

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 8 月 16 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293389

研究課題名(和文)自律神経システム自動医療の開発と適応拡張、および自動循環管理との統合的実用化

研究課題名(英文) A development, an expansion of target and integrated practical applications of therapeutic medical control of autonomic nervous system

研究代表者

神谷 厚範 (Kamiya, Atsunori)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：30324370

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)：自律神経系は、循環器系を含めた様々な疾患に密に関わるが、神経に介入する形の医療は不十分である。研究チームは、自律神経基礎研究を基に、電気的神経医療(頸部迷走神経刺激等)を開発し実際に心不全動物の生存率を改善した。本研究はこの神経医療を高質化する共に、電気的な神経刺激を代替する遺伝学的な神経操作をも開発し、さらに、神経医療の有効な他疾患を探索する基盤を構築した。また一方、循環生理学研究を基に、集中治療医学を支援する自動薬物循環管理を開発し、その実用化のための多重安全システムを検討し、さらに、自律神経医療との統合をも検討した。

研究成果の概要(英文)：Autonomic nervous system is closely related with various diseases, including cardiovascular diseases. However, therapeutic interventions to autonomic nerves remain to be developed. Based on our basic researches about autonomic nervous system, we developed electrical neural treatment (i.e., cervical vagal stimulation) and actually improved survival rate of heart failure model animals. We increased the quality of this neural treatment, and newly developed genetic neural treatment as alternatives of electrical neural treatment, that is useful to explore and expand target diseases of autonomic neural treatment. In addition, based on our circulatory physiology researches, we developed automated medical drug infusion system as a support of critical care medicine, made a multiple-step safety system for practical application and examined an integration of autonomic neural and circulatory treatments.

研究分野：医歯薬学

キーワード：自律神経

## 1. 研究開始当初の背景

集中治療医学の循環管理は、患者生命予後を直ちに決する重責を担う。高度な技術や豊富な経験を要し、医師の身体的心理的ストレスは大きい。特に医療過疎地では、専門医の不足や過労を背景とした医療過誤が社会問題となっている。この状況を打開するひとつの方策として、集中治療医学を支援する自動治療システムが挙げられる。

また、一方、自律神経系は全身の臓器に分布してその機能を調節するため、様々な疾患の病態にも深く関わっている。自律神経系は病態においては、適切に作動・機能していない場合があり、その神経異常を是正することが疾患の治療となる可能性がある。この神経を是正する手段として、従来から、神経の電気刺激法があり、循環器疾患など、一部の疾患において治療効果が報告されている。

ところが、神経電気刺激は技術難度が高く、実用にも様々な問題や課題がある。また薬剤にも全身の副作用などの問題がある。現在のところ、神経を操作する手段として、電気刺激や薬剤などの以前からある方法とは別の方法の開発は、ほとんど行われていないのが実情である。しかし、別の方法があれば、基礎研究にも実用にも役立つ可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、下記の内容を実施・検討することである。

自動循環管理を実用化するための多重安全システムの追加

心不全に対する自律神経医療の自動化と、自動循環管理との統合化

遺伝学的神経刺激技術を用いた、神経医療の適用候補疾患の探索

## 3. 研究の方法

自動循環管理を実用化するための多重安全システムの追加

自動循環管理プロトタイプを基に、患者病態変化を監視し薬物医療の限界を判断する病態監視システム、患者病態変化に応じて治療を調節する適応制御治療システム、および、各種エラー圧など計測エラー、薬剤ライン閉塞などの治療エラー、制御PCエラー等)に対する多重な安全装置やアラーム装置を開発する。

心不全に対する自律神経医療の自動化と、自動循環管理との統合化

心筋梗塞や心不全の迷走神経電気刺激(開発済)を、患者病態に合わせて刺激条件を調節するように自動化し、さらに自動循環管理との統合を図り、自律神経と循環の両系を自動管理する。

遺伝学的神経刺激技術を用いた、神経医療の適用候補疾患の探索

迷走神経刺激の有効性が示唆されながら未だ証明されていない疾患(敗血症ショック、消化管外傷等)を対象として、迷走神経を遺伝学的に刺激する小動物治療実験を行い、神経医療の有効な疾患を探索する。効果の認められた疾患に、電気的な神経刺激実験を追試し結論を導く。

## 4. 研究成果

自動循環管理を実用化するための多重安全システムの追加

初段階として、循環管理を自動化したプロトタイプ装置を開発した。まず専門医の診断治療をコンピューター上に再現するため、循環系の内部3特性(心臓ポンプ機能・循環血液量・血管抵抗)が循環動態(血圧・心拍出量・心房圧)を決定する循環系モデルを理論構築し実証した(循環平衡理論)。これを基に、患者の循環動態を計測してPCに送り、循環系モデルを用いて観測不可能な内部3特性を定量化(=自動診断)、独自制御アルゴリズムで循環特性を正常化するための治療命令信号を計算し、ポンプ外部制御で4薬剤(強心剤・血管拡張薬・輸液・利尿剤)を投与する自動医療システムを開発した。これは生体計測・診断・治療の閉ループ下に診断治療を毎分更新するため、病態変化に適応して循環動態の全体を目標値に制御できる。実際にヒト臨床医療環境で、重症心不全犬の循環異常を自動治療した。

- 1. 患者病態変化を監視し薬物医療の限界を判断する病態監視システム

自動循環管理プロトタイプでは、循環不全におけるシステム内部特性(心ポンプ機能、体血管抵抗、循環血液量)の変化を定量的に診断して薬物治療を更新するように設計した。しかし実用化へ向けては、急な右室梗塞や心臓破裂の併発など、緊急な外科的治療やカテーテル治療が適応となる症例、薬物治療自体が困難な症例に対する備えが必要である。そこで多様な循環失調のシステム内部特性(心ポンプ機能、体血管抵抗、循環血液量)の変化をライブラリ化し、薬物治療だけでは対応できない疾患についても診断し、その場面での最

適治療を継続しながら薬物治療の限界を医師に知らせる病態監視システムを開発し、プロトタイプ装置に追加することを検討した。

#### - 2. 患者病態変化に応じて治療を調節する適応制御治療システム

自動循環管理プロトタイプ（特許登録済）では、主に、状態空間モデルを用いた病態診断とPID制御を用いた治療調節でシステムを構築した。ファジー制御やニューラルネットワークを活用した制御など、適応制御理論による新しい制御部を試作検討し、その時刻の患者特性を同定して、患者や病態の個体差や時間的变化に即応するよう、治療調節のより高い安全化を図った。

#### - 3. 各種エラーに対する多重な安全装置やアラーム装置

様々なシステムエラー（圧等の誤計測、薬剤ライン閉塞、制御PCトラブル等）を、エラーモデル動物実験やシミュレーション等で検討し、エラーライブラリを作成等した。病態ライブラリおよびエラーライブラリとの照合によって、システムエラー（生体には有り得ない圧測定値や反応遅れ時間等）を自動検知して医師に知らせるアラーム装置や、エラーを減らす安全装置を試作検討した。

#### 心不全に対する自律神経医療の自動化と、自動循環管理との統合化

自律神経を病態治療に役立つように電気刺激する神経医療を開発した。例えば、心筋梗塞や心不全では、その自律神経異常（交感緊張と迷走抑制）が病勢進行に深く関わる。そこで、心不全の自律神経異常（交感緊張と迷走抑制）を是正する迷走神経電気刺激医療を動物実験で開発した。これをヒト医療に展開しより大きな治療効果を得るために、患者自律神経の状態を推定し、それに依りて神経を電気刺激する様な閉ループ型の自動システムを開発した。さらに、心電図、血圧や体温等の生体信号から自律神経値を定量推定する装置を試作した所、予測精度90%で動的な神経活動変化を予測できた。この推定装置を用いて評価した自律神経値を、治療目標設定神経値と照合して、制御アルゴリズムで神経電気刺激の最適条件を算出した。その命令信号を刺激デバイスに送って、外部制御下に神経を電気刺激する。治療の結果、生体信号が変化するので、そこから自律神経変化を再度推定し、刺激条件を更新した。この仕組みによって、患者個々のその時刻の病状（自律神経バランス）に合わせて、神経刺激条件を連続的に調節するような自動的な神経医療を開発検討した。

次に、閉ループ型の自動神経刺激システムを改良した。特に、多様な病態下においても

自律神経を高い精度で推定できるような自律神経推定装置を目指し、また急な病態変化の場合でも安定して神経治療を行えることを目指して、制御部（含アルゴリズム）の改良を検討した。

またさらに、神経刺激は循環動態に影響を与えるため、その影響を自動循環管理システムで受け止め、神経刺激の間も循環動態を安定に維持できるような、統合的な神経-循環の自動管理システムを試作検討した。

#### 遺伝学的神経刺激を用いた、神経医療の適応候補疾患の探索

自律神経系は循環器系以外の多様な疾患にも深く関わりと推測されているため、研究チームは神経医療の適応対象の拡張を目指している。しかし、神経の電気刺激実験は技術難度や電極コストが高く、候補疾患を迅速に探索することは出来ない。そこで、研究チームは、電気刺激を代替する遺伝学的な神経刺激技術を、逆行性ウィルスベクタの実績のある福島県立医科大学小林教授と連携して開発した。

これは特定臓器の自律神経（交感あるいは迷走神経）に刺激用分子（人工Nav等）を遺伝子導入して特定臓器だけの自律神経を刺激する技術である。実例として、腎臓交感神経活動を遺伝学的に刺激したところ、神経活動が対象側の250%に増加した。また迷走神経の遺伝学的な刺激も行うことが出来た。

こうして、自律神経を遺伝学的に操作する、世界ではじめての技術を開発するに至った。この技術を、国内特許出願した（下記）

出願番号；特願 2016-134640

発明の名称；

末梢神経を操作する方法、脳および脊髄を除く臓器などにおいて神経細胞機能を変化させる機能を発生させる方法、および新規疾病の予防または治療方法、ならびに末梢神経投与用医薬

発明者；

国立研究開発法人国立循環器病研究センター 神谷 厚範

出願日；

2016年7月6日

さらに、この技術を用いて、敗血症ショック、高血圧、糖尿病他の疾患において、治療効果を発揮するような神経操作を探索し、実際に治療効果のある神経操作を見出した。自律神経系は循環器系以外の疾患にも深く関わりと推測されている。このため、この技術は、多様な臓器の疾患に適用でき、神経医療を拡張される可能性があるともいえる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 8 件)

Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sata Y, Turner MJ, Fukumitsu M, Yamamoto H, Kamiya A, Shishido T, Sugimachi M. Sodium ion transport participates in non-neuronal acetylcholine release in the renal cortex of anesthetized rabbits. *J Physiol Sci*. 2016 Sep 22. DOI: 10.1007/s12576-016-0489-5 (査読有)

Shimizu S, Kawada T, Une D, Shishido T, Kamiya A, Sano S, Sugimachi M. Hybrid stage I palliation for hypoplastic left heart syndrome has no advantage on ventricular energetics: a theoretical analysis. *Heart Vessels*. 2016 Jan;31(1):105-13. doi: 10.1007/s00380-014-0604-6. Epub 2014 Nov 29. PMID: 25432766 (査読有)

Shimizu S, Kawada T, Une D, Fukumitsu M, Turner MJ, Kamiya A, Shishido T, Sugimachi M. Partial cavopulmonary assist from the inferior vena cava to the pulmonary artery improves hemodynamics in failing Fontan circulation a theoretical analysis. *J Physiol Sci*. 2016 May;66(3):249-55. doi: 10.1007/s12576-015-0422-3. Epub 2015 Nov 6. PMID: 26546008 (査読有)

Sata Y, Kawada T, Shimizu S, Kamiya A, Akiyama T, Sugimachi M. Predominant role of neural arc in sympathetic baroreflex resetting of spontaneously hypertensive rats. *Circ J*. 2015;79(3):592-9. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1013. (査読有)

Yamamoto H, Kawada T, Shimizu S, Kamiya A, Turner MJ, Miyazaki S, Sugimachi M. Acute effects of intravenous nifedipine or amlodipine on open-loop baroreflex static characteristics in rats. *Life Sci*. 2015 Apr 1;126:37-41. doi: 10.1016/j.lfs.2015.01.024. Epub 2015 Feb 21. (査読有)

Shimizu S, Kawada T, Akiyama T, Turner MJ, Shishido T, Kamiya A, Shirai M, Sugimachi M. Guanfacine enhances cardiac acetylcholine release with little effect on norepinephrine release in anesthetized rabbits. *Auton Neurosci*. 2015

Jan;187:84-7. doi: 10.1016/j.autneu.2014.11.010. (査読有)

Kamiya A, Kawada T, Sugimachi M. Systems physiology of the baroreflex during orthostatic stress: from animals to humans. *Front Physiol*. 2014 Jul 8;5:256. (査読有)

Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Kamiya A, Turner M, Yamamoto H, Shishido T, Shirai M, Sugimachi M. Medetomidine suppresses cardiac and gastric sympathetic nerve activities but selectively activates cardiac vagus nerve. *Circ J*. 2014;78(6):1405-13. (査読有)

〔学会発表〕(計 12 件)

川田 徹, 杉町 勝 圧反射平衡線図を用いた心不全における交感神経性血圧調節の理解 第 55 回日本生体医工学会大会 Toyama, April 26-28, 2016

杉町 勝 工学を医学に駆使するためには-生理学による生体の理解- 電子情報通信学会技術研究報告 IEICE Technical Report 東京 May 13, 2016

川田 徹, 杉町 勝 交感神経と副交感神経の相互作用と病態 第 37 回日本循環制御医学会総会 TOKYO NIHOMBASHI July 8-9, 2016

Toru Kawada, Shuji Shimizu, Meihua Li, Michael Turner, Masafumi Hukumitsu, Can Zheng, Masaru Sugimachi Nonlinear Central Processing in the Carotid Sinus Baroreflex Evokes Directional Sensitivity to Input Pressure Waveform 第 79 回日本循環器学会学術集会

Shuji Shimizu, Toru Kawada, Tsuyoshi Akiyama, Masafumi Hukumitsu, Michael Turner, Toshiaki Shishido, Masaru Sugimachi Contrasting Effects between Medetomidine and Guanfacine on Cardiac Autonomic Nerve Activities 第 79 回日本循環器学会学術集会

Shimizu S, Kawada T, Akiyama T, Fukumitsu M, Kamiya A, Shishido T, Sugimachi M. Intracellular Sodium-Dependent Release Mechanism of Endogenous Renal Acetylcholine. HAKATA Cardiovascular Conference 2015

ターナー J マイケル、川田 徹、清水 秀

二、杉町 勝 正常血圧および高血圧自然発症ラットにおいて、大動脈減圧神経の電気刺激は動脈圧反射の動特性に影響を与えない  
日本生理学会 第 108 回近畿生理学談話会

清水 秀二、川田 徹、マイケル ターナー、秋山 剛 杉町 勝 大動脈減圧神経刺激による心臓迷走神経活動の亢進は、 $\alpha_2$  アドレナリン受容体刺激により修飾される  
日本生理学会 第 108 回近畿生理学談話会

Shuji Shimizu, Tsuyoshi Akiyama, Toru Kawada, Masafumi Fukumitsu, Michael Turner, Toshiaki Shishido, Masaru Sugimachi. The  $\alpha_2$ -Adrenergic Pathway Enhances Aortic Depressor Nerve Stimulation-Induced Parasympathetic Acetylcholine Release to the Heart. 80th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Japan, Sendai, 18 - 20 March 2016

杉町 勝 How to Submit Your Works-Variou s Precaution You Should Have in Mind Before Submission-  
第 53 回日本生体医工学会大会

川田 徹、清水 秀二、李 梅花、鄭 燦、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝 ラットにおける動脈圧受容器反射中枢弓の高域遮断特性 第 53 回日本生体医工学会大会

Shimizu S, Kawada T, Shishido T, Kamiya A, Sugimachi M. Partial pulmonary circulatory assist from inferior vena cava to pulmonary artery improves haemodynamics in the failed Fontan circulation due to high pulmonary vascular resistance. ESC CONGRESS BARCELONA 2014

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

特許・実用新案の番号(出願番号、公開番号、公告番号、登録番号);  
特願 2016-134640

発明の名称;

末梢神経を操作する方法、脳および脊髄を除く臓器などにおいて神経細胞機能を変化させる機能を発生させる方法、および新規疾病の予防または治療方法、ならびに末梢神経投与用医薬

発明者;

国立研究開発法人国立循環器病研究センター  
- 神谷 厚範

出願日;  
2016 年 7 月 6 日

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕ホームページ等  
なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

神谷 厚範 (KAMIYA ATSUNORI)  
国立研究開発法人国立循環器病研究センター研究所 循環動態制御部循環モデル解析研究室長  
研究者番号: 30324370

### (2) 研究分担者

杉町 勝 (SUGIMACHI MASARU)  
国立研究開発法人国立循環器病研究センター研究所 循環動態制御部長  
研究者番号: 40250261

### (3) 連携研究者

小林 和人 (KOBAYASHI KAZUTO)  
福島県立医科大学 生体情報伝達研究所  
生体機能研究部門 教授  
研究者番号: 90211903