

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

25. Exercise training augments the dynamic heart rate response to vagal but not sympathetic stimulation in rats. Mizuno M, Kawada T, Kamiya A, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Smith SA, Sugimachi M. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011 (in press).
26. Involvement of the mechanoreceptors in the sensory mechanisms of manual and electrical acupuncture. Yamamoto H, Kawada T, Kamiya A, Miyazaki S, Sugimachi M. *Auton Neurosci* 2010 (in press).
27. Peak systolic mitral annulus velocity reflects the status of ventricular-arterial coupling. Theoretical and experimental analyses. Uemura K, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M. *J Am Soc Echocardiogr* 2011 (in press).
28. Dynamic characteristics of baroreflex neural and peripheral arcs are preserved in spontaneously hypertensive rats. Kawada T, Shimizu S, Kamiya A, Sata Y, Uemura K, Sugimachi M. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 300: R155-R165, 2011.
29. Both skeletonized and pedicled internal thoracic arteries supply adequate graft flow after coronary artery bypass grafting even during intense sympathoexcitation. Une D, Shimizu S, Kamiya A, Kawada T, Shishido T, Sugimachi M. *J Physiol Sci* 60: 407-413, 2010.
30. Early short-term vagal nerve stimulation attenuates cardiac remodeling after reperfused myocardial infarction. Uemura K, Zheng C, Li M, Kawada T, Sugimachi M. *J Card Fail* 16: 689-699, 2010.
31. Open-loop dynamic and static characteristics of the carotid sinus baroreflex in rats with chronic heart failure after myocardial infarction. Kawada T, Li M, Kamiya A, Shimizu S, Uemura K, Yamamoto H, Sugimachi M. *J Physiol Sci* 60: 283-298, 2010.
32. Dynamic characteristics of heart rate control by the autonomic nervous system in rats. Mizuno M, Kawada T, Kamiya A, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Smith SA, Sugimachi M. *Exp Physiol* 95: 919-925, 2010.
33. Large conductance Ca^{2+} -activated K^+ channels inhibit vagal acetylcholine release at the rabbit sinoatrial node. Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Sata Y, Shirai M, Sugimachi M. *Auton Neurosci* 156: 149-151, 2010.
34. Parallel resetting of arterial baroreflex control of renal and cardiac sympathetic nerve activities during upright tilt in rabbits. Kamiya A, Kawada T, Mizuno M, Shimizu S, Sugimachi M. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298: H1966-H1975, 2010.
35. Right ventricular stiffness constant as a predictor of postoperative hemodynamics in patients with hypoplastic right ventricle: a theoretical analysis. Shimizu S, Shishido T, Une D, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. *J Physiol Sci* 60: 205-212, 2010.
36. Telemetry and telestimulation via implanted devices necessary in long-term experiments using conscious untethered animals for the development of new medical treatments. Sugimachi M, Kawada T, Uemura K. *IEICE*

G-2. 学会発表

47. 心筋梗塞ラットにおける迷走神経を介する交感神経活動抑制の欠如. 川田 徹、清水 秀二、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝. 第 87 回日本生理学会大会.
48. 心臓交感・副交感神経活動に対する α_2 アゴニストの影響. 清水 秀二、秋山 剛、川田 徹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、白井 幹康、杉町 勝. 第 87 回日本生理学会大会.
49. マグネシウム静脈内投与の副腎交感神経節伝達に及ぼす影響. 秋山 剛、川田 徹、清水 秀二、曾野部 崇、杉町 勝、白井 幹康. 第 87 回日本生理学会大会.
50. 心筋梗塞ラットにおける迷走神経を解する交感神経抑制作用の消失. 川田 徹、李 梅花、清水 秀二、上村 和紀、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝. 第 31 回日本循環制御医学会総会.
51. 急性期からの迷走神経の慢性電気刺激は心筋梗塞ラットの致死性不整脈と心臓リモデリングを抑制する. 李 梅花、稲垣 正司、鄭 燦、川田 徹、上村 和紀、宍戸 稔聡、杉町 勝. 第 31 回日本循環制御医学会総会.
52. 徒手および通電鍼刺激に対する循環応答における機械受容器の関与. 山本 裕美、川田 徹、神谷 厚範、宮崎 俊一、杉町 勝. 第 31 回日本循環制御医学会総会.
53. 電氣的迷走神経求心路刺激は動脈圧反射に関わらず交感神経活動を抑制する. 細川 和也、川田 徹、村山 佳範、砂川 賢二. 第 31 回日本循環制御医学会総会.
54. Dynamic characteristics of the arterial baroreflex in spontaneously hypertensive rats. 川田 徹、清水 秀二、神谷 厚範、宍戸 稔聡、佐田 悠輔、杉町 勝. 第 49 回日本生体医工学会大会.
55. Development of training device for endovascular aneurysm repair under pulsatile hydrodynamics. 清水 秀二、中井 幹三、丸山 良浩、町野 圭治、川田 徹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝. 第 49 回日本生体医工学会大会.
56. Afferent vagal nerve stimulation suppresses sympathetic nerve activity regardless of baroreflex sympathoexcitation. 細川 和也、川田 徹、村山 佳範、砂川 賢二. 第 49 回日本生体医工学会大会.
57. Medetomidine, an α_2 adrenergic agonist, enhances acetylcholine release from cardiac vagal nerve endings through central action. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Inagaki M, Kamiya A, Shishido T, Sano S, Shirai M, Sugimachi M. ESC (European Society of Cardiology) Congress 2010.
58. Slow head-up tilt causes lower activation of muscle sympathetic nerve activity: loading speed-dependence of orthostatic sympathetic activation in humans. Kamiya A, Kawada T, Shimizu S, Sugimachi M. CSDS (Cardiovascular System Dynamics Society) Conference 2010.
59. Peak systolic mitral annulus velocity depends on status of ventricular-arterial coupling. Uemura K, Kawada T, Sugimachi M. CSDS (Cardiovascular System Dynamics Society) Conference 2010.
60. Vagal stimulation markedly suppressed arrhythmic death and prevented cardiac dysfunction in rats after acute myocardial infarction. Li M, Inagaki M, Zheng C, Kawada T, Uemura K, Shishido T, Sugimachi M. CSDS (Cardiovascular System

61. 呼吸循環制御の動作原理からみた慢性心不全病態の定量的理解. 宮本 忠吉、中原 英博、宍戸 稔聡、川田 徹. 第 25 回生体・生理工学シンポジウム.
62. 高血圧に伴う動脈圧反射系の変化—圧反射系への介入治療に与える影響—. 佐田 悠輔、川田 徹、杉町 勝. 第 25 回生体・生理工学シンポジウム.
63. 中枢投与したグレリンは麻酔下ウサギの心臓迷走神経活動を亢進させる. 清水 秀二、秋山 剛、川田 徹、神谷 厚範、白井 幹康、杉町 勝. 第 103 回近畿生理学談話会.
64. システム工学的視点による高血圧の病態解明. 佐田 悠輔、清水 秀二、川田 徹、杉町 勝. 第 103 回近畿生理学談話会.
65. α_2 アゴニストによる心臓交感神経活動抑制と心拍数調節. 清水 秀二、川田 徹、秋山 剛、杉町 勝. 第 8 回交感神経とアンジオテンシン II 研究会.
66. 自然発症高血圧ラットにおける動脈圧受容器反射の平衡線図解析. 佐田 悠輔、川田 徹、杉町 勝. 第 11 回Neurocardiology Workshop.
67. 起立動作時の血圧維持における圧受容器と前庭系の関与. 安部 力、川田 徹、田中 邦彦、杉町 勝、森田 啓之. 第 11 回Neurocardiology Workshop.
68. Centrally administered ghrelin enhances acetylcholine release from cardiac vagal nerve endings. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sonobe T, Kamiya A, Shishido T, Tokudome T, Hosoda H, Shirai M, Kangawa K, Sugimachi M. AHA (American Heart Association) Scientific Sessions 2010.
69. グレリン側脳室投与が心臓迷走神経活動に及ぼす影響. 清水 秀二、秋山 剛、曾野部 崇、川

田 徹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、寒川 賢治、白井 幹康、杉町 勝. 第 40 回日本心脈管作動物質学会.

H. 知的所有権の取得状況

なし

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23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に関する研究：
神経医療のためのシステム同定に関する研究

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（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。まず平成21-22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、さらに治療効果を定量化するためのシステム計測部（心拍血圧モニターおよび自律神経モニターによる）と組み合わせ、動物頚動脈洞刺激に対する自律神経応答および血圧心拍数応答をシステム同定して解明した。さらに、そのモデル化とシミュレーションによって頚動脈洞刺激治療を自動調節する制御部を開発し、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によるシステム医療を試作した。平成23年度は、患者個々の圧反射特性を同定する方法について、従来法と制御工学による方法とを比較し、実用へ向けてのシステム同定を検討した。

研究代表者

神谷 厚範
国立循環器病センター研究所
循環動態制御部研究員

研究分担者

杉町 勝
国立循環器病センター研究所
循環動態制御部部長

川田 徹
国立循環器病センター研究所
循環動態制御部室長

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、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。

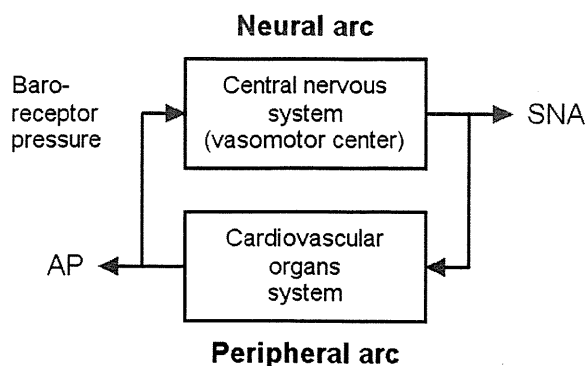
- ①刺激部の試作：身体低侵襲で耐用性の高い神経刺激治療マイクロマシン
- ②計測部の試作：治療効果を定量化するための心拍血圧モニター、自律神経モニター
- ③制御部の試作：計測生体信号を受けて神経刺激治療（電流・周波数）を自動調節する回路
- ④刺激部－計測部－制御部よりシステム神経医療を構築・試作・改良し、動物体内（頸動脈洞等・自律神経等）に植込み、システム作動を検討する。
- ⑤試作装置により急性心不全モデル動物の治療実験を行い、治療効果と安全性を検討する。
- ⑥試作装置を用いて、慢性心不全モデル動物の治療実験を行い、装置改良（長期耐用性含む）、治療効果と安全性を検討する。

平成23年度計画

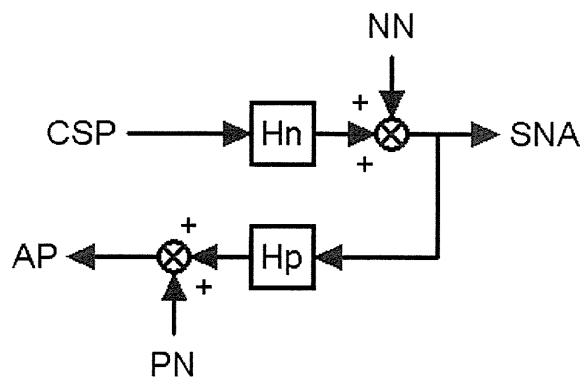
システム頸動脈神経医療の実用化を目指して、患者個々の圧反射特性を調べるシステム同定について、従来の閉ループ法と制御工学による開ループ法を比較検討すると共に、システム同定の精度を定量的に検討する。

C. 研究結果

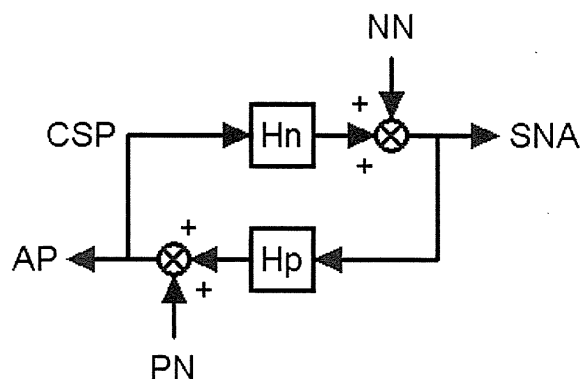
圧反射は、圧入力から体血圧までの閉ループフィードバック制御系である。これは、圧入力圧が求心性神経を介して脳に情報が送られ脳から交感神経が出力されるまでの、つまり、圧入力圧－脳－自律神経の中核サブシステムと、交感神経に末梢循環系器官（心臓・腎臓・血管）が応答して血圧を決定する、つまり、交感神経－循環系器官－血圧の末梢サブシステムに分けることが出来る。



Open-loop condition



Closed-loop condition



<開ループ条件（open-loop）の圧反射システム同定>

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、生体制御系である圧反射をシステムと

して解明する必要がある。圧反射は圧受容器圧から体血圧までの閉ループ制御系であるが、閉ループのままではシステム要素間の関係を精確にシステム解析するのは困難である。そこで従来生理学に制御工学を融合した新しい方法によって、圧受容器から体血圧に体血圧と独立な人工圧を負荷するような開ループ化を行い、その上で、圧受容器圧—脳—交感神経までの中枢特性、および、交感神経—末梢器官—体血圧までの末梢特性のそれぞれの伝達関数を実験によって求め、システム同定した。

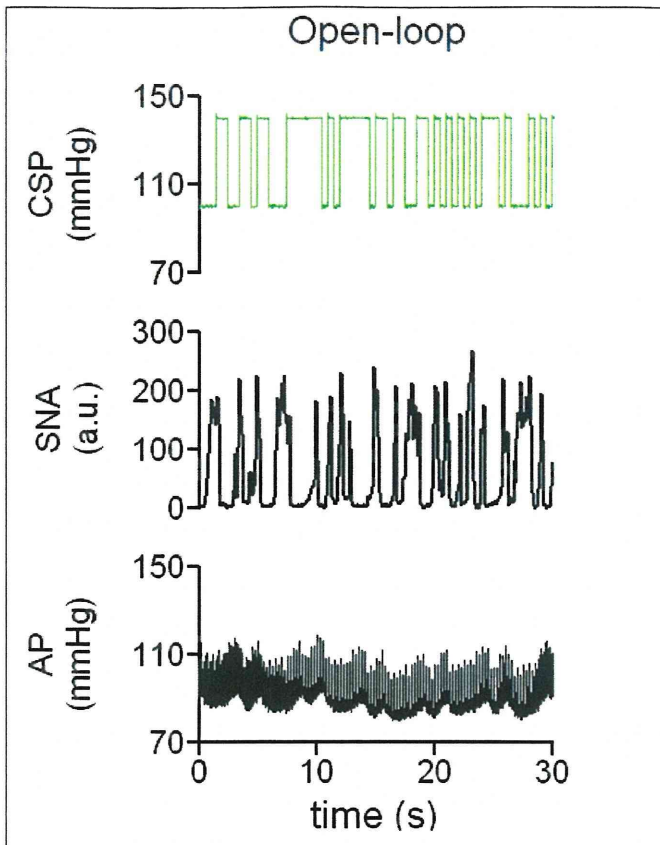
動物（ラット・ウサギ）は α -クロラロースで麻酔し、人工呼吸を行った。動物体位は水平仰臥位とした。体血圧（大腿動脈等に圧トランスデューサを挿入）を計測し、この血圧波形から心拍数を計算した。またさらに、開胸下に心臓交感神経活動を記録した（ステンレススチールワイヤの双極神経電極）。また、側腹部切開から腎層交感神経活動を記録した。神経活動は150~1000 Hzの帯域フィルターをかけて前置増幅した後、全波整流し、遮断周波数30 Hzの低域通過フィルターを通して定量化した。実験終了後に神経節遮断薬ヘキサメソニウム60 mg/kgを静脈内投与し、神経活動の信号が消失するのを確認して、その後にノイズレベルを記録した。

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ー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自由に人工圧を負荷できるように準備した。

まず頸動脈圧を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）をつくり10分以上安静に保ち、閉ループ条件での血圧値の安定値を求めた。次にその血圧安定値よりも20mmHg高い圧と、血圧安定値よりも20mmHg低い圧の2値を用いた2値の白色雑音を作成し、頸動脈圧にその白色雑音（binary white noise, 切替時間500 msec）の圧を負荷した。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。頸動脈洞に白色雑音負荷と同時に、交感神経と体血圧を測定したデータを下に示す。頸動脈洞圧（CSP）が出鱈目に2値のどちらかとなっていることが分かる。また頸動脈洞圧が低圧から高圧に変わると、交感神経は一旦低下するが、その後で何割か元に戻ってくる（増加してくる）ことが観察された。一方、体血圧には交感神経と比して細かな変動が少なく、交感神経が総体として増加すると体血圧も増加し、交感神経が総体として低下すると体血圧も低下するような、なまった応答であるように観察された。



CSP, 頸動脈洞内圧; AP, 体血圧;

SNA, 交感神経活動

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。

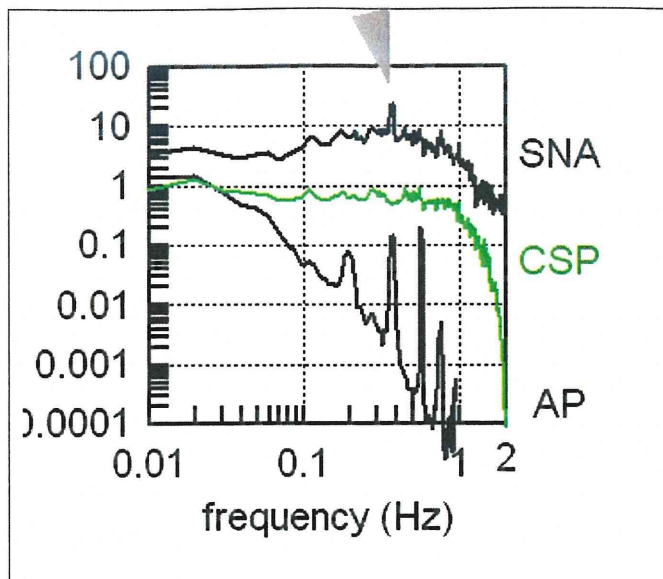
$$Coh(f) = \frac{|S_{YX}(f)|^2}{S_{XX}(f)S_{YY}(f)}$$

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。

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

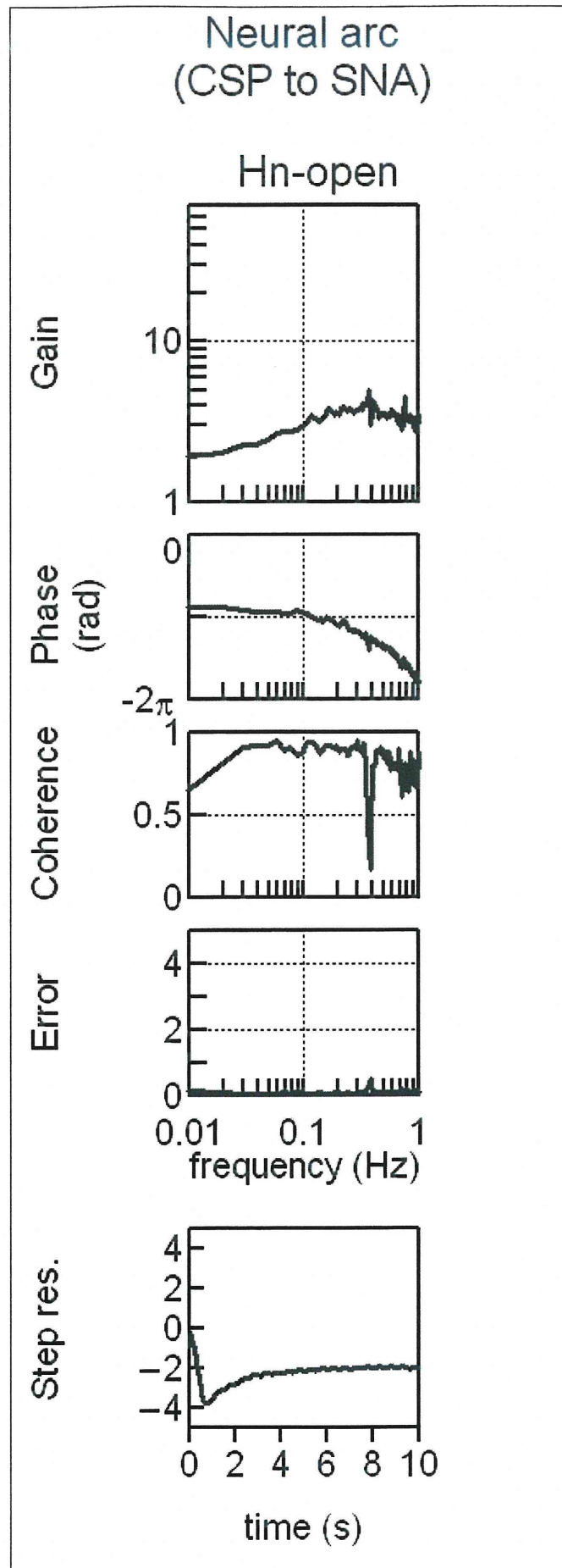
開ループ条件における、先の時系列データと同じ動物から得た各パラメタの自己スペクトルの結果を下に示す。



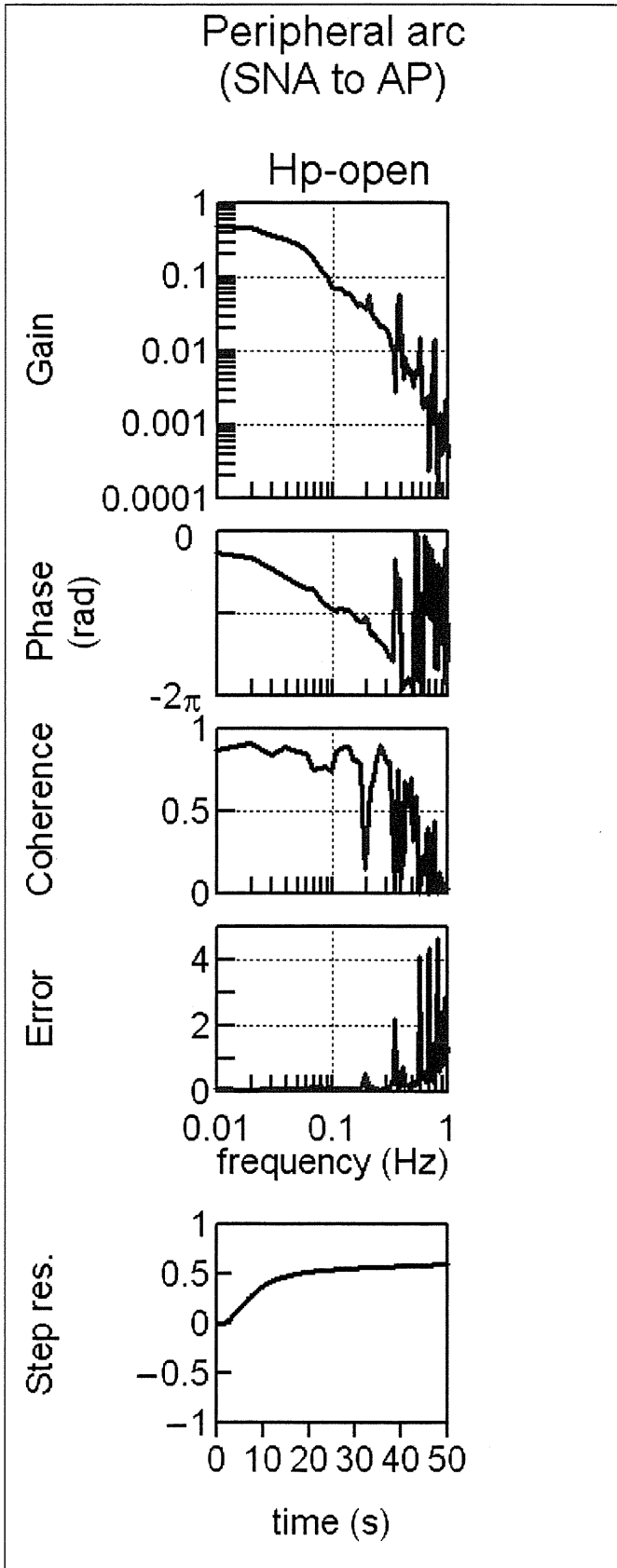
圧受容器圧CSP (=頸動脈洞圧) の自己スペクトル (緑線) は、0.01Hzから1 Hzまでおよそ一定であり、意図したような白色様雑音を実際に負荷したことが分かった。また交感神経活動SNAの自己スペクトルには、0.01Hzから0.5Hzくらいまでは平坦ないし若干の増加を示し、0.5Hzより高周波数帯域では徐々に低下した。また、この交感神経活動自己スペクトルには、0.35Hzくらいにピークが観察された (図中矢印)。一方、体血圧APの自己スペクトルには、周波数増加に対して低下する特性が観察され、さらに、複数のピークがおよそ0.1、0.35、0.55Hzくらいに観察された。

次に、頸動脈洞圧を入力、交感神経活動を出力として求めた、圧反射の中核サブシステムの伝達関数を示す。さらに加えて、そこから求めたステップ応答をも示す。

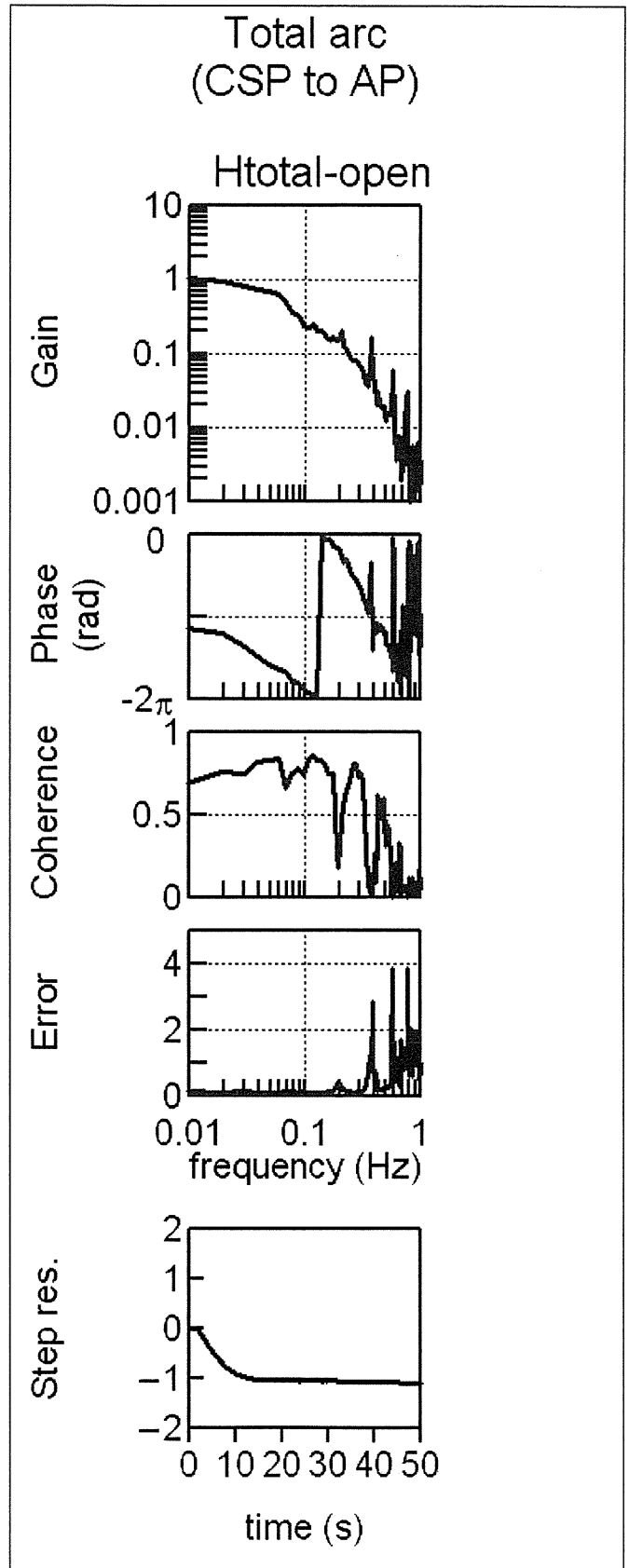
(Gain, ゲイン; Phase, 位相; coherence, コヒーレンス; Step res, ステップ応答)



次に、交感神経活動を入力、体血圧を出力として求めた、圧反射の末梢サブシステムの伝達関数を示す。それから求めたステップ応答も示す。



さらに、頸動脈洞圧を入力、体血圧を出力として求めた、圧反射の全体のシステム伝達関数を示す。それから求めたステップ応答も示す。



この伝達関数によるシステム同定の結果より、圧反射の中核サブシステム特性 (neural arc) は、およそ0.5Hzまでは微分特性 (周波数依存性にゲインが増加する特性)、0.5Hz以上ではhigh-cut特性であることが分かった。位相が最低周波数で $-\pi$ に近づくことより、圧受容器圧増加によって交感神経活動が低下するような特性であった。コヒーレンスは0.9程度とかなり高く、入力によって出力がほとんど線形に決定される仕組みであった。また、ステップ応答より、圧受容器圧のステップ増加に対して、交感神経活動は一過性に抑制され、その後で増加に転じ、元値にある程度に戻るような応答であることが分かった。

一方、圧反射の末梢サブシステム特性 (peripheral arc) は、周波数依存性にゲインが低下する、low-pass filter特性であった。位相が最低周波数で π に近づくことより、交感神経活動増加によって体血圧が増加するような特性であった。コヒーレンスは0.9程度とかなり高く、入力によって出力がほとんど線形に決定される仕組みであった。また、ステップ応答より、交感神経活動のステップ増加に対して、体血圧は時定数約10秒で増加するような応答であることが分かった。

これら中核および末梢サブシステム特性の直列から、圧受容器圧を入力とし、体血圧を出力とするような圧反射全体のシステム伝達特性を同定した (total arc)。この特性は、末梢サブシステムよりは弱いlow-pass filter特性であった。位相が最低周波数で $-\pi$ に近づくことより、圧受容器圧増加によって体血圧が低下するような特性であり、ネガティブフィードバック構造であることを明示した。ステップ応答より、圧受容器圧のステップ増

加に対して、体血圧は時定数約6秒で低下するような応答であることが分かった。

<閉ループ条件 (closed-loop) の圧反射システム同定>

安静仰臥位の動物における、血圧および交感神経活動の自発的な時間変動から、システム伝達関数のようなものを算出することを試みた。この閉ループ下データから、理論的には正しく伝達関数を求めることは出来ない。しかし、従来の生命科学研究ではこの点を正しく扱ってきおらず、閉ループ下で算出した伝達関数を、開ループ下伝達関数として、つまり、生体の真のシステム伝達関数と同義だとしてきた。以下に、その理論的な誤りを示す。

開ループ条件では、頸動脈洞領域を体循環から血行動態的に分離しているため、圧受容器圧CSPは、体血圧と独立である。この時、圧反射の入出力関係は、周波数領域で、次のように示すことができる。

$$SNA(f) = H_n(f) \cdot CSP(f) + NN(f) \quad \text{--- A1}$$

$$AP(f) = H_p(f) \cdot SNA(f) + PN(f) \quad \text{--- A2}$$

ここで、 $CSP(f)$ 、交感神経活動 $SNA(f)$ および体血圧 $AP(f)$ は、CSP, SNA and systemic AP の高速フーリエ変換 (fast Fourier transforms) である。中核および末梢サブシステムの伝達関数は、 $H_n(f)$ と $H_p(f)$ である。中核弓および末梢弓に混入するノイズを、 $NN(f)$ と $PN(f)$ と示す。

中核サブシステムでは、式 A1 と $CSP(f)^*$ のクロスパワーのアンサンブル平均は、式 A3 となる。

$$\begin{aligned}
& E[SNA(f) \cdot CSP(f)^*] \\
& = H_n(f) \cdot E[CSP(f) \cdot CSP(f)^*] \\
& + E[NN(f) \cdot CSP(f)^*]
\end{aligned}$$

--- A3

ここで、 $E[\]$ はアンサンブル平均を、 $CSP(f)^*$ は $CSP(f)$ の共役複素数 (complex conjugate) である。 $H_n(f)$ は、観察時間の範囲内では時不変である。

圧受容器圧 CSP が白色雑音である場合、この白色雑音は統計的に他のいかなるノイズとも独立であるため、 $E[NN(f) \cdot CSP(f)^*]$ はゼロに漸近する。従って、 $H_n(f)$ を式 A4 のように表し、それを $H_{n-open}(f)$ とする (中枢サブシステム伝達関数)。

$$H_n(f) = \frac{E[SNA(f) \cdot CSP(f)^*]}{E[CSP(f) \cdot CSP(f)^*]} = H_{n-open}(f)$$

--- A4

中枢サブシステムと同じように、末梢サブシステムにおいて、式 A5 が成立する。

$$\begin{aligned}
& E[AP(f) \cdot SNA(f)^*] \\
& = H_p(f) \cdot E[SNA(f) \cdot SNA(f)^*] \\
& + E[PN(f) \cdot SNA(f)^*]
\end{aligned}$$

----A5

ここで、交感神経活動 $SNA(f)^*$ は $SNA(f)$ の共役複素数 (complex conjugate) である。 $H_p(f)$ も、観察時間の範囲内では時不変である。閉ループ条件では、 $PN(f)$ は $SNA(f)$ に無影響であり、 $SNA(f)$ とは統計的に独立であるため、 $E[PN(f) \cdot SNA(f)^*]$ はゼロに漸近する。従って、 $H_p(f)$ を式 A6 のように表し、それを $H_{p-open}(f)$ とする (末梢サブシステム伝達関数)。

$$H_p(f) = \frac{E[AP(f) \cdot SNA(f)^*]}{E[SNA(f) \cdot SNA(f)^*]} = H_{p-open}(f)$$

--- A6

ところが、閉ループ条件では、状況が異なる。この閉ループ条件では、圧受容器圧 CSP は、体血圧 AP と時事刻々に等しい。従って、この時、圧反射の入出力関係は、周波数領域で、次のように示すことが出来る。

中枢サブシステムでは、

$$SNA(f) = H_n(f) \cdot AP(f) + NN(f) \quad \text{--- A7}$$

末梢サブシステムでは

$$AP(f) = H_p(f) \cdot SNA(f) + PN(f) \quad \text{--- A8}$$

中枢サブシステムでは、式 A7 と $AP(f)^*$ のクロスパワーのアンサンブル平均は、式 A9 となる。

$$\begin{aligned}
& E[SNA(f) \cdot AP(f)^*] \\
& = H_n(f) \cdot E[AP(f) \cdot AP(f)^*] \\
& + E[NN(f) \cdot AP(f)^*]
\end{aligned}$$

-----A9

これを式変形すると、式 A10 を得る。

$$\begin{aligned}
& H_n(f) \\
& = \frac{E[SNA(f) \cdot AP(f)^*]}{E[AP(f) \cdot AP(f)^*]} \\
& - \frac{E[NN(f) \cdot AP(f)^*]}{E[AP(f) \cdot AP(f)^*]}
\end{aligned}$$

-----A10

ここで、閉ループ条件では、中枢サブシステムの

未知ノイズ $NN(f)$ は、末梢サブシステムを介して体血圧 AP に影響を及ぼし得る。つまり体血圧 $AP(f)$ はノイズ $NN(f)$ と関連し独立とはならない。このため、 $E[NN(f) \cdot AP(f)^*]$ は、ゼロに漸近しない。未知ノイズ $NN(f)$ は定量不可なため、 $H_n(f)$ を求めることは出来ない。

式A10の第2項が十分に小さいという保証はないため、理論的には $H_n(f)$ を求めることは出来ないが、もし、式A10の第2項を無視すれば、 $H_n(f)$ を便宜的に計算することはできる(式A11)。しかし、これは開ループ条件下の伝達関数 $H_{n-open}(f)$ とは異なる。

$$H_n(f) = \frac{E[SNA(f) \cdot AP(f)^*]}{E[AP(f) \cdot AP(f)^*]} = H_{n-closed-spon}(f)$$

--- A11

一方末梢サブシステムでは式A8と $SNA(f)^*$ のクロスパワーのアンサンブル平均は式A12となる。

$$\begin{aligned} & E[AP(f) \cdot SNA(f)^*] \\ &= H_p(f) \cdot E[SNA(f) \cdot SNA(f)^*] \\ &+ E[PN(f) \cdot SNA(f)^*] \end{aligned}$$

-----A12

これを式変形すると、式A13を得る。

$$\begin{aligned} & H_p(f) \\ &= \frac{E[AP(f) \cdot SNA(f)^*]}{E[SNA(f) \cdot SNA(f)^*]} \\ &- \frac{E[PN(f) \cdot SNA(f)^*]}{E[SNA(f) \cdot SNA(f)^*]} \end{aligned}$$

-----A13

ここで、閉ループ条件では、末梢サブシステムの未知ノイズ $PN(f)$ は、中枢サブシステムを介して交感神経活動 SNA に影響を及ぼし得る。つまり

交感神経活動 $SNA(f)$ はノイズ $PN(f)$ と関連し独立とはならない。このため、 $E[PN(f) \cdot SNA(f)^*]$ は、ゼロに漸近しない。未知ノイズ $PN(f)$ は定量不可なため、 $H_p(f)$ を求めることは出来ない。

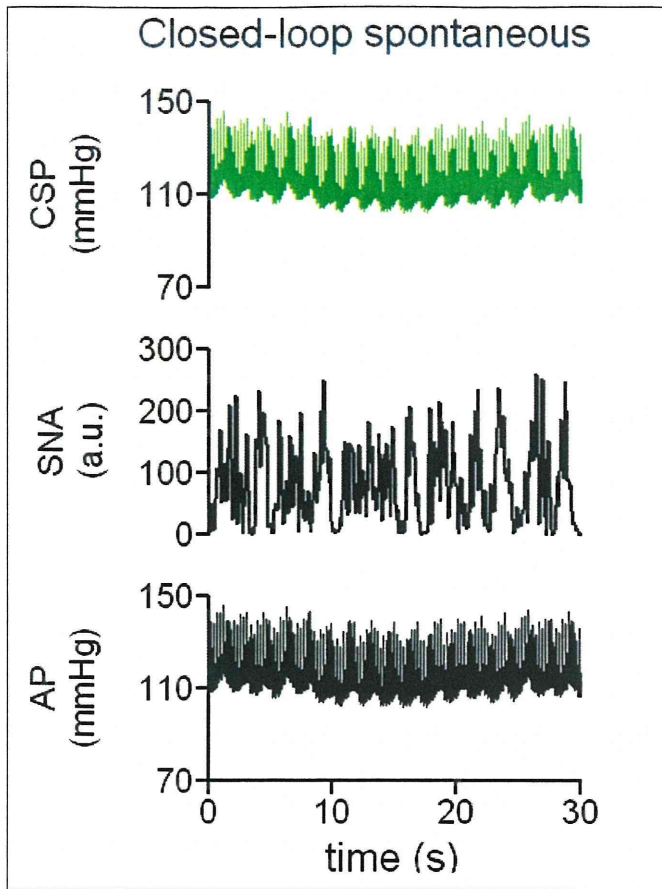
式A13の第2項が十分に小さいという保証はないため、理論的には $H_p(f)$ を求めることは出来ないが、もし、式A13の第2項を無視すれば、 $H_p(f)$ を便宜的に計算することはできる(式A14)。しかし、これは開ループ条件下の伝達関数 $H_{p-open}(f)$ とは異なる。

$$H_p(f) = \frac{E[AP(f) \cdot SNA(f)^*]}{E[SNA(f) \cdot SNA(f)^*]} = H_{p-closed-spon}(f)$$

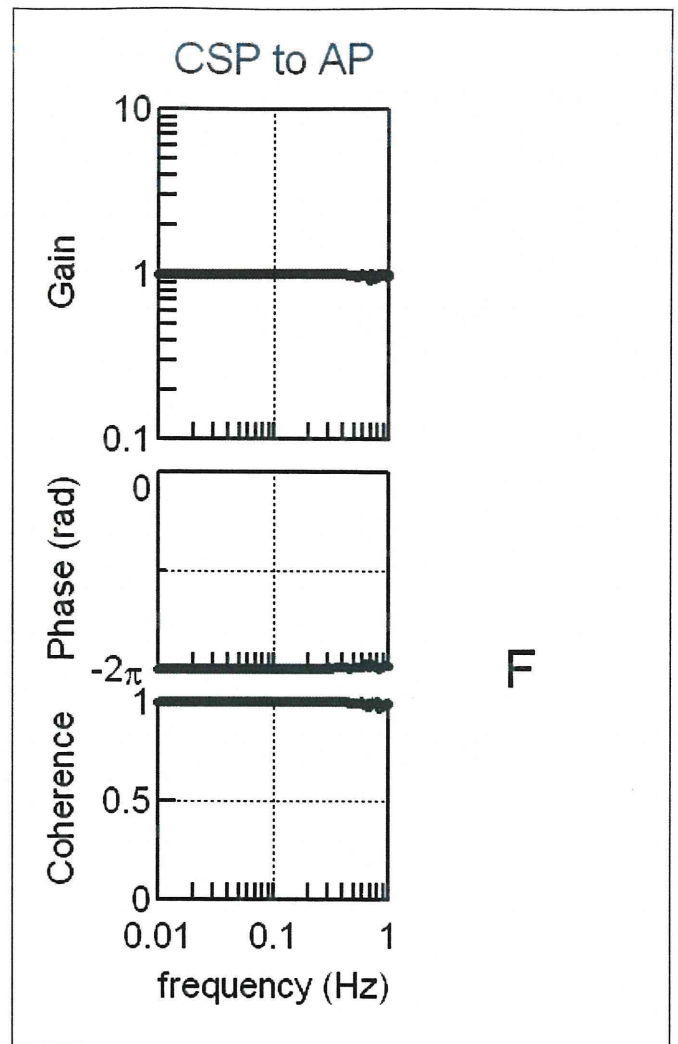
--- A14

上述のように、閉ループ条件では、システム伝達関数の同定に限界があることが分った。

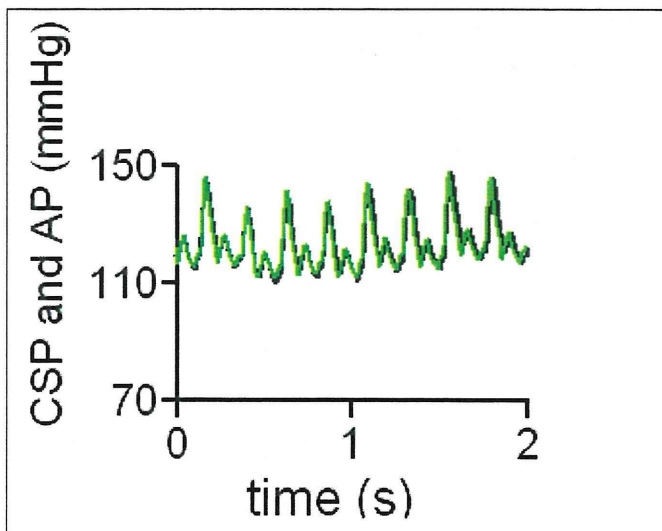
次に実際に、閉ループ条件でシステム同定を試みた実験の結果を示す。閉ループ条件では、圧受容器圧CSPと、体血圧APが等しい条件であるが、実際には、体血圧センサでの計測圧をパソコンで受け、それを外部制御でサーボポンプから圧受容器に圧負荷した。結果より、意図した通りに、閉ループ条件を作成できたことを確認した。



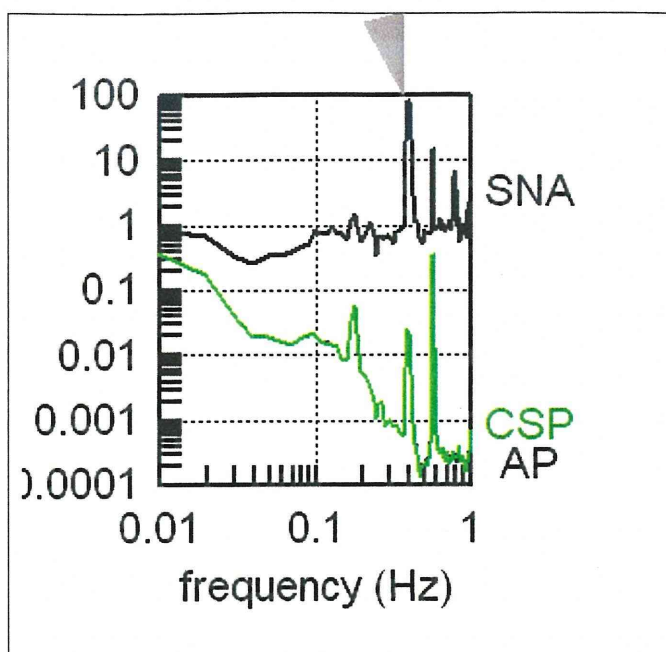
圧受容器圧CSPと、体血圧APの波形を見ても、よく一致していた。



開ループ条件における、先の時系列データと同じ動物から得た各パラメタの自己スペクトルの結果を下に示す。

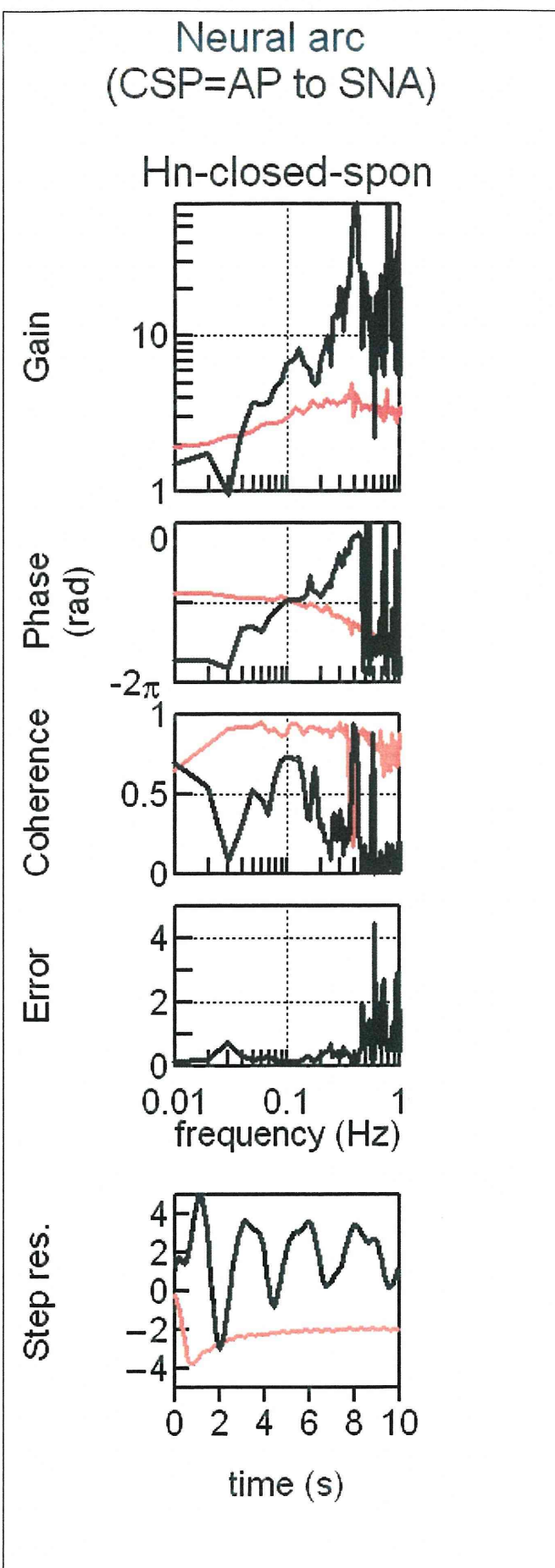


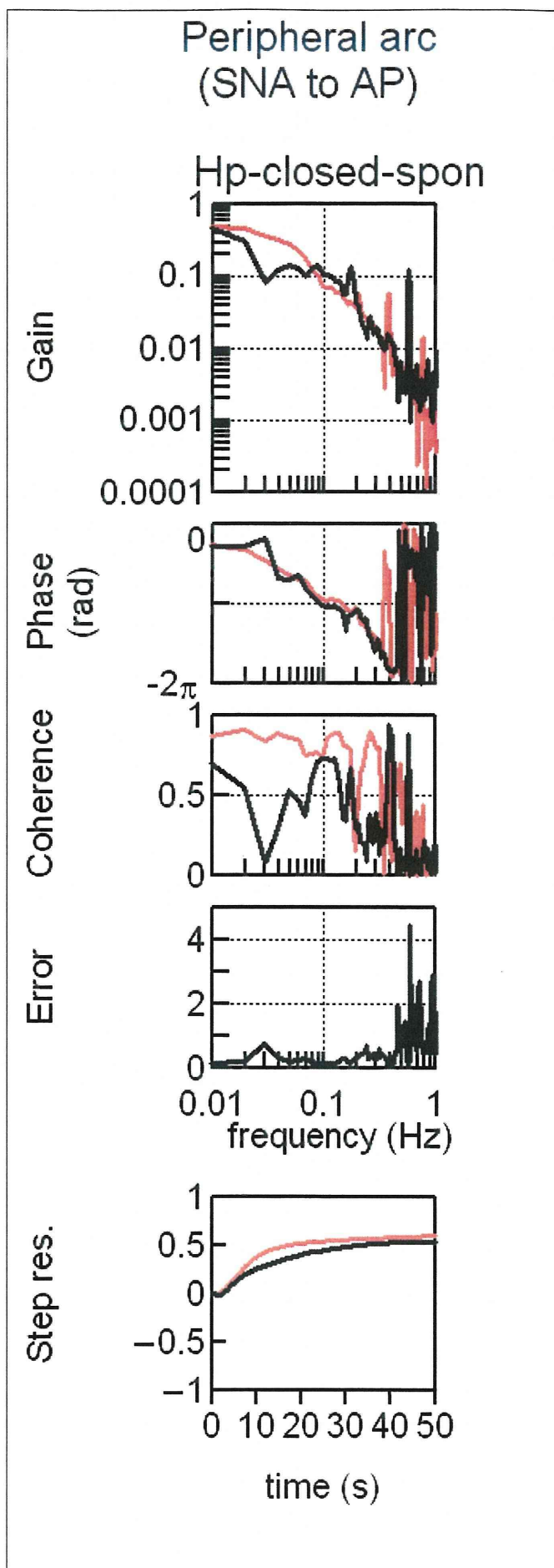
さらに、圧受容器圧CSPから体血圧APの伝達関数を求めたところ、全域通過特性を示し、両パラメタの一致が確認された。



圧受容器圧CSP (=頸動脈洞圧)の自己スペクトル(緑線)は体血圧APの自己スペクトルと一致した(図中では重なっている)。共に、周波数増加に対して低下する特性が観察され、さらに、複数のピークがおよそ0.1、0.35、0.55Hzくらいに観察された。また交感神経活動SNAの自己スペクトルには、開ループ条件よりも大きなピークが、同じく0.35Hzくらいに観察された(図中矢印)。

次に、頸動脈洞圧を入力、交感神経活動を出力として求めた圧反射の中核サブシステムの伝達関数、および、それから求めたステップ応答を示す。さらに、交感神経活動を入力、体血圧を出力として求めた圧反射の末梢サブシステムの伝達関数、および、それから求めたステップ応答を示す。





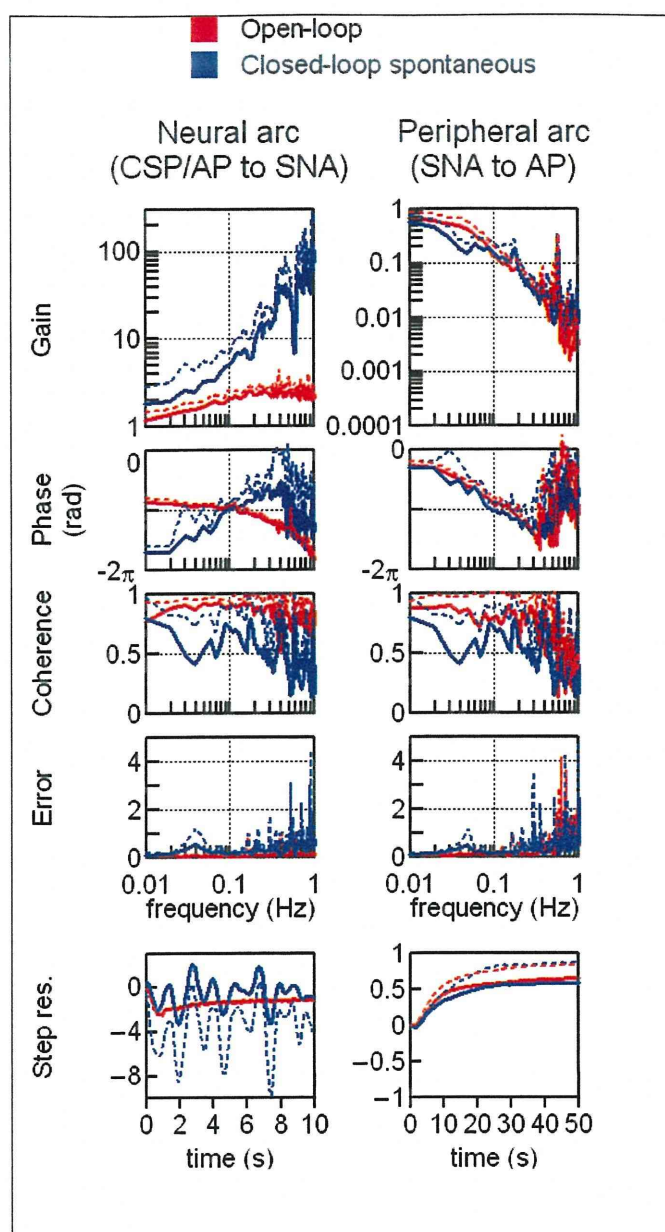
この結果より、中枢サブシステムにおいては、閉ループ条件下で求めた伝達関数（黒線）は、開ループ条件下で求めたシステム伝達関数（赤線）と著しく異なっていた。つまり理論的に予測されたように、閉ループ条件下では真の生体システムを同定できない。

一方、末梢サブシステムについては、意外な結果を得た。すなわち、閉ループ条件下で求めた伝達関数（黒線）は、開ループ条件下で求めたシステム伝達関数（赤線）と、近似可能な程度に一致していた。

動物全例の結果を示す。赤線が開ループ条件、青線が閉ループ条件の結果である。

やはり中枢サブシステムでは、閉ループ条件の伝達関数は、開ループ条件のものと著しく異なっていた。一方、末梢サブシステムでは、閉ループ条件の伝達関数は、開ループ条件のものとある程度に近似した。

これより、十分に安静な仰臥位条件であれば、末梢サブシステムのノイズが極めて少なく、中枢サブシステムにのみノイズがあるような状況をつくる事が出来、その場合には、閉ループ下においても末梢サブシステムであればシステム同定がある程度に可能であることを示すと考えられた。



<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い。

E. 研究発表

E-1. 論文

1. Medetomidine, an α_2 -adrenergic agonist, activates cardiac vagal nerve through modulation of baroreflex control. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sata Y, Mizuno M, Kamiya A, Shishido T, Inagaki M, Shirai M, Sano S, Sugimachi M. *Circ J* 76: 152-159, 2011.
2. Contrasting effects of moderate vagal stimulation on heart rate and carotid sinus baroreflex-mediated sympathetic arterial pressure regulation in rats. Kawada T, Shimizu S, Li M, Kamiya A, Uemura K, Sata Y, Yamamoto H, Sugimachi M. *Life Sci* 89: 498-503, 2011.
3. Norwood procedure with non-valved right ventricle to pulmonary artery shunt improves ventricular energetics despite the presence of diastolic regurgitation: a theoretical analysis. Shimizu S, Une D, Shishido T, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. *J Physiol Sci* 61: 457-465, 2011.
4. Centrally administered ghrelin activates cardiac vagal nerve in anesthetized rabbits. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sonobe T, Kamiya A, Shishido T, Tokudome T, Hosoda H, Shirai M, Kangawa K, Sugimachi M. *Auton Neurosci* 162: 60-65, 2011.
5. Adaptation of the respiratory controller contributes to the attenuation of exercise hyperpnea in endurance-trained athletes. Miyamoto T, Inagaki T, Takaki H, Kawada T, Shishido T, Kamiya A, Sugimachi M. *Eur J Appl Physiol* 112: 237-251, 2011.
6. Closed-loop spontaneous baroreflex transfer function is inappropriate for system

7. Exercise training augments the dynamic heart rate response to vagal but not sympathetic stimulation in rats. Mizuno M, Kawada T, Kamiya A, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Smith SA, Sugimachi M. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **300**: R969-R977, 2011.
8. Involvement of the mechanoreceptors in the sensory mechanisms of neural and electrical acupuncture. Yamamoto T, Kawada T, Kaimya A, Miyazaki S, Sugimachi M. *Auton Neurosci* **160**: 27-31, 2011.
9. Dynamic characteristics of baroreflex neural and peripheral arcs are preserved in spontaneously hypertensive rats. Kawada T, Shimizu S, Kamiya A, Sata Y, Uemura K, Sugimachi M. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **300**: R155-R165, 2011.

E-2. 学会発表

1. Effects of intravenous angiotensin II on dynamic characteristics of the arterial baroreflex in rats. アンジオテンシンIIの静脈内投与がラットの動脈圧受容器反射の動特性に及ぼす影響. Kawada T, Shishido T, Kamiya A, Uemura K, Hidaka I, Takaki H, Sugimachi M. 第50回日本生体医工学会大会.
2. System identification of closed-loop biosystem, predictability and problems in baroreflex. 閉ループ生体システムの同定、予測と問題点: 圧反射を対象に. Kamiya A, Kawada T, Sugimachi M. 第50回日本生体医工学会大会.
3. 迷走神経切除が動脈圧受容器反射の動特性に及

ぼす影響. 川田 徹, 清水秀二, 佐田悠輔, 李梅花, 上村和紀, 神谷厚範, 宍戸稔聡, 杉町 勝. 第32回日本循環制御医学会総会.

4. 上大静脈・肺動脈吻合が、左心補助循環中の血行動態に与える影響. 清水秀二, 宍戸稔聡, 川田 徹, 佐田悠輔, 神谷厚範, 杉町 勝. 第32回日本循環制御医学会総会.
5. Acute effects of efferent vagal nerve stimulation on blood pressure regulation by the arterial baroreflex system. Kawada T, Shimizu S, Kamiya A, Li M, Uemura K, Sata Y, Yamamoto H, Sugimachi M. 第75回日本循環器学会総会・学術集会.
6. Alpha-2 adrenergic agonists enhances baroreflex-induced cardiac vagal acetylcholine release. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sata Y, Kamiya A, Shirai M, Sugimachi M. 第75回日本循環器学会総会・学術集会.
7. Consideration on step duration to assess open-loop static characteristics of the carotid sinus baroreflex in rats. Kawada T, Sata Y, Shimizu S, Kamiya A, Sunagawa K, Sugimachi M. 33rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medical and Biology Society.
8. Cavopulmonary shunt after LVAD implantation improves haemodynamics in patients having relatively impaired right heart: an in-silico analysis. Shimizu S, Shishido T, Kawada T, Sata Y, Kamiya A, Sugimachi M. ESC (European Society of Cardiology) Congress 2011.
9. Alpha2-adrenergic stimulation-induced vagal activation is impaired in spontaneously hypertensive rats. Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Li M, Sata Y, Kamiya

E-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。

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23年度 研究終了報告書（総括）

頸動脈洞神経マイクロマシンの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：
神経医療開発のための生体システム予測に関する研究

研究分担者 杉町 勝 （国立循環器病研究センター循環動態制御部）

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21-22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、さらに治療効果を定量化するためのシステム計測部（心拍血圧モニターおよび自律神経モニターによる）と組み合わせ、動物頸動脈洞刺激に対する自律神経応答および血圧心拍数応答をシステム同定して解明した。さらに、そのモデル化とシミュレーションによって頸動脈洞刺激治療を自動調節する制御部を開発し、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によるシステム医療を試作した。平成23年度は、患者個々の圧反射特性を同定する方法について、従来の閉ループ法と制御工学による開ループ法とを比較して、システム伝達関数による生体機能予測解析を行い、実用へ向けてのシステム同定を検討した。