

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2011～2015

課題番号：23220013

研究課題名(和文) 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

研究課題名(英文) Explorations into development of autonomic neuromodulation system to treat refractory heart failure

研究代表者

砂川 賢二 (Sunagawa, Kenji)

九州大学・学内共同利用施設等・研究員

研究者番号：50163043

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 165,200,000円

研究成果の概要(和文)：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、電子的に自律神経に介入し圧反射機能を再構成するバイオニック自律神経制御システムの開発を目指した。その結果、圧反射機能の低下は交感神経の緊張をもたらし有効循環血液量を増加させること、また腎臓の圧利尿特性を右方に移動させ利尿が減ることが示された。バイオニック自律神経制御システムは容量耐性を正常化させることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：It has been well established that the autonomic system plays a major role in the pathogenesis of heart failure. Previous studies indicated that heart failure increases with ageing. We hypothesized that the age related loss of baroreflex function predisposes subjects to volume intolerance and leads to heart failure. We demonstrated in animal studies that the lack of baroreflex function makes subjects extremely sensitive to volume overload and predisposes to pulmonary edema via the increases in stressed blood volume and rightward shift of the pressure-diuresis curve. The artificial bionic baroreflex system, which electrically stimulates the baroreceptor afferent nerve in response to changes in arterial pressure, perfectly restores normal baroreflex function, thereby volume tolerance. We conclude that the bionic baroreflex system may serve as a new tool in the management of refractory heart failure including heart failure with preserved ejection fraction.

研究分野：循環器内科学

キーワード：生体制御・治療 自律神経制御 循環制御 心不全

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。

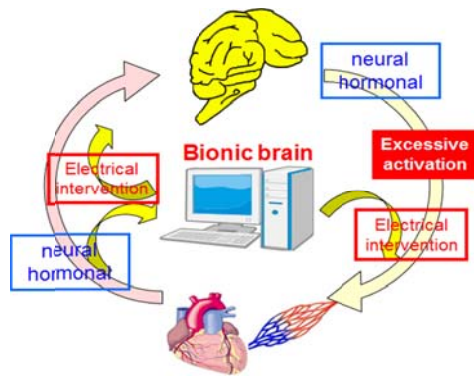


Fig. 1 慢性心不全では神経体液性調節系の過剰な活性化がおきる。本研究では自律神経求心路を制御理論に則って刺激し、遠心路活性を適切に制御する

2. 研究の目的

本研究は圧反射機能が障害されることで重篤な循環不全が招来することの証明と、自律神経求心路に制御理論に基づいて電子的に介入し、難治性心不全を克服する治療戦略の開発を目指す。

3. 研究の方法

(1) 高速サーボポンプの開発：圧反射系の動特性を測定するためには、圧受容器に高速の圧変動を入力し動脈圧応答を測定し、その両者間の伝達関数を評価する必要がある。そのために、圧受容器に血圧を負荷する高速（DC~100Hz）のサーボポンプの開発を行う。

(2) 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上述の高速サーボポンプを用いたシステム同定に基づき確定する。基本的には制御理論に基づいて制御アルゴリズムを開発とその実用化を目指した高速アルゴリズムを開発する。

(3) 圧反射の心血管効果の詳細解析：圧反射と心

不全は密接に関連するとされるが、具体的な機序は不明確である。そこで圧反射が心臓血管系のどのような性質を変え、血圧を制御しているのか評価する。

(4) 圧反射の腎機能への効果の詳細解析：圧反射は交感神経活動を変化させ血圧を変化させている。交感神経活動は腎機能を変化させるとされるが詳細は明らかでない。そこで、交感神経活動だけが変化した場合と血圧だけが変化した場合に尿量がどのように変化するか、解析した。

(5) 圧反射不全による左房圧の変動：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圧反射の除神経を行い評価した。

(6) 圧反射不全と容量耐性の関連：圧反射不全動物に容量負荷を行い左房圧の応答を観察した。

(7) バイオニック圧反射システムによる容量耐性獲得の実証：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. 研究成果

(1) 高速サーボポンプの開発：圧受容器圧を自在に制御できる高速のサーボポンプの開発に成功した。このポンプを用いることで、幅広く圧反射機能の評価が出来るようになり、本研究の推進に必須なプラットフォームとなった。

(2) 圧反射の心血管効果の詳細な解析：動物実験により圧反射の活性化が心臓や血管のどのような機能を変化させるのか評価した。その結果、圧反射は主として血管機能を変えること、とくに血管内の有効血液量を変化させることで強力な血圧制御を行っていることが示された。

(3) 圧反射の腎機能への効果の詳細解析：圧反射は交感神経活動を変化させ、強力的に腎利尿機能を変化させていることが示された。実際の生理的環境においては、血圧の増加は圧受容器圧の増加をもたらすことから、圧反射の存在は圧利尿に神経利尿をもたらすことが示された。大きさも圧利尿と同程度であることから、圧反射は腎圧利尿曲線を急峻にすると共に左方に移動させることが示された。

(4) 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。電子的に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。

(5) 高血圧性心不全：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。

(6) 頻回ペーシングにより作成した心不全：圧反射機能は血管特性は変化させるが、心臓特性は殆

ど変化させないことが示された。そのため、慢性心不全では動脈圧のゆらぎは縮小傾向にあるが、一方で左房圧のゆらぎは著しく増大し、肺水腫のリスクになることが示された。

(7) 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。Figure 2 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。

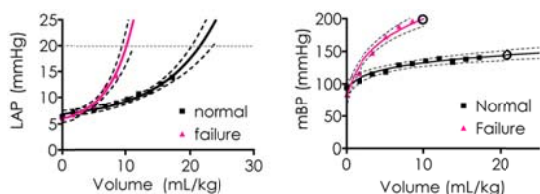


Fig. 2 圧反射が機能しないと、輸液に対して左房圧および血圧が著明に増加する。

(8) 圧反射不全は心不全発症のリスク：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。圧反射不全は、心不全発症の大きなリスクになることが示された。

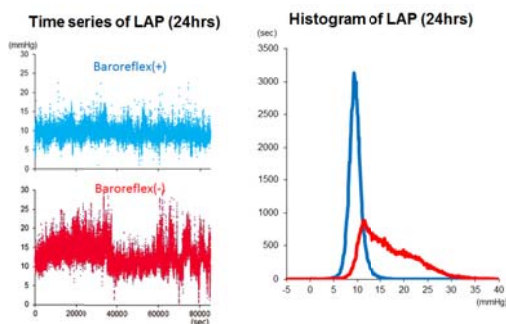


Fig. 3 高血圧ラットに塩分負荷を行うと、左房圧のゆらぎが劇的に増大し、一日の20~30%の時間帯で肺水腫に陥る可能性のある20 mmHgを超えるようになった。

(9) 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。

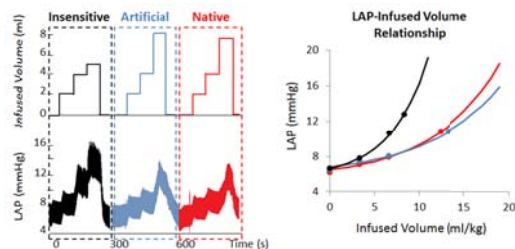


Fig. 4 圧反射が存在する場合は輸液をしても左房圧はあまり増加しない(赤)。圧反射を完全に失うと僅かな容量負荷で左房圧は著明に増加する(黒)。バイオニック圧反射システムを作動させると、左房圧の上昇は生理的な範囲(青)に抑制された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計22件、すべて査読有り)

1. Abe K, Shinoda M, Tanaka M, Kuwabara Y, Yoshida K, Hirooka Y, McMurtry IF, Oka M, Sunagawa K. Haemodynamic unloading reverses occlusive vascular lesions in severe pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res*. 2016 In press.
2. Ardell JL, Andresen MC, Armour JA, Billman GE, Chen PS, Foreman RD, Herring N, O'Leary DS, Sabbah HN, Schultz HD, Sunagawa K, Zucker IH. Translational Neurocardiology: preclinical models and cardioneural integrative aspects. *J Physiol*. 2016, In press. doi: 10.1113/JP271869.
3. Takesue K, Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Activation of microglia within paraventricular nucleus of hypothalamus is NOT involved in maintenance of established hypertension. *J Cardiol*. 2016 pii: S0914-5087(16)00014-9. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.01.004.
4. Saku K, Kakino T, Arimura T, Sakamoto T, Nishikawa T, Sakamoto K, Ikeda M, Kishi T, Ide T, Sunagawa K. Total Mechanical Unloading Minimizes Metabolic Demand of Left Ventricle and Dramatically Reduces Infarct Size in Myocardial Infarction. *PLoS One*. 2016, 11(4):e0152911. doi: 10.1371/journal.pone.0152911.
5. Sakamoto K, Hosokawa K, Saku K, Sakamoto T, Tobushi T, Oga Y, Kishi T, Ide T, Sunagawa K. Baroreflex failure increases the risk of pulmonary edema in conscious rats with normal left ventricular function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016, 310(2):H199-205. doi: 10.1152/ajpheart.00610.2015.
6. Moslehpour M, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M, Mukkamala R. Nonlinear identification of the total baroreflex arc: chronic hypertension model. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016, 310(9):R819-27. doi: 10.1152/ajpregu.00424.2015.
7. Ikeda M, Ide T, Fujino T, Matsuo Y, Arai S, Saku K, Kakino T, Oga Y, Nishizaki A, Sunagawa K. The Akt-mTOR axis is a pivotal regulator of eccentric hypertrophy during volume overload. *Sci Rep*. 2015; 5:15881.

- doi: 10.1038/srep15881.
8. Moslehpour M, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M, Mukkamala R. Nonlinear identification of the total baroreflex arc. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015; 309(12):R1479-89. doi: 10.1152/ajpregu.00278.2015.
 9. Ikeda M, Ide T, Fujino T, Arai S, Saku K, Kakino T, Tyynismaa H, Yamasaki T, Yamada K, Kang D, Suomalainen A, Sunagawa K. Overexpression of TFAM or twinkle increases mtDNA copy number and facilitates cardioprotection associated with limited mitochondrial oxidative stress. *PLoS One*. 2015; 10(3):e0119687. doi: 10.1371/journal.pone.0119687.
 10. Sakamoto K, Saku K, Kishi T, Kakino T, Tanaka A, Sakamoto T, Ide T, Sunagawa K. Prediction of the impact of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation on hemodynamics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015; 308(8):H921-30. doi: 10.1152/ajpheart.00603.2014.
 11. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Cardiac sympathetic afferent stimulation induces salt-sensitive sympathoexcitation through hypothalamic epithelial Na⁺ channel activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015; 308(5):H530-9. doi: 10.1152/ajpheart.00586.2014.
 12. Sakamoto T, Kakino T, Sakamoto K, Tobushi T, Tanaka A, Saku K, Hosokawa K, Onitsuka K, Murayama Y, Tsutsumi T, Ide T, Sunagawa K. Changes in vascular properties, not ventricular properties, predominantly contribute to baroreflex regulation of arterial pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015; 308(1):H49-58. doi: 10.1152/ajpheart.00552.2014.
 13. Isegawa K, Hirooka Y, Katsuki M, Kishi T, Sunagawa K. Angiotensin II type 1 receptor expression in astrocytes is upregulated leading to increased mortality in mice with myocardial infarction-induced heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014; 307(10):H1448-55. doi: 10.1152/ajpheart.00462.2014.
 14. Saku K, Kishi T, Sakamoto K, Hosokawa K, Sakamoto T, Murayama Y, Kakino T, Ikeda M, Ide T, Sunagawa K. Afferent vagal nerve stimulation resets baroreflex neural arc and inhibits sympathetic nerve activity. *Physiol Rep*. 2014; 2(9). pii: e12136. doi: 10.14814/phy2.12136.
 15. 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. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.11.007.
 16. 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. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00801.
 17. 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. doi: 10.1016/j.yjmcc.2013.08.008.
 18. 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.135608.
 19. 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.108357.
 20. 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*. 2012; 93(1):33-40. doi: 10.1093/cvr/cvr255.
 21. 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*. 2011; 24(5):582-91. doi: 10.1016/j.echo.2011.01.010.
 22. 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*. 2011; 300(4):R818-26. doi: 10.1152/ajpregu.00426.2010.
- 〔学会発表〕(計 9 件)
1. Fujii K, Saku K, Kishi T, Takehara T, Akashi T, Oga Y, Nishizaki A, Arimura T, Tohyama T, Nishikawa T, Sunagawa K. Carotid Body Denervation Attenuates Sympathetic Nerve Activity, Shifts the Pressure-Diuresis Curve to the Left and Improves Survival in rats with Hypertensive Heart Failure. *Experimental Biology April 1, 2015, Boston, U.S.A.*
 2. Nishizaki A, Saku K, Akashi T, Takehara T, Oga Y, Arimura T, Fujii K, Kishi T, Ide T, Sunagawa K. The Symptom Limited Up-titration of VNS May be Too Strong to Benefit Chronic Heart Failure before improving hemodynamics. *Experimental Biology April 1, 2015, Boston, U.S.A.*
 3. Shinoda M, Saku K, Abe K, Takehara T, Kuwabara Y, Yoshida K, Fujii K, Nishizaki A, Oga Y, Sunagawa K. Carotid Body Denervation Markedly Improves the Survival of Monocrotaline Induced Pulmonary Hypertension Rats. *Experimental Biology April 1, 2015, Boston, U.S.A.*
 4. Sunagawa K. All about the Pressure-Volume Relationship of the Heart: From bench to

Bedside and Beyond. The 37th annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. August 25, 2015, Milano, Italy

5. Sunagawa K, Saku K, Hosokawa K, Oga Y. Closed Loop Neuromodulation in Cardiovascular Disease. The 37th annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. August 25, 2015, Milano, Italy
6. Saku K, Sunagawa K. Transvascular total left ventricular unloading in the acute phase of myocardial infarction markedly reduces infarct size and prevents heart failure in the long term. European Society of Cardiology congress 2015, September 1, London, U.K.
7. Arimura T, Saku K, Kakino T, Akashi T, Nishikawa T, Mirayama Y, Takehara T, Ide T, Takuya K, Sunagawa K. Intravascular Vagal Nerve Stimulation in Acute Myocardial Infarction Markedly Reduced Infarct Size and Improved Cardiac Function in the Long Term. Scientific Sessions 2015 of the American Heart Association. November 9, 2015, Orland, U.S.A.
8. 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. 33rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2011. August 31, 2011 Boston, U.S.A.
9. 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. 33rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2011. September 1, 2011 Boston, U.S.A.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 5 件)

名称： 循環器疾患治療用電気もしくは磁気刺激装置
発明者： 砂川 賢二、井手 友美、坂本和生
権利者： 国立大学法人 九州大学
種類： 特許
番号： PCT/JP2014/077853
出願年月日：2014年10月20日
国内外の別： 国外

名称： STIMULATION DEVICE AND METHOD FOR TREATING CARDIOVASCULAR DISEASE
発明者： 砂川 賢二
権利者： 国立大学法人 九州大学
種類： 特許
番号： 14/197356、14/197441
出願年月日：2014年3月5日
国内外の別： 国外 (米国)

名称： STIMULATION DEVICE AND METHOD FOR TREATING CARDIOVASCULAR DISEASE
発明者： 砂川 賢二
権利者： 国立大学法人 九州大学
種類： 特許
番号： 14/197441
出願年月日：2014年3月5日

国内外の別： 国外 (米国)

名称： VEGAL NERVE STIMULATOR FOR CIRCULATORY DISEASE
発明者： 砂川 賢二
権利者： 国立大学法人 九州大学
種類： 特許
番号： 61/892609
出願年月日：2013年10月18日
国内外の別： 国外 (米国)

名称： 動脈圧反射機能障害に関連した疾患を治療するためのバイオンック動脈圧反射システム
発明者： 砂川 賢二
権利者： 国立大学法人 九州大学
種類： 特許
番号： PCT/JP2011/071470
出願年月日：2011年9月21日
国内外の別： 国外

○取得状況 (計 1 件)

名称： 経皮刺激による血圧安定化装置
発明者： 砂川 賢二
権利者： 国立大学法人 九州大学
種類： 特許
番号： 特許第 5366146 号
出願年月日：2013年9月20日
国内外の別： 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

砂川 賢二 (SUNAGAWA, Kenji)
九州大学・循環器病未来医療研究センター・
特任教授
研究者番号：50163043

(2) 研究分担者

岸 拓弥 (KISHI, Takuya)
九州大学・循環器病未来医療研究センター・
准教授
研究者番号：70423514

(3) 研究分担者

廣岡 良隆 (HIROOKA, Yoshitaka)
九州大学・循環器病未来医療研究センター・
准教授
研究者番号：90284497

(4) 研究分担者

井手 友美 (IDE, Tomomi)
九州大学・医学研究院・講師
研究者番号：90380625