

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. 川田 徹、高木 洋、藤崎 巖、砂川 賢二、杉町 勝 加速度センサー併用による正確なイヤセンサー心拍検知 第45回日本生体医工学会大会 44: 292, 2006
9. 日高 一郎、稲垣 正司、宍戸 稔聡、杉町 勝 自己組織化マップを用いた心筋シートモデルにおける虚血領域の検出 第45回日本生体医工学会大会 44: 369, 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. 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ミュレーション 第45回日本生体医工学会大会 44: 546, 2006
13. 川田 徹、李 梅花、有海 秀人、杉町 勝 ニューラルカスケードによる動脈圧反射系の静特性及び動特性の一括同定 第27回日本循環制御医学会総会 27: 51, 2006
14. 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 27: 38, 2006
15. 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
16. 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 27: 63, 2006
17. 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
18. 杉町 勝、川田 徹、神谷 厚範、宍戸 稔聡 Analysis of pressure regulatory system by control engineering approach. 第29回日本神経科学大会 2006
  19. 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
  20. 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
  21. 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
  22. 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)
  23. Takaki H, Takahama H, Y Goto Y, Sugimachi M. Combined use of peak  $VO_2$  and exercise-induced ST elevation accurately predicts future cardiac deaths in patients with non-ischemic DCM. World Congress of Cardiology 2006
  24. Shimizu S, Shishido T, Uemura K, Sano S, Sugimachi M. Use of model analysis to predict cardiovascular dynamics in one and a half ventricle repair. Cardiovascular System Dynamics Society 2006
  25. Seo K, Inagaki M, Sugimachi M. Inhomogeneous structure of ventricular walls contributes to stretch-induced arrhythmias. American Heart Association 2006
  26. 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
  27. Komamura K, Kawai J, Miyamoto M, Adachi Y, Uehara G, Haruta Y, Sugimachi M. Nanoscale SQUID technology for high throughput screening of magnetocardiogram for preclinical evaluation of drug-induced QT prolongation in small rodents. 71<sup>st</sup> Japanese Circulation Society 2007

28. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Restoration of vagal tone by donepezil markedly improves long-term survival in rats with incurably severe heart failure. 71<sup>st</sup> Japanese Circulation Society 2007
29. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Donepezil exerts its preventive effect on ventricular dysfunction on top of losartan in rats with extensive myocardial infarction. 71<sup>st</sup> Japanese Circulation Society 2007
30. Uemura K, Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Kamiya A, Yamazaki T, Sugimachi M. Efferent vagal nerve stimulation suppresses matrix metalloproteinase activity in myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbit. 71<sup>st</sup> Japanese Circulation Society 2007
31. Miyamoto T, Takaki H, Inagaki M, Shishido T, Kawada T, Kamiya A, Sunagawa K, Sugimachi M. Central chemoreflex hypersensitivity in rats with chronic heart failure contributes to hyperpnea little at rest but more during exercise. 71<sup>st</sup> Japanese Circulation Society 2007
32. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Zheng C, Miyamoto T, Uemura K, Shishido T, Inagaki M, Sugimachi M. Angiotensin II attenuates vagal stimulation-induced acetylcholine release in the ventricle. 71<sup>st</sup> Japanese Circulation Society 2007
33. Une D, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Kawada T, Shishido T, Sugimachi M. Sympathetic vasoconstriction affects graft flow of internal thoracic artery only at rest. 71<sup>st</sup> Japanese Circulation Society 2007
34. Shimizu S, Shishido T, Uemura K, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. We should assess the physiological characteristics of hypoplastic right ventricle for surgical management of pulmonary atresia with intact ventricular septum. 71<sup>st</sup> Japanese Circulation Society 2007
35. Kawada T, Zheng C, Miyamoto T, Uemura K, Shishido T, Li M, Sugimachi M. Angiotensin II attenuates dynamic vagal control of heart rate. 71<sup>st</sup> Japanese Circulation Society 2007
36. 水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝 K<sub>ACh</sub> チャンネルは迷走神経性心拍反応を高速化し倍化する 第 84 回日本生理学会大会 2007
37. 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 2007
38. 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 2007
39. Shimizu S, Shishido T, Uemura K, Kamiya A, Kawada T, Sugimachi M. New physiological classification for surgical management of hypoplastic

- right ventricle in pulmonary atresia with intact ventricular septum. 56<sup>th</sup> American College of Cardiology 2007
40. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Restoration of vagal tone by donepezil markedly prevents progression of ventricular remodeling and dysfunction in rats with extensive myocardial infarction. 56<sup>th</sup> American College of Cardiology 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

植込み型突然死防止装置の開発

新しい除細動方法の開発

分担研究者 稲垣 正司（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

オーバードライブ・ペーシングによる除細動は、直流通電による除細動法よりも低エネルギーで運用可能であり、充電時間の短縮と心筋傷害の軽減化が期待される。しかしながら、オーバードライブ・ペーシングによる除細動は実現されていない。本研究では、オーバードライブ・ペーシングによる除細動法の確立を目指して、心筋数理モデルを用い、オーバードライブ・ペーシングの効果を定量的に評価する方法を検討した。また、多点からのオーバードライブ・ペーシングを行う場合に有効な刺激アルゴリズムを検討した。心表面に配置した電極から得た心電図の平均位相コヒーレンスを計算することによって、ペーシングの支配領域を定量的に評価できる可能性が示唆された。心表面に配置した多点からのオーバードライブ・ペーシングを行う場合には、特定の刺激点をハブとして同期刺激を行うことによってペーシングの支配領域を拡大することができる可能性が示唆された。

A. 研究目的

心室細動(ventricular fibrillation; VF)をはじめとするリエントリー性不整脈においては、心筋細胞の興奮が繰り返して継続し、通常の興奮伝播とは無関係な心室の活動が起きている。光学的膜電位計測法を用いて心表面の興奮伝播過程を観察した研究によると、VF時の電気活動は、電氣的興奮の小さな渦 (spiral wave) が生成・分裂・消滅を繰り返し、時間的にも空間的にも高度に複雑な興奮伝播パターンを生成していることが明らかになっている。

大規模臨床試験によって植込み型除細動器 (ICD) が VF による突然死に対して極めて高い有効性を持つことが明らかとなり、特に心筋梗塞後の低心機能患者に対しては突然死の一次予防効果を持つことも報告されている (N Engl J Med, 2002)。従来の植込み型除細動器は、心臓に大電流を通電し、細胞の発火リズムを強制同期させることによって、興奮伝播の複雑なパターンを一挙に停止させてい

る。現行器の欠点の一つは、電荷の蓄電に時間を要することである。一般に、全心筋を興奮させるに十分な量の電荷を蓄電するには8秒程度の時間を要する。この間、動脈血圧が著しく低下するため、VF発症者は除細動器が動作する前に意識を消失してしまう。また、高エネルギーショックによる心筋傷害は低心機能患者にとっては時に致命的になる。最近の臨床試験ではICD植込み後患者における突然死の多くは除細動ショック後のelectromechanical dissociationが原因であることが報告されている (J Am Coll Cardiol, 2002)。さらに、高エネルギーショックによる除細動は電池寿命にとっても大きな障害となっている。このため、より低エネルギーの通電による新しい除細動法が開発が求められている。

本研究では、VF中のspiral waveを低エネルギー通電によってコントロールしてVFを停止させる新しい除細動方法を開発することを目標としている。低エネルギーで除細動が可

能となれば電荷の蓄電の必要がなくなり、診断後直ちに治療を開始することによって失神を起こす前にVFを停止できる可能性がある。また、ショックによる痛みも解消されるため、患者が全く気づかないうちにVF治療を行うICDの開発につながる。さらには、心筋傷害の低減により突然死予防効果の向上も期待できる。

昨年度までに、spiral waveを外部からの脱分極閾値以下の反復低エネルギー通電によってコントロール(spiral waveの核を媒質外に追い出す)してVFを停止させる方法およびオーバードライブ・ペーシングによってスパイラル・リエントリを停止する方法について検討してきた。昨年度の研究によって、複数点からのペーシングによって迅速にスパイラル・リエントリを停止できる可能性が示唆された。

本年度の研究では、複数点からのオーバードライブ・ペーシングを行う場合、各点の刺激動作をどのように制御すれば停止効率が上昇するかについて、コンピュータ・シミュレーションによって理論的に検討した。まず、オーバードライブ・ペーシングの効果を定量的に評価するために、最大位相コヒーレンス法を用いてオーバードライブ・ペーシングによる支配領域を同定する方法を検討した。次に、ペーシングをネットワーク化して動作させることにより除細動効果をあげる方法について検討した。

## B. 研究1：最大位相コヒーレンス法によるオーバードライブペーシング支配領域の同定

オーバードライブ・ペーシングによる除細動効果を定量的に議論するためには、オーバードライブ・ペーシングの支配領域の経時変化を明示することが必要である。しかしながら、オーバードライブ・ペーシング興奮波の伝搬が同心円ではない場合や複数の点からオーバードライブ・ペーシングを行った場合、支配領域を電気的情報の空間分布から決めることは難しい。

しかしながら、同一の支配領域にある素子(心筋細胞)の電気的ダイナミクスは、時間遅れはあるものの、同様のプロフィールを辿ると考えられるので、空間情報ではなく、各素子の電気的プロフィール(時間変化)の類似度を比較することにより、分類可能であると思われる。

時系列の類似度を測る指標として、時間領域では1) 相関係数や2) 相互相関関数の最大値が、周波数領域では3) 主周波数近傍のコヒーレンスが挙げられるが、1) は時間遅れによって低下してしまう。また、1)、2)とも素子間のカップリングの瞬時変化を追うことは不可能である。また、3) は定常性の低い信号には不向きである。

近年、Schelterらは、脳のでんかん発作時の神経活動から平均位相コヒーレンス(mean phase coherence, MPC)を求め、領域判別を行った(Chaos 16, 2006)。MPCは位相シンクロの存在を示す指標であり、瞬時変化を追跡できるため、実験系において電気的支配主がスパイラル・リエントリからオーバードライブ・ペーシングへ切り替わった瞬間を同定できる可能性がある。そこで、心筋シートモデルにおいてスパイラル・リエントリを発生後、オーバードライブ・ペーシングによって除細動を行った際の各素子の膜電位時系列にMPC法を適用し、支配領域の同定の可能性を検討した。

### B-1. 方法

#### B-1-1. 心筋ネットワークの数理モデル

FitzHugh-Nagumo(FHN)神経モデルを用いて個々の心筋の電気的ダイナミクスを記述した。このFHNモデルを48×48個、二次元格子状に整列し、隣接する細胞間に電気的カップリングを設定した。

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

縦*i*番目、横*j*番目の細胞の変数を*v<sub>i,j</sub>*、*w<sub>i,j</sub>*、隣接する細胞間の結合の強さを*D*で表す。本シミュレーションでは、各パラメータに空間的ノイズを加えて検討した。

#### B-1-2. スパイラル・リエントリの誘発(クロスフィールド法)

モデルの下端10%に閾値上の刺激を与え、下から上へ進む興奮波を発生させた。この波の後面、正確には不応期を脱した細胞をあらゆる境界線が媒質の中央に達したとき、配列の右端10%を興奮させることにより、右上方の領域に時計回りに回旋し、自発的に停止することのない興奮波を発生させた。(下図では安静膜電位を黒、興奮時を白で表現した。白～灰色の領域は不応期に相当する。)

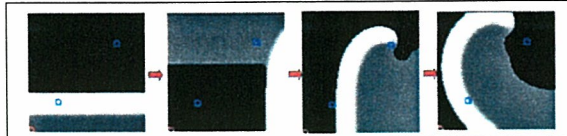


図 B-1 旋回波の誘発

B-1-3. オーバードライブ・ペーシング

正方格子状に配置した 16 点の内、左下の 1 点を中心とした 5 × 5 点の正方領域を設定し、この内部の素子が不応期を脱した瞬間に膜電位を閾値以上に上げて興奮させた。

B-1-4. 平均位相コヒーレンス

モデル媒質上に正方格子状に配置した 16 点において 1 秒間の膜電位を観測した (図 B-2 a)。観測信号を FFT を用いて解析信号化後、瞬時位相 (図 B-2 b) を求めた。二つの観測点の瞬時位相の差 (図 B-2 c) の期待値 (ガウス平面上での平均位相ベクトルの絶対値) を 200 ミリ秒の窓内で求め、この時刻の MPC (図 B-2 d) とした。

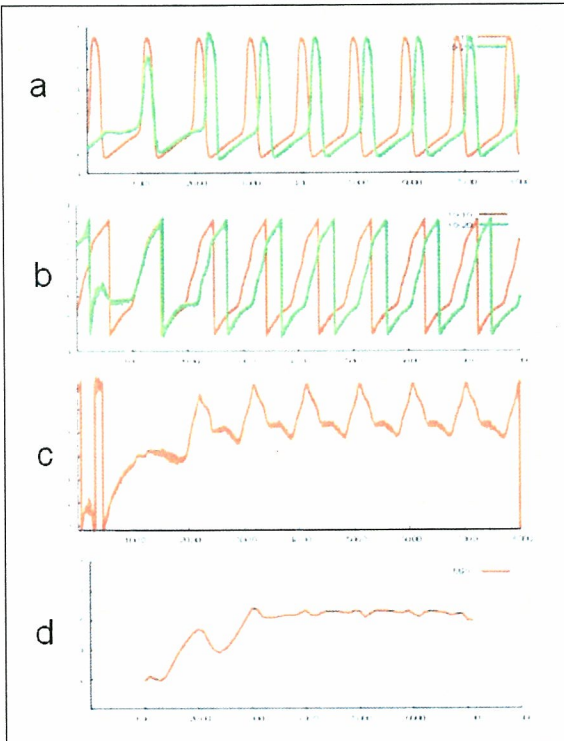


図 B-2 平均位相コヒーレンス

B-2. 結果

本研究では、オーバードライブ・ペーシング刺激点と残りの膜電位観測点との間で平均位相コヒーレンスを計算した。まず、旋回波のない状態でオーバードライブ・ペーシングのみ行った場合には、平均位相コヒーレンスはほぼ定常値を示した (図 B-3 青)。旋回波の

み活動している場合には、MPC は大きく変動し続けた。途次に除細動を行った場合には、平均位相コヒーレンスは大きく変動した後、オーバードライブ・ペーシング時の定常値に漸近した (図 B-3 赤)。

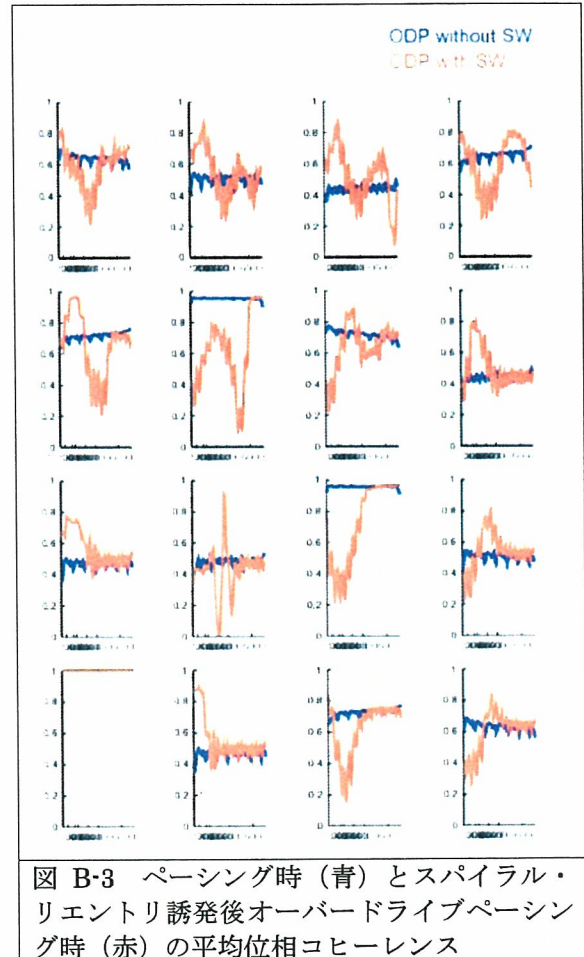


図 B-3 ペーシング時 (青) とスパイラル・リエントリ誘発後オーバードライブペーシング時 (赤) の平均位相コヒーレンス

C. 研究 2 : ネットワーク型多点オーバードライブ・ペーシングの除細動効果

昨年度の研究により、二点からオーバードライブ・ペーシングを行う際には、1) 旋回波の中心を挟み込むような刺激点配置だと、止まりにくいことがある、2) 旋回波の中心を境界部 (実際の心臓では弁輪部) に押し出すような近接配置を用いると、除細動所要時間が単点オーバードライブ・ペーシングよりも短い、という知見が得られている。これらを敷衍すれば、刺激点をさらに増やすだけでは除細動の効率は上がらないが、各点の刺激動作を適切なアルゴリズムを用いて制御すれば、単点、二点オーバードライブ・ペーシングより



もさらに効率的に除細動が可能になると考えられる。

心筋細胞は、ギャップジャンクションによって近傍の心筋群と電氣的に連結している。したがって、心筋群は一つのクラスタとして機能する（同期して興奮する）。オーバードライブ・ペーシング時の支配領域の拡大は、情報が刺激点から周囲へゆっくりと伝達していく過程であると考えられることもできる。したがって、多点オーバードライブ・ペーシングの刺激点をネットワーク化して同じ情報を共有させることにより、支配領域拡大速度を上げ、短時間で除細動ができる可能性がある。

## C-1.方法

### C-1-1.モデル

FHN 方程式に従った電氣的ダイナミクスを有する素子を  $48 \times 48$  の平面格子状に連結したシートを作成し、これを複数層重ねたモデルを構築した。

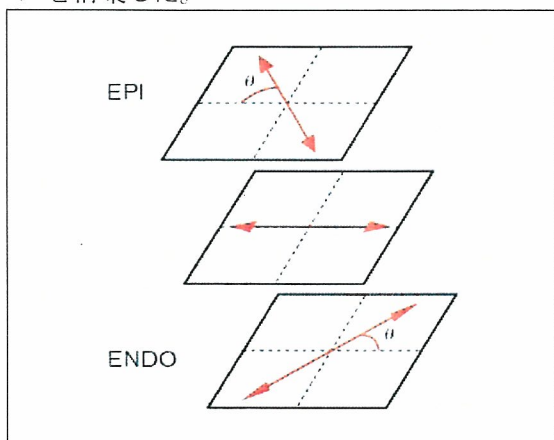


図 C-1 3 層モデルにおける線維方向のねじれ

隣接する素子間の伝導係数は、設定した線維方向への伝導速度が横断方向の 5 倍となるように決定した。

$$\begin{aligned}
 C_{i,j,k} &= r_{i,j,k}(C_{i,j,k} - \theta)(C_{i,j,k} - 1.0) - n_{i,j,k} \\
 &+ D_{11}(C_{i+1,j,k} + C_{i-1,j,k} - 2C_{i,j,k}) \\
 &+ D_{22}(C_{i,j+1,k} + C_{i,j-1,k} - 2C_{i,j,k}) \\
 &+ D_{33}(C_{i,j,k+1} + C_{i,j,k-1} - 2C_{i,j,k}) \\
 &+ (D_{12} + D_{21})(C_{i+1,j+1,k} + C_{i-1,j-1,k} + C_{i+1,j-1,k} + C_{i-1,j+1,k}) \\
 n_{i,j,k} &= r_{i,j,k} - n_{i,j,k} - b
 \end{aligned}$$

ただし

$$\begin{aligned}
 D_{11} &= D_1 |\cos(\theta)| + D_2 |\sin(\theta)| \\
 D_{22} &= D_1 |\sin(\theta)| + D_2 |\cos(\theta)| \\
 D_{33} &= D_3 \\
 D_{12} &= \sqrt{D_1 - D_2} \cos(\theta) \sin(\theta) \\
 D_{21} &= D_{12}
 \end{aligned}$$

縦  $i$  番目、横  $j$  番目、第  $k$  層の細胞の変数を

$v_{i,j,k}$ 、 $w_{i,j,k}$ 、細胞間の電氣的結合の強さを  $D1$ （線維方向）、 $D2$ （横断方向）、 $D3$ （貫壁方向）、第  $k$  層での線維方向を  $\theta$  で表す。本シミュレーションでは、媒質の大きさは  $4.8\text{cm} \times 4.8\text{cm}$ 、と設定した。

### C-1-2. オーバードライブ・ペーシング

刺激点のネットワーク化は、あるノード（オーバードライブ・ペーシング刺激点）が発火した場合、それに連なるすべてのノードが発火可能であるか否かを問わず直下の組織を刺激する、という動作で実現可能である。ネットワーク構成の形状は無数に存在するが、本研究では、1) ネットワークがない、2) すべての刺激点間で相互リンク（図 C-2 左）、3) ある刺激点をハブとし、残りのノードの動作はハブと必ず同期させる（図 C-2 右）、という 3 通りの構成を用いた。刺激は、媒質表面に  $5 \times 5$  の正方格子状に配置した 25 点から行った。3 次元心筋モデルにスハイラル・リエントリを誘発し、各ネットワーク構成での多点オーバードライブ・ペーシングの除細動効果を検討した。

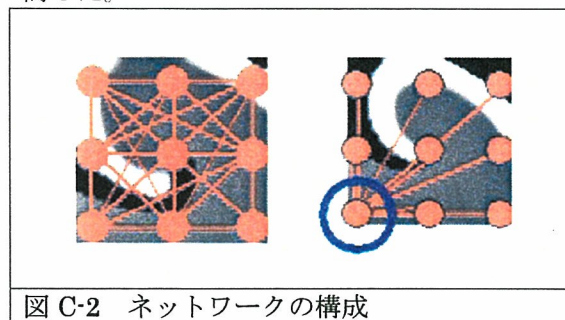


図 C-2 ネットワークの構成

## C-2.結果

### (1) ネットワークがない場合

各刺激点は、直下の素子が不応期を脱して発火可能であれば刺激するというアルゴリズムに従って自律的に動作した（図 C-3）が、ペーシングを各点で 20 回行った結果、リエントリは停止できなかった。これは、各点に注目すれば、支配領域は時間とともに広がっているものの、リエントリの中心を挟み込む形での刺激が続いているため、全体としての除細動機能は動作しないと考えられる。





図 C-2 ネットワークの構成

(2) すべての刺激点間で相互リンクさせた場合

心表面の刺激点直下が一つでも閾値を脱して発火可能であれば、他の点の発火可能性を問わず、すべての点が同時に直下を刺激した。ペーシング開始時から数回の同期刺激でシート表面上ではリエントリは消失したように見えた。12回の同期刺激後に刺激を停止すると、シート深部からの興奮波が新たなリエントリを形成し、除細動は失敗した(図 C-4)。

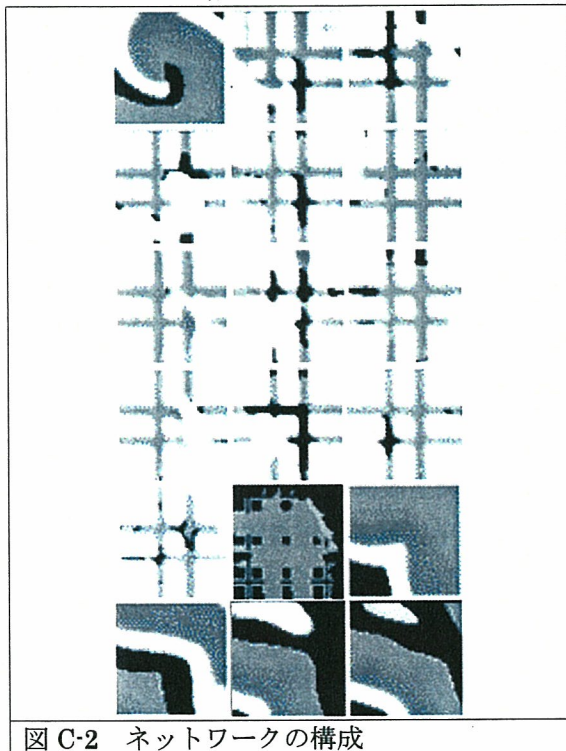


図 C-2 ネットワークの構成

(3) 左下の1点をハブとした場合

左下点の直下が発火可能である時にすべての点を刺激した場合、さらに少数回の刺激でシート表面上でリエントリが消失したように見えた。7回の同期刺激後に刺激を停止すると、ペーシング停止後に深部からの興奮伝播が一度は見られたものの、新たなリエントリ

形成には至らず、除細動が可能であった(図 C-5)。

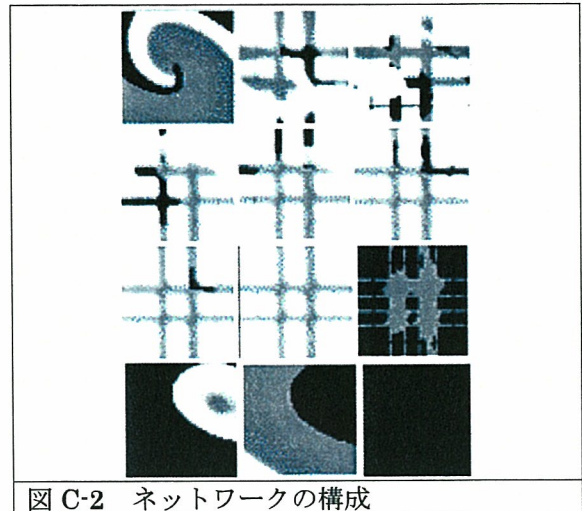


図 C-2 ネットワークの構成

#### D. 考察

オーバードライブ・ペーシング刺激点と観測点の膜電位平均位相コヒーレンス変動を求めることにより、個々の観測点がオーバードライブ・ペーシングの支配下にあるか、判定できる可能性があることが示唆された。平均位相コヒーレンスの定常値は、位相変化が直線的でないために、時間遅れがある限り 1.0 にはならないが、事前に求めておくことにより、リアルタイムでの判定も可能であると考えられる。さらに、適切な波形変換を行うことにより、位相の進み方によらず、同期時には平均位相コヒーレンスが 1.0 となるよう改良すれば、簡便な判定が可能であると思われる。この手法は、オーバードライブ・ペーシングの効果を実験的に評価する際だけでなく、実際の植込み型機器に多点ペーシングによる除細動機能を搭載する場合にも、心内心電図の平均位相コヒーレンスを求めることにより不整脈の診断や治療結果の判定に利用できると考えられる。

不応期を脱した瞬間に刺激を行うオーバードライブ・ペーシングは、電氣的支配領域を時間とともに拡大することによって、巡回波を境界部に移動させ、停止させる。多点からオーバードライブ・ペーシングを行う場合、相互リンク型刺激では、どの刺激点直下にも不応期が存在しないように同期刺激が起こるため、空間的な支配領域は広いように見えるが、個々の点の支配領域は、深部方向に関しては必ずしも拡大しているとはいえない。一

方、ハブ型のネットワーク構成で刺激を行った場合、心表面における空間的な支配が生じるとともに、ハブとなる刺激点では、深部方向への支配領域拡大は必ず保証される。このことから、多点オーバードライブ・ペーシングを行う際には、心表面だけでなく、深部方向への支配領域拡大も考慮した刺激アルゴリズムが必要であると考えられる。刺激点のネットワーク構成の方法は非常に選択肢が多いため、除細動効果の高いネットワーク構造をさらに検討する必要がある。

## E. 結論

心臓の表面に配置した複数点の心電図と刺激点の心電図の間の平均位相コヒーレンスによってオーバードライブ・ペーシング時のペーシングによる支配領域を評価することが可能であり、平均位相コヒーレンスは不整脈の診断および治療効果の判定に利用できる可能性がある。

多点からのオーバードライブ・ペーシングを行う場合、特定の点をハブとしてネットワーク化した刺激方法が有効である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### G-1 論文

1. Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, Uemura K, Noda T, Zheng C, Kamiya A, Inaga Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model: high-resolution optical mapping study. *ki M, Sugimachi M, Sunagawa K. JAmCollCardiol.* 47:2074-85, 2006
2. 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. *AmJPhysiol Heart CircPhysiol* 291: H318-26, 2006

### G-2 学会発表

1. 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 第 44 巻 251, 2006
2. 日高 一郎、稲垣 正司、宍戸 稔聡、杉町 勝 自己組織化マップを用いた心筋シートモデルにおける虚血領域の検出 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 369, 2006
3. 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 第 44 巻 501, 2006
4. 宮本 忠吉、高木 洋、稲垣 正司、川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、砂川 賢二、杉町 勝 心不全ラットにおける呼吸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
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
6. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、佐藤 隆幸、砂川 賢二、杉町 勝 迷走神経電気刺激治療は心筋梗塞後心不全ラットのバゾプレッシン分泌と食塩摂取量を抑制する 第 27 回日本循環制御医学会総会 循環制御 64, 2006
7. Kinoshita.Hiroyui, Yoshizawa.Makoto, Inagaki.Masashi, UEMURA.

- KAZUNORI, Sugimachi.Masaru, Sunagawa.Kenji Development of an Algorithm for Detection of Fatal Cardiac Arrhythmia for Implantable Cardioverter-Defibrillator Using a Self-Organizing Map,pp.4370-4373 IEEE EMCB 2006
8. Miyamoto.Tadayoshi,Inagaki.Masashi, Takaki.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
  9. Miki Yokokawa, Shunsuke Ohnishi,Hatsue Ishibashi,Masashi Inagaki,Hiroaki Obata,Yoshinori Miyahara, Koichi Tanaka Wataru Shimizu,Kenji Kangawa,Shiro Komamura,Soichiro Kitamura Noritoshi Nagaya Transplantation of Mesenchymal Stem Cells Improves Atrioventricular Conduction in a Rat Model of Complete Atrioventricular Block American Heart Association 2006
  10. Kinya Seo, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi Inhomogeneous Structure of Ventricular Walls Contributes to Stretch-Induced Arrhythmias American Heart Association 2006
  11. Meihua Li ,Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido, Takayuki Sato,Masaru Sugimachi, Restoration of Vagal Tone by Donepezil Markedly Improves Longterm Survival in Rats with Incurably Severe Heart Failure The 71<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
  12. Meihua Li, Can Zheng , Toru Kawada, Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido, Takayuki Sato, Masaru Sugimachi Donepezil Exerts its Preventive Effect on Ventricular Dysfunction on Top of Losartan in Rats with Extensive Myocardial Infarction The 71<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
  13. 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
  14. 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
  15. Toru Kawada, Toji Yamazaki, Tsuyoshi Akiyama, Meihua Li, Can Zheng, Tadayoshi Miyamoto, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Masashi

Inagaki, Masaru Sugimachi  
AngiotensinII Attenuates Vagal  
Stimulation-Induced Acetylcholine  
Release in the Ventricle The 71<sup>st</sup>  
Annual Scientific Meeting of the  
Japanese Circulation Society

16. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada,  
Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido,  
Takayuki Sato Masaru Sugimachi  
Restoration of Vagal Tone by  
Donepezil Markedly Prevents  
Progression of Ventricular Remodeling  
and Dysfunction in Rats With  
Extensive Myocardial Infarction 56<sup>th</sup>  
Annual Scientific Session,ACC.07

G-3.新聞報道

なし

H.知的所有権の取得状況

なし

研究協力者

国立循環器病センター研究所  
日高一郎

植込み型突然死防止装置の開発  
神経刺激による致死性不整脈の予防的治療法の開発

分担研究者 川田 徹（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

交感神経活動の異常亢進や迷走神経活動の低下は、心不全の増悪因子と考えられている。これまでに電氣的な迷走神経刺激が心筋梗塞後の心不全を改善させることが判明した。このような電氣的な上流治療のメカニズムを明らかにするために、迷走神経遠心路だけを電気刺激したときに、虚血部における心筋障害の程度が緩和されるかどうかを検討した。その結果、迷走神経遠心路の電気刺激は、虚血部心筋でのミオグロビン漏出を抑制することが判明した。また、阻害剤を用いた検討から、この心筋保護効果はアセチルコリンによるプレコンディショニング作用で重要な役割を担うフォスファチジルイノシトール 3 キナーゼとは独立であることが示唆された。また、迷走神経終末からのアセチルコリン放出に関わる  $Ca^{2+}$  チャネルを検討し、迷走神経刺激によるアセチルコリン放出はL型  $Ca^{2+}$  チャネルに依存せず、N型及びP/Q型  $Ca^{2+}$  チャネルに依存することを明らかにした。しかしながら、虚血心筋における局所アセチルコリン放出はL型、N型、P/Q型のいずれの  $Ca^{2+}$  チャネル阻害でも抑制されず、非選択的陽イオンチャネル阻害剤のガドリニウムで抑制された。

A. 研究目的

本研究の目的は、従来の植え込み型除細動器（ICD）を超える突然死防止効果を持つ装置の開発に向けて、神経刺激による致死性不整脈の予防的治療法を開発することである。これは神経刺激によって心不全の病態の進行を抑制し、より上流で致死性不整脈の発生を防止しようとするものである。

心不全に伴う致死性不整脈の発生には、交感神経活動の異常亢進や迷走神経活動の低下など、自律神経系のバランスの崩れが関与していると考えられる。しかし、治療薬としては交感神経系を対象とした $\beta$ 遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシ

ン受容体拮抗薬が用いられるのみで、積極的に迷走神経系に介入することによって、心不全の病態を治療する試みはなかった。そこで、本研究では迷走神経系に直接的に介入することによって心不全を治療する装置を開発しようとしている。これまでに、私たちは迷走神経の直接電気刺激が、ラットにおける急性心筋梗塞や慢性心不全の生存率を大幅に改善することを報告した。しかしながら、その作用機序については特定されていない。

そこで、本年度は迷走神経の遠心路の電気刺激が、心筋虚血部における心筋障害そのものを緩和するかどうかを調べた。そして、アセチルコリンによるプレコンディショニング

作用においてフォスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (PI3K) が重要な役割を果たすという報告に基づき、PI3K の阻害が迷走神経刺激の心臓保護作用にどのような影響を及ぼすかを検討した (研究①)。

また、迷走神経刺激による心不全治療において、アセチルコリンが重要な役割を果たすと考えられるが、アセチルコリン放出に関わる  $\text{Ca}^{2+}$ チャネルについては詳しく分かってない。そこで、種々の  $\text{Ca}^{2+}$ チャネルの阻害が迷走神経刺激によるアセチルコリン放出に及ぼす影響を検討した。さらに、私たちのこれまでの研究で、虚血部心筋では局所アセチルコリン放出が起こることが分かっていることから、この虚血によるアセチルコリン放出に関わる  $\text{Ca}^{2+}$ チャネルについても検討した (研究②)。

これらの研究結果は、心不全に対する電気的な上流治療のメカニズムの解明や、迷走神経刺激の作用を増強するような薬物治療の開発に役立つものと考えられる。

## B. 研究方法

### B-1. 実験手技

ペントバルビタール麻酔下のネコを用いて、気管挿管と人工呼吸を行い、大腿静脈より持続麻酔の投与、大腿動脈より体血圧の測定を行った。左第 4～第 5 肋間を開胸して、心臓に到達し、心膜を切開して左室前面を露出した。左冠動脈前下行枝の周囲に結紮糸を通し、冠動脈閉塞の準備を行った。次に、ガイド針を用いて心臓微量透析用の透析プローブを左室心筋に刺入し、心基部から心尖部に向けて貫通させた。透析プローブの中央部は半透膜になっており、この部分が心筋内に収まるように位置を調整した。

迷走神経刺激実験では、頸部正中切開を行って、両側の迷走神経を剖出し、その中枢端を切断した。両側の迷走神経の心臓端に電気

刺激のための電極を装着し、流動パラフィンとワセリンの混合物で乾燥を防いだ。

### B-2. 心臓微量透析

研究①においては、透析プローブは分子量の大きな分子を通す Evaflix (孔径 300 Å) を半透膜部分として、その両側に内径 0.2 mm、外径 0.5 mm のポリエチレンチューブを接続して作成した。透析プローブの一端からリンゲル液を灌流させ (5  $\mu\text{l}/\text{min}$ )、他端から回収した灌流液中のミオグロビン濃度を測定した。

研究②においてはより分子量の低い分子を通す PAN-1200 を用いて透析プローブを作成した。アセチルコリンの分解を阻害するためにコリンエステラーゼの阻害剤を加えたリンゲル液で灌流して、高速液クロマトグラフィーで透析液中のアセチルコリン濃度を測定した。

いずれの研究においても、透析プローブ刺入による機械的な心臓障害の影響を避けるために、予備実験の結果に基づいて、プローブ挿入から 2 時間の待ち時間を置いて実験を開始した。

### B-3. ミオグロビン実験 (研究①)

迷走神経切除群 (対照群)、迷走神経刺激群、PI3K 阻害+迷走神経刺激群の 3 群において、冠動脈閉塞に対する心筋間質ミオグロビン濃度の変化を比較した。冠動脈閉塞前に 15 分間透析液を回収し、ミオグロビンの基礎値を求めた。次に、左冠動脈を結紮して 60 分間の心筋虚血を起こした後、再灌流を行った。虚血中に 15 分間の透析液サンプルを 4 本、再灌流直後から 15 分間の透析液サンプルを採取し、心筋間質ミオグロビン濃度の経時変化を測定した。迷走神経刺激群では、冠動脈閉塞と同時に迷走神経を 1 ms、10 V、5 Hz の強度で電気刺激し、実験終了まで連続的に刺激した。PI3K 阻害群では、ミオグロビンの基礎値測定の 15 分前に PI3K 阻害薬であるウォルトマン



ニン wortmannin を静脈投与した状態で、迷走神経刺激群と同様の刺激実験を行った。

#### B-4. アセチルコリン実験 (研究②)

透析の灌流液にL型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害薬(ベラパミル)、N型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害薬(ωコノトキシンG6A)、P/Q型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害薬(ωコノトキシンM7C)を加えた状態で、迷走神経の電気刺激を行い、心筋間質アセチルコリン濃度の変化を調べた。灌流液経由で投与したL型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害は迷走神経刺激に対するアセチルコリン放出を抑制しなかったため、L型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害については、静脈投与の影響も調べた。

別のグループにおいて、60分間の冠動脈閉塞を行い、虚血部心筋におけるアセチルコリン濃度の変化(最大応答)を調べた。透析の灌流液にL型、N型、P/Q型のCa<sup>2+</sup>チャネル阻害薬を加えて、虚血による局所アセチルコリン放出がどのような影響を受けるかを検討した。また、再灌流障害に大きな役割を果たすと考えられているNa<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>交換体に対する阻害薬(KB-R7943)、細胞内Ca<sup>2+</sup>放出の引き金と考えられている膜透過性イノシトール三リン酸(IP3)受容体の阻害剤(ゼストスポンジンC; xestospongin C)、及び非選択的陽イオンチャネル阻害剤(ガドリニウム)が虚血部のアセチルコリン放出に及ぼす影響についても検討した。

### C. 研究結果

#### C-1. 血行動態 (研究①)

迷走神経切断群(VX群)では、左冠動脈前下行枝の閉塞によって心拍数が僅かに上昇した。冠動脈閉塞と同時に迷走神経刺激を開始すると、心拍数は冠動脈閉塞全に比べて有意に低下した(VS群)。また、PI3K阻害を行った状態でも、迷走神経を刺激すると心拍数は有意に低下した(wort+VS群)。

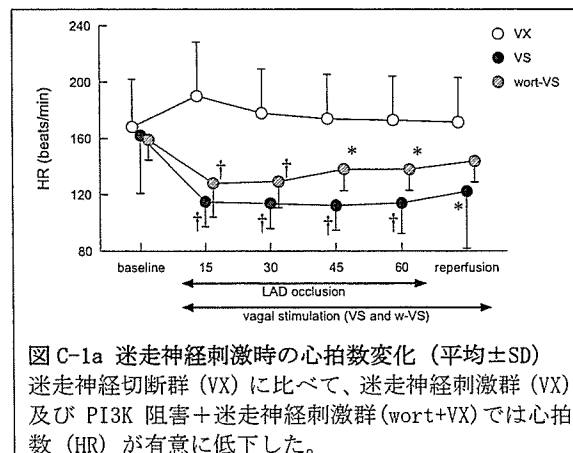


図 C-1a 迷走神経刺激時の心拍数変化(平均±SD) 迷走神経切断群(VX)に比べて、迷走神経刺激群(VX)及びPI3K阻害+迷走神経刺激群(wort+VX)では心拍数(HR)が有意に低下した。

迷走神経切断群、迷走神経刺激群、PI3K阻害+迷走神経刺激群のいずれにおいても、左冠動脈閉塞によって血圧が大きく変化することはなかった。迷走神経切除群に比べて、PI3K+迷走神経刺激群の平均血圧は高く、迷走神経刺激群(VS)の平均血圧は低く見えるが、三者間に統計的な有意差はなかった。

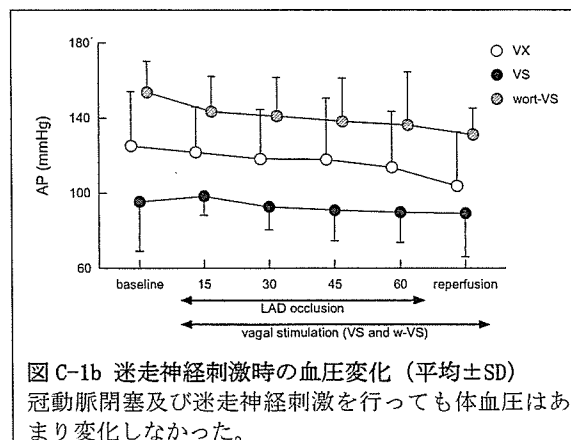


図 C-1b 迷走神経刺激時の血圧変化(平均±SD) 冠動脈閉塞及び迷走神経刺激を行っても体血圧はあまり変化しなかった。

#### C-2. 心筋間質ミオグロビン濃度 (研究①)

迷走神経切断群では左冠動脈閉塞で心筋間質ミオグロビンレベルが上昇し、再灌流と同時に更に上昇した。迷走神経刺激群においても、左冠動脈閉塞で心筋間質ミオグロビンレベルは上昇したが、その程度は迷走神経切断群に比べて軽度であり、再灌流時のミオグロビンレベルの上昇も小さかった。PI3K阻害群においても、迷走神経刺激によって心筋虚血に対する心筋間質ミオグロビンレベルの上昇

は抑制され、再灌流時のミオグロビンレベルの上昇も、迷走神経切断群に比べて小さかった。

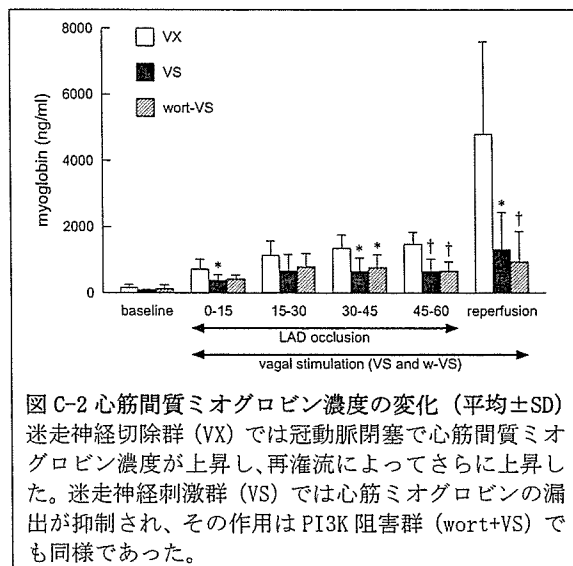


図 C-2 心筋間質ミオグロビン濃度の変化 (平均±SD) 迷走神経切断群 (VX) では冠動脈閉塞で心筋間質ミオグロビン濃度が上昇し、再灌流によってさらに上昇した。迷走神経刺激群 (VS) では心筋ミオグロビンの漏出が抑制され、その作用はPI3K 阻害群 (wort+VS) でも同様であった。

### C-3. 迷走神経刺激時の心筋間質アセチルコリン濃度の変化 (研究②)

迷走神経遠心路の電気刺激に対する左室心筋におけるアセチルコリン濃度の上昇は、透析灌流液中に L 型  $Ca^{2+}$  チャンネル阻害薬 (ベラパミル) を投与してもまったく抑制されなかった。N 型  $Ca^{2+}$  チャンネル阻害 ( $\omega$  コノトキシン G6A) では約 1/2 に抑制され、P/Q 型  $Ca^{2+}$  チャンネル阻害 ( $\omega$  コノトキシン M7C) では約 1/4 に抑制された。透析灌流液中に N 型及び P/Q 型阻害剤の両者を加えると、迷走神経刺激に

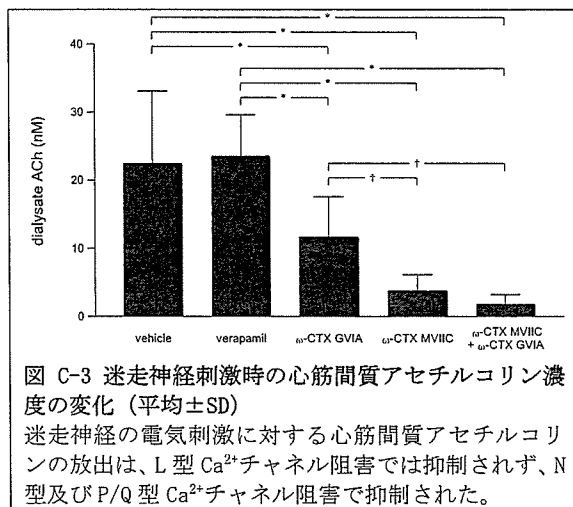


図 C-3 迷走神経刺激時の心筋間質アセチルコリン濃度の変化 (平均±SD) 迷走神経の電気刺激に対する心筋間質アセチルコリンの放出は、L 型  $Ca^{2+}$  チャンネル阻害では抑制されず、N 型及び P/Q 型  $Ca^{2+}$  チャンネル阻害で抑制された。

対する心筋間質アセチルコリン濃度の上昇はほとんど抑制された。透析灌流液を介した L 型  $Ca^{2+}$  チャンネル阻害が不十分であった可能性を除外するために、十分量のベラパミル (300  $\mu$ g/kg) を静脈投与して、迷走神経刺激実験を繰り返したが、心筋間質アセチルコリン濃度の上昇は抑制されなかった ( $21 \pm 13$  nM)。

### C-4. 冠動脈閉塞時の心筋間質アセチルコリン濃度の変化 (研究②)

左冠動脈を閉塞すると、灌流領域の左室前壁で測定した心筋間質アセチルコリン濃度が上昇した。L 型、N 型、P/Q 型のいずれの  $Ca^{2+}$  チャンネルを阻害しても、虚血部位におけるアセチルコリン濃度の上昇は抑制されなかった。さらに、 $Na^+/Ca^{2+}$  交換阻害ではアセチルコリン濃度は抑制というよりもむしろ増加するように見えたが、対照群と比べて統計的な有意差は無かった。虚血によるアセチルコリン濃度の上昇は IP3 受容体の阻害でも抑制されず、非選択的陽イオンチャンネルの阻害でのみ有意に抑制された。

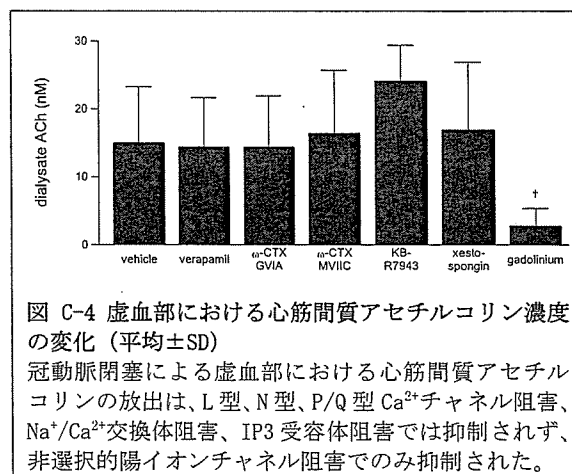


図 C-4 虚血部における心筋間質アセチルコリン濃度の変化 (平均±SD) 冠動脈閉塞による虚血部における心筋間質アセチルコリンの放出は、L 型、N 型、P/Q 型  $Ca^{2+}$  チャンネル阻害、 $Na^+/Ca^{2+}$  交換体阻害、IP3 受容体阻害では抑制されず、非選択的陽イオンチャンネル阻害でのみ抑制された。

### D. 考察

心不全患者では圧受容器反射の抑制や病的な心臓反射によって、交感神経活動の異常な亢進や迷走神経活動の抑制が生じると考えられている。私たちのこれまでの研究の結果から、迷走神経刺激による上流治療が心筋梗塞

後の生存率を改善させることが明らかとなってきた。しかしながら、迷走神経の作用は多岐に渡るため、治療メカニズムは依然として特定されていない。

研究①では迷走神経刺激による心筋保護作用が致死的不整脈に対する抗不整脈作用だけか、それとも虚血部心筋の障害そのものも緩和されるのかを調べるために、心筋虚血部に透析プローブを刺入し、虚血心筋からのミオグロビンの漏出を測定した。心筋間質ミオグロビン濃度は冠動脈閉塞によって上昇し、再灌流によってさらに上昇した。したがって、心筋間質ミオグロビンは心筋障害の程度を反映すると考えられる。迷走神経遠心路の電気刺激によって、虚血部心筋におけるミオグロビンの漏出は有意に抑制された。このことから、迷走神経刺激は抗不整脈作用だけでなく虚血部心筋に対する直接の保護作用があることが示唆された。

また、迷走神経刺激によるミオグロビン漏出の抑制効果は、PI3K阻害剤を投与しても消失しなかった。したがって、虚血時の迷走神経刺激は、アセチルコリンによるプレコンディショニング作用とは別の機構で心筋障害を抑制したことが示唆される。迷走神経刺激では体血圧と心拍数が低下したため、心筋の仕事量が減り、虚血の進行が遅くなることが考えられる。ただし、PI3K投与群では体血圧が対照群に比べて低くないにも関わらず、ミオグロビンの漏出がPI3K非投与群と同程度に抑制されていることから、迷走神経刺激による心筋保護作用を、心臓に対する後負荷の大小だけから説明することは難しい。

迷走神経遠心路の電気刺激は、最終的には神経-効果器接合部におけるアセチルコリン濃度の上昇として心臓に作用することが考えられる。そこで本研究②では、迷走神経終末からのアセチルコリン放出に関わるCa<sup>2+</sup>チャンネルについて検討した。これまで、交感神経終末におけるノルアドレナリン放出について

はN型Ca<sup>2+</sup>チャンネルが主たる役割を果たすことが知られていたが、迷走神経終末からのアセチルコリン放出については一致した見解が無かった。本研究では迷走神経刺激に対するアセチルコリンの放出に、N型及びP/Q型のCa<sup>2+</sup>チャンネルが関与すること、その程度はP/Q型Ca<sup>2+</sup>チャンネルのほうが大きいことを明らかにした。

また、虚血によって生じる局所のアセチルコリン放出はL型、N型、P/Q型のいずれのCa<sup>2+</sup>チャンネルにも依存しなかった。再灌流時の心筋障害の助長に関与すると考えられているNa<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>交換体を阻害しても、細胞内Ca<sup>2+</sup>放出に関与すると考えられているIP<sub>3</sub>受容体を阻害しても、虚血によるアセチルコリン放出が抑制されることはなかった。そして、非選択的陽イオンチャンネルの阻害剤であるガドリニウムによって抑制された。ガドリニウムは陽イオン選択性の伸張受容体阻害剤としても知られており、虚血部心筋における病的な心筋の引き伸ばしが、虚血部におけるアセチルコリン放出に関与している可能性が示唆された。

## E. 結論

迷走神経刺激による上流治療のメカニズムを考察するために、迷走神経刺激によって虚血部における心筋障害自体が抑制されるかどうかを検討した。その結果、迷走神経刺激はPI3Kとは独立の経路で心筋障害を緩和することが示唆された。また、迷走神経終末からのアセチルコリン放出に関わるCa<sup>2+</sup>チャンネルを調べて、神経刺激によるアセチルコリン放出がN型及びP/Q型Ca<sup>2+</sup>チャンネルに依存すること、虚血によるアセチルコリンはL型、N型、P/Q型のいずれのCa<sup>2+</sup>チャンネルにも依存せず、非選択的陽イオンチャンネル阻害で抑制されることを明らかにした。これらの研究結果は、心不全に対する電氣的な上流治療のメカニズムの解明や、迷走神経刺激の作用を増強するような薬物治療の開発に役立つものと考えら

れる。しかしながら、虚血によって放出されるアセチルコリンと、迷走神経の電気刺激によって放出されるアセチルコリンが、心不全の上流治療において、それぞれどの程度の役割を果たすのかは今のところ不明であり、今後の研究課題である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### G-1. 論文

1. Kawada T, Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Kamiya A, Uemura K, Mori H, Sugimachi M. Hypothermia reduces ischemia- and stimulation-induced myocardial interstitial norepinephrine and acetylcholine releases. *JAppl Physiol* 102: 622-627, 2006.
2. Kamiya A, Kawada T, Mizuno M, Miyamoto T, Uemura K, Seki K, Shimizu S, Sugimachi M. Baroreflex increases correlation and coherence of muscle sympathetic nerve activity (SNA) with renal and cardiac SNAs. *J Physiol Sci* 563: 25-33, 2006.
3. Kawada T, Miyamoto T, Miyoshi Y, Yamaguchi S, Tanabe Y, Kamiya A, Shishido T, Sugimachi M. Sympathetic neural regulation of heart rate is robust against high plasma catecholamines. *J Physiol Scil* 56: 235-245, 2006.
4. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Uemura K, Kamiya A, Shishido T, Mori H, Sugimachi M. Effects of Ca<sup>2+</sup>

channel antagonists on nerve stimulation-induced and ischemia-induced myocardial interstitial acetylcholine release in cats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: H2187-H2191, 2006.

5. Zheng C, Kawada T, Li M, Sato T, Sunagawa K, Sugimachi M. Reversible vagal blockade in conscious rats using a targeted delivery device. *J Neurosci Methods* 156: 71-75, 2006.
6. Michikami D, Kamiya A, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Yamamoto K, Ariumi H, Iwase S, Sugeno Y, Sunagawa K, Sugimachi M. Short-term electroacupuncture at Zusanli resets the arterial baroreflex neural arc toward lower sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: H318-H326, 2006.
7. Uemura K, Kamiya A, Hidaka I, Kawada T, Shimizu S, Shishido T, Yoshizawa M, Sugimachi M, Sunagawa K. Automated drug delivery system to control systemic arterial pressure, cardiac output, and left heart filling pressure in acute decompensated heart failure. *J Appl Physiol* 100: 1278-1286, 2006.

##### G-2. 学会発表

1. 杉町 勝、川田 徹、宍戸 稔聡、李 梅花、鄭 燦、佐藤 隆幸、砂川 賢二。バイオニック心臓病学：循環調節の機能再建と異常是正。第45回日本生体医工学学会大会 第44巻 124、2006。
2. 鄭 燦、川田 徹、田辺 慎一、植村 俊雄、宍戸 稔聡、砂川 賢二、杉町 勝。

- 情報量計測：自律神経系の神経インターフェースに関する基礎研究. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 185、2006.
3. 上村 和紀、神谷 厚範、日高 一郎、川田 徹、清水 秀二、宍戸 稔聡、吉澤 誠、杉町 勝、砂川 賢二. 急性重症心不全の循環管理を支援する血行動態自動制御システムの開発. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 241、2006.
  4. 杉町 勝、川田 徹、宍戸 稔聡、砂川 賢二. 植え込み治療装置の微小デバイス化. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 274、2006.
  5. 藤崎 巖、川田 徹、高木 洋、砂川 賢二. 高機能心拍制御機能を有したトレーニング機器の開発と実用化. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 291、2006.
  6. 川田 徹、高木 洋、藤崎 巖、砂川 賢二、杉町 勝. 加速度センサー併用による正確なイヤセンサー心拍検知. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 292、2006.
  7. 宮本 忠吉、高木 洋、稲垣 正司、川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、砂川 賢二、杉町 勝. 心不全ラットにおける呼吸化学調節系の定量評価－呼吸異常のメカニズム解明への解析的アプローチ. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 545、2006.
  8. 川田 徹、李 梅花、有海 秀人、杉町 勝. ニューラルカスケードによる動脈圧反射系の静特性及び動特性の一括同定. 第 27 回日本循環制御医学会総会 循環制御 51, 2006.
  9. 杉町 勝、上村 和紀、神谷 厚範、李 梅花、鄭 燦、川田 徹. 心不全の制御：急性心不全と慢性心不全の制御戦略. 第 27 回日本循環制御医学会総会 循環制御 38, 2006.
  10. 宮本 忠吉、高木 洋、稲垣 正司、川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、砂川 賢二、杉町 勝. 心不全ラットにおける呼吸異常発生機構の解明－統合的枠組みによる化学反射系の定量評価－. 第 27 回日本循環制御医学会総会 循環制御 55, 2006.
  11. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、佐藤 隆幸、砂川 賢二、杉町 勝. 迷走神経電気刺激治療は心筋梗塞後心不全ラットのバゾプレッシン分泌と食塩摂取量を抑制する. 第 27 回日本循環制御医学会総会 循環制御 64, 2006.
  12. 杉町 勝、川田 徹、神谷 厚範、宍戸 稔聡. Analysis of pressure regulatory system by control engineering approach. Neuroscience 2006 in Kyoto JAPAN. 第 29 回 日本神経科学大会 The 29th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society.
  13. Sunagawa K, Zheng C, Li M, Shishido T, Kawada T. Masaru Sugimachi Comprehensive Physiological Identification of Cardiovascular Regulation Enables to Restore and Correct Pathological Regulation. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006 (WC 2006).
  14. Miyamoto T, Inagaki M, Takaki H, Kamiya A, Kawada T, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K. Sensitive Central Controller of Ventilation in Rats with Chronic Heart Failure Contributes to Hyperpnea Little at

- Rest but More During Exercise. IEEE EMBC pp.4627-4630, 2006.
15. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Restoration of Vagal Tone by Donepezil Markedly Improves Longterm Survival in Rats with Incurably Severe Heart Failure The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
  16. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Donepezil Exerts its Preventive Effect on Ventricular Dysfunction on Top of Losartan in Rats with Extensive Myocardial Infarction. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
  17. Uemura K, Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Kamiya A, Yamazaki T, Sugimachi M. Efferent Vagal Nerve Stimulation Suppresses Matrix Metalloproteinase Activity in Myocardial Ischemia-reperusion Injury in Rabbit. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
  18. Miyamoto T, Takaki H. Inagaki M, Shishido T, Kawada T, Kamiya A, Sunagawa K, Sugimachi M. Central Chemoreflex Hypersensitivity in Rats with Chronic Heart Failure Contributes to Hyperpnea Little at Rest but More during Exercise The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
  19. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Zheng C, Miyamoto T, Uemura K, Shishido T, Inagaki M, Sugimachi M. Angiotensin II Attenuates Vagal Stimulation-Induced Acetylcholine Release in the Ventricle. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
  20. Une D, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Kawada T, Shishido T, Sugimachi M. Sympathetic Vasoconstriction Affects Graft Flow of Internal Thoracic Artery Only at Rest. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
  21. Shimizu S, Shishido T, Uemura K, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. We Should Assess the Physiological Characteristics of Hypoplastic Right Ventricle for Surgical Management of Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
  22. Kawada T, Zheng C, Miyamoto T, Uemura K, Shishido T, Li M, Sugimachi M. Angiotensin II Attenuates Dynamic Vagal Control of Heart Rate. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
  23. 水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝. K<sub>ACh</sub>チャンネルは迷走神経性心拍反応を高速化し倍化する. 第84回日本生理学会大会 Program 2007.
  24. 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