する（図 A-1）。これを用いて、グルコース水溶液、ジュースなどの身の回りの溶液、そして血液や組織液などの体液、などからの発電実験を行なって問題点を明らかにし、最終目的である体内埋め込み燃料電池の実現に向けた検討を進める。検討内容には、実用形態を意識したマイクロ流路型燃料

電池の試作や、コントロールされた燃料送液環境における定量評価、また流路ならではの動作環境における電極配置の最適化などが含まれる。加えて、バイオ燃料電池の弱点である耐久性の低さを補うしくみとして、生分解性高分子などを用いる時差式発電によって、長期間発電可能なバイオ燃料電池の開発にも取り組む。

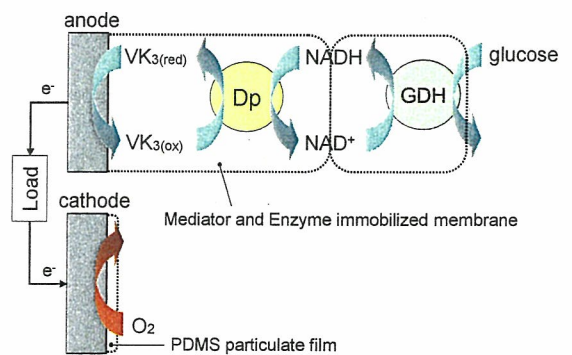


図 A-1 本研究におけるバイオ燃料電池

## B. 研究方法

### B-1. 新規アノード修飾膜の作製・評価法

合成した  $VK_3$  誘導体の 2-(3-Carboxypropyl)-3-methyl-1,4-naphthoquinone を N-hydroxy-succinimide により活性化した後、約 40 % の修飾率でポリアリルアミン (PAA) もしくはポリ-L-リジン (PLL) に結合させることで、 $VK_3$  ポリマーを得た (図 B-1)。作製したメディエータポリマー水溶液 (たとえば PLL- $VK_3$ , 4.83 mM  $VK_3$ )、NADH 酸化酵素のジアフォラーゼ (Dp)、カーボンブラックの分散液 (ca. 13 mg mL<sup>-1</sup>) の混合溶液を直径 3 mm のグラシーカーボン (GC) 電極上に 4  $\mu$ l 塗布し空气中で乾燥 (第一層)。その後 PLL とグルコースデヒドロゲナーゼ (GDH) の混合溶液を第一層修飾膜上に 4  $\mu$ l 塗布、乾燥させ (第二層)、二層構造のグルコース酸化用の複合酵素修飾電極を調製した (図 B-2)。

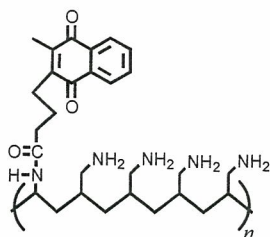


図 B-1 PAA- $VK_3$  の構造式

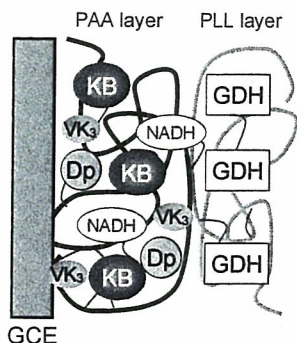


図 B-2 酵素二重膜によるアノード電極

### B-2. 小型バイオ燃料電池の作製

小型バイオ燃料電池セルの作製には各種微細加工技術 (MEMS 技術) を利用した (図 B-3)。PDMS 製流路の鋳型には、3 次元成形したプラスチックや、厚膜フォトレジスト (SU-8) のパターンニングを用いた。電極基板についてはスライドガラス上に、フォトリソグラフィ及び

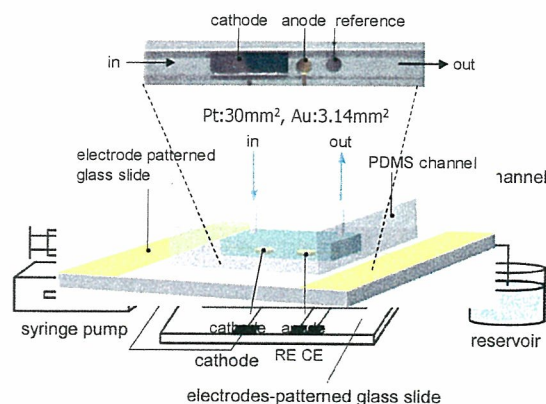


図 B-3 マイクロ流路型バイオ燃料電池

スパッタリングを行うことにより作製した。電極基板にはアノード、カソードに加え、参照極、対極も組み込みこんでいるため様々な電気化学測定が可能である。PDMS 流路と酵素を修飾した電極基板を接着させた実験系を組み、様々な作動条件におけるマイクロ流路中でのバイオ燃料電池の性能を評価した。

### B-3. 生分解性高分子を用いた時差式発電

バイオ燃料電池の長期利用を目指した取り組みとして、生分解性高分子である PLGA (Copoly lactic acid/glycolic acid) が順次分解することで電極が露出する様子を三極式の電気化学測定により評価した。ここで用いた PLGA は平均分子量の異なる二種類のものを用いた。なお PLGA は平均分子量の違いで崩壊速度が異なる。溶液には 30mM グルコース、1 mM  $NAD^+$  を含むリン酸緩衝液を用いた。アノードには B-1 で作製したものを、カソードには表面積の大きな白金電極を用いた。

## C.研究結果と D.考察

### C-1. アノードの評価

先ずサイクリックボルタンメトリーにより、グラッシーカーボン(GC)電極上に固定化したアノード修飾膜の評価を行った(図 C-1). 燃料であるグルコース(および補酵素の  $\text{NAD}^+$ )を添加することにより得られた酸化電流は PAA-VK<sub>3</sub>を用いたものに比べ PLL-VK<sub>3</sub>の場合の方が格段に大きかった. これは PLL の場合の方が VK<sub>3</sub>の自由度が高いためであると考えられる. さらに溶液を攪拌することで,  $2 \text{ mA cm}^{-2}$  程度とバイオ燃料電池の電極としては大きな電流を得ることができた. このように, メディエータの固定量やバックボーンとしての高分子の種類などの改良により, メディエータの自由度を向上させ, 再現性よく触媒電流が得られる電極が作製できた.

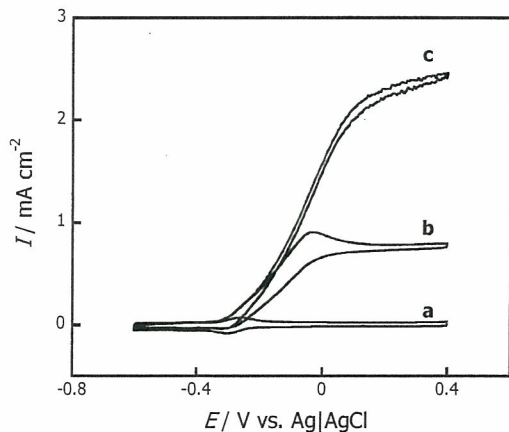


図 C-1 KB/PLL-VK<sub>3</sub>/Dp/GDH 修飾 GC 電極の CV 図  $\text{N}_2$  飽和 PBS (pH 7.0) at 37 °C(a), 1.0 mM  $\text{NAD}^+$  and 20 mM グルコース (b), 1.0 mM  $\text{NAD}^+$ , 30 mM グルコース, 攪拌子にて溶液を攪拌 (c). 掃引速度:  $5 \text{ mV s}^{-1}$ .

白金カソードと組み合わせた燃料電池単セルの起電力は  $0.6 \text{ V}$  程度である. そこで, 図 C-2 のような直列型の燃料電池を作製した. この燃料電池は一枚のスライドガラス上に 6 つのセルを直列に配置し, それぞれのセルを形成した PDMS でセパレートする構造をとっている. これにより単セル当りの起電力( $0.6 \text{ V}$ )の 6 倍である  $3.6 \text{ V}$  の起電力を得ることを目的としている.

その結果,  $5 \text{ mM}$  のグルコース溶液を充填することで, 目的通り  $3.6 \text{ V}$  の起電力を得ることができ, さらにこの燃料電池により市販のストップウォッチの液晶を表示させることができた. また, 血清(FBS)を用いた場合でも表示させることができた. このように単セルでは,  $1 \text{ V}$  以下程度の電圧しか発揮できないバイオ燃料電池でも, 直列に接続することで, 実用的なデバイスを駆動することができることを示せた. 今回のデバイスは試作品であり, 実用的なものではないが, 微細加工をより一層取り入れることで, このタイプの小型燃料電池も発展させていきたい.

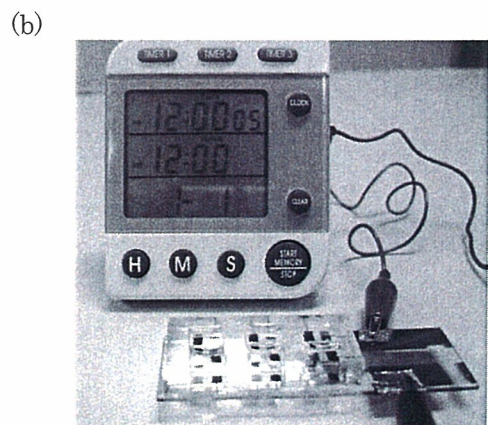
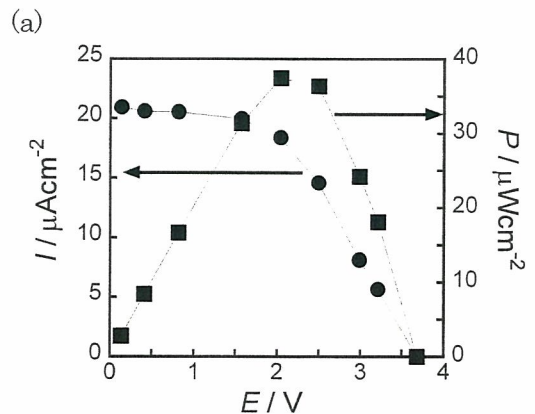


図 C-2 直列型燃料電池の出力特性. 測定溶液:  $5 \text{ mM}$  グルコースを含んだリン酸緩衝液 (pH7.0)(a). 直列型燃料電池によりストップウォッチの液晶を表示. 燃料溶液:  $5 \text{ mM}$  グルコースを含んだリン酸緩衝液 (pH7.0)(b).