

難治性心不全を克服するバイオニック自律神経制御システムの基盤研究

Explorations into development of autonomic neuromodulation system to treat refractory heart failure

砂川 賢二 (SUNAGAWA KENJI)
九州大学・大学院医学研究院・教授



研究の概要

自律神経系は心不全の病態の進展に深く関わっている。心不全は高齢者に多発するが高齢者では動脈硬化などで自律神経を制御する圧反射機能が低下している。本研究では圧反射機能の低下が心不全の発症に重要な役割を果たすことを証明するとともに、治療法として電子的に圧受容器求心路に介入し圧反射機能を再構成するバイオニック圧反射システムを開発する。

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・生体材料学

キーワード：生体制御・治療、自律神経制御、循環制御

1. 研究開始当初の背景

医学の目覚ましい進歩にも拘わらず、循環器疾患は依然として人類最大の死因である。とりわけ、最終病像である慢性心不全の生命予後は著しく悪く（5年生存率<50%）、その克服は人類喫緊の課題である。

心不全による血行動態や代謝の変化は神経体液性調節系の過緊張をもたらす。この調節系の過緊張が病態を増悪させる。調節系の首座は自律神経系にあることから、我々は Fig. 1 に示すように、自律神経の緊張を電子的に制御することで、心不全の予後を改善させる新たな治療戦略、バイオニック医学を開発してきた。本研究では自律神経求心路に制御理論に基づいて電子的に介入することで、難治性心不全を治療する、バイオニック心不全治療戦略の基盤を開発する。

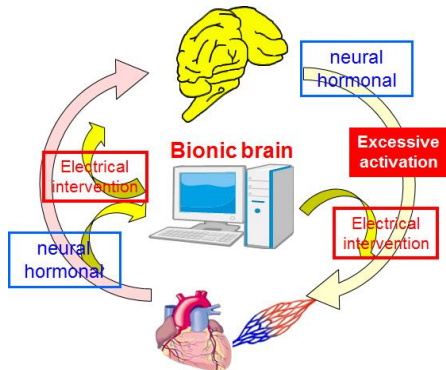


Fig. 1 慢性心不全では神経体液性調節系の過剰な活性化がおきる。本研究では自律神経求心路を制御理論に則って刺激し、遠心路活性を適切に制御する

2. 研究の目的

本研究は自律神経求心路を制御理論に基づいて電子的に介入し、難治性心不全の治療戦略の開発を目指す。収縮機能保持型および収縮機能低下型の心不全を対象にする。

3. 研究の方法

- バイオニック圧反射システム開発：圧受容器が生理的に行っている血圧を感知し求心路を活性化する仕組みを電子的に再構成する。システムは圧感知部、制御部、神経刺激部から構成される。制御部の特性は圧反射全体のシステム同定に基づき確定する。
- 収縮機能保持型心不全：高血圧ラットにおいて、心肥大はあるが収縮機能が保持されている週齢に実験を行う。
- 収縮機能低下型心不全：同様に高血圧ラットを用い、左室負荷のため収縮性心不全に陥った週齢に実験を行う。
- 圧反射不全の容量耐性に及ぼす影響：圧反射機能の有無に応じて、容量耐性がどのように変化するか急性実験で評価する。
- 慢性圧反射不全動物作成：心不全と圧反射不全の関連の自然歴を評価するために、圧受容器求心路の除神経を行った高血圧動物に塩分負荷を行い左房圧の変動を観察する。
- バイオニック圧反射システムによる容量耐性（心不全の発症しやすさ）：正常動物を用いてバイオニックシステムが容量耐性を獲得するかどうか評価する。

4. これまでの成果

- バイオニック圧反射システム開発：圧受容器に白色雑音を負荷し動脈圧応答を求めた。同様に圧受容器求心路を白色雑音で刺激し動脈圧応答を求めた。これらの特性から制御部に必要なインパルス応答を算出した。インパルス応答は比較的単純であったため、デルタ関数で近似した。再構成されたバイオニックシステムはラットの生理的な圧反射を忠実に再現した。
- 収縮機能保持型の心不全：高血圧ラットの心機能と肥大の経過を心エコー装置で評価した。その結果、心肥大はあるものの収縮能は保たれる週齢が確定した。塩分負荷をすることで、全経過を加速できることが明らかになった。
- 収縮機能低下型心不全：同様に高血圧ラットを用い、心エコーで経過を観察した。一般的には心肥大のあと心拡張機能が低下し、最後に左室収縮機能が次第に低下してくることが示された。塩分負荷をすることで、全経過を加速することができることが明らかになった。
- 圧反射不全の容量耐性に及ぼす影響：ラットに容量負荷を行い、圧反射の有無が容量耐性にいかに影響を及ぼすか検討した。Fig2に示すように、圧反射が作動する閉ループ下では輸液をしても左房圧はあまり増加しない。一方圧反射不全になると左房圧は劇的に増加する。圧反射不全が容量耐性に決定的な影響を与えることが示された。

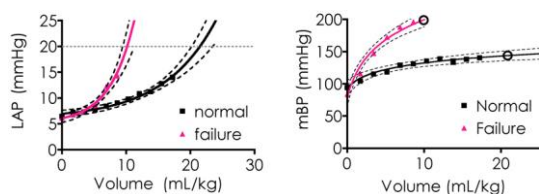


Fig.2 圧反射が機能しないと、輸液に対して左房圧および血圧が著明に増加する。

- 慢性圧反射不全は肺うっ血をもたらす：圧受容器の除神経を行うことで、動脈圧および心房圧のゆらぎが極端に大きくなった。高血圧動物に塩分負荷をすると、ゆらぎのみならず左房圧も持続的に上昇した。左房圧の24時間のヒストグラムでは正常動物では15 mmHgをこえることは殆どない。しかしながら、圧反射不全動物では15 mmHg以上の左房圧になることが12時間以上あった。さらに20 mmHgを超える時間も3-4時間に達した。肺鬱血、肺重量増加、左室拡張期圧等、心不全に矛盾しない血行動態になった。
- バイオニック圧反射システムによる容量耐性の獲得（心不全の発症しやすさ）：圧反射不全で低下していた容量耐性がバイオニッ

ク圧反射システムで完全に再獲得できる事が示された。

5. 今後の計画

- バイオニック圧反射システムの開発：制御器や神経刺激ユニットなどの心臓部は完成している。圧センサーが組み込まれると植え込み可能なシステムが完成する。今後の2年で開発を目指す。3ヶ月程度の電池動作期間を想定している。重量は16g程度である。
- 収縮機能保持型心不全に対する効果：慢性心不全に対してバイオニック圧反射システムの効果をみる。期間は4週間を想定している。心機能、組織、サイトカイン、神経ホルモン等で有効性を評価する。
- 収縮機能低下型心不全に対する効果：同様に収縮不全心にたいしてもバイオニック圧反射システムの効果をみる。
- バイオニック圧反射システムの心不全治療における最適化：最終的にはバイオニック圧反射システムの心不全治療における最適条件を求める。

6. これまでの発表論文等（受賞等も含む）

1. Funakoshi K, Hosokawa K, Kishi T, Ide T, Sunagawa K. Striking volume intolerance is induced by mimicking arterial baroreflex failure in normal left ventricular function. *J Card Fail*. 2014; 20(1):53-9.
2. Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Sunagawa K. Potential clinical application of recently discovered brain mechanisms involved in hypertension. *Hypertension*. 2013; 62(6):995-1002.
3. Onitsuka K, Ide T, Arai S, Hata Y, Murayama Y, Hosokawa K, Sakamoto T, Tobushi T, Sakamoto K, Fujino T, Sunagawa K. Cardiac phase-targeted dynamic load on left ventricle differentially regulates phase-sensitive gene expressions and pathway activation. *J Mol Cell Cardiol*. 2013 ; 64:30-8
4. Saito T, Hirano M, Ide T, Ichiki T, Koibuchi N, Sunagawa K, Hirano K. Pivotal role of Rho-associated kinase 2 in generating the intrinsic circadian rhythm of vascular contractility. *Circulation*. 2013; 127(1):104-14
5. Hosokawa K, Ide T, Tobushi T, Sakamoto K, Onitsuka K, Sakamoto T, Fujino T, Saku K, Sunagawa K. Bionic baroreceptor corrects postural hypotension in rats with impaired baroreceptor. *Circulation*. 2012; 126(10):1278-85.

ホームページ等

<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/cardiol/kyoshitsu/baio/index.html>