

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。

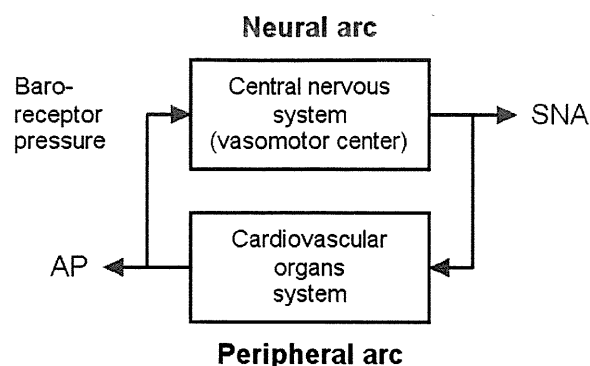
- ①刺激部の試作：身体低侵襲で耐用性の高い神経刺激治療マイクロマシン
- ②計測部の試作：治療効果を定量化するための心拍血圧モニター、自律神経モニター
- ③制御部の試作：計測生体信号を受けて神経刺激治療（電流・周波数）を自動調節する回路
- ④刺激部－計測部－制御部よりシステム神経医療を構築・試作・改良し、動物体内（頸動脈洞等・自律神経等）に植込み、システム作動を検討する。
- ⑤試作装置により急性心不全モデル動物の治療実験を行い、治療効果と安全性を検討する。
- ⑥試作装置を用いて、慢性心不全モデル動物の治療実験を行い、装置改良（長期耐用性含む）、治療効果と安全性を検討する。

#### 平成23年度計画

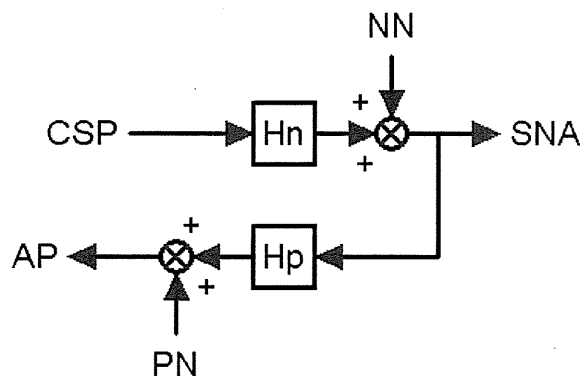
システム頸動脈神経医療の実用化を目指して、患者個々の圧反射特性を調べるシステム同定について、従来の閉ループ法と制御工学による開ループ法を比較検討すると共に、システム同定の精度を定量的に検討する。

#### C. 研究結果

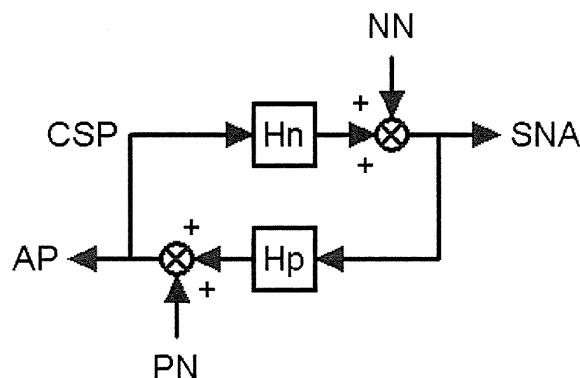
圧反射は、圧入力から体血圧までの閉ループフィードバック制御系である。これは、圧入力圧が求心性神経を介して脳に情報が送られ脳から交感神経が出力されるまでの、つまり、圧入力圧－脳－自律神経の中核サブシステムと、交感神経に末梢循環系器官（心臓・腎臓・血管）が応答して血圧を決定する、つまり、交感神経－循環系器官－血圧の末梢サブシステムに分けることが出来る。



#### Open-loop condition



#### Closed-loop condition



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

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 $\alpha$ -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（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。

次に、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 $HR(f)$ と虚数部 $HI(f)$ 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。

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

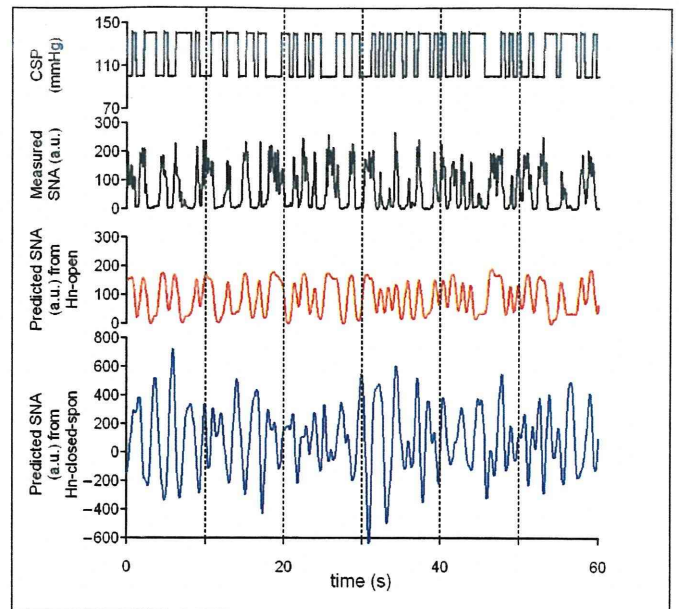
コヒーレンスは0から1の値をとる。コヒーレンスが1のとき、入力と出力は完全に線形相関しており、出力変動はすべて入力変動で説明できる。コヒーレンスが0のとき入力と出力は無相関である。

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。

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

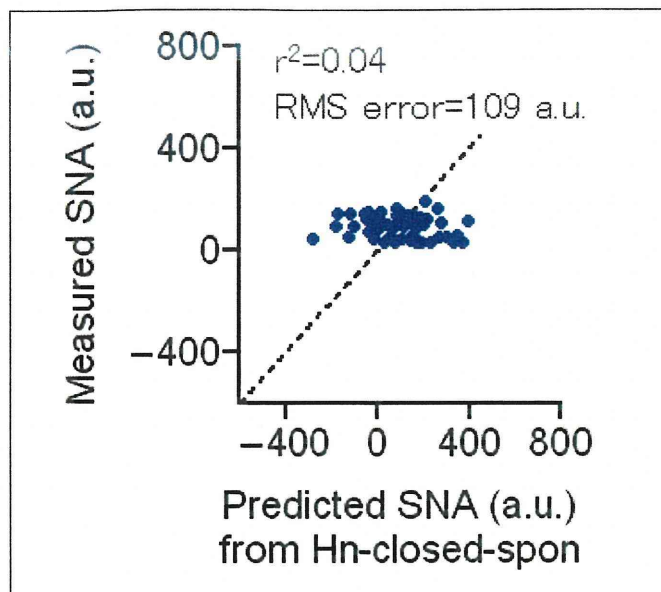
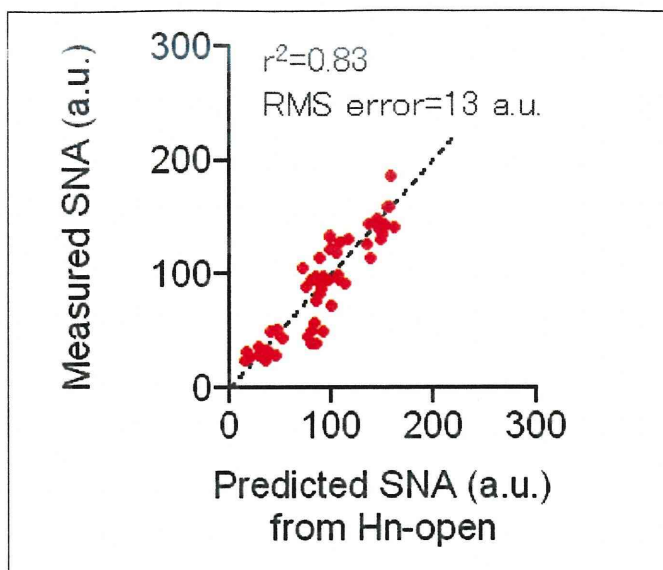
さらに、任意入力の時系列信号に、このインパルス応答を乗じて畳み込み積分することによって、任意入力に対する出力を計算した。

<開ループ条件下データに対する、中枢サブシステム伝達関数の予測精度の解析>



開ループ下の圧受容器人工圧負荷入力（最上段、黒線、2値白色雑音様）、および、脳情報処理を介した出力された生体の交感神経活動の実測値（第2段、黒線）を示す。

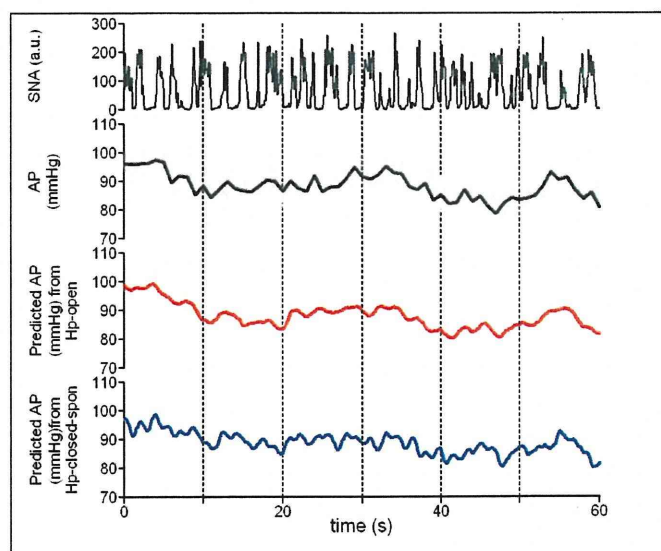
開ループ下データから、中枢サブシステム伝達関数を求め、それをを用いて、圧受容器圧入力から交感神経活動を予測した（第3段、赤線）。伝達関数はこの予測精度解析とは別時刻のデータから計算したものである。交感神経活動の予測値（第3段、赤線）は、実測値（第2段、黒線）とおおよそよく似た時間的変動を示した。交感神経活動予測値と横軸に、実測値を縦軸にプロットした所、83%の相関があり、RMS誤差は小さかった。従って、開ループ下で求めた中枢サブシステム伝達関数は、高い生体予測能を持つことが分かり、システム同定の正しさを実証した。



一方、閉ループ下データから、中枢サブシステム伝達関数を便宜的に求め、それを用いて、圧受容器圧入力から交感神経活動を予測した（第4段、青線）。伝達関数はこの予測精度解析とは別時刻のデータから計算したものである。交感神経活動の予測値（第4段、青線）は、実測値（第2段、黒線）とは、著しく異なった時間的変動を示した。振幅が大きいだけではなく、増加低下の時相が異なり、また、その程度もまったく違っていた。

交感神経活動予測値を横軸に、実測値を縦軸にプロットした所、まったく正相関がなかった。従って、閉ループ下で求めた中枢サブシステム伝達関数は、当該分野で長く先行研究で用いられてきたものの、生体予測能がなく、システム同定の過誤を実証した。

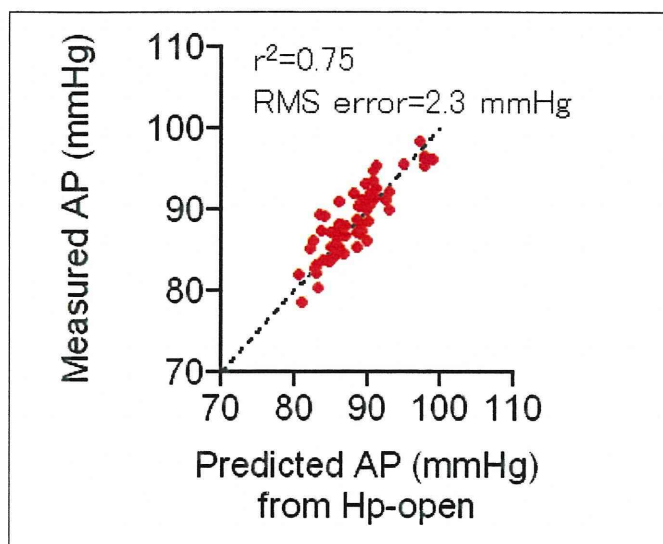
<開ループ条件下データに対する、末梢サブシステム伝達関数の予測精度の解析>



開ループ下の交感神経活動の実測値（最上段、黒線）、および、神経活動に対する末梢循環系器官の反応を介した体血圧変化の実測値（第2段、黒線）を示す。

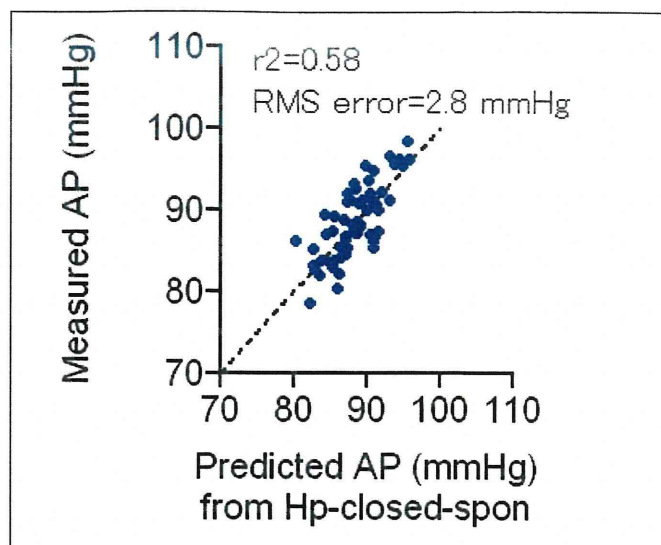
開ループ下データから、末梢サブシステム伝達関数を求め、それを用いて交感神経活動実測値を入力として、体血圧を予測した（第3段、赤線）。伝達関数はこの予測精度解析とは別時刻のデータから計算したものである。体血圧の予測値（第3段、赤線）

は、実測値（第2段、黒線）とおおよそよく似た時間的変動を示した。体血圧の予測値を横軸に、実測値を縦軸にプロットした所、75%の相関があり、RMS誤差は小さかった。従って、閉ループ下で求めた末梢サブシステム伝達関数は、高い生体予測能を持つことが分かり、システム同定の正しさを実証した。

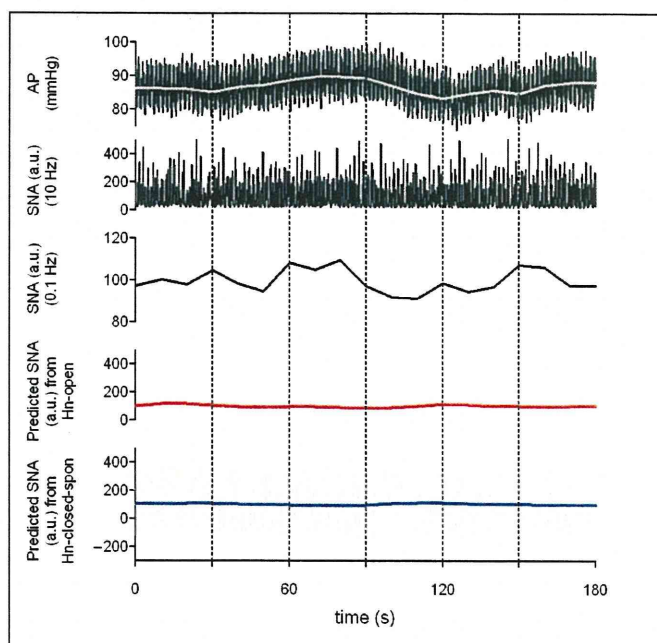


一方、閉ループ下データから、末梢サブシステム伝達関数を便宜的に求め、それを用いて交感神経活動実測値を入力として体血圧を予測した（第4段、青線）。伝達関数はこの予測精度解析とは別時刻のデータから計算したものである。交感神経活動の予測値（第4段、青線）は、予想に反して、実測値（第2段、黒線）とある程度によく似た時間的変動を示した。

交感神経活動予測値と横軸に、実測値を縦軸にプロットした所、60%の相関があった。従って、閉ループ下で求めた中枢サブシステム伝達関数は、予想に反して、ある程度に生体予測能があり、システム同定できることが分った。



<閉ループ条件下データに対する、中枢サブシステム伝達関数の予測精度の解析>

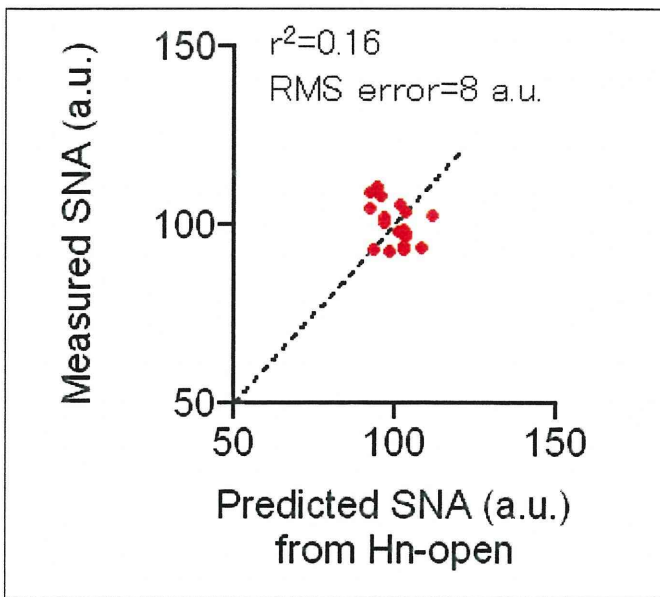


次に、閉ループ下において、血圧および交感神経活動が自発的に変動している条件のデータを対象として、各伝達関数の予測精度を解析した。

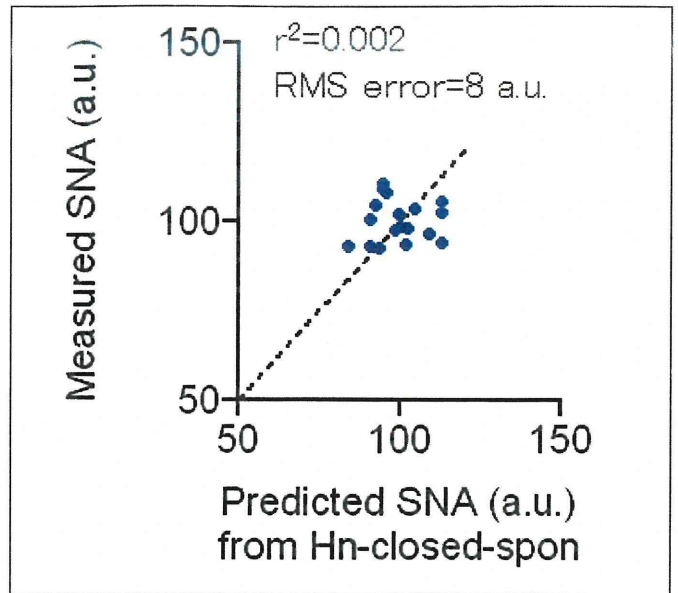
まず、血圧（最上段、黒線）を入力として、中枢サブシステムを介して交感神経活動が出力されているように見なした。脳情報処理を介した出力された生体の交感神経活動の実測値（第2段、黒線）を示

す。その下段に、同じ交感神経活動実測値をローパスフィルタを通して、速い変動成分を除去したものを示す（第3段、黒線）。

開ループ下で求めた、中枢サブシステム伝達関数を用いて、血圧入力から交感神経活動を予測した（第4段、赤線）。伝達関数はこの予測精度解析とは別時刻のデータから計算したものである。交感神経活動の予測値（第4段、赤線）は、実測値（第2段、黒線）とまったく異なっていた。交感神経活動予測値を横軸に、実測値を縦軸にプロットした所、相関がなかった。

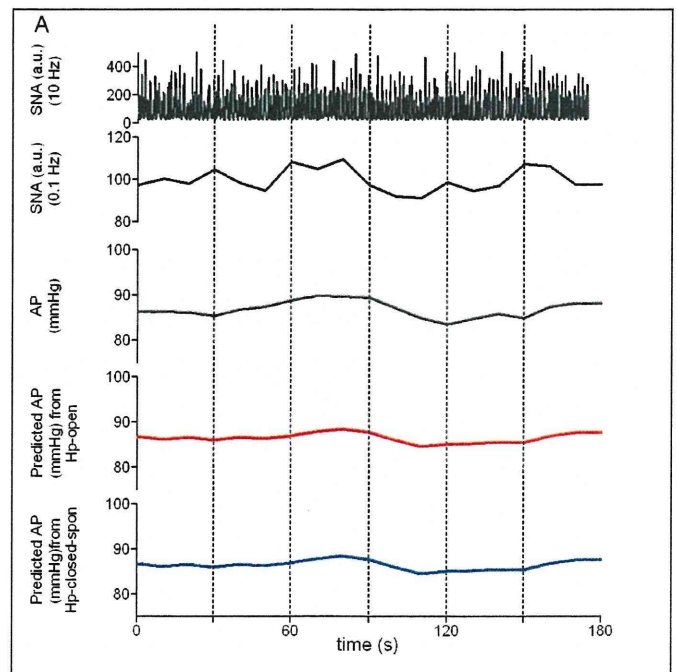


一方、閉ループ下データから便宜的に求めた中枢サブシステム伝達関数を用いて、同様に、血圧入力から交感神経活動を予測した（第5段、青線）。この予測値も、実測値（第2段、黒線）とは、著しく異なっていた。また同様にプロットしてみた所、まったく相関がなかった。



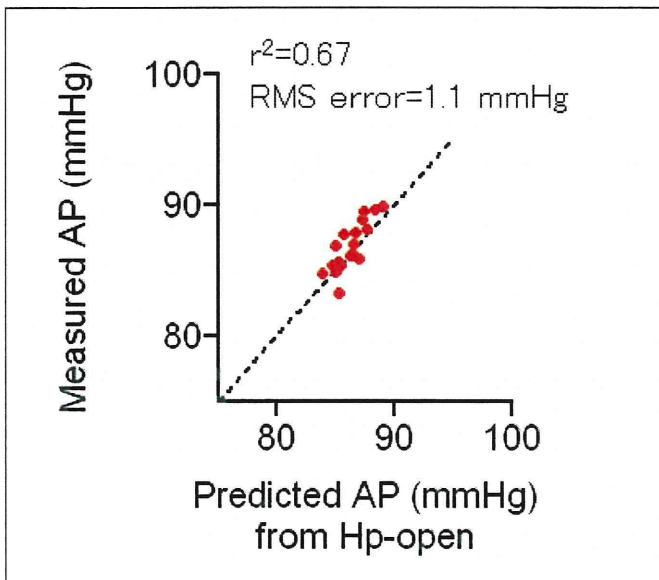
以上より、この閉ループ下条件（安静仰臥位）では、生体の交感神経活動は、血圧依存ではない可能性が示唆された。そうであれば、システム同定の正否に関わらず、血圧入力から生体交感神経を正しく予測することは出来ない。

<閉ループ条件下データに対する、末梢サブシステム伝達関数の予測精度の解析>

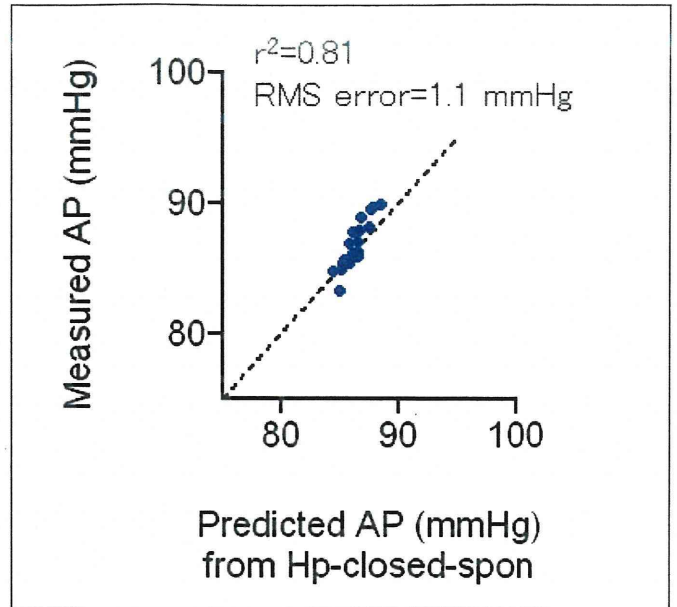


次に、交感神経活動（最上段、黒線）を入力として、末梢サブシステムを介して体血圧が出力されているように見なした。同じ交感神経活動実測値をローパスフィルタを通して、速い変動成分を除去したものを併せて示す（第2段、黒線）。また、末梢循環系器官を介した出力された生体の体血圧の実測値（第3段、黒線）を示す。

閉ループ下で求めた、末梢サブシステム伝達関数を用いて、血圧入力から交感神経活動を予測した（第4段、赤線）。伝達関数はこの予測精度解析とは別時刻のデータから計算したものである。交感神経活動の予測値（第4段、赤線）は、実測値（第2段、黒線）とよく似た時間的変動を示した。体血圧予測値を横軸に、実測値を縦軸にプロットした所、67%の相関があり、RMS誤差も小さかった。



一方、閉ループ下データから便宜的に求めた末梢サブシステム伝達関数を用いて、同様に、交感神経入力から体血圧を予測した（第5段、青線）。この予測値も、実測値（第2段、黒線）と、よく似た時間的変動を示した。また同様にプロットしてみた所、81%の相関があり、RMS誤差も小さかった。



以上より、この閉ループ下条件（安静仰臥位）では、生体の交感神経活動は血圧に先行し、交感神経活動が血圧を決定している可能性が示された。さらに末梢サブシステム伝達関数は、閉ループ条件下だけでなく、閉ループ条件下においてもある程度に同定可能であり、交感神経活動から血圧を予測できる可能性が示された。



## <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

### 1. 論文

10. Medetomidine, an  $\alpha_2$ -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.
11. Interaction between vestibulo-cardiovascular reflex and arterial baroreflex during postural change in rats. Abe C, Kawada T, Sugimachi M, Morita H. *J Appl Physiol* **111**: 1614-1621, 2011.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Closed-loop spontaneous baroreflex transfer function is inappropriate for system identification of neural arc but partly accurate for peripheral arc: predictability analysis. Kamiya A, Kawada T, Shimizu S, Sugimachi M. *J Physiol* **589**: 1769-1790.
17. 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* **24**: 582-591, 2011.
18. 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.
19. Involvement of the mechanoreceptors in the sensory mechanisms of neural and electrical

Kawada T,

Kamiya A, Miyazaki S, Sugimachi M. *Auton Neurosci* 160: 27-31, 2011.

20. 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 N. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 300: R155-R165, 2011.

## E-2. 学会発表

10. 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.
11. Relationship between pulse wave velocity and aortic input impedance parameters. 大血管脈波伝搬速度と動脈入力インピーダンスパラメータの関係. Uemura K, Kawada T, Shishido T, Sugimachi M. 第50回日本生体医工学会大会.
12. 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.
13. 動脈圧反射の開ループ解析と心不全への応用. 川田 徹. 第32回日本循環制御医学会総会. (シンポジウム)
14. 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.
15. 動脈波伝搬速度に加えて大動脈特性インピーダンスを計測することで大動脈の力学特性を詳細に把握できる. 上村和紀, 川田 徹, 宍戸稔聡, 杉町 勝. 第32回日本循環制御医学会総会.
16. 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.
17. アセチルコリンエステラーゼ阻害薬とアンジオテンシンII受容体拮抗薬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・長期生存率の改善作用. 李梅花, 鄭燦, 川田 徹, 稲垣正司, 杉町 勝. 第32回日本循環制御医学会総会.
18. 動脈圧受容器反射を介する交感および迷走神経活動の調節機構. 佐田悠輔, 川田 徹, 日高一郎, 秋山 剛, 杉町 勝. 第12回 Neurocardiology Workshop.
19. 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.
20. 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.
21. Vagal stimulation promotes activation of cardiac stem cells in acute myocardial infarction rats. Li M, Inagaki M, Zheng C, Kawada T, Uemura K, Sugimachi M. 第75回日本循環器学会総会・学術集会.
22. Restoration of vagal tone by donepezil, on top

2011.8.30-9.3

- Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sugimachi M. 第75回日本循環器学会総会・学術集会.
23. Relationship between pulse wave velocity and the aortic input impedance parameters. Uemura K, Kawada T, Sugimachi M. 第75回日本循環器学会総会・学術集会.
24. Electroacupuncture induce similar changes of hypotension and bradycardia to manual acupuncture. Yamamoto H, Kawada T, Miyazaki S, Sugimachi M. 第75回日本循環器学会総会・学術集会.
25. A novel framework to assess neural and peripheral characteristics in hypertension using baroreflex equilibrium diagram. Sata Y, Kawada T, Sugimachi M. 59th Annual Scientific Meeting of the Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANS).
26. 迷走神経切断が正常および心不全ラットの動脈圧受容器反射に及ぼす影響. 川田 徹, 李 梅花, 佐田悠輔, 杉町 勝. 第9回交感神経とアンジオテンシンII研究会.
27. 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.
28. Reduction of myocardial oxygen demand by controlling heart rate and hemodynamics simultaneously by novel circulatory model. Sugimachi M, Uemura K, Kawada T, Shishido T, Sunagawa K. 33rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medical and Biology Society.
29. Fluid restriction improves cardiac function and survival in rats with chronic heart failure. Zheng C, Li M, Kawada T, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M, Uemura K, Arikawa M, Kakinuma Y, Sato T. ESC (European Society of Cardiology) Congress 2011.
30. Early vagal stimulation markedly prevented cardiac dysfunction in rats after acute myocardial infarction in addition to suppressing arrhythmic death. Li M, Inagaki M, Zheng C, Kawada T, Uemura K, Shishido T, Sugimachi M. ESC (European Society of Cardiology) Congress 2011.
31. Restoration of vagal tone by donepezil on top of losartan treatment markedly suppresses ventricular dysfunction and improves long-term survival in chronic heart failure rats. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M. ESC (European Society of Cardiology) Congress 2011.
32. 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.
33. Assessment of carotid-femoral pulse wave velocity and aortic characteristic impedance enables detailed characterization of aortic mechanical properties. Uemura K, Kawada T, Shishido T, Sugimachi M, ESC (European Society of Cardiology) Congress 2011.
34. 心不全ラットにおける水代謝の解析と水分制限による治療効果. 鄭 燦, 李 梅花, 川田 徹, 杉町 勝. 第104回近畿生理学談話会.
35. コンピュータ・シミュレーションを用いたエブ

川田 徹, 杉町 勝. 第 104 回

近畿生理学談話会.

36. Alpha2-adrenergic stimulation-induced vagal activation is impaired in spontaneously hypertensive rats. Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Li M, Sata Y, Kamiya A, Shirai M, Sugimachi M. American Heart Association Scientific Sessions 2011.

F. 知的財産権の出願・登録状況

4. 特許取得

なし。

5. 実用新案登録

なし。

6. その他

なし。

医療機器開発推進研究事業（ナノメディシン研究）

分担研究報告書

心不全ラットおよび高血圧ラットの頸動脈洞圧反射と迷走神経刺激に関する研究

分担研究者 川田 徹

国立循環器病研究センター研究所 循環動態制御部 循環制御研究室長

研究要旨

頸動脈洞圧反射は自律神経系を介して循環系を調節する主要な負帰還系である。本研究では頸動脈洞マイクロマシンによる循環器疾患の治療に関して、心筋梗塞作成後 8 週目の心不全ラットを用いて麻酔下に実験を行い、迷走神経の電気刺激が頸動脈洞圧反射のシステム特性に及ぼす影響を調べた。その結果、正常ラットと心不全ラットのいずれにおいても、迷走神経遠心路の電気刺激は平均心拍数を下げるものの、頸動脈圧反射の静特性や動特性に大きな影響を及ぼさなかった。本結果は、迷走神経遠心路の電気刺激は、動脈圧反射による交感神経性の血圧調節を、急性的には阻害しないことを示唆する。一方、迷走神経求心路の電気刺激の効果は個体間で一様ではなく、交感神経活動を抑制する場合と促進する場合がみられた。次に、自然発症高血圧ラットを用いて麻酔下に実験を行い、中枢性の迷走神経賦活化と動脈圧反射との相互作用を調べた。正常血圧ラットでは $\alpha_2$  アドレナリン受容体作動薬の静脈内投与により、圧入力依存性に迷走神経活動が亢進したが、自然発症高血圧ラットではそのような反応はみられなかった。本研究の結果、自然発症高血圧ラットではこれまで知られている中枢からの交感神経出力の亢進だけでなく、中枢における迷走神経の賦活化機能が障害されていることが明らかとなった。

A. 研究目的

心不全や高血圧などの循環器疾患においては自律神経系のバランスが崩れ、交感神経活動の亢進と迷走神経活動の低下が生じることが知られている。本プロジェクトでは頸動脈洞マイクロマシンを用いて圧反射経路で交感神経を抑制し、迷走神経を賦活化させることで、これらの循環器疾患を治療することを目指している。

頸動脈洞圧反射は自律神経系を介して血圧を調節する重要な生体システムの1つであり、その調節機構をシステム解析の手法

を用いて解き明かすことは、圧反射を利用した治療方法の開発に不可欠である。前年度は動脈圧反射性の血圧調節における交感神経と迷走神経の相互作用を明らかにするために、心不全ラットと正常ラットにおいて、迷走神経の切断前後で頸動脈洞圧反射の静特性および動特性がどのように変化するかを検討した。その結果、正常ラットにおいては迷走神経切断によって心肺圧受容器を介する交感神経活動の抑制がなくなり、交感神経活動と体血圧が上昇することが示された。一方、心不全ラットにおいては迷

走神経切断によって交感神経活動や体血圧が大きく変化することはなく、心不全における迷走神経活動の低下は、遠心路の活動だけではなく求心路の活動にも及んでいることが示唆された。

これまでの研究から、迷走神経の電気刺激によって心筋梗塞後慢性心不全ラットの生存率が飛躍的に向上することが知られている (Li et al. *Circulation* 109: 120-124, 2004)。しかしながら、迷走神経刺激によって交感神経活動が抑制されることが、頸動脈洞圧反射による血圧調節に不利にはたらく可能性もある。つまり、初年度の研究結果から、心不全においては動脈圧反射を介する交感神経性の血圧調節が障害されており、一般に迷走神経刺激は交感神経に対して拮抗的に作用すると考えられるので、迷走神経刺激は動脈圧反射を介する交感神経性の血圧調節を悪化させる懸念がある。

そこで、本年度は主に正常および心不全ラットにおいて、麻酔下に迷走神経を電気刺激する実験を行い、頸動脈洞圧反射による血圧調節の静特性および動特性がどのような影響を受けるかを検討した。

## B. 研究方法

### B-1. 慢性心不全ラットの作成

慢性心不全の作成は前年度と同様である。8週令の雄性 Sprague-Dawley ラットを用い、ハロセン吸入麻酔下に経口挿管を行い、人工呼吸を実施した。清潔手術操作下に左第4肋間を切開して心臓に到達し、左冠動脈を5-0プロリン糸で結紮した。冠動脈閉塞後1時間にわたって心電図をモニターし、心室細動が生じたときは直ちに綿棒で機械

的に心臓マッサージを行って除細動した。その後、胸腔内を脱気して閉胸し、麻酔から回復させた。手術後は自由摂食、自由飲水、自由行動下に飼育し、心筋梗塞作成後8週まで生存したラットを用いて、次に述べる急性実験を行った。

### B-2. 急性実験の手術手技

心不全ラットと正常対照ラットを用いて急性実験を行った。ウレタン (250 mg/ml) +  $\alpha$ クロラロース (40 mg/ml) の混合液を腹腔内投与 (2 ml/kg) して麻酔を施した。気管切開を行い、挿管して人工呼吸を実施した。右大腿動脈および大腿静脈にカテーテルを挿入し、血圧と心拍数の測定と、麻酔薬の持続投与を行った (0.1~0.2 ml/kg/h)。左大腿静脈より別のカテーテルを挿入し、下大静脈まで進行させ、大気圧との差分から中心静脈圧を測定した。

左側腹部切開を行い、後腹膜的に内臓交感神経に到達した。腹腔神経節よりも遠位側にある内臓交感神経の枝に双極神経電極を装着し、二液混合シリコンで絶縁固定した。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、アナログ回路を用いて全波整流し、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、右迷走神経を周囲組織から丁寧に剥離して、電気刺激用のステンレスワイヤーを装着し、二液混合シリコンで絶縁固定した。その後、迷走神経の中樞端を切断し、迷走神経遠心路だけが刺

激されるようにした。左迷走神経は切断した。頸部に走行する大動脈減圧神経は一時的に記録電極を装着し、心拍同期性の発火を確認した後に切断した。

7-0 プロリン糸を用いて、外頸動脈を内頸動脈との分岐直後で結紮した。次に、総頸動脈側から直径 0.8 mm のステンレスボールを 2~3 個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 (Sato et al. *Am J Physiol* 276: H326-H332, 1999)。最終的にステンレスボールを閉塞させる直前にヘパリンを静脈内投与し、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。

### B-3. 頸動脈洞圧反射の静特性の推定

実験データは 1000 Hz で A/D 変換してコンピュータに記録した。サーボポンプを用いて頸動脈洞内圧を制御し、まず、60 mmHg まで頸動脈洞内圧を低下させ、血圧が新たな定常値に達するまで 4 分間待機した。次に、頸動脈洞内圧を 20 mmHg ずつ階段状に 180 mmHg まで上昇させ、交感神経活動と体血圧の応答を記録した。階段状圧入力の 1 ステップの持続時間は 1 分間とした。階段状圧入力に対する交感神経活動および体血圧の応答が安定した後、右迷走神経を 30 分間電気刺激した (パルス幅 2 ms、周波数 20 Hz、電圧 1~4 V)。迷走神経の刺激電圧は平均心拍数が 50 beats/min 程度低下するように調節した。電気刺激の終了後、階段状圧入力をさらに 2 回以上繰り返して、迷走神経刺激後の回復応答を観察した。一部の正常ラットにおいては迷走神経の求心路を電気刺激する実験も行った (パ

ルス幅 2 ms、周波数 5 Hz、電圧 2 V)。

階段状圧入力の各入力圧において、最後の 10 秒間のデータを平均して、各入力圧に対する交感神経活動と体血圧の値とした。

得られたデータを元に、頸動脈洞内圧と交感神経活動の関係を求め、動脈圧反射の中樞弓の静特性としてプロットした。中樞弓はシグモイド状の非線形入出力関係を示すことから、次の 4 係数ロジスティック曲線を用いて近似し、非線形最小二乗法でパラメータを推定した。

$$y = \frac{P_1}{1 + \exp[P_2(x - P_3)]} + P_4$$

ここで、 $P_1$  は出力の応答範囲 (最大応答と最小応答の差)、 $P_2$  はロジスティック曲線の傾きの係数 (最大の傾き =  $-P_1 \times P_2 / 4$ )、 $P_3$  は入力軸でみた中心点、 $P_4$  は出力の最小値を示す。

次に、交感神経活動と体血圧の関係を求め、動脈圧反射の末梢弓の静特性としてプロットした。末梢弓はほぼ直線的な入出力関係を示したことから、直線回帰してその傾きと  $y$  切片を推定した。

### B-4. 頸動脈洞圧反射の動特性の推定

頸動脈洞圧反射の動特性を推定するために、サーボポンプを用いて頸動脈洞に平均 120 mmHg、標準偏差 20 mmHg のガウス白色雑音を入力した。ガウス白色雑音はヒストグラムが正規分布し、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。

まず、記録データを 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、ハニング窓を適用した。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。

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

また、入出力間のコヒーレンス  $\text{Coh}(f)$  を次の式で計算した。

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

得られた頸動脈洞圧反射の中樞弓（入力圧→交感神経活動）の動特性は、次の伝達関数を用いてモデル化し、パラメータを推定した (Kawada et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282: H1149-H1156, 2002)。

$$H_N(f) = \frac{K \left(1 + \frac{f}{f_{C1}} j\right)}{\left(1 + \frac{f}{f_{C2}} j\right)^2} \exp(-2\pi f L j)$$

ここで、 $K$  は伝達関数の定常ゲイン（周波数が 0 に漸近したときのゲイン）、 $f_{C1}$  は中樞弓の微分特性を規定する周波数（単位: Hz）、 $f_{C2}$  は中樞弓の高域遮断特性を規定する周波数（単位: Hz）、 $L$  は伝達の無駄時間（単位: 秒）、 $j$  は虚数単位である。

また、得られた頸動脈圧反射の末梢弓（交感神経活動→体血圧）の動特性は、次の 2 次遅れ系の伝達関数を用いてモデル化し、パラメータを推定した。

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

ここで、 $K$  は伝達関数の定常ゲイン、 $f_N$  は末梢弓の低域通過（ローパス）特性を規定する周波数（単位: Hz）、 $\zeta$  は 2 次遅れ系の減衰係数、 $L$  は伝達の無駄時間、 $j$  は虚数単位である。

#### B-5. パラメータの経時変化の統計的評価

本研究では動脈圧反射の静特性を複数回繰り返して測定したので、動脈圧反射に経時変化が起こる可能性がある。単に迷走神経刺激前と刺激中で応答を比較しただけでは、動脈圧反射の静特性の経時変化まで迷走神経刺激の影響として評価してしまう可能性がある。そこで、迷走神経刺激後の回復期の応答も記録し、迷走神経刺激の効果と、経時変化の効果を重回帰分析によって個別に評価した。

重回帰分析には個体間変動を考慮して、次の式を用いた。

$$p = C + B_{\text{Time}} \times N + B_{VNS} \times D_{VNS} + B_1 \times D_1 + B_2 \times D_2 + \dots + B_{k-1} \times D_{k-1}$$

$p$  は推定されたパラメータ、 $C$  は重回帰の定数項、 $B_{\text{Time}}$  は経時変化の係数、 $N$  は階段状入力の番号（最初の階段状入力を 0 として、迷走神経刺激前 0、1、刺激中 2、3、4、刺激後 5、6）、 $B_{VNS}$  は迷走神経刺激効果の係数、 $D_{VNS}$  は迷走神経刺激を表すための変数（ $D_{VNS} = 0$ : 刺激なし、 $D_{VNS} = 1$ : 刺激あり）、 $B_1 \sim B_{k-1}$  は個体間変動の係数、 $D_1 \sim D_{k-1}$  は  $k$  匹の動物をコード化するためのダミー変数である。今回の実験では 8 匹のラットを用いたのでダミー変数は具体的には



下表のようになる。

	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	D <sub>5</sub>	D <sub>6</sub>	D <sub>7</sub>
個体 1	1	0	0	0	0	0	0
個体 2	0	1	0	0	0	0	0
個体 3	0	0	1	0	0	0	0
個体 4	0	0	0	1	0	0	0
個体 5	0	0	0	0	1	0	0
個体 6	0	0	0	0	0	1	0
個体 7	0	0	0	0	0	0	1
個体 8	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1

このようにして重回帰を行った場合、定数 C は最初の階段状入力 ( $N = 0, D_{VNS} = 0$ ) におけるパラメータの推定値を表すことになる。

#### B-6. 中枢性の迷走神経活性化と動脈圧反射との相互作用に関する研究

これまでに自然発症高血圧ラット (spontaneously hypertensive rat; SHR) では中枢からの交感神経出力が亢進していることが知られているが、中枢からの迷走神経出力については異常かどうか良く分かっていなかった。私たちは $\alpha_2$  アドレナリン受容体作動薬であるメデトミジンを静脈内投与すると、中枢性に迷走神経活動が亢進することを報告した (Shimizu et al. *Circ J* 76: 152-159, 2011)。ここではメデトミジンの静脈内投与に対する左心室心筋間質でのアセチルコリン濃度の変化を SHR および正常血圧の対照ラット (Wistar Kyoto rat; WKY) とで比較した。

左心室心筋間質のアセチルコリン濃度を測定するために、左開胸した後、心臓微量透析用のファイバー (半透膜部の長さ: 6 mm、外径: 310  $\mu\text{m}$ 、内径: 200  $\mu\text{m}$ 、カットオフ分子量: 50,000、PAN-1200、Asahi

Chemical, Japan) を左心室自由壁の心筋内に刺入した。透析用ファイバーの一端からアセチルコリンエステラーゼ阻害薬エゼリン ( $10^{-4}$  M) を含んだリンゲル液を 2  $\mu\text{l}/\text{min}$  の速度で灌流し、他端から回収した透析液中のアセチルコリン濃度を高速液クロマトグラフィー法で測定した。

ファイバー刺入による組織障害がアセチルコリン濃度に与える影響を最小化するために、ファイバー刺入後 2 時間待機してからプロトコールを開始した。まず、ベースラインの透析液を回収した後、メデトミジン (0.1 mg/kg) を静脈内投与し、投与直後の血圧変化がなくなるまで 10 分間の待機時間において、再び透析液を回収した。次に、 $\alpha_2$  刺激による低血圧を防ぐために、 $\alpha_1$  アドレナリン受容体作動薬であるフェニレフリン (250  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ) をメデトミジンと同時投与して、10 分間の待機時間において、透析液を回収した。

続いて、迷走神経遠心路の電気刺激に対する左心室心筋間質におけるアセチルコリン濃度の変化を調べるために、両側の頸部迷走神経を切断し、電気刺激用のステンレスワイヤーを装着した後、二液混合シリコンで絶縁固定した。ベースラインの透析液を回収した後、迷走神経を電気刺激 (パルス幅: 2 ms、周波数: 20 Hz、電圧: 5 V) しながら透析液を回収した。次に、メデトミジン (0.1 mg/kg) を静脈内投与した後、10 分間の待機時間において、透析液を回収した。最後に、迷走神経を再び電気刺激して、透析液を回収した。なお、0.1 mg/kg のメデトミジンの静脈内投与が 30 分以上にわたって降圧作用を持続することは予備実験で確認した上で本実験を行った。

(倫理面への配慮)

冠動脈閉塞手術は麻酔下に実施し、手術回復後は自由摂食、自由飲水、自由行動下に飼育した。急性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ペントバルビタールの静脈内投与によって安楽死させた。

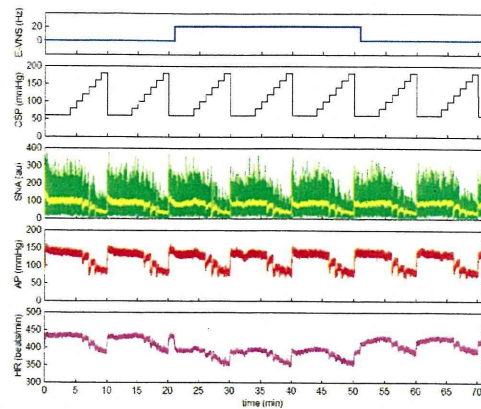
実験は国立循環器病研究センターの実験動物委員会の審査と承認を受けた上で、日本生理学会の示す動物実験指針にしたがって実施した。

## C. 研究結果

### C-1. 右迷走神経遠心路の電気刺激が正常ラットの動脈圧反射の静特性に及ぼす影響

Sprague-Dawley 系の正常ラットにおいて、頸動脈洞圧受容器を体循環系より分離し、内臓交感神経活動、体血圧、心拍数を測定しながら階段状の圧入力を加えた実験記録を図C-1-1に示す。頸動脈洞内圧を60~180 mmHgの範囲で変化させると、頸動脈洞内圧の上昇に対して、交感神経活動、体血圧、心拍数は減少した。

階段状入力を2回繰り返した後、右迷走神経を電気刺激すると、直ちに心拍数が低下し、30分間の電気刺激中、心拍数は低下したままであった。しかし、心拍数が低下した状態でも、頸動脈洞内圧を上昇させると、交感神経活動の低下に伴って心拍数が低下した。迷走神経の刺激を中止すると、心拍数は直ちに刺激前のレベルに復した。このような心拍数の変化に比較して、頸動脈洞への圧入力に対する交感神経活動および体血圧の応答は、迷走神経を電気刺激し

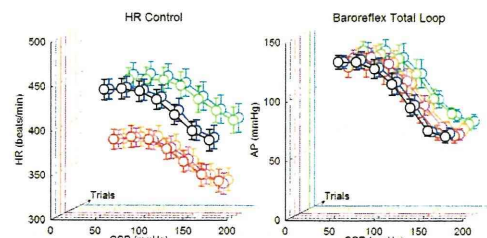


図C-1-1. 右迷走神経遠心路刺激の実験例(正常ラット). E-VNS: 迷走神経遠心路の刺激周波数, CSP: 頸動脈洞内圧, SNA: 内臓交感神経活動, AP: 体血圧, HR: 心拍数. SNA中の黄線は2秒の移動平均をかけたSNAを示す.

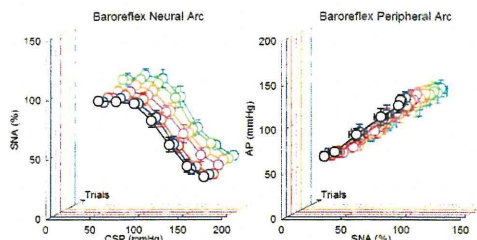
てもほとんど変化しなかった。

図C-1-2は頸動脈洞圧入力に対する心拍数応答と体血圧応答を経時的に示したものである。この図から分かるように、圧入力に対する心拍数と体血圧の応答は、いずれもロジスティック曲線(シグモイド曲線)状の非線形性を示した。迷走神経遠心路の電気刺激中、心拍数応答の曲線はすべての圧入力範囲において約50 beats/min低下したが、体血圧応答の曲線はほとんど変化しなかった。

図C-1-3は頸動脈洞圧入力に対する交感神経活動の応答(動脈圧反射の中樞弓の静特性)と交感神経活動に対する体血圧の応答(動脈圧反射の末梢弓の静特性)を経時的に示したものである。動脈圧反射の



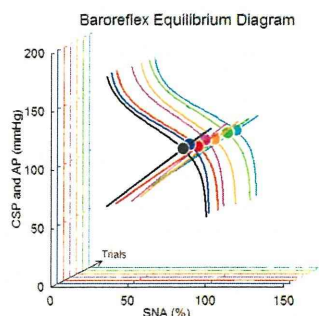
図C-1-2. 頸動脈洞圧入力に対する心拍数(左)および体血圧(右)の応答. 迷走神経遠心路刺激前(黒色, 青色), 刺激中(赤色, 桃色, 橙色), 刺激後(緑色, 空色). CSP: 頸動脈洞内圧, HR: 心拍数, AP: 体血圧.



図C-1-3. 頸動脈洞圧入力に対する交感神経活動の応答(左)と交感神経活動に対する体血圧の応答(右). 迷走神経遠心路刺激前(黒色, 青色), 刺激中(赤色, 桃色, 橙色), 刺激後(緑色, 空色). CSP: 頸動脈洞内圧, SNA: 交感神経活動, AP: 体血圧.

中枢弓がシグモイド曲線状の非線形性を示すのに対して、動脈圧反射の末梢弓はほぼ直線で近似できる性質を示した。交感神経活動の最大値は迷走神経刺激後に僅かに上昇しているように見えるが、全体的には迷走神経刺激によって中枢弓の特性が大きく変化することはなかった。また、迷走神経刺激によって末梢弓の特性が大きく変化することはなかった。

動脈圧反射の中枢弓と末梢弓を「血圧-交感神経活動」平面上にプロットすることで、動脈圧反射の平衡線図が得られる。縦軸は頸動脈洞内圧または体血圧である。平衡線図上、中枢弓と末梢弓の交点が、動脈圧反射を閉ループ動作させたときの動作点になる。動脈圧反射の中枢弓をロジスティック曲線で近似し、末梢弓を直線近似した



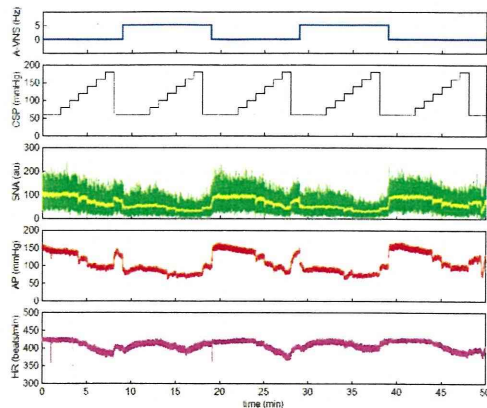
図C-1-4. 動脈圧反射の平衡線図の経時変化。迷走神経遠心路刺激前(黒色, 青色), 刺激中(赤色, 桃色, 橙色), 刺激後(緑色, 空色). CSP: 頸動脈洞内圧, SNA: 交感神経活動, AP: 体血圧. 各入力試行において中枢弓と末梢弓の交点(丸印)は動脈圧反射が閉ループ動作したときの SNA と AP(動作点)を示す。

ときのパラメータを用いて、動脈圧反射の平衡線図の経時変化を示したものが図C-1-4である。この図から分かるように、動脈圧反射の動作点における体血圧は、迷走神経刺激直後に僅かに低下するもの(赤丸)、全体的には大きな経時変化はみられなかった。

重回帰分析の結果、迷走神経の電気刺激が動脈圧反射による血圧調節(CSP-AP関係)に及ぼす影響は、 $P_1 \sim P_4$ のいずれのパラメータについても有意ではなかった。心拍数調節(CSP-HR関係)については、迷走神経刺激によって心拍数の最小値( $P_4$ )が  $58.2 \pm 4.9$  beats/min だけ低下した。また、入力軸でみた中点( $P_3$ )が  $4.2 \pm 1.4$  mmHg だけ低下した。動脈圧反射の中枢弓(CSP-SNA関係)については、迷走神経刺激によって  $P_1 \sim P_4$ のいずれのパラメータにも有意な変化はみられなかった。動脈圧反射の末梢弓(SNA-AP関係)については、迷走神経刺激によって末梢弓の傾きには有意な変化はみられなかったが、y切片は  $5.8 \pm 2.0$  mmHg だけ低下した。ただし、末梢弓のy切片は交感神経活動を0%まで外挿したときの値であり、中枢弓と末梢弓の交点から求められる動作点における体血圧の低下は  $2.8 \pm 1.0$  mmHg にすぎなかった。

## C-2. 右迷走神経求心路の電気刺激が正常ラットの動脈圧反射の静特性に及ぼす影響

正常ラットにおいて、頸動脈洞圧受容器に階段状入力を加えながら、右迷走神経求心路を電気刺激した実験記録を図C-2-1に示す。この実験では2回目と4回目の階段状入力の際に、右迷走神経求心路を5

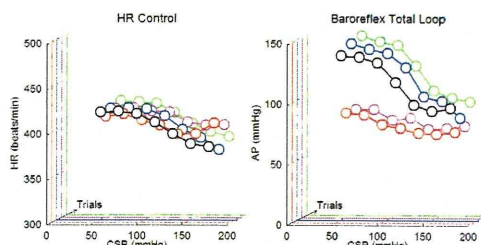


図C-2-1. 右迷走神経求心路刺激の実験例(正常ラット). A-VNS: 迷走神経求心路の刺激周波数, CSP: 頸動脈洞内圧, SNA: 内臓交感神経活動, AP: 体血圧, HR: 心拍数. SNA中の黄線は2秒の移動平均をかけたSNAを示す.

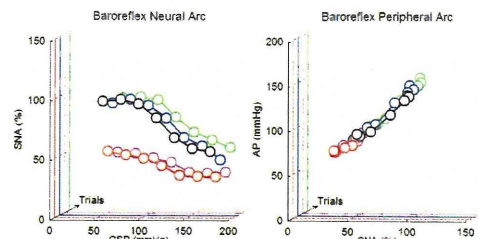
Hzで電気刺激した。

迷走神経求心路を電気刺激すると、交感神経活動が直ちに低下し、体血圧もそれに応じて低下した。一方、体血圧の低下に比べて、迷走神経の求心路刺激に対する心拍数の低下はほとんど認められなかった。

図C-2-2は頸動脈洞圧入力に対する心拍数応答と体血圧応答を示したものである。迷走神経求心路を電気刺激しても、心拍数はほとんど変わらないか、入力圧が160 mmHg以上の範囲ではむしろ上昇する傾向がみられた。これに対して、体血圧は全体的に低下し、入力圧が100 mmHg以下の範囲では50 mmHg程度の低下がみられた。その結果、ロジスティック曲線に近似したときの体血圧の応答範囲 ( $P_1$ ) は54



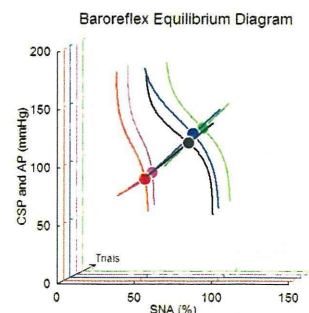
図C-2-2. 頸動脈洞圧入力に対する心拍数(左)および体血圧(右)の応答. 迷走神経求心路刺激無し(黒色, 青色, 緑色), 刺激中(赤色, 桃色). CSP: 頸動脈洞内圧, HR: 心拍数, AP: 血圧.



図C-2-3. 頸動脈洞圧入力に対する交感神経活動の応答(左)と交感神経活動に対する体血圧の応答(右). 迷走神経求心路刺激無し(黒色, 青色, 緑色), 刺激中(赤色, 桃色). CSP: 頸動脈洞内圧, SNA: 交感神経活動, AP: 体血圧.

mmHg から17 mmHgへと縮小し、体血圧応答の最大ゲインも1.06から0.29へと低下した。

図C-2-3は動脈圧反射の中樞弓の静特性と末梢弓の静特性を個別に表示したものである。迷走神経求心路の刺激が無いときは、動脈圧反射の中樞弓はシグモイド曲線状の非線形特性を示し、末梢弓は直線的な性質を示した。迷走神経求心路を電気刺激すると、交感神経活動は全般的に抑制されたが、とくに入力圧が100 mmHg以下の範囲において抑制の程度が大きかった。その結果、中樞弓を示す曲線は傾きが緩やかとなり、最大ゲインは低下した。これに対して、迷走神経求心路刺激によって末梢弓は左下方に移動したが、刺激前の直線の延長線上に位置する傾向がみられた。



図C-2-4. 動脈圧反射の平衡線図. 迷走神経求心路刺激無し(黒色, 青色, 緑色), 刺激中(赤色, 桃色). CSP: 頸動脈洞内圧, SNA: 交感神経活動, AP: 体血圧. 各入力試行において中樞弓と末梢弓の交点(丸印)は動脈圧反射が閉ループ動作したときのSNAとAP(動作点)を示す.