

平成 29 年 6 月 27 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19382

研究課題名(和文) 難治性血圧調節失調を克服するためのバイオニック圧受容器の開発

研究課題名(英文) Development of the bionic baroreceptor system for revitalizing BP dysregulation

研究代表者

細川 和也 (Hosokawa, Kazuya)

九州大学・循環器病未来医療研究センター・学術研究員

研究者番号：40746872

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：バイオニック圧受容器は瞬時血圧をスケーリングして頸動脈洞刺激に変換する制御則を用い、動脈圧テレメトリ、頸動脈洞刺激電極、シーベル、制御則を実行するPCで構成した。血圧変動が増大し、かつ頸動脈洞刺激が可能な改変SADモデルを確立した。バイオニック圧受容器を改変SADモデルに用い、バイオニック圧受容器が降圧および血圧変動抑制に有効であることを覚醒自由行動下の改変SADモデルラットで検証した。平均血圧、血圧変動ともにバイオニック圧受容器ONで改善した(平均血圧：OFF 123.9±12.1、ON 107.9±8.1mmHg)、(血圧変動：OFF 13.9±1.5、ON 8.1±2.2 mmHg)

研究成果の概要(英文)：We first developed a bionic baroreceptor that is implemented the operating rule that we identified in our previous study, that works same as native baroreceptor. The bionic baroreceptor consists of a computer implemented operating rule, BP telemetry, and a pair of electrodes for a carotid sinus hard-wired to a pulse generator. A swivel connector was used for unrestricting animal. We secondly established the modified sino-aortic denervation (SAD) model that demonstrates labile BP. In modified SAD model, we ligates unilateral common carotid artery instead of preserving the carotid sinus baroreceptor and its nerve. To verify the bionic baroreceptor function, we applied the bionic baroreceptor to freely moving rats with impaired baroreflex function produced by modified SAD (n = 4). The mean BP and BP lability significantly decreased during bionic ON periods compared with OFF periods (mean BP: OFF 123.9±12.1mmHg vs. ON 107.9±8.1mmHg, BP lability: OFF 13.9±1.5 mmHg vs. ON 8.1±2.2 mmHg).

研究分野：循環器内科学

キーワード：動脈圧反射 自律神経制御 高血圧 低血圧 心血管疾患

### 1. 研究開始当初の背景

高血圧・起立性低血圧を代表とする血圧関連疾患は世界規模で最頻度の疾患であり、その医療コストは甚大である。また血圧の不安定性（血圧の日内変動など）も心血管疾患の発症・進展リスクとなることが明らかとなっている。高血圧の原因は多岐にわたるが、近年では動脈圧受容器の障害がその発症機序に関与することが明らかとなっており、起立性低血圧、血圧変動性の増大に関しては完全に動脈圧反射障害に由来する。それにもかかわらず、動脈圧反射機能を回復させる治療は皆無であり、それゆえ起立性低血圧、血圧変動の増大に対しては有効な治療法は存在しない。動脈圧反射を構成する動脈圧受容器は加齢とともに感受性が低下することが知られており、高齢者における一部の高血圧や起立性低血圧、血圧不安定性は動脈圧受容器の機能低下が根本的な原因であると考えても矛盾はない。我々は医学と制御工学を融合させ、2012年に人工的に動脈圧反射機能を回復させるバイオニック圧受容器を世界で初めて開発した（Circulation 2012、特許取得）。これまでの研究を進展させバイオニック圧受容器を実用化することができれば、血圧調節失調に伴う疾患群を根本的に治療できるだけでなく、心不全等の難治性心血管疾患の発症や悪化も抑制できる可能性がある。これまでのわれわれの研究ではバイオニック圧受容器を動作させる制御設計を行い、実際にハードウェアに組み込むことで麻酔下の動物における急性効果を確認している。

### 2. 研究の目的

本研究ではこれまでの研究を進展させ 1. バイオニック圧受容器システムを植え込み型にする（開発）、2. バイオニック圧受容器を植え込み、その機能を検証するための圧反射機能を失った覚醒動物モデルを確立

する（モデル作成）、3. 覚醒動物において長期的にバイオニック圧受容器システムが機能することを確認する（機能検証）。以上が目的である。

### 3. 研究の方法

#### 植え込み型バイオニック圧受容器システムの開発

瞬時の動脈圧を圧受容器刺激に変換する動特性についてはこれまでの研究で明らかとなっている（図1）。

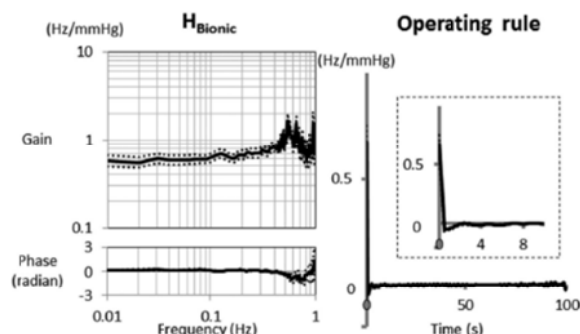


図1. 左図は動脈圧から大動脈減圧神経の伝達関数 $H_{bionic}$ を示す。右図はそのインパルス応答を示す。Hosokawa K et al. Circulation 2012

これによると瞬時の血圧を単純なスケールリングによって周波数変換することで生理的な血圧制御が可能である。

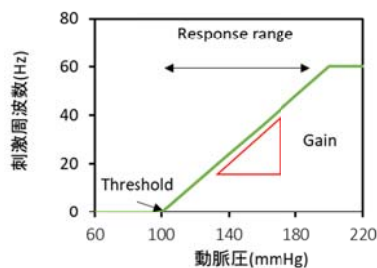


図2. バイオニック圧受容器は動脈圧を刺激周波数に変換するスケール(Gain)と刺激が出る最低の動脈圧(Threshold)、刺激周波数が応答するResponse rangeを任意に設定することができる。

今回、開発する植え込み型バイオニック圧受容器は動脈圧に対して動脈圧受容器刺激の周波数が単純なスケール（Gain）によって規定され、その閾値 Threshold と応答幅 Response range についてもプログラム上で自在に設定可能とした。圧受容器刺激周

波数の Threshold と Response range については生理的動脈圧受容器における動脈圧と神経発火インパルス数の関係にもみられる現象であり、生理的動脈圧反射として矛盾しない。また、この設定は血圧のノイズによって生じる過剰な電気刺激から神経損傷を防ぐ目的もある。

本研究で設計した植え込み型バイオニック圧受容器は Miller 社製血圧テレメトリシステム、コンテック社製入出力ボード、汎用 PC、日本光電製電気刺激装置、バイリサーチ社製シーベル、自家製刺激電極の構成で作成した(図3)。完全植え込み型ではないものの、シーベルを使用しているため、自由行動下の連続血圧が記録可能かつ連続制御が可能である。

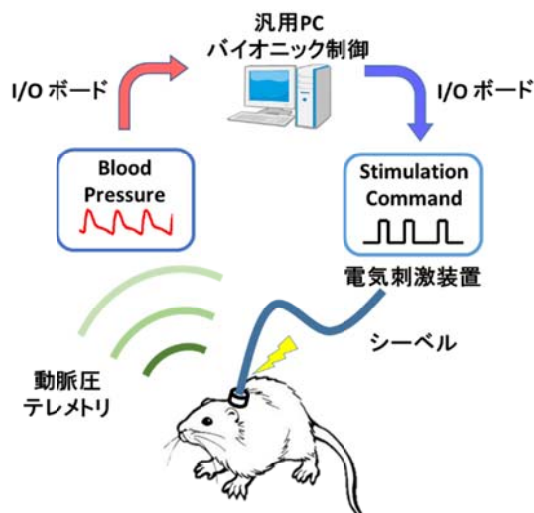


図3. ラットには連続動脈圧記録用テレメトリが植え込まれており、動脈圧はPCのバイオニック制御規則に則り、電気刺激に変換される。ラットの頸動脈洞に電極が設置されており、シーベルを介して頸動脈洞刺激がなされる。

### 圧反射機能を失った覚醒動物モデルの確立

圧反射機能不全モデルとして、古典的には動脈圧受容器、神経を除神経する SAD : sino aortic denervation が知られている。これは大動脈弓に存在する動脈圧受容器からの求心路である大動脈減圧神経を切断し、頸動脈洞にある動脈圧受容器はフェノール等の塗布によって化学的に受容器と神経を変性させるモデルである。本試験においては

覚醒自由行動下のラットに対して持続的に長期間刺激することが求められ、古典的な SAD ではすべての動脈圧受容体、神経がかかわる神経を除神経されるためこれを用いることはできない。一方、片側であっても大動脈減圧神経もしくは頸動脈洞神経が残存している場合、圧反射の機能不全が表出しないことが知られている。さらに、大動脈減圧神経および頸動脈洞神経は直径 100 $\mu$ m 程度しかない極細の神経であり、自由行動ラットで長期間の神経刺激をすることは神経の進展による刺激不安定性や電極接触に伴う神経損傷が生じ極めて困難であった。そのため本実験では古典的な SAD 法を改変し、大動脈減圧神経は両側切断するが、頸動脈洞は片側のみ化学的除神経し、対側は除神経ではなく総頸動脈を結紮し、頸動脈洞圧を体循環から隔離する改変 SAD モデルを作成した。このモデルは圧反射機能不全による血圧不安定性を表出する。この改変 SAD モデルでは化学的除神経を行っていない頸動脈洞を電気刺激することが可能である。さらに、刺激は神経電極ではなく、頸動脈洞自体に刺激電極を巻き、周囲と絶縁する手法とし、この電気刺激様式で頸動脈洞刺激が長期間可能であることを確認し、世界で初めて確立した(図4)。この方法では化学的除神経をしていない頸動脈洞は総頸動脈の結紮のみであるため、遠位からの逆行性血流を遮断できず、圧受容器機能を完全に消失させるものではないが、バイオニック圧受容器システムの検証には十分応用できる。頸動脈洞神経ではなく、頸動脈洞自体に刺激電極を設置し電気刺激する手技は CVRX corp.が開発している治験用圧受容器刺激デバイスと同じ手法である。



図4. 改変SADモデルと頸動脈洞刺激電極の設置部位。刺激電極は頸動脈洞神経ではなく頸動脈洞に対して被覆するように設置し、周りをシリコンで絶縁する。

### 覚醒動物におけるバイオニック圧受容器システムの検証

高血圧自然発症ラット4匹に対して、改変SADを行い、開発したバイオニック圧受容器を設置した。ラットは自由行動下に飼育され、テレメトリシステムで24時間の血圧が記録された。バイオニック圧受容器システムは15分ごとにoff、on、off、一定刺激(Onで用いた平均刺激周波数で一定に刺激する)の順に24時間にわたって繰り返し切り替え、それぞれの血圧経過を記録した。

#### 4. 研究成果

代表例の血圧、心拍数、電気刺激を図5に示す。バイオニック圧受容器OFFにおいて、血圧が高いことのみならず、血圧の変動が大きいことが確認できる。バイオニックONにおいて血圧は低下し、血圧変動は劇的に抑制されている。一定刺激では血圧は低下するものの血圧変動は改善しないことが示されている。

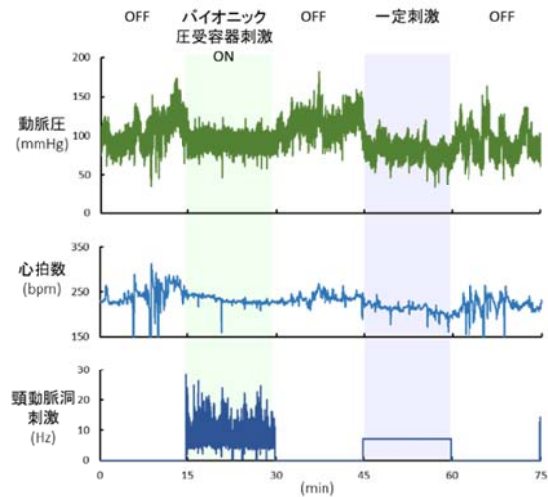


図5. 改変SADモデルに対して、バイオニック圧受容器を挿入済み、On-Off-定常刺激-Offを15分ごとに切り替え、24時間記録した。

4匹のSHRラットで記録した血圧の平均、血圧変動(標準偏差)を図6に示す。代表例で例示したように、一定刺激によって降圧は達成できるものの、血圧変動は改善されず、バイオニック圧受容器のみが降圧と血圧変動を共に治療できることが明らかとなった。

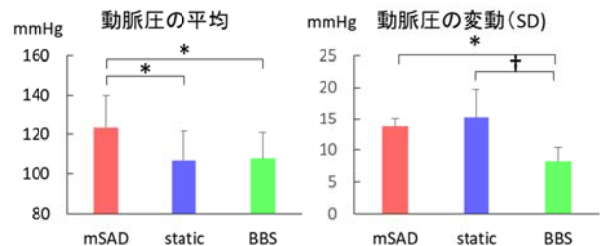


図6. 動脈圧の平均はバイオニック圧受容器と一定刺激で有意に低下するが、動脈圧の変動は一定刺激では抑制できず、バイオニック圧受容器のみで抑制される。

mSAD: 改変SAD、BBS: バイオニック圧受容器、static: 一定刺激

2015年のN Engl J Medに発表されたSPRINT trialでは現行の高血圧ガイドラインが推奨する収縮期血圧140mmHg以下に対して、より強力な治療目標である120mmHg以下を降圧目標とした治療群の長期の死亡率、心血管イベント発症率が検討され、治療強化群の長期の死亡率、心血管イベント発症率が有意に改善(発症リスク0.7倍に低減)されることが示されている。しかしながら、120mmHg以下を降圧目標とした治療強化群では血圧低下や失神が増えることも明らかとなった。バイオニック圧受容器システムは従来の治療では達



成できない生理的な降圧を実現し、低血圧を起こさず、十分な降圧が可能な治療となる。さらに、血圧変動は独立した心血管イベントのリスクであることから、血圧変動を抑制する唯一の治療である本デバイスは降圧のみならず、相加的に長期的な心血管イベントを抑制することが期待できる。今後、大動物における長期の検証試験、ヒトを対象とした検証試験によって本デバイスの実用可能性、有効性、安全性を示す必要がある。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件、すべて査読有り)

1. Sakamoto K, Hosokawa K, Saku K, et al. Baroreflex failure increases the risk of pulmonary edema in conscious rats with normal left ventricular function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;310:H199-205. doi: 10.1152/ajpheart.00610.2015.
2. Hosokawa K, Sunagawa K. Closed-Loop Neuromodulation Technology for Baroreflex Blood Pressure Control. *Proceedings of the IEEE* 2016;104(2):432-43
3. 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; 594(14): 3877-3909. doi: 10.1113/JP271869. (Hosokawa K contributed to a part of content)
4. 細川和也、坂本和生、砂川賢二：特集／心不全に対する多面的治療戦略～基礎から臨床へ～ 自律神経系の調節制御による心不全治療 「循環器内科」科学評論社 2015 年 第 78 巻 第 2 号 p154-9

〔学会発表〕(計 2 件)

1. Oga Y, Hosokawa K, Saku K, Sunagawa K. Electrical Baroreflex Activation Improves

Volume Load Induced worsening of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, 日本循環器学会総会, 2016 年 3 月 18 日, 仙台

2. Sunagawa K, Saku K, Hosokawa K and Oga Y. Closed Loop Neuromodulation in Cardiovascular Disease, 37<sup>th</sup> annual international conference of the Engineering in Medicine and Biology Society, 2015 年 8 月 27 日, Milano

〔図書〕(計 0 件)

なし

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

なし

○取得状況(計 0 件)

なし

〔その他〕

ホームページ等

<http://cdic.kyushu-u.ac.jp/byotai/theme/>

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

細川 和也 (HOSOKAWA, Kazuya)  
九州大学・循環器病未来医療センター・  
学術研究員  
研究者番号：40746872

##### (2)研究分担者

なし

##### (3)連携研究者

なし

##### (4)研究協力者

砂川 賢二 (SUNAGAWA, Kenji)  
九州大学・循環器病未来医療センター・  
特任教授

朔 啓太 (SAKU, Keita)

九州大学・循環器病未来医療センター・  
助教