200912029A

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

頸動脈洞神経マイクロマシンによって圧反射性に自律神経を自動制御し、心不全を抑制する医療の開発

平成２１年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　神谷　厚範

平成２２（２０１０）年　3月

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

頸動脈洞神経マイクロマシンによって圧反射性に自律神経を自動制御し、心不全を抑制する医療の開発

平成２１年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　神谷　厚範

平成２２（２０１０）年　３月

目　次

Ⅰ. 総括研究報告書

頚動脈洞神経マイクロマシンによって圧反射性に自律神経を自動制御し、

心不全を抑制する医療の開発-- 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

神経マイクロマシンの試作に関する研究-- 17

国立循環器病センター研究所
杉町　勝

III. 分担研究報告書

心不全ラットの頚動脈洞圧反射の静的および動的システム解析に関する研究------ 34

国立循環器病センター研究所
川田　徹

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表-- 48

別紙３

厚生労働科学研究費補助金**医療機器開発推進研究事業（ナノメディシン研究）**

平成２１年度　研究終了報告書（総括）

頚動脈洞神経マイクロマシンによって圧反射性に自律神経を自動制御し、心不全を抑制する医療の開発

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）

研究要旨：

わが国の慢性心不全患者は100万人を越え、高齢化社会において増加中であるが、その死亡率は悪性癌に匹敵するほど高い。慢性心不全では、脳が不合理に働いて自律神経が異常（交感神経増加・迷走神経低下）となり、心臓を過剰刺激して病勢を増悪させる。これを是正する実験的神経治療が生存率を格段に改善した（Circulation 2004)。しかし現存のヒト薬物治療や神経医療は治療効果不十分であり、全身の循環系自律神経を適切に制御する方法の開発が、ヒト心不全抑制の鍵を握る。

研究チームは、血圧調節のシステム神経循環生理研究によって、圧反射求心路（頚動脈洞神経）を刺激して脳を合理的に調節し、全身の循環器系臓器（心臓血管腎臓等）の交感神経を全て抑制し、且つ迷走神経のうち心臓枝を選択刺激し、消化管刺激による副作用のない方法を開発し（Circulation 2005）実際に心筋梗塞急性期死亡を激減する動物治療実験に成功した。これを土台とし、ＭＥＭＳ超微細技術による医療機器の開発実績を総動員して、本研究では、臨床実用化を目指したマイクロマシン神経医療による心不全治療システムの開発を目的とする。

平成２１年度は、連携企業との産学官連携下にＭＥＭＳ技術を駆使して、刺激部（神経束から目的線維のみを選択記録刺激するマイクロマシン)、計測部（治療効果を定量化する心拍血圧自律神経モニター）を試作した。また、頚動脈洞神経刺激に対する自律神経応答（圧反射中枢特性）および自律神経変化による血圧心拍数応答（末梢特性）をシステム同定し数理モデル化した（正常心・慢性心不全動物)。治療と生体応答の全体をin Silicoに再現し、独自の閉ループ生体制御（国際特許PCT/JP2006/323819）によって、頚動脈洞（神経中枢）の刺激（電流・周波数等）を自動調節して、脳に血圧ダミー信号（実圧より高い仮想圧信号）を送り、圧反射性に全身の循環系自律神経を設定値に制御（交感神経抑制・迷走神経心臓枝刺激）する制御部を試作した（世界唯一)。

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

川田　徹
国立循環器病センター研究所
循環動態機能部　室長

A．研究目的

わが国は約100万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（５年生存率５０％）。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）が病態の発症と増悪に深く関与し、これを是正する自律神経治療が生存率を格段に改善する（動物実験，Circulation 2004）。しかしながら現行の薬物医療は十分でなく、全身の循環系自律神経を適切に制御する方法の開発がヒト心不全を抑制する鍵を握る。

そこで研究チームはまず、圧反射のシステム神経循環生理研究（世界トップ）を礎に、頚動脈洞（圧反射求心路）へ介入して全身（心臓・腎臓・血管）の自律神経を制御する方法を開発し、心筋梗塞性心不全を発症抑制するのに成功した（Circulation 2005）。これを土台として本研究は、真に臨床実用化を目指したマイクロマシン神経医療による心不全治療システムの開発を目的とする。（長期安定に低侵襲刺激）

研究期間内に、産学官の連携下にマイクロマシン神経医療の動物装置を開発し、心不全モデル動物の治療実験を行う。まず、神経を神経線維毎にモニターや刺激できる神経マイクロマシン（超小型電極アレイ，長期耐用保護チューブ等，特許出願済）を開発する。これを用いて、頚動脈洞や神経中枢を刺激して、脳に血圧ダミー信号（実圧より高い仮想圧信号）を送り、圧反射性に全身の循環系自律神経を自動制御（交感神経の抑制・迷走神経の刺激）して、心不全の発症や重症化を抑制する。実用化には、患者個人特性や病態変化、電極ズレ等への適応が必要なため、生体信号計測（診断）－治療の閉ループ型生体制御（特許出願済）を利用して、神経刺激治療に対する心拍血圧や自律神経の応答を神経マイクロマシン等で計測し、これを刺激条件（電流・周波数）に負帰還して刺激を連続的に最適化し、自律神経を自動制御する。

圧反射神経求心路の治療応用は、圧反射システムの複雑性や、頚動脈洞を長期安定低侵襲に刺激する神経機械インターフェイスの未開発の故に、国内研究は皆無であり欧米でも実現していない。本研究は、数理工学、圧反射システム生理研究、超微細ＭＥＭＳ技術による頚動脈洞長期安定刺激マイクロマシン、患者個人への適応制御、閉ループインテリジェント自動医療によって、上記課題を克服し実用化を目指すものであり、国内外に類似研究のない独創的融合研究である。

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。研究終了後の心不全治療臨床実用の期待が高い。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）は以下の通りである。

①刺激部の試作：身体低侵襲で耐用性の高い神経刺激治療マイクロマシン

②計測部の試作：治療効果を定量化するための心拍血圧モニター、自律神経モニター

③制御部の試作：計測生体信号を受けて神経刺激治療（電流・周波数）を自動調節する回路

④刺激部－計測部－制御部よりシステム神経医療を構築・試作・改良し、動物体内（頚動脈洞等・自律神経等）に植込み、システム作動を検討する。

⑤試作装置により急性心不全モデル動物の治療実験を行い、治療効果と安全性を検討する。

⑥試作装置を用いて、慢性心不全モデル動物の治療実験を行い、装置改良（長期耐用性含む）、治療効果と安全性を検討する。

平成２１年度計画

平成２１年度計画

上記全体計画の①②③を行う。

①研究チームは現在までに、ＭＥＭＳ(micro electronics machine system)技術を専門とする企業（（株）メムスコア等）と連携して超小型ＭＥＭＳ神経装置を開発した。本研究ではこの神経装置や産学管連携実績を土台として、頚動脈洞神経を長期安定に刺激するのに特化した神経マイクロマシン（超小型刺激電極・保護固定チューブ等）を開発する。

②治療効果を定量化する計測部については、試作済みの心拍（血圧）モニター、マイクロマシンによる自律神経モニターを改良し、また取得生体信号を高速演算処理する回路を開発する（AD621等）。

③システム神経生理学を用いて、頚動脈洞刺激（電流・周波数等）に対する生体応答（心拍血圧と自律神経）を動物実験で実測しシステム同定する。刺激治療と生体応答の全体をコンピューター上に再現し、独自開発済みの閉ループ型生体信号制御技術を応用して、頚動脈洞刺激（電流・周波数等）を自動調節して脳に最適な血圧ダミー信号（実圧より高い仮想圧信号）を送り、圧反射性に全身の循環系自律神経を設定値に制御（交感神経抑制・迷走神経心臓枝刺激）するための制御部を設計する。この制御部は、患者個々の特性や病態変化、電極ズレにも適応する安心安全なインテリジェント医療を目指す。また長期の頚動脈洞刺激やその効果、装置装着等による線維化抑制等をを細胞移植や生化学分子生物学的方法等によって検討しシステム開発を加速する。

平成２２年度計画

上記全体計画の④と⑤を行う。

④刺激部－計測部－制御部を統合して、診断治療論理を内部搭載したインテリジェント神経医療システムを試作する。急性動物実験（ウサギ・イヌ等）で、簡単な手術によって、試作装置を動物（ウサギ・ラット等）の体内（頚動脈洞・自律神経等）に植込み、頚動脈洞刺激によって自律神経を設定値に自動制御できるか等、システム作動を検討する。

⑤急性心不全モデル動物（冠動脈結紮による心筋梗塞・doxorubicin投与による心筋症様等）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・生化学等）を検証して、心不全の抑制効果を確認する。治療結果を受けて装置を改良すると共に、組織解析等で神経障害の有無を検討して装置の低侵襲性や安全性を確認する。

平成２３年度計画

上記全体計画の⑥を行う

⑥慢性心不全モデル動物（同上）を対象に長期治療実験を行い、急性実験と同様に治療効果を検証して、心不全の発症や重症化を抑制する効果を確認する。長期使用の耐用性や作動安定性等を含め、治療結果を受けて装置を改良する。また組織解析等によって、長期使用の低侵襲性安全性を確認する。さらにシステム頚動脈神経医療の実用化を目指して、制御部の回路構成（増幅器・演算器）等を工夫して可能な限り装置の小型化（LSI化）に取り組む。

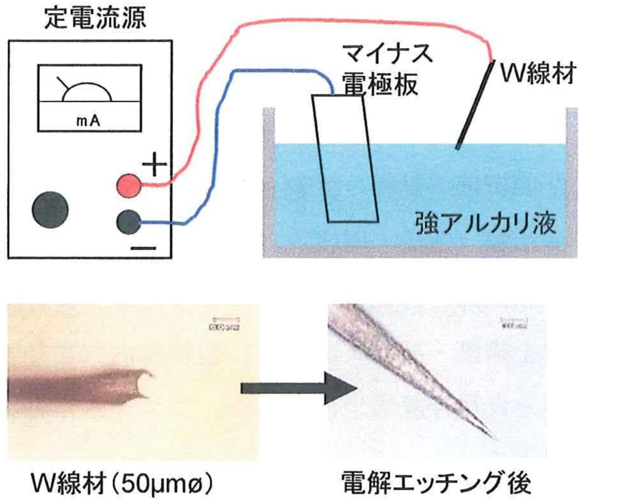
C．研究結果（神経装置の開発）

＜針材の決定と先鋭化＞

平成２１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鍼の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た（下図）。

タングステン鍼の先鋭化の原理
（電解エッチング法）



電解エッチングにおいては、ＫＯＨ水溶液(40wt%)を用いた。電極板は導通が取れてアルカリに強い金属であれば良い。今回はCrめっきされた薄い鉄板を使用した。W線に定電流源のプラス極からリード線をワニロクリップなどで接続し、マイナス電極板の入ったＫＯＨ水溶液に先端2mm程度を投入し通電する。WはＫＯＨ水溶液中にWイオンとして溶解し、先端から細くなり、最終的に図1右下の写真のように先鋭化される。反応中は泡が発生する。水溶液から取り出す目安は先端が尖ってくると電圧表示が急に高くなるのでその時点で取り出すとほぼ同じ形状の針が得られた。

これをウサギ腓骨・脛骨神経への刺入するテストによって、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。

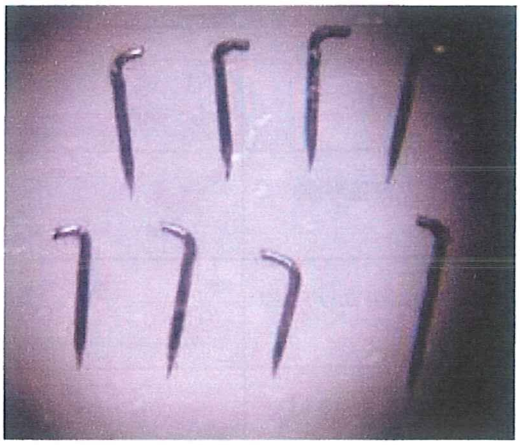
＜有機コーティング（パリレンコート）＞

W針に絶縁膜を形成する。絶縁膜は、撥水性、耐薬品性にも優れて安定な有機膜として医療器具分野、電子回路分野などに広く使われているポリパラキシレン(パリレン)樹脂を使用した。これはＣＶＤ(Chemical Vapor Deposition)によるので、分子レベルでのコンフォーマルな膜付けが可能である。プロセスはまず、原料ダルマー(粉末・パラキシリレン2量体)を気化室に入れて加熱する。次に加熱蒸発したダルマーは、高温の熱分解室に導かれて、ここで反応性の高いラジカルなモノマー(パラキシリレン)になる。さらに、ラジカル化した蒸気が蒸着室内で物体に接し、そこで重合して高分子膜(パリレン樹脂膜)を生成する。

針シャフト径50μmのW鍼に、5μm厚でＣＶＤしたパリレン膜を針先端のみ被覆除去した状態の写真を示す（下図）。

＜タングステン鍼電極＞

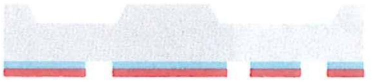
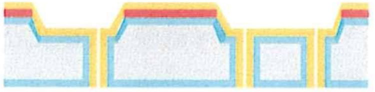
＜針電極＞



＜鍼電極アレイの台座＞

長期間使用に耐えるような構造の針電極アレイの台座を開発した。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。この工程により電極・配線の接続・固定を強固にできた。表1にプロセスフローを示し、表２にその補足説明を示す。

表1　Si製鍼ベース部材製作プロセス

	大 工 程	断面図	プロセス	使用装置
1	Siウエハ熱酸化		(100)高抵抗(1kΩcm) 4インチ, 0.525mmt スチーム酸化(1100℃)	酸化炉
2	リソグラフ(段差形成)		酸化膜ﾊﾟﾀｰﾆﾝｸﾞ BHF処理	ウエットエッチング器具
3	異方性ウエットエッチング		THAH処理 (アルカリエッチング)	アルカリエッチング処理装置
4	リソグラフ(貫通孔形成)		裏面酸化膜ﾊﾟﾀｰﾆﾝｸﾞ BHF処理	ウエットエッチング器具
5	異方性ドライエッチング		DRIE処理 (Deep reactive Ion Etching)	DRIE装置
6	再熱酸化		スチーム酸化 (1100℃) 1.0μm	酸化炉
7	リソグラフ			
8	メタルスパッタ		Au/Pt/Ti (250/50/50nm)	3元スパッタ装置
9	メタルパターニング		リフトオフ工程	
10	洗浄・小片化		ダイシング	ダイシング装置

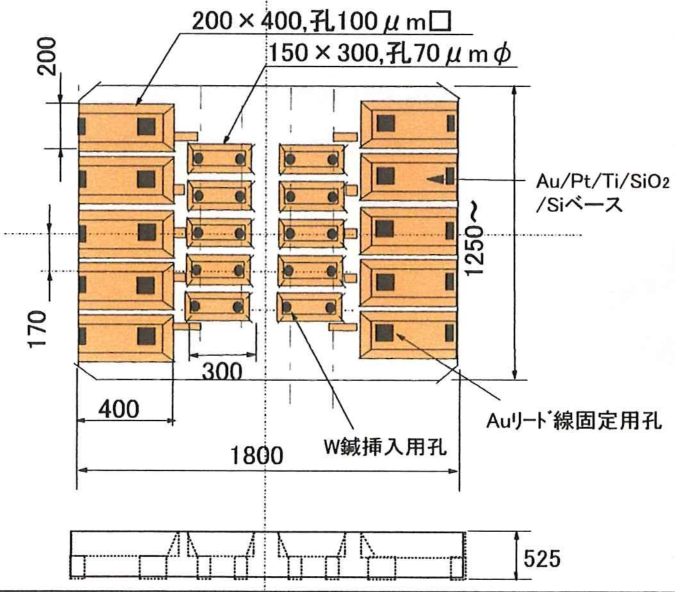
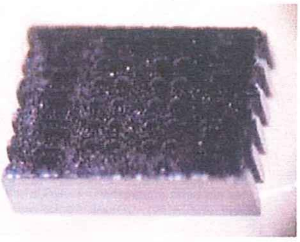
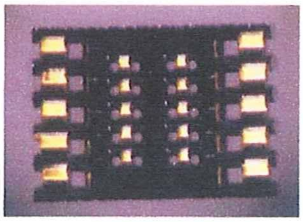
チップ寸法	チップ実物写真（表・裏）
	 

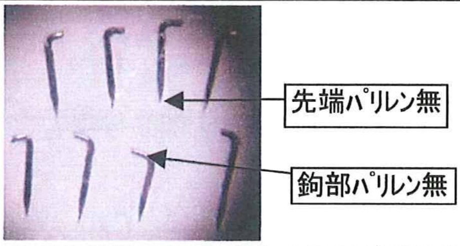
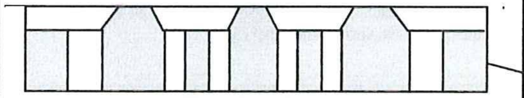
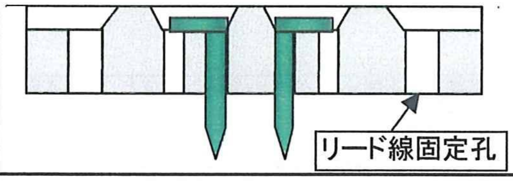
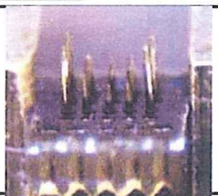
表２　Si製鍼ベース部材製作プロセスの補足説明

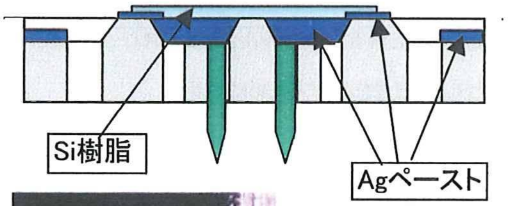
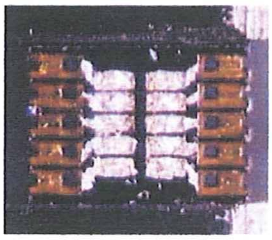
	大 工 程	解 説	目 的
1	Siウエハ熱酸化	電極となるW鍼を固定するための台座材料＝Si(シリコン/4インチ t525um)ウエハを、1100℃の炉の中で酸素と水蒸気により 酸化させ、ウエハ表面に絶縁膜となるSiO2(酸化膜)を成膜する。	段差形成用マスクに用いる 酸化膜(SiO2)の形成
2	リソグラフ(段差形成)	Siをエッチングする部分にパターンを形成する。 感光性レジストを塗布し、露光・現像によりレジストでパターンを形成。 レジストをマスクとし、酸化膜をフッ酸(BHF)により除去。 エッチングする部分のSiを露出させる。 レジストを洗浄して除去する。	W鍼・Au配線固定、 Agペースト埋め込み用 段差形成
3	異方性ウエットエッチング	酸化膜をマスクとし、露出した部分のSiを強アルカリ液(TMAH)により エッチングし、W鍼及びAu配線固定用の段差を形成する。	
4	リソグラフ(貫通孔形成)	工程2同様、感光性レジストによりSiエッチング用のパターンを 形成する。	W鍼挿入用 貫通孔形成
5	異方性ドライエッチング	レジストをマスクとし、Si露出面にSF6・C4F8エッチングガスを交互に 当てることによりSiを深く掘り、W鍼を挿入するための貫通孔を 形成する。(DRIE=Deep Reactive Ion Etching)	
6	再熱酸化	工程1同様、1100℃酸素雰囲気によりSi表面を酸化させ、 再度全面に酸化膜(絶縁膜)を作る。	電機的絶縁を取るための 酸化膜形成
7	リソグラフ(配線形成)	工程9でメタルを除去する部分のレジストパターン形成と、メタルを剥離する ためのリフトオフ材を塗布 ※リフトオフとは、レジストの下層につけておいてリソしてパターン形成した後 にメタルを成膜し、そのまま有機系溶剤で洗うことでこのリフトオフ剤が溶解 し、レジスト膜が用意にはがれ、メタルパターンが形成される工程	W鍼とAu配線の 導通を得るための メタルパターニング
8	メタルスパッタ	W鍼とAu配線との導通を得るためのメタルを全面にスパッタ(成膜) する。 1層目:Ti(AuとSiとの密着をよくするために必要) 2層目:Pt(AuとTiの合金化を防止) 3層目:Au	
9	メタルパターニング	不要な部分のメタルを除去する。 工程7で塗布したレジストとリフトオフ剤を洗浄で溶かし去ることにより、 その上のメタルも一緒に除去する。	
10	洗浄・小片化	4インチウエハに複数製作した台座を個別カットし、チップ化する。 溶剤洗浄する。	チップ化

＜針電極の台座への設置と電極アレイ化＞

W針電極は、Si台座表面から、0.15～0.4mm程度突き出るように長さを調整した。またSiベースの鍼受け部にパリレン被覆を除去して根元を90度折り曲げて、Siベースに固定・接着できるようにした。鍼受け部にAgペーストを満たし、～150℃で数分間乾燥・固化により、鍼と後のリード線への電気的導通経路を保ちつつしっかり固定した。表3にその工程を示す。

表3　針電極のSi台座への取り付けと電極アレイ化

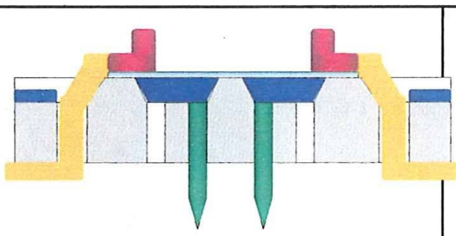
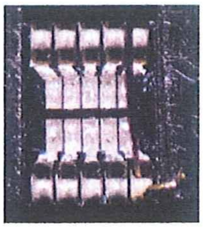
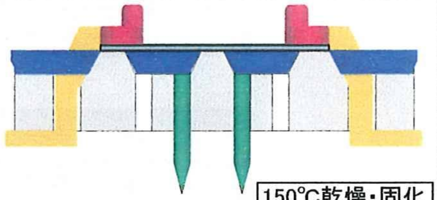
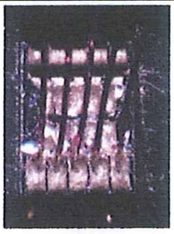
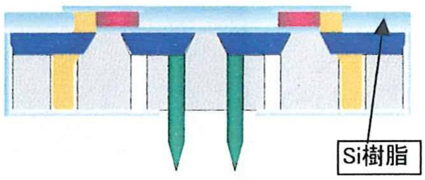
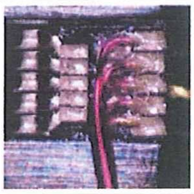
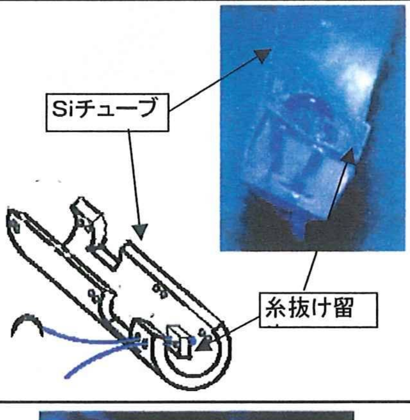
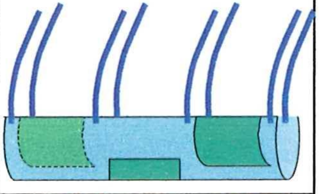
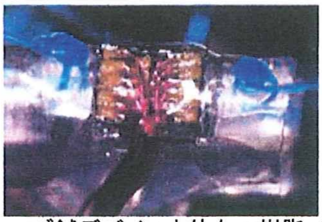
<table>
<tr><th></th><th>大工程</th><th>断面鳥瞰図・写真</th><th>プロセス・写真</th></tr>
<tr><td>1</td><td>W鍼の形成</td><td></td><td>鍼先端のパリレンコートを除去し、先端から550μm～800μmの長さで曲げ曲げたところを150μm程度残してカットし、パリレンも除去する。</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Si台座アッセンブリ</td><td></td><td>Si台座断面
鍼受け部</td></tr>
<tr><td></td><td>①鍼挿入</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>②Agペースト充填
乾燥・硬化

③硬化後 樹脂被覆</td><td>
上から見た実際の写真
10本の植え込み終了</td><td>Agペーストで完全に埋込み
150℃乾燥・固化</td></tr>
</table>

＜Au配線＞

ウレタン被覆を約2mm程度除去したAu線を、Siベースの両端に形成したリード線固定孔へ挿入し、孔に巻きつけて仮固定する。次にAgペーストでAu線のあるパッド部全体を満たし、固化させる。乾燥後、Agペーストによる電気的リークがないことを確認し、余分なAu線を取り除き、Si樹脂をSi台座全体に塗布して絶縁と保護を兼ねた処理を施す。工程を表４に示す。

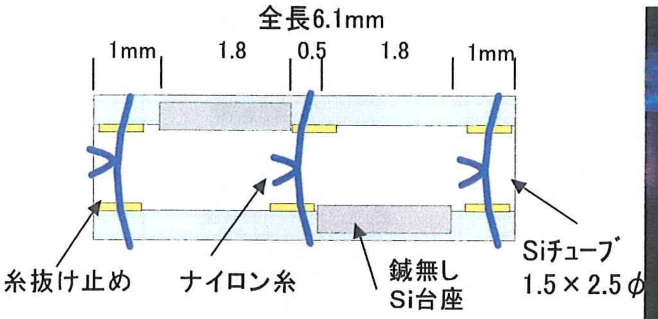
表４　Au配線と神経固定用チューブへの取り付け

	④Au線挿入巻付け		
	⑤Agペースト注入		
	⑥Au線調整・ 樹脂被覆		
3	**神経固定治具形成** ①Siチューブに ナイロン糸取り付け		Siチューブ(1.5×2.5mmφ）の 上部を90°切り取る。 台座固定部分を切り取る。 約40μm厚の糸抜け止めを通し ナイロン糸を8箇所に取り付ける。 
	②Siチューブと一体化	 Siチューブ鋏デバイス本体を Si樹脂で固定	 チューブ横から見た状態

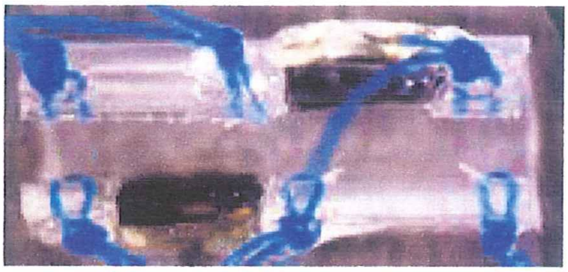
＜針デバイスの神経保護固定チューブへの取付＞

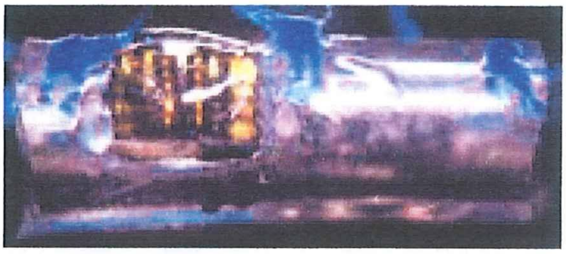
次に、神経直径とほぼ同じかわずかに大きい直径のSiチューブを用いて神経保護固定用チューブを製作した。これは装置装着後に、身体の動きがあっても装置による神経損傷を防止すると共に、装置の物理的損傷を防ぐものである。チューブの切り込み角度、切り込みを閉じるための手術糸の付け方を含めた構造を様々に試した。その結果、固定チューブの切り込みは90°、手術糸は保護チューブ長軸方向に３セット（６本）が最適であると判明した。

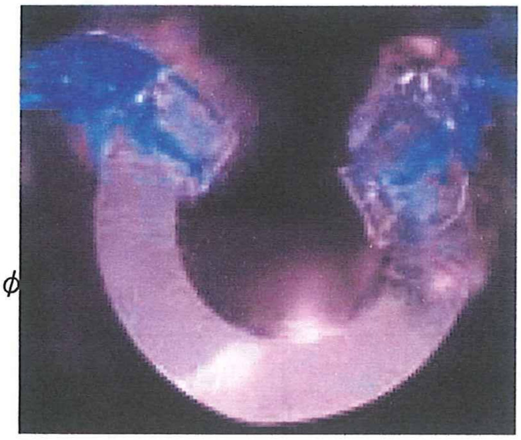
＜神経固定チューブ＞



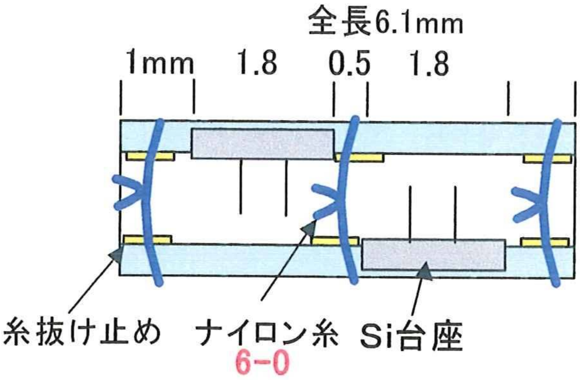
まず、チューブ上部90度を切り取り、鋮デバイス固定部分を切り抜き、手術糸プロリン6-0に糸抜け留めを通しチューブ６箇所に10cmの長さで取り付けた。最後に鋮デバイスをSiチューブへ挿入・接着固定した。工程を表４に示し、また装置製作例を下図に示す。



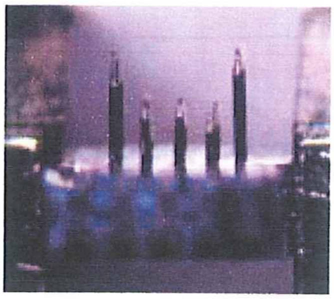




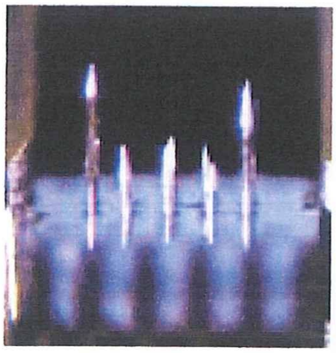
実際に小動物の頚部神経に保護チューブをはめて、手術糸（上図の青糸）で切り込みを閉じた所、手術糸が切れないように適切な張力で閉じることが出来る構造だと判明した。

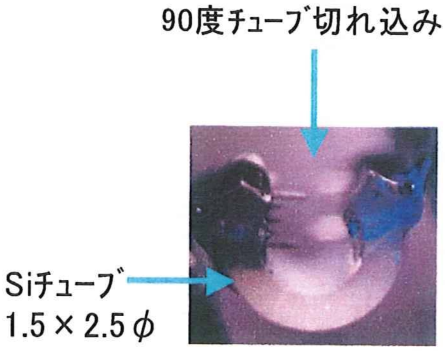


＜鍼電極アレイ１（10本）＞

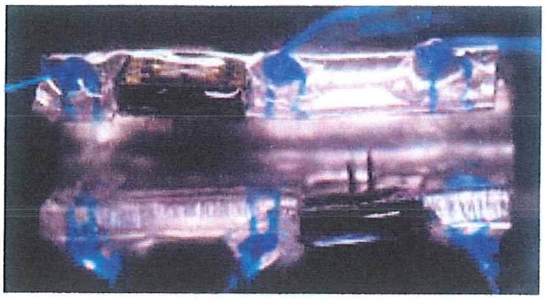


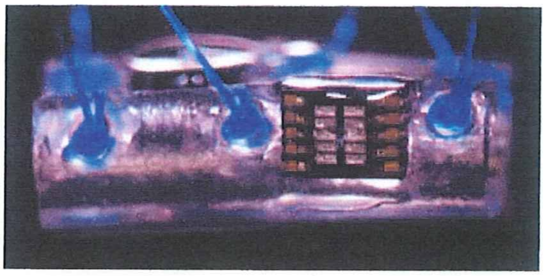
＜鍼電極アレイ２（10本）＞

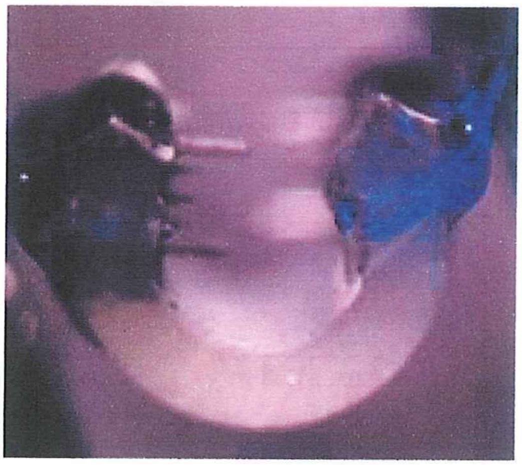




＜鍼電極アレイ２基と保護固定チューブ＞







発した装置を、実際に小動物の頸部神経に装着を試みた。針デバイスを装着し、手術糸で保護チューブの切り込みを閉じると、複数の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。

＜電極分岐端子の接続と固定＞

Auワイヤーは、10本のW針と電気的に独立に接続される必要があるので、電極端子のNo.と鍼の関係が明確である必要がある。このため、Au線1本1本にNo札をつけ、電極端子に順番に接続される。また10本のAu線に伸縮性をもたせるために、Siチューブに螺旋状に巻き付け固定した。Siチューブは、鍼デバイス部のSiチューブと電極端子にしっかり接着固定した。工程を表５に示す。

またさらに、マウントベース冶具に対し、Au線の末端を接続する。最後にAu線を巻き付けているSiチューブとマウントベースを接着固定し、完成となる。この工程を表６に示す。

表５　電極分岐端子の接続と固定（１）

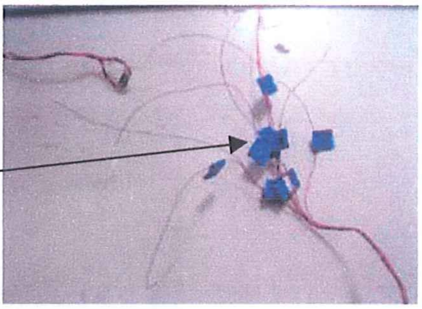
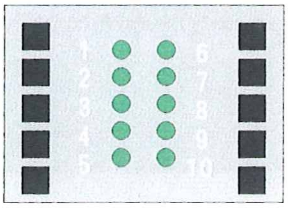
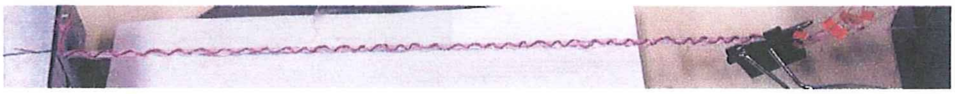
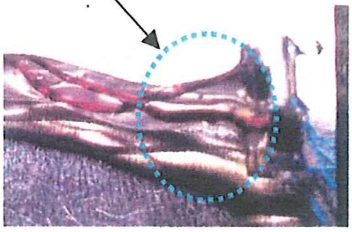
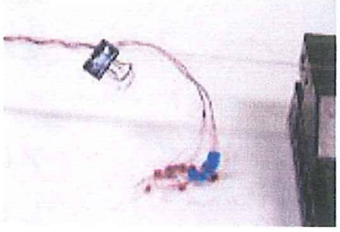
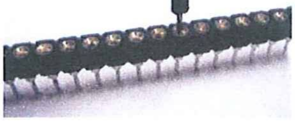
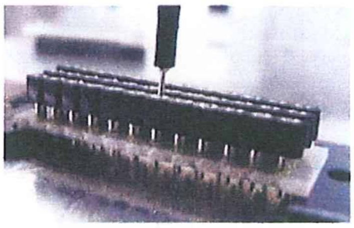
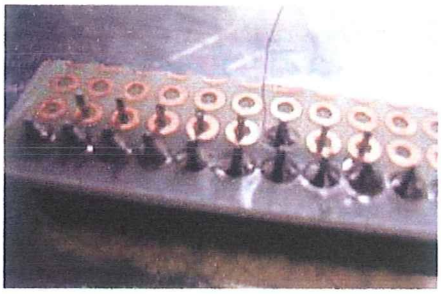
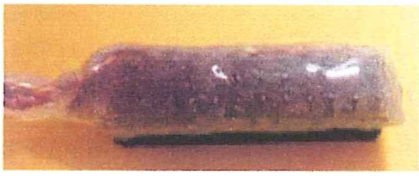
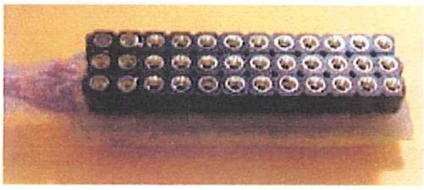
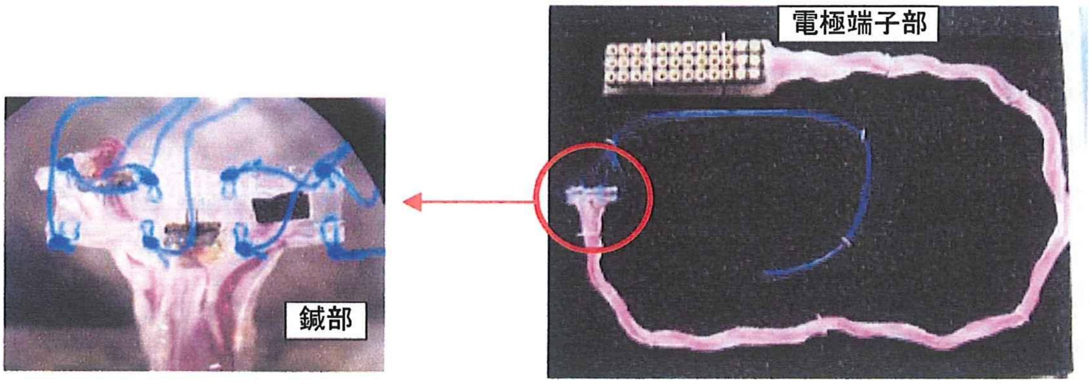
4	**Auワイヤー処理** ①鍼とNo.が一致するようにAu線に番号札をつける 1～30まで1枚づつ No.が振ってある  鍼No. 
	②Auワイヤーを束ねて撚り合わせ1束のリード線とし、Si樹脂を塗って保護する。 更に外径1mmϕ程度のSiチューブを少し伸ばした状態で固定し、これにリード線の束を巻きつけ、Si接着材で固定する。固まったら伸ばしていたSiチューブを開放する。リード部は伸縮可能なリード線になっている。リード線は、真直ぐな状態で280mm、Siチューブに巻き付けた状態で140～150mm程度になる。30～40mmはSiチューブごと引き伸ばせる構造になっている。 
	③鍼デバイス部とSiチューブを、エポキシ樹脂及びSi接着剤により固着する。  
	④Au端子と電極端子との接続 ※引き出し電極端子として用いたIC電極端子  3列並列 → 

表６　電極分岐端子の接続と固定（２）

	（ 配線接続ターミナル） ④-1Au線の巻き付け		端子にAu線を巻き付ける 半田付けにて固定
	④-2配線固定・まとめ		Siチューブを電極端子へ接着
	④-3電極端子固定一体化		余ったリード線の束をまとめて Siチューブへ巻き付けしっかり 接着・固定
（完成例）			



＜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

1. Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. Macroscopic two-pump two-vasculature cardiovascular model to support treatment of acute heart failure. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2009;1:2365-8.
2. Sugimachi M, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. Feedback control of multiple hemodynamic variables with multiple cardiovascular drugs. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2009;1:2030-2.
3. Okazaki Y, Zheng C, Li M, Sugimachi M. Effect of the cholinesterase inhibitor donepezil on cardiac remodeling and autonomic balance in rats with heart failure. J Physiol Sci. 2009 Dec 1.
4. Akiyama T, Yamazaki T, Kawada T, Shimizu S, Sugimachi M, Shirai M. Role ofCa(2+)-activated K(+) channels in catecholamine release from in vivo rat adrenal medulla. Neurochem Int. 2009 Nov 6.
5. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Shishido T, Mizuno M, Kamiya A, Yamazaki T, Sano S, Sugimachi M. In vivo direct monitoring of interstitial norepinephrine levels at the sinoatrial node. Auton Neurosci. 2009 Sep 18.
6. Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Li M, Shirai M, Sugimachi M. Detection of endogenous acetylcholine release during brief ischemia in the rabbit ventricle: a possible trigger for ischemic preconditioning. Life Sci. 2009 Oct 7;85(15-16):597-601.
7. Kawada T, Kamiya A, Li M, Shimizu S, Uemura K, Yamamoto H, Sugimachi M. High levels of circulating angiotensin II shift the open-loop baroreflex control of splanchnic sympathetic nerve activity, heart rate and arterial pressure in anesthetized rats. J Physiol Sci. 2009 Nov;59(6):447-55.
8. Sugimachi M, Kawada T. Coronary artery volume noninvasively measured with multislice computed tomography. Definition, accuracy and implication. Circ J. 2009 Aug;73(8):1395-6.
9. Kamiya A, Kawada T, Shimizu S, Iwase S, Sugimachi M, Mano T. Slow head-up tilt causes lower activation of muscle sympathetic nerve activity: loading speed dependence of orthostatic sympathetic activation in humans. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009 Jul;297(1):H53-8.
10. Kawada T, Sugimachi M. Artificial neural interfaces for bionic cardiovascular treatments. J Artif Organs. 2009;12(1): 17-22.

11. 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. 2009 May;73(5):851-9.
12. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Shishido T, Yamazaki T, Kamiya A, Mizuno M, Sano S, Sugimachi M. In vivo direct monitoring of vagal acetylcholine release to the sinoatrial node. Auton Neurosci. 2009 Jun 15;148(1-2):44-9.
13. Kawada T, Mizuno M, Shimizu S, Uemura K, Kamiya A, Sugimachi M. Angiotensin II disproportionally attenuates dynamic vagal and sympathetic heart rate controls. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009 May;296(5):H1666-74.

２．学会発表

1. アンジオテンシンⅡが動脈圧反射系の開ループ静特性に及ぼす影響. 川田　徹、清水　秀二、水野　正樹、宍戸　稔聡、杉町　勝. 第48回日本生体医工学会大会.
2. 心臓マイクロダイアリシス法による洞房結節における交感・副交感神経活動の定量化. 清水　秀二、秋山　剛、川田　徹、宍戸　稔聡、神谷　厚範、杉町　勝. 第48回日本生体医工学会大会.
3. 心筋梗塞後心不全ラットにおける開ループ動脈圧反射特性. 川田　徹、李　梅花、上村　和紀、宍戸　稔聡、杉町　勝. 第30回日本循環制御医学会総会.
4. 上村　和紀、鄭　燦、李　梅花、川田　徹、杉町　勝. 迷走神経を、冠虚血再灌流後の3日間電気刺激するだけで心筋梗塞後左心室リモデリングを劇的に改善することができる. 第30回日本循環制御医学会総会.
5. アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル）投与による心筋梗塞後重症心不全治療におけるα7-ニコチン性アセチルコリン受容体（α7 nAChR）の関与. 李　梅花、川田　徹、上村　和紀、宍戸　稔聡、杉町　勝. 第30回日本循環制御医学会総会.
6. Effects of angiotensin II on open-loop carotid sinus baroreflex function. Kawada T, Shimizu S, Uemura K, Shishido T, Sugimachi M. The 36th International Congress of Physiological Sciences.
7. 重症心不全に対する迷走神経刺激療法. 宍戸　稔聡、李　梅花、鄭　燦、上村　和紀、川田　徹、杉町　勝. 第24回生体・生理工学シンポジウム.
8. ロサルタンと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新機能・心臓リモデリングの改善作用. 李　梅花、鄭　燦、川田　徹、稲垣　正司、杉町　勝. 第7回交感神経とアンジオテンシンⅡ研究会.
9. ストレスを軽減する鎮静剤α2 アゴニストは薬理学的にも副交感神経を賦活化するか？ 清水　秀二、秋山　剛、川田　徹、宍戸　稔聡、神谷　厚範、稲垣　正司、杉町　勝. 第10回 Neurocardiology Workshop.
10. 静水圧要因による中心循環動態の変化は呼吸化学調節負帰還システムの静特性を変化させる. 宮本　忠吉、三木屋　良輔、中原　英博、川田　徹、杉町　勝. 第10回 Neurocardiology Workshop.

11. ラットにおける頚動脈洞圧反射の定常応答の推定に必要とされるステップ状入力時間の検討. 川田　徹、神谷　厚範. 第 55 回日本航空宇宙環境医学会大会.
12. システム生理学によって、自律神経系および循環器系の動態を予測する試み. 神谷　厚範、川田　徹、杉町　勝. 第 55 回日本航空宇宙環境医学会大会.

3. マスコミなどへの発表

なし。

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

別紙３

厚生労働科学研究費補助金**医療機器開発推進研究事業（ナノメディシン研究）**

平成２１年度　研究終了報告書（分担）

神経マイクロマシン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循環動態機能部）

研究要旨：

わが国の慢性心不全患者は100万人を越え、高齢化社会において増加中であるが、その死亡率は悪性癌に匹敵するほど高い。慢性心不全では、脳が不合理に働いて自律神経が異常（交感神経増加・迷走神経低下）となり、心臓を過剰刺激して病勢を増悪させる。これを是正する実験的神経治療が生存率を格段に改善した（Circulation 2004)。しかし現存のヒト薬物治療や神経医療は治療効果不十分であり、全身の循環系自律神経を適切に制御する方法の開発が、ヒト心不全抑制の鍵を握る。

研究チームは、血圧調節のシステム神経循環生理研究によって、圧反射求心路（頸動脈洞神経）を刺激して脳を合理的に調節し、全身の循環器系臓器（心臓血管腎臓等）の交感神経を全て抑制し、且つ迷走神経のうち心臓枝を選択刺激し、消化管刺激による副作用のない方法を開発し（Circulation 2005）実際に心筋梗塞急性期死亡を激減する動物治療実験に成功した。これを土台とし、ＭＥＭＳ超微細技術による医療機器の開発実績を総動員して、本研究では、臨床実用化を目指したマイクロマシン神経医療による心不全治療システムの開発を目的とする。この開発においては、血圧情報の脳幹部における情報処理を理解する必要がある。そこで平成２１年度は、連携企業との産学官連携下にＭＥＭＳ技術を駆使して、脳幹部局所において目的神経線維のみを選択的に記録し、かつその神経線維を選択的に刺激できる神経マイクロマシンを試作した。