

201011011A

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

(低侵襲・非侵襲医療機器(ナノテクノロジー)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

(H21-ナノ-一般-005)

平成22年度 総括・分担研究年度終了報告書

研究代表者 神谷 厚範

平成23(2011)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

(低侵襲・非侵襲医療機器(ナノテクノロジー)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

(H21-ナノ-一般-005)

平成22年度 総括・分担研究年度終了報告書

研究代表者 神谷 厚範

平成23(2011)年 3月

目次

I. 総括研究年度終了報告書

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に関する研究：
神経医療のためのシステム同定および制御系設計に関する研究-----p1

国立循環器病研究センター循環動態制御部
神谷 厚範

II. 分担研究年度終了報告書

神経医療システムによる心不全治療に関する研究-----p21

国立循環器病研究センター循環動態制御部
杉町 勝

III. 分担研究年度終了報告書

心不全ラットおよび高血圧ラットの頸動脈洞圧反射のシステム解析
に関する研究-----p34

国立循環器病研究センター循環動態制御部
川田 徹

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----p54

厚生労働科学研究費補助金
医療機器開発推進研究事業：低侵襲・非侵襲医療機器（ナノテクノロジー）研究事業

平成22年度 研究終了報告書（総括）

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に関する研究：
神経医療のためのシステム同定および制御系設計に関する研究

研究代表者 神谷 厚範（国立循環器病研究センター研究所循環動態制御部）

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。まず平成21年度は、MEMS技術を利用して、神経治療システムの刺激部（マイクロマシン）を試作開発した。これは、タングステン針電極（直径50 μ m、先端先鋭化<1 μ m、長さ300-700 μ m）を20本集積した針電極アレイ（電極間隔100 μ m）を2-3基、Si性の神経保護チューブの内面に、互い違いの方向に固着装填させた、神経物理インターフェイスである。また、システム計測部として、心拍血圧モニターおよび自律神経モニターを組合せて治療効果を定量化するシステムを試作した。平成22年度は、この刺激部と計測部などを用いて、動物（ラット等）の頸動脈洞刺激（白色雑音様・階段状）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）を実測し、システム同定しモデル化した。シミュレーションによって中枢-末梢特性を統合して圧反射の全体を包括的に理解してin silicoに再現し、さらに頸動脈洞刺激治療を自動調節する制御部（アルゴリズムを含む）を開発した。これらを統合して、刺激部-計測部-制御部のフィードバック構造の閉ループ生体制御（国際特許PCT/JP2006/323819）によるシステム医療を試作した（世界唯一）。

研究代表者

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

研究分担者

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、頸動脈洞（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、頸動脈洞や神経中枢を刺激して、脳に血压ダミー信号（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、頸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技術による頸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（頸動脈洞等・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、頸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、頸動脈洞刺激（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、頸動脈洞刺激（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。また長期の頸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（頸動脈洞・自律神経等）に植込み、頸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。さらにシステム頸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

<圧反射求心路神経の刺激に対する、血圧自律神経応答のシステム同定>

頸動脈洞刺激による自律神経制御医療を開発するためには、圧反射求心路神経の刺激が、自律神経や循環動態に如何に影響を及ぼすかを定量的か高い論理性をもって理解する必要がある。そこで、動物(ウサギ、ラット)を対象として、この圧反射求心路神経刺激から交感神経および血圧までのシステム伝達関数を求める実験を行った。

動物は α -クロラロースで麻酔し、人工呼吸を行った。動物体位は水平仰臥位とした。試作した

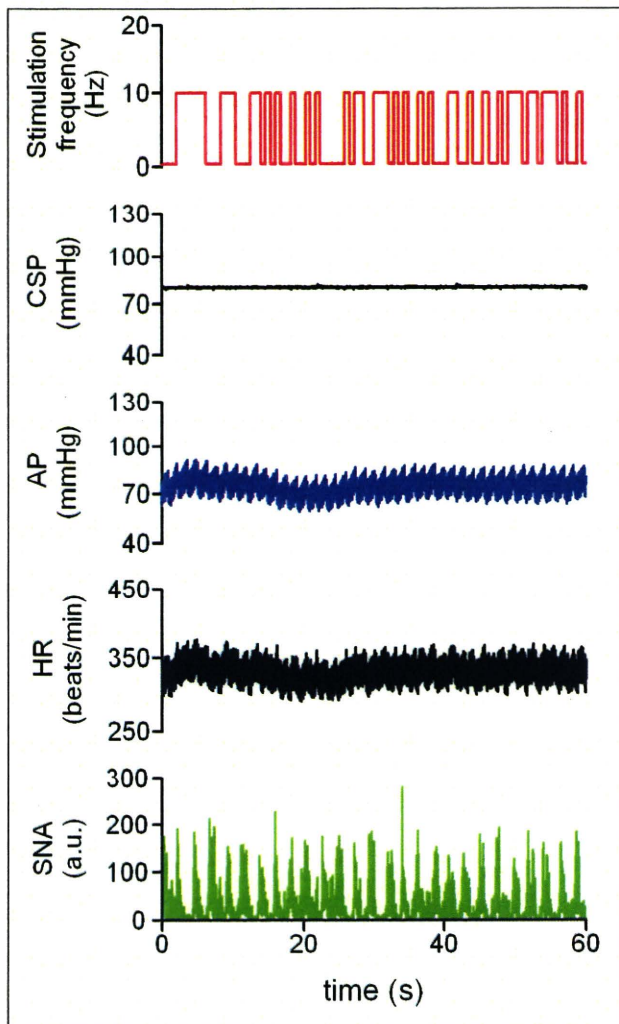
刺激装置等を用いて、圧反射求心路神経を刺激した。この際、パルス幅 2 msec の矩形波状の定電圧刺激を用いたが、その刺激電圧は、頸動脈洞内圧を100mmHgに固定した上での10 Hz刺激で血圧が30 mmHg下がるように調整した(実際には1.5~3Vとなった)。一方、刺激周波数は、白色雑音様(binary white noise, 切替時間500 msec)とした。この白色雑音は、そのパワースペクトルが周波数に関わらず一定の信号である。入力値の切り替え時間を500 msとすることで、最高1 Hzまでの周波数範囲でシステムの動特性を推定した。

圧反射求心路神経の刺激と同時に、血圧(大腿動脈等に圧トランスデューサを挿入)を計測し、この血圧波形から心拍数を計算した。またさらに、開胸下に心臓交感神経活動を記録した(ステンレススチールワイヤの双極神経電極)。神経活動は150~1000 Hzの帯域フィルターをかけて前置増幅した後、全波整流し、遮断周波数30 Hzの低域通過フィルターを通して定量化した。実験終了後に神経節遮断薬ヘキサメソニウム60 mg/kgを静脈内投与し、神経活動の信号が消失するのを確認して、その後にノイズレベルを記録した。

頸部正中切開を行い、頸部迷走神経を周囲組織から丁寧に剥離して、後から切断できるように絹糸で輪を作成した。外頸動脈を内頸動脈との分岐直後で結紮した。次に、総頸動脈側からステンレスボール等を注入して内頸動脈を閉塞させ、最後に、総頸動脈にカニューレションすることで頸動脈洞を体循環から完全に分離した。ヘパリンを静脈投与し、椎骨動脈などから脳への血流が停滞しないように配慮した。サーボポンプを用いて頸動脈洞に人工圧を加え、頸動脈圧を一定圧(閉ループ下の体血圧の10分間の平均値など)に固定する条件

(開ループ条件)や、また、体血圧の瞬時値に時々刻々に一致させる条件(閉ループ条件)をつくった。

まず、開ループ条件における実験データ例を示す。

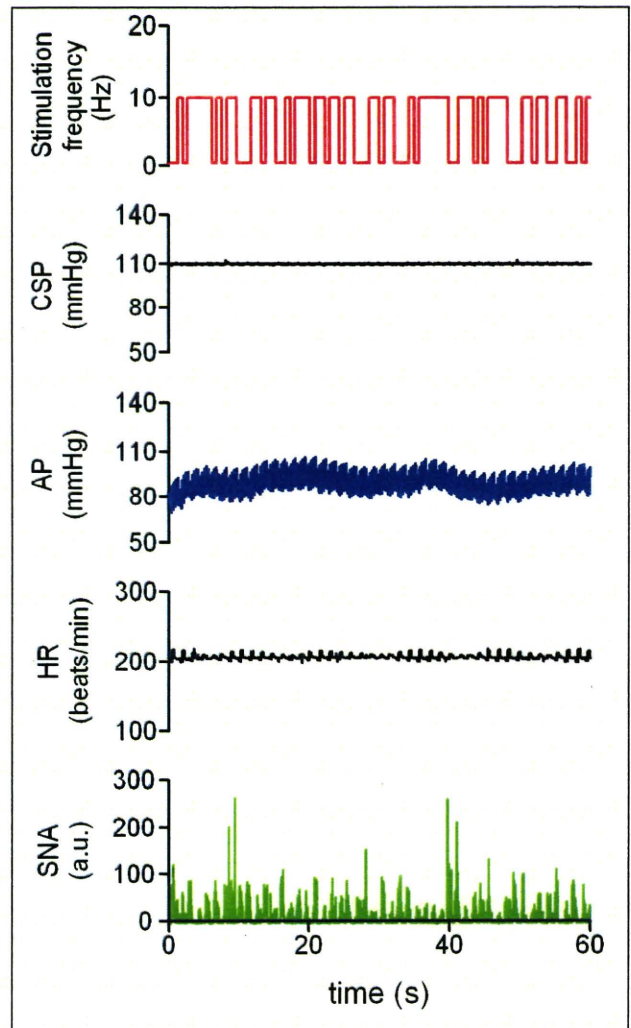


CSP, 頸動脈洞内圧; AP, 体血圧;

HR, 心拍数; SNA, 交感神経活動

圧反射求心路神経の刺激によって、交感神経活動が抑制されることが観察された。しかし、瞬時値レベルでは、刺激中に交感神経抑制が必ずしも抑制されているわけではなく、生体ならではの情報伝達特性の存在が示唆された。一方、血圧は、交感神経活動に比べて、緩やかな変化を示した。

さらに、別の動物の例を示す。この動物も、およそ同様な傾向の反応を示した。



得られたデータを元に、次の手順でシステムの動特性を示す伝達関数を計算した。まず、200 Hzの記録データを加算平均によって10 Hzにリサンプリングし、1024点ずつのセグメントに分割した。各セグメントは512点ずつオーバーラップさせた。各セグメントから直線トレンドを除去した後、入力信号と出力信号をフーリエ変換し、12セグメントの平均値から入力のパワースペクトル $S_{XX}(f)$ 、出力のパワースペクトル $S_{YY}(f)$ 、入出力のクロススペクトル $S_{YX}(f)$ を推定した。これらを元に、入出力間の伝達関数 $H(f)$ を次の式で計算した。

$$H(f) = \frac{S_{YX}(f)}{S_{XX}(f)}$$

伝達関数は複素数値であるので、その実数部 $H_R(f)$ と虚数部 $H_I(f)$ から絶対値 $gain(f)$ と位相 $phase(f)$ を求めてボード線図に表示した。

$$gain(f) = \sqrt{H_R(f)^2 + H_I(f)^2}$$

$$phase(f) = \arctan(H_I(f), H_R(f))$$

また、入出力間のコヒーレンス $Coh(f)$ を次の式で計算した。

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

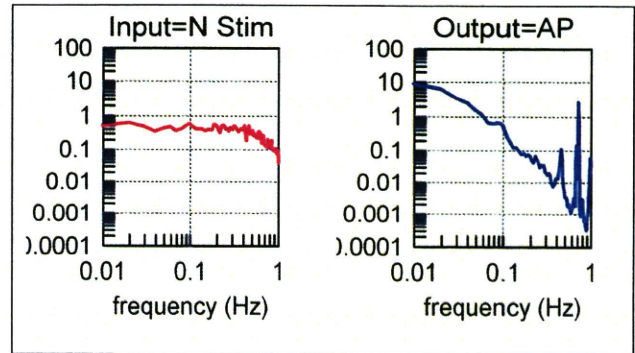
コヒーレンスは0から1の値をとる。コヒーレンスが1のとき、入力と出力は完全に線形相関しており、出力変動はすべて入力変動で説明できる。コヒーレンスが0のとき入力と出力は無相関である。

伝達関数は周波数軸における入出力関係の記述であり、直感的に入出力関係を把握しにくい。そこで、伝達関数を逆フーリエ変換して時間軸におけるインパルス応答 $h(\tau)$ を求めた後、それを時間積分することでシステムのステップ応答 $s(t)$ を推定し、伝達関数とともに表示した。

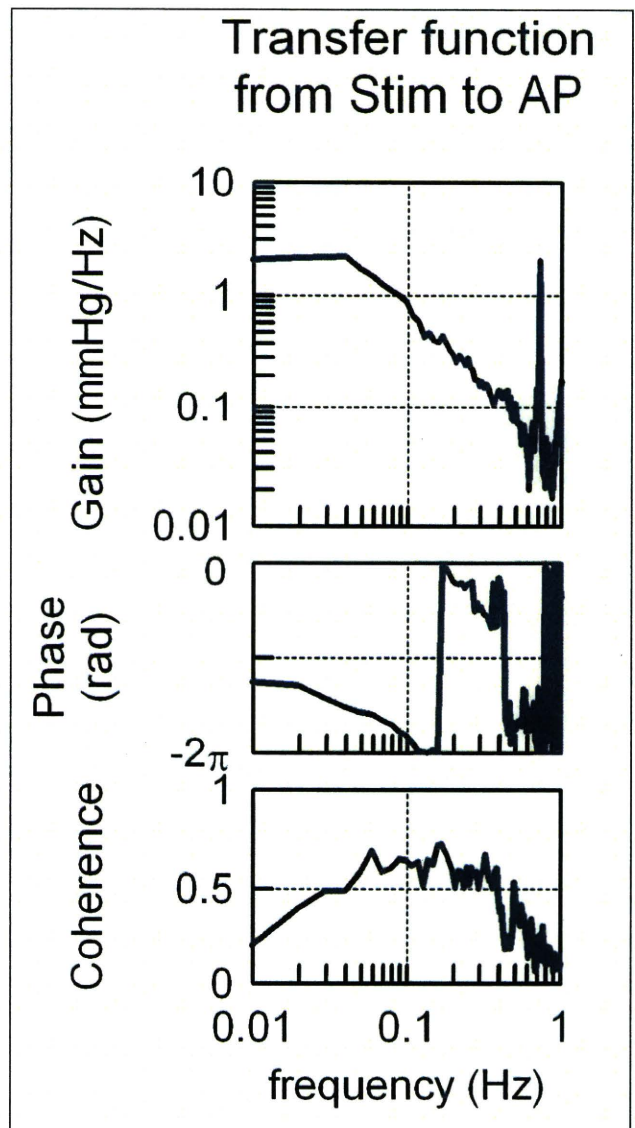
$$s(t) = \int_0^t h(\tau) d\tau$$

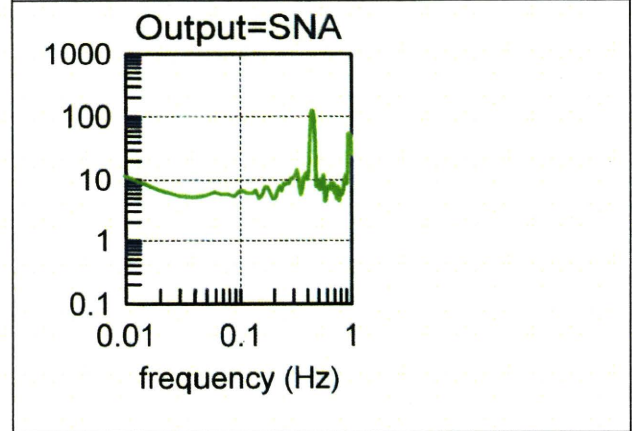
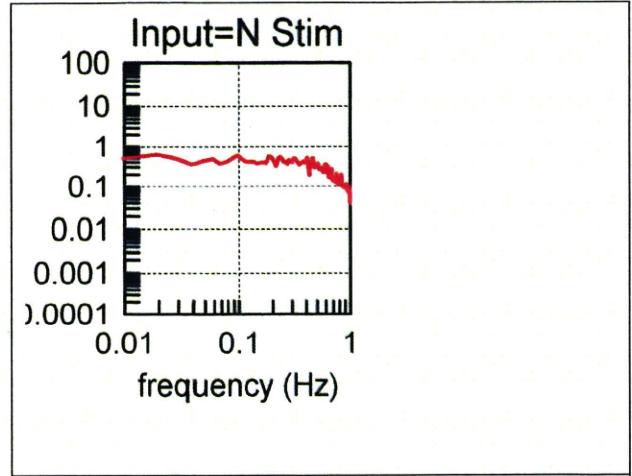
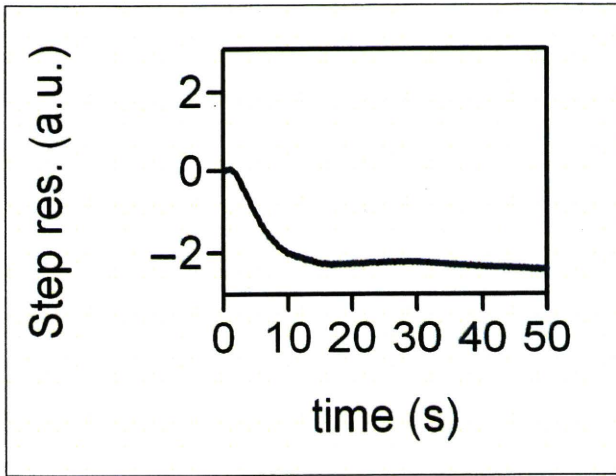
開ループ条件における、動物全例から得たシステム同定の結果（平均値）を下に示す。

< 圧反射求心路神経刺激に対する体血圧の応答 >
 圧反射求心路神経刺激の刺激周波数を入力、体血圧を出力として、システム伝達関数を求めた。



まず、入力の自己パワースペクトル、および、出力の自己パワースペクトルを示す。次に、入力からまでの出力の伝達関数のゲイン、位相とコヒーレンス、さらに、ステップ応答を示す。





Gain, ゲイン; Phase, 位相; coherence, コヒーレンス; Step res, ステップ応答

このゲインの周波数特性の結果より、圧反射求心路神経刺激に対する体血圧の応答は、low-pass filter特性であり、また、最低周波数で位相が $-\pi$ に近づくことより、刺激によって体血圧が低下する特性であることを理解できた。ステップ応答の結果は、ゲインと位相の結果と一致しており、時定数約5秒のlow-pass filterで、定常ゲインは2.2 (m mHg/Hz)であった。

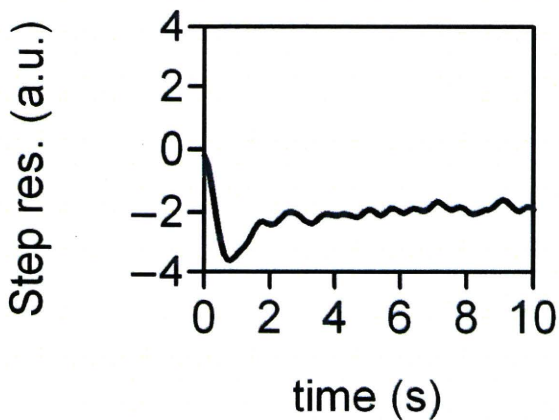
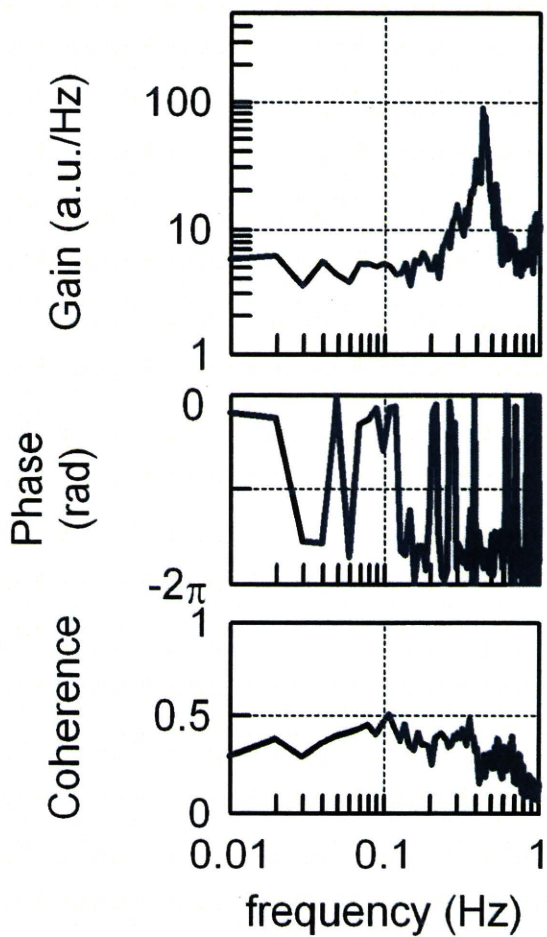
< 圧反射求心路神経刺激に対する交感神経活動の応答 >

圧反射求心路神経刺激の刺激周波数を入力、交感神経活動を出力として、システム伝達関数を求めた。

まず、入力の自己パワースペクトル、および、出力の自己パワースペクトルを示す。

次に、入力からまでの出力の伝達関数のゲイン、位相とコヒーレンス、さらに、ステップ応答を示す。

Transfer function from Stim to SNA



Gain, ゲイン; Phase, 位相; coherence, コヒーレンス; Step res, ステップ応答

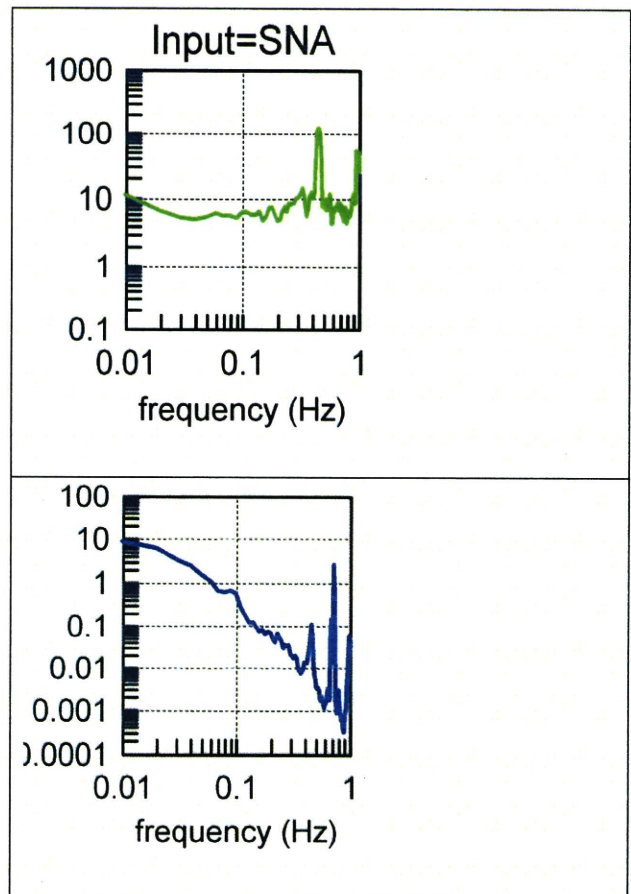
この結果より、圧反射求心路神経刺激に対する体血圧の応答は、低周波数より0.5 Hzまでの帯域ではhigh-pass filter特性、それより高い周波数帯域

ではlow-pass filter特性であった。ステップ応答の結果は、ゲインと位相の結果と一致しており、急峻な一過性の交感神経抑制(ピークは1秒後)の後、ある程度に元に戻るような応答であった。

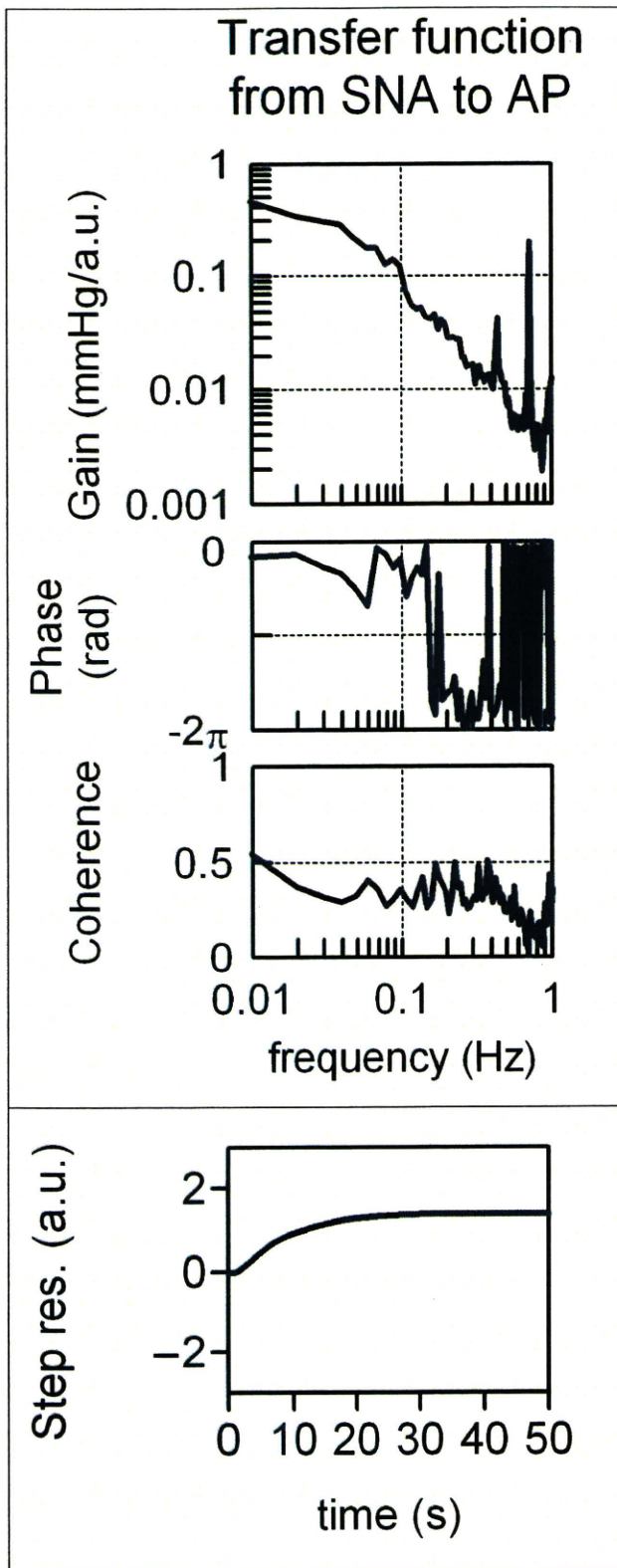
<交感神経活動に対する体血圧の応答>

交感神経活動を入力、体血圧を出力として、システム伝達関数を求めた。

まず、入力の自己パワースペクトル、および、出力の自己パワースペクトルを示す。



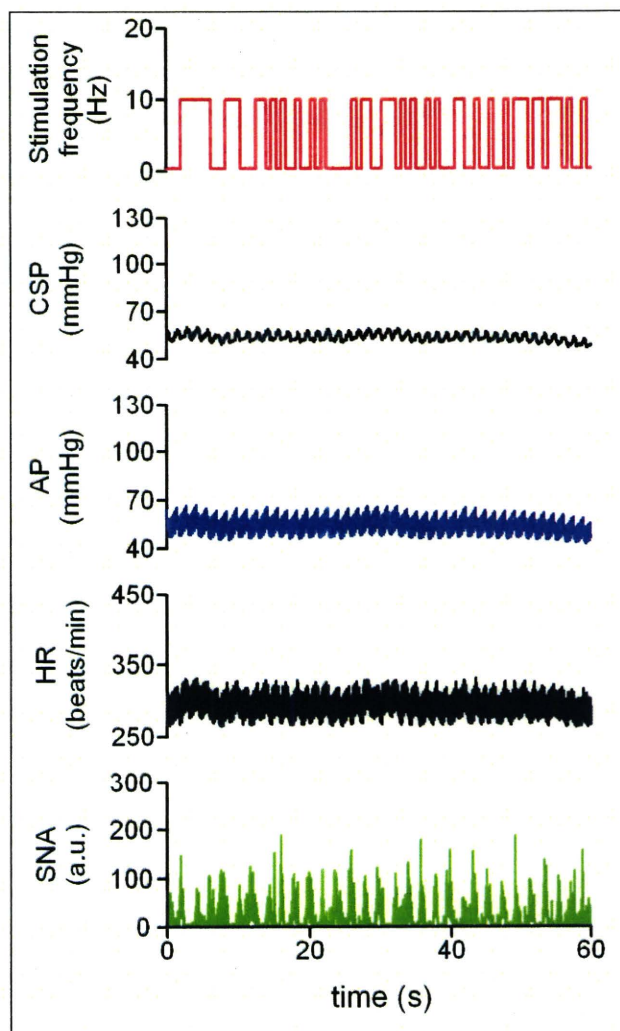
次に、入力からまでの出力の伝達関数のゲイン、位相とコヒーレンス、さらに、ステップ応答を示す。



このゲインの周波数特性の結果より、交感神経活動に対する体血圧の応答は、low-pass filter特性であり、また、最低周波数で位相が0に近づく結果は、交感神経緊張によって体血圧が増加する特性を示すため、従来の生理学的定性的な神経作用と一致した。ステップ応答の結果は、時定数20秒程度の1

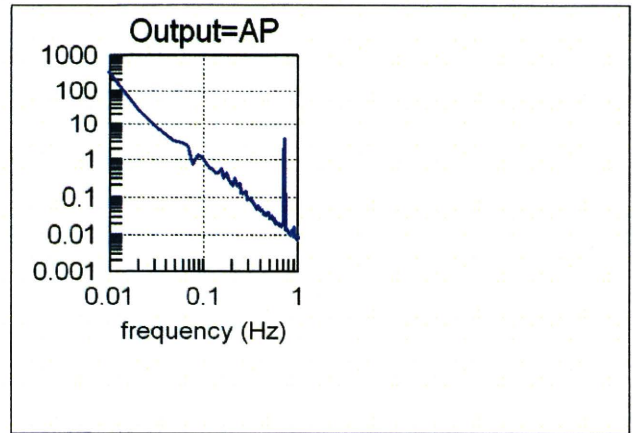
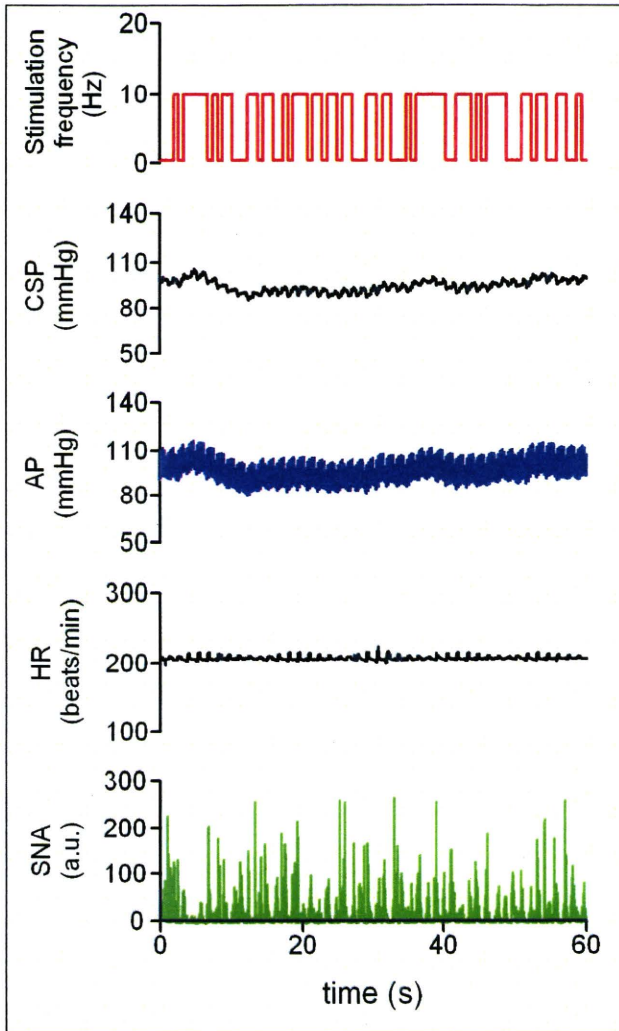
ow-pass filterで、定常ゲインは約1(a.u./mmHg)であった。

次に、閉ループ条件における結果を下に示す。まず、時系列データの例を示す。

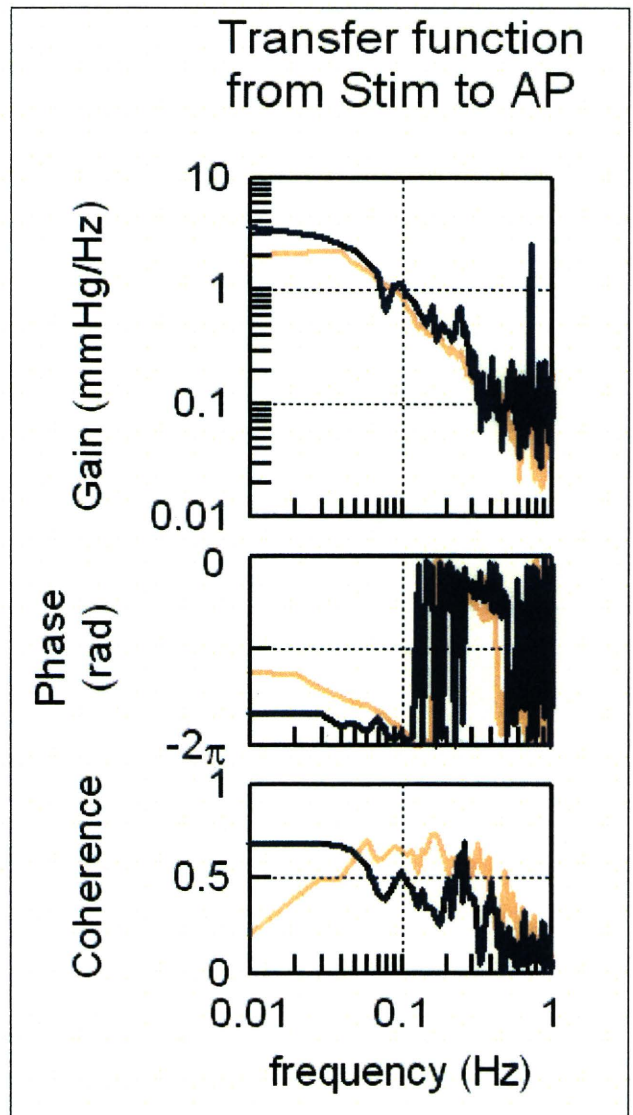


閉ループ条件では、サーボポンプを用いて、頸動脈洞内圧を体血圧に一致させるように制御するが、実際のデータでその一致を観察できた。また圧反射求心路神経の刺激によって、交感神経活動が抑制されることが観察された。一方、血圧は、交感神経活動に比べて、緩やかな変化を示した。

さらに、別の動物の例を示す。この動物も、およそ同様な傾向の反応を示した。



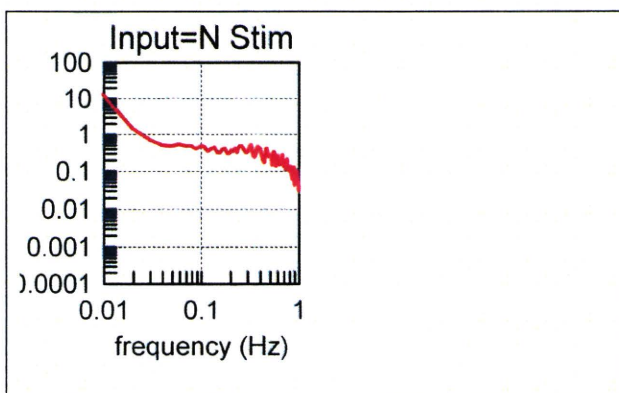
次に、入力からまでの出力の伝達関数のゲイン、位相とコヒーレンス、さらに、ステップ応答を示す。

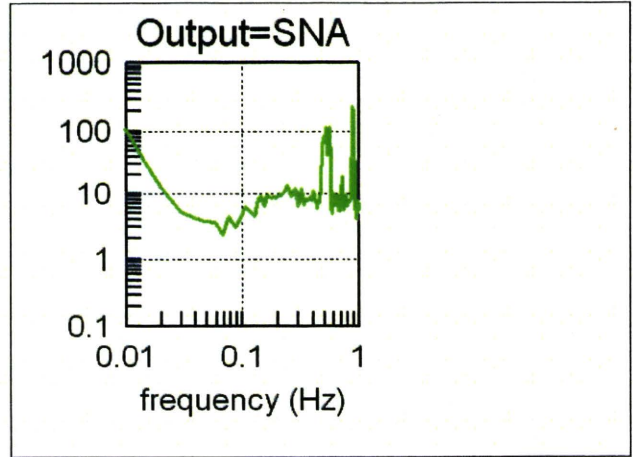
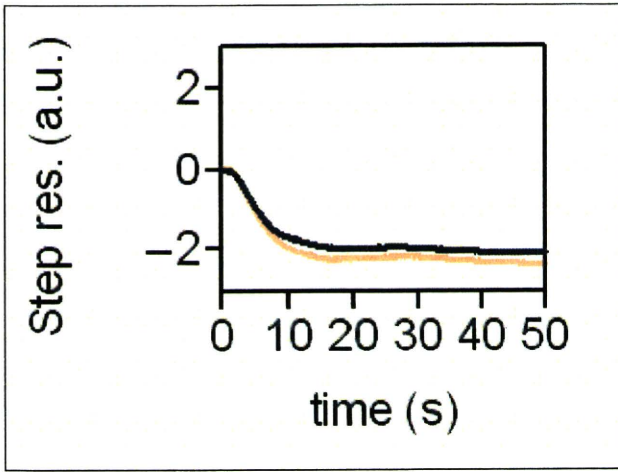


これら動物を含めて、全ての動物から得られたシステム同定の結果（平均値）を示す。

< 圧反射求心路神経刺激に対する体血圧の応答 >
 圧反射求心路神経刺激の刺激周波数を入力、体血圧を出力として、システム伝達関数を求めた。

まず、入力の自己パワースペクトル、および、出力の自己パワースペクトルを示す。





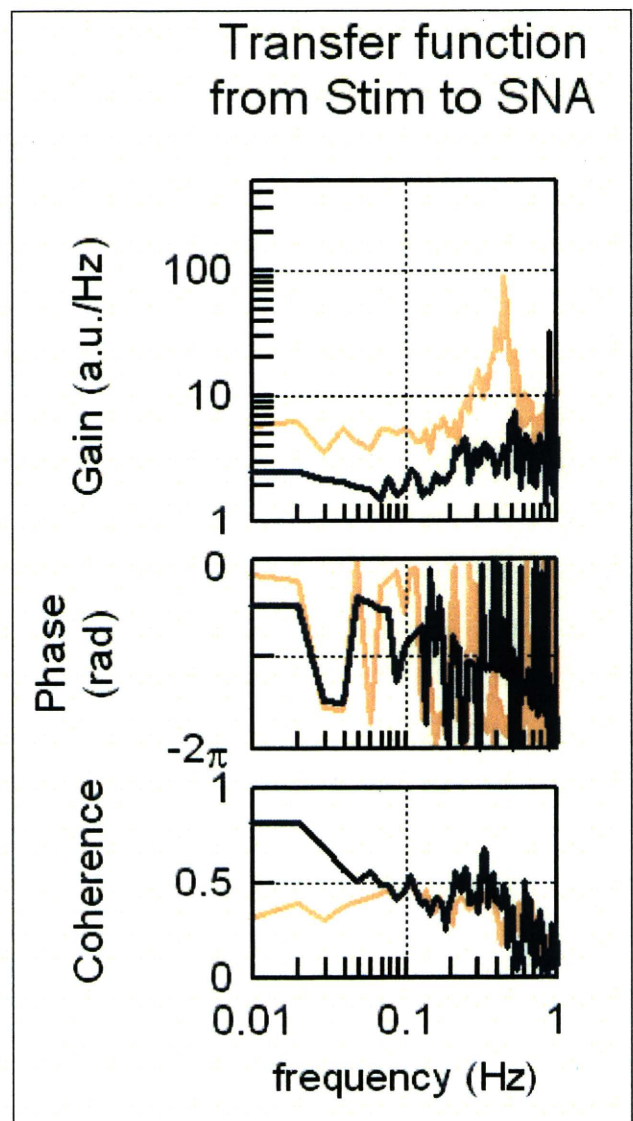
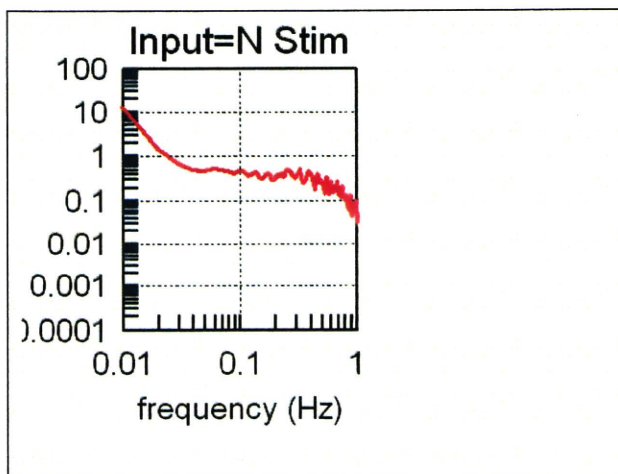
次に、入力からまでの出力の伝達関数のゲイン、位相とコヒーレンス、さらに、ステップ応答を示す。

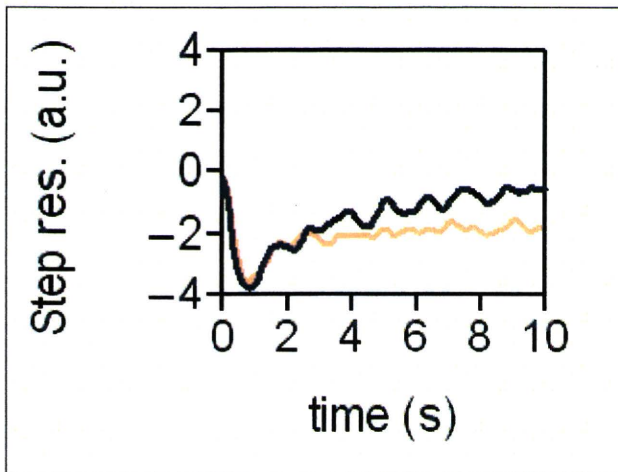
この結果（黒線）は、圧反射求心路神経刺激に対する体血圧の応答は、閉ループ下においてもlow-pass filter特性として求められることを示す。しかし開ループ下で求めたシステム伝達関数（オレンジ線）とは、少し結果が異なっており、注意が必要なことが判明した。

<圧反射求心路神経刺激に対する交感神経活動の応答>

圧反射求心路神経刺激の刺激周波数を入力、交感神経活動を出力として、システム伝達関数を求めた。

まず、入力の自己パワースペクトル、および、出力の自己パワースペクトルを示す。





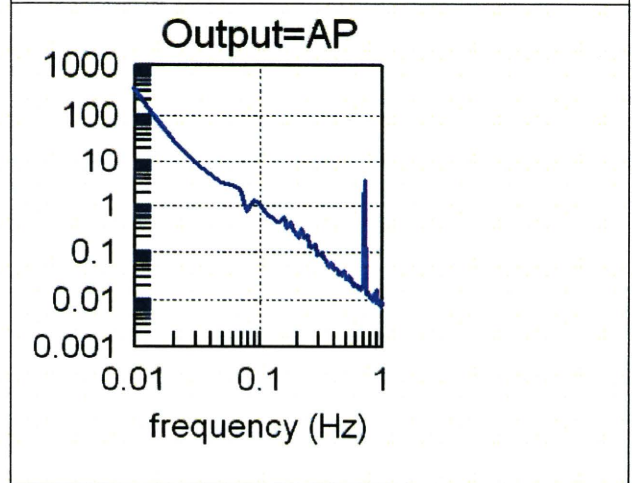
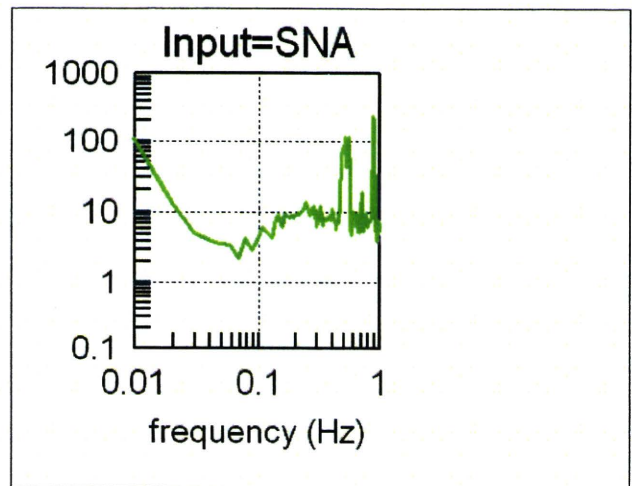
Gain, ゲイン; Phase, 位相; coherence, コヒーレンス; Step res, ステップ応答

この結果（黒線）より、圧反射求心路神経刺激に対する体血圧の応答は、低周波数より0.5 Hzまでの帯域ではhigh-pass filter特性、それより高い周波数帯域ではlow-pass filter特性であった。しかし開ループ下で求めたシステム伝達関数（橙色線）と比較した場合、閉ループ下で求めたシステム伝達関数は、周波数特性は似ているが、ゲインが過小評価された。またステップ応答の結果も、開ループ下結果（橙色線）と比べて、一過性の交感神経抑制の後、ある程度に元に戻るような応答の特徴は同様であったが、定常応答は過少に計算された。このため、圧反射求心路神経刺激から脳を介して交感神経が応答するシステム要素（中枢要素）の特性（中枢特性）に関しては、閉ループ条件では、システム伝達関数が過少に求められるため、注意が必要なことが判明した。

<交感神経活動に対する体血圧の応答>

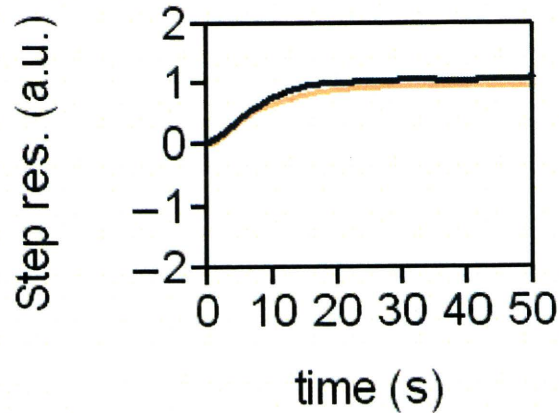
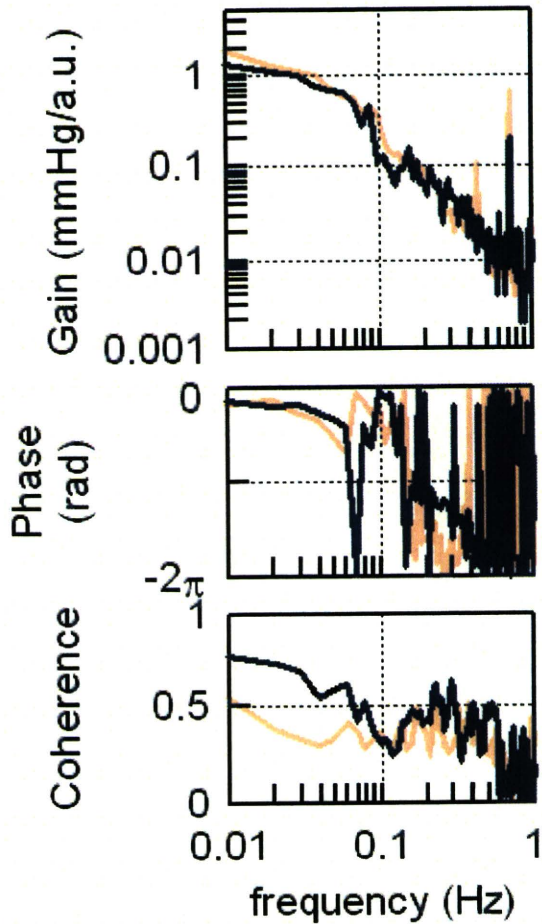
交感神経活動を入力、体血圧を出力として、システム伝達関数を求めた。

まず、入力の自己パワースペクトル、および、出力の自己パワースペクトルを示す。



次に、入力からまでの出力の伝達関数のゲイン、位相とコヒーレンス、さらに、ステップ応答を示す。

Transfer function from SNA to AP



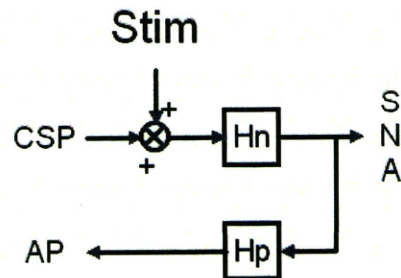
交感神経活動に対する体血圧の応答は、low-pass filter特性であり、また、最低周波数で位相が0に近づく結果（黒線）は、交感神経緊張によって体血圧が増加する特性を示すため、従来の生理学的定性的な神経作用と一致した。ステップ応答の結果

（黒線）は、時定数20秒程度のlow-pass filterで、定常ゲインは約1(a.u./mmHg)であった。これらの結果は、開ループ下で求めたシステム伝達関数（橙色線）とおよそ一致したため、交感神経活動から末梢臓器を介して体血圧が応答するシステム要素（末梢要素）の特性（末梢特性）に関しては、閉ループ下のシステム同定がある程度に精確であることを示唆した。

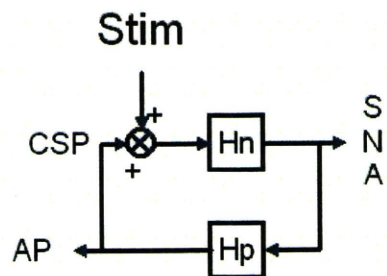
開ループ条件でのシステム同定と比較して、閉ループ条件でのシステム同定が、中枢特性の同定では不正確であるが、末梢応答の同定に関してはある程度に精確であったという、実験結果を、圧反射モデルを用いた数理シミュレーションで再現できるかを検討した。

開ループ条件および閉ループ条件の機能構造を表す、ブロックダイアグラムを下に示す。

Open-loop
(constant CSP)



Closed-loop
(CSP=AP)



Stimは、圧反射求心路神経への刺激である。開ループ条件では、CSP（頸動脈洞内圧）はAP（体血圧）と独立であるが、閉ループ条件では両者が一致している。Hnは中枢要素（圧反射求心性神経刺激周波数から交感神経活動）のシステム伝達関数、Hpは末梢要素（交感神経活動から体血圧）のシステム伝達関数を表す。

過去の研究（Kawada 2002等）より、Hnは、次の式でモデル化した。

$$H_N(f) = -K_N \frac{1 + \frac{f}{f_{c1}} j}{\left(1 + \frac{f}{f_{c2}}\right)^2} \exp(-2\pi f j L)$$

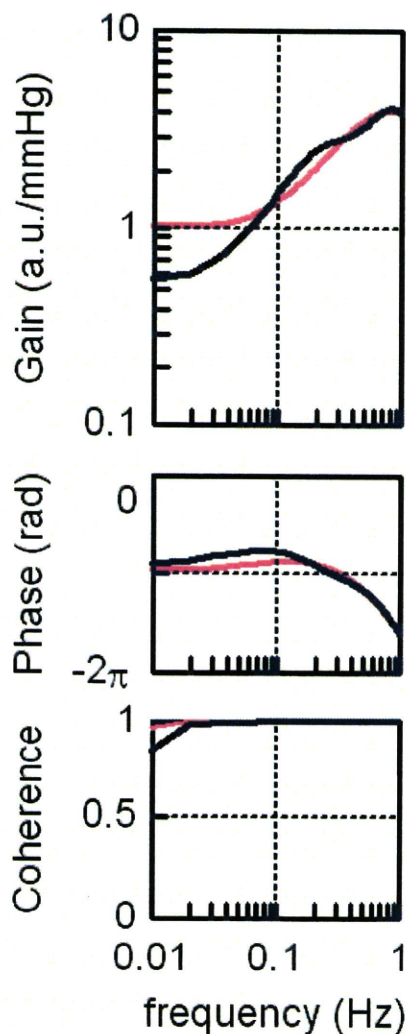
f, 周波数 (Hz); j, 虚数単位; K_N , 定常ゲイン (in a.u./Hz); f_{c1} , 微分特性のcorner frequencies (in Hz); f_{c2} ($f_{c1} < f_{c2}$), 高周波遮断特性のcorner frequencies (in Hz); L, pure delay (in s). ゲインは周波数 f_{c1} から f_{c2} までの帯域では増加し、 f_{c2} を超えると低下する。過去の研究から K_N , f_{c1} , f_{c2} とLをそれぞれ1, 0.1, 0.8と0.2に設定した。

一方、過去の研究（Kawada 2002等）より、Hpは、次の式でモデル化した。

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

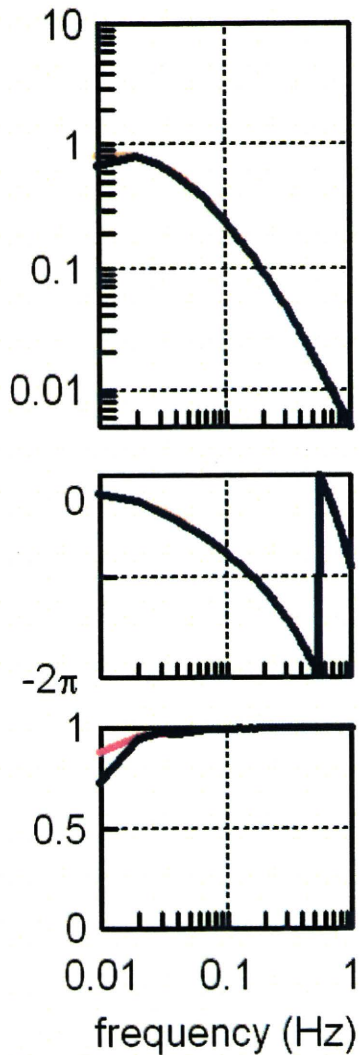
K_P , 定常ゲイン (in mmHg/a.u.); f_N , natural frequency (in Hz); ζ , damping ratio, L, pure delay (in s). 過去の研究から、 K_P , f_N , ζ とLをそれぞれ1, 0.07, 1.4と1.0に設定した。

Transfer function from Stim to SNA



シミュレーションの結果、中枢特性については、閉ループ条件でのシステム同定（黒線）は、およそ開ループ条件（オレンジ線）と等しいものの、ゲインが小さく計算された。一方、末梢特性については、閉ループ条件でのシステム同定（黒線）は開ループ条件（オレンジ線）と一致した。これらは、実データを説明可能な結果であった。

Transfer function from SNA to AP

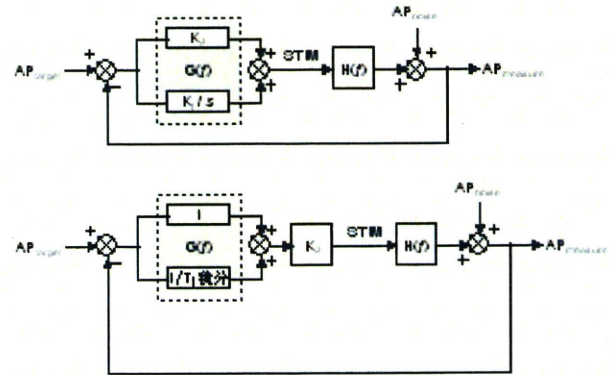


K , 定常ゲイン; f_c , corner frequencies (in Hz);
 L , pure delay (in s).

すると、

$K=2.2$ (mmHg/Hz), $f_c=0.033$ Hz, $L=2.2$ s、さらに時定数 $T=1/(2\pi f_c) = 4.8$ s という結果を得た。

これを基に、下図のような比例積分（微分）制御を用いた制御系を設計した。



Chein, Hrones and Reswickの調整則 (CHR法) を用いて、このチューニングを行い、 $K_p=0.35$ T/ $(KL)=-0.345$, $1/T_i=1/1.2T=0.17$ を得た。

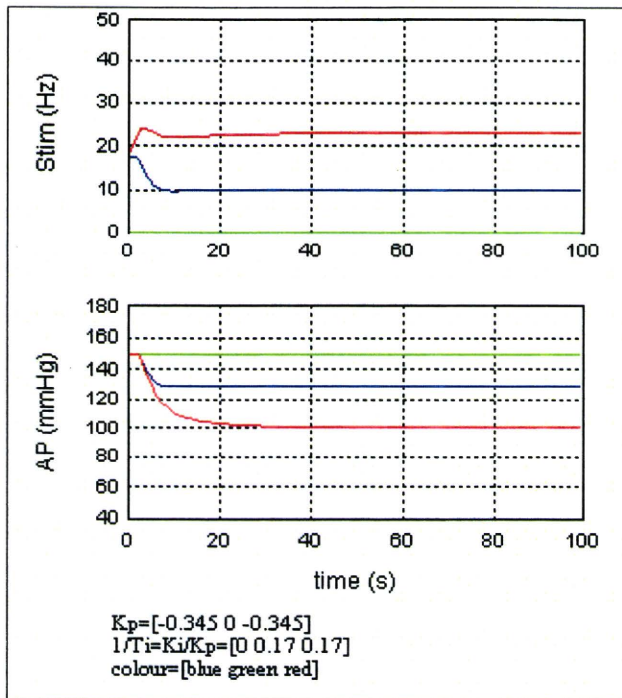
シミュレーションでは、APの初期値を150mmHg、治療目標値を100mmHgに設定した。

比例補償と積分補償の強度を変化させて、安定かつ迅速な制御系を検討した。積分補償をなくして比例補償のみとすると（青線）、神経刺激強度（＝治療）が十分に増加せずに、APが治療目標値にまで低下せずに残渣が残ってしまった。

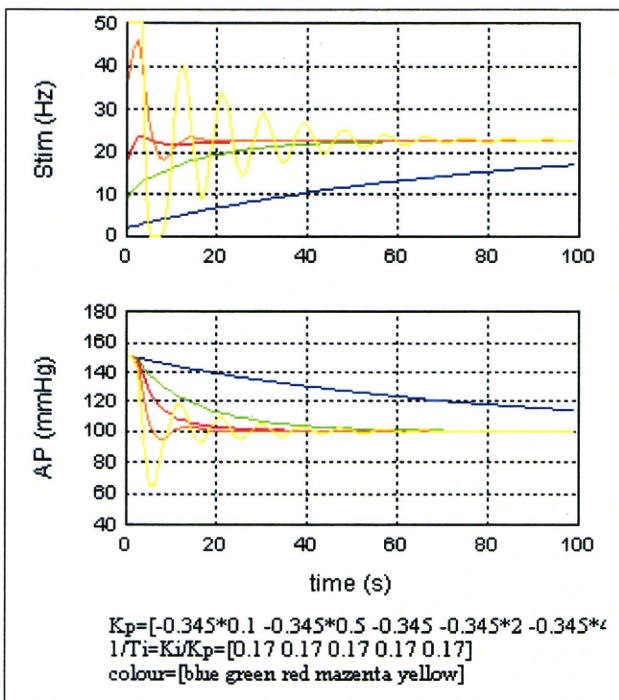
< 圧反射求心路神経刺激を調節する制御部の開発 >

圧反射求心路神経刺激に対する体血圧の応答を1次式のlow-pass filterにモデル化した。

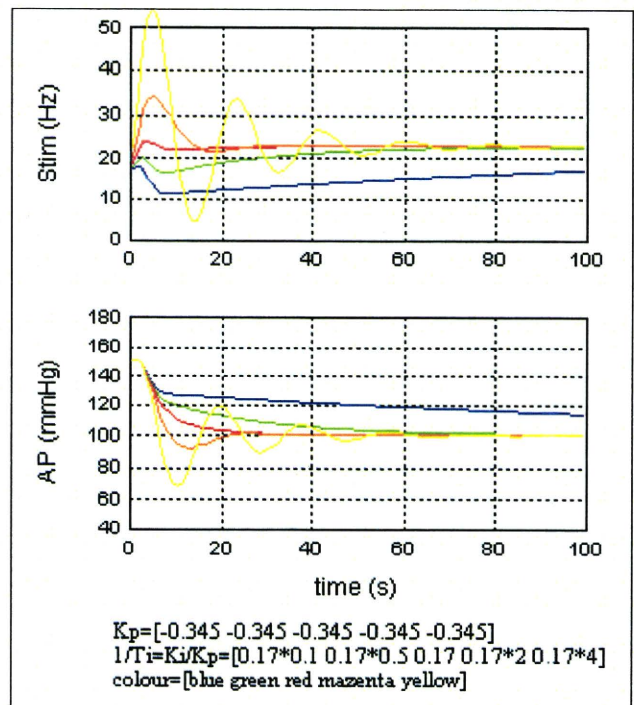
$$H_p(f) = \frac{K}{1 + \frac{f}{f_c} j} \exp(-2\pi f j L)$$



次に、比例ゲインを、CHR法で得られた値の0.1(青線)、0.5(緑線)、1(赤線)、2(橙線)、4(黄線)倍に変化させたところ、比例ゲインが低倍だと神経刺激強度(=治療)が増加するのに時間がかかり血圧が目標値に達するまでに長い制御時間を要すること、一方、比例ゲインが高倍だと神経刺激強度(=治療)が振動して血圧も不安定になり、危険があることが分った。



次に、積分補償の強度を、CHR法で得られた値の0.1(青線)、0.5(緑線)、1(赤線)、2(橙線)、4(黄線)倍に変化させたところ、低倍だと神経刺激強度(=治療)が増加するのに時間がかかり血圧が目標値に達するまでに長い制御時間を要すること、一方、高倍だと神経刺激強度(=治療)が振動して血圧も不安定になり、危険があることが分った。



したがって、迅速に安定に(振動せずに)、血圧を治療目標値に制御するには、CHR法による比例ゲインおよび積分補償(積分時間)の調整が有用だと分った。これによって、圧反射求心路刺激を調節する制御部、および、刺激部-計測部-制御部の全体のフィードバック構造の閉ループ生体制御治療を設計開発した。

<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、国立循環器病研究センター実験動物委員会に承認のもとに、行われた。

D. 健康危険情報

健康危険情報は特になし。