

先駆的医工学による循環器疾患の新たな治療戦略： 脳を聴く, 創る, 超える

砂川, 賢二
九州大学大学院医学研究院循環器内科

<https://doi.org/10.15017/19261>

出版情報：福岡醫學雜誌. 96 (3), pp.63-66, 2005-03-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

総 説

先駆的医工学による循環器疾患の新たな治療戦略： 脳を聴く，創る，超える

九州大学大学院医学研究院 循環器内科
砂 川 賢 二

はじめに

近年の医学の進歩はめざましく，従来は難治と思われた幾多の疾患が救われるようになってきた。このような医学の進歩は2つの要因に支えられている。一つは遺伝子関連の科学に支えられた分子生物学である。分子生物学の進歩により，特定の疾患に関しては原因遺伝子が突き止められ，その遺伝子情報を元に治療薬剤の開発が可能になってきた。

もう一つの要因はコンピュータ，ITに象徴されるハイテクである。当初はレントゲンや心電計などの極めて単純な医療技術しか存在しなかったが，その後の進歩は目覚ましく，昨今の医療はこれらの医療機器の存在を除外しては考えられない状態になっている。しかしながら医療機器は，極端なまでに診断装置としての応用に止まっている。近年のマイクロプロセッサに象徴されるハードウェアの高機能化やナノ化，さらに情報や信号処理の論理の発展により，これらのハイテクを難治性疾患の治療に応用するバイオニック医学の可能性が開けてきた。バイオは命，遺伝子など生物系を表し，ニックは電子，工学，IT等ハイテクを象徴している。バイオニック医学は生命科学と先端工学を融合させることにより，従来の医学体系では治療が困難であった疾患の治療を目指す全く新たな医療体系である。

1. バイオニック医学の基本的な考え方

生体は多くの機能単位で構成されている。生命を維持するためにはこれらの機能単位は相互に整合性のある働きをしなければならない。そのため，生体においては機能単位を統合するための制御系が高度に発達している。バイオニック医学では，この高度に発達した生体の制御系と治療機器を機能的に融合させることにより，疾病により脱落あるいは失調した生体機能の再建を目指す。

周知のように循環器疾患に用いられている薬剤の多くは循環の調節系に作用する。ベータ遮断薬，アンジオテンシン変換酵素阻害薬，アンジオテンシン受容体拮抗薬等その例である。心不全や高血圧などの一般的な循環器疾患においてこれらの薬剤が有効であることは，裏を返せば循環器疾患においては調節系の破綻が病態の本質に深く関わっていることを示している。従って，循環調節系の中核たる脳幹部と直接情報交換ができたり，あるいは脳幹部の機能が破綻した際には脳幹部にかわり循環調節をハイテクを駆使してデバイスで行うことができれば多くの循環器疾患が治療できる可能性が出てくる。

私が国立循環器病センターに在籍した時の研究グループでは，このような背景に基づき，工学的に循環調節系に直接関与することで難治性循環器疾患を治療するバイオニック心臓病学の開発を進めてきた。効率的にバイオニック心臓病学の開発を進めるためには，いくつかの基本的な基盤技術が必要になる。まず，脳幹部から自律神経を介して送出される情報を読み取る（脳を聴く）ことができると，人工臓器等の生体による直接制御に道を開く。また，脳幹部の機能が廃絶する病態に対しては脳幹部の循環調節機能を電子的に再構築（脳を創る）することができれば，生体は正常な循環の維持が可能になる。さらに，循環調節

系が病態に対して不合理な制御を行っている場合には、生体に代わり、我々が直接循環を制御する（脳を超える）仕組みを構築することができれば、病態に対してより合理的な制御に道を開く。本講演ではこの脳を聴く、創る、超える基盤技術の概略を紹介してみたい。

2. 脳を聴く基盤技術の系統開発¹⁾

生体のあらゆる臓器、組織は調節系により統括的な制御を受けることで、相互に整合性のある機能を発揮し生命活動は維持されている。近年、人工心臓や左心室補助ポンプなどの人工臓器の開発が急ピッチで進んでいるが、現状ではそれらの機能は他の臓器とは独立して制御される。そのため、生体と整合性のある機能が発揮されない。そこで、これらの人工臓器も自律神経で直接制御することが出来れば、人工臓器もあたかの生体の一部として動作することになる。

図1は脳を聴く技術による心臓交感神経活動の翻訳を示す。図1上に示すように交感神経活動(CSNA)と心拍数(HR)は瞬時値の比較では有意な相関を示さない。しかしながら、交感神経活動の履歴を考慮して翻訳すると、図1下に示すように交感神経活動から正確に心拍数を推定することが出来る。このような機能を有したバイオニックペースメーカーは、生理的神経性心拍数制御を模倣し運動ストレスや情動ストレス(怒り・驚き・緊張等)時にあたかも正常の心臓のように心拍数が増加することになる。原理的には既存の心拍応答型のペースメーカーの機能を遙かに凌駕するシステムの開発が可能になってきている。

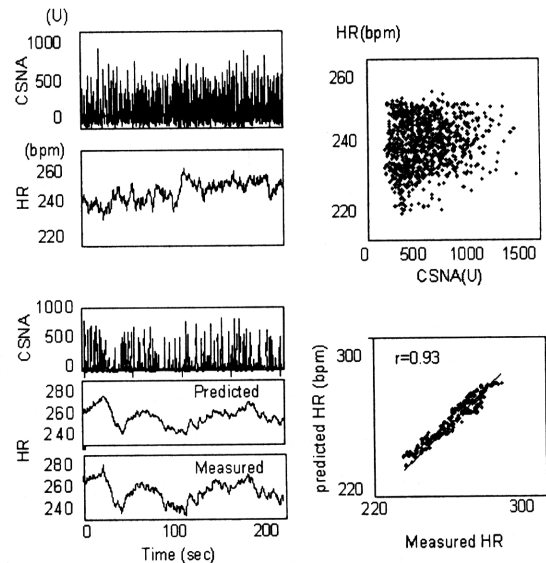


図 1

3. 脳を創る (失われた脳幹部機能を再構築する) 基盤技術の開発^{2)~4)}

図2Aに示すように生体において血圧は常にモニタされ、脳幹部がその高低を判断し、心臓や血管に適切な血圧を維持する制御命令を神経を介して送ることで血圧は一定に保持されている。しかしながら、ある種の神経変性疾患では脳幹部の血管運動中枢が機能を停止する。そのため、血管や心臓は正常でも、制御不全のため、患者は重篤な起立性低血圧に苛まれる。現在のところ、この種の疾患に対する有効な治療はない。図2Bはそのような病態を脳機能を電子的に再構築することで克服しているところを示す。脳幹部は人工脳幹部で置換し、自律神経刺激装置で末梢の交感神経節を電気刺激する。問題はいかにして人工脳幹部に生理的な制御論理を移植するかであるが、数学的に厳密な方法で論理を移植することができることが明らかになった。

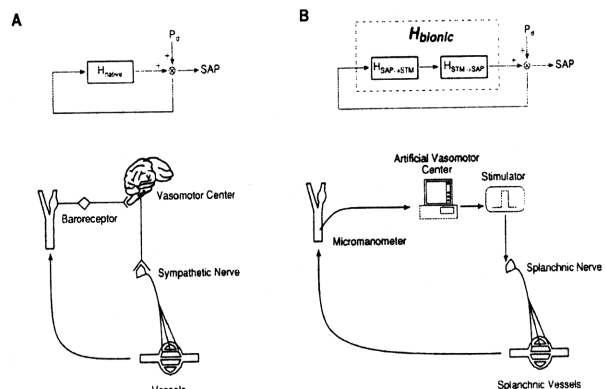


図 2

図3は実際にこのようにして開発された、人工脳幹部の動作を示す。脳幹部機能が正常の場合にはラットを起立させても血圧は余り下がらない。脳幹部機能が失われると、起立により血圧は大きく低下する。しかしながら、人工脳幹部を作動させると頭位を上げるだけで深刻な低血圧を起こしていたラットが正常の血圧を維持できるようになる。

このバイオニックブレインによる血圧制御技術は術中の血圧安定化のしくみとして極めて有効であることが明らかになり、臨床応用が始まっている。

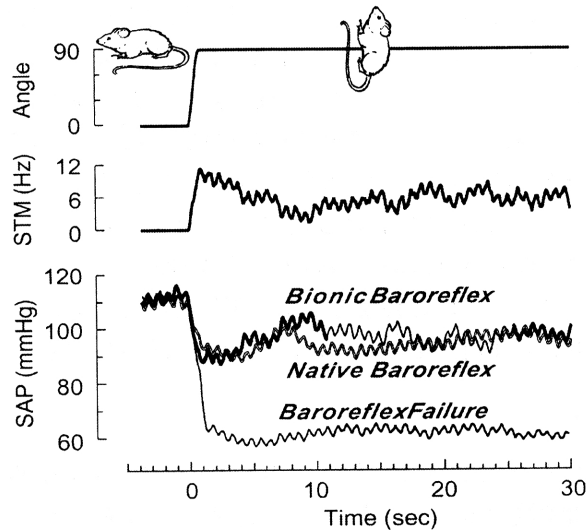


図 3

4. 脳を超える心臓制御を実現するバイオニックブレインの基盤技術の開発⁵⁾

最近の知見によると心不全では生体の制御系が作動することで予後が悪化することが明らかになってきた。そのため、ベータ遮断薬のような心臓や血管に対して抑制的に働く薬剤が第一選択として使われるようになった。当然、心・血管の抑制は薬剤でなくても可能である。とりわけ、心臓を支配している交感神経や迷走神経の緊張を血管運動中枢に変わり電子的に制御するバイオニックブレインが開発できれば、心不全の強力な治療法になる可能性がある。そこで、我々はこのような枠組みに基づきバイオニックブレインによりラットの慢性心不全モデルの治療を試みた。図4に示すようにラットには心臓の状態をモニタするための超小型の血行動態の計測装置を植え込み、無線で体外の制御装置（バイオニックブレイン）に情報を伝達する。バイオニックブレインは適切な制御条件を確定し、その情報を体内に埋め込まれている心臓の自律神経刺激装置に無線で送る。埋め込まれた刺激装置は命令信号に従い、心臓の自律神経を制御する。このようにすることで、心臓の制御は脳幹部ではなく、体外のバイオニックブレインがすることになる。

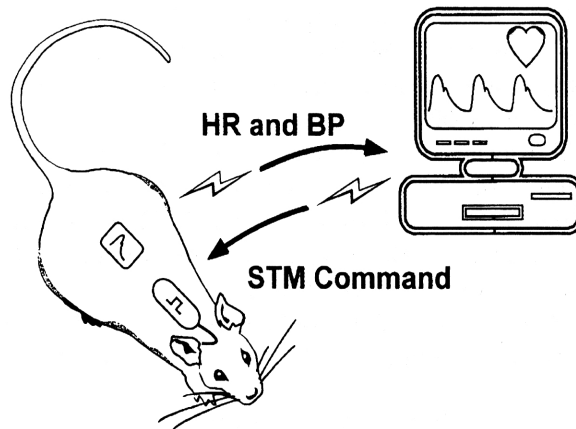


図 4

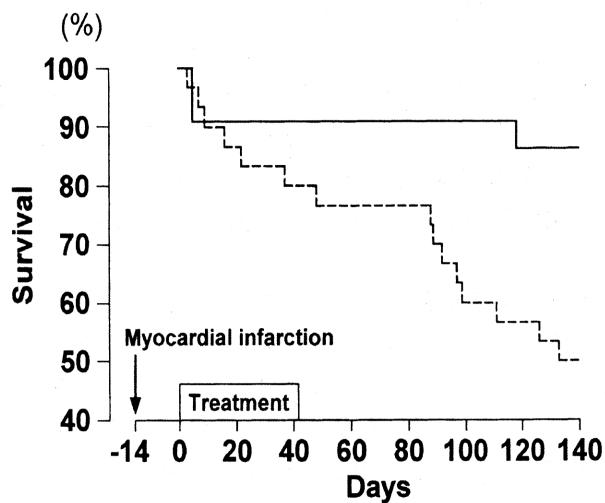


図 5

あらかじめ動物には心筋梗塞を作成し、

重篤な心不全になるようにしておく。その動物を自身の脳幹部が制御した場合と、バイオニックブレインが制御した場合の比較を行った。6週間の短期研究では、治療群は非治療群に比し左心室の拡張末期圧は低下、左室圧の立ち上がり速度 (max dp / dt) の増加が認められ、心機能の有意な改善が示された。さらに、左室の remodeling も治療群で有意に抑制されていることが明らかになった。このような短期の有効性が実際に予後の改善にどれだけ関与するかを評価するために、20週間の予後を評価した。その結果、治療を受けたラットは20週における死亡率が50%から10%と劇的に低下することが示された (図5)。

この治療は埋め込み式の2つのデバイス (血行動態モニタと神経刺激装置) と体外のコンピューター (バイオニックブレイン) を必要とする。実用化のためにはこれらの一体化と小型化が必須である。この研究は厚生労働省の注目を集め、現在、完全埋め込み型の超小型の治療器の実用機の開発が進んでいる。

おわりに

21世紀になり工学の治療医学への応用が急ピッチで進められようとしている。バイオニック医学はとりわけ循環器領域で極めて有望な治療選択肢として飛躍的な進歩が期待されている。

参 考 文 献

- 1) Ikeda Y, Sugimachi M, Yamasaki T, Kawaguchi O, Shishido T, Kawada T, Alexander J Jr and Sunagawa K: Explorations into development of a neurally regulated cardiac pacemaker. Am J Physiol. 1995 Dec; 269 (6 Pt 2): H2141-2146, 1995.
- 2) Sato T, Kawada T, Shishido T, Sugimachi M, Alexander J Jr and Sunagawa K: Novel therapeutic strategy against central baroreflex failure: a bionic baroreflex system. Circulation. 1999 Jul 20; 100 (3): 299-304, 1999.
- 3) Sato T, Kawada T, Sugimachi M and Sunagawa K: Bionic technology revitalizes native baroreflex function in rats with baroreflex failure. Circulation. 6; 106 (6): 730-734, 2002.
- 4) Yanagiya Y, Sato T, Kawada T, Inagaki M, Tatewaki T, Zheng C, Kamiya A, Takaki H, Sugimachi M and Sunagawa K: Bionic epidural stimulation restores arterial pressure regulation during orthostasis. J Appl Physiol. 97 (3): 984-990, 2004.
- 5) Li M, Zheng C, Sato T, Kawada T, Sugimachi M and Sunagawa K: Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. Circulation. 109 (1): 120-124, 2004.

注：本総説は九州大学医学研究院・教授就任記念講演会での発表内容を基に加筆して寄稿いただいたものである。

著者プロフィール

砂川賢二 (すながわ けんじ)

九州大学大学院医学研究院 循環器内科 教授

◆**略歴** 1949年山口県宇部市生まれ。1974年九州大学医学部卒業、1978年米国マリーランド州 Johns Hopkins 大学 (循環器内科, 生物医学工学部) に留学し心機能および血行動態の研究・教育に従事、講師、助教授を歴任。1983年、帰国し九州大学医学部循環器内科助手、講師を歴任し、1991年国立循環器病センター研究所 循環動態機能部長, 同センター 内科心臓部門 部長に転任。2004年3月より現職。

◆**研究テーマと抱負** 現代の循環器先端医療で克服できない疾患を救済するための新たな治療戦略の研究開発を行っている。さしあたっての対象疾患は心不全と致死的不整脈。これらの目的を達成するために、生命科学系だけではなく先端工学も駆使した、いわゆるバイオニック医学を積極的に推進している。人のための医療を目指し、それを到達するための手段としての研究と教育を行うことが医学部および附属病院の社会的な使命と考えている。

◆**趣味** 食べること, 飲むこと, 音楽, スポーツ (時間があれば自分でもしたい)。