

平成20年度

H20-1. 神経装置の開発

平成20年度は、身体活動に伴う体動によって起こり得る、電極アレイの破損、神経からの電極アレイの離脱などを防止するため、神経装置の構造を発展改良した。

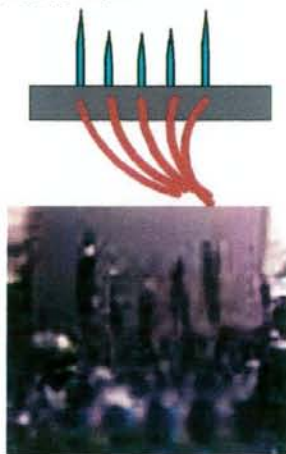
まず、保護チューブは神経径よりも太く、神経径の個体差や部位差によっては、チューブ内の電極アレイを神経に装着した際に、あそびが出来てしまう。このあそびが大きいと、身体活動によって電極アレイが神経から離脱する原因となり得る。

A. スペースの検討

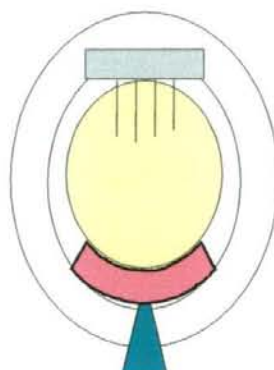
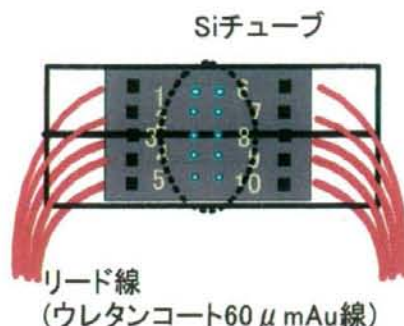
そこでまず、保護チューブ内にスペースを挿入する方法を考案した。保護チューブに適当な切り込みを入れて、そこから神経に鈍電極アレイを装着し、神経表面（電極アレイと対面）にスペースを入れて、保護チューブを手術糸（予め装置に付着）で閉じる仕様である。

<鈍電極アレイ>

鈍(50 μ m ϕ W線材、バリレン5 μ m厚コート)
高さ450 \sim 700 μ m 2列 6ピンサイズ4ピン \sim 700 μ m
鈍ピッチ約200 μ m



<鈍電極アレイと保護チューブ>



- 青：鈍電極アレイ
- 白：保護チューブ (Si)
- 黄：神経
- 赤：スペース (Si)
- 緑：保護チューブ切り込み



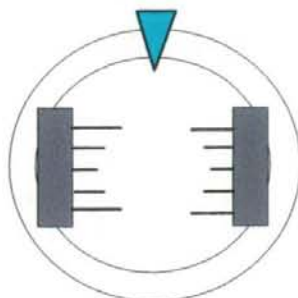
保護チューブは内径1.5mm, 外径2.5mm



これを実際に小動物の頸部迷走神経および下肢脛骨神経・腓骨神経に装着を試みた。しかしながら、保護チューブ内のあそびをなくし空間的に充填するように、スペーサーの大きさを調節するのが困難なために、強固に且つ神経に無理な力がかからない程度に神経を電極アレイを圧着できた例もあった。しかし一方、スペーサーが過少なためにあそびが残り装着後に装置が神経から外れる例や、逆にスペーサーが過大なために神経に損傷をきたす例もあった。本装置は外科的手技によって神経へ装着するが、保護チューブの切り込み部分からしか神経を観察できないために術野が狭く、目視下によってもスペーサーの大きさを調整するのは困難であった。体重2.5Kg程度のウサギ(Japanese white rabbit)の場合、頸部迷走神経の直径は1.2mm、下肢脛骨神経は1.2mm、腓骨神経はそれよりの細く0.5-1mm程度であるが、個体差も大きい。したがって、保護チューブの大きさを十分な種類(例えば、0.1mm毎など)、揃える必要があるが、その入手は困難であると思われた。

B. マルチ電極アレイの検討 (対面型)

そこで次に、2基の電極アレイを対面させて保護チューブ内に装填し、これらで神経を左右(神経軸索方向と直交する方向)から挟むような仕様を考案した。保護チューブの切り込みを手術糸で閉じる



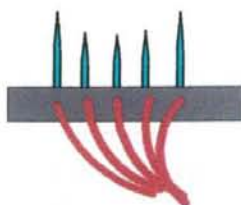
灰：電極アレイ

白：保護チューブ (Si)

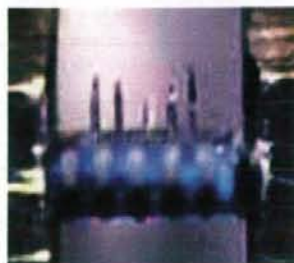
青：保護チューブ切り込み

<電極アレイ>

鍍(50 μ m ϕ W線材、バリレン5 μ m厚コート)
高さ200 \sim 450 μ m 2列 6ピン+サイド4ピン
鍍ピッチ約200 μ m



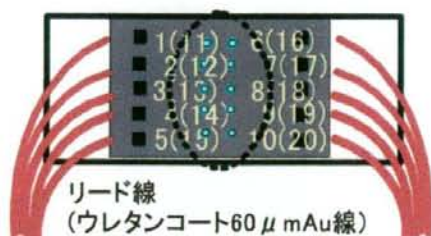
<電極アレイ 1 (10本)>



< 鉍電極アレイ 2 (10本) >



< 対面した鉍電極アレイと保護チューブ >



No.MCSK0805_28AC

段差なし鉍・2列 2台並列配置タイプ。
鉍高さ平均 200 \sim μ m サイドのみ450 \sim μ m
0.5 \times 1.0Siチューブをリード線と一体化しています。
また鉍部のSiカバーは内径1.5 ϕ のものになっています。
電極端子は新構造のものにしました。



保護チューブは内径1.5mm, 外径2.5mm



これを実際に小動物の頸部迷走神経および下肢脛骨神経・腓骨神経に装着を試みた。しかしながら、対面する鉍電極アレイと、小さな保護チューブ切り込のために空間的な余裕が小さく、鉍電極アレイ2基をうまく神経に装着するのは、技術的に困難であった。保護チューブの切り込みを大きくすると、手術は若干やり易くなるが、保護チューブを手術糸で閉じる際の張力が増すため、手術や耐久性が難しくなる。また保護チューブをSiからもっと柔らかい素材に代えれば、装着手術の操作性が増し、手術はやり易くなるが、神経保護の安定性や耐久性の低下が懸念された。

C. マルチ鉈電極アレイの開発（非対面型）

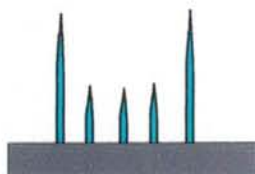
そこで次に、2基の鉈電極アレイを対面させずに、保護チューブの長軸位置をずらしてチューブ内に装填する仕様を考案した。鉈電極アレイは対面していないため、装置装着手術は鉈電極アレイ単基型と同程度であり、くみし易い筈である。また、2基の鉈電極アレイは互いに逆向きに配置されるため、神経への鉈電極の接着を相補的に高め維持し、神経からの電極離脱を防止するように期待された。

C-1) 装置構造の開発

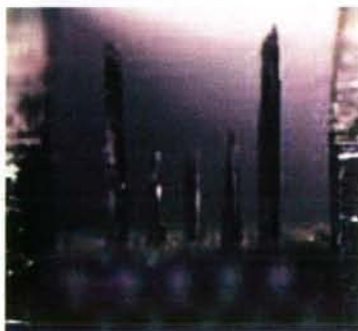
電気配線のない装置（保護チューブの糸もなし）を試作し、装置構造を検討した。

<鉈電極アレイ>

鉈(50 μ m ϕ W線材、パリレン5 μ m厚コート)
高さ500 \sim 1000 μ m 2列 6ピン+サイド4ピン \sim 1000 μ m
鉈ピッチ約200 μ m



<鉈電極アレイ 1 (10本)>



<鉈電極アレイ 2 (10本)>

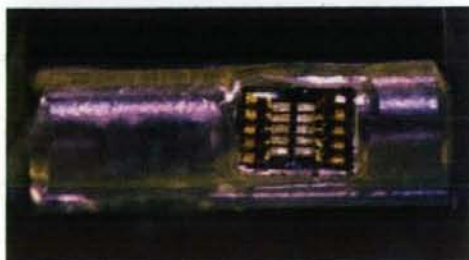
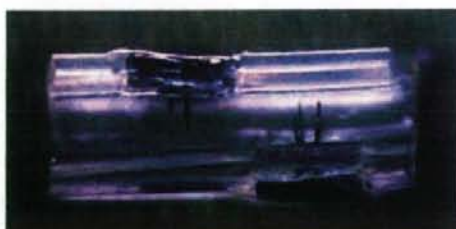


<非対面鉈電極アレイ 2基と保護チューブ>



No.MCSK0806_30AC

段差なし鉈・2列 2台並列配置タイプ。
鉈高さ平均 500 \sim 1000 μ m サイドのみ1000 \sim 1000 μ m
鉈部のSiカバーは内径1.5 ϕ のものになっています。
電気配線は施しておりません。



No.MSKS0807_8ZY.WD_33

2台座ずらし横置きタイプ。
鍍台座部のSiカバーは内径1.5φのものです。
今回はW鍍無し・Si台座のみ。
上部の切り込みをナイロン糸で縛って閉じるように
なっています。
電気配線は施しておりません。



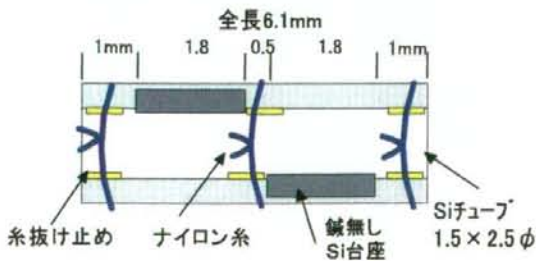
(保護チューブは内径1.5mm, 外径2.5mm)

これを実際に小動物の頸部迷走神経および下肢
脛骨神経・腓骨神経に装着を試みた。すると、
設計時の狙いの通り、装置装着手術はやり易く、
鍍電極アレイを1基ずつしっかりと神経に装着
することが出来た。



C-2) 保護チューブの開発

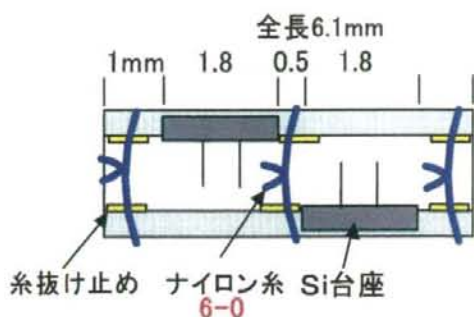
次に、この非対面型マルチ鍍電極アレイに適した
保護チューブの開発に取り組んだ。保護チュ
ーブの切り込み角度、切り込みを閉じるための
手術糸の付け方を含めた構造を様々に試した。
その結果、保護チューブの切り込みは90°、手
術糸は保護チューブ長軸方向に3セット（6本）
が最適であると判明した。



実際に小動物の頸部迷走神経に保護チューブを
はめて、手術糸（上図の青糸）で切り込みを閉
じた所、手術糸が切れないように適切な張力で
閉じることが出来る構造だと判明した。

C-3) 全体の開発

上記開発要素を統合して、非対面型のマルチ鉾電極アレイを開発した。 <非対面鉾電極アレイ 2基と保護チューブ>



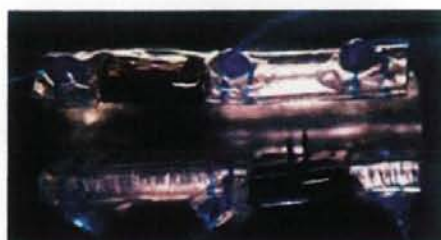
90度チューブ切れ込み

Siチューブ
1.5 × 2.5 φ



No.MSKS0808_13ZY.WD_38

2台座ずらし横置きタイプ。
鉾台座部のSiカバーは内径1.5φのものです。
鉾高さ平均 400 μm サイドのみ700 μm
バリレンコートなし
ナイロン糸の長さは約6cmです。
電気配線は施しておりません。
Si台座 は500 μm厚となっております。



<鉾電極アレイ 1 (10本)>



<鉾電極アレイ 2 (10本)>



開発した装置を、実際に小動物の頸部迷走神経および下肢脛骨神経・腓骨神経に装着を試みた。2基を装着し、手術糸で保護チューブの切り込みを閉じると、互いに逆向きに配置された鍼電極アレイが相補的に神経接着を高め、非常に安定していた。神経機械インターフェイスとして、優れた装置構造であると考えられた。

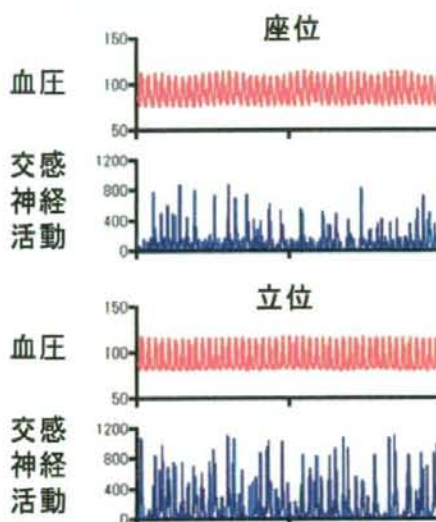
D. 自律神経活動の測定

麻酔下（ネブタール）下に、動物（ウサギ）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66通りから、循環調節（血管収縮）性交感神経活動を選択的にモニターできた。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。この後、麻酔から覚醒させた。

数週間後（1-8 W）、浅麻酔下に動脈から血圧を測定し、麻酔から覚醒させた。意識化自由行動下において、上記ウサギ腓骨・脛骨神経から交感神経活動を測定し、同時に血圧を測定したところ、座位と立位においてこれらを測定できた。立位血圧は座位と同様（93 mmHg）であったが、交感神経活動は座位の150%に増加していた。これは、意識化の四足動物に、

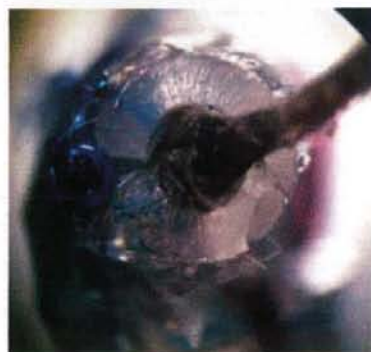
起立性の交感神経緊張が起こることを示す興味深いデータである。また、他状況下の意識下神経活動を測定したり迷走神経を刺激したりすることにも成功した。

意識化ウサギの起立性交感神経緊張

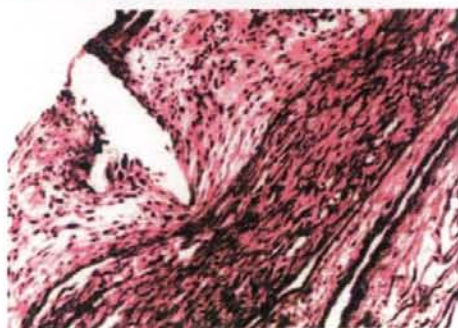
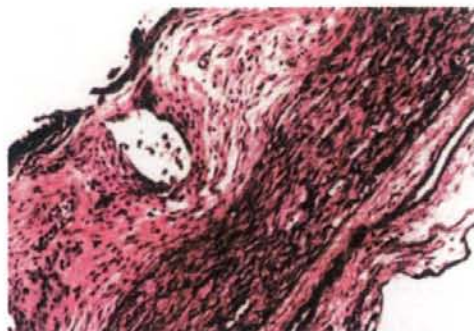


E. 実験後の装置観察

開発した装置を、小動物（ウサギ）の頸部迷走神経および下肢脛骨神経・腓骨神経に装着して体内へ挿込み、2ヶ月くらい後に、装置状態を観察した。この長期間、動物は拘束されずに活動するため、相当程度の体動による装置の損傷が懸念された。しかし、実際には装置の損傷はなく、また神経への装置装着は良好に保持されていた。したがって、開発したマルチ鍼電極アレイ（非対面型）は耐久性の優れた神経機械インターフェイスであると考えられた。



出来る限り生体の構造や機能を保持したままで、その構造や機能を調べられることが望ましい。そこで、麻酔下マウス・ラットを対象に、1ヶ月間の装置装着後の末梢神経（迷走神経・腓骨神経）を摘出し、組織解析した。



その組織染色の結果、鍼電極アレイは神経線維を押しつける形で刺入され、神経線維を損傷していなかった。これは神経装置の安全性を示すデータである。

F. 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、

<倫理面への配慮>

本研究の動物実験は、国立循環器病センター研究所および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い。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 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.
- 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.
- Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Uemura K, Kamiya A, Shishido T, Mori H, Sugimachi M. Effects of Ca²⁺ 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.
- 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.
- 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*. 2006 Jul;291(1):H318-26.
- 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.
- 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.
- Uemura K, Li M, Tsutsumi T, Yamazaki T, Kawada T, Kamiya A, Inagaki M, Sunagawa K, Sugimachi M. Efferent vagal nerve stimulation induces tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in myocardial ischemia-reperfusion injury in

rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007 Oct;293(4):H2254-61. PMID: 17693545

Mizuno M, Kamiya A, Kawada T, Miyamoto T, Shimizu S, Sugimachi M. Muscarinic potassium channels augment dynamic and static heart rate Responses to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007 Sep;293(3):H1564-70. PMID: 17526651

Nakaoka Y, Nishida K, Narimatsu M, Kamiya A, Minami T, Sawa H, Maeda M, Fujio Y, Koyama T, Yamasaki S, Sone M, Arai Y, Koh GY, Kodama T, Hirota H, Otsu K, Hirano T, Mochizuki N. Gab family scaffolding adaptor proteins are essential for the signal circuit between myocardium and endothelium. *J Clin Invest* 2007 Jul 2;117(7):1771-1781.

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. PMID: 17082372

Sugimachi M, Kawada T, Kamiya A, Li M, Zheng C, Sunagawa K. Electrical Acupuncture Modifies Autonomic Balance by Resetting the Neural Arc of Arterial Baroreflex System. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc:* 1: 5334-5337, 2007.

Kawada T, Shimizu S, Yamamoto H, Shishido T, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K, Sugimachi M. Servo-Controlled Hind-Limb

Electrical Stimulation for Short-Term Arterial Pressure Control. *Circ J* 2008 (in press)

Yamamoto H, Kawada T, Kamiya A, Kita T, Sugimachi M. Electroacupuncture changes the relationship between cardiac and renal sympathetic nerve activities in anesthetized cats. *Auton Neurosci.* 2008 Dec 15;144(1-2):43-9. PMID: 18990613

Mizuno M, Kamiya A, Kawada T, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Sugimachi M. Accentuated antagonism in vagal heart rate control mediated through muscarinic potassium channels. *J Physiol Sci.* 2008 Dec;58(6):381-8. PMID: 18842163

Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, Akiyama T, Kamiya A, Mizuno M, Takaki H, Sunagawa K, Sugimachi M. Contrasting effects of intrinsic operation and extrinsic activation of presynaptic α_2 -adrenergic inhibition on sympathetic heart rate control. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008 Nov;295(5):H1855-66. PMID: 18757478

Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M. Muscle mechanoreflex augments arterial baroreflex-mediated dynamic sympathetic response to carotid sinus pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008 Sep;295(3):H1081-H1089. PMID: 18586892

Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Mizuno M, Shimizu S, Sugimachi M. Upright tilt resets dynamic transfer function of baroreflex neural

arc to minify the pressure disturbance in total baroreflex control. *J Physiol Sci.* 2008 Jun;58(3):189-98. PMID: 18471343

Kamiya A, Michikami D, Iwase S, Mano T. Decoding rule from vasoconstrictor skin sympathetic nerve activity to nonglabrous skin blood flow in humans at normothermic rest. *Neurosci Lett.* 2008 Jul 4;439(1):13-7. PMID: 18502048

2. 学会発表

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Atsunori Kamiya, Kazunori Uemura, Shuji Shimizu,Masaru Sugimashi Kenji Sunagawa *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

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 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society

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 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society

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 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society

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 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society

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 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society

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 Infact Ventricular Septum The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society

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

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

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

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 56th Annual Scientific Session, ACC.07

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

水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝 K_{ACH} 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

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

水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝 μ スカリン性 K^+ チャンネルは迷走神経刺激に対する心拍応答を高速化し倍化する 第 4 6 回日本生体工学会大会

清水 秀二、宍戸 稔聡、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝 Norwood 手術のシャント術式が心臓エナジェティクスに与える影響 第 4 6 回日本生体工学会大会

宮本 忠吉、稲垣 正司、高木 洋、川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、杉町 勝 ヒト呼吸化学調節系の動特性の定量評価 第 4 6 回日本生体工学会大会

上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝、砂川 賢二 血行動態自動制御システムによる心臓酸素効率最適化 第 4 6 回日本生体工学会大会

神谷 厚範、上村 和紀、水野 正樹、清水 秀二、砂川 賢二 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、自動薬物治療装置 第 4 6 回日本生体工学会大会

杉町 勝、李 梅花、鄭 燦、神谷 厚範、川田 徹 電気鍼による動脈圧反射系の修飾とその循環器疾患治療への応用 第 4 6 回日本生体工学会大会

上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝、砂川 賢二 包括的循環平衡モデルの開発とその有用性 第 2 8 回日本循環制御医学会総会

杉町 勝、上村 和紀、神谷 厚範、清水 秀二、宍戸 稔聡、砂川 賢二 包括循環平衡モデルに基づくバイオニック循環管理 第 2 8 回日本循環制御医学会総会

T. Kawada, T. Miyamoto, M. Li, A. Kamiya and M. Sugimachi Dynamic characteristics of sympathetic nerve activity response to

Electroacupuncture at Zusanli in anesthetized cat.
EXPERIMENTAL BIOLOGY 2007

M Sugimachi, T Kawada, A Kamiya, M Li, C
Zheng, K Sunagawa Electrical Acupuncture
Modifies Autonomic Balance by Resetting the
Neural Arc of Arterial Baroreflex System.
pp.5334-5337 IEEE EMB 2007

S Shimizu, T Shishido, K Uemura, A Kamiya, T
Kawada, S Sano, M Sugimachi Right
ventricle-pulmonary artery shunt for Norwood
procedure is beneficial in reducing
pressure-volume area and myocardial oxygen
consumption compared to Blalock-Taussing
Shunt: an in-silico analysis. European Society of
Cardiology 2007

水野正樹、神谷厚範、川田徹、穴戸稔聡、杉町勝 ム
スカリン性K+チャンネルは交感神経緊張の有無に関わ
らず迷走神経刺激に対する動的及び静的心拍応答に
貢献している 第85回日本生理学会総会

川田徹、水野正樹、神谷厚範、穴戸稔聡、杉町勝 血
圧フィードバックによる電気鍼を用いた交感神経抑
制システムの開発 第85回日本生理学会総会

M.Mizuno, A.Kamiya, T.Kawada and
M.Sugimachi Muscarinic potassium channels
play a significant role in the negative
chronotropic response with or without
background sympathetic tone. EXPERIMENTAL
BIOLOGY 2008

神谷 厚範、杉町 勝 自律神経活動をモニター且
つ刺激するマルチ電極MEMS神経装置の開発 第47
回日本生体医工学会大会

水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、穴戸 稔聡、
杉町 勝 交感神経緊張はムスカリンK+チャンネル
による徐脈作用の迅速性に影響を及ぼさない
第47回日本生体医工学会大会

清水 秀二、穴戸 稔聡、川田 徹、水野 正樹、
日高 一郎、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝
Ebstein奇形における右房化右室が2心室修復術後
の心機能に与える影響 第47回日本生体医工学会
大会

川田 徹、清水 秀二、水野 正樹、神谷 厚範、
穴戸 稔聡、杉町 勝 血圧制御のための電気鍼の
刺激強度調節システムの開発 第47回日本生体医
工学会大会

M.Sugimachi, T.Kawada, H.Yamamoto,
A.Kamiya, T.Miyamoto, K.Sunagawa
Modification of Autonomic Balance by Electrical
Acupuncture Does Not Affect Baroreflex
Dynamic Characteristics 30th Annual
International Conference of the IEEE
Engineering in Medicine and Biology Society

M.Sugimachi, K.Uemura, T.Shishido, A.Kamiya,
S.Shimizu, K.Sunagawa Theoretical and
experimental demonstration of minimizing O₂
consumption under preserved hemodynamics in
heart failure XVIII th Cardiovascular System
Dynamics Society

水野 正樹、川田 徹、神谷 厚範、穴戸 稔聡、
杉町 勝。ラット交感および迷走神経刺激に対する
動的心拍数応答。第101回近畿生理学談話会

清水 秀二、秋山 剛、川田 徹、水野 正樹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝. 心臓マイクロドアイアリス法による心房アセチルコリン濃度の定量化. 第101回近畿生理学談話会

3. マスコミなどへの発表

日経ネットのニュース

神経刺激で心不全治療・国立循環器病センター研などが装置試作(2007/12/25)

<http://health.nikkei.co.jp/news/med/index.cfm?i=2007122400667hb>

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

【出願日】平成 19 年 2 月 1 日

【出願番号】特願 2007-023501

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし

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。

MEMS加工技術を活用して、下記のように装置開発を行った。まず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ダステン(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。

長期間の使用に耐えるよう針デバイス部はまず、Si製装置台座の裏面に針電極受部を形成(ウェットエッチング)、台座表面から針穴を貫通(ドライエッチング)、Si全面を絶縁被膜(熱酸化法)、酸化膜上にAu/Pt/Tiスパッタ成膜、フォトリソで配線パターン形成したフィードスルー基板を製作した。次に、裏面側からW針電極を挿入、導電性樹脂でAu配線と導通、硬化型樹脂で電極固定、配線引き出しパッドからAu細線を接続、底板とSi台座をSi接着剤で接着し、裏面配線・電極部を完全シール保護した。この工程により、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た。

さらに、身体活動等による神経・装置のズレや損傷を克服するため、Si製保護チューブ(φ800μm,長さ1.5mm)の曲面を開孔、対極曲面に切込みを入れた。その内面に2基の針デバイスを互い違いの方向に固着装填させた装置構造を開発した。これは、チューブ内腔の鍼電極アレイを末梢神経に装着し、チューブで保護する構造であり、非拘束下の動物の体動によっても神経から鍼電極アレイが抜けたり外れたりせず安定に機能した。さらに保護チューブ全体をシリコンゲルで固定した。

この神経装置は、世界最小レベルの電極アレイである。ヒト自律神経モニターに用いる神経は直径0.5-1.5cm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。また、この装置構造は、様々な径のヒト神経に応用可能と思われ、将来の装置の実用化に有用であると考えられる。

主任研究者
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

分担研究者
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。

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. 研究内容と成果

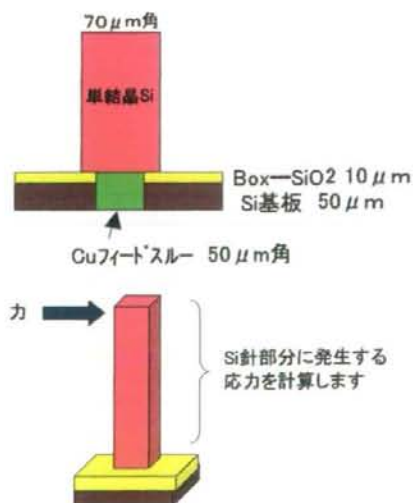
H18年度

H18-1. 針剤の検討

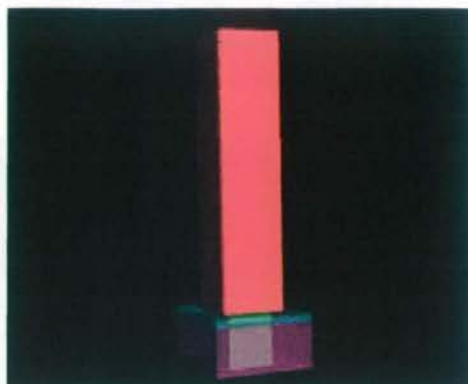
神経活動を記録するためのマイクロサイズの鍼状神経電極の試作を行う上で、先ず鍼材として、MEMS加工技術により針状の構造形成および導通配線などの形成が可能なシリコン (Si) と、 $100\mu\text{m}\Phi$ 未満の細い線材が使用可能で樹脂コートなども問題がなく、弾力性も富むタングステンを鍼の構成材とした場合の、夫々の機械的強度を有限要素法を用いた応力シミュレーションにより検討した。これは、自律神経活動長期記録装置を検体に装着するとき装置の針部分にかかる力、装置装着後の検体の運動により装置の針部分にかかる力を計算し、装置の機械強度設計の基礎データと用いられる。有限要素法応力シミュレーションには、CoventorWare 2005を使用した。

<Si製鍼の機械強度シミュレーション>

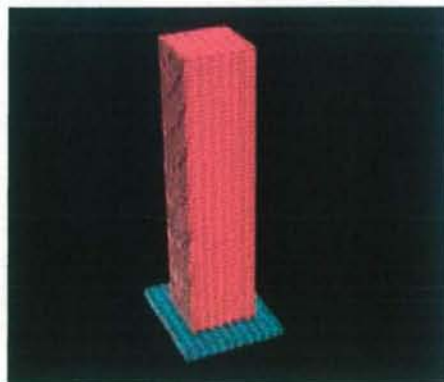
Si製自律神経活動記録装置の断面形状シミュレーションし、針にかかる応力を計算した。



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。



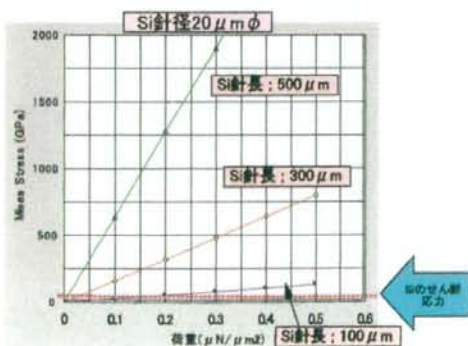
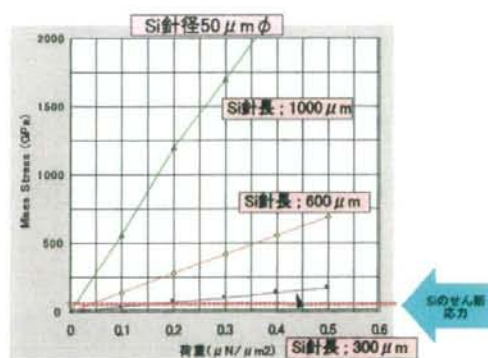
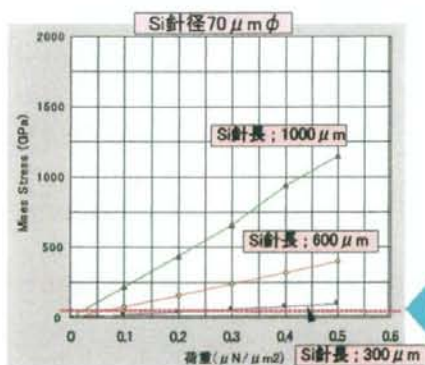
また、メッシュ (メッシュ型 Manhattan X/Y/Z=5/5/10 μm) を用いた。



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。

	荷重: 0.1 $\mu\text{N}/\mu\text{m}^2$	荷重: 0.2 $\mu\text{N}/\mu\text{m}^2$	荷重: 0.3 $\mu\text{N}/\mu\text{m}^2$	荷重: 0.4 $\mu\text{N}/\mu\text{m}^2$	荷重: 0.5 $\mu\text{N}/\mu\text{m}^2$
針長: 300 μm					
針長: 600 μm					
針長: 1000 μm					

また、せん断応力の針長さと、印加荷重依存性のシミュレーション結果を示す。



針径に対する許容針高さの推測

Si針径 70 μm の場合: 高さ 300 μm 程度

Si針径 50 μm の場合: 高さ 300 μm 未満

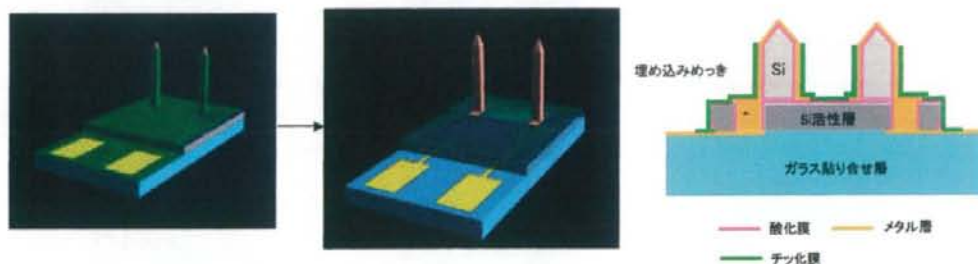
Si針径 20 μm の場合: 高さ 200 μm 以下

以上のシミュレーション結果から、次のように考察された。

- 1) 針部分に発生する応力は針底部（Box-SiO₂膜と接着している面）に最大応力が発生する。
- 2) 応力は針長さの増加に比例しているため、神経記録装置の機械強度を保つには針の長さを適切に設定して折れにくい構造にする必要がある。
- 3) しかしながら、単結晶Siのせん断応力（ $\sim 20\text{GPa}$ ）を考慮すると、今回のシミュレーションから得られる装置寸法仕様は、針長さ $300\mu\text{m}$ 程度、最大印加荷重 $0.2\mu\text{N}/\mu\text{m}^2$ 以下と思われる。ヒト自律神経モニターに用いる神経は直径 $0.5\text{--}1.5\text{cm}$ であ

り、針長は、少なくとも 1mm 程度の長さが必要である。従って、Si針は、実用化に不向きであると考えられた。

参考までに、導通電極付Si針を有する神経電極構造体について、貫通電極なし構造体試作結果から、導通電極を有するSi材による神経電極記録装置の実際のプロセスに即した構造概略を下図に示す。これは、Siピン全体にメタル層がついており、メタル層（先端のみ露出/SiN膜カバー）はフィードスルーメッキ電極を介してガラス上の配線を経由して電極パッドへつながっている。ピン太さは $50\sim 70\mu\text{m}$ 径、長さは $300\sim 500\mu\text{m}$ 程度である。



<タングステン製鍼の機械強度シミュレーション>

タングステン（W）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。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と、メッシュを用いた。