

機関番号：	17102
研究種目：	基盤研究（S）
研究期間：	2006～2010
課題番号：	18100006
研究課題名（和文）	脊髄損傷患者の血圧調節失調を克服するためのバイオニック血圧制御システムの開発
研究課題名（英文）	Explorations into development of bionic baroreflex system to overcome arterial pressure dysregulation in patients with cervical cord injury
研究代表者	砂川 賢二（SUNAGAWA KENJI） 九州大学・医学研究院・教授
研究者番号：	50163043

研究成果の概要（和文）：

脊髄損傷（特に頸髄損傷）患者は交感神経の切断により重篤な体位性低血圧に苛まれる。本研究は交感神経の活動を電子的な血管運動中枢で制御（バイオニック血圧制御）することにより、脊髄損傷患者の血圧を安定化させる基盤技術を開発することを目的とする。脊髄損傷患者では皮膚の電気刺激で交感神経が活性化され血圧が上昇する。そこで我々はこの皮膚刺激による血圧応答をアクチュエーターとして利用し、血圧を負帰還情報とするバイオニック血圧制御システムを試作した。バイオニック血圧制御システムは脊髄損傷患者の体位性低血圧を完全に予防することが示された。

研究成果の概要（英文）：

Central baroreflex failure in spinal cord injuries results in serious orthostatic hypotension. Even the latest medical science fails to provide a fundamental remedy for those patients. Since somatic inputs affect sympathetic activities, we examined if transcutaneous electrical stimulation can feedback control arterial pressure (bionic baroreflex system) in spinalized patients. We identified skin regions capable of increasing arterial pressure in response to electrical stimulation. We then determined the transfer function from the stimulation to arterial pressure responses and developed the bionic baroreflex system. The bionic baroreflex system fully prevented orthostatic hypotension in patients with spinal cord injuries.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	26,600,000	7,980,000	34,580,000
2007年度	16,600,000	4,980,000	21,580,000
2008年度	16,600,000	4,980,000	21,580,000
2009年度	16,600,000	4,980,000	21,580,000
2010年度	8,300,000	2,490,000	10,790,000
総計	84,700,000	25,410,000	110,110,000

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：バイオニック医学、血圧制御、脊髄損傷、自動治療、生体医工学

1. 研究開始当初の背景

近年の目覚ましい医学の進歩にも関わらず、脊髄損傷に伴った体位性低血圧に対して有効な治療戦略がない。そのため患者は受動座位も叶わず臥床を余儀なくされ、誤嚥性肺炎

などの感染により生命予後も悪い。若年者が多いことから、その克服は社会的にも極めて重要である。

我々は神経性血圧調節機構に電子的に介入することで血圧調節機能を再建するバイオ

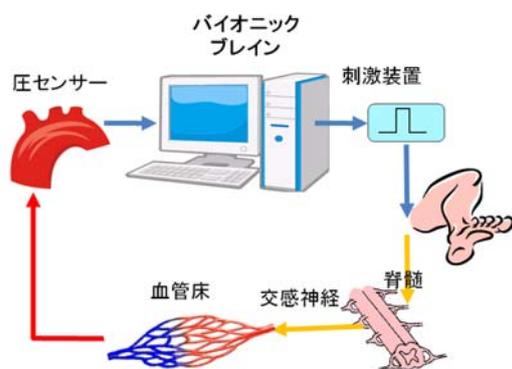
ニック血圧制御システムを世界に先駆けて開発した(Circulation 2002, Circulation 1999, Am J Physiol 1999)。このシステムは負帰還による自動制御システムである。しかしながら、これらのシステムは刺激電極を自律神経系に侵襲的に直接装着する必要がある。そのため、臨床応用は限られていた。バイオニック血圧制御システムを低侵襲あるいは非侵襲で実現できれば臨床応用は飛躍的に広がる。

2. 研究の目的

本研究は脊髄（頸髄）損傷患者の重篤な体位性低血圧を克服する低侵襲なバイオニック血圧制御システムの基盤技術の開発を目的とする。申請者は前述のように、体位性低血圧を防ぐバイオニック血圧制御システムの開発に成功している。しかしながら、このシステムでは腹腔神経叢あるいは脊髄に直接電極を装着し血圧制御をおこなった。交感神経は体性入力でも修飾されることが知られている。本研究では皮膚刺激をアクチュエーターにした低侵襲なバイオニック血圧制御システムを構築する基盤技術を開発する。

3. 研究の方法

バイオニック血圧制御システムの構成図を示す。バイオニック血圧制御システムは負帰還を用いた血圧制御システムである。バイオニック血圧制御システムでは血圧はセンサーを用いて測定する。血圧情報はコンピューターで構成された制御器であるバイオニックブレインに入力される。バイオニックブレインは血圧に基づき体表を適切に電気刺激し、脊髄反射を介して交感神経を活性化し、血圧を制御する。



本研究ではバイオニック血圧制御システムの基盤を効率良く開発するために、以下の課題を

設定した。

- ① 脊髄損傷患者における体位性低血圧の定量化
- ② 脊髄損傷患者における血圧を上昇させる刺激条件の抽出
- ③ 皮膚電気刺激に対する血圧応答の動特性の抽出
- ④ バイオニック血圧制御システムの制御器の設計
- ⑤ バイオニック血圧制御システムの試作
- ⑥ バイオニック血圧制御システムの患者での動作の検証

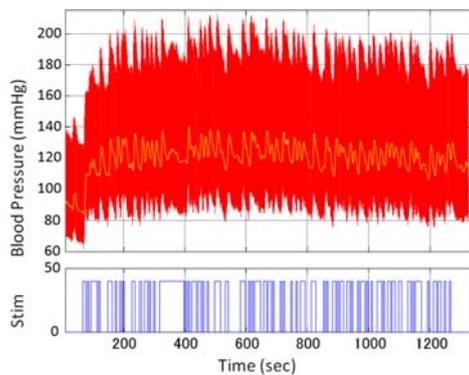
4. 研究成果

- ① 脊髄損傷患者における体位性低血圧の定量化：頸髄損傷患者をチルトテーブルに載せ、頭側を挙上すると、60度の挙上で平均収縮期圧は120mmHgから80mmHg程度まで低下することが示された。軽度の頭位挙上で40 mmHgの低血圧が惹起されることから、完全な直立ではさらに大きな血圧低下が惹起されることが予測された。バイオニック血圧制御システムは少なくとも60 mmHgの外乱を圧縮することを要求仕様とした。
- ② 脊髄損傷患者における血圧を上昇させる体表刺激条件の抽出：体表を機械あるいは電気刺激することで、血圧を増加させることができた。血圧の増加は、大腿部および下腹部で最大になった。制御システムの構築には機械刺激よりも電気刺激のほうが、アクチュエーターとしての操作性が優れていることから、体表の電気刺激による血圧制御の枠組みをバイオニック血圧制御システムに採用した。

電氣的に体性入力を刺激するためには、その電氣的仕様を明らかにする必要がある。そこで、刺激周波数、刺激電流、刺激パルスの幅、電極の大きさ等を変化させ、血圧の応答を測定した。その結果、脊髄損傷患者において、血圧は刺激電流の増加に伴って上昇した。また、刺激周波数の増加に伴っても増加することが明らかになった。実際の制御では電気刺激を周波数制御するよりも電流制御した方が容易であることから、バイオニック血圧制御システムでは電流を変えることで血圧を制御する枠組みを採用した。さらに電流密度を一定に保つと、血圧応答は電極面積に応じて増加することも判明した。皮膚の連続電気刺激では慣れ現象（電気刺激に対する血圧応答の減弱）が出現することが明らかになった。慣れ現象は適切

な間歇刺激で、克服できることが明らかになった。

- ③ 皮膚電気刺激に対する血圧応答の動特性の同定：負帰還による制御システムの設計には制御対象の動的な応答特性を知る必要がある。そこで皮膚の電気刺激強度を不規則に変化させ（白色雑音法）、血圧応答を計測した。皮膚刺激に対する血圧応答は遅れのある一次のシステムで近似できることが明らかになった。異なる患者でも時定数や遮断周波数はほぼ同様の値が得られたが、ゲインは比較的変動する傾向があった。電極のずれで同一患者でもゲインが大きく変動することが示された。



- ④ バイオニック血圧制御システムの制御器の設計：動特性に基づき、制御器の数値設計を行った。比例および積分特性を適切に設定することで、ゲインが大きく変動しても（代表値の1/2から2倍）安定した制御が行えることが数値シミュレーションで明らかになった。電極の機械的なずれに対しては、適応制御の導入で克服できることが示された。
- ⑤ バイオニック血圧制御システムの試作：定量化されたシステムのパラメータを用いて制御アルゴリズムを数値設計した。その仕様を満たすバイオニック血圧制御システムを既存の神経刺激装置、瞬時血圧計、制御用コンピューターを用いて一次試作した。
- ⑥ バイオニック血圧制御システムの患者での検証：試作したバイオニック血圧制御システムを用いて脊髄損傷患者の血圧の制御を行った。患者の収縮期血圧はチルトベッドの頭位挙上により120付近から70mmHg代まで著明に低下する。240秒すぎにバイオニックシステムを作動させた。

動作開始と同時に皮膚の電気刺激が開始され、血圧は30秒ほどで急速に上昇し目標血圧に到達する。この間、患者は低血圧症状を出すことなく、10分以上にわたり安定した血圧を維持することができた。他の症例(n=7)でも同様の結果が得られた。脊髄損傷患者において非侵襲な皮膚の電気刺激によるバイオニック血圧制御システムで体位性低血圧を防ぐことができることが世界で初めて示された。

以上の研究結果は脊髄損傷患者の血圧を安定化させるバイオニック血圧制御システムの実現可能性を示している(POC: Proof of Concept)。これらの研究成果は高い評価を受け、先端医療特区(スーパー特区、H20-24年、代表：砂川賢二、日本発の独創的な技術に基づいた情報型先進医療システム開発特区)に採択された。バイオニック血圧制御システムはスーパー特区開発の中核事業の一つとして実用化開発が継続されている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計116件)

1. Uemura K, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M. Peak systolic mitral annulus velocity reflects the status of entricular-arterial coupling-theoretical and experimental analyses. *J Am Soc Echocardiogr.* 24: 582-591, 2011
2. 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: R818-826, 2011.
3. Kishi T, Sunagawa K. Baroreflex sensitivity might predict responders to milrinone in patients with heart failure. *Int Heart J.* 51: 411-415, 2010.
4. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Blockade of mineralocorticoid receptors improves salt-induced left-ventricular systolic dysfunction through attenuation of enhanced sympathetic drive in mice with pressure overload. *J Hypertens.* 28: 1449-1458, 2010.
5. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Ogawa K, Sunagawa K. Angiotensin II type 1 receptor-activated caspase-3 through ras/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in the rostral ventrolateral medulla is involved in sympathoexcitation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 55: 291-297, 2010.

6. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Ogawa K, Sunagawa K. Angiotensin II type 1 receptor-activated caspase-3 through ras/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in the rostral ventrolateral medulla is involved in sympathoexcitation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 55: 291-297, 2010.
 7. Sugimachi M, Sunagawa K. Bionic cardiology: exploration into a wealth of controllable body parts in the cardiovascular system. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2: 172-186, 2009.
 8. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Acquisition of Brain Na Sensitivity Contributes to Salt-Induced Sympathoexcitation and Cardiac Dysfunction in Mice With Pressure Overload. *Circ Res*. 104: 1004-1011, 2009
 9. Kawada T, Shimizu S, Yamamoto H, Shishido T, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K, Sugimachi M. Servo-Controlled Hind-Limb Electrical Stimulation for Short-Term Arterial Pressure Control. *Circ J*. 73: 851-859, 2009.
 10. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M. Muscle mechanoreflex augments arterial baroreflex-mediated dynamic sympathetic response to carotid sinus pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 295: H1081-H1089, 2008.
 11. Tsutsumi T, Ide T, Yamato M, Kudou W, Andou M, Hirooka Y, Utsumi H, Tsutsui H, Sunagawa K. Modulation of the myocardial redox state by vagal nerve stimulation after experimental myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 77: 713-721, 2008.
 12. Michikami D, Kamiya A, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Yamamoto K, Ariumi H, Iwase S, Sugeno Y, Sunagawa K, Sugimachi M. Short-term electroacupuncture at Zusanli resets the arterial baroreflex neural arc toward lower sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 291: H318-H326, 2006.
- [学会発表] (計 82 件)
1. Hosokawa K, Kawada T, Ando M, Tanaka A, Sakamoto T, Onitsuka K, Murayama Y, Ide T, Sunagawa K. Experimental Biology 2010. Apr 28, 2010 (Anaheim, U.S.A.)
 2. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Telmisartan inhibits sympathetic nerve activity through the inhibition of oxidative stress and increase in NO and GABA in the brain of hypertensive rats. *Experimental Biology* 2010. Apr 26, 2010 (Anaheim, U.S.A.)
 3. Nakagaki T, Hirooka Y, Ito K, Hoka S, Sunagawa K. Angiotensin (1-7) into rostral ventrolateral medulla is enhanced in spontaneously hypertensive rats *Experimental Biology* 2010. Apr 26, 2010 (Anaheim, U.S.A.)
 4. Sakamoto T, Tsutsumi T, Murayama Y, Tanaka A, Tobushi T, Sakamoto K, Sunagawa K. Quantitative synthesis of dynamic baroreflex pressure regulation using baroreflex induced changes in ventricular and vascular properties. *Experimental Biology* 2010. Apr 26, 2010 (Anaheim, U.S.A.)
 5. Tanaka A, Sunagawa K. Equilibrium analysis between the venous return surface and cardiac output curve enables us to predict hemodynamic impact of percutaneous cardiopulmonary support. *Experimental Biology* 2010. Apr 28, 2010 (Anaheim, U.S.A.)
 6. Sunagawa K, Sugimachi M. Development of Artificial Bionic Baroreflex System. 32nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Sep 2, 2010 (Buenos Aires, Argentina)
 7. Sakamoto T, Murayama Y, Tobushi T, Sakamoto K, Tanaka A, Tsutsumi T, Sunagawa K. How to quantitatively synthesize dynamic changes in arterial pressure from baroreflexly modulated ventricular and arterial properties. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. Sep 2, 2010 (Buenos Aires, Argentina)
 8. Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Shishido T. Physiological Significance of Pressure-Volume Relationship: A Load-Independent Index and a Determinant of Pump Function. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. Sep 2, 2010 (Buenos Aires, Argentina)
 9. Sunagawa K. The Pressure-Volume Relationship of the Heart: Past, Present and Future. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. Sep 2, 2010 (Buenos Aires, Argentina)
 10. Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. Estimated Venous Return Surface and Cardiac Output Curve Precisely Predicts New Hemodynamics after Volume Change. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. Sep 3, 2010 (Buenos Aires, Argentina)
 11. Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Sunagawa K. Automated Drug Delivery System for the Management of Hemodynamics and Cardiac Energetic in Acute Heart Failure. *IEEE Engineering in*

- Medicine and Biology Society. Sep 3, 2010 (Buenos Aires, Argentina)
12. Sunagawa K. Baroreflex failure makes patients super susceptible to volume overload and predisposes patients to pulmonary edema in the absence of left ventricular systolic failure. 21th International Symposium on the autonomic nervous system. Nov 5, 2010 (Orland, U.S.A.)
 13. Sunagawa K. Baroreflex regulates arterial pressure by modulating vascular properties, not by modulating ventricular properties. 21th International Symposium on the autonomic nervous system. Nov 5, 2010 (Orland, U.S.A.)
 14. Tanaka A, Tsutsumi T, Sakamoto K, Hosokawa K, Murayama Y, Sunagawa K. Equilibrium analysis between the venous return surface and cardiac output curve enables us to predict hemodynamic impact of percutaneous cardiopulmonary support. Experimental Biology 2009. Apr 20, 2009 (New Orleans, U.S.A.)
 15. Ito K, Hirooka Y., Sunagawa K. Brain salt sensitivity in mice with LVH is enhanced via Rho-kinase pathway through ENaC activation. Experimental Biology 2009. Apr 19, 2009 (New Orleans, U.S.A.)
 16. Sunagawa K. Transneural Treatment in Patients with Arterial Pressure Dysregulation. 17th Asian Pacific Congress of Cardiology. May 21, 2009 (Kyoto, Japan)
 17. Sunagawa K. Bionic autonomic neuromodulation revolutionizes cardiology in the 21st century. 31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biokigy Society. September 3, 2009 (Mineapolis, U.S.A.)
 18. Sunagawa K. Impact of Bionic Cardiology in Treating Refractory Cardiovascular Diseases. The 5th China-Japan Cardiovascular Forum. October 12, 2009 (Bejjind, China)
 19. Ito K, Hirooka Y., Sunagawa K. The Reduction of Brain Sigma-1 Receptor Contributes to Sympathetic Hyperactivation in Heart Failure. Scientific Sessions 2009 of the American Heart Association. Nov 18, 2009 (Orland, U.S.A.)
 20. Ito K, Hirooka Y., Sunagawa K. Left Ventricular Hypertrophy Enhances the Expression of Mineralocorticoid Receptor and Epithelial Na Channels in the Brain and Leads to Salt-sensitive Sympathetic Hyperactivation and Left Ventricular Dysfunction. Scientific Sessions 2009 of the American Heart Association. Nov 18, 2009 (Orland, U.S.A.)
 21. Yoshida M, Chishaki A., Saito T, Kimura S, Ando M, Tsutsumi T, Shiba K, Murayama Y, Sunagawa K. Noninvasive Transcutaneous Bionic Baroreflex System Prevents Severe Orthostatic Hypotension in patients with Spinal Cord Injury. Experimental Biology 2008. Apr 6, 2008 (San Diego, U.S.A.)
 22. Sunagawa K. Autonomic modulation by vagus nerve stimulation in heart failure. Experimental Biology 2008. Apr 6, 2008 (San Diego, U.S.A.)
 23. Yoshida M, Murayama Y, Chishaki A., Sunagawa K. Noninvasive Transcutaneous Bionic Baroreflex System Prevents Severe Orthostatic Hypotension in Patients with Spinal Cord Injury. 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Aug 22, 2008 (Vancouver, Canada)
 24. Sunagawa K. Intelligent neural regulation in managing cardiovascular diseases. 18th Meeting of the Cardiovascular System Dynamics Society. Sep 28, 2008 (Atlanta, U.S.A.)
 25. Yoshida M, Chishaki A., Murayama Y, Kimura S, Ando M, Saito T, Shiba K, Shiino T, Todaka K., Sunagawa K. Transcutaneous bionic baroreflex system is widely applicable for preventing severe orthostatic hypotension in patients with cervical cord injury. Scientific Sessions 2008 of the American Heart Association. Nov 12, 2008 (New Orleans, U.S.A.)
 26. Kishi T, Hirooka Y., Sunagawa K. Impaired neurogenesis in the rostral ventrolateral medulla causes hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Heart Association. Nov 7, 2007 (Orland, U.S.A.)
 27. Koga Y, Hirooka Y., Araki S, Nozoe M, Kishi T, Sunagawa K. High salt diet exacerbates hypertension via increased oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla and sympathetic hyperactivity in spontaneously hypertensive rats. Heart Association. Nov 7, 2007 (Orland, U.S.A.)
 28. Tsutsumi T, Ide T, Yamato M, Kudou W, Andou M, Hirooka Y., Utsumi H, Tsutsui H, Sunagawa K. Modulation of the myocardial redox state by vagal nerve stimulation after experimental myocardial infarction. Heart Association. Nov 7, 2007 (Orland, U.S.A.)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 2 件)

名称：経皮的電気刺激による血圧安定化システム

発明者：砂川賢二 外

権利者：九州大学

種類：台湾特許

番号：97139667
出願年月日：2008年10月15日
国内外の別：海外

名称：経皮的電気刺激による血圧安定化システム

発明者：砂川賢二 外

権利者：九州大学

種類：PCT

番号：PCT/JP2008/002922

出願年月日：2008年10月15日

国内外の別：国内

○取得状況（計1件）

名称：経皮的電気刺激による血圧安定化システム

発明者：砂川賢二 外

権利者：九州大学

種類：台湾特許

番号：97139667

出願年月日：2008年10月15日

国内外の別：海外

〔その他〕

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

砂川 賢二 (SUNAGAWA KENJI)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：50163043

(2) 研究分担者

廣岡 良隆 (HIROOKA YOSHITAKA)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：90284497

戸高 浩司 (TODAKA KOJI)

九州大学・大学病院・特任准教授

研究者番号：40398061

樗木 晶子 (CHISYAKI AKIKO)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：60216497

(3) 連携研究者

川田 徹 (KAWADA TORU)

国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：30243752