

## 課題の概要

- 課題名 「迷走神経刺激による心不全治療の最適化」  
○総括責任者名 「有川 節夫」  
○代表機関名 「国立大学法人 九州大学」  
(実施予定期間：平成 22 年度～平成 26 年度)

### 機関の現状

先端医学の著しい進歩にもかかわらず、依然として人類は多くの難治性疾患に苛まれており、新たな医療開発が求められている。申請者らは世界に先駆けて、生体情報制御系に制御理論を駆使して工学的手段で介入することで、難治性疾患を治療する**情報型治療システム**を創成してきた。循環器疾患は人類最大の死因であるが、その本態に循環制御の異常が関わっており、情報型治療システムは劇的な治療効果を発揮する。九州大学が推進している「**日本発の独創的な技術に基づいた情報型治療システム開発特区**」では、情報型治療システムの枠組みに基づき、①**神経情報型治療システム**、②**電気情報型治療システム(超低電力無痛性植込み型除細動システム:超 ICD)**、③**代謝情報型治療システムの実用化開発**を行っている。

本申請は、支援を受けることで実用化の劇的な加速が予測される、**電気情報型治療システム(超 ICD)**に搭載される**迷走神経刺激の有効性・安全性を最適化する条件を確立**する研究を提案する。

### 計画構想

現行植込み型除細動装置(ICD、CRT-D)は重症心不全の予後を改善するが、心不全の進行や心室細動の予防はできない。その上、心室細動時の意識消失を免れず、大電力除細動のため、患者は誤動作時には著しい苦痛に苛まれる。**電気情報型治療システム開発**では、**現行 ICD の限界を克服する超 ICD の実用化**を目指す。超 ICD には我々が世界で初めて証明した、**迷走神経刺激による心不全進行抑制と細動抑制**を実現する画期的な機能を搭載する。しかしながら、迷走神経の刺激条件は有効性、安全性に関して、十分に最適化されていない。本研究では**医療機器の regulatory science の専門家**を研究チームに加え、**迷走神経刺激条件の有効性と安全性の最適化**を目指す。神経刺激条件は系統的・網羅的に検討する。小動物と大動物を用いて、各々の利点を生かした研究を進める。有効性は小動物では生存率を、大動物では代理マーカで検討する。安全性については、大動物では有害事象、神経伝達による神経損傷評価、小動物では組織学的な神経損傷評価を行う。**迷走神経刺激の有効性・安全性を早期に確立**することで、**超 ICD 実用化の劇的な加速**をはかる。

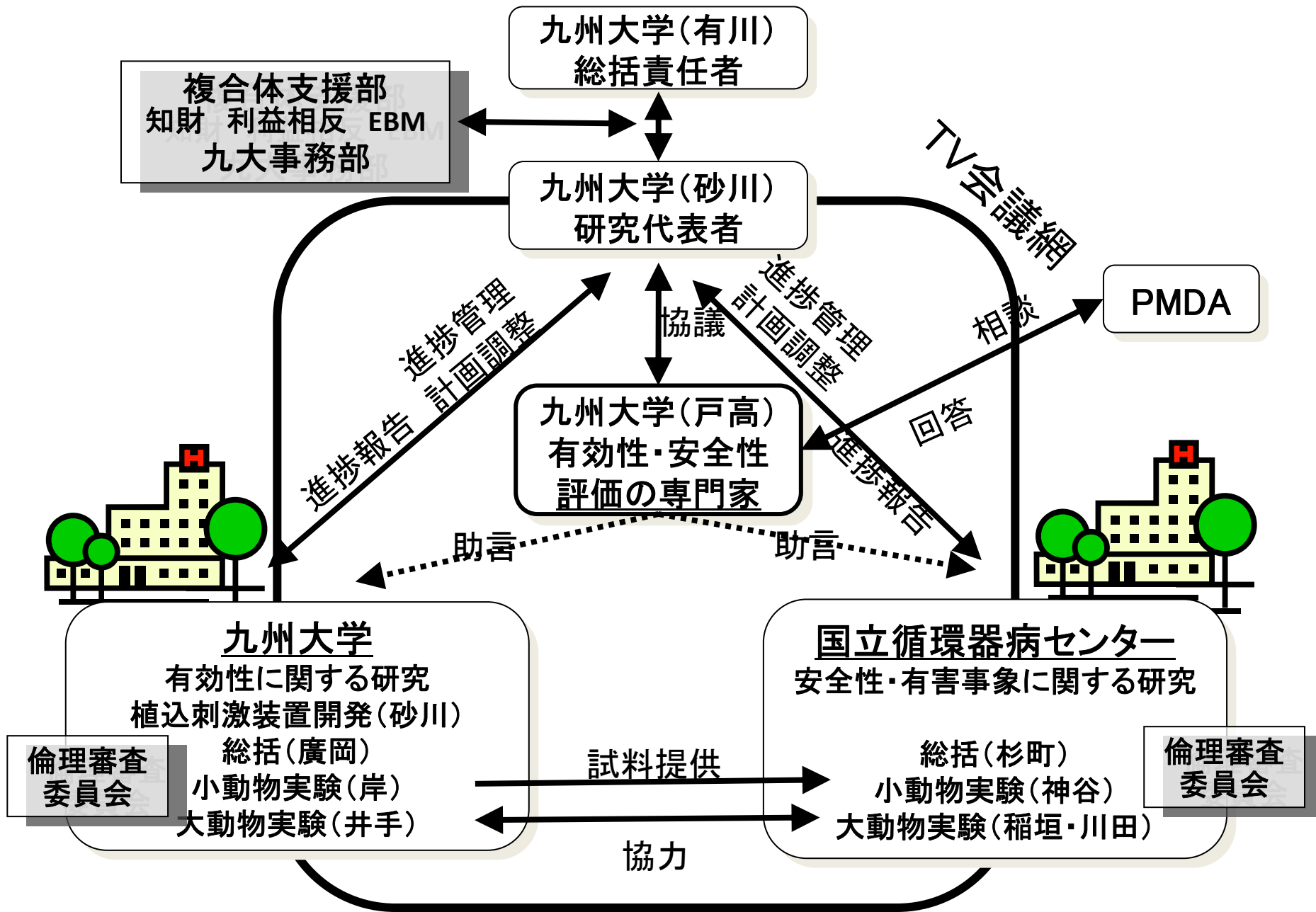
### 達成目標

**心不全における迷走神経刺激の有効性最適化に関する達成目標**:小動物心不全モデルにおいて、迷走神経刺激条件による生存率改善のデータを蓄積し、最適刺激条件を求める。小動物での良好な刺激条件について、大動物心不全モデルにおいて、これを繰り返し、代理エンドポイントの良好な改善を確認する。

**迷走神経刺激の安全性および有害事象に関する研究の達成目標**:正常および心不全モデル大動物において、迷走神経刺激条件による有害事象発生のデータを蓄積し最適刺激条件の調整を行う。長期神経刺激による神経損傷を大動物での神経伝導障害の評価および小動物での神経組織像で評価し、最適刺激条件の決定に反映させる。

本研究終了後、この知識ベースを利用し、さらに大動物での再現実験を続け、有効性と安全性を最適化した**迷走神経刺激による心不全治療を確立**し、この機能を組み込んだ**超 ICD を実用化**する。

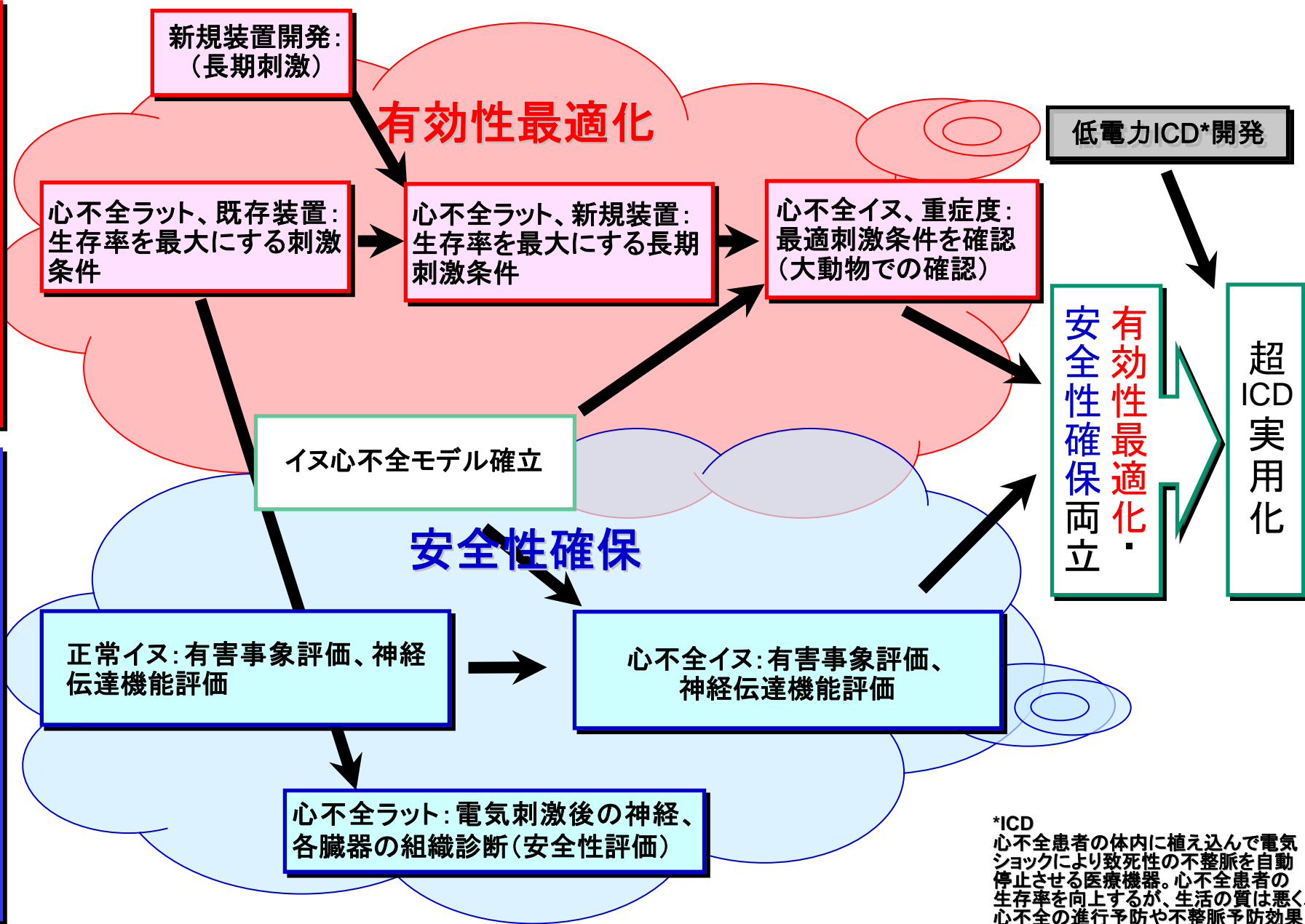
# 「迷走神経刺激による心不全治療の最適化」実施体制



# 「迷走神経刺激による心不全治療の最適化」実施内容 九州大学

九州大学

国立循環器病研究センター



\*ICD  
心不全患者の体内に植え込んで電気ショックにより致死性の不整脈を自動停止させる医療機器。心不全患者の生存率を向上するが、生活の質は悪く、心不全の進行予防や不整脈予防効果はない。

## ミッションステートメント

- 課題名 「迷走神経刺激による心不全治療の最適化」  
○総括責任者名 「有川 節夫」  
○代表機関名 「国立大学法人 九州大学」  
(実施予定期間：平成22年度～平成26年度)

### (1) 課題の概要

植込み型除細動装置（ICD/CRT-D）は、難治性の慢性心不全の予後を改善する治療法として、大きな期待が寄せられている。しかしながら、現行 ICD は心不全の進行を抑制できず、致死的不整脈である心室細動を予防できない。その結果、心室細動発生時には意識消失を免れず、大電力除細動のため、誤動作時は著しい苦痛を伴い QOL は劣悪である。スーパー特区事業で採択された「日本発の独創的な技術に基づいた情報型先進治療システム開発特区（革新的な医療機器の開発）」の中核事業として開発されている「電気情報型治療システム」では、これらの現行 ICD の限界を克服する超 ICD の実用化を目指している。超 ICD には迷走神経刺激による心不全進行抑制と細動抑制を実現する画期的な新機能を搭載する。我々は世界で初めて迷走神経刺激が心不全モデルの生存率を劇的に向上させることを示した。しかしながら、刺激条件の設定は有効性、安全性の面からまだ十分に最適化されていない。本提案は小動物および大動物を組み合わせた網羅的な動物実験により、迷走神経刺激による心不全治療の有効性と安全性を最適化し、超 ICD の実用化の劇的な加速を目指す。

### (2) 実施期間終了時における具体的な目標

- 有効性に関する研究計画  
小動物心不全モデルにおいて迷走神経刺激条件を網羅的に変え、生存率がどのように変化するかデータを蓄積する。そのデータに基づき、生存率を最も改善する最適刺激条件を求める。  
小動物で確立された最適刺激条件について、大動物心不全モデルにおいてこれを繰り返し同様の結果が得られるかどうか（代理マーカで）確認する。
- 安全性および有害事象に関する研究計画  
正常および心不全モデル（大動物）において、迷走神経刺激条件による有害事象発生のデータを蓄積し最適刺激条件の調整を行う。長期神経刺激による神経損傷を大動物での神経伝導障害の評価および小動物での神経組織像で評価し、最適刺激条件の決定に反映させる。

### (3) 中間評価時における具体的な目標

- 有効性に関する研究計画  
刺激期間を限り、小動物心不全モデルにおいて、迷走神経刺激条件を網羅的に変え、生存率がどのように変化するかデータを蓄積する。中間評価後の研究に備え、大動物心不全モデルを確立する。
- 安全性および有害事象に関する研究計画  
正常大動物において、迷走神経刺激条件による有害事象発生のデータを蓄積する。長期神経刺激による神経損傷を大動物での神経伝導障害の評価および小動物での神経組織像で評価し、最適刺激条件の決定に反映させる。中間評価後の研究に備え、大動物心不全モデルを確立する。

### (4) 実施期間終了後の取組

有効性・安全性に関する網羅的なデータを蓄積することで、臨床応用に資するべき機器の合理的開発がはじめて可能となる。この結果は貴重な知識ベースとして、わが国より迷走神経刺激による心不全治療を発信する原動力となるものと思われる。本研究後は結果を最大限に利用して、大動物での再現実験を続け、迷走神経刺激機能を組み込んだ超 ICD を完成させる。

### (5) 期待される波及効果

本研究によって、最適条件が確立すれば、優位に開発を推進することができ、医療産業の育成に資することができる。また、本研究は他の電気刺激装置にも応用可能である。脊髄硬膜外や体表からの刺激により血圧をフィードバック刺激する装置に関しても本手法が可能と思われる。同様の開発を行う他の研究機関でも同様の方法を用いることができる。