

- 回日本エム・イー学会大会
9. 神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝、砂川 賢二 圧反射性交換神経制御の伝達特性を推定する新しい非侵襲的方法：体血圧から交換神経活動を高精度に推定する 第43回日本エム・イー学会大会
 10. 上村 和紀、柏原 考爾、川田 徹、杉町 勝、砂川 賢二 血行動態の解析および予測を正確にする、新たな統合的循環平衡の枠組み 第43回日本エム・イー学会大会
 11. 田辺 慎一、植村 俊雄、鄭 燦、川田 徹、杉町 勝、砂川 賢二 シリコンシーブ電極の自律神経系への応用 第43回日本エム・イー学会大会
 12. 稲垣 正司、杉町 勝、砂川 賢二 超ICD 開発プロジェクト 第43回日本エム・イー学会大会
 13. Toru Kawada, Toji Yamazaki, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Disruption of cardiac vagal nerve terminal function in the ischemic myocardium. The 81th Annual Meeting of Japanese Physiological Society.
 14. Masaru Sugimachi, Kazunori Uemura, Koji Kashihara, Toru Kawada, Kenji Sunagawa. Construction of comprehensive cardiovascular model to guide optimal treatment of acute left heart failure. The 81th Annual Meeting of Japanese Physiological Society.
 15. Atsunori Kamiya, Toru Kawada, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Muscle sympathetic nerve activity (SNA) parallels renal and cardiac SNAs in response to baroreflex. The 81th Annual Meeting of Japanese Physiological Society.
 16. 上村 和紀、川田 徹、柏原 考爾、杉町 勝、砂川 賢二 血行動態の解析および予測を正確にする、新たな統合的循環平衡の枠組み 第25回日本循環制御医学会総会
 17. 上村 和紀、川田 徹、柏原 考爾、杉町 勝、砂川 賢二 覚醒・非拘束ラットにおける、Bluetoothを用いた埋め込み型心室圧容積遠隔測定システム 第25回日本循環制御医学会総会
 18. 山元 健太、川田 徹、神谷 厚範、高木 洋、宮本 忠吉、杉町 勝、砂川 賢二 交感神経活動調節における動脈圧反射と筋機械受容器反射との相互作用は閾値付き加算モデルで説明できる 第25回日本循環制御医学会総会
 19. 道上 大策、川田 徹、神谷 厚範、山元 健太、有海 秀人、杉町 勝、砂川 賢二 低周波鍼刺激は動脈圧反射の中樞弓をシフトさせる 第25回日本循環制御医学会総会
 20. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、佐藤 隆幸、杉町 勝、砂川 賢二 Chronic vagal stimulation therapy exerts beneficial effects on failing hearts through a different mechanism from its adrenergic antagonism 第25回日本循環制御医学会総会
 21. 有海 秀人、李 梅花、鄭 燦、神谷 厚範、川田 徹、稲垣 正司、佐藤 隆幸、杉町 勝、砂川 賢二 大動脈減圧神経刺激による急性心筋梗塞後生存率の改善 第25回日本循環制御医学会総会
 22. Masaru Sugimachi, Kazunori Uemura, Toru Kawada, Atsunori Kamiya, Kenji Sunagawa. A comprehensive physiological model of circulation enables automatic piloting of hemodynamics in patients with acute heart failure. Cardiovascular System

- Dynamics Society, XVI International Congress.
23. 有海 秀人、李 梅花、鄭 燦、神谷 厚範、川田 徹、稲垣 正司、佐藤 隆幸、杉町 勝、砂川 賢二 大動脈減圧神経刺激による急性心筋梗塞後救命率の改善 第2回交感神経とアンジオテンシンII研究会
 24. 杉町 勝 自律神経の操作による循環器疾患の治療—バイオニック心臓病学— 第2回交感神経とアンジオテンシンII研究会
 25. 宮本 忠吉、川田 徹、稲垣 正司、高木 洋、杉町 勝、砂川 賢二 心臓交感神経刺激は α アドレナリン作用を介して迷走神経による動的心拍数調節を抑制しない 第5回 Neurocardiology Workshop 2004
 26. Koji Kashihara, Toru Kawada, Kazunori Uemura, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Adaptive predictive control using a neural network in acute hypotension. IFAC Workshop on Adaptation and Learning in Control and Signal Processing, and IFAC Workshop on Periodic Control Systems.
 27. Masashi Inagaki, Ichiro Hidaka, Takashi Aiba, Teiji Tatewaki, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. High resolution optical mapping of cardiac action potentials in freely beating rabbit hearts. 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS.
 28. Masaru Sugimachi. A comprehensive Physiological model of circulation enables automatic piloting of hemodynamics in patients with acute heart failure. 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS.
 29. 杉町 勝 超ICDによる植込み除細動治療の問題点克服戦略 第21回日本心電学会学術集会
 30. 稲垣 正司、杉町 勝、日高 一郎、野田 崇、相庭 武司、立脇 禎二、砂川 賢二 肺静脈入口部付近の解剖学的構造と心房細動の機序：コンピューター・シミュレーションによる検討 第21回日本心電学会学術集会
 31. 日高 一郎、稲垣 正司、杉町 勝、砂川 賢二 多点オーバードライブペーシングを用いた超低電流除細動法の開発 第21回日本心電学会学術集会
 32. Kenta Yamamoto, Toru Kawada, Atsunori Kamiya, Hiroshi Takaki, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Arterial baroreflex and muscle mechanoreflex mutually change the response range of sympathetic nerve activity in the other reflex. 2004 APS Intersociety Meeting: Integrative Biology of Exercise.
 33. 道上 大策、川田 徹、神谷 厚範、杉町 勝、砂川 賢二 鍼刺激の動脈圧反射の動特性に及ぼす影響 第19回生体・生理工学シンポジウム
 34. 宮本 忠吉、稲垣 正司、高木 洋、川田 徹、山元 健太、杉町 勝、砂川 賢二 長期運動トレーニングの実施は呼吸化学調節系の制御部と被制御部の適応を引き起こし運動時換気昂進反応を抑制する 第19回生体・生理工学シンポジウム
 35. 山元 健太、川田 徹、神谷 厚範、高木 洋、宮本 忠吉、杉町 勝、砂川 賢二 筋機械受容器反射は動脈圧反射の中樞弓における動的ゲインを増加させる 第19回生体・生理工学シンポジウム

36. 稲垣 正司、平林 智子、久田 俊明、日高 一郎、野田 崇、相庭 武司、立脇 禎二、砂川 賢二、杉町 勝 心臓の機械-電気帰還現象と機械的刺激により誘発される不整脈 第 18 回日本エム・イー学会秋季大会
37. Can Zheng, Meihua Li, Takayuki Sato, Masashi Inagaki, Takeshi Aiba, Masaru Sugimachi. Vagal Stimulation Markedly Suppresses Arrhythmias in Conscious Rats with Chronic Heart Failure after Large Myocardial Infarction. American Heart Association.
38. Takeshi Aiba, Ichiro Hidaka, Wataru Shimizu, Kazunori Uemura, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Steep Repolarization Gradient is Required for Development of Phase 2 Reentry and Subsequent Ventricular Tachyarrhythmias in a Model of the Brugada Syndrome: High-Resolution Optical Mapping Study. American Heart Association.
39. 有海 秀人、川田 徹、杉町 勝 動脈圧反射を利用した急性心筋梗塞後生存率の改善 第 15 回日本病態生理学会大会
40. 山元 健太、川田 徹、杉町 勝 平衡線図を用いた身体活動中の動脈圧反射解析 第 15 回日本病態生理学会大会
41. 川田 徹、有海 秀人、山元 健太、杉町 勝 心筋虚血における神経伝達物質放出の部位差 第 15 回日本病態生理学会大会
42. Takeshi Maruo, Satoshi Nakatani, Kazunori Uemura, Masaru Sugimachi, Kunio Miyatake. Transmural myocardial postsystolic thickening and dyssynchrony in myocardial infarction assessed by strain M-mode imaging. 第 69 回日本循環器学会
43. Takeshi Aiba, Ichiro Hidaka, Wataru Shimizu, Masashi Inagaki, Kazunori Uemura, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Steep repolarization gradient in the epicardium develops phase-2 reentry and subsequent ventricular tachyarrhythmias in a model of the brugada syndrome. 第 69 回日本循環器学会
44. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Takayuki Sato, Kenji Sunagawa. Effects of abdominal vagal nerve activation on hemodynamics of acute myocardial infarction. 第 69 回日本循環器学会
45. Meihua Li, Can Zheng, Masashi Inagaki, Toru Kawada, Masaru Sugimachi, Takayuki Sato, Kenji Sunagawa. Chronic vagal stimulation decreased vasopressin secretion and sodium ingestion in heart failure rats after myocardial infarction. 第 69 回日本循環器学会
46. Teiji Tatewaki, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Intravascular parasympathetic cardiac nerve stimulation prevents ventricular arrhythmias during acute coronary ischemia. 第 69 回日本循環器学会
47. Toru Kawada, Toji Yamazaki, Tsuyoshi Akiyama, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Can Zheng, Meihua Li, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Acute myocardial ischemia causes local glutamate release via retrograde transport of glutamate transporters.

第 69 回日本循環器学会

48. Hiroshi Takaki, Yoshitaka Iwanaga, Teruo Noguchi, Isao Nishi, Hideo Ohya, Joji Nitobe, Noritoshi Nagaya, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi. Reduced spontaneous breath-by-breath VO₂ variations are coupled with elevated VE/VCO₂ slope. 第 69 回日本循環器学会
49. Hiroyuki Takahama, Hiroshi Takaki, Yoshitaka Iwanaga, Teruo Noguchi, Isao Nishi, Hideo Ohya, Joji Nitobe, Noritoshi Nagaya, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi. Combined use of peak VO₂ and exercise-induced ST elevation greatly enhances the predictability of cardiac deaths in non-ischemic DCM patients. 第 69 回日本循環器学会
50. Hiroyuki Takahama, Hiroshi Takaki, Yoshitaka Iwanaga, Teruo Noguchi, Isao Nishi, Hideo Ohya, Joji Nitobe, Noritoshi Nagaya, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi. Is there any exercise parameter useful for predicting future cardiac sudden death? 第 69 回日本循環器学会
51. Can Zheng, Meihua Li, Takayuki Sato, Masashi Inagaki, Toru Kawada, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Vagal stimulation markedly suppresses arrhythmias in conscious rats with chronic heart failure after large myocardial infarction. 第 69 回日本循環器学会
52. Kazunori Uemura, Toru Kawada, Toshiaki Shishido, Takeshi Aiba, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. Estimation of preload recruitable stroke work relationship from

steady-state hemodynamics without recording ventricular pressure-volume relationship. 第 69 回日本循環器学会

53. Takashi Noda, Masashi Inagaki, Takeshi Aiba, Ichiro Hidaka, Teiji Tatewaki, Can Zheng, Wataru Shimizu, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. Ischemia induced conduction delay plays a key role in predisposing the heart to ventricular fibrillation. 第 69 回日本循環器学会
54. Tadayoshi Miyamoto, Masashi Inagaki, Hiroshi Takaki, Toshiaki Shishido, Toru Kawada, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. Regular exercise training attenuates exercise hyperpnea through desensitization of the respiratory central controller. 第 69 回日本循環器学会
55. Hideto Ariumi, Toru Kawada, Takayuki Sato, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. Aortic depressor nerve stimulation markedly improves the survival rate after acute myocardial infarction in rats. 第 69 回日本循環器学会

G-3. 新聞報道

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 国際特許出願
心疾患診断システム
出願日 2004年11月18日出願
発明者 上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝、砂川 賢二
出願番号 PCT/JP04/17153
2. 国際特許出願

心疾患治療システム

出願日 2004年11月18日出願

発明者 上村 和紀、神谷 厚範、杉町
勝、砂川 賢二

出願番号 PCT/JP04/17154

3. 国際特許出願

頸部圧力負荷による自律神経治療装置

出願日 2005年1月27日出願

発明者 神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝、
砂川 賢二

出願番号 PCT/JP05/1143

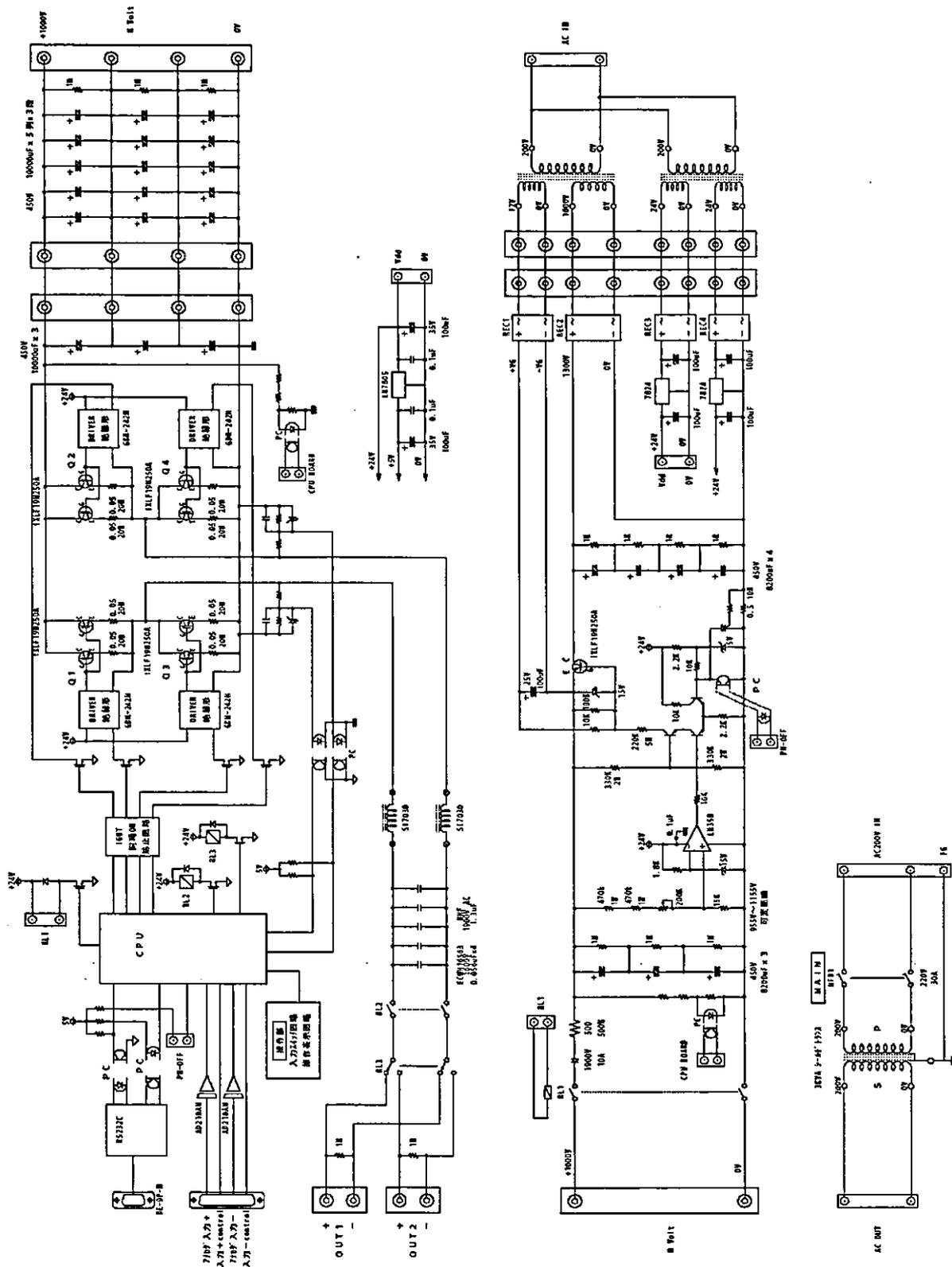


図6 パルス幅変調 (PWM) 方式による高電圧大電流リニアアンプの最終設計回路

植込み型突然死防止装置の開発
新しい除細動方法の開発

分担研究者 稲垣 正司（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

低エネルギーの通電による新しい除細動法の開発によって、従来の植込み型除細動器（ICD）を超える治療効果が期待できる。本研究では、VF中のspiral waveを低エネルギー通電によってコントロールしてVFを停止させる新しい除細動方法について、昨年度のコンピュータ・シミュレーションによる理論的検討の結果をもとに動物実験による検討を行った。ウサギ摘出灌流心臓を用いて、光学的活動電位マッピングを行いながら、心室の局所心電図のタイミングをもとに心臓を挟む電極間で低エネルギー反復通電を行った。三次元的な構造をもつ実際の心臓では、媒質中の1点から得られる興奮波の情報を刺激タイミングの決定に利用してもResonant Drift現象によって心室細動を停止させることは困難であった。シミュレーションによる検討と動物実験結果の解離の原因のは、シミュレーション研究が均質な二次元媒質を対象としていたのに対し、動物実験で扱った心臓が不均質な三次元構造を持ったことにあると推測された。

A.研究目的

本研究の目的は、従来の植込み型除細動器（ICD）を超える突然死防止効果を持つ装置の開発に向けて、新しい除細動機序に基づく低エネルギー除細動法を開発することである。

心室細動（VF）などの致死性不整脈による心臓性突然死は、米国で年間40万人、我が国においても年間5万人と推測され、その克服は国家的な急務と位置づけられている。大規模臨床試験によって植込み型除細動器（ICD）が致死性不整脈に対して極めて高い有効性を持つことが明らかとなり、特に心筋梗塞後の低心機能患者に対しては突然死の一次予防効果を持つことも報告されている（N Engl J Med, 2002）。しかしながら、従来の高エネルギーショックによる除細動法では、致死性不整脈を停止させるまでに8秒以上の診断および

充電時間を要し、不整脈に伴う失神を防ぐことはできない。また、高エネルギーショックによる心筋傷害は低心機能患者にとっては時に致命的になり、電池寿命にとっても大きな障害となっている。このため、より低エネルギーの通電による新しい除細動法が開発が求められている。

一方、高解像度マッピングによって得られたVF中の興奮伝播様式の検討から、VFの主な機序は核と呼ばれる非興奮領域を中心として渦巻き様に旋回する興奮波（spiral wave）が離散と集合を繰り返す機能的リエントリーであることが明らかとなってきた。

本研究では、VF中のspiral waveを低エネルギー通電によってコントロールしてVFを停止させる新しい除細動法を開発する。本研究により開発される低エネルギー除細動法

の基盤技術は、突然死予防効果のより高い ICD の開発につながる。また、脱分極閾値以下の低エネルギー除細動が可能となればエネルギーチャージの必要がなくなり、診断後直ちに治療を開始することによって失神を起こす前に VF を停止できる可能性がある。また、ショックによる痛みも解消されるため、患者が全く気づかないうちに VF 治療を行う ICD の開発につながる。

昨年度、コンピュータシミュレーションによる理論的研究によって、2次元心筋媒質内の spiral wave を外部からの脱分極閾値以下の低エネルギー通電によってコントロール (spiral wave の核を媒質外に追い出す) して VF を停止させる方法を確立した。本年度は、摘出心臓を用いた動物実験によって、昨年度確立した方法の有効性を検討した。

B. 研究方法

B-1. 実験標本

日本白ウサギ (体重 2-2.5 kg) の心臓をネンブタール麻酔下に摘出し、大動脈より逆行性に Tyrode's 液にてランゲンドルフ灌流を行った。摘出心臓全体を Tyrode's 液を満たした灌流槽に入れ、心尖部および心基部から心臓を挟むように通電用電極 (4cm x 4cm) を設置した。心尖部付に設置した双極電極から局所心電図を記録し、灌流槽の両側に置いた電極から疑似心電図を記録した (図 B-1)。

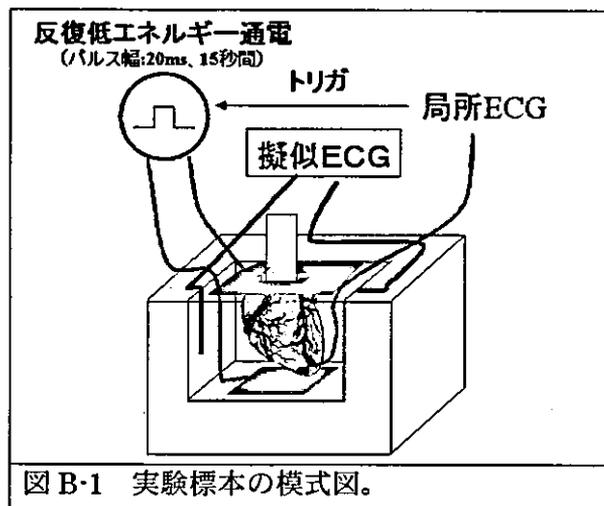


図 B-1 実験標本の模式図。

B-2. 光学的活動電位マッピング

摘出心が安定した後、膜電位感受性色素 (di-4-ANEPPS) を加えた Tyrode's 液で 10 分間灌流した。青色発光ダイオードを用いた励起光 (波長 480nm) を照射、摘出心からの蛍光はダイクロイック・ミラーで分岐させた後、各々独立して中心波長 540 nm と中心波長 660nm のバンドパス・フィルタを通過させ、イメージ・インテンシファイアで増幅した後に CMOS (256×256 pixels) センサに入力した。心表面に直径 0.5mm のジルコニア製ビーズを数個散布してマーカーとした。昨年度に開発したモーショントラッキングと二波長比の計測によるモーシオンアーチファクトの除去法を用いることにより、撮影中も心筋収縮を抑制せずに、フレームレート 500fps で光学的膜電位記録を行った。

B-3. 低エネルギー反復通電

電気刺激装置とアイソレータを用いて通電用電極からパルス幅 20ms で 120/min の定電流ペーシングを行い、刺激閾値を決定した。通電用電極を用いて刺激閾値の 2 倍の電流で 60Hz (パルス幅 20ms) の高頻度ペーシングを 3 秒間行い、心室細動を誘発した。心室細動が誘発されなかった場合には、心室細動が誘発されるまで 3 秒間の通電を繰り返し行った。心室細動を誘発後、反復する低エネルギー通電による心室細動の停止を試みた。反復刺激法には、定常反復刺激と心電図トリガによる feedback 反復刺激の 2 種類の刺激方法を用いた。通電直前に心尖部の電極で 3 秒間の平均興奮周期 (VFCL) を計測した。定常反復刺激法では刺激開始のタイミング (phase) を心尖部心電図から 0ms (0) または VFCL x 1/2 ms (π) 遅延させて VFCL の 90% の刺激間隔で低エネルギー反復通電を 15 秒間行った。刺激パルス幅は 20ms に固定し、刺激電流は刺激閾値の 1/4、1/2、3/4 の強度の通電を行った。feedback 反復刺激法では、心尖部心電図をトリガとして刺激タイミング (phase) を 0ms (0)、

VFCL x 1/4 ms ($\pi/2$)、VFCL x 1/2 ms (π)
 または VFCL x 3/4 ms ($3\pi/2$) づつ遅延させ
 て低エネルギー反復通電を 15 秒間行った。刺
 激パルス幅は 20ms に固定し、刺激電流は刺激
 閾値の 1/4、1/2、3/4 の強度の通電を行った。

(倫理面への配慮)

動物実験は、「動物の保護及び管理に関す
 る法律」(昭和48年10月1日法律第105号)、及
 びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保
 管等に関する基準」(昭和55年3月27日総理府
 告示第6号)に基づき、国立循環器病センター
 研究所の動物委員会で承認された方法で行っ
 た。適切な麻酔剤を用い動物の苦痛の軽減に
 努めた。

C. 研究結果

C-1. 定常反復刺激法

昨年度に行ったシミュレーション研究で
 は、定常反復刺激に対しては、spiral wave が
 停止することは稀で、多くの刺激条件で
 spiral wave は分裂するか、持続するかのどち
 らかであった(図C-1)。

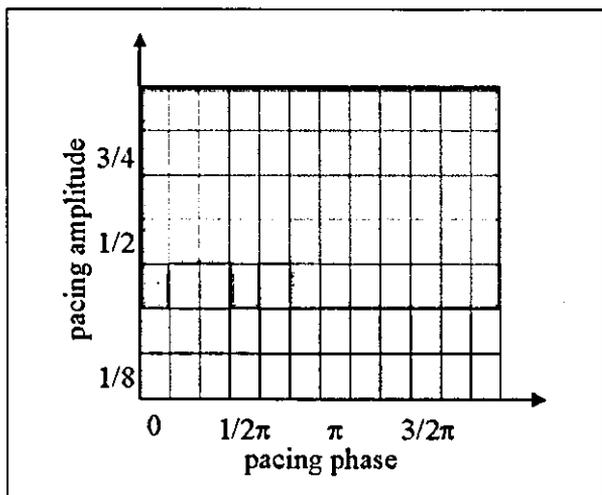


図 C-1 定常反復刺激に対する spiral wave
 の応答(シミュレーション)。刺激条件は縦
 軸：刺激閾値で正規化した刺激強度、横軸：
 刺激タイミングの遅れ。水色領域：spiral
 wave 停止。黄色領域：spiral wave 持続。赤
 色領域：spiral wave 分裂。

今回の動物実験でも、一定周期の低エネル

ギ一定常反復通電によって心室細動が停止す
 ることはなかった(図C-2)。

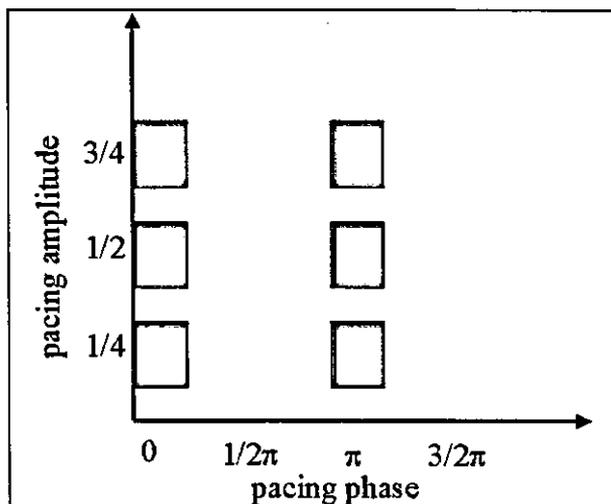


図 C-2 定常反復刺激に対する心室細動の応答
 (動物実験)。刺激条件は縦軸：刺激閾値で正
 規化した刺激強度、横軸：刺激タイミングの遅
 れ。赤色領域：心室細動持続。

コンピュータシミュレーションでは、心電
 図トリガによる feedback 反復刺激を行っ
 た場合、spiral wave が停止する刺激条件が広が
 った(図C-3)。

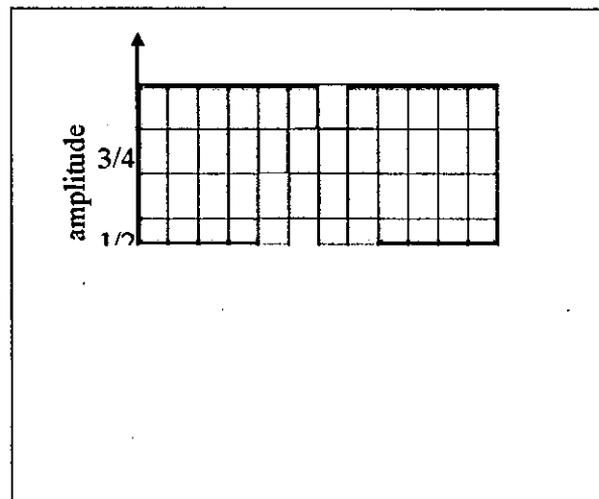
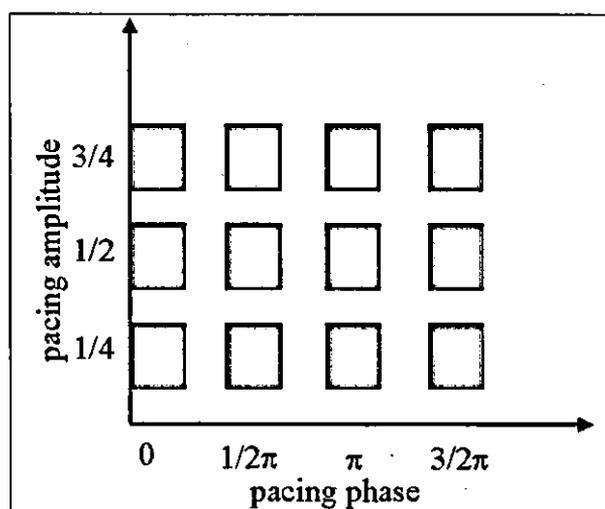


図 C-3 心電図トリガによる feedback 反復刺
 激に対する spiral wave の応答(シミュレー
 ション)。刺激条件は縦軸：刺激閾値で正規化
 した刺激強度、横軸：刺激タイミングの遅れ。
 水色領域：spiral wave 停止。黄色領域：spiral
 wave 持続。赤色領域：spiral wave 分裂。

今回の動物実験は、シミュレーションの結果
 と異なり、心電図トリガによる feedback 反

復刺激を行っても心室細動は停止しなかった (図C-4)。



図C-4 心電図トリガによる feedback 反復刺激に対する心室細動の応答 (動物実験)。刺激条件は縦軸: 刺激閾値で正規化した刺激強度、横軸: 刺激タイミングの遅れ。赤色領域: 心室細動持続。

左室前面で観測したの spiral wave tip (特異点) の平均数にも通電前 (3.4 ± 0.8) と通電中 (3.5 ± 1.0) で明らかな変化は認められなかった。

D. 考察

媒質に外部から微弱な刺激を加えることによって、2次元および3次元媒質中に生じた渦巻き様興奮波をコントロールできることは Resonant Drift 現象として数理的には古くから知られている。しかしながら、生体内に見られる時空カオス現象としての渦巻き様興奮波を同様の方法でコントロールできるかについては明らかでない。

昨年度に行ったシミュレーション研究では、適切なタイミングで微弱な刺激を繰り返し行うことで、心筋の特性を持つ2次元興奮媒質においても Resonant Drift 現象によって渦巻き様興奮波をコントロールできる可能性が示された。特に、刺激タイミングの決定に媒質中の1点から得られる興奮波の情報を利用することによって、停止をもたらす刺激条

件を飛躍的に拡大することができる可能性が示されていた。しかしながら、本年度の動物実験による研究では、三次元的な構造をもつ心臓では、媒質中の1点から得られる興奮波の情報を刺激タイミングの決定に利用しても Resonant Drift 現象を有効に発生させることはできず、心室細動を停止させることは困難であった。シミュレーションによる検討と動物実験結果の解離の原因の一つは、シミュレーション研究が均質な二次元媒質を対象としていたのに対し、動物実験で扱った心臓が不均質な三次元構造を持ったことにあると推測される。

今後、不均質な三次元構造を持つ媒質に発生した渦巻き様興奮波による心室細動を Resonant Drift 現象によってコントロールすることが可能かどうかについてシミュレーションによる理論的検討を行う必要がある。また、拡張型心筋症などの菲薄化した二次元的媒質の心臓においては、Resonant Drift 現象によって渦巻き様興奮波をコントロールできる可能性が残されているため、心内膜側の冷凍凝固を行った二次元心臓モデルを用いて Resonant Drift 現象の効果を検討する必要がある。

E. 結論

心電図トリガによる feedback 低エネルギー反復刺激によって、ウサギ正常心臓に発生させた心室細動を停止させることはできなかった。今後、菲薄化した心臓に発生した心室細動への効果を検討するとともに、薬剤などの併用により渦巻き様興奮波を修飾した場合の効果を検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Noda T, Miyoshi S, Ding WG, Zankov DP, Toyoda F, Matsuura H, Horie M, Sunagawa K. Cellular and ionic mechanism for drug-induced long QT syndrome and effectiveness of verapamil. *J Am Coll Cardiol* 45: 300-307, 2005
2. Yanagiya Y, Sato T, Kawada T, Inagaki M, Tatewaki T, Zheng C, Kamiya A, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. Bionic epidural stimulation restores arterial pressure regulation during orthostasis. *J Appl Physiol* 97: 984-990, 2004
3. Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. Cardiac sympathetic nerve stimulation does not attenuate dynamic vagal control of heart rate via alpha-adrenergic mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287: H860-H865, 2004
4. Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Satomi K, Taguchi A, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Kamakura S. Excessive increase in QT interval and dispersion of repolarization predict recurrent ventricular tachyarrhythmia after amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol* 27: 901-909, 2004
- 43 回日本エム・イー学会大会 医用電子と生体工学 第42巻 382, 2004
3. 稲垣 正司, 杉町 勝, 砂川 賢二 超ICD 開発プロジェクト 第43回日本エム・イー学会大会 医用電子と生体工学 第42巻 383, 2004
4. 李 梅花, 鄭 燦, 川田 徹, 稲垣 正司, 佐藤 隆幸, 杉町 勝, 砂川 賢二 Chronic vagal stimulation therapy exerts beneficial effects on failing hearts through a different mechanism from its adrenergic antagonism 第25回日本循環制御医学会総会 循環制御 96, 2004
5. 有海 秀人, 李 梅花, 鄭 燦, 神谷 厚範, 川田 徹, 稲垣 正司, 佐藤 隆幸, 杉町 勝, 砂川 賢二 大動脈減圧神経刺激による急性心筋梗塞後生存率の改善 第25回日本循環制御医学会総会 循環制御 97, 2004
6. 宮本 忠吉, 川田 徹, 稲垣 正司, 高木 洋, 杉町 勝, 砂川 賢二 心臓交感神経刺激は α アドレナリン作用を介して迷走神経による動的心拍数調節を抑制しない 第5回 Neurocardiology Workshop 2004
7. Masashi Inagaki, Ichiro Hidaka, Takashi Aiba, Teiji Tatewaki, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. High resolution optical mapping of cardiac action potentials in freely beating rabbit hearts. 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS. 371, 2004
8. 稲垣 正司, 杉町 勝, 日高 一郎, 野田 崇, 相庭 武司, 立脇 禎二, 砂川 賢二 肺静脈入口部付近の解剖学的構造と心房細動の機序: コンピューター・シ

G-2.学会発表

1. 宮本 忠吉, 稲垣 正司, 高木 洋, 川田 徹, 山元 健太, 杉町 勝, 砂川 賢二 身体コンディショニングが呼吸化学調節系の運動適応機構に及ぼす影響 第43回日本エム・イー学会大会 医用電子と生体工学 第42巻 218, 2004
2. 杉町 勝, 稲垣 正司, 川田 徹, 高木 洋, 佐藤 隆幸, 砂川 賢二 完全植込型のバイオニック治療機器の開発

- ュミレーションによる検討 第 21 回日本心電学会学術集会 心電図 24 (5) 366, 2004
9. 日高 一郎、稲垣 正司、杉町 勝、砂川 賢二 多点オーバードライブペーシングを用いた超低電流除細動法の開発 第 21 回日本心電学会学術集会 心電図 24 (5) 373, 2004
 10. 立脇 禎二、稲垣 正司 交感神経緊張様式の違いが交感神経緊張時の心筋活動電位持続時間 (APD) の過渡応答に及ぼす影響 第 21 回日本心電学会学術集会 心電図 24 (5) 378, 2004
 11. 宮本 忠吉、稲垣 正司、高木 洋、川田 徹、山元 健太、杉町 勝、砂川 賢二 長期運動トレーニングの実施は呼吸化学調節系の制御部と被制御部の適応を引き起こし運動時換気昂進反応を制御する Regular exercise training attenuates exercise hyperpnea through adaptation of both controller and plant of respiratory chemoreflex system 第 19 回生体・生理工学シンポジウム 109, 2004
 12. 稲垣 正司、平林 智子、久田 俊明、日高 一郎、野田 崇、相庭 武司、立脇 禎二、砂川 賢二、杉町 勝 心臓の機械-電気帰還現象と機械的刺激により誘発される不整脈 第 18 回日本エム・イー学会秋季大会 生体医工学 第 42 巻 特別号 II 87, 2004
 13. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido, Takayuki Sato, Kenji Sunagawa. Chronic Vagal Stimulation Exerts its Beneficial Effects on the Failing Heart Independently of its Anti- β -Adrenergic Mechanism. AHA. Circulation, Supplement III, Vol 110(17) III-84, 2004
 14. Can Zheng, Meihua Li, Takayuki Sato, Masashi Inagaki, Takeshi Aiba, Masaru Sugimachi. Vagal Stimulation Markedly Suppresses Arrhythmias in Conscious Rats with Chronic Heart Failure after Large Myocardial Infarction. AHA. Circulation, Supplement III, Vol 110(17) III-85, 2004
 15. Masashi Inagaki, Ichiro Hidaka, Takeshi Aiba, Teiji Tatewaki. High Resolution Optical Mapping of Cardiac Action Potentials in Freely Beating Rabbit Hearts. AHA. Circulation, Supplement III, Vol 110(17) III-194, 2004
 16. Takeshi Aiba, Ichiro Hidaka, Wataru Shimizu, Kazunori Uemura, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Steep Repolarization Gradient is Required for Development of Phase 2 Reentry and Subsequent Ventricular Tachyarrhythmias in a Model of the Brugada Syndrome: High-Resolution Optical Mapping Study. AHA. Circulation, Supplement III, Vol 110(17) III-318, 2004
 17. Takeshi Aiba, Ichiro Hidaka, Wataru Shimizu, Masashi Inagaki, Kazunori Uemura, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Steep repolarization gradient in the epicardium develops phase-2 reentry and subsequent ventricular tachyarrhythmias in a model of the brugada syndrome. 第 69 回 日本循環器学会 Circulation

- Journal Supplement I , Vol.69, 165, 2005
18. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Takayuki Sato, Kenji Sunagawa. Effects of abdominal vagal nerve activation on hemodynamics of acute myocardial infarction. 第 69 回 日本循環器学会 Circulation Journal Supplement I , Vol.69, 265, 2005
 19. Meihua Li, Can Zheng, Masashi Inagaki, Toru Kawada, Masaru Sugimachi, Takayuki Sato, Kenji Sunagawa. Chronic vagal stimulation decreased vasopressin secretion and sodium ingestion in heart failure rats after myocardial infarction. 第 69 回 日本循環器学会 Circulation Journal Supplement I , Vol.69, 266, 2005
 20. Teiji Tatewaki, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Intravascular parasympathetic cardiac nerve stimulation prevents ventricular arrhythmias during acute coronary ischemia. 第 69 回 日本循環器学会 Circulation Journal Supplement I , Vol.69, 270, 2005
 21. Can Zheng, Meihua Li, Takayuki Sato, Masashi Inagaki, Toru Kawada, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Vagal stimulation markedly suppresses arrhythmias in conscious rats with chronic heart failure after large myocardial infarction. 第 69 回 日本循環器学会 Circulation Journal Supplement I , vol.69, 408, 2005
 22. Takashi Noda, Masashi Inagaki, Takeshi Aiba, Ichiro Hidaka, Teiji Tatewaki, Can Zheng, Wataru Shimizu, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. Ischemia induced conduction delay plays a key role in predisposing the heart to ventricular fibrillation. 第 69 回日本循環器学会 Circulation Journal Supplement I , vol.69, 608, 2005
 23. Tadayoshi Miyamoto, Masashi Inagaki, Hiroshi Takaki, Toshiaki Shishido, Toru Kawada, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. Regular exercise training attenuates exercise hyperpnea through desensitization of the respiratory central controller. 第 69 回 日本循環器学会 Circulation Journal Supplement I , vol.69, 643, 2005

G-3.新聞報道

なし

H.知的所有権の取得状況

なし

植込み型突然死防止装置の開発

神経刺激による致死性不整脈の予防的治療法の開発

分担研究者 川田 徹（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

交感神経活動の異常亢進や迷走神経活動の低下は、心不全の増悪因子と考えられている。これまでに電氣的な迷走神経刺激が心筋梗塞急性期の致死性不整脈を抑制することが知られていることから、このような上流治療が心不全慢性期においても有効かどうかを検討した。冠動脈閉塞による心不全ラットを用いて、上室性または心室性の期外収縮が全心拍数の5%以上発生した慢性期において、右頸部迷走神経を間欠的に電気刺激した。その結果、刺激開始1~2日で期外収縮の頻度が減少し、1週間の刺激中効果が持続した。刺激停止数日後に再び期外収縮の頻度は増加した。以上のことから迷走神経刺激による上流治療は、慢性心不全に伴う不整脈の抑制にも有効であることが示唆された。

A.研究目的

本研究の目的は、従来の植え込み型除細動器（ICD）を超える突然死防止効果を持つ装置の開発に向けて、神経刺激による致死性不整脈の予防的治療法を開発することである。これは神経刺激によって心不全の病態の進行を抑制し、より上流で致死性不整脈の発生を防止しようとするものである。

心不全に伴う致死性不整脈の発生には、交感神経活動の異常亢進や迷走神経活動の低下など自律神経系のバランスの崩れが関与していると考えられる。しかし、治療薬としては交感神経系を対象としたβ遮断薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬が用いられるのみで、積極的に迷走神経系に介入することによって、これらの病態を治療する試みは行われてこなかった。そこで、本研究では迷走神経系に直接的に介入することによって、心不全に伴う不整脈の発生を予防する治療装置を開発する。

これまでに、私たちは迷走神経の直接電気

刺激が、ラットにおける急性心筋梗塞や慢性心不全の生存率を大幅に改善することを報告した。しかしながら、心不全慢性期においても迷走神経の電気刺激による治療効果（不整脈抑制効果）があるかどうかは確認されていない。そこで本実験では、冠動脈閉塞によるラット心不全モデルを用いて、上室性または心室性の期外収縮が頻発した時期において迷走神経の電気刺激による上流治療を行い、期外収縮の発生頻度がどのように変化するかを検討した。

B.研究方法

B-1. ラット心不全における不整脈発生の自然経過

ハロセン麻酔下の雄性 Sprague-Dawley ラット（8週齢）を用いて、開胸下に左冠動脈をナイロン糸で結紮することによって心筋梗塞を作成した。結紮直後の1時間以内に発生する心室細動については心臓マッサージによ

って積極的に除細動した。不整脈発生の自然経過を調べる群においては、心筋梗塞作成 1 週間目に再び手術を行い、心電図発信機を植え込んで、心電図を連続記録した。

B-2. 迷走神経刺激による上流治療の効果

迷走神経刺激による上流治療の効果を調べる群においては、心不全ラットを 3 ヶ月飼育した後、麻酔下に右頸部迷走神経に刺激用のワイヤー電極を装着して、そのリード線を植え込み型遠隔パルス発生装置に接続した。刺激パルスの発生は外部コンピュータによって制御し、毎分 10 秒間の電気刺激 (20 Hz, 0.2 ms, 0.10~0.13 mA) を行うようにした。次に、植え込み型心電図発信機を腹部に植え込んだ。術後、無拘束下に飼育を継続し、心筋梗塞作成 3 ヶ月後から心電図の連続記録を行った。

B-3. 心拍変動解析

遠隔記録された心電図は 1 kHz のサンプリング周波数で外部コンピュータに記録した。ラット心電図解析用のソフトを作成し、上室性または心室性期外収縮を半自動で検出した。また、迷走神経刺激前と迷走神経刺激直後の安静時の心電図から R 波を検出し、R-R 間隔のスペクトルを高速フーリエ変換法によって推定した。

(倫理面への配慮)

動物実験は、「動物の保護及び管理に関する法律」(昭和 48 年 10 月 1 日法律第 105 号)、及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」(昭和 55 年 3 月 27 日総理府告示第 6 号)に基づき、国立循環器病センター研究所の動物委員会で承認された方法で行った。適切な麻酔剤を用い動物の苦痛の軽減に努めた

C. 研究結果

C-1. ラット心不全における不整脈発生の自然経過

急性心筋梗塞作成後 24 時間内に約 60% のラットが心室性頻脈による急性心不全や心室細動等が原因で死亡した。その後、一旦不整脈数の発生頻度が減少し、心拍数の高い状態が続く。1 ヶ月以上経過すると、上室性または心室性の期外収縮が増えた。不整脈発生のパターンには個体差があり、心室性期外収縮が優位なもの、上室性期外収縮が優位なもの、両者を発生するものがあった。心筋梗塞後 3~5 ヶ月経過すると、上室性と心室性期外収縮を合わせた頻度が、総心拍数の 5~10% まで増加した。死亡したラットの心電図所見と死後病理所見から、約半数が致死性不整脈による突然死であることが判明した。

C-2. 迷走神経刺激による上流治療の効果

迷走神経刺激の期間中、ラットの行動的变化は観察されなかった。食欲の低下、下痢なども観察されなかった。迷走神経刺激中に不整脈の頻度が増える例や、刺激期間中に死亡した例はなかった。

図 C-1 に迷走神経刺激による上流治療が心不全慢性期の上室性期外収縮を抑制した例を示す。この例は心筋梗塞作成後 5 ヶ月の時点で上室性期外収縮の頻度が総心拍数の 5% を越えたものである。迷走神経刺激前には、上室性期外収縮の発生によって R-R 間隔の乱れが見られる。迷走神経の間欠的電気刺激を 1 週間実施することで、上室性期外収縮はほとんど消失した。

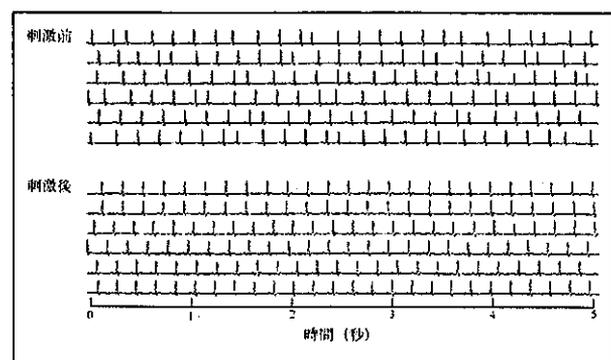


図 C-1 心電図からみた迷走神経刺激による上流治療の効果(1)

心不全慢性期の上室性期外収縮に対して迷走神経刺激は強力な抑制効果を示した。

図 C-2 に迷走神経刺激による上流治療が心不全慢性期の心室性期外収縮を抑制した例を示す。この例は心筋梗塞作成後 4 ヶ月の時点で心室性期外収縮の頻度が総心拍数の 5%を越えたものである。迷走神経刺激前には、単発性あるいは連発性の心室性期外収縮の発生によって心電図波形が大きく乱れている。迷走神経の間欠的電気刺激を 1 週間実施することで心室性期外収縮はほぼ完全に抑制され、規則的な R-R 間隔を示すようになった。

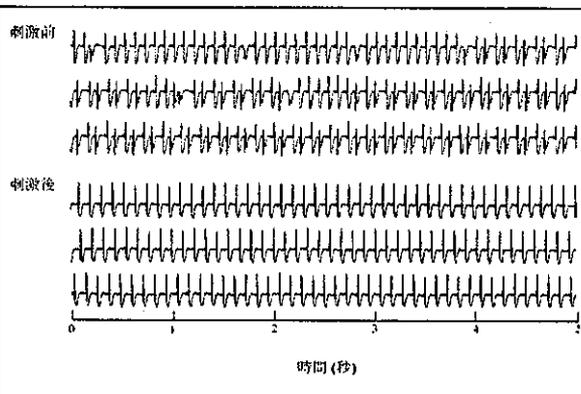


図 C-2 心電図からみた迷走神経刺激による上流治療の効果(2)

心不全慢性期の心室性期外収縮に対して迷走神経刺激は強力な抑制効果を示した。

図 C-3 に迷走神経刺激による上流治療の治療効果の経時的変化を示す。治療開始 1~2 日目から上室性または心室性不整脈の発生頻度が急激に減少し、刺激期間中はこれらの不整脈の抑制が持続した。刺激停止後、不整脈の発生頻度は徐々に増加したが、刺激前よりも少ない状態が 1~2 週間持続した。

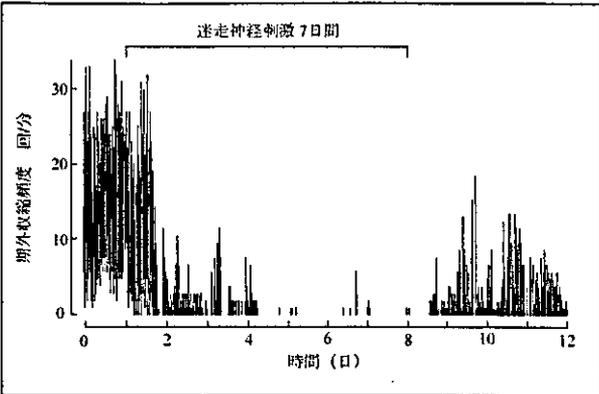


図 C-3 迷走神経刺激による上流治療の効果の経時的変化

心不全慢性期の上室性または心室性期外収縮に対して迷走神経刺激治療を行うと、治療中は不整脈の発生が激減し、治療後もその効果がある程度持続した。

C-3. 心拍変動解析

図 C-4 は心筋梗塞後 5 ヶ月の慢性心不全ラットの心拍変動スペクトルを示したものである。呼吸周波数に相当する 1~1.4 Hz の成分(高周波成分)のパワーが低いことが分かる。

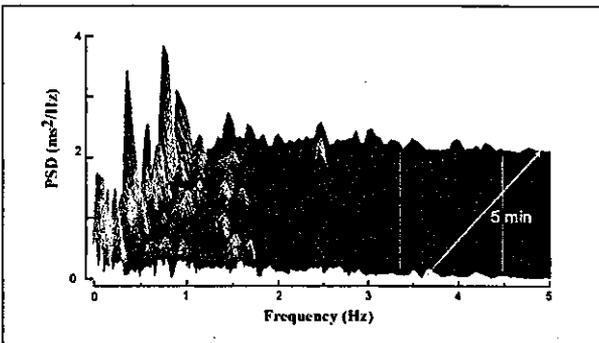


図 C-4 慢性心不全ラットの心拍変動スペクトル (治療前)

心不全状態では呼吸周波数に相当する明確なピークは認められない。

図 C-5 は同じラットに対して迷走神経刺激による上流治療を 1 週間実施した後の心拍変動スペクトルである。心拍変動の高周波成分が明確に観察されるようになった。

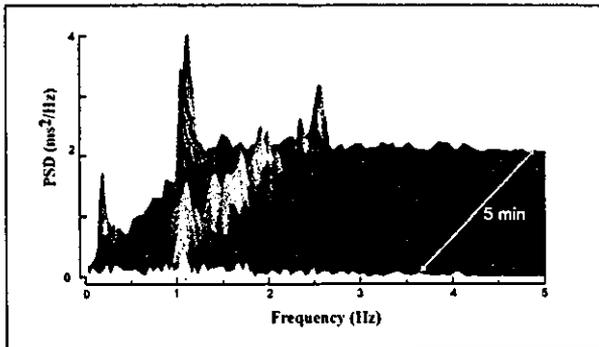


図 C-4 慢性心不全ラットの心拍変動スペクトル (治療後)

迷走神経刺激による治療を実施した後も、呼吸周波数に相当するピークが観察される。

D. 考察

D-1. ラット心不全における不整脈発生の自然経過

ラットの左冠状動脈閉塞による心筋梗塞は急性虚血や慢性心不全モデルとして広く使われている。しかし、慢性期の不整脈発生や不整脈死 (突然死) などの自然経過はほとんど知られていない。本研究ではテレメータ技術を用いて長期間に渡って心電図を記録し、心不全ラットにおける不整脈発生の自然経過を観察した。その結果、心筋梗塞急性期 (~3 日間) を越えると不整脈の発生頻度が減ったが、平均心拍数は高値を示した。これは交感神経活動の亢進または迷走神経活動の抑制を反映したものと考えられる。心筋梗塞後 3~5 ヶ月になると、上室性または心室性期外収縮の発生頻度が増加した。したがって、自律神経活動のアンバランスの持続が心臓自体に悪影響を及ぼし、不整脈の発生頻度を高めた可能性がある。死亡したラットの心電図所見と死後病理所見から、約半数が致死性不整脈による突然死であることが判明した。

D-2. 迷走神経刺激による上流治療の効果

これまでに迷走神経刺激が急性心筋虚血で誘発された致死的不整脈を抑制することはよく知られている。しかしながら、心不全の慢性期に頻発する不整脈と迷走神経活動との関

係は不明であった。本実験ではラット心不全モデルにおいて、慢性期に頸部迷走神経を間欠的に電気刺激すると、上室性または心室性の期外収縮が抑制されることが判明した。迷走神経刺激治療の詳細なメカニズムは不明であるが、迷走神経刺激によって心臓の電気生理的な安定性が向上すること、心拍数の低下によって心臓の酸素消費が減ることなどが考えられる。

本研究では、心不全症状がある程度進行した慢性期にもかかわらず、迷走神経刺激による上流治療が、期外収縮に対する強力な抑制作用を持つことを実証した。この結果は、迷走神経刺激による上流治療が心筋梗塞急性期だけでなく、より遅い時期にも治療効果があることを示唆しており、今後の臨床応用が期待される。

D-3. 心拍変動解析

心不全患者では圧受容器反射の抑制や病的な心臓反射によって、交感神経活動の亢進や迷走神経活動の抑制が生じると考えられている。心拍変動の高周波成分は迷走神経活動の指標として広く用いられている。本研究結果は心不全慢性期に不明確であった心拍変動スペクトルの高周波成分が、迷走神経刺激治療後に回復したことを示している。したがって、迷走神経刺激による上流治療は刺激中だけでなく、刺激後もある程度の期間その治療効果を維持していることが推察される。これが、迷走神経刺激中に心機能が回復したための二次的効果を示しているのか、それとも迷走神経刺激の直接的な効果の残存を示しているのかは不明であり、今後の研究課題である。

E. 結論

迷走神経刺激による上流治療によって、ラット心不全モデルの慢性期に頻発する期外収縮が劇的に抑制されることが判明した。迷走神経刺激は心臓の電気生理的安定性を高めた

り、心臓の酸素需要を減らすことで心機能を回復させ、不整脈を抑制した可能性がある。本実験結果は迷走神経刺激による上流治療が心筋梗塞急性期だけでなく、より遅い時期にも治療効果があることを示唆しており、臨床応用に向けた今後の研究が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. High-cut characteristics of the baroreflex neural arc preserve baroreflex gain against pulsatile pressure. Kawada T, Zheng C, Yanagiya Y, Uemura K, Miyamoto T, Inagaki M, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K. Am J Physiol Heart Circ Physiol 282: H1149-H1156, 2002

G-2. 学会発表

1. Toru Kawada, Toji Yamazaki, Tsuyoshi Akiyama, Atsunori Kamiya, Kenji Sunagawa. Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial norepinephrine release. Experimental Biology 2004. The FASEB Journal A262, 2004
2. Kazunori Uemura, Koji Kashihara, Toru Kawada, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. A comprehensive physiological model of circulation for automatic piloting hemodynamics in patients with acute heart failure. Experimental Biology 2004. The FASEB Journal A647, 2004
3. Toru Kawada, Kenta Yamamoto, Kazunori Uemura, Atsunori Kamiya, Kenji Sunagawa. Simple summation

with threshold explains the interaction between the arterial baroreflex and muscle mechanoreflex in determining sympathetic nerve activity. Experimental Biology 2004. The FASEB Journal A1079, 2004

4. Atsunori Kamiya, Toru Kawada, Kenta Yamamoto, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Muscle sympathetic nerve activity parallels cardiac and renal sympathetic nerve activity. Experimental Biology 2004. The FASEB Journal A1081, 2004
5. 杉町 勝、稲垣 正司、川田 徹、高木洋、佐藤 隆幸、砂川 賢二 完全植込型のバイオニック治療機器の開発 第43回日本エム・イー学会大会 医用電子と生体工学 第42巻 382、2004
6. Toru Kawada, Toji Yamazaki, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Disruption of cardiac vagal nerve terminal function in the ischemic myocardium. The Proceedings of the 81th Annual Meeting. Japanese Journal of Physiology S61; 2004
7. Toru Kawada. A sieve electrode as a potential autonomic neural interface for bionic medicine. 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS. 420, 2004
8. Kenta Yamamoto, Toru Kawada, Atsunori Kamiya, Hiroshi Takaki, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Arterial baroreflex and muscle mechanoreflex mutually change the response range of sympathetic nerve activity in the other reflex. 2004 APS Intersociety Meeting: Integrative

- Biology of Exercise. The Physiologist 47(4) 275, 2004
9. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido, Takayuki Sato, Kenji Sunagawa. Chronic Vagal Stimulation Exerts its Beneficial Effects on the Failing Heart Independently of its Anti- β -Adrenergic Mechanism. AHA. Circulation, Supplement III, Vol 110(17) III-84, 2004
 10. 有海 秀人、川田 徹、杉町 勝 動脈圧反射を利用した急性心筋梗塞後生存率の改善 第 15 回日本病態生理学会大会 日本病態生理学会雑誌 13(2) 29, 2004
 11. 川田 徹、有海 秀人、山元 健太、杉町 勝 心筋虚血における神経伝達物質放出の部位差 第 15 回日本病態生理学会大会 日本病態生理学会雑誌 13(2) 42, 2004
 12. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Takayuki Sato, Kenji Sunagawa. Effects of abdominal vagal nerve activation on hemodynamics of acute myocardial infarction. 第 69 回 日本循環器学会 Circulation Journal Supplement I, Vol.69, 265, 2005
 13. Meihua Li, Can Zheng, Masashi Inagaki, Toru Kawada, Masaru Sugimachi, Takayuki Sato, Kenji Sunagawa. Chronic vagal stimulation decreased vasopressin secretion and sodium ingestion in heart failure rats after myocardial infarction. 第 69 回 日本循環器学会 Circulation Journal Supplement I, Vol.69, 266, 2005
 14. Toru Kawada, Toji Yamazaki, Tsuyoshi Akiyama, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Can Zheng, Meihua Li, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Acute myocardial ischemia causes local glutamate release via retrograde transport of glutamate transporters. 第 69 回 日本循環器学会 Circulation Journal Supplement I, Vol.69, 278, 2005
 15. Can Zheng, Meihua Li, Takayuki Sato, Masashi Inagaki, Toru Kawada, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Vagal stimulation markedly suppresses arrhythmias in conscious rats with chronic heart failure after large myocardial infarction. 第 69 回 日本循環器学会 Circulation Journal Supplement I, vol.69, 408, 2005
 16. Kazunori Uemura, Toru Kawada, Toshiaki Shishido, Takeshi Aiba, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. Estimation of preload recruitable stroke work relationship from steady-state hemodynamics without recording ventricular pressure-volume relationship. 第 69 回日本循環器学会 Circulation Journal Supplement I, vol.69, 522, 2005
 17. Tadayoshi Miyamoto, Masashi Inagaki, Hiroshi Takaki, Toshiaki Shishido, Toru Kawada, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. Regular exercise training attenuates exercise hyperpnea through desensitization of the respiratory central controller. 第 69 回 日本循環器学会 Circulation Journal Supplement I, vol.69, 643, 2005
 18. Hideto Ariumi, Toru Kawada,

Takayuki Sato, Kenji Sunagawa,
Masaru Sugimachi. Aortic depressor
nerve stimulation markedly improves
the survival rate after acute
myocardial infarction in rats. 第69回
日本循環器学会 Circulation Journal
Supplement I, vol.69, 646, 2005

G-3.新聞報道

なし

H.知的所有権の取得状況

なし