

- Li M, Sato T, Sunagawa K, Sugimachi M. *J Neurosci Methods* 156(1-2): 71-75, 2006.
6. Short-term electroacupuncture at Zusanli resets the arterial baroreflex neural arc toward lower sympathetic nerve activity. Michikami D, Kamiya A, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Yamamoto K, Ariumi H, Iwase S, Sugeno Y, Sunagawa K, Sugimachi M. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291(1): H318-H326, 2006.
  7. Automated drug delivery system to control systemic arterial pressure, cardiac output, and left heart filling pressure in acute decompensated heart failure. Uemura K, Kamiya A, Hidaka I, Kawada T, Shimizu S, Shishido T, Yoshizawa M, Sugimachi M, Sunagawa K. *J Appl Physiol* 100(4): 1278-1286, 2006.
  8. Characterization of ouabain-induced noradrenaline and acetylcholine release from in situ cardiac autonomic nerve endings. Yamazaki T, Akiyama T, Kitagawa H, Komaki F, Mori H, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M. *Acta Physiol (Oxf)* 191(4): 275-284, 2007.
  9. Efferent vagal nerve stimulation induces tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbit. Uemura K, Li M, Tsutsumi T, Yamazaki T, Kawada T, Kamiya A, Inagaki M, Sunagawa K, Sugimachi M. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293(4): H2254-H2261, 2007.
  10. Regional difference in ischaemia-induced myocardial interstitial noradrenaline and acetylcholine releases. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Shishido T, Shimizu S, Mizuno M, Mori H, Sugimachi M. *Auton Neurosci* 137(1-2): 44-50, 2007.
  11. Angiotensin II attenuates myocardial interstitial acetylcholine release in response to vagal stimulation. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Zheng C, Shishido T, Mori H, Sugimachi M. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293(4): H2516-H2522, 2007.
  12. Muscarinic potassium channels augment dynamic and static heart rate response to vagal stimulation. Mizuno M, Kamiya A, Kawada T, Miyamoto T, Shimizu S, Sugimachi M. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293(3): H1564-H1570, 2007.
  13. Wavelet-based system identification of short-term dynamic characteristics of arterial baroreflex. Kashiwara K, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. *Ann Biomed Eng* 37(1):112-128, 2009.
  14. Electroacupuncture changes the relationship between cardiac and renal sympathetic nerve activities in anesthetized cats. Yamamoto H,

- Kawada T, Kamiya A, Kita T, Sugimachi M. *Auton Neurosci* 144(1-2): 43-49, 2008.
15. Accentuated antagonism in vagal heart rate control mediated through muscarinic potassium channels. Mizuno M, Kamiya A, Kawada T, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Sugimachi M. *J Physiol Sci* 58(6): 381-388, 2008.
  16. Contrasting effects of presynaptic  $\alpha_2$ -adrenergic autoinhibition and pharmacologic augmentation of presynaptic inhibition on sympathetic heart rate control. Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, Akiyama T, Kamiya A, Mizuno M, Takaki H, Sunagawa K, Sugimachi M. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295(5): H1855-H1866, 2008.
  17. Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial myoglobin release. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Kitagawa H, Shimizu S, Mizuno M, Li M, Sugimachi M. *Life Sci* 83(13-14): 490-495, 2008.
  18. Muscle mechanoreflex augments arterial baroreflex-mediated dynamic sympathetic response to carotid sinus pressure. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295(3): H1081-H1089, 2008.
  19. Upright tilt resets dynamic transfer function of baroreflex neural arc to minimize the pressure disturbance in total baroreflex control. Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Mizuno M, Shimizu S, Sugimachi M. *J Physiol Sci* 58(3): 189-198, 2008.
  20. Servo-controlled hind limb electrical stimulation for short-term arterial pressure control. Kawada T, Shimizu S, Yamamoto H, Shishido T, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K, Sugimachi M. *Circ J* (in press).
  21. Artificial neural interfaces for bionic cardiovascular treatments. Kawada T, Sugimachi M. *J Artif Organs* (mini review) (in press).
- 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ークラスター心拍検知. 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. 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

25. Smizu 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. 56th Annual Scientific Session, ACC.07.
26. 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. 56th Annual Scientific Session, ACC.07.
27. 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
28. 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
29. 川田 徹、上村 和紀、宍戸 稔聡、杉町 勝. 小動物におけるBluetooth圧容積テレメトリの試作. 第46回日本生体工学会大会
30. 水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝. ムスカリン性 $K^+$ 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46回日本生体工学会大会
31. 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46回日本生体工学会大会
32. 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46回日本生体工学会大会
33. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、宍戸 稔聡、佐藤 隆幸、杉町 勝. アセチルコリンエステラーゼ阻害薬ドネペジルは心筋梗塞後ラットの心臓リモデリングと心機能低下を防止する. 第28回日本循環制御医学会総会
34. Zheng C, Li M, Kawada T, Sugimachi M. Orthostatic stress increases thirst in congestive heart failure rats. EXPERIMENTAL BIOLOGY 2007
35. 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. EXPERIMENTAL BIOLOGY 2007
36. Kawada T, Miyamoto T, Li M, Kamiya A, Sugimachi M. Dynamic characteristics of sympathetic nerve activity response to Electroacupuncture at Zusanli in

- anesthetized cat. EXRERIMENTAL BIOLOGY 2007
37. Miyamoto T, Kawada T, Sugimachi M. Strenuous regular exercise training almost abolishes the exercise-induced shift of central ventilation controller, thus attenuating exercise hyperpnea. EXRERIMENTAL BIOLOGY 2007
  38. Miyamoto T, Kawada T, Sugimachi M. Quantitative analysis of respiratory chemoreflex system in rats with chronic heart failure - analytical approach to underlying mechanism of ventilatory abnormality. EXRERIMENTAL BIOLOGY 2007
  39. 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. pp.5334-5337 IEEE EMB 2007
  40. Shimizu S, Shishido T, Uemura K, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. 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
  41. Li M, Inagaki M, Zheng C, Kawada T, Uemura K, Nagaya N, Sugimachi M. Chronic vagal stimulation enhances survival of transplanted mesenchymal stem cells and its therapeutic potency in a rat model of myocardial infarction. AHA 2007
  42. 水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、宍戸 稔、杉町 勝。ムスカリン性 K<sup>+</sup>チャ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
  43. 川田 徹、水野 正樹、神谷 厚範、宍戸 稔、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
  44. 神谷 厚範、川田 徹、水野 正樹、杉町 勝。血圧を制御する閉ループ電気鍼の開発へ向けたシステム解析。第 85 回日本生理学会総会
  45. Li M, Inagaki M, Zheng C, Kawada T, Uemura K, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Both acute and chronic-phase vagal stimulation markedly suppressed arrhythmic death and prevented remodeling in rats after large myocardial infarction. The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
  46. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Addition of acetylcholinesterase inhibitor, donepezil improves neurohumoral states further than losartan alone in rats with extensive

- myocardial infarction. The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
47. Inagaki M, Li M, Zheng C, Uemura K, Kawada T, Sato T, Nagaya N, Sugimachi M. Chronic vagal stimulation enhances survival of transplanted mesenchymal stem cells (MSCs) and its therapeutic potency after myocardial infarction in rats. The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
48. 川田 徹、杉町 勝、血圧フィードバックを用いた電気鍼システムの開発。第 18 回日本病態生理学学会大会
49. Mizuno M, Kamiya A, Kawada T, Sugimachi M. Muscarinic potassium channels play a significant role in the negative chronotropic response with or without background sympathetic tone. Experimental Biology 2008.
50. 川田 徹、李 梅花、杉町 勝。電気鍼を利用した血圧制御システムの開発。第 29 回日本循環制御医学会総会。
51. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、佐藤 隆幸、杉町 勝。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ロサルタン)とアセチルコリンエステラーゼ阻害薬(ドネペジル)の併用投与による心筋梗塞後重症心不全ラットの心機能、心臓リモデリングの改善作用。第 29 回日本循環制御医学会総会。
52. 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。
53. 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<sup>+</sup>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。
54. 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。
55. Shimizu S, Shishido T, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. Presence of PA to PV regurgitation minimally affects postoperative hemodynamics of Norwood procedure: A theoretical analysis with valved RV-PA conduit. 43rd Annual Meeting of the Association for European Paediatric Cardiology.
56. Sugimachi M, Kawada T, Yamamoto H, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K. 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.
57. 川田 徹、日高 一郎、穴戸 稔聡、杉町 勝。神経刺激と循環調節。BPES 2008。第 23 回生体生理工学シンポジウム。

58. 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、心臓マイクロダイアリシ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。
59. 水野 正樹、川田 徹、神谷 厚範、宍戸 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。

H. 知的所有権の取得状況

なし



電気鍼刺激に対する動的な循環応答の定量的解析に関する研究  
正常及び病態ラットにおける電気鍼刺激に対する循環応答の研究

分担研究者 中央 稔聡

国立循環器病センター研究所先進医工学センター循環動態機能部血行動態研究室長

研究要旨

本研究の目的は、電気鍼刺激に対する動的な循環応答を定量化することによって、電気鍼を用いた循環器疾患に対する治療システムを開発することである。H18年度はシステム工学の分野で広く利用されている白色雑音法を用いて、電気鍼刺激が血行動態に及ぼす影響を定量化した。その結果、電気鍼刺激から血圧応答までの伝達関数は無駄時間を含む2次遅れのローパスフィルターで近似できた。H19年度は電気鍼刺激から血圧応答までの伝達関数を利用して血圧フィードバック型の電気鍼システムを開発し、麻酔下のネコにおいて10～30分間のフィードバック制御を行い、正確に血圧を低下させることに成功した。H20年度は心拍数や交感神経活動を目標値としてフィードバック制御による電気鍼刺激が可能であることを実証した。また、病態における電気鍼システムの効果を検討するためにラット心筋梗塞モデルを作成し、電気鍼が血行動態に及ぼす影響を検討した。

A. 研究目的

循環器疾患は心臓や血管の病気であると考えられがちであるが、循環系を調節する自律神経活動の異常によって、病状が悪化することが分かってきた。たとえば、交感神経系の異常亢進が心不全を悪化させるといふ知見から、交感神経作用を抑制するβアドレナリン受容体遮断薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬が心不全の治療に用いられるようになり、一定の効果をあげている。しかし、これらの薬剤に耐えられない難治性の症例も多く、重症心不全の予後が不良であることは今も変わらない。

薬物療法によらない新たな治療法として遺伝子治療や再生医療が注目を集めている

が、これらは細胞や組織を標的とした治療法である。前述のように循環器疾患の病態決定には自律神経系が深く関与しており、自律神経系を標的とした治療法の開発も必要である。鍼治療は全身の自律神経系に作用して種々の治療効果を発揮すると思われるが、その作用機序や治療効果に関する定量的なデータに乏しく、根拠に基づく医療が実践されるには至っていない。

研究は3年計画で実施した。電気鍼を用いて循環系の治療制御を行う上で必要とされるデータは、電気鍼刺激に対して自律神経活動、血圧、心拍数などがどのような動的応答を示すかということである。工学系の分野では制御システムを設計する場合に、

制御対象となるシステムの動的応答を定量化した上でシミュレーションを行い、最適な制御システムを設計する。そこで、初年度は制御系の設計に必要な、電気鍼刺激に対する動的な循環応答を定量化することを目的として実験を実施した。2年目は1年目に得られたデータを元に実際に電気鍼による血圧制御システムを作成し、その性能を動物実験で検証した。最終年度は、血圧の代わりに心拍数や交感神経活動を目標値として電気鍼刺激が可能かどうかを検討した。また、電気鍼の作用メカニズムを調べるために、動脈圧反射の入力圧を正確に制御しながら電気鍼が交感神経活動や血行動態に及ぼす影響を定量化した。さらに、病態における電気鍼の効果を明らかにするために、左冠動脈結紮によるラット心筋梗塞モデルを作成し、電気鍼が交感神経活動や血行動態に及ぼす影響を検討した。

## B. 研究方法

### B-1. フィードバック制御による電気鍼システムの開発

#### B-1-1. 実験手技

フィードバックによる電気鍼刺激の研究は麻酔下のネコを用いて行った。ペントバルビタールを腹腔内投与して麻酔を施した後、気管挿管を行って人工呼吸を行った。右大腿静脈より静脈カテーテルを挿入して持続麻酔を開始した。右大腿動脈より動脈カテーテルを挿入して動脈圧を測定し、動脈圧波形から心拍数を計測した。左側腹部切開を行い、腎動脈周囲に到達し、腎臓交感神経に神経活動記録用の電極を装着した。電極と神経をシリコン剤で固定した後、神経活動は 150 Hz~1000 Hz の帯域フィル

ターを通して増幅した後、全波整流を行い、30 Hz のローパスフィルターを通して定量化した。両足の膝関節下で脛骨外側部にある足三里に相当する部位とアキレス腱の後側の皮膚を挟む形で2つの鍼電極を刺入し、アイソレータを介して2つの電極から通電することによって電気鍼刺激を行った。

#### B-1-2. プロトコール

電気鍼刺激(パルス幅 0.5~1.0 ms、刺激周波数 10 Hz)を用いて、2値白色雑音(0 mA と 3 mA、最小切り替え時間 4 s)によるランダム刺激を30分間行い、交感神経活動、体血圧、心拍数の応答をコンピュータに記録した。

#### B-1-2. 解析方法

伝達関数  $H(f)$  はシステムの入出力関係を広い周波数範囲にわたって定量的に記述したものである。コンピュータに記録した時系列データを 10 Hz の区間平均でリサンプリングした。電気鍼の入力信号を  $x(t)$ 、交感神経活動、体血圧、心拍数などの出力信号を  $y(t)$  として、 $2^{12}=4096$  点を1セグメントとして入出力信号のフーリエ変換  $X(f)$ 、 $Y(f)$  を計算した。入力と出力のパワースペクトルと入出力のクロススペクトルは次式から計算した。

$$S_{xx}(f) = E[X(f)X(f)^*]$$

$$S_{yy}(f) = E[Y(f)Y(f)^*]$$

$$S_{yx}(f) = E[Y(f)X(f)^*]$$

$X(f)^*$  は  $X(f)$  の共役複素数、 $E[\ ]$  はアンサンブル平均を示す。ここでは9回のアンサンブル平均を行った。これを元に伝達関数を次式から算出した。

$$H(f) = S_{yx} / S_{xx}$$

また、入出力の線形性を示す二乗コヒーレンスを次式から算出した。

$$Coh(f) = |S_{YX}(f)|^2 / S_{XX} / S_{YY}$$

コヒーレンスが1のとき、出力信号は入力信号の線形ダイナミクスで完全に説明できる。コヒーレンスが0のとき、入力と出力は無相関である。

### B-1-3. フィードバック電気鍼システムの設計 (担当: 川田)

電気鍼刺激に対する動的な循環応答から、伝達関数を近似する数値モデルを作成した。この数値モデルを用いてコンピュータ上でシミュレーションを行い、目標血圧に応じて電気鍼の刺激強度を自動的に調節できるフィードバック型の電気鍼システムを設計した。次に、この制御システムをリアルタイムで駆動できるように専用のソフトウェアを開発した。

### B-1-4. フィードバック電気鍼システムの評価

開発した電気鍼システムを用いて、血圧がちょうど20 mmHgだけ低下するように目標血圧を設定し、10分間のフィードバック制御を行った。得られたデータを元に、目標血圧の90%に到達するのに要した時間と、5分目から10分目までの血圧制御の誤差を評価した。

### B-1-5. 求心路の確認実験

電気鍼の最中に遠心性の腎臓交感神経活動は抑制されるが、この求心路を明らかにするために、坐骨神経の切除前後で電気鍼を行い、腎臓交感神経活動や体血圧の応答が変化するかどうかを検討した。また、比

較のために、単なる筋肉の電気刺激に対する循環応答も検討した。

### B-1-6. 心拍数及び交感神経活動を目標とした電気鍼刺激

フィードバックによる電気鍼刺激システムの汎用性を検討するために、制御目標値を心拍数や交感神経活動で与えられるようにソフトウェアを変更し、これらを目標値として電気鍼の刺激強度の調節が可能かどうかを検討した。

## B-2. ラットにおける電気鍼の効果の検討

### B-2-1. 正常ラットを用いた実験

正常ラットにおける電気鍼の影響を定量化する研究は麻酔下のSprague-Dawleyラットを用いて行った。ペントバルビタールまたはαクロラロース+ウレタンを腹腔内投与後に気管切開を行い、人工呼吸を開始した。右大腿静脈より持続麻酔用の静脈カテーテルを、右大腿動脈より動脈圧測定用の動脈カテーテルを挿入した。H19年度の研究では動脈圧反射を残したまま電気鍼の影響を検討した。H20年度の研究では動脈圧反射や他の反射系の影響を除いた状態で、電気鍼の影響を定量化するために、両側の迷走神経及び大動脈減圧神経を頸部で切断した後、両側の頸動脈洞を体循環から外科的に分離した。左側腹部切開を行って、腹腔神経節から出た交感神経の枝に記録用電極を装着した。交感神経活動の信号処理はB-1-1と同じである。膝関節よりも下側で脛骨外側の足三里に相当する部位に電気鍼を刺入して、電気鍼が動脈圧や交感神経活動に与える影響を検討した。

## B-2-2. 心筋梗塞ラットを用いた実験

病態における電気鍼の効果を検討するために、ラット心筋梗塞モデルを作成した。8週令の Sprague-Dawley ラットにハロセン麻酔を施行し、経口挿管により人工呼吸を行った。左第2肋間を開胸して、左冠動脈を5-0プロリン糸で結紮した。心筋梗塞作成後に麻酔から回復させ、自由摂食と飲水、自由行動下に飼育した。

心筋梗塞作成から3ヶ月以上経過したラットに麻酔を施行し、人工呼吸下に実験を実施した。右大腿静脈よりカテーテルを挿入して $\alpha$ クロラロース+ウレタンによる持続麻酔を開始した。左大腿静脈より静脈カテーテルを下大静脈まで挿入し、中心静脈圧を測定した。右大腿動脈より動脈カテーテルを挿入して動脈圧と心拍数を測定した。左側腹部切開を行って、腹腔神経節から出た交感神経の枝に記録用電極を装着した。足三里に相当する部位に電気鍼を刺入して、刺激強度を変えながら、交感神経活動及び動脈圧の応答を測定した。

(倫理面への配慮)

実験はすべて麻酔下で実施し、実験終了後は直ちに大量の麻酔薬(ペントバルビタール)の静脈投与によって実験動物を安楽死させた。実験は、国立循環器病センターの実験動物委員会の審査を受けた上で、日本生理学会の示す動物実験指針にしたがって実施した。

## C. 研究結果

### C-1. フィードバック制御による電気鍼システムの開発

#### C-1-1. ランダムな電気鍼刺激に対す

#### る動的な循環応答

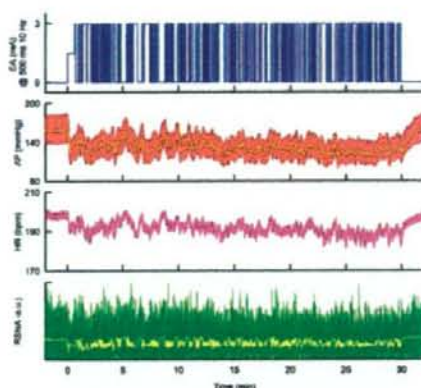


図1 白色雑音入力による電気鍼(EA)に対する血圧(AP)、心拍数(HR)、腎臓交感神経活動(RSNA)の応答。RSNAの黄線は10秒間の移動平均信号。

白色雑音を用いて電気鍼の刺激電流をランダムにオン・オフすることで、電気鍼に対する交感神経活動、血圧、心拍数の動的な応答を調べた。図1に示すようにランダムな電気鍼刺激で交感神経活動、血圧、心拍数が大きく変動した。

#### C-1-2. 電気鍼刺激から腎臓交感神経活動までの伝達関数

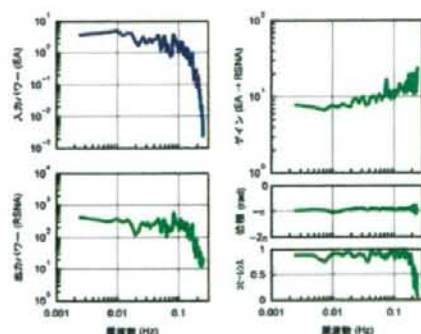


図2 電気鍼刺激から腎臓交感神経活動までの伝達関数

電気鍼に対する腎臓交感神経活動の応答は、周波数が高くなるほどゲインが大きくなる微分特性を示した(図2)。位相はすべての周波数でほぼフェラジアンであり、電気鍼で腎臓交感神経活動が抑制されたことが分かる。入力パワーが存在する周波数範囲においてはコヒーレンスは0.7以上であり、電気鍼に対して腎臓交感神経活動がほぼ線形的に応答したことを意味する。

### C-1-3. 電気鍼刺激から血圧応答までの伝達関数

電気鍼に対する血圧応答は腎臓交感神経活動の応答とは対照的に、周波数が高くなるほどゲインが小さくなるローパスフィルターの性質を示した(図3)。位相は低い周波数でフェラジアンに向かっており、電気鍼刺激に対して最終的には血圧が低下することを意味する。入力パワーが存在する周波数範囲においてはコヒーレンスは0.7以上であり、電気鍼に対する血圧応答がほぼ線形ダイナミクスで説明できることが分かる。

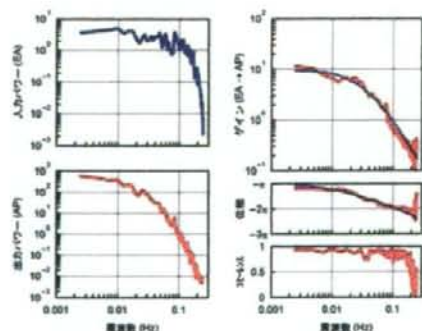


図3 電気鍼刺激から血圧までの伝達関数と2次遅れ系による近似

これまでの私たちの研究から、電気鍼刺激に対する血圧応答のようなローパスフィ

ルターは無駄時間を含む2次遅れ系で近似できることが分かっている(Kawada T et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 286: R1110-R1120, 2004 など)。2次遅れ系は次の式で与えられる。

$$H(f) = \frac{K}{1 + 2\zeta \frac{f}{f_N} + \left(\frac{f}{f_N}\right)^2} \exp(-2\pi f L)$$

$K$  は定常ゲイン、 $f_N$  は自然周波数または固有周波数、 $\zeta$  は減衰係数、 $L$  は無駄時間である。この伝達関数を用いて図3に示す伝達関数を近似したところ、 $K = -9.6$  mmHg/mA、 $f_N = 0.034$  Hz、 $\zeta = 1.24$ 、 $L = 0.98$  sであった(図3右、青細線)。

### C-1-4. 電気鍼刺激から心拍数応答までの伝達関数

電気鍼に対する心拍数応答もまた、周波数が高くなるほどゲインが小さくなるローパスフィルターの性質を示した。電気鍼に対する心拍数応答を2次遅れ系で近似したところ、 $K = -3.2$  bmp/mA、 $f_N = 0.054$  Hz、 $\zeta = 1.35$ 、 $L = 0.73$  sであった(図4右、青細線)。ただし、個体によっては血圧は低下するものの心拍数の応答が小さかったり、心拍数が上昇するような例があった。

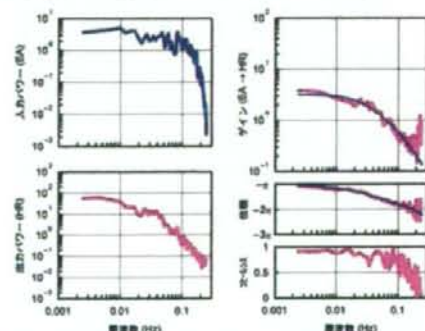


図4 電気鍼刺激から血圧までの伝達関数と2次遅れ系による近似

### C-1-5. フィードバック電気鍼システム（操作量を刺激電流のみとしたとき）の評価

電気鍼に対する血圧の動的応答を元にフィードバック電気鍼システムを設計し（担当：川田）、その性能評価を行った。

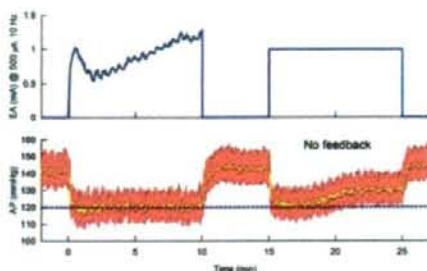


図5 フィードバック電気鍼刺激による血圧制御（左）と一定の電流強度の電気鍼刺激に対する血圧応答（右）

図5に実験結果を示す。フィードバック電気鍼刺激を行うと、刺激開始後にいったん刺激電流が増加するが、血圧が目標値まで低下すると刺激強度は自動的に低下する。その後、10分間、血圧は目標値を維持した（図5左）。これに対して、一定の電流強度で刺激したときは、時間の経過とともに降圧作用が弱まり、血圧は目標値から離れた（図5右）。

当初は電流強度のみによるフィードバック制御を行っていたが、極めて小さい刺激電流で血圧が大きく低下する個体では、電流強度が刺激閾値近くに制御されたときに図6に示すような発振現象が生じた。これは、「刺激電流が閾値を越える→血圧が大きく低下する→フィードバックによって刺激電流が下がる→刺激閾値を下回って突然血圧が上昇する→フィードバックによって刺激電流が増加する」という動作を繰り返したためと推察された。

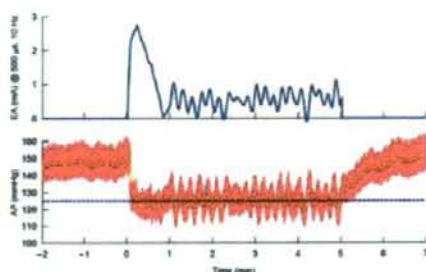


図6 フィードバック制御によって刺激閾値付近で刺激コマンドと血圧応答が発振現象を示した例

### C-1-6. フィードバック電気鍼システム（電流強度及び刺激周波数の同時制御）の評価

発振現象の問題を克服するために、フィードバックのアルゴリズムを改良し、刺激コマンドが1を下回るときは、電流強度を1 mA に維持したまま刺激周波数を増減するように改良し（担当：川田）、その性能評価を行った。

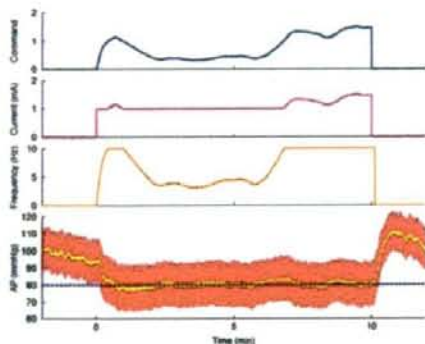


図7 電流強度と刺激周波数の同時フィードバックによる血圧制御

図7は電流強度と刺激周波数の両者を同時に制御したフィードバック電気鍼システムの実験結果である。血圧制御の2～7分目において刺激コマンドが1を下回っているが、この間は刺激電流を1 mA に保ったま

ま、刺激周波数が低下することによって血圧調節が行われている。このように、電流強度と刺激周波数の両者を操作量とすることによって、図6のような発振現象を回避することが可能であった。

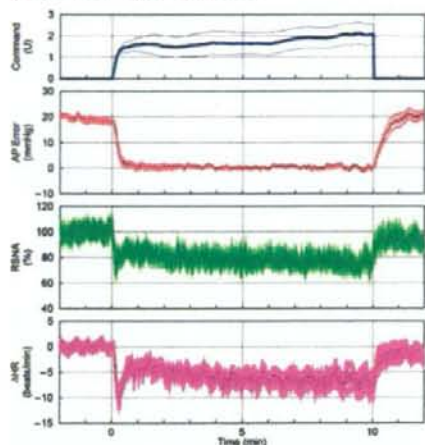


図8 フィードバック電気鍼システム（電流強度と刺激周波数の同時制御）による血圧制御のまとめ（ $n=8$ ）

図8に8匹の実験データから得られた血圧制御の結果を示す。血圧が目標血圧の90%に到達する時間は $38 \pm 10$ 秒、制御開始5分目から制御終了までの目標血圧との誤差は $1.3 \pm 0.1$  mmHgであった（平均±標準誤差）。10分間の制御の間、腎臓交感神経活動は制御前の約80%に抑えられた。心拍数の応答には個体差があったが、刺激開始直後に大きく低下し、元のレベルに向かって上昇した後、次第に低下し、制御終了時は約8 beats/minの低下を示した。

私たちはフィードバック電気鍼システムの性能を評価するのに10分間の制御を用いたが、同じシステムを用いて30分間の血圧制御を行っても、制御の振る舞いに問題はみられず、制御終了とともに血圧は元のレベルに復した（図9）。

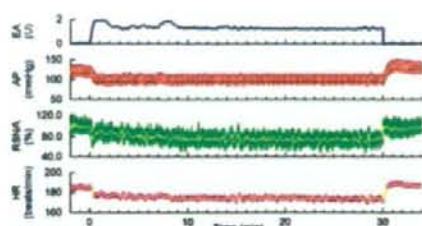


図9 フィードバック電気鍼システムを使って30分間の血圧制御を行った例

#### C-1-7. 心拍数及び交感神経活動を目標とした電気鍼刺激

原理的には電気鍼に対する心拍数応答の伝達関数を利用して、制御器を設計し直すべきであるが、血圧応答と心拍数応答の類似性から、血圧応答を元に決定した制御パラメータをそのまま利用して、電気鍼による心拍数制御を試みた。

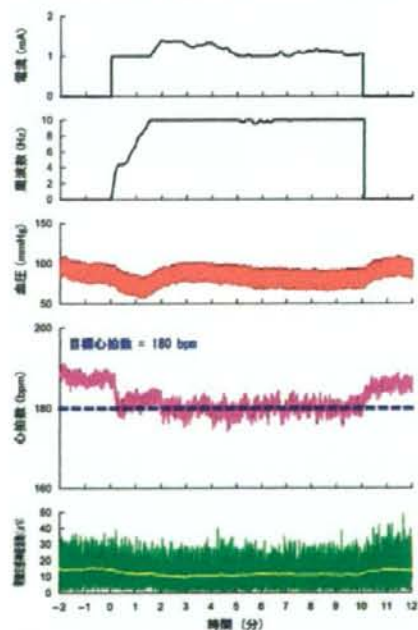


図10 心拍数を目標値としてフィードバック電気鍼システムを駆動させた例

図10に示すように、刺激前心拍数約190 beats/min に対して、180 beats/min を目標心拍数としたところ、10分間の制御の間、青色の点線で示す目標心拍数を保つことが可能であった。

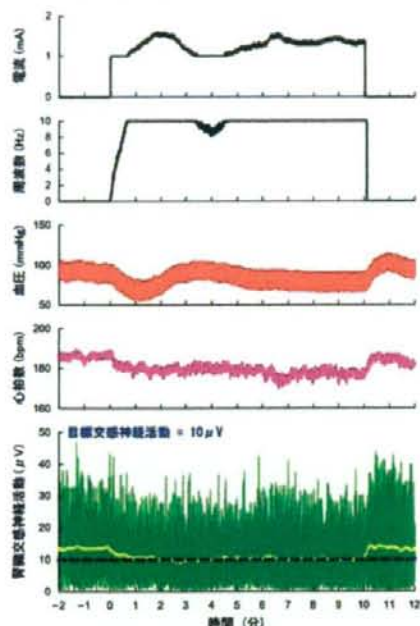


図11 交感神経活動を目標とした電気鍼刺激の一例を示す。交感神経活動の10秒間の移動平均で示した黄色の線を見ると、刺激前は13  $\mu$ V程度であったが、10分間の刺激の間、青色の点線で示した目標値(10  $\mu$ V)付近に抑えられたことが分かる。ただし、交感神経活動のバースト状の活動を反映して、制御コマンドには細かな変動が生じた。

図11に交感神経活動为目标とした電気鍼刺激の一例を示す。交感神経活動の10秒間の移動平均で示した黄色の線を見ると、刺激前は13  $\mu$ V程度であったが、10分間の刺激の間、青色の点線で示した目標値(10  $\mu$ V)付近に抑えられたことが分かる。ただし、交感神経活動のバースト状の活動を反映して、制御コマンドには細かな変動が生じた。

#### C-1-8. 求心路の確認実験

本研究で行った電気鍼の求心路を確認す

るために、単なる下腿三頭筋の電気刺激によって、電気鍼と同等の応答が生じるかどうかを検討した。その結果、筋肉の電気刺激(MS)では電気鍼(EA)にみられるような交感神経活動の抑制や血圧の低下は起こらなかった(図12)。

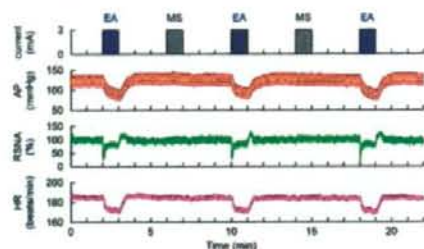


図12 足三里に相当する部位への電気鍼(EA)と下腿三頭筋の電気刺激(MS)が循環に及ぼす影響の違い

次に、電気鍼を行う側の坐骨神経を剖出して切断の準備を行った後、切断の前後で同じ電気鍼刺激に対する循環応答の変化を調べた。その結果、坐骨神経の切断によって電気鍼に対する交感神経活動の抑制や血圧及び心拍数の低下は観察されなくなった(図13)。

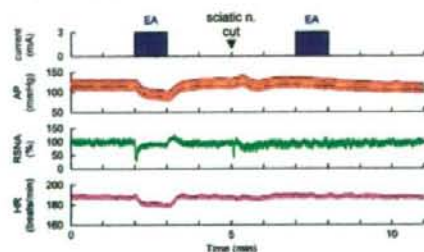


図13 坐骨神経(sciatic n.)切断前後での電気鍼(EA)に対する循環応答

#### C-2. ラットにおける電気鍼の効果の検討

##### C-2-1. 電気鍼に対する血圧応答及び心拍数応答の動特性

ペントバルビタール麻酔ラットの足三里



に相当する部位に、白色雑音によるランダムな電気鍼刺激を行い、血圧及び心拍数応答を調べた。図14にラットにおける電気鍼から血圧応答までの伝達関数と、電気鍼から心拍数応答までの伝達関数を示す。いずれもネコの場合と同じく、周波数が高くなるほど応答が小さくなるローパスフィルターの性質を示したが、伝達関数のゲインはネコに比べて約1/10であり、入出力の線形性の指標であるコヒーレンスも血圧応答で0.5、心拍数応答でそれよりも小さい値を示した。

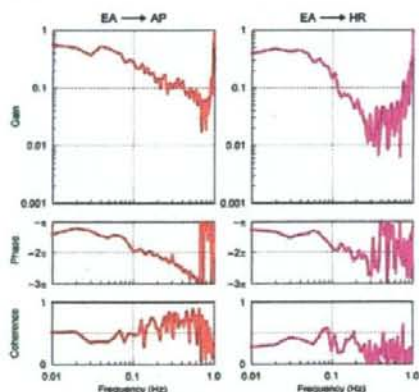


図14 ラットにおける電気鍼から血圧応答まで (EA→AP) 及び電気鍼から心拍数応答まで (EA→HR) の伝達関数

### C-2-2. 電気鍼が動脈圧反射の静特性に及ぼす影響

通常の状態では動脈圧反射を主体とする高圧系の血圧調節及び迷走神経を介する低圧系の血圧調節が血圧を一定に維持しようとするので、生体にとって外乱である電気鍼のような入力に対する応答が観察されにくくなると考えられる。そこで、迷走神経及び大動脈減圧神経を切断し、頸動脈洞圧受容器を体循環から外科的に分離して、動

脈圧反射系を開ループにした条件下で、電気鍼が交感神経活動、血圧、心拍数に及ぼす影響を検討した。

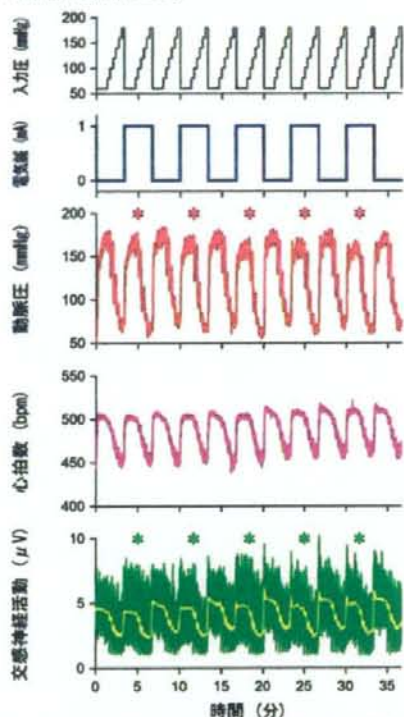


図15 動脈圧反射を開ループにした条件における電気鍼の作用

頸動脈洞への入力圧をサーボポンプで制御し、1ステップ20秒の入力を60~180 mmHgまで階段状に変化させ1サイクルとした。偶数番目のサイクルでは両側の足三里に相当する部位に500  $\mu$ s、1 mA、1 Hzの通電刺激を行った。その結果、\*で示した偶数番目のサイクルにおいて、動脈圧と交感神経活動の低下が観察された。これに対して、心拍数の応答には明らかな変化は認められなかった。

図16-1に示すように、足三里への電気鍼刺激を行うと、頸動脈洞圧反射からみ

た入力圧-動脈圧関係が下方にシフトした。入出力関係をシグモイド曲線で近似すると、血圧の応答範囲にほとんど変化はなく、最低血圧が約 9 mmHg 低下した。入力圧-交感神経活動関係も電気鍼によって下方にシフトした。

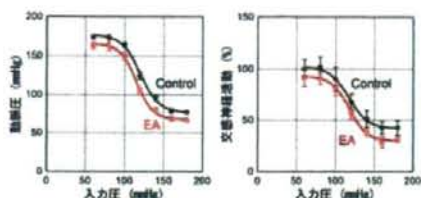


図 16-1 入力圧-動脈圧関係及び入力圧-交感神経活動関係に対する電気鍼 (EA) の作用

図 16-2 に示すように、交感神経活動-動脈圧関係は電気鍼によって左下方に移動したが、電気鍼前後で同じ直線上に分布した。入力圧-心拍数関係には明らかな変化はみられなかった。

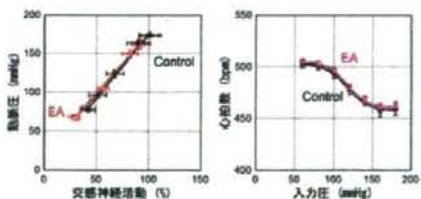


図 16-2 交感神経活動-動脈圧関係及び入力圧-心拍数関係に対する電気鍼 (EA) の作用

図 17 に入力圧を 160 mmHg に保ったときの動脈圧と交感神経活動を示す。左側はコントロール、右側は 1 Hz の電気鍼刺激を行っている最中のデータである。電気鍼を行っていないときも交感神経活動のパワーにピークがみられるが、正確には 1 Hz からずれている。これに対して、1 Hz の電気刺激を行っているときは、ちょうど 1 Hz に交感神経活動のパワーのピークが現れ、

その高調波である 2、3、4 Hz、... に一致してピークがみられる。右図下段の点線は左図下段のパワースペクトルを重ね描きしたものであるが、1 Hz 及びその高調波において交感神経活動のパワーが大きくなるものの、それ以外の周波数では逆にパワーは低下した。

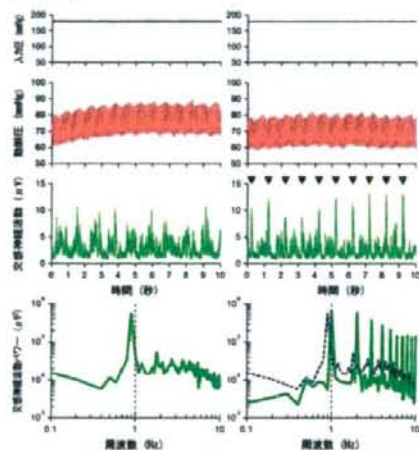


図 17 交感神経活動のパワースペクトルに対する電気鍼の影響

### C-2-3. 心筋梗塞ラットにおいて電気鍼が血行動態に及ぼす影響

心筋梗塞ラットを作成して 3 ヶ月以上経過した後、 $\alpha$  クロラロース+ウレタン麻酔下に血行動態を測定した。中心静脈圧は  $2.4 \pm 0.3$  から  $5.4 \pm 2.4$  mmHg に上昇し ( $P < 0.010$ )、体重当たりの心臓重量 (左室+右室) は  $2.2 \pm 0.1$  から  $2.7 \pm 0.3$  g/kg に増大した ( $P < 0.004$ )。

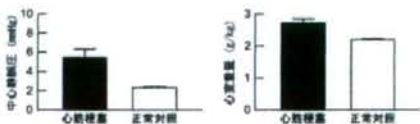


図 18 心筋梗塞ラットと正常対照ラットの中心静脈圧と体重当たりの心臓重量

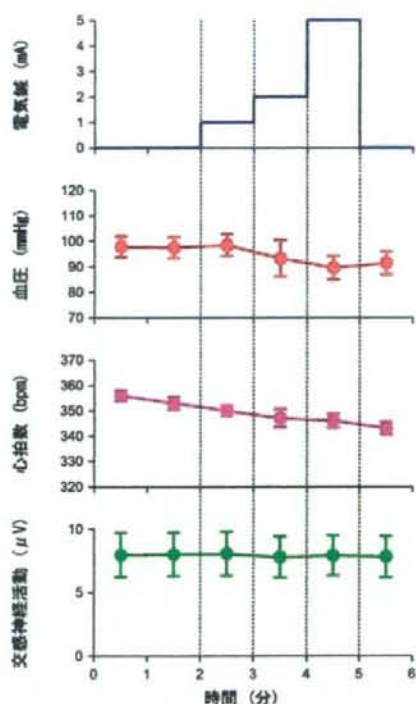


図19 心筋梗塞ラットにおける電気鍼の影響

図19に心筋梗塞ラットに対して電気鍼刺激を行った結果を示す。1 mAの刺激強度で血圧に変化はみられず、2 mA、5 mAの刺激強度で約5 mmHg程度低下する傾向がみられた。しかしながら、正常ラットと同じく、電気鍼による血圧の低下は、麻酔下のネコに比べて僅かであった。心拍数も低下する傾向を示したが大きな変化はみられなかった。この例では交感神経活動に明らかな変化はみられなかった。

#### D. 考察

##### D-1. フィードバックによる電気鍼システムの開発

麻酔下のネコにおいて、電気鍼刺激は交

感神経活動抑制、血圧低下作用を示した。動脈圧反射をつかさどる圧受容器や、心肺受容器からの求心路である迷走神経を切断しない状態で実験を行っても、電気鍼に対する血圧応答のゲインは平均 10 mmHg/mAであった。これは、1 mAの電気鍼刺激で血圧が 10 mmHg 低下することを意味しており、電気鍼刺激が強力な降圧作用を持つことを示唆した(図3)。

そこで、電気鍼から血圧応答までの伝達関数の数学モデルを利用して、フィードバックによって電気鍼の刺激強度を調節するシステムを設計し、その性能を評価した。当初は電流強度だけを操作量とする比例・積分型制御装置を作成して、電気鍼による血圧制御を行った。その結果、刺激電流に対する血圧応答が非常に大きい個体において、刺激閾値の付近で刺激コマンドと血圧が発振現象を示す例があった(図6)。このような問題を回避するために、刺激コマンドが1よりも小さいときは、刺激電流を1 mAに固定して、刺激周波数を低下させることで血圧を制御できるように制御アルゴリズムを改良した。その結果、電気鍼に対する血圧応答が大きい個体でも安定して血圧が制御できるようになった(図7)。このシステムを用いて30分間の血圧制御も可能であった(図9)。

同じ枠組みを用いて心拍数や交感神経活動を目標とした電気鍼刺激が可能かどうかを検討した。電気鍼に対する心拍数の応答には個体差があり、必ずしも電気鍼によって心拍数が低下することはなかったが、電気鍼で心拍数が低下する個体を対象にして、心拍数を目標とした電気鍼刺激を行った(図10)。その結果、約10拍/分の徐脈

化を目標として心拍数フィードバックによる電気鍼刺激が可能であることが実証された。

次に、交感神経活動を目標値としてフィードバックによる電気鍼刺激が可能かどうかを検討した(図11)。交感神経から記録される電位の絶対値は実験条件によって異なるため、あらかじめ交感神経活動の平均電位を確認した後、10  $\mu\text{V}$  を目標電位と定めた。10秒の移動平均を行った黄色の線の経過をみると、電気鍼開始後約1分で目標の10  $\mu\text{V}$  まで低下し、その後10分間の制御の間、ほぼ10  $\mu\text{V}$  に制御された。パースト状の交感神経活動が操作量に反映されたが、ローパスフィルターを通した交感神経活動を制御量とすることで、操作量の小刻みな変動は防げられる。

電気鍼の最中に血圧の低下とともに腎臓交感神経活動の低下が観察されたことから、本研究で行った電気鍼の作用が中枢を介するものであることは確からしいが、さらに求心路を明らかにするために2つの実験を実施した。1つは下腿三頭筋の電気刺激実験である(図12)。電気鍼と同じ強度で下腿三頭筋を電気刺激したところ、電気刺激に応じた筋肉の収縮は観察されたが、血圧の低下や交感神経活動の低下は起こらなかった。したがって、本研究で行った電気鍼に対する循環応答は、筋肉の機械的収縮によって惹起されたものではないことが確認された。2つめは坐骨神経の切断実験である(図13)。電気鍼を行った足と同側の坐骨神経を切断すると、電気鍼に対する循環応答は消失した。このことから、本研究で行った電気鍼が神経経路で循環応答を惹起していることが確認された。

## D-2. ラットにおける電気鍼の影響の定量評価

心不全や高血圧等の病態モデルを考えたとき、ネコに比べてラットのほうが実験に適していることから、ラットにおいて電気鍼刺激が循環応答に及ぼす影響を検討した。麻酔ラットにおいても時間をかけて部位を探索することによって、足三里に相当する部位の電気鍼刺激で降圧応答が観察された。しかしながら、電気鍼に対する血圧応答の伝達関数のゲインはネコのそれに比べて約1/10であり(図14)、電気鍼に対する循環応答に種差があることが示唆された。

生体の血圧制御系によって電気鍼に対する循環応答が圧縮されることが想定されることから、動脈圧反射系を開ループにした条件下で電気鍼の影響を検討した。その結果、動脈圧反射における入力圧・動脈圧関係は約9 mmHg だけ下方にシフトした。このとき、入力圧・交感神経活動関係も平行移動的に下方にシフトした(図16-1)。私たちの以前の研究において、麻酔下のウサギでは入力圧・交感神経活動関係は下方にシフトするというよりも、交感神経活動の最低レベルは変化せず、最大レベルが低下することで、交感神経活動の応答範囲が77%程度に減少した(Michikami D et al., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: H318-H326, 2006.)。今回の麻酔下のラットでは交感神経活動の最低レベルの変化は約10%程度なので、変化としてはウサギよりも小さいことになる。

交感神経活動のパワースペクトルを計算したところ、電気鍼の実施中は電気パルスに一致した1 Hz のパワーとその高調波が増大することが判明した。それ以外の周波