

- 与している. 第 32 回日本循環制御医学会総会
39. 船越公太、細川和也、田中敦士、坂本隆史、鬼塚健、坂本和生、戸伏倫之、藤野剛雄、朔啓太、村山佳範、井手友美、砂川賢二：圧反射異常は駆出率の保たれた心不全において重要な役割を果たす. 第 32 回日本循環制御医学会総会
 40. 細川和也、船越公太、坂本隆史、鬼塚健、坂本和生、戸伏倫之、藤野剛雄、朔啓太、井手友美、砂川賢二：バイオニック圧受容器システムは循環容量制御を再生する 第 32 回日本循環制御医学会総会
 41. 松川龍一、廣岡良隆、伊藤浩司、砂川賢二：中枢性血圧調節における RVLM 内 Neuregulin-1/ErbB signaling の役割 -作用機序および病態モデルにおける検討 第 32 回日本循環制御医学会総会
 42. Fujino T, Ide T, Yoshida M, Hata Y, Takehara T, Onitsuka K, Tanaka A, Sunagawa K. Recombinant TFAM Attenuates Pathological Hypertrophy of Cardiac Myocytes via Inhibiting NFAT Signaling. 第 75 回日本循環器学会学術集会
 43. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K: Autoimplantation of astrocytes into cardiovascular center of brainstem causes prolonged sympathoinhibition and decreases the mortality rate in Hypertensive rats. 第 75 回日本循環器学会学術集会
 44. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K: Autoimplantation of astrocytes into cardiovascular center of brainstem improves the impaired baroreflex sensitivity and circadian rhythm of blood pressure. 第 75 回日本循環器学会学術集会
 45. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K: Telmisartan inhibits sympathetic activity through AT1R blockade in cardiovascular center of brainstem and activation of systemic PPAR-gamma in metabolic syndrome. 第 75 回日本循環器学会学術集会
 46. Matsukawa R, Hirooka Y, Ito K, Sunagawa K: Inhibition of ErbB2 in the rostral ventrolateral medulla modulating nitric oxide - gamma-aminobutyric acid axis plays a pivotal role in neural hypertension. 第 75 回日本循環器学会学術集会
 47. Nishihara M, Hirooka Y, Matsukawa R, Kishi T, Sunagawa K: Reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla attenuate γ -aminobutyric acid-ergic sympathoinhibition and augment sympathoexcitatory inputs from hypothalamus in hypertension. 第 75 回日本循環器学会学術集会
 48. Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K: Impaired baroreflex sensitivity due to increase oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla contributes to sympathetic drive. 第 75 回日本循環器学会学術集会
 49. Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K: Toll-like receptor 4 activated by angiotensin II type 1 receptor in the brainstem contributes to sympathoexcitation in heart failure. 第 75 回日本循環器学会学術集会
 50. Shinohara K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K: Inhibition of nitric oxide-GABA pathway due to reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla causes sympathoexcitation in SHRSP. 第 75 回日本循環器学会学術集会
 51. Fujino T, Ide T, Yoshida M, Onitsuka K, Tanaka A, Hosokawa K, Sakamoto T, Sakamoto K, Tobushi T, Sunagawa K. Recombinant TFAM protein attenuates pathological hypertrophy of cardiac myocytes via inhibiting NFAT signaling. 第 15 回日本心不全学会学術集会
 52. Matsukawa R, Hirooka Y, Ito K, Sunagawa K: The role of central NRG-1/ErbB signaling in heart failure of pressure overload model. 第 15 回日本心不全学会学術集会
 53. Fujino T, Ide T, Yoshida M, Tanaka A, Onitsuka K, Ikeda M, Hata Y, Takehara T, Hosokawa K, Sakamoto T, Sakamoto K, Tobushi T, Nishida M, Kang D, Sunagawa K: Recombinant TFAM Inhibits NFAT Signaling and Attenuates Pathological Hypertrophy of Cardiac Myocytes. 第 28 回国際心臓研究学会
 54. Hosokawa K, Funakoshi K, Takafumi Sakamoto, Ken Onitsuka, Kazuo Sakamoto, Tomoyuki Tobushi, Takeo Fujino, Keita Saku, Masataka Ikeda, Takamori Kakino, Yoshinori Murayama, Tomomi Ide, Sunagawa K: Artificial Baroreceptor System Restores Physiological Volume Buffering Function in Pulmonary Edema Induced by

- Baroreflex Failure. 第 28 回国際心臓研究学会
55. Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K: Brain inflammation mediated by AT1 receptor-activated Toll-like receptor causes sympathoexcitation in myocardial infarction-induced heart failure. 第 28 回国際心臓研究学会
 56. Sakamoto T, Murayama Y, Tobushi T, Sakamoto K, Tanaka A, Saku K, Hosokawa K, Onizuka K, Fujino T, Funakoshi K, Sunagawa K: Changes in vascular properties, not ventricular properties, predominantly contribute to baroreflex regulation of arterial pressure. 第 28 回国際心臓研究学会
 57. Honda N, Hirooka Y, Matsukawa R, Ito K, Sunagawa K: Central sympathoinhibition improves the prognosis of heart failure in salt loading induced-hypertensive rat. 第 76 回日本循環器学会総会・学術集会
 58. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K: Activation of brain mineralocorticoid receptors through both aldosterone synthesis and 11 β -HSD-2 deficiency contributes to salt-induced sympathoexcitation in mice with pressure-overload. 第 76 回日本循環器学会総会・学術集会
 59. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K: ENaCs contributes to salt-induced sympathoexcitation via mineralocorticoid receptor activation and insufficient activation of CYP-EET pathway in mice with pressure-overload. 第 76 回日本循環器学会総会・学術集会
 60. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K: Autoimplantation of Astrocyte into Cardiovascular Center of Brainstem Markedly Improves Survival Rate of Post-myocardial Infarction Heart Failure Rats through Sympathoinhibition. 第 76 回日本循環器学会総会・学術集会
 61. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K: Combination of Amlodipine and Atorvastatin Causes Sympathoinhibition and Improves Cognitive Function Independent of Blood Pressure-lowering Effects in Hypertensive Rats. 第 76 回日本循環器学会総会・学術集会
 62. Matsukawa R, Hirooka Y, Ito K and Sunagawa K: Activation of central NRG-1/ErbB signaling improves cardiac function in heart failure with pressure overload through sympathoinhibition. 第 76 回日本循環器学会総会・学術集会
 63. Nakagaki T, Hirooka Y, Ito K, Matsukawa R, Nishihara M, Hoka S, Sunagawa K: Activation of mineralocorticoid receptors in the rostral ventrolateral medulla enhances sympathetic nerve activity in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. 第 76 回日本循環器学会総会・学術集会
 64. Nishihara M, Hirooka Y, Sunagawa K: Chronic reduction of oxidative stress in paraventricular nucleus decreases heart rate by modulating autonomic nervous system in spontaneously hypertensive rats. 第 76 回日本循環器学会総会・学術集会
 65. Onitsuka K, Ide T, Arai S, Murayama Y, Kato Y, Takehara T, Hosokawa K, Sakamoto T, Sakamoto K, Tobushi T, Fujino T, Saku K, Ikeda M, Kakino T, Sunagawa K: Isolated Pure Systolic Stress Upregulates Hypertrophy-related Genes, Whereas Isolated Diastolic Strain Upregulates Fibrosis-related Genes. 第 76 回日本循環器学会総会・学術集会
 66. Sakamoto T, Murayama Y, Sakamoto K, Tobushi T, Saku K, Hosokawa K, Onitsuka K, Fujino T, Ide T, Sunagawa K: Baroreflex Modulates Only Stressed Volume Not the Slope of the Venous Return Surface. 第 76 回日本循環器学会総会・学術集会
 67. Shinohara K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K: Blockade of Angiotensin II Type 1 Receptor in the Brain Decreases Angiotensin II-induced Elevated Left Ventricular End-diastolic Pressure via Sympathoinhibition. 第 76 回日本循環器学会総会・学術集会
 68. Shinohara K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K: Combination Therapy of Olmesartan and Azelnidipine Inhibits Sympathetic Activity with the Antioxidant Action on the Brain in Hypertensive Rats. 第 76 回日本循環器学会総会・学術集会
 69. Tobushi T, Hosokawa K, Murayama Y, Onitsuka K, Sakamoto T, Sakamoto K, Fujino T, Saku K, Ikeda M, Kakino T, Sunagawa K: Renal Afferent Nerve Stimulation Induces Baroreflex Resetting through the Activation of Sympathorenal Axis without Compromising Arterial Pressure Buffering Function. 第 76 回日本循環器学会総会・学術集会

G-3.新聞報道

なし

H.知的所有権の取得状況

1. 砂川賢二 動脈厚反射機能障害に関連した疾患を治療するためのバイオニック動脈圧反射システム 特許出願 : PCT/JP2011/071470, 2011.9.21
2. Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi, Takayuki Sato. Patent No.:US 7,962,216 B2, "CARDIAC PACING SYSTEM, BLOOD PRESSURE REGULATING SYSTEM, AND CARDIAC DISEASE TREATMENT SYSTEM BY SUBSTITUTING NATIVE BIOLOGICAL REGULATORY FUNCTION", Jun.14,2011

バイオニック血圧制御システムの実用化開発
電気鍼刺激による降圧治療の検討（分担課題名）

分担研究者 杉町 勝（国立循環器病研究センター研究所 部長）

研究要旨：

体表刺激では条件によっては降圧作用がある。ネコ・ウサギでの降圧条件に関する実験につき、足三里への電気鍼刺激によってフィードバック降圧治療が可能かどうかを麻酔ネコにおいて検討した。降圧条件での電気鍼に対する血圧の動的応答は無駄時間のある2次低域通過特性で近似でき、それに基づいてPIコントローラの設計を行った。最適なPIコントローラによって8匹すべてで -20 mmHgのフィードバック降圧治療が可能であった。

A.研究目的

本研究では脊損患者の血圧制御システムを開発する。本システムは体表刺激がもたらす昇圧による起立性低血圧のフィードバック治療を実現するものであるが、体表刺激や脊髄刺激では条件によっては降圧作用があることが知られている。本課題では降圧効果の程度を予め定めた目標値に制御するフィードバック降圧治療が可能かどうかを検討した。

B.研究方法

B-1. 動物実験

動物実験は麻酔下のネコ8匹を用いて行った。ペントバルビタールを初回、腹腔内に35~50 mg/Kg投与し、さらに1-2 mg/Kg/hを静注して維持した。カテーテル型血圧系で胸部大動脈圧を連続記録した。

B-2. 電気鍼刺激

体表からの電気鍼刺激は、径0.2 mmの針を足三里と呼ばれるツボに相当する場所に刺入して行った。対極は踵近くの皮下に刺した注射針を用いた。電気刺激装置・アイソレータからの単極性方形波を用いた刺激を行い、両側の下肢に同時に電気鍼刺激を行った。

B-3. プロトコール

以下の2つのプロトコールを行った。まずフィードバック制御に必要な降圧の動的応答を定量化し、それをもとに降圧制御アルゴリズムを設計した。次に、このアルゴリズムを用いてフィードバック降圧治療が可能かどうか検討した。

B-3.1.降圧の動的応答の定量化と降圧制御アルゴリズムの設計

動的応答を伝達関数として同定するために、

刺激パルス幅を0.5 ms、刺激電流値を3mA、刺激パルス頻度を10Hzに固定して、最低周期2秒ごとにランダムに電気鍼刺激のオンオフを切り替えて、30分間にわたる血圧の変化を測定した。このデータから409.6秒のデータ8組（50%重複データ）を抽出し、常法にしたがって伝達関数を計算した。

この伝達関数をプラント特性として、PI制御によるコントローラを設計した。PIコントローラの制御信号に比例して刺激電流値を変化させた。ただし、刺激電流値が1mAになる場合には電流を減少させずに、その電流の値に比例して刺激パルス頻度を10Hzから変化させた。PI制御のパラメタは、 -20 mmHgの矩形波状の目標を与えた際の閉ループ時の血圧変化が速やかでかつ安定することを両立するように定めた。

B-3.2. フィードバック降圧治療の検討

前項で設計したPI制御コントローラを用い、実際に目標血圧へのフィードバック降圧治療が可能かどうか検討した。

（倫理面への配慮）

動物実験は、国立循環器病研究センターの実験動物委員会の審査・承認を受け、「動物の保護及び管理に関する法律」（昭和48年10月1日法律第105号）、及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」（昭和55年3月27日総理府告示第6号）を遵守し、国立循環器病研究センター実験動物管理施設の指針に従って行った。

C.研究結果

C-1. 降圧の動的応答の定量化と降圧制御アルゴリズムの設計

図1にランダム刺激で求めた電気鍼に対する血圧の動的応答（伝達関数）を示す。この伝達

関数は無駄時間のある 2 次遅れの低域通過特性で近似でき、ゲインは 10.2 ± 1.6 mmHg/mA、固有周波数は 0.040 ± 0.004 Hz、減衰係数は 1.80 ± 0.24 、無駄時間は 1.38 ± 0.13 秒であった。

この伝達関数をもとにして、最適な PI コントローラの比例定数を 0、積分定数を 0.005 に設定した。

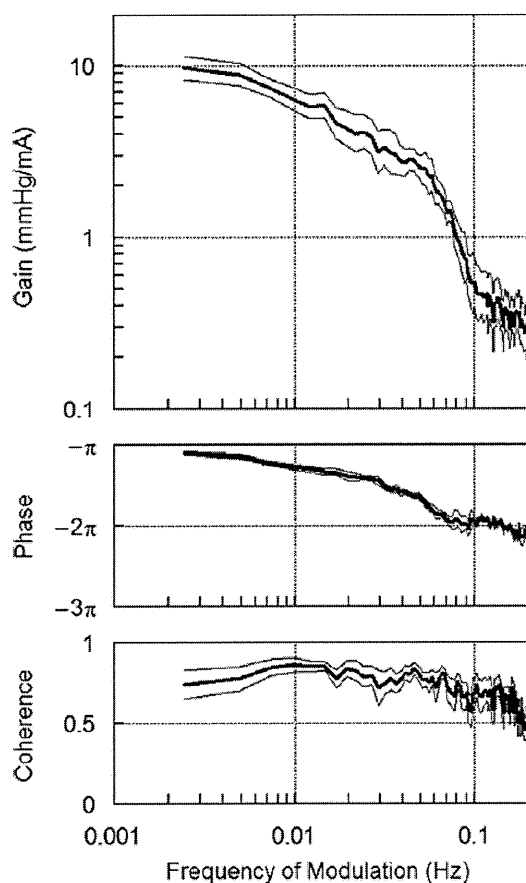


図 1 ランダム刺激で求めた電気鍼に対する血圧の動的応答（伝達関数）

C-2. フィードバック降圧治療の検討

図 2 は、8 例で検討したフィードバック降圧治療の結果を示す。血圧は -20 mmHg の目標値の 90% までに 38 ± 10 秒後に達し、目標値との差が 1.3 ± 0.1 mmHg 以内に収束し、10 分間持続した（下段）。

図 2 の上段には刺激強度（電流またはパルス頻度）の変化を示す。下段の血圧変化に比し、上段の刺激強度の変化の標準偏差は大きく、固定の刺激条件では同一の降圧は実現できないことを示している。

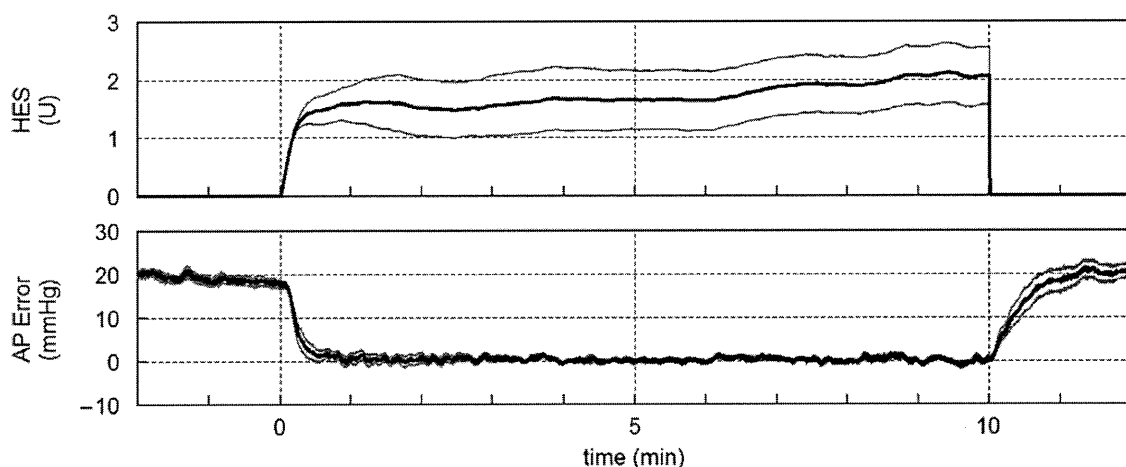


図 2 フィードバック降圧治療の結果

D. 考察

本研究では体表刺激による昇圧を応用した血圧制御システムを開発する。基礎研究において主に低い電気刺激条件において降圧効果がみられる二相性の応答をすることが知られていたので、本課題では降圧効果の条件について初年度、2年度に引き続き検討した。

刺激に対する応答が二相性である（降圧にも昇圧にもなる）ことから、必ずしもフィードバック降圧が可能とは限らない。フィードバックで降圧に必要なとされる刺激条件が降圧効果の線形範囲からはずれることによって安定な制御ができない可能性がある。

しかし本検討によって少なくとも 20 mmHg のフィードバック降圧が可能であることが示された

E. 結論

足三里への電気鍼刺激によって降圧効果が見られる条件内でフィードバック降圧治療によって目標の血圧までの降圧（-20 mmHg）が可能であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Kamiya A, Kawada T, Shimizu S, Sugimachi M. Closed-loop spontaneous baroreflex transfer function is inappropriate for system identification of neural arc but partially appropriate for peripheral arc: predictability analysis. *J Physiol*. 2011; **589**: 1769-1790.
2. Mizuno M, Kawada T, Kamiya A, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Smith SA, Sugimachi M. Exercise training augments the dynamic heart rate response to vagal but not sympathetic stimulation in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011; **300**: R969-R977.
3. Kawada T, Shimizu S, Sata Y, Kamiya A, Sunagawa K, Sugimachi M. Consideration on step duration to assess open-loop static characteristics of the carotid sinus baroreflex in rats. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011; **2011**: 689-692.
4. Kawada T, Shimizu S, Li M, Kamiya A, Uemura K, Sata Y, Yamamoto H, Sugimachi M. Contrasting effects of moderate vagal stimulation on heart rate and carotid sinus baroreflex-mediated sympathetic arterial pressure regulation in rats. *Life Sci*. 2011; **89**: 498-503.

G-2. 学会発表

1. 川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、上村和紀、日高 一郎、高木 洋、杉町 勝 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 第 50 回日本生体医工学会大会
2. 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 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 第 32 回日本循環制御医学会総会
3. Hiromi Yamamoto, Toru Kawada, Shunichi Miyazaki, Masaru Sugimachi. Electroacupuncture induce similar changes of hypotension and bradycardia to manual acupuncture 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会
4. Shuji Shimizu, Tsuyoshi Akiyama, Toru Kawada, Yusuke Sata, Atsunori Kamiya, Mikiyasu Shirai, Masaru Sugimachi. Alpha-2 adrenergic agonists enhance baroreflex-induced cardiac vagal acetylcholine release. 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会
5. Yusuke Sata, Toru Kawada, Masaru Sugimachi. A novel framework to assess neural and peripheral characteristics in hypertension using baroreflex equilibrium diagram. *59th Annual Scientific Meeting of the Cardiac Society of Australia and New Zealand 2011*.
6. Toru Kawada, Masaru Sugimachi. Alpha2-adrenergic stimulation-induced vagal activation is impaired in spontaneously hypertensive rats. *AHA Scientific Sessions, 2011*.
7. 川田 徹、清水 秀二、神谷 厚範、杉町 勝 迷走神経切断が正常および心筋梗塞が心不全ラットの動脈圧反射動特性に及ぼす影響 第 89 回日本生理学会大会

G-3. 新聞報道

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

バイオニック血圧制御システムの実用化開発
分担研究課題 術中血圧制御システムの開発

分担研究者 佐藤 隆幸 (高知大学教育研究部医療学系 教授)

研究要旨：

手術時には、血圧の迅速な制御に大きな役割を果たしている自律神経によるフィードバック制御機構、すなわち動脈圧反射系の機能が麻酔薬等により抑制されるため、少量の出血により、予期せぬ血圧低下を生じ重篤な転機をとることがある。そこで、本研究では、動脈圧反射の機能再建デバイスとして臨床応用可能なバイオニック血圧制御システムを開発する。ヒトの血管運動性交感神経を刺激する方法として、硬膜外カテーテル電極を用いた方法を採用した。

平成21年度は、圧反射失調の臨床的モデルとなる全身麻酔中の患者を対象に、硬膜外腔からの電気刺激に対する動脈圧応答を伝達関数として同定し、また、硬膜外カテーテル電極の留置をより安全に行うため、カテーテルの経皮的挿入時に電極間インピーダンスを測定しながら電極留置位置を推測することが可能な装置を試作した。

平成22年度は、研究協力企業（日本光電工業株式会社）とともに、試作器を開発した。研究協力企業の既製電気刺激装置と Windows ベースのノートPCを組み合わせることによって、人工的血管運動中枢の一次試作を完了した。また、脊髄硬膜外カテーテル留置位置の電氣的確認法の有用性に関する調査を行った。

平成23年度は、研究協力企業と共同試作した装置を用いて臨床試験を行った。術中低血圧モデルにおける有効性をあきらかにすることができた。

A.研究目的

全身麻酔や脊椎麻酔、あるいは体外循環時の術中の血圧管理技術は、手術の成否のみならず、生死を左右する重要な医療技術である。しかし、今なお、術中血圧管理における過誤から植物状態になる症例や虚血による心機能障害のため重篤な後遺症におちいる不幸な症例が後をたたない。その理由の一つとして、これらの手術時には、血圧の迅速な制御に大きな役割を果たしている自律神経によるフィードバック制御機構、すなわち動脈圧反射系の機能が麻酔薬等により抑制されることがあげられる。そのため、少量の出血により、予期せぬ血圧低下を生ずることがある。

血圧低下後に急速輸液・輸血、あるいは昇圧薬を投与しても、血圧回復には一定の時間を要するため、その間に、脳や心臓など重要臓器の灌流障害が生ずる危険がある。また、従来の輸液・輸血・昇圧薬による血圧管理は、投与速度や量の判断に関するヒューマンファクタによりその成否が左右されることから、より迅速で精度の高い血圧管理技術が求められる。さらに、麻酔科医などのマンパワー不足を補うためにも、フィードバック制御技術を取り入れることにより、ある程度のオートメーション化を図ることが可能になり、臨床のニーズに応えられる。

以上のような臨床上の課題を解決するため、本研究では、術中血圧制御を目的としたバイオニック血圧制御システムを試作し、実用化する。

当該年度は、2次試作器を用いた臨床試験を行った。

B.研究方法

B-1. 開発の原理

本研究で開発するバイオニック血圧制御システムの動作原理は、図 B-1 のように、「血圧を常時監視しながら、実時間演算で交感神経の電気刺激頻度を決定する」というものである。すなわち、本装置は、圧センサー→人工的血管運動中枢→電気刺激装置→交感神経→血管床からなるフィードバック血圧制御装置である。

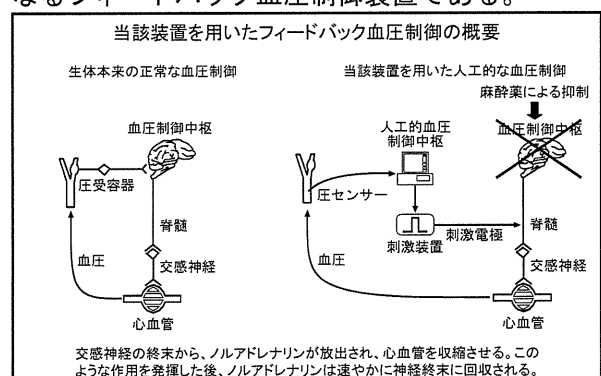


図 B-1 フィードバック血圧制御の原理

B-2. 硬膜外カテーテル電極

脊髄・脊椎手術中の脊髄機能モニターの検査に用いられる硬膜外カテーテル電極（図 B-2）を採用し、バイオニック血圧制御システムにおける脊髄刺激電極とした。

硬膜外カテーテル電極

2電極型カテーテル電極(NM-212B)

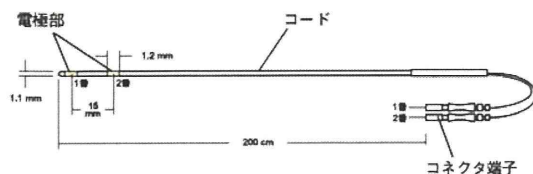


図 B-2 硬膜外カテーテル電極（日本光電、承認番号 22100BZX00550000）

B-3. 対象およびカテーテル電極の留置

高知大学医学部倫理委員会に承認された手続きにしたがって、インフォームドコンセントが得られた人工膝関節置換術を行う患者2例を対象とした。吸入ガス（セボフルレン）による全身麻酔の導入後、経皮的に硬膜外カテーテル電極を挿入し、カテーテル電極のリード線をバイオニックシステム（図 B-3）に接続した。



図 B-3 バイオニックシステム

カテーテル電極部を確認するために、1 Hz の微弱な電気刺激を行い、傍脊柱筋の局所的な収縮部位を観察しながらカテーテル先端を頭側にすすめ、第9ないし第12胸椎レベルに電極を留置した。電極位置をエックス線検査により確認した。

ついで、バイオニックシステムからの刺激パルスのパラメータをパルス幅1ミリ秒、刺激頻度10Hzに設定した。刺激強度は、この刺激パルスにより平均動脈圧がおおむね10mmHgだけ上昇する電流値に調整した。また、観血的に動脈圧を記録するために、橈骨動脈にテフロン留置針を挿入し固定した。

B-4. 術中低血圧モデル

大腿部に圧迫止血帯を巻き、250mmHgで圧

迫止血を行い、5分後に急速解除し、術中低血圧モデルとした。15分の間隔において、2回のトライアルを行い、バイオニックシステムが稼動している場合と稼動していない場合の血圧、脈拍の変化を記録した。

B-5. 電極間インピーダンスモニタリング

経皮的に硬膜外腔にカテーテル電極を挿入し、効果的に昇圧反応を引き起こすためには、胸髄下部の脊髄交感神経を刺激する必要がある。本血圧制御システムの実用化のためには、カテーテル電極を挿入する際にその位置を実時間でモニターできることが望ましい。そこで、微弱交流を用いて電極間インピーダンスをモニターしながら、同時に、脊髄運動神経刺激に伴う局所筋収縮を目視で確認しながらカテーテル電極を挿入する手技を考案し、バイオニックシステムにその機能を組み込んだ。

C. 研究結果

C-1. 術中低血圧モデルに対するバイオニックシステムの有効性

図 C-1 の上段には、バイオニックシステムの非稼動時に見られる一過性の血圧降下の例（68歳、女性）が示されている。一方下段には、平均血圧の設定値を65mmHgにし、バイオニックシステムを稼動状態にしていた場合の血圧変化が示されている。圧迫止血帯の解除によって平均動脈圧が13mmHg低下するが、バイオニックシステムを用いていれば、血圧が速やかに設定値レベルに回復している。

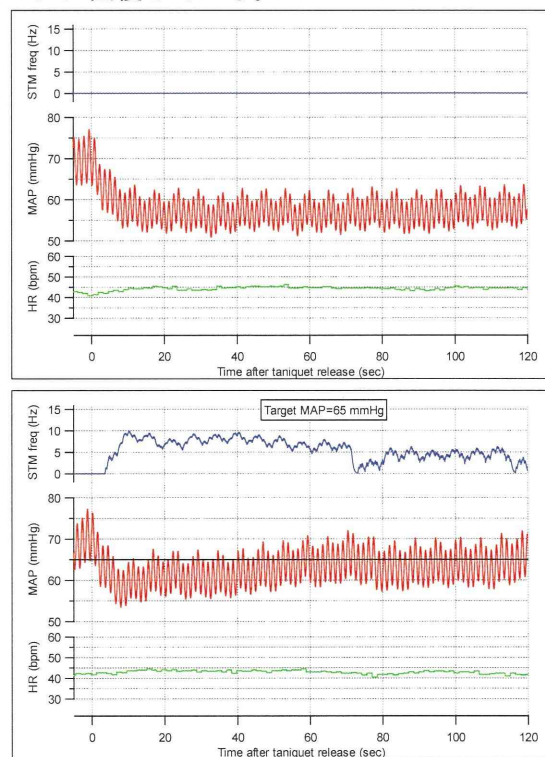


図 C-1

もう一例についても同様に、バイオニックシステムを稼働させていた場合には、血圧降下を防止することができた。

C-2. 電極間インピーダンス

電極間インピーダンス測定条件を

励起電流実効値	50 [μA]
励起電流周波数	32 [kHz]
最大測定インピーダンス	19.9 [kΩ]

として、硬膜外カテーテル留置中のインピーダンスをモニタしたところ、1.1-1.3kΩであった。

D. 考察

2次試作器を用いた臨床試験を行うことができたが、まだ2症例のデータであるため、さらに症例データを蓄積する必要がある。

E. 結論

ヒトの脊髄交感神経刺激によって、迅速な血圧制御が可能であることを示す臨床結果を得ることができた。また、安全な電極留置術を支援するための電極間インピーダンスモニター機能付電気刺激装置の2次試作に成功した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Furuno T, Yamasaki F, Yokoyama T, Sato K, Sato T, Doi Y, Sugiura T. Effects of various doses of aspirin on platelet activity and endothelial function. Heart Vessels. 2011; 26 : 267-273.
2. Yamauchi K, Nagafuji H, Nakamura T, Sato T, Kohno N. Feasibility of ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy in animal models using the HyperEye Medical System. Ann Surg Oncol. 2011; 18: 2042-2047.
3. 杉本健樹, 花崎和弘, 佐藤隆幸. HyperEye Medical System を用いた乳癌センチネルリンパ節生検手技. 手術 2011; 65: 421-425.
4. Arikawa M, Kakinuma Y, Handa T, Yamasaki F, Sato T. Donepezil, anti-Alzheimer's disease drug, prevents cardiac rupture during acute phase of myocardial infarction in mice. PLoS ONE 2011; 6: e20629.
5. Yamamoto M, Sasaguri S, Sato T. Assessing intraoperative blood flow in cardiovascular surgery. Surg Today 2011; 41: 1467-1474.

6. Morita T, Kakinuma Y, Kurabayashi A, Fujieda M, Sato T, Shuin T, Furihata M, Wakiguchi H. Conditional VHL gene deletion activates a local NO-VEGF axis in a balanced manner reinforcing resistance to endothelium-targeted glomerulonephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26: 4023-4031.

G-2. 学会発表

1. 佐藤隆幸. 近赤外蛍光カラーイメージング法による生体深部構造の可視化. 第36回日本外科系連合学会学術集会, 千葉県. (2011.6.16-17)
2. Kubo T, Kitaoka H, Kakinuma Y, Sato T, Doi Y. Beneficial Effects of Donepezil, an Acetylcholinesterase Inhibitor, on Heart Failure. 第75回日本循環器学会総会・学術集会, 神奈川県. (2011.8.3-4)
3. Hokimoto N, Sugimoto T, Sato T, Funakoshi T, Ogawa M, Namikawa T, Kobayashi M, Hanazaki K. Preliminary experiences of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using a new camera for simultaneous capturing of color and near-infrared fluorescence indocyanine green. International Surgical Week (ISW 2011) Yokohama, Japan. (2011.8.28-9.1)
4. Arikawa M, Kakinuma Y, Noguchi T, Sato T. Acetylcholinesterase Inhibitor Donepezil in Treatment of Myocardial Ischemia and Heart Failure. ISAN/AAS2011(Satellite Meeting), Rio de Janeiro, Brasil. (2011.9.12-18)
5. 久保亨, 野口達哉, 北岡浩章, 佐藤隆幸, 土居義典. 塩酸ドネペジル内服による心血管系への影響に関する前向き登録調査研究: Donepezil Cardiac Test Registry Study (DOCTER Study). 第59回日本心臓病学会学術集会, 兵庫県. (2011.9.23-25)
6. 佐藤隆幸. 「医と工のバッテリー~打率3割(バッテリー)をめざして」. 第20回コンピュータ外科学会, 横浜市. (2011.11.22-24)
7. Kobayashi M, Sato T, Sugimoto T, Okamoto K, Dabanaka K, Namikawa T, Okabayashi T, Hanazaki K. Development of the HyperEye Medical System for endoscopic surgery. SAGES 2012 Annual Meeting, San Diego, USA. (2012.3.7-10)
8. Kakinuma Y, Akiyama T, Arikawa M, Sato T. Cholinceptive cholinergic properties of cardiomyocytes: Amplification mechanism for vagal efferent effects. 第76回日本循環

器学会学術集会, 福岡県. (2012.3.16-18)

9. Arikawa M, Kakinuma Y, Noguchi T, Yamasaki F, Sato T. Donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, prevents cardiac rupture during acute phase of myocardial infarction in mice. 第76回日本循環器学会学術集会, 福岡県. (2012.3.16-18)
10. 柿沼由彦, 秋山 剛, 佐藤隆幸. A non-neuronal cardiac cholinergic system(nNCCS) in cardiomyocytes plays a role in suppressing overshooting energy metabolism. 第89回日本生理学会大会, 長野県. (2011.3.29-31)
11. 有川幹彦, 柿沼由彦, 野口達哉, 佐藤隆幸. Donepezil prevents cardiac rupture during acute phase of myocardial infarction in mice. 第89回日本生理学会大会, 長野県. (2011.3.29-31)

G-3.新聞報道等

なし

H.知的所有権の取得状況

1. Patent No.:US 7,962,216 B2, "CARDIAC PACING SYSTEM, BLOOD PRESSURE REGULATING SYSTEM, AND CARDIAC DISEASE TREATMENT SYSTEM BY SUBSTITUTING NATIVE BIOLOGICAL REGULATORY FUNCTION" Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi, Takayuki Sato, Jun.14,2011
2. 特許第 4872044 号「心臓リモデリング抑制薬および心不全治療薬」発明者：杉町 勝, 李 梅花, 鄭 燦, 佐藤隆幸, 砂川賢二. 登録日: 2011.12.2.
3. 特許第 4888856 号「虚血性疾患に対する血管新生促進治療薬」発明者：中山泰秀, 佐藤隆幸. 登録日: 2011.12.22.

バイオニック血圧制御システムの実用化開発
瞬時血圧測定法の開発(分担課題名)

分担研究者 山越 憲一(金沢大学 理工研究域 教授)

研究要旨:

脊髄損傷患者の自律神経障害に起因する起立性低血圧症を予防するためのバイオニック血圧制御システムの実用化研究として、前年度までに得られた成果を更に発展させて、足背動脈を対象とした非侵襲的瞬時連続血圧計測システムの開発研究を行った。特に、今年度は実用化に必須の重点開発項目として、「カフ・光電容積センサを含む血圧計測インターフェース部の改良」と「連続血圧計測のためのカフ圧制御パラメータの自動決定」の2点に絞って行った。その結果、パラメータの自動設定と共に、長時間安定した連続血圧計測や車椅子移動時においても安定した連続血圧計測を行うことが実証され、さらに多くの健常者を対象とした性能試験においても、本システムの有効性が確認された。

A.研究目的

スポーツや交通事故などで脊髄を損傷し、受傷レベル以下の運動や知覚などの障害を受けた脊髄損傷患者(以下脊損者)は、現在、我が国において累計約10万人以上いるとされている。脊損者の多くは自律神経障害などの合併症を発症し、特にその70%以上が起立性低血圧症によるQOLの低下に悩まされながら、日常生活を余儀なくされている。

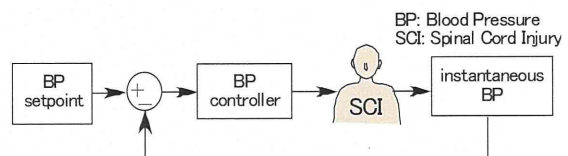
本研究では、脊損者のQOL向上のためのバイオニック血圧制御システムの実用化開発を目指し、当該分担研究では非侵襲的瞬時連続血圧計測システムの開発研究を進めてきた。今年度はこれまでの成果をさらに発展させて、足背動脈を対象とした連続血圧計測システムを実用化段階まで進展させることを目的とした。

B.研究方法

B-1. カフ・光電容積センサを含む血圧計測インターフェース部の改良に関する研究

図B-1にバイオニック血圧制御システムの全体概要ブロック図を示す。本システムでは、脊損者の瞬時連続血圧(BP)を計測し、目標血圧値との差分から血圧制御装置(電気刺激装置)により脊損者の血圧を制御することで、上体起こしや起立などの姿勢変化に伴う血圧変動の再調整を行うものである。今年度(平成23年度)は、これまでに引き続き、分担研究者が提案した容積補償法に基づき、脊損者の負担とならない足背動脈を対象とした非侵襲瞬時血圧計測プロトタイプシステムの改良開発研究を行った。特に本年度では、長時間連続血圧計測および車椅子座乗時の連続血圧計測を目標に、昨年度に

引き続いて血圧計測用のカフ・光電容積センサを含む血圧計測インターフェース部の小型化と更なる改良を行った。



図B-1 非侵襲型バイオニック血圧制御システムの基本ブロック図

B-2. 連続血圧計測のためのカフ圧制御パラメータの自動決定に関する研究

これまでの研究成果により、足背動脈からの連続血圧計測の可能性は実証されてきたが、今年度では、本法の実用化のために必須の計測パラメータの自動設定に着目して開発研究を行った。具体的には、連続血圧計測時の制御パラメータの自動決定法の開発を試みた。

C.研究結果

C-1. カフ・光電容積センサを含む血圧計測インターフェース部の改良に関する研究

図C-1に、足背動脈用カフ部(光電容積センサが内蔵)を固定するための改良された血圧計測インターフェース部と血圧計測の様子を示す。今回改良を行ったインターフェース部は、昨年度までのものより大幅に小型化された。すなわち、これまでのサンダル型からベルト型のインターフェース部となり、装着性や計測安定性の向上を図った。また、これにより長時間の計測

や、車椅子座乗時などの計測がより容易となり、脊損者のQOL向上のためのシステム開発の上で重要な基礎を築いた。



図 C-1 血圧計測インターフェイス部と計測風景

C-2. 連続血圧計測のためのカフ圧制御パラメータの自動決定に関する研究

連続血圧計測時の制御パラメータの自動決定のために、サーボ制御部の制御偏差などに注目して制御パラメータを調整する方式を新たに導入した。これにより、自動的に制御パラメータを決定することができ、また、長時間安定した計測が可能となった。本 C-2 の成果と上記 C-1 の成果を融合させることにより、相乗的に血圧計測システムが大幅に改良された。

図 C-2-1 に長時間の連続血圧計測結果の一例を示す。本図に示すように、健常被験者ではあるが、2 時間(120 分)にわたる連続計測を達成することができた。またこの間、被験者は上体を用いた行動(読書、食事、DVD 観賞)を自由に行っても、安定した血圧計測を行うことができた。

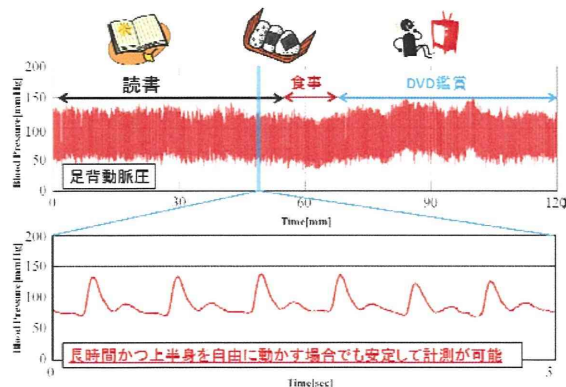


図 C-2 長時間連続血圧計測(2 時間)の一例

また、図 C-2-2 に、車椅子移動時の連続血圧計測結果の一例を示す。本図に示す計測では、健常被験者に車椅子に座乗してもらい、車椅子による移動および段差の乗り越えを行った。図 C-2-2 に示すように、段差以外の場所では安定して血圧計測が可能であった。また、段差を乗

り越えた直後では、血圧計測に若干のアーチファクトが見られたが、数心拍以内で安定した計測に自動的に復帰した。このことから、脊損者においても車椅子座乗時に安定した計測が可能であることが示唆された。

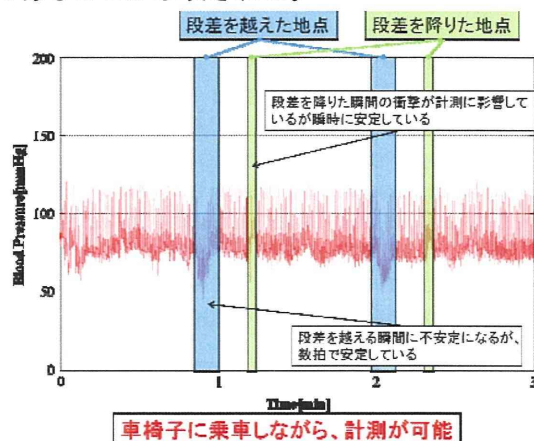


図 C-3 車椅子移動時の連続血圧計測の一例

D. 考察

バイオニック血圧制御システムの実用化のための非侵襲的瞬時連続血圧計測システムの試作開発研究は、当初の計画通りに順調に進んだものと考えられた。また、これらの結果は、システム全体の実用開発を担当している日本光電工業株式会社にフィードバックされ、今後の製品開発の基礎となったものと考えられる。

E. 結論

バイオニック血圧制御システムの実用化のため、足背動脈における非侵襲的瞬時連続血圧計測システムの試作開発研究、および性能評価を行った。その結果、実用機開発の基礎となる技術(血圧計測インターフェイス部および制御パラメータ自動決定法)などの開発に成功した。また、試作システムにより、長時間安定した連続血圧計測や車椅子移動時の自動血圧計測も達成された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Yamakoshi K. Bioinstrumentation, *IEEE Rev. Biomed. Eng.*, 4: 6-8, 2011

G-2. 学会発表

1. Ogawa M, Nogawa M, Yamakoshi K. Non-invasive measurement of instantaneous blood pressure in dorsalis pedis artery based on the volume-compensation technique, *The 4th International Congress*

on Image and Signal Processing, and 4th International Conference on Biomedical Engineering and Informatics (October 15-17, 2011, Shanghai, China)

2. Ogawa M, Motoi K, Yamakoshi T, Nogawa M, Yamakoshi Y, Shibata M, Yamakoshi K. A new proposal of tailored bioinstrumentation using rapid prototyping and three-dimensional CAD - First trial to develop individually designed cuff-units for continuous blood pressure measurement, *The 33rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (August 30-September3, 2011, Boston, USA)
3. 小川充洋, 野川雅道, 長瀬樹生, 有馬亮介, 山越健弘, 田中志信, 山越憲一, 砂川賢二. 脊髄損傷患者の起立性低血圧予防のための非侵襲連続血圧計測システムの実用化開発, 第 50 回日本生体医工学会大会 (2010 年 4 月 29-5 月 1 日, 東京)

G-3.新聞報道

なし

H.知的所有権の取得状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

1. Sato T, Diedrich A, Sunagawa K. Bionic Baroreflex. In PRIMER ON THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM 3rd ed. Elsevier Academic Press, USA, 659-662, 2012

雑誌

1. Kishi T, Hirooka Y, Katsuki M, Ogawa K, Shinohara K, Isegawa K, Sunagawa K. Exercise Training Causes Sympathoinhibition through Antioxidant Effect in the Rostral Ventrolateral Medulla of Hypertensive Rats. Clin Exp Hypertens. In press, 2012
2. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Sympathoinhibition caused by orally administered telmisartan through inhibition of the AT(1) receptor in the rostral ventrolateral medulla of hypertensive rats. Hypertens Res. In press, 2012
3. Ichiki T, Miyazaki R, Kamiharaguchi A, Hashimoto T, Matsuura H, Kitamoto S, Tokunou T, Sunagawa K. Resveratrol attenuates angiotensin II-induced senescence of vascular smooth muscle cells. Regul Pept. In press, 2012
4. Shinohara K, Hirooka Y, Ogawa K, Kishi T, Yasukawa K, Utsumi H, Sunagawa K. Combination Therapy of Olmesartan and Azelnidipine Inhibits Sympathetic Activity Associated with Reducing Oxidative Stress in the Brain of Hypertensive Rats. Clin Exp Hypertens. In press, 2012
5. Hara M, Tabata K, Suzuki T, Do MK, Mizunoya W, Nakamura M, Nishimura S, Tabata S, Ikeuchi Y, Sunagawa K, Anderson JE, Allen RE, Tatsumi R. Calcium influx through a possible coupling of cation channels impacts skeletal muscle satellite cell activation in response to mechanical stretch. Am J Physiol Cell Physiol. In press, 2012
6. Inoue E, Ichiki T, Takeda K, Matsuura H, Hashimoto T, Ikeda J, Kamiharaguchi A, Sunagawa K. Beraprost sodium, a stable prostacyclin analogue, improves insulin resistance in high-fat diet-induced obese mice. J Endocrinol. 213: 285-291, 2012
7. Miyazaki R, Ichiki T, Hashimoto T, Ikeda J, Kamiharaguchi A, Narabayashi E, Matsuura H, Takeda K, Sunagawa K. Acetylcholinesterase inhibitors attenuate angiogenesis. Clin Sci (Lond). 123: 241-249, 2012.
8. Takemoto M, Mukai Y, Inoue S, Matoba T, Nishizaka M, Ide T, Chishaki A, Sunagawa K. Usefulness of non-contact mapping for radiofrequency catheter ablation of inappropriate sinus tachycardia: new procedural strategy and long-term clinical outcome. Intern Med. 51: 357-362, 2012.
9. Nakagaki T, Hirooka Y, Matsukawa R, Nishihara M, Nakano M, Ito K, Hoka S, Sunagawa K. Activation of mineralocorticoid receptors in the rostral ventrolateral medulla is involved in hypertensive mechanisms in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Hypertens Res. 35: 470-476, 2012.
10. Nishihara M, Hirooka Y, Matsukawa R, Kishi T, Sunagawa K. Oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla modulates excitatory and inhibitory inputs in spontaneously hypertensive rats. J Hypertens. 30: 97-106, 2012.
11. Ito K, Hirooka Y, Matsukawa R, Nakano M, Sunagawa K. Decreased brain sigma-1 receptor contributes to the relationship between heart failure and depression. Cardiovasc Res. 93: 33-40, 2012.
12. Miyamoto T, Inagaki M, Takaki H, Kawada T, Shishido T, Kamiya A, Sugimachi M. Adaptation of the respiratory controller contributes to the attenuation of exercise hyperpnea in endurance-trained athletes. Eur J Appl Physiol 112: 237-251, 2012.

13. Sugimachi M, Uemura K, Kawada T, Shishido T, Sunagawa K. Reduction of myocardial oxygen demand by controlling heart rate and hemodynamics simultaneously by novel circulatory model. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011:4297-300, 2011.
14. Sakamoto T, Murayama Y, Tanaka A, Sakamoto K, Tobushi T, Saku K, Hosokawa K, Onitsuka K, Fujino T, Sunagawa K. Impact of baroreflex on venous return surface. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011: 4295-4296, 2011.
15. Kishi T, Sunagawa K. Experimental 'jet lag' causes sympathoexcitation via oxidative stress through AT1 receptor in the brainstem. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011: 1969-1972, 2011.
16. Hosokawa K, Funakoshi K, Tanaka A, Sakamoto T, Onitsuka K, Sakamoto K, Tobushi T, Fujino T, Saku K, Murayama Y, Ide T, Sunagawa K. Artificial baroreflex system restores volume tolerance in the absence of native baroreflex. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011: 697-699, 2011.
17. Kawada T, Shimizu S, Sata Y, Kamiya A, Sunagawa K, Sugimachi M. Consideration on step duration to assess open-loop static characteristics of the carotid sinus baroreflex in rats. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011: 689-692, 2011.
18. Masuda S, Nakano K, Funakoshi K, Zhao G, Meng W, Kimura S, Matoba T, Miyagawa M, Iwata E, Sunagawa K, Egashira K. Imatinib mesylate-incorporated nanoparticle-eluting stent attenuates in-stent neointimal formation in porcine coronary arteries. *J Atheroscler Thromb.* 18: 1043-1053, 2011.
19. Matsuura H, Ichiki T, Ikeda J, Takeda K, Miyazaki R, Hashimoto T, Narabayashi E, Kitamoto S, Tokunou T, Sunagawa K. Inhibition of prolyl hydroxylase domain-containing protein downregulates vascular angiotensin II type 1 receptor. *Hypertension.* 58: 386-393, 2011.
20. Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Brain AT1 receptor activates the sympathetic nervous system through toll-like receptor 4 in mice with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 58: 543-549, 2011.
21. Matsukawa R, Hirooka Y, Nishihara M, Ito K, Sunagawa K. Neuregulin-1/ErbB signaling in rostral ventrolateral medulla is involved in blood pressure regulation as an antihypertensive system. *J Hypertens.* 29: 1735-1742, 2011.
22. Kishi T, Hirooka Y, Ogawa K, Konno S, Sunagawa K. Calorie restriction inhibits sympathetic nerve activity via anti-oxidant effect in the rostral ventrolateral medulla of obesity-induced hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens.* 33: 240-245, 2011.
23. Nakagaki T, Hirooka Y, Ito K, Kishi T, Hoka S, Sunagawa K. Role of angiotensin-(1-7) in rostral ventrolateral medulla in blood pressure regulation via sympathetic nerve activity in Wistar-Kyoto and spontaneous hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens.* 33: 223-230, 2011.
24. Hashimoto T, Ichiki T, Ikeda J, Narabayashi E, Matsuura H, Miyazaki R, Inanaga K, Takeda K, Sunagawa K. Inhibition of MDM2 attenuates neointimal hyperplasia via suppression of vascular proliferation and inflammation. *Cardiovasc Res.* 91: 711-719, 2011.
25. Uemura K, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M. Peak systolic mitral annulus velocity reflects the status of ventricular-arterial coupling-theoretical and experimental analyses. *J Am Soc Echocardiogr.* 24: 582-591, 2011.
26. Hirooka Y, Kishi T, Sakai K, Takeshita A, Sunagawa K. Imbalance of central nitric oxide and reactive oxygen species in the regulation of sympathetic activity and neural mechanisms of hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 300: R818-R826, 2011.
27. Chen L, Nakano K, Kimura S, Matoba T, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Nagaoka K, Kishimoto J, Sunagawa K, Egashira K. Nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin into lungs ameliorates the development and induces regression of monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension. *Hypertension.* 57: 343-350, 2011.
28. Fujino T, Nishizaka M, Yufu T, Sunagawa K. A case of multiple focal nodular hyperplasia in the liver which developed after heart transplantation. *Intern Med.* 50: 43-46, 2011.

29. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sata Y, Mizuno M, Kamiya A, Shishido T, Inagaki M, Shirai M, Sano S, Sugimachi M. Medetomidine, an $\alpha(2)$ -Adrenergic Agonist, Activates Cardiac Vagal Nerve Through Modulation of Baroreflex Control. *Circ J.* 76: 152-159, 2011.
30. Abe C, Kawada T, Sugimachi M, Morita H. Interaction between vestibulo-cardiovascular reflex and arterial baroreflex during postural change in rats. *Appl Physiol.* 111: 1614-1621, 2011.
31. Kawada T, Shimizu S, Li M, Kamiya A, Uemura K, Sata Y, Yamamoto H, Sugimachi M. Contrasting effects of moderate vagal stimulation on heart rate and carotid sinus baroreflex-mediated sympathetic arterial pressure regulation in rats. *Life Sci.* 89: 498-503, 2011.
32. Shimizu S, Une D, Shishido T, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. Norwood procedure with non-valved right ventricle to pulmonary artery shunt improves ventricular energetics despite the presence of diastolic regurgitation: a theoretical analysis. *J Physiol Sci.* 61: 457-465, 2011.
33. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sonobe T, Kamiya A, Shishido T, Tokudome T, Hosoda H, Shirai M, Kangawa K, Sugimachi M. Centrally administered ghrelin activates cardiac vagal nerve in anesthetized rabbits. *Auton Neurosci.* 162: 60-65, 2011.
34. Komamura K, Tatsumi R, Tsujita-Kuroda Y, Onoe T, Matsumoto K, Nakamura T, Miyazaki J, Horio T, Sugimachi M. Cellular injury of cardiomyocytes during hepatocyte growth factor gene transfection with ultrasound-triggered bubble liposome destruction. *J Drug Deliv.* 2011: 453619, 2011.
35. Kamiya A, Kawada T, Shimizu S, Sugimachi M. Closed-loop spontaneous baroreflex transfer function is inappropriate for system identification of neural arc but partially appropriate for peripheral arc: predictability analysis. *J Physiol.* 589: 1769-1790, 2011.
36. Mizuno M, Kawada T, Kamiya A, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Smith SA, Sugimachi M. Exercise training augments the dynamic heart rate response to vagal but not sympathetic stimulation in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 300: R969-R977, 2011.
37. Furuno T, Yamasaki F, Yokoyama T, Sato K, Sato T, Doi Y, Sugiura T. Effects of various doses of aspirin on platelet activity and endothelial function. *Heart Vessels.* 28: 267-273, 2011.
38. Yamauchi K, Nagafuji H, Nakamura T, Sato T, Kohno N. Feasibility of ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy in animal models using the HyperEye Medical System. *Ann Surg Oncol.* 18: 2042-2047, 2011.
39. Arikawa M, Kakinuma Y, Handa T, Yamasaki F, Sato T. Donepezil, anti-Alzheimer's disease drug, prevents cardiac rupture during acute phase of myocardial infarction in mice. *PLoS ONE* 6: e20629, 2011.
40. Yamamoto M, Sasaguri S, Sato T. Assessing intraoperative blood flow in cardiovascular surgery. *Surg Today* 41: 1467-1474, 2011.
41. Morita T, Kakinuma Y, Kurabayashi A, Fujieda M, Sato T, Shuin T, Furihata M, Wakiguchi H. Conditional VHL gene deletion activates a local NO-VEGF axis in a balanced manner reinforcing resistance to endothelium-targeted glomerulonephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 26: 4023-4031, 2011.
42. Yamakoshi K Bioinstrumentation. *IEEE Rev. Biomed. Eng.* 4: 6-8, 2011.
43. 杉本健樹、花崎和弘、佐藤隆幸：HyperEye Medical System を用いた乳癌センチネルリンパ節生検手技 手術 65: 421-425, 2011.

PRIMER ON THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM

THIRD EDITION

Editor In Chief

David Robertson
Vanderbilt University

Editors

Italo Biaggioni
Vanderbilt University

Geoffrey Burnstock
University College Medical School

Phillip A. Low
Mayo College of Medicine

Julian F.R. Paton
University of Bristol



AMSTERDAM • BOSTON • HEIDELBERG • LONDON
NEW YORK • OXFORD • PARIS • SAN DIEGO
SAN FRANCISCO • SINGAPORE • SYDNEY • TOKYO
Academic Press is an imprint of Elsevier



Bionic Baroreflex

Takayuki Sato, André Diedrich,
Kenji Sunagawa

A novel therapeutic strategy against central baroreflex failure is proposed based on bionic technology. The bionic baroreflex system is a recent innovation designed to revitalize baroreflex function. In the bionic baroreflex system, arterial pressure is sensed via a micromanometer placed in the aortic arch. Its output is fed into a computer that functions as an artificial vasomotor center. Based upon measured changes in arterial pressure, the artificial vasomotor center generates command signals to an electrical stimulator to provide an appropriate frequency of stimulation to vasomotor sympathetic nerves. Although the bionic baroreflex system is not currently available for clinical practice, its clinical use is expected after further development.

INTRODUCTION

The arterial baroreflex is the most important negative feedback system to suppress rapid daily disturbances in arterial pressure [1]. Therefore, in patients with autonomic failure with dysfunctional baroreflex control of arterial pressure, the simple act of standing would cause a fall in arterial pressure, reducing perfusion of the brain, and resulting potentially in loss of consciousness. The functional restoration of the arterial baroreflex is essential in numerous patients groups (e.g., those with autonomic failure) for maintaining consciousness and a level of life quality.

In patients with central baroreflex failure such as baroreceptor deafferentation, Shy-Drager syndrome, and spinal cord injuries, peripheral sympathetic nerves remain functional but are not controlled by the brain. A novel therapeutic strategy has been proposed to use a bionic baroreflex system (BBS) with a neural interface to control arterial pressure [2,3]. A bionic system is an artificial device for the functional replacement of a failed physiological system. It should be able to mimic its static and dynamic characteristics. In the proposed BBS (Fig. 139.1), arterial pressure is sensed via a micromanometer placed in the aortic arch, and fed into a computer that functions as an artificial vasomotor center. Based upon measured changes in arterial pressure, the artificial vasomotor center

generates command signals that trigger an electrical stimulator to provide a stimulus of the appropriate frequency to vasomotor sympathetic nerves. The BBS has been able to revitalize baroreflex function in an animal model of central baroreflex failure.

BIONIC BAROREFLEX SYSTEM

Theoretical Background

It is of critical importance to identify the algorithm of the artificial vasomotor center, i.e., how to determine the stimulation frequency (STM) of the vasomotor sympathetic nerves in response to a change in arterial pressure (AP). Based on expertise of bionics and systems physiology, the algorithm has been determined as a transfer function by using a white-noise identification method [2]. First, the functional characteristics have to be mimicked by the BBS, i.e., the open-loop transfer function of the native baroreflex

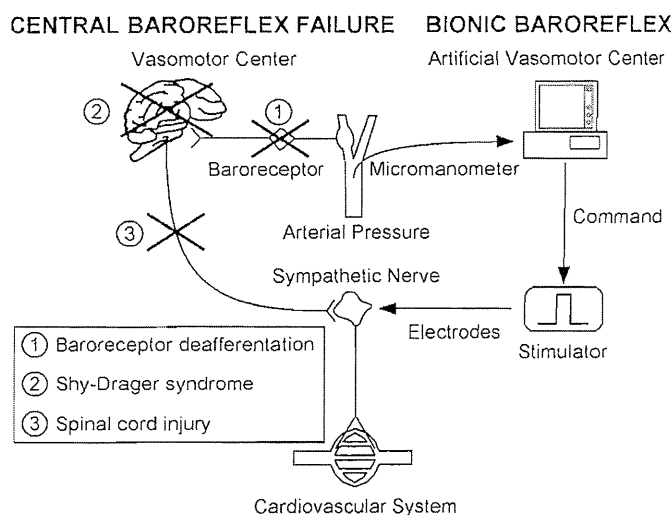


FIGURE 139.1 Central baroreflex failure and its functional replacement by a bionic baroreflex system.

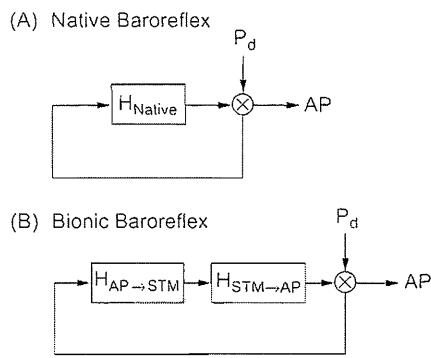


FIGURE 139.2 Block diagrams of native and bionic baroreflex systems. H_{Native} denotes the open-loop transfer function of the native baroreflex system. $H_{AP \rightarrow STM}$ and $H_{STM \rightarrow AP}$ are the open-loop transfer functions from arterial pressure (AP) to the frequency of electrical stimulation (STM) and from STM to AP, respectively. P_d is an external disturbance in pressure. (Modified from Sato et al. (2002) with permission of American Heart Association.)

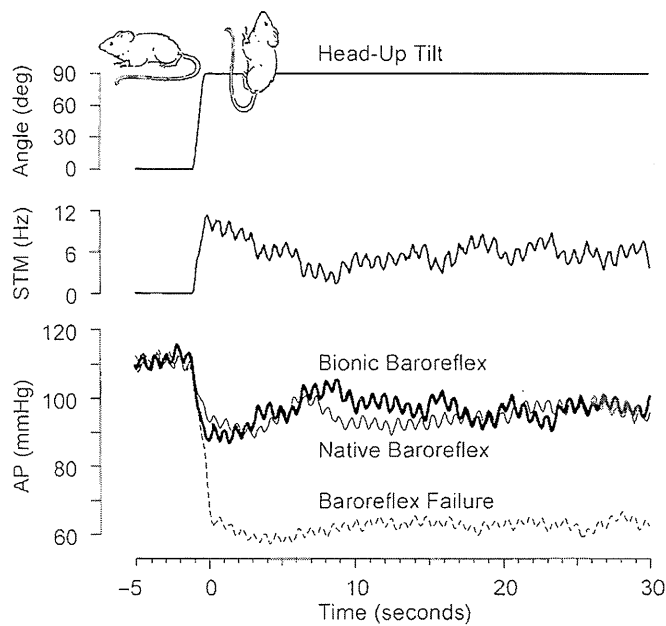


FIGURE 139.3 Real-time operation of the bionic baroreflex system during head-up tilting (HUT) in the rat. In a model of central baroreflex failure (broken line), when the bionic baroreflex system was inactive, arterial pressure (AP) fell rapidly and severely immediately after HUT. On the other hand, while the bionic baroreflex system was activated (thick line), such an AP fall was buffered, which was comparable to the native baroreflex (thin line). While sensing changes in AP, the bionic baroreflex system automatically computes the frequency of electrical stimulation (STM) of the sympathetic nerves and drives a stimulator. (Modified from Sato et al. (2002) with permission of American Heart Association.)

(H_{Native}) is identified in normal subjects (Fig. 139.2). Second, the open-loop transfer function of the AP response to STM ($H_{STM \rightarrow AP}$) is determined in patients with central baroreflex failure. Finally, a simple estimation process, $H_{Native}/H_{STM \rightarrow AP}$ is used to yield the transfer function required for the artificial vasomotor center of the BBS, i.e., $H_{AP \rightarrow STM}$.

Implementation of Algorithm of Artificial Vasomotor Center in BBS

To operate in real time as the artificial vasomotor center, the computer was programmed to automatically calculate instantaneous STM in response to instantaneous AP changes according to a convolution algorithm [2,3]:

$$STM(t) = \int_0^{\infty} h(\tau) \cdot AP(t - \tau) d\tau$$

where $h(t)$ is an impulse response function computed by an inverse Fourier transform of $H_{AP \rightarrow STM}$.

Efficacy of BBS

In a prototype of the BBS for rats with central baroreflex failure, the celiac ganglion was selected as the sympathetic vasomotor interface [3]. The efficacy of the BBS against orthostatic hypotension during head-up tilting (HUT) is shown in Figure 139.3. Without the activation of the BBS, HUT produced a rapid progressive fall in AP by 40 mmHg in 2 seconds. In contrast, while the BBS was

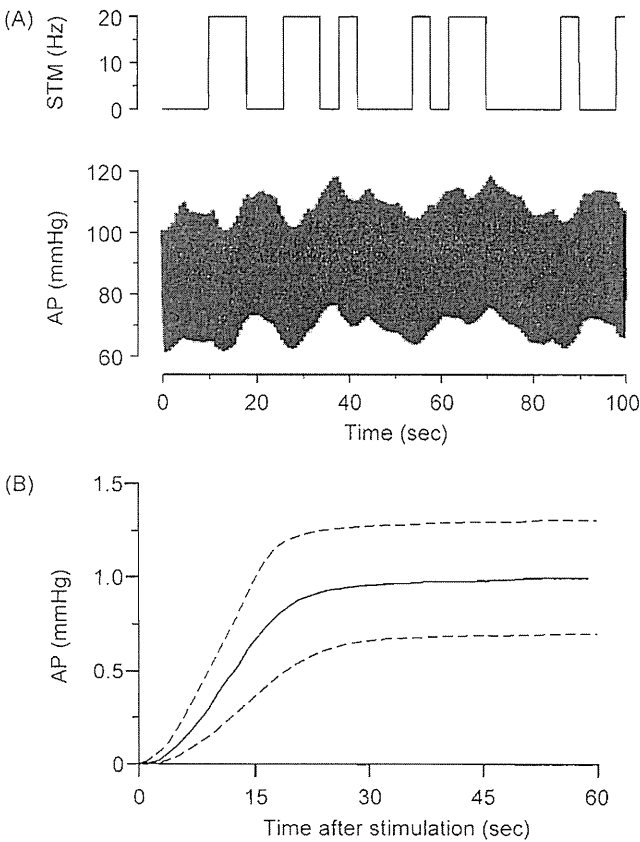


FIGURE 139.4 The response of arterial pressure (AP) to spinal cord stimulation at Th9-11 (A) and the step response estimated from the transfer function analysis (B).

activated, it automatically computed STM and appropriately stimulated the sympathetic nerves to quickly and effectively attenuate the AP drop. Such an AP response to HUT during the real-time execution of the BBS was indistinguishable from that observed in a control rat with an intact baroreflex system. Therefore, the BBS was considered to revitalize the native baroreflex function.

EPIDURAL CATHETER APPROACH FOR HUMAN BBS

To apply BIONIC technology to patients, we need a neural interface with quick and effective controllability of AP in humans. Here, we proposed an epidural catheter approach for the human BBS [4]. We percutaneously placed an epidural catheter with a pair of electrodes at the

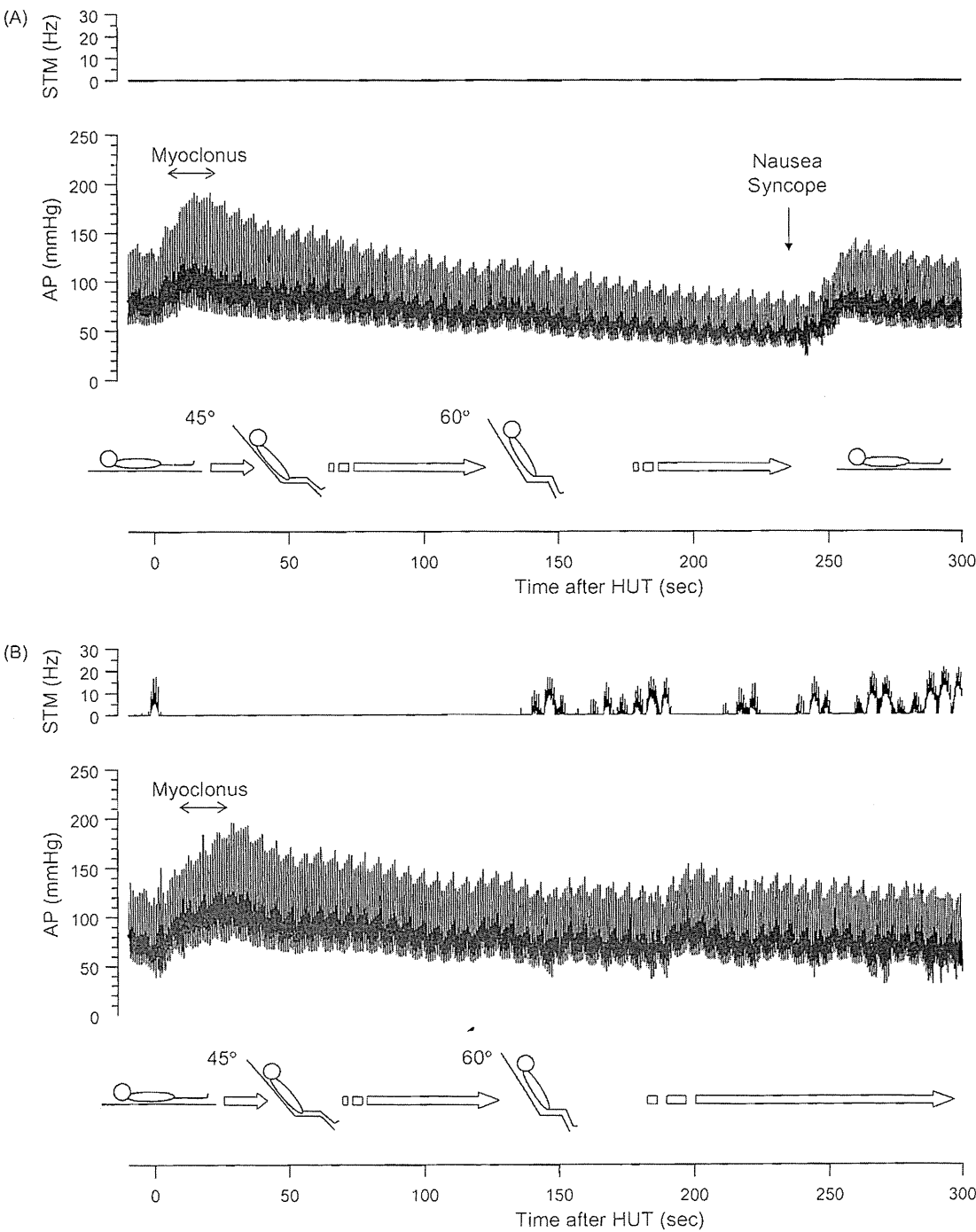


FIGURE 139.5 Clinical application of the bionic baroreflex system to a 55-year-old man with high cervical cord injury during head-up tilting (HUT). (A) Control; (B) Real-time operation of the bionic baroreflex system. STM, stimulation frequency; AP, arterial pressure.