

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

難治性循環器疾患を克服する超小型ナノ神経センサー兼

刺激治療装置の開発に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 神谷 厚範

平成19（2007）年 3月

# 目次

## I. 総括研究報告書

難治性循環器疾患を克服する超小型ナノ神経センサー兼 刺激治療装置の開発に関する研究	-----	1
--	-------	---

国立循環器病センター研究所  
神谷 厚範

## II. 分担研究報告書

超小型神経センサー兼刺激治療装置の試作に関する研究	-----	16
---------------------------	-------	----

国立循環器病センター研究所  
杉町 勝

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	31
---------------------	-------	----

難治性循環器疾患を克服する超小型ナノ神経センサー兼刺激治療装置の開発に関する研究

主任研究者 神谷 厚範（国立循環器病センター研究所）

研究要旨：

慢性心不全では、自律神経異常（交感神経増加・迷走神経低下）が病態を増悪させ、この神経治療が生存率を格段に改善することが実証されている。しかし現存の薬物治療ではこれを治療困難であり、一方、電気的神経医療は連続モニター時間が2－3時間に限定され、また神経束内神経線維を選択刺激できないため内臓機能を個別に治療困難な欠点を有する。

そこで本研究は、自律神経を神経線維高選択的にモニターし且つ刺激できる神経装置の開発を目的とする。ヒト心不全の克服を目指して、MEMS (micro electronics machine system) 技術を駆使して、神経よりも細いナノ超微小針電極（～100本）を絶縁性高分子と集積化した超小型神経センサー兼刺激装置を開発する。簡単な外科手術によって、上下センサチップで神経をソフトに挟んで装着し、適当な電極の組合せから意図する神経線維の活動を長期安定に高選択的にモニターでき、且つ高選択刺激できる。平成18年度（初年度）は、神経装置を試作した。神経膜をソフトに貫き且つ十分な機械的強度を持つ微小針電極の針材を、有限要素法応力シミュレーション等によって検討し、機械的強度に優れるタングステン（W）に決定した。これに安全生体材料（パリレン）を薄膜コート（2μm）し、電解エッチングで先端ナノ先鋭化処理した。ウサギ腓骨・脛骨神経への刺入テストによって、神経膜貫通性や強度の点から針シャフト径を50μmと決定した。このW針を電極間隔100μmに2列12ピン集積化し、世界最小レベルの電極アレイの神経装置を開発し、急性動物実験においてウサギ腓骨・脛骨神経に植え込み、適当な電極の組合せから、循環調節（血管収縮）性交感神経活動を選択的にモニター（安静時活動およびストレス負荷による増加反応等）することに成功した。また、頸部迷走神経に植え込み、心臓枝活動を選択モニターすることにも成功した。ヒト自律神経モニターに用いる神経は直径0.5－1.5 cmであり、この仕様で50－150本の針電極を1本の神経に挿入できるため、実用に十分な空間分解能（神経線維選択能）であると考えられた。

## 分担研究者

神谷 厚範  
国立循環器病センター研究所  
循環動態機能部 室員

杉町 勝  
国立循環器病センター研究所  
循環動態機能部 部長

## A. 研究目的

わが国は約30万人の慢性心不全患者を有する。薬物療法の進歩にも関わらず、慢性心不全の死亡率は依然として高く、5年以内に半数が死亡する。健常生体の心臓機能は、脳からの命令信号である自律神経によって適切に調節されている。しかし慢性心不全では自律神経調節が障害され、異常な交感神経増加・迷走神経抑制が生じている。これは心不全病態を増悪させる最重要因子であり、一方、研究チームは、これを是正する神経治療（迷走神経電気刺激）が、心不全死亡率を格段に低減することを小動物実験で実証した（Circulation 2004）。従って慢性心不全の制圧には、自律神経医療がその鍵を握る。しかしながら現存のヒト神経医療には多くの問題や限界があり、まず自律神経モニターは、神経束内の交感神経線維を選択困難であり2時間程度しか連続測定できない。また神経刺激は、神経束全体の刺激であるため迷走神経心臓枝以外の神経線維をも刺激してしまうため、副作用（求心性線維刺激による嘔吐等）を回避できない。心不全の克服には、自律神経を神経線維高選択的に長期安定にモニターし且つこれを制御するバイオンニック医療（生体機

能の異常や喪失をテクノロジーで代替する医療）装置が必要である。

そこで本研究は、自律神経を神経線維高選択的にモニターし且つ刺激できる神経装置の開発を目的とする。MEMS (micro electronics machine system) 技術を利用して、神経よりも細い超微小針電極を絶縁性高分子とアレイ集積化した超小型ナノ神経センサー兼刺激装置を開発する。簡単な外科手術によって、上下センサチップで神経をソフトに挟んで装着する。針電極は極細なため神経線維を傷害せずに線維間に挿入でき低侵襲・安全であり、適当な電極の組合せから意図する神経線維の活動を高選択的に長期安定にモニターでき且つ刺激できる。交感神経は下肢浅部の腓骨・脛骨神経内の交感神経線維をモニターし、迷走神経は頸部迷走神経内の心臓枝をモニターする。さらに、モニターした神経活動値を基に、神経刺激や他自律神経治療（開発済み等）を閉ループ制御することによって、自律神経を目標値に制御できる。

また、研究チームは頸部吸引装置（国際特許）および体表刺激装置（国内特許）による自律神経の閉ループ制御治療の開発に成功しており、これを本装置と融合させると、自律神経を目標値に長期安定に制御できる、全く新しい統合的な自律神経自動治療システムを構築できると思われ、心不全克服に向けた実用化を目指す。さらに、研究チームは心不全循環管理を支援する自動薬物治療システム（国際特許）の開発に既に成功し、これは、本装置を含めた自律神経自動治療システムと融合可能であるため、血行動態と自律神経を同時に自動治療する

統合的な心不全治療システムを創出できると期待される。本研究は神経機能異常を機械で代替するバイオニック医療であり、生体機能異常を人類がテクノロジーで克服する新時代の幕開けとなる。研究終了後3年以内には、心不全治療に臨床応用する予定である。また本装置は将来的には、自律神経治療のみでなく、末梢神経障害、痒み、慢性疼痛等の難治性疾患治療にも応用できる可能性を秘める。

## B. 研究方法

研究全体の計画の概要（3年間）

- ① MEMS (micro electronics machine system) 技術を駆使して、超小型ナノ神経センサー兼刺激装置を開発する。
- ② 試作装置を動物の交感神経や迷走神経に植込み、自律神経計測刺激機能を検討する急性実験を行い、治療効果と安全性を検討する。また組織生化学的解析で神経傷害・安全性等を調べる。
- ③ 試作装置を用いた、動物慢性実験を行い、治療効果と安全性を検討する。
- ④ 本装置と、既に開発済みの頸部吸引装置（国際特許）と体表刺激装置（国内特許）を統合した自律神経自動治療システムを構築し、心不全モデル動物治療実験を行う。
- ⑤ 統合的自律神経自動治療システムと、既に開発済みの心不全循環動態自動薬剤治療システム（国際特許）と融合した統合的な心不全自動治療システムを構築する。

### 平成18年度計画

上記全体計画の①と②を行う。超小型ナノ神経

センサー兼刺激装置のセンサチップは、SOI基板の片面に神経センサ兼刺激装置用の針（直径100nm、長さ100 $\mu$ mの超微小針電極100本）を形成し、反対面に神経信号計測用アンプと刺激装置用電圧刺激回路を設け、両面をMEMS貫通配線技術によって金貫通配線で接続する。簡単な外科手術によって神経を上下からソフトに挟んで装着する。針はMEMS Boschプロセス技術を用いたDRIE法で形成し、針先端は単結晶Si基板の異方性ウェットエッチング特性を使い鋭角加工を行うため、神経線維を傷害せずに神経線維間に挿入できる。また針表面は先端部分を除いてSi酸化膜で絶縁し、先端のみで神経電位を計測できる。装置の回路モジュールは、貫通配線を用いて装置の針形成面の裏面に形成するため、外部ノイズの影響を受けにくくS/N比の高い測定が可能である。アナログスイッチを用い、神経信号測定・刺激する針を選択でき、検体外への接続ケーブル本数を低減して装置を小型化できる。装置の電源は、現在のペースメーカー電池を軽量化したものを使用する。以上の装置製作はMEMS技術を専門とする(株)メムスコアと共に推進する。次に、試作装置を、急性動物実験（ウサギ、イヌ等）で、皮膚切開下に、頸部迷走神経および、下肢の腓骨神経の枝に装着して植込み、迷走神経心臓枝および交感神経の活動の計測と、迷走神経心臓枝の刺激の可否を検討し、装置を改良する。また、組織生化学的解析等によって神経障害の有無を検討し、装置の安全性を確認する。

### 平成19年度計画

上記全体計画の③および④を行う。試作装置を

## 平成19年度計画

上記全体計画の③および④を行う。試作装置を用いた慢性動物実験を行い、長期間（3ヶ月間等）継続して、神経モニターおよび神経刺激が出来るかどうかを試し、装置の改良を続ける。平行して、本装置と既に開発済みの頸部吸引装置（圧反射を使用）および体表刺激装置（体性自律神経反射を使用）による自律神経の閉ループ制御治療を融合して、統合的な自律神経自動治療システムを構築する。このシステムを用いて、心不全モデル動物（心筋梗塞・心筋症様等）を対象に治療実験を行い、治療効果（自律神経活動・循環動態・ポンプ機能・心臓リモデリング等）を検証する。また組織生化学的解析等によって神経障害の有無を検討し、装置の安全性を確認する。

## 平成20年度計画

上記全体計画の⑤を行う。④で開発した統合的な自律神経自動治療システムを、既に開発済みの心不全循環動態自動薬剤治療システムと融合して、循環動態（心拍出量・心臓充満圧・血圧）から循環特性（ポンプ機能・有効循環血液量・血管抵抗）を連続診断し、同時に自律神経を連続モニター（診断）すると共に、循環動態と自律神経を自動的に最適化するような、包括的な心不全自動治療システムを構築する。この治療効果を、心不全モデル動物実験で検証する。また、組織生化学的解析等によって神経障害の有無を検討し、装置の安全性を確認する。

## C. 研究結果

### C-1. 神経装置の開発

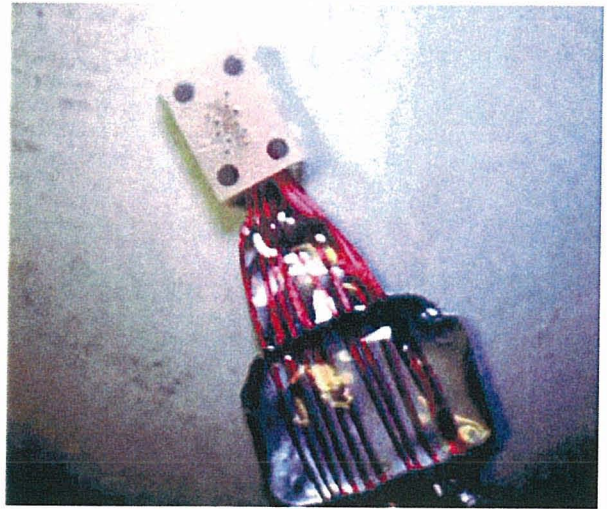
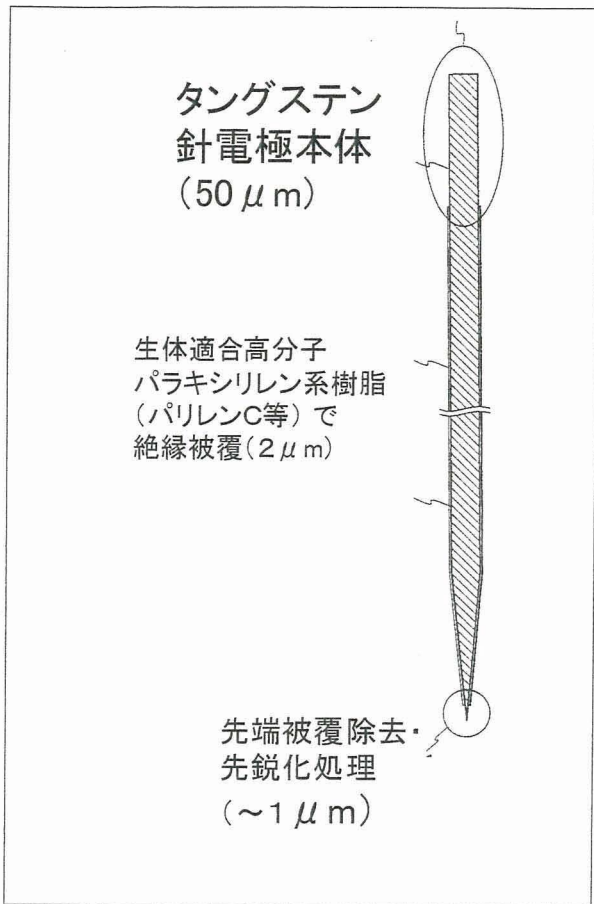
平成18年度（初年度）は、（株）メムス・コ

アと共に本装置を試作開発した。装置開発には、神経膜をソフトに貫き且つ十分な機械的強度を持つ微小針電極の開発が重要である。有限要素法応力シミュレーション等によって針材を検討し、MEMS加工性（針状構造形成・導通配線）に優れるシリコン（Si）は機械的強度が弱く（針基部へ応力集中）神経内で破損する危険があり、一方、タングステン（W）はSiの10倍以上に機械的強度に優れ（針全体に応力分散）、高い耐剪断応力性のため自由な針長の微細電極アレイを製作可能であると判明した。

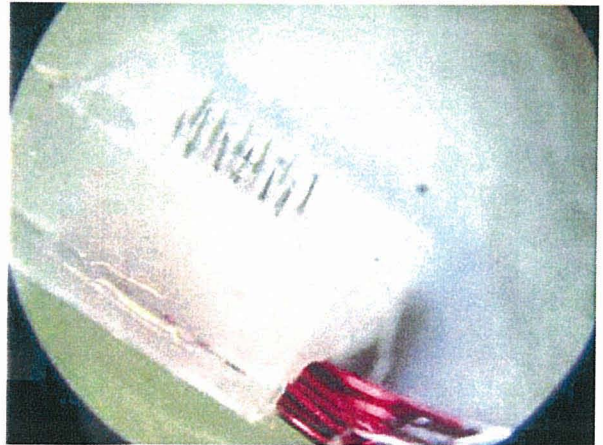


そこで針材をタングステンに決定し、安全生体材料（パリレン）を薄膜コート（2μm）し、電解エッチングで先端ナノ先鋭化処理し、ウサギ腓骨・脛骨神経への刺入テストによって、神経膜貫通性や強度の点から針シャフト径を50μmと決定した。





<電極アレイ>

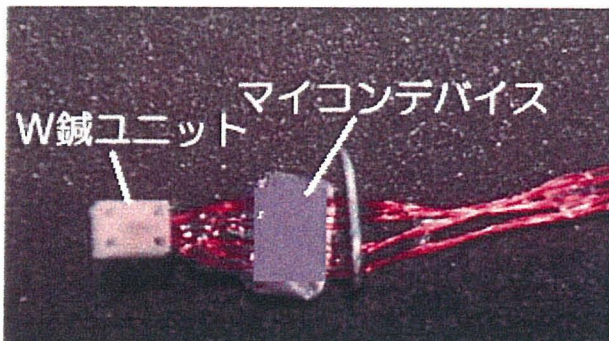


このW針を電極間隔100  $\mu$ mに2列12ピン集積化し、世界最小レベル電極アレイの神経装置を開発した。ヒト自律神経モニターに用いる神経は直径0.5–1.5 cmであり、この仕様で50–150本の針電極を1本の神経に挿入できるため、この電極アレイは、実用に十分な空間分解能（神経線維選択能）であると考えられる。

<針電極>

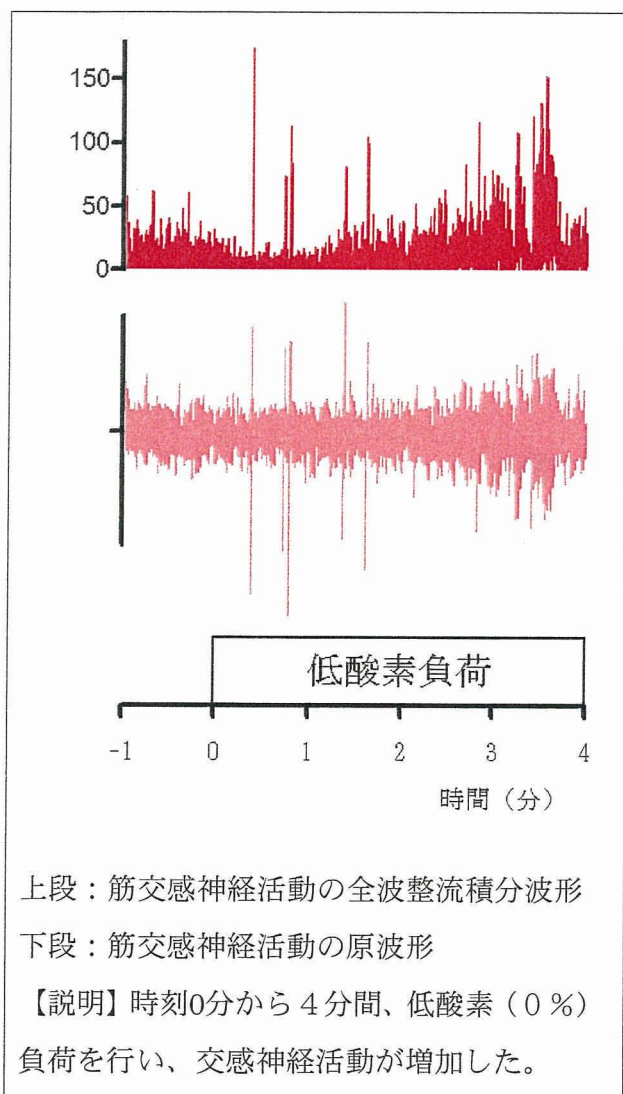


<装置全体>

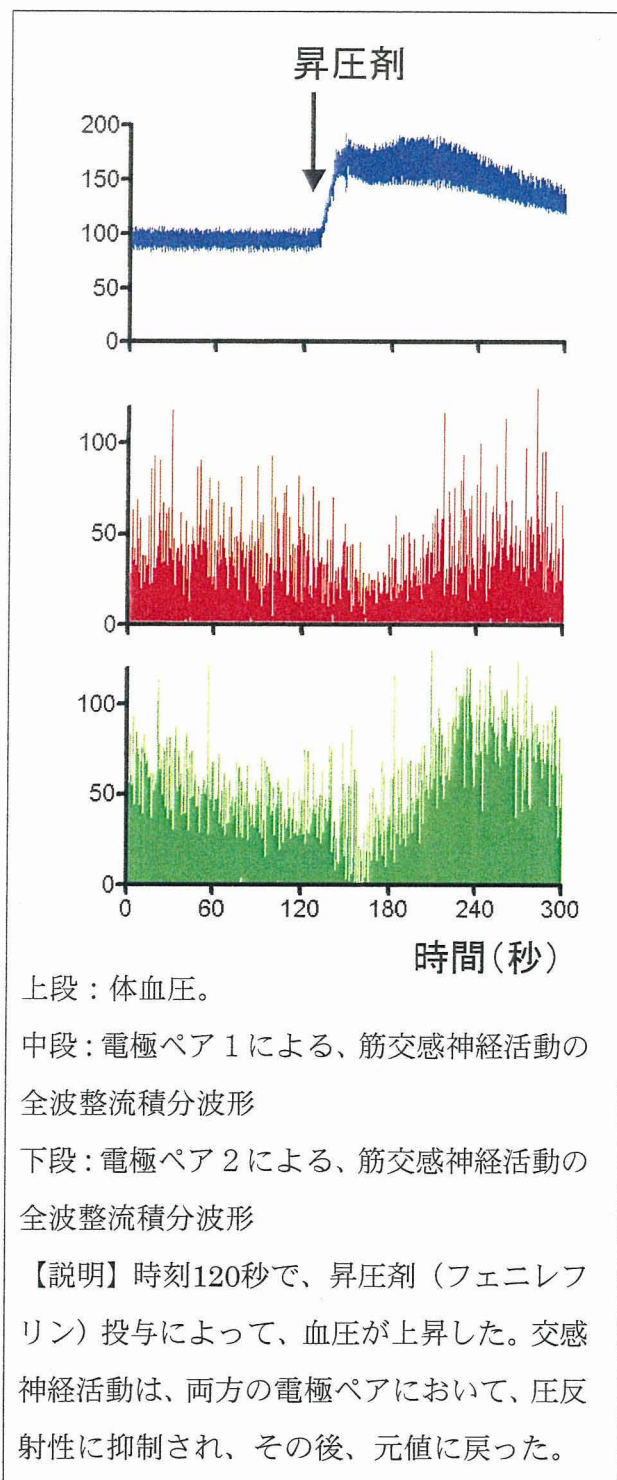


## C-2. 自律神経活動の測定

当装置を用いて、急性動物実験（ウサギ）を行った。麻酔は、ウレタンと $\alpha$ -クロロロースで行い、呼吸は、人工呼吸器で管理した。下肢皮膚を切開して、腓骨・脛骨神経を剖出し、この神経装置をソフトに装着して、植え込んだ。このウサギ腓骨・脛骨神経はヒトよりも10倍細い（径1-1.5 mm）ため、電極アレイの神経線維選択能はヒト神経の場合よりも小さいが（約10%）。しかし、12本の電極からの、適当な2電極の組合せから、循環調節（血管収縮）性交感神経活動を選択的にモニター（安静時活動および低酸素ストレス負荷による増加反応）することに成功した。

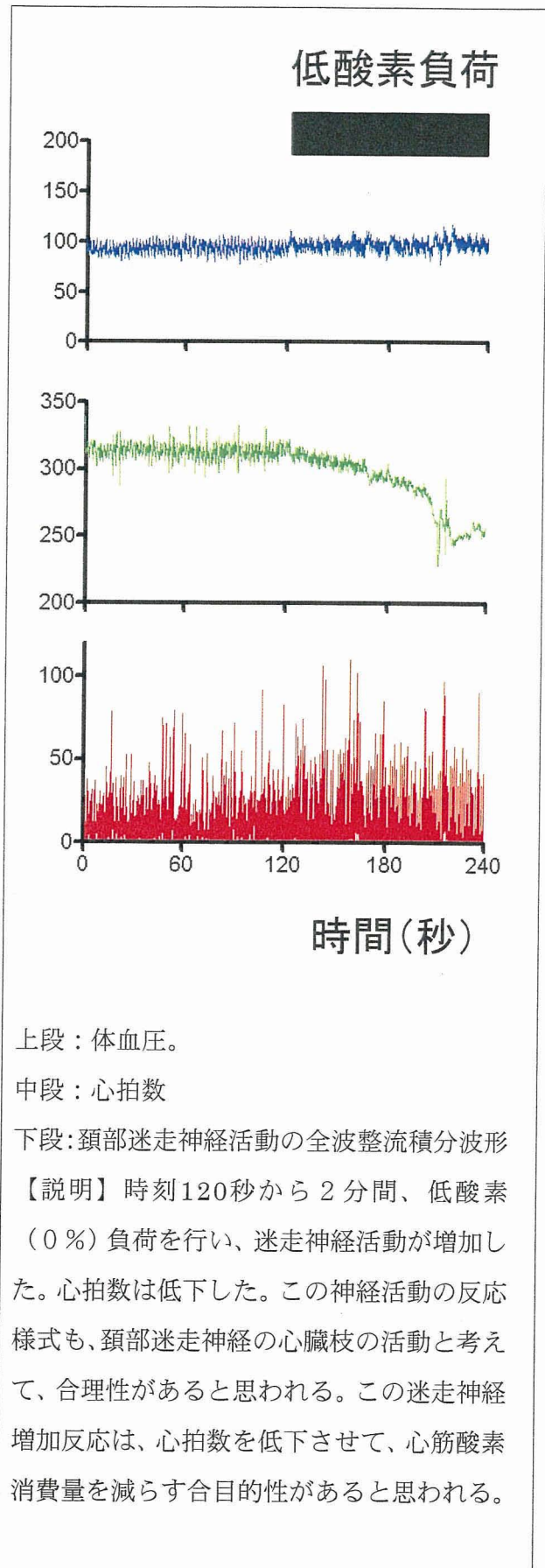
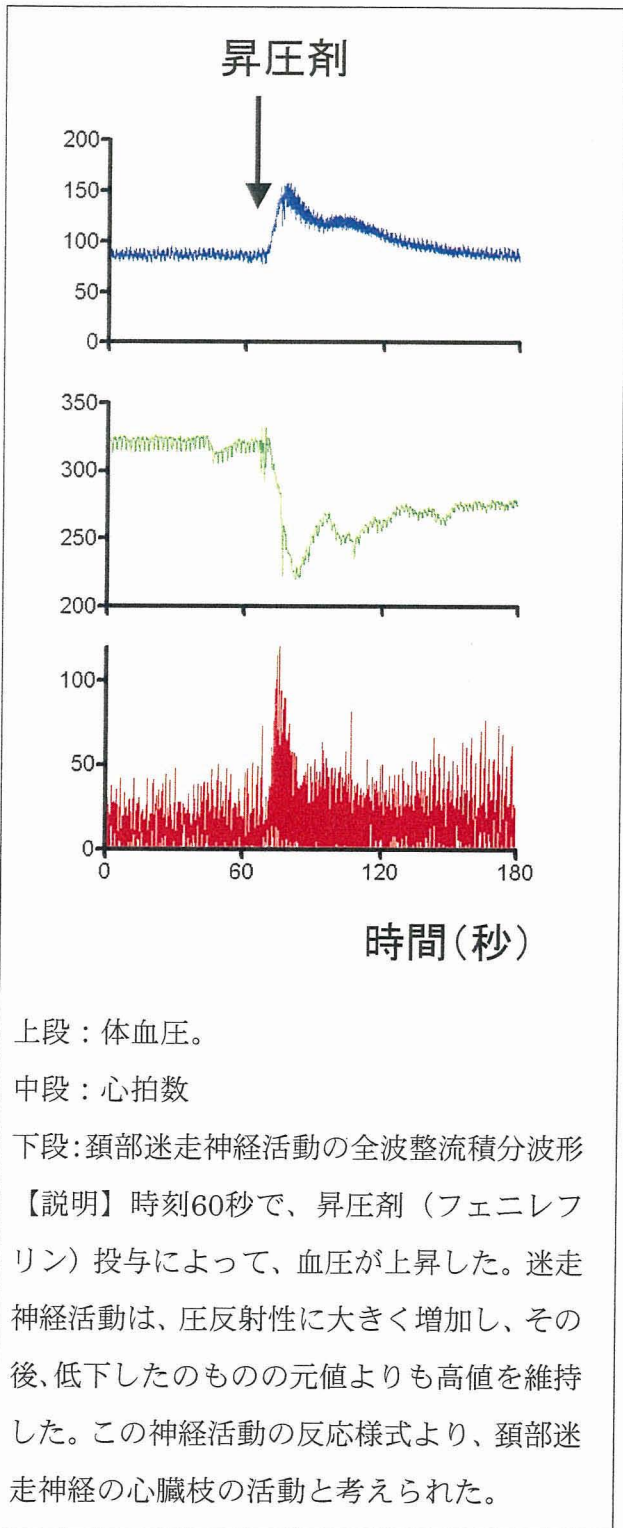


この2電極の組合せ（電極ペア）は、66通りある。慢性使用時など、身体動による電極ずれが起こり得る状況では、複数の電極ペアが自律神経活動をキャッチしていると、モニターの安全性が高まる。本装置では、複数の電極ペアで、循環調節（血管収縮）性交感神経活動を選択的にモニターすることに成功した。

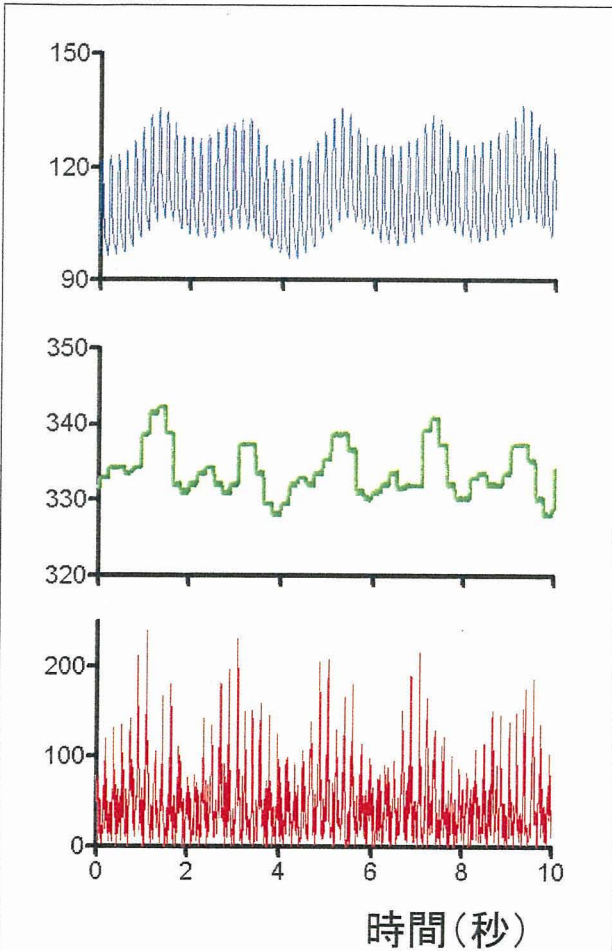




また、頸部皮膚を切開して、頸部迷走神経を剖出し、この神経装置を装着し、植え込んだ。これによって、また、頸部迷走神経心臓枝を選択モニター（安静時活動、昇圧剤投与による抑制反応、低酸素ストレス負荷による増加反応）することにも成功した。



さらに、自発性神経活動が、血圧および心拍数の生体リズムと同期する現象を、実測した。従来、心拍数のゆらぎは、自律神経活動、とりわけ心臓迷走神経活動に起因すると考えられてきたが、この研究結果はそれを実証するものである。



上段：体血圧。

中段：心拍数

下段：頸部迷走神経活動の全波整流積分波形

【説明】2秒周期の血圧リズムに合わせて、心拍数と頸部迷走神経心臓枝活動も、2秒周期で増減していた。

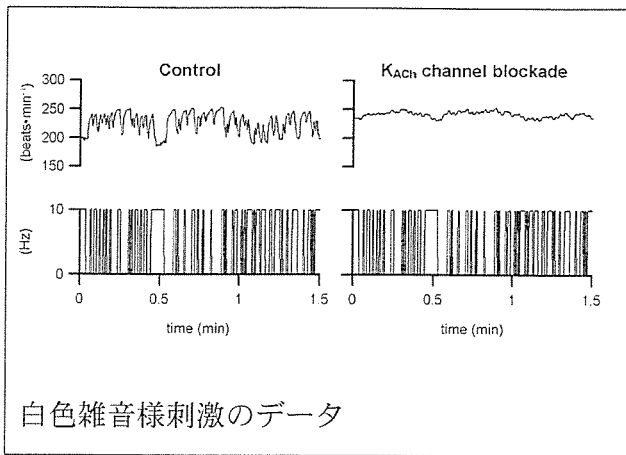
これら神経は、内在する神経線維の殆どが運動線維や求心性線維であり、自律神経線維は極一

部に過ぎない。従って、神経束全体の測定では、これらの神経線維を取り出すことが出来ないため、自律神経をモニター出来ない。従って、当電極アレイは、神経線維高選択性の点で優れており、その有用性が示された。

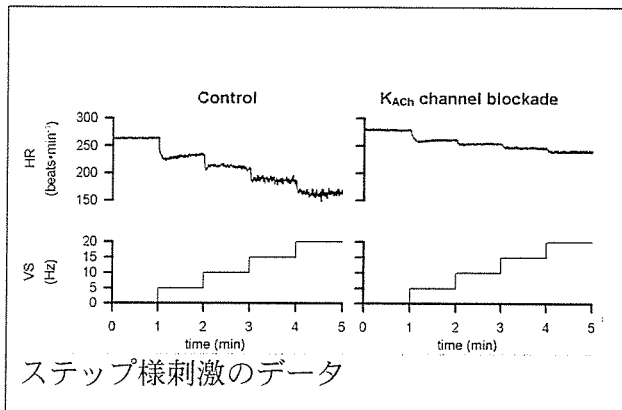
### C-3. 迷走神経刺激に対する心臓応答の解明

迷走神経刺激治療を開発するには、心筋細胞の応答機序を解明することが必要である。迷走神経刺激による徐脈は、神経終末より放出されるアセチルコリン(ACh)がアデニル酸シクラーゼを抑制し交感神経性頻脈作用に拮抗する間接作用と、AChがムスカリン性 $K^+$ チャネル( $K_{ACh}$ )に作用して細胞過分極を引き起こす直接作用の、二つの作用機序で起こることが知られている。しかしながら、迷走神経刺激性の徐脈作用の全体において、AChの直接作用と間接作用がそれぞれどの程度に作用しているか、またそれぞれの動的な反応特性の違いは明らかでない。そこで本研究は、**迷走神経刺激**から心拍数への伝達関数を求め、これがACh直接作用を担う $K_{ACh}$ を選択的に遮断するtertiapinの投与によって、どう変化するかを検討した。

そこで、まず、麻酔下・人工呼吸管理下のウサギを対象に、左右の頸動脈神経、大動脈減圧神経、および迷走神経を頸部レベルにて除神経して、動脈圧反射系による心拍数変動を最小にした。切除した右迷走神経心臓側の中枢端に刺激電極を取り付け、2値(0-10Hz)の白色雑音法を用いて右迷走神経刺激を行った。刺激持続時間は2 msecに固定し、刺激電圧は、10 Hzの刺激で心拍数が50bpm低下する電圧に調整した(2-6V)。

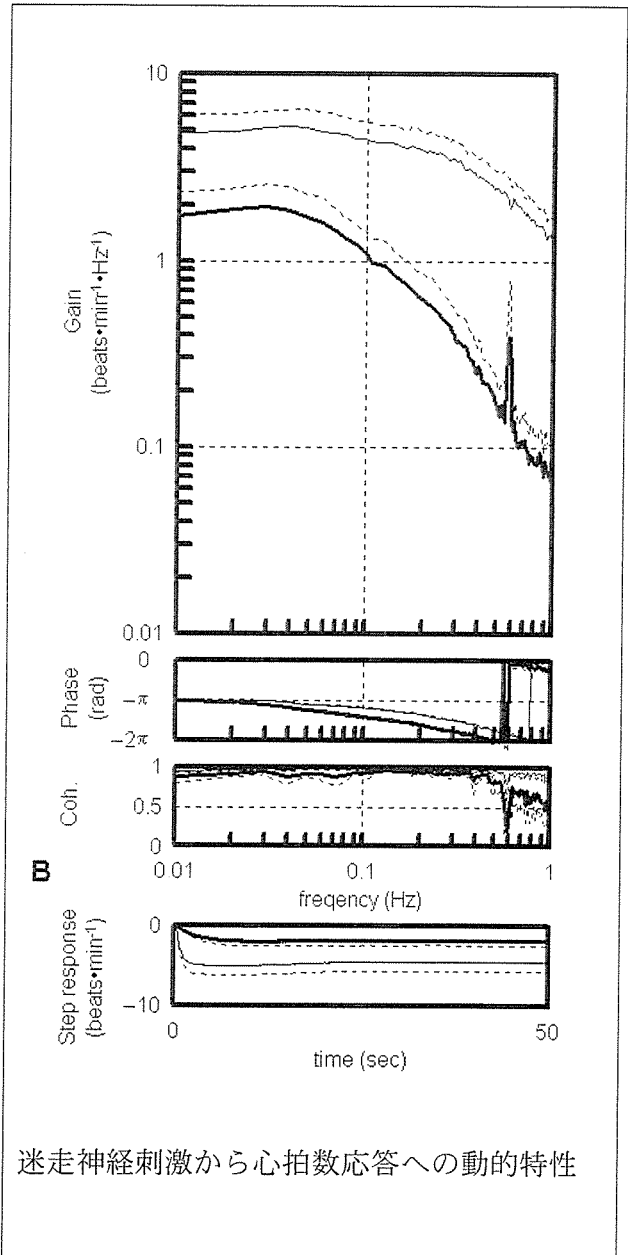


次に、迷走神経をステップ様 (0, 5, 15, 20Hz, 各刺激強度で60 sec, 刺激電圧2 V, 刺激持続時間2 msec) 信号に刺激した。これらを行った後、 $K_{ACh}$  ブロッカー tertiapin を静脈投与し (30nM/kg)、白色雑音様刺激とステップ様刺激を行った。迷走神経心臓から心拍数へのシステム伝達関数を求め、これが tertiapin 投与前後でどう変化するかを解析した。

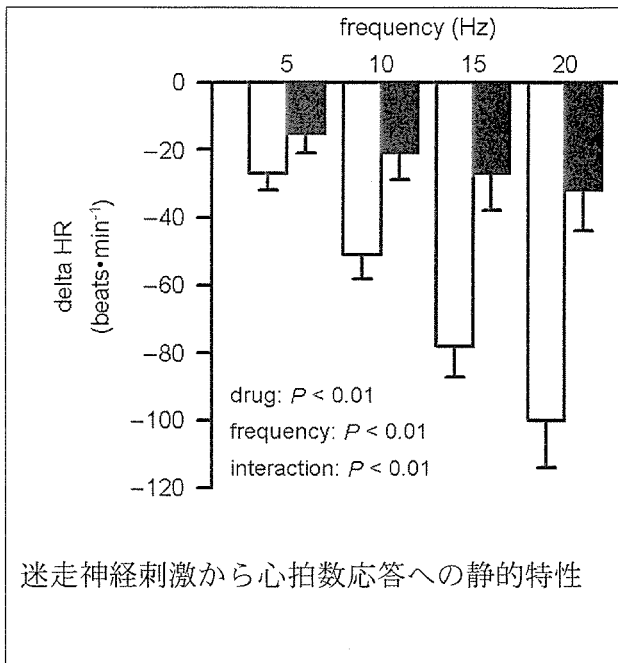


実験の結果、白色雑音様刺激のデータから迷走神経刺激から心拍数応答への動的特性を求めた所、このシステム伝達関数は、1次遅れ低域通過特性で近似できた。これは、 $K_{ACh}$  ブロッカー Tertiapin 投与により、0.01Hzのゲインは  $61.6 \pm 5.1\%$ 、0.8Hzのゲインは  $92.2 \pm 0.9\%$  低下した。さらに、遮断周波数は低下し ( $0.23 \pm 0.01$  to  $0.06 \pm 0.00$  Hz)、むだ時間は増大した

( $0.35 \pm 0.01$  to  $0.45 \pm 0.02$  sec)。過渡応答の90%、定常応答の60%が  $K_{ACh}$  を介すると考えられた。



一方、ステップ様刺激のデータから迷走神経刺激から心拍数応答への静的特性を求めた。 $K_{ACh}$  ブロッカー Tertiapin 投与により、迷走神経刺激から心拍数低下反応は、5Hz刺激においておよそ半減し、刺激周波数の増加と共に、さらに強く低減した。

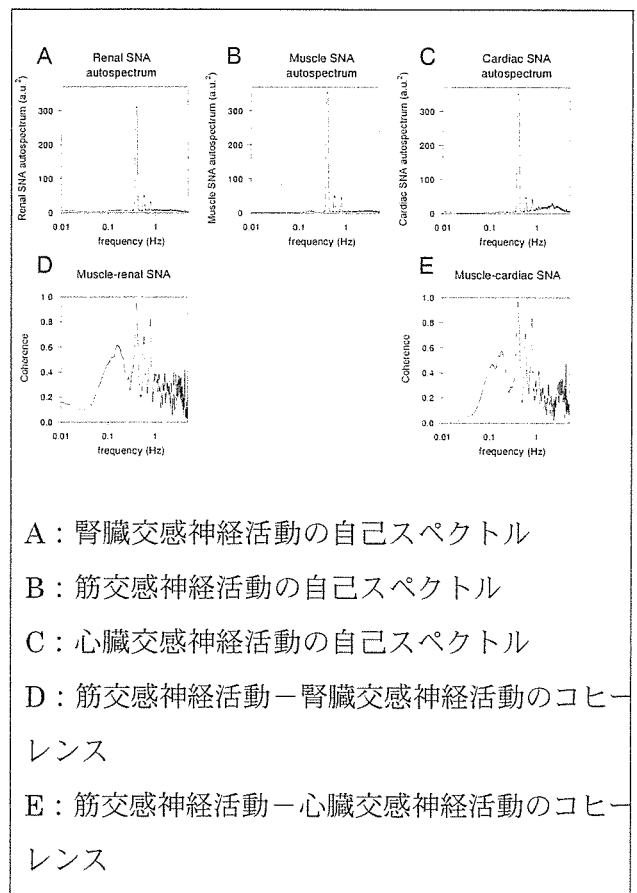


以上の結果は、 $K_{Ach}$ によるAchの直接作用は、迷走神経刺激による徐脈を高速化し、かつ倍化することを意味する。迷走神経刺激性の徐脈作用では、Achの直接作用よりも間接作用が主である印象を持たれているが、 $K_{Ach}$ による直接作用は従来よりも重要な生理的意義を持つことが判明した。

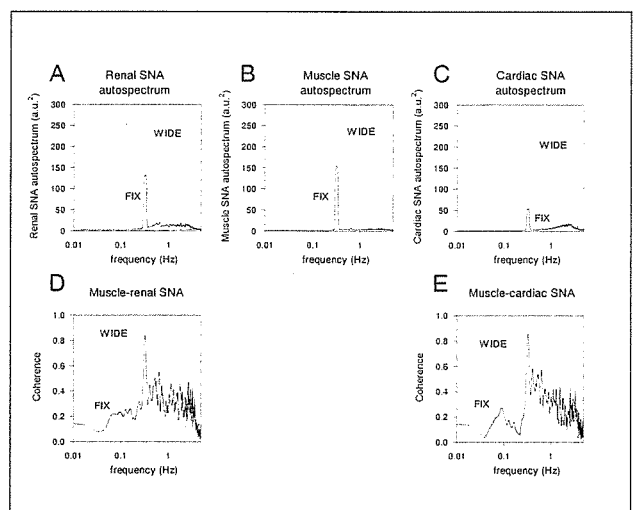
#### C-4. 神経装置の安全性に関する検討

腎臓、心臓、血管をはじめとする循環器系臓器は、それぞれの臓器毎に交感神経によって機能が調節されている。しかしながら、それらの交感神経活動をすべて測定するのは技術的に困難であり、交感神経活動が臓器間において、どの程度に相似なのか、を解明する必要がある。そこで、四肢末梢神経から血管を支配する交感神経を身体低侵襲的にモニターする場合、それが腎臓、心臓を支配する交感神経とどの程度に相似なのかを、人工呼吸管理下・麻酔下ウサギにおいて検討した。腎臓、心臓、血管（筋内血管）を支配する3種の交感神経活動を同時に実測し、その関係を調べた。

筋交感神経活動（血管支配）は、腎臓・心臓交感神経活動と、交感神経活動の自己スペクトルがピークを形成する周波数において、高いコヒーレンスを示した。



また圧受容器へ、人工的な大きな圧変動を負荷すると交感神経間のコヒーレンスは全周波数帯域において0.9以上に増加した。一方、圧受容器へ一定圧を負荷すると、コヒーレンスは低下した。



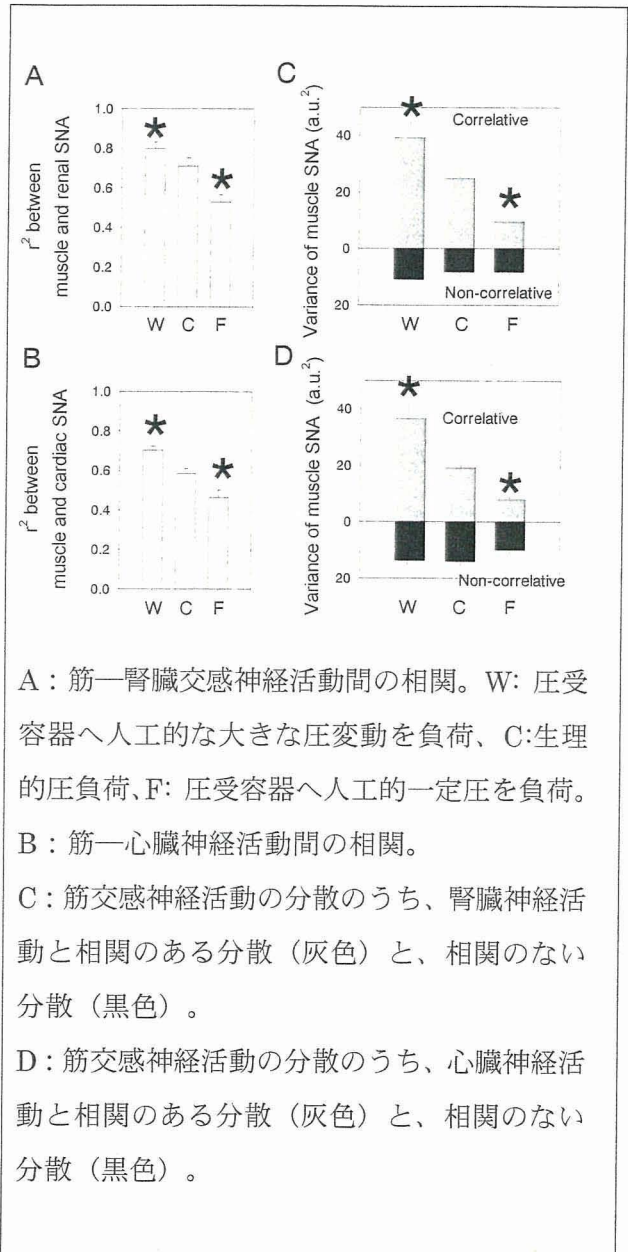


- A : 腎臓交感神経活動の自己スペクトル
- B : 筋交感神経活動の自己スペクトル
- C : 心臓交感神経活動の自己スペクトル
- D : 筋交感神経活動－腎臓交感神経活動のコヒーレンス
- E : 筋交感神経活動－心臓交感神経活動のコヒーレンス

このため、この交感神経活動間のコヒーレンスは圧反射の影響下にあることが判明した。

さらに、1Hzでsamplingした交感神経活動は、筋－腎臓交感神経活動間で70%、筋－心臓交感神経活動間で60%の相関を示した。この交感神経活動間の相関は、圧受容器へ、人工的な大きな圧変動を負荷すると80－90%に増加し、逆に圧受容器へ一定圧を負荷すると、50%まで低下した。

次に、筋交感神経活動の分散を、腎臓交感神経活動と相関のある分散と、相関のない分散に分けて検討した。すると、腎臓交感神経活動と相関のある分散は、圧反射への入力圧変動に比例して変化したが、腎臓交感神経活動と相関のない分散は、圧反射入力圧変動の大きさが変化しても一定であった。これは、筋交感神経活動の分散を、心臓交感神経活動との相関の有無によって分けて検討しても、同じ結果であった。従って、交感神経活動間の相関は圧反射の影響下にあること、さらに、圧反射とは独立に（無関係に）50%は相関があることが明らかとなった。



A : 筋－腎臓交感神経活動間の相関。W: 圧受容器へ人工的な大きな圧変動を負荷、C:生理的圧負荷、F: 圧受容器へ人工的一定圧を負荷。  
 B : 筋－心臓神経活動間の相関。  
 C : 筋交感神経活動の分散のうち、腎臓神経活動と相関のある分散（灰色）と、相関のない分散（黒色）。  
 D : 筋交感神経活動の分散のうち、心臓神経活動と相関のある分散（灰色）と、相関のない分散（黒色）。

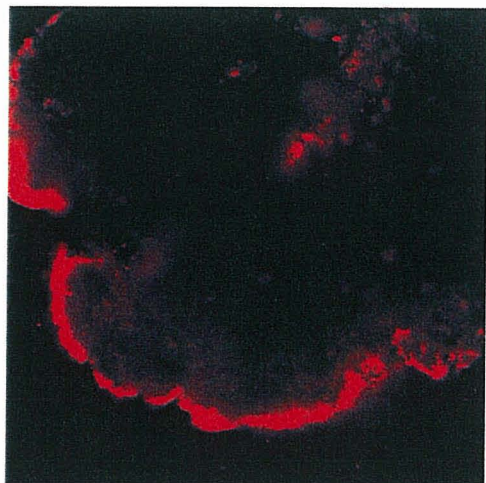
筋交感神経活動の分散の、他交感神経活動と相関のある分散は、圧受容器へ人工的一定圧を負荷しても残存したが、これは圧反射以外の要因、例えば呼吸等に関連する成分であると推察される。これは、周波数領域で、0.5Hz近傍の交感神経活動自己スペクトルのピークに対応すると考えられる。一方、筋交感神経活動の分散の、他交感神経活動と相関のない分散は、圧反射とは無関係であり、圧反射は交感神経活動間に相関を持たせる働きがあると判明した。本神経装置で測定する対象は、筋交感神経活動であるが、これは腎臓・心臓交感神経活動と、およそ相似であると推察された。



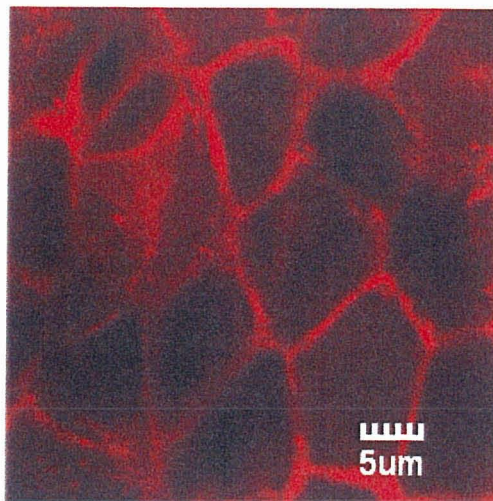
### C-5. 神経装置の安全性に関する検討

開発する神経装置は、神経を損傷することなく、安全である必要があるため、研究期間を通じて、その安全性を生体組織生化学的に検討する。検討方法として、生体組織をすり潰して、その組成を調べる従来の生化学的方法がある。しかしながら、出来る限り生体の構造や機能を保持したままで、生きたままで、その構造や機能を調べられることが望ましい。

そこで、平成18年度には、動物個体を対象に、生きたままで、生体組織や細胞を観察するためのin vivo imaging系を1次試作した。麻酔下マウス・ラットを対象に、末梢神経（腓骨神経）を剖出した。脂溶性蛍光色素カルボシアニン Carboyaninesのアナログ化合物であるDiIを、神経表面に塗布し、細胞膜の脂質層に取り込ませた。このDiIは、一度取り込まれると極めて安定で、強い蛍光を放つ。その後、共焦点顕微鏡で生体組織を観察した。



マウス腓骨神経 DiI染色



マウス腓骨部脂肪細胞 DiI染色

### <倫理面への配慮>

本研究の動物実験は、日本生理学学会の動物実験の指針に沿い、実験動物の数と侵襲を最小にするよう、また、動物愛護上においても、十分配慮して行われた。また、国立循環器病センター研究所実験動物委員会に承認のもとに、行われた。

### D. 健康危険情報

健康危険情報は特になし。

### E. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 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. 2007 Feb;102(2):622-7.

- 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.* 2006 Oct;56(5):325-33.
- 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.* 2006 Jun;56(3):235-45.
- 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.* 2006 Nov;291(5):H2187-91.
- 5) 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.* 2006 May 16;47(10):2074-85.
- 6) Michikami D, Kamiya A, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Yamamoto K, Ariumi H, Iwase S, Sugeno J, Sunagawa K, Sugimachi M. Short-term electroacupuncture at Zusanli resets the arterial baroreflex neural arc toward lower sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006 Jul;291(1):H318-26.
- 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.* 2006 Apr;100(4):1278-86
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 第44巻 110、2006
- 2) 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 第44巻 133、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巻 241、2006
- 4) 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巻 291、2006
- 5) 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巻 545、2006
- 6) 清水 秀二、宍戸 稔聡、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝 右心低形成症候群に

対する術式決定のためのシュミレーション  
第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻  
546、2006

*Settings: Potential Application for  
Clinical Research* American Heart  
Association 2006

- 7) 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
- 8) 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
- 9) 神谷 厚範、上村 和紀、清水 秀二、砂  
川 賢二、杉町 勝 心不全血行動態を自  
動治療する装置の開発：臨牀実用化へ向け  
て 第 27 回日本循環制御医学会総会 循  
環制御 63，2006
- 10) 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
- 11) UEMURA, KAZUNORI, Kamiya, Atsunori,  
Shimizu, Shuji, Shishido, Toshiaki, Sugimachi,  
Masaru, Sunagawa, Kenji  
Comprehensive Physiological  
Cardiovascular Model Enables Automatic  
Correction of Hemodynamics in Patients  
with Acute Life-Threatening Heart  
Failure, pp.198-201 IEEE EMBC 2006
- 12) Miyamoto, Tadayoshi, Inagaki, Masashi, Ta  
kaki, Hiroshi, Kamiya, Atsunori, Kawada,  
Toru, Shishido, Toshiaki, Sugimachi, Masaru,  
Sunagawa, Kenji Sensitized  
Central Controller of Ventilation in  
Rats with Chronic Heart Failure  
Contributes to Hyperpnea Little at Rest  
but More During Exercise, pp.4627-4630  
IEEE EMBC 2006
- 13) Atsunori Kamiya, Kazunori Uemura,  
Shuji Shimizu, Masaru Sugimachi, Kenji  
Sunagawa *A New Automated Drug  
Delivery System to Restore  
Hemodynamics of Decompensated Heart  
Failure in Closed-Chest Clinical*
- 14) Yoshikazu Nakaoka, Atsunori Kamiya,  
Takashi Minami, Makiko Maeda, Yasushi  
Fujio, Tatsuya Koyama, Tatsuhiko  
Kodama, Hisao Hirota, Kinya Otsu, Naoki  
Mochizuki *Gab Family Scaffolding  
Adaptor Proteins are Essential Mediators  
in the Signal Circuit between  
Myocardium and Endothelium* The 71<sup>st</sup>  
Annual Scientific Meeting of the  
Japanese Circulation Society
- 15) Taiki Higo, Rika Kawakami, Teruo  
Noguchi, Takahiro Ohara, Naohiko  
Aihara Noboru Oda, Hiroshi Takaki,  
Yoichi Goto *Effects of Exercise Cardiac  
Rehabilitation in Patients with Diastolic  
Heart failure after Acute Myocardial  
Infarction* The 71<sup>st</sup> Annual Scientific  
Meeting of the Japanese Circulation  
Society
- 16) Kazunori Uemura, Meihua Li, Can  
Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki,  
Atsunori Kamiya, Toji Yamazaki, Masaru  
Sugimachi *Efferent Vagal Nerve  
Stimulation Suppresses Matrix  
Metalloproteinase Activity in Myocardial  
Ischemia-reperusion Injury in Rabbit* The  
71<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the  
Japanese Circulation Society
- 17) Tadayoshi Miyamoto, Hiroshi Takaki  
Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido, Toru  
Kawada, Atsunori Kamiya, Kenji  
Sunagawa, Masaru Sugimachi *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) Dai Une Shuji Shimizu, Atsunori Kamiya,  
Kazunori Uemura, Toru Kawada,  
Toshiaki Shishido, Masaru Sugimachi  
*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
- 19) Shuji Shimizu, Toshiaki Shishido,

Kazunori Uemura, Atsunori Kamiya, Toru Kawada, Shunji Sano, Masaru Sugimachi We Should Assess the Physiological Characteristics of Hypoplastic Right Ventricle for Surgical Management of Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum The 71<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society

【出願日】平成 19 年 2 月 1 日

【出願番号】特願 2007-023501

20) 水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝 Kach 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 Program2007

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

21) 神谷 厚範、上村 和紀、水野 正樹、清水 秀二、杉町 勝 閉胸下臨床医学現場で、非代償性重症心不全の血行動態を管理する、新しい自動薬物治療装置第 84 回日本生理学会大会 Program2007

22) 川田 徹、山崎 登自、秋山 剛、宍戸 稔聡、神谷 厚範、水野 正樹、杉町 勝 アンジオテンシン II は迷走神経刺激時の心筋間質におけるアセチルコリン放出を抑制する。第 84 回日本生理学会大会 Program2007

23) Shuji Smizu, Toshiaki Shishido, Kazunori Uemura, Atsunori Kamiya, Toru Kawada, Masaru Sugimachi 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.07

## F. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

【発明の名称】神経信号用プローバ、神経信号出力装置、神経信号記録装置、神経刺激装置及び神経信号入出力装置

【名称】神経信号用プローバ、神経信号出力装置、神経信号記録装置、神経刺激装置及び神経信号入出力装置

【発明者】神谷厚範、杉町 勝、桜井史敏、慶光院利映

超小型神経センサー兼刺激治療装置の試作に関する研究

分担研究者 杉町 勝（国立循環器病センター研究所）

研究要旨：

わが国は約30万人の慢性心不全患者を有し、各種薬物療法の進歩にも関わらず死亡率は依然として高い。慢性心不全では自律神経異常（交感神経増加・迷走神経低下）が病態を増悪させ、この神経治療が生存率を格段に改善することが動物実験で実証されている。しかし現存の薬物治療ではこれを治療困難であり、一方、電氣的神経医療は連続モニター時間が2-3時間に限定され、また神経束内神経線維を選択刺激できないため臓器機能を個別に治療困難な欠点を有する。

そこで本研究は、自律神経を神経線維高選択的にモニターし且つ刺激できる神経装置の開発を目的とする。ヒト心不全の克服を目指して、MEMS (micro electronics machine system) 技術を駆使して、神経よりも細いナノ超微小針電極（～100本）を絶縁性高分子と集積化した超小型神経センサー兼刺激装置を開発する。簡単な外科手術によって、上下センサチップで神経をソフトに挟んで装着する。針電極は極めて細いため、神経線維を傷害せずに神経線維間に挿入でき低侵襲的で安全である。適当な電極の組合せから意図する神経線維の活動を長期安定に高選択的にモニターでき、且つ高選択刺激できる。さらにモニターした神経活動値を元に、神経刺激や他自律神経治療を閉ループ制御することにより、長期安定に自律神経を目標値に制御できる。

平成18年度（初年度）は、まず、(株)メムスコアと神経装置を試作した。神経膜をソフトに貫き且つ十分な機械的強度を持つ微小針電極の針材を、有限要素法応力シミュレーション等によって検討し、シリコン (Si) よりも10倍以上に機械的強度に優れるタングステン (W) に決定した。これに安全生体材料 (パリレン) を薄膜コート (2 μm) し、電解エッチングで先端ナノ先鋭化処理した。ウサギ腓骨・脛骨神経への刺入テストによって、神経膜貫通性や強度の点から針シャフト径を50 μmと決定した。このW針を電極間隔100 μmに2列12ピン集積化し、世界最小レベルの電極アレイの神経装置を開発した。ヒト自律神経モニターに用いる神経は直径0.5-1.5 cmであり、この仕様で50-150本の針電極を1本の神経に挿入できるため、実用に十分な空間分解能（神経線維選択能）であると考えられた。

分担研究者

神谷 厚範  
国立循環器病センター研究所  
循環動態機能部 室員

杉町 勝  
国立循環器病センター研究所  
循環動態機能部 部長

A. 研究目的

わが国は約30万人の慢性心不全患者を有する。薬物療法の進歩にも関わらず、慢性心不全

の死亡率は依然として高く、5年以内に半数が死亡する。健康生体の心臓機能は、脳からの命令信号である自律神経によって適切に調節されている。しかし慢性心不全では自律神経調節が障害され、異常な交感神経増加・迷走神経抑制が生じている。これは心不全病態を増悪させる最重要因子であり、一方、研究チームは、これを是正する神経治療（迷走神経電気刺激）が、心不全死亡率を格段に低減することを小動物実験で実証した（Circulation 2004）。従って慢



性心不全の制圧には、自律神経医療がその鍵を握る。しかしながら現存のヒト神経医療には多くの問題や限界があり、まず自律神経モニターは、神経束内の交感神経線維を選択困難であり2時間程度しか連続測定できない。また神経刺激は、神経束全体の刺激であるため迷走神経心臓枝以外の神経線維をも刺激してしまうため、副作用（求心性線維刺激による嘔吐等）を回避できない。心不全の克服には、自律神経を神経線維高選択的に長期安定にモニターし且つこれを制御するバイオニック医療（生体機能の異常や喪失をテクノロジーで代替する医療）装置が必要である。

そこで本研究は、自律神経を神経線維高選択的にモニターし且つ刺激できる神経装置の開発を目的とする。MEMS(micro electronics machine system)技術を利用して、神経よりも細い超微小針電極を絶縁性高分子とアレイ集積化した超小型ナノ神経センサー兼刺激装置を開発する。簡単な外科手術によって、上下センサチップで神経をソフトに挟んで装着する。針電極は極細なため神経線維を傷害せずに線維間に挿入でき低侵襲・安全であり、適当な電極の組合せから意図する神経線維の活動を高選択的に長期安定にモニターでき且つ刺激できる。交感神経は下肢浅部の腓骨・脛骨神経内の交感神経線維をモニターし、迷走神経は頸部迷走神経内の心臓枝をモニターする。さらに、モニターした神経活動値を基に、神経刺激や他自律神経治療（開発済み等）を閉ループ制御することによって、自律神経を目標値に制御できる。

また、研究チームは頸部吸引装置（国際特許）および体表刺激装置（国内特許）による自律神経の閉ループ制御治療の開発に成功してお

り、これを本装置と融合させると、自律神経を目標値に長期安定に制御できる、全く新しい統合的な自律神経自動治療システムを構築できると思われ、心不全克服に向けた実用化を目指す。さらに、研究チームは心不全循環管理を支援する自動薬物治療システム（国際特許）の開発に既に成功し、これは、本装置を含めた自律神経自動治療システムと融合可能であるため、血行動態と自律神経を同時に自動治療する統合的な心不全治療システムを創出できると期待される。本研究は神経機能異常を機械で代替するバイオニック医療であり、生体機能異常を人類がテクノロジーで克服する新時代の幕開けとなる。研究終了後3年以内には、心不全治療に臨床応用する予定である。また本装置は将来的には、自律神経治療のみでなく、末梢神経障害、痒み、慢性疼痛等の難治性疾患治療にも応用できる可能性を秘める。

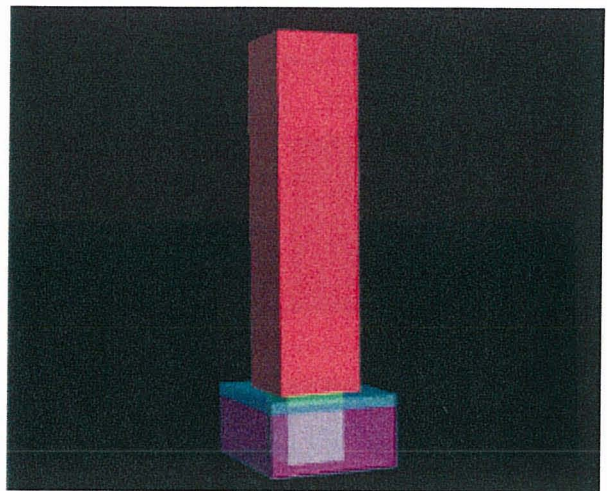
## B. 研究方法および結果

MEMS(micro electronics machine system)技術を駆使して、超小型ナノ神経センサー兼刺激装置を開発する。

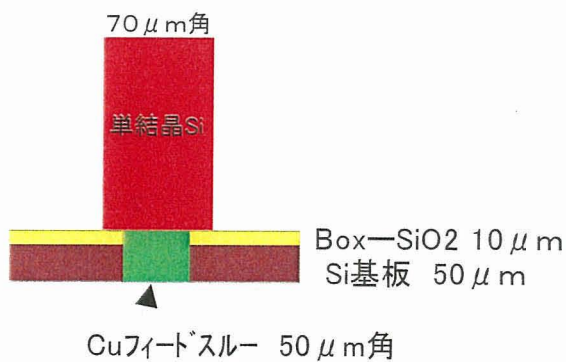
### 1. 針剤の検討

神経活動を記録するためのマイクロサイズの鍼状神経電極の試作を行う上で、まず鍼材として、MEMS加工技術により針状の構造形成および導通配線などの形成が可能なシリコン(Si)と、 $100\mu\text{m}\Phi$ 未満の細い線材が使用可能で樹脂コー

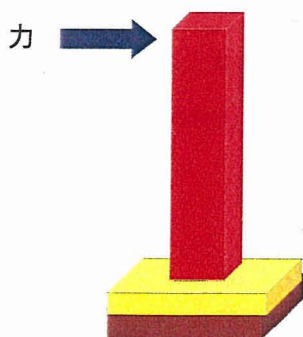
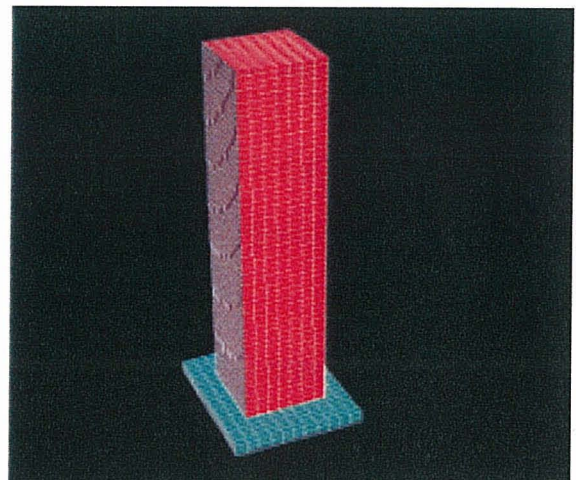
トなども問題がなく、弾力性も富むタングステンを鍼の構成材とした場合の、夫々の機械的強度を有限要素法を用いた応力シミュレーションにより検討した。これは、自律神経活動長期記録装置を検体に装着するとき装置の針部分にかかる力、装置装着後の検体の運動により装置の針部分にかかる力を計算し、装置の機械強度設計の基礎データと用いられる。有限要素法応力シミュレーションには、CoventorWare 2005を使用した。



<Si製鍼の機械強度シミュレーション>  
Si製自律神経活動記録装置の断面形状シミュレーションし、針にかかる応力を計算した。



また、メッシュ（メッシュ型 Manhattan X/Y/Z=5/5/10 μm）を用いた。



Si針部分に発生する  
応力を計算します

針部分に発生した応力をカラー表示した、シミュレーション結果を下に示す。

シミュレーションには、下記のような3次元ソリッドモデルを用いた。