

- conscious rats. *Circulation* 2003;108 Suppl IV:268. 76th Annual Scientific Sessions of American Heart Association. Orlando, USA (2003.11.9-12)
17. Yamasaki F, Sato K, Ando M, Sato T. Analytic and integrative framework for understanding of human sympathetic baroreflex. *Circulation* 2003;108 Suppl IV:630. 76th Annual Scientific Sessions of American Heart Association. Orlando, USA (2003.11.9-12)
18. Kakinuma Y, Zhang Y, Ando M, Sato T. The effect of electrical modification of cardiomyocytes on transcriptional activity through 5'AMP-activated protein kinase. Eighth International Conference on Endothelin, Tsukuba, Japan (2003.11.23-26)
19. 柿沼由彦, 張 亜南, 三浦正幸, 佐藤隆幸. Hypoxia inducible factor (HIF)-1 関連抗ストレス蛋白の機能解析. 第 8 回臨床ストレス蛋白質研究会 徳島 (2003.11. 28-29)
20. Zheng C, Li M, Kawada T, Sato T, Sunagawa K. Splanchnic nerves are essential efferent in the chronic baroreflex control of arterial pressure. *Circ J* 2004;68 Suppl I: 205. 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会 東京 (2004.03.27-29)
21. Li M, Zheng C, Inagaki M, Kawada T, Sugimachi M, Sato T, Sunagawa K. Abdominal vagal nerve activation does not account for the beneficial effects of vagal stimulation on mortality of myocardial infarction. *Circ J* 2004;68 Suppl I: 206. 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会 東京 (2004.03.27-29)
22. Furuno T, Yamasaki F, Zhang D, Zhang Y, Sato K, Sato T, Sugiura T, Doi Y. Effects of various doses of aspirin on platelet activity and endothelial function. *Circ J* 2004;68 Suppl I: 242. 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会 東京 (2004.03.27-29)
23. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Sugimachi M, Sato T, Sunagawa K. Chronic vagal stimulation exerts its beneficial effects on the failing heart through a non-adrenergic mechanism. *Circ J* 2004;68 Suppl I: 348. 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会 東京 (2004.03.27-29)
24. Sato K, Yamasaki F, Ando M, Kitaoka H, Takata J, Sugiura T, Sato T, Doi Y. Opposite response of core temperature and blunted response of forearm skin temperature to bicycle ergometer exercise in chronic heart failure(CHF). *Circ J* 2004;68 Suppl I: 413. 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会 東京 (2004.03.27-29)
25. Kakinuma Y, Zhang Y, Sugiura T, Sato T. Functional analysis of hypoxia inducible factor-1 α dependent anti stress gene. *Circ J* 2004;68 Suppl I: 413. 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会 東京 (2004.03.27-29)
26. Zhang Y, Kakinuma Y, Ando M, Sugiura T, Sato T. Identification of acetylcholine that induce phosphorylation of CX43 in H9c2 cells. *Circ J* 2004;68 Suppl I: 621. 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会 東京 (2004.03.27-29)

- 京 (2004.03.27-29)
27. Yamasaki F, Ushida T, Yokoyama T, Yamashita K, Sato K, Ando M, Doi Y, Sugiura T, Sato T. Clinical application of bionic baroreflex system (BBS) for automatic control of arterial pressure (AP). *Circ J* 2004;68 Supple I: 624. 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会 東京 (2004.03.27-29)
28. Yamasaki F, Sato K, Ando M, Doi Y, Sugiura T, Sato T. Different roles of vagal and sympathetic systems in heart rate control for stabilizing arterial pressure (AP) against orthostatic stress. *Circ J* 2004;68 Supple I: 625. 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会 東京 (2004.03.27-29)
29. Yamasaki F, Sato K, Ando M, Doi Y, Sugiura T, Sato T. New quantitative assessment of orthostatic hypotension: A white-noise approach with random head-up tilting. *Am J Hypertens.* 2004;17:13A. 19th Scientific Meeting of the American Society of Hypertension , New York, USA. (2004.05.19-22)
30. Yamasaki F, Sato K, Ando M, Doi Y, Sugiura T, Sato T. Different roles of vagal and sympathetic systems in heart rate control for stabilizing arterial pressure against orthostatic stress in humans. *Am J Hypertens.* 2004;17:14A. 19th Scientific Meeting of the American Society of Hypertension , New York, USA. (2004.05.19-22)
31. 佐藤隆幸, 安藤元紀, 李 梅花, 鄭 燦, 砂川賢二, 山崎文靖. 神経インターフェイス技法を用いた心不全治療と術中血圧制御. 循環制御 2004;25 Supple:36-37. 第 25 回日本循環制御医学会総会, 函館. (2004.06.11-12)
31. 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. 循環制御, 2004;25 Supple:96. 第 25 回日本循環制御医学会総会, 函館. (2004.06.11-12)
32. 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. 循環制御, 2004;25 Supple:97. 第 25 回日本循環制御医学会総会, 函館. (2004.06.11-12)
33. 安藤元紀, 柿沼由彦, カタレ ラジェシュ, 山崎文靖, 佐藤隆幸. 迷走神経刺激は急性心筋虚血によるキャップ結合タンパク質コネキシン 43 のリン酸化タイプの減少を防ぐ. 循環制御 2004;25 Supple:98. 第 25 回日本循環制御医学会総会, 函館. (2004.06.11-12)
34. 佐藤恭子, 北岡裕章, 土居義典, 山崎文靖, 杉浦哲朗, 安藤元紀, 佐藤隆幸. 心不全における血流再分布の調節異常: 軽運動負荷による皮膚温と中心温からの評価. 第 5 回 Neurocardiology Workshop, 東京都 (2004.07.31)
35. 佐藤恭子, 山崎文靖, 高田淳, 北岡裕章, 佐藤隆幸, 杉浦哲朗, 土居義典. 慢性透析患者における血液透析中の血圧変動評価: 心拍変動を用いた検討. 第 21 回日本心

- 電学会学術集会, 京都 (2004.09.13-14)
35. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sunagawa K. Chronic vagal stimulation exerts its beneficial effects on the failing heart independently of its anti-badrenergic mechanism. *Circulation* 2004;110 Supple III: 84. 77th Annual Scientific Sessions of American Heart Association. New Orleans, USA (2004.11.07-10)
36. Zheng C, Li M, Sato T, Inagaki M, Aiba T, Sugimach M. Vagal stimulation markedly suppresses arrhythmias in conscious rats with chronic heart failure after large myocardial infarction. *Circulation* 2004;110 Supple III: 85. 77th Annual Scientific Sessions of American Heart Association. New Orleans, USA (2004.11.07-10)
37. Kakinuma Y, Kuwabara M, Doi Y, Ando M, Sato T. Vagal nerve stimulation and acetylcholine protect cardiomyocytes from acute ischemia and hypoxia through non-hypoxic induction of hypoxia-inducible factor-1 α . *Circulation* 2004;110 Supple III: 201. 77th Annual Scientific Sessions of American Heart Association. New Orleans, USA (2004.11.07-10)
38. Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, Yamasaki F, Shishido T, Zheng C, Li M, Sato T. Vagal stimulation suppresses ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin43 protein from dephosphorylation and degradation. *Circulation* 2004;110 Supple III: 296-297. 77th Annual Scientific Sessions of American Heart Association. New Orleans, USA (2004.11.07-10)
39. 佐藤恭子, 山崎文靖, 高田淳, 杉浦哲朗, 佐藤隆幸, 湯浅健司, 土居義典. 慢性透析患者における血液透析中の血圧変動評価: 心拍変動を用いた検討. 第 41 回日本臨床生理学会総会, 宇都宮市 (2004.11.19-20)
40. 佐藤隆幸, 安藤元紀, 川田 徹. 動脈圧反射系の平衡線図解析. 日本病態生理学会雑誌 2005;13:30. 第 15 回日本病態生理学会大会, 岐阜市 (2005.01.22-23)
41. 安藤元紀, 佐藤隆幸. 圧受容器反射系の動特性: マウスからヒトまで. 日本病態生理学会雑誌 2005;13:42. 第 15 回日本病態生理学会大会, 岐阜市 (2005.01.22-23)
42. 安藤元紀, 佐藤隆幸. 迷走神経刺激とギャップ結合. 日本病態生理学会雑誌, 2005;13:43. 第 15 回日本病態生理学会大会, 岐阜市 (2005.01.22-23)
43. Sato K, Yamasaki F, Ando M, Kitaoka H, Sugiura T, Sato T, Doi Y. Opposite response of core temperature and blunted response of forearm skin temperature to bicycle ergometer exercise in chronic heart failure. Annual Scientific Sessions of American College of Cardiology. Orland, USA (2005.03.06-09)
44. Sato K, Yamasaki F, Ando M, Kitaoka H, Takata J, Sugiura T, Sato T, Doi Y. Opposite response of core temperature and blunted response of forearm skin temperature to bicycle ergometer exercise in chronic heart failure. *Circ J*

- 2005;69 Suppl I:186. 第 69 回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市 (2005.03.19-21)
45. Yamasaki F, Sato K, Ando M, Doi Y, Sugiura T, Sato T. Noninvasive approach for manipulating arterial pressure(AP) using abdominal air shock pants. *Circ J* 2005;69 Suppl I:264. 第 69 回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市 (2005.03.19-21)
46. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Sugimachi M, Sato T, Sunagawa K. Effects of abdominal vagal nerve activation on hemodynamics of acute myocardial infarction. *Circ J* 2005;69 Suppl I:265. 第 69 回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市 (2005.03.19-21)
47. Li M, Zheng C, Inagaki M, Kawada T, Sugimachi M, Sato T, Sunagawa K. Chronic vagal stimulation decreased vasopressin secretion and sodium ingestion in heart failure rats after myocardial infarction. *Circ J* 2005;69 Suppl I:266. 第 69 回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市 (2005.03.19-21)
48. Sato K, Yamasaki F, Furuno T, Sato T, Sugiura T, Doi Y. Prognostic value of nonlinear heart rate dynamics in chronic atrial fibrillation patients. *Circ J* 2005;69 Suppl I:376. 第 69 回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市 (2005.03.19-21)
49. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Yamasaki F, Sato T. Vagal nerve stimulation activates TNF α and protects heart against acute ischemic injury. *Circ J* 2005;69 Suppl I:392. 第 69 回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市 (2005.03.19-21)
50. Zheng C, Li M, Sato T, Inagaki M, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Vagal stimulation markedly suppresses arrhythmias in conscious rats with chronic heart failure after large myocardial infarction. *Circ J* 2005;69 Suppl I:408. 第 69 回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市 (2005.03.19-21)
51. Kakinuma Y, Ando M, Kuwabara M, Katare RG, Yamasaki F, Sato T. Acetylcholine from vagal nerve stimulation protects cardiomyocytes against acute ischemia and hypoxia by additive induction of hypoxia inducible factor-1 α through nonhypoxic pathway. *Circ J* 2005;69 Suppl I:437. 第 69 回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市 (2005.03.19-21)
52. Kakinuma Y, Ando M, Katare RG, Yamasaki F, Sato T. A HIF-1 α -regulated gene, a factor involved in anti-apoptosis and cardioprotection against hypoxia through depression of cardiac energy metabolism. *Circ J* 2005;69 Suppl I:562. 第 69 回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市 (2005.03.19-21)
53. Kuwabara M, Kakinuma Y, Ando M, Katare RG, Yamasaki F, Doi Y, Sato T. Granulocyte colony-stimulating factor activates cell survival signaling cascade to protect cardiomyocyte from cell death. *Circ J* 2005;69 Suppl I:591. 第 69 回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市

- (2005.03.19-21)
54. Ariumi H, Kawada T, Sato T, Sunagawa K, Sugimachi M. Aortic depressor nerve stimulation markedly improves the survival rate after acute myocardial infarction in rats. *Circ J* 2005;69 Suppl I:646. 第69回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市 (2005.03.19-21)
55. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Yamasaki F, Sato T. Vagal nerve stimulation activates TNF-alpha and protects heart against acute ischemic injury. International Workshop on Gene Expression and Apoptosis-Associated Signal Transduction in Cancer Cells. Kochi, Japan (2005.08.20)
56. 安藤元紀, カタレ G ラジエシュ, 柿沼由彦, 佐藤隆幸. 神経インターフェイス技法による心筋細胞死および致死性不整脈防止療法. 第20回生体・生理工学シンポジウム. 東京 (2005.09.05-07)
57. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Yamasaki F, Sato T. Vagal nerve stimulation differentially regulates TNF receptors and protect the heart against acute ischemic injury. *Circulation* 2005;112 Supple II:195-196. 78th Annual Scientific Sessions of American Heart Association. Dallas. USA (2005.11.13-16)
58. Kakinuma Y, Ando M, Katare RG, Yamasaki F, Sato T. Acetylcholine regulates a HIF-1 α -mediated gene, involved in cardiac energy metabolism suppression and cardioprotection against hypoxia. *Circulation* 2005;112 Supple II:284. 78th Annual Scientific Sessions of American Heart Association. Dallas. USA (2005.11.13-16)
59. Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, Li M, Zheng C, Yamasaki H, Sato T. Donepezil, acetylcholinesterase inhibitor, promotes angiogenesis over infarct area in rats after chronic coronary occlusion. *Circulation* 2005;112 Supple II:288. 78th Annual Scientific Sessions of American Heart Association. Dallas. USA (2005.11.13-16)
60. Sato K, Yamasaki F, Furuno T, Sato T, Sugiura T, Doi Y. Prognostic value of nonlinear heart rate dynamics in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2005;112 Supple II:397. 78th Annual Scientific Sessions of American Heart Association. Dallas. USA (2005.11.13-16)
61. 坂井 修, 周 えんみん, 飴谷彰洋, 佐藤隆幸, 神田圭一, 夜久 均, 中山泰秀. 生体内組織化促進技術の開発:形態学的・生化学的アプローチによる機能性バイオチューブ人工血管の短期作成. 第43回日本人工臓器学会 2005;34:S-156. 東京 (2005.11.30-12.02)
62. 佐藤隆幸, 山崎文靖, 安藤元紀. 神経インターフェイス技法による血圧制御と心不全治療. 第43回日本人工臓器学会 2005;34:S-40 東京(2005.11.30-12.02)
63. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Kuwabara M, Yamasaki F, Sasaguri S, Sato T. Acetylcholine inhibits mitochondrial permeability transition pore and protects myocardium against acute ischemia-reperfusion injury. *Circ J*

- 2006;70 Suppl I:155. 第70回日本循環器学会総会・学術集会. 名古屋 (2006.03.24-26)
64. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Kuwabara M, Yamasaki F, Sato T. Vagal nerve stimulation differentially regulates TNF receptors and protects the heart against acute ischemic injury. *Circ J* 2006;70 Suppl I:169. 第70回日本循環器学会総会・学術集会. 名古屋 (2006.03.24-26)
65. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Kuwabara M, Yamasaki F, Sato T. Acetylcholine inhibits opening of mitochondrial permeability transition pore(PTP) and enhances the functional recovery after long time hypothermic heart preservation. *Circ J* 2006;70 Suppl I:185. 第70回日本循環器学会総会・学術集会. 名古屋 (2006.03.24-26)
66. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Kuwabara M, Yamasaki F, Sasaguri S, Sato T. Gap junctional communication between cardiomyocyte and fibroblast improves electrical conduction in 3D-engineered remodeled heart. *Circ J* 2006;70 Suppl I:476. 第70回日本循環器学会総会・学術集会. 名古屋 (2006.03.24-26)
67. Kakinuma Y, Ando M, Katare GR, Kuwabara M, Yamasaki F, Sato T. Activation of the non-neuronal cholinergic system by donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, involves angiogenesis through VEGF production. *Circ J* 2006;70 Suppl I:512. 第70回日本循環器学会総会・学術集会. 名古屋 (2006.03.24-26)
68. Li M, Zheng C, Inagaki M, Kawada T, Sato T, Sunagawa K, Sugimachi M. Donepezil, acetylcholinesterase inhibitor, prevents progression of ventricular remodeling and dysfunction in rats after myocardial infarction. *Circ J* 2006;70 Suppl I:450. 第70回日本循環器学会総会・学術集会. 名古屋 (2006.03.24-26)
69. Zheng C, Li M, Sato T, Sugimachi M. Donepezil, acetylcholinesterase inhibitor, augmented vagal tone accompanied with suppression of arrhythmias in rats with chronic heart failure. *Circ J* 2006;70 Suppl I:349. 第70回日本循環器学会総会・学術集会. 名古屋 (2006.03.24-26)
70. Sato T, Yamasaki F. Artificial baroreflex: Clinical application of a bionic baroreflex system. *Circ J* 2006;70 Suppl I:90. 第70回日本循環器学会総会・学術集会. 名古屋 (2006.03.24-26)

G-4.新聞報道

1. バイオニック医療「血圧を電気信号で制御」について紹介された。2004年6月1日付 日経産業新聞
2. 「血圧低下を秒単位で回復 バイオニック医療の新装置 高知大、最先端を走る」として共同通信社の医療新世紀 最新医療情報記事で紹介された(2004.10.12)。岩手日報(2004.10.04), デーリー東北(2004.10.05), 西日本新聞(2004.10.06), 高知新聞(2004.10.16), 熊本日日新聞(2004.11.24) 他多数

H.知的所有権の取得状況

1. 発明者:小椋敏彦, 佐藤隆幸, 山崎文靖. 発明の名称:自動血圧制御装置, 出願番号:特願 2004-171875, 出願日:平成 16 年 6 月 9 日
2. 発明者:小椋敏彦, 佐藤隆幸, 山崎文靖. 発明の名称:生体圧迫装置および血圧測定装置, 出願番号:特願 2004-171876, 出願日:平成 16 年 6 月 9 日
3. 発明者:杉町 勝, 李 梅花, 鄭 燦, 佐藤隆幸, 砂川賢二. 発明の名称:心不全治療薬. 出願番号:特願 2005-286284, 出願日:平成 17 年 9 月 30 日
4. 発明者:中山泰秀, 佐藤隆幸. 発明の名称:虚血性疾患に対する血管新生促進治療薬, 出願番号:特願 2005-310277, 出願日:平成 17 年 10 月 25 日
5. 発明者:中山泰秀, 佐藤隆幸, 根本 泰. 発明の名称:組織体の製造方法及び生体埋入物, 出願番号:特願 2005-339639, 出願日:平成 17 年 11 月 25 日
6. 発明者:中山泰秀, 佐藤隆幸, 根本 泰. 発明の名称:血管新生材及びその製造方法, 出願番号:特願 2005-339640, 出願日:平成 17 年 11 月 25 日
7. 発明者:中山泰秀, 佐藤隆幸, 岡本吉弘. 発明の名称:生体埋込部材及び人工組織, 出願番号:特願 2005-341995, 出願日:平成 17 年 11 月 28 日

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
佐藤隆幸	橈骨動脈と大動脈の脳波の比較-伝達関数の意義.	臨床動脈波研究会 小澤利男, 増田善昭, 山科 章	脈をどう診るか-新しい脈波の臨床応用	メジカル・ユ-社	東京	2003	48-55
佐藤隆幸	起立性低血圧の機序と治療	柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田 誠 清水輝夫, 寺本 明	Annual Review 神経 2004	中外医学社	東京	2004	301-306
Sato T, Diedrich A, Sunagawa K	Bionic Baroreflex	Robertson D et al.	PRIMER ON THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM Second Edition	Elsevier Academic Press (USA)	USA	2004	423-425

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K.	Dynamics of sympathetic baroreflex control of arterial pressure in rats.	Am J Physiol	285	R262-R270	2003
Tatewaki T, Inagaki M, Kawada T, Shishido T, Yanagiya Y, Takaki H, Sato T, Sugimachi M, Sunagawa K.	Biphasic response of action potential duration to sudden sympathetic stimulation in anesthetized cats.	Circ J	67	876-880	2003
Zhang D, Ando M, Yamasaki F, Sato T	Carotid-sinus baroreflex modulation of core and skin temperatures in rats: an open-loop approach.	Jpn J Physiol	53	461-466	2003
Li M, Zheng C, Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K.	Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats.	Circulation	109	120-124	2004
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
Kakinuma Y, Zhang Y, Ando M, Sugiura T, Sato T	Effect of electrical modification of cardiomyocytes on transcriptional activity through 5'AMP-activated protein kinase	J Cardiovasc Pharmacol	44	S435-S438	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Uemura K, Kawada T, Sugimachi M, Zheng C, Kashihara K, Sato T, Sunagawa K.	A self-calibrating telemetry system for measurement of ventricular pressure-volume relations in conscious, freely moving rats.	Am J Physiol	287	H2906-H2913	2004
佐藤恭子, 山崎文靖, 古野貴志, 佐藤隆幸, 杉浦哲朗, 土居義典	高血圧治療における塩酸ベニジピンとA II受容体拮抗薬併用療法の検討.	新薬と臨床	53	13-23	2004
佐藤隆幸	バイオニックラットからの提言: 迷走神経の電気刺激療法	循環制御	25	23-27	2004
佐藤隆幸	神経インタフェース技法を用いた心不全治療と術中血圧制御	循環制御	25	348-351	2004
牛田享宏, 横山武志, 山崎文靖, 池本竜則, 谷俊一, 佐藤隆幸	脊髄硬膜外電気刺激を応用した周術期自動血圧管理システムの開発	整形外科	55	1562	2004
Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, Zhang D, Yamasaki F, Muramoto K, Sato T.	Efferent vagal nerve stimulation protects heart against ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin43 protein.	Circulation	112	164-170	2005
Yamasaki F, Furuno T, Sato K, Zhang D, Nishinaga M, Sato T, Doi Y, Sugiura T.	Association between arterial stiffness and platelet activation.	J Hum Hypertens	19	527-533	2005
Kakinuma Y, Ando M, Kuwabara M, Katare RG, Okudela K, Kobayashi M, Sato T.	Acetylcholine from vagal stimulation protects cardiomyocytes against ischemia and hypoxia involving additive nonhypoxic induction of HIF-1 α .	FEBS Lett	579	2111-2118	2005
Kudo Y, Kakinuma Y, Mori Y, Morimoto N, Karashima T, Furihata M, Sato T, Shuin T, Sugiura T.	HIF-1 α is involved in the attenuation of experimentally induced rat glomerulonephritis.	Nephron Exp Nephrol	100	e95-e103	2005
佐藤隆幸	バイオニック動脈圧反射による血圧コントロール	循環器科	58	600-605	2005
Yamasaki F, Ushida T, Yokoyama T, Ando M, Yamashita K, Sato T	Artificial baroreflex: Clinical application of a bionic baroreflex system.	Circulation	113	634-639	2006
Kuwabara M, Kakinuma Y, Ando M, Katare RG, Yamasaki F, Doi Y, Sato T.	Nitric oxide stimulates vascular endothelial growth factor production in cardiomyocytes involved in angiogenesis.	J Physiol Sci	56	95-101	2006

研究成果の刊行物・別刷

脈をどう診るか

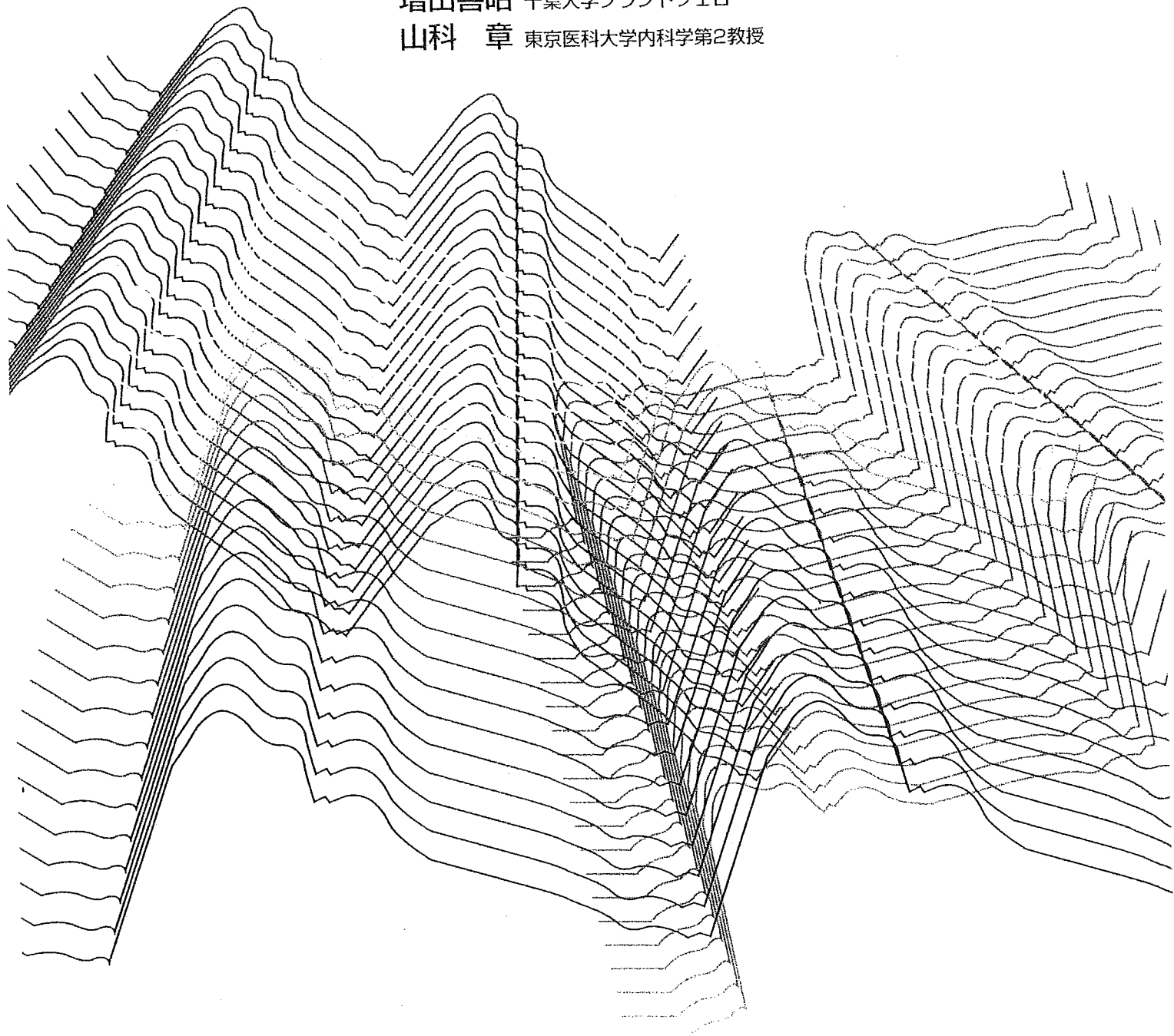
新しい脈波の臨床応用

■編集：臨床動脈波研究会

小澤利男 東京都老人医療センター名誉院長

増田善昭 千葉大学グランドフェロー

山科 章 東京医科大学内科学第2教授



MEDICAL VIEW

■ 執筆者一覧

■ 編集

臨床動脈波研究会

- 小澤 利男 東京都老人医療センター名誉院長
増田 善昭 千葉大学グランドフェロー
山科 章 東京医科大学内科学第2教授

■ 執筆者 (掲載順)

- 松尾 汎 松尾循環器科クリニック院長
増田 善昭 千葉大学グランドフェロー
小澤 利男 東京都老人医療センター名誉院長
佐藤 隆幸 高知医科大学循環制御学教授
小原 克彦 愛媛大学医学部老年医学助教授
山科 章 東京医科大学内科学第2教授
沢山 俊民 さわやまクリニック院長・川崎医科大学名誉教授
松井 圭司 自治医科大学循環器内科
島田 和幸 自治医科大学内科学教授
秋下 雅弘 杏林大学医学部高齢医学助教授
小林久美子 杏林大学医学部高齢医学

橈骨動脈と大動脈の 脈波の比較

伝達関数の意義

● 高知医科大学循環制御学 佐藤隆幸

はじめに

トノメトリー法が開発され、連続的な動脈圧波形の記録が可能になったことから、橈骨動脈圧波形から大動脈圧波形を推定する手法がいくつか提案されている。大動脈圧波形には、心機能や後負荷、あるいは動脈硬化度などを評価するための重要な情報が含まれていることから、末梢動脈圧波形から中心動脈圧波形が推定できれば、循環器臨床に大いに役立つことは間違いない。

中心動脈圧波形と末梢動脈圧波形

動脈は、左室から出た上行大動脈に始まり、数多くの分岐を繰り返しながら細動脈に至る。その際、血管径が徐々に細くなり、また血管壁の特性が変化する。さらに、各分岐点では、脈波の反射が生じる。このような構造上の特徴から、中心動脈（上行大動脈）圧波形と橈骨動脈などの末梢動脈における圧波形を比べた場合、脈波の伝播時間に由来する末梢側における時間遅れはもちろんのこと、波形そのものが大いに異なる²⁾。もし、中心動脈圧波形と末梢動脈圧波形の関係を関数として定量的に求めることができれば、その逆関数を用いて、末梢動脈圧波形から中心動脈圧波形を推定することができるということになる。近年、コンピュータ技術の進歩を背景に、このような試みがなされつつある。その原理は、中心動脈圧を入力、末梢動脈圧を出力とした伝達関数を数多くの症例で求め、その平均的な伝達関数の逆関数を用いて、個々の末梢動脈圧波形から中心動脈圧波形を推定するというものである。

伝達関数 (transfer function) とは

入力の時系列を $x(t)$ 、そのフーリエ変換を $X(f)$ とし、出力の時系列を $y(t)$ 、そのフーリエ変換を $Y(f)$ とする。入出力関係は伝達関数 $H(f)$ を用いて、

$$Y(f) = H(f) \cdot X(f)$$

として表される。 $H(f)$ は一般的には、複素量で極座標表示され、

$$H(f) = |H(f)| \exp(j\varphi(f))$$

となる。ここで、 j は虚数単位で、 $|H(f)|$ を利得 (gain)、 $\varphi(f)$ を位相 (phase) とよぶ。実際に $H(f)$ を求める場合には、入力のパワースペクトラム $S_{xx}(f)$ と入出力間のクロスパワースペクトラム $S_{xy}(f)$ から、

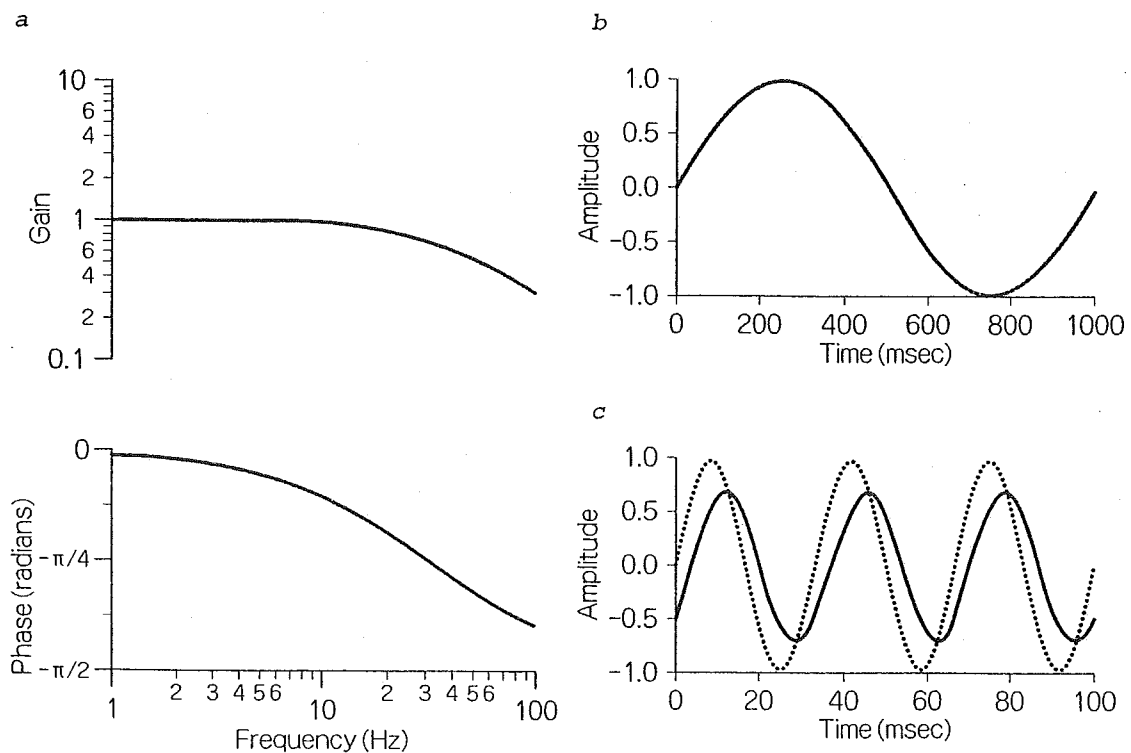
$$H(f) = \frac{S_{xy}(f)}{S_{xx}(f)}$$

として計算する。なお、この式から明らかなように $S_{xx}(f)$ が関心のある周波数帯域で十分なパワーをもっていることが、 $H(f)$ の推定精度に大きな影響を与える。つまり、入りに白色雑音様の不規則なものを用いることにより $H(f)$ の推定精度を高めることができる²⁾。

簡単な例を用いて伝達関数の意味をとらえると理解が深まる。例えば、図1に示す

図1：伝達関数についての説明

- a. 横軸を周波数とし、利得 (Gain) と位相 (Phase) に分けて表示している。この例では、周波数および利得を対数表示している。
- b. 入力周波数が1 Hzの場合の出力 (実線) と入力 (点線) との関係。
- c. 入力周波数が30 Hzの場合の出力 (実線) と入力 (点線) との関係。



ような伝達関数が得られた場合、1 Hzの正弦波状の入力に対しては、利得がほぼ1で位相がゼロ付近であるため、ほぼ同じ波形の出力が生ずる。しかし、30Hzの入力に対しては、利得がおよそ0.7、位相が $-\pi/4$ ラジアンであるため、振幅が入力の0.7倍で、位相が $\pi/4$ ラジアンだけ遅れた波形が出力されることになる。ひとたび、 $H(f)$ が求められれば、その逆関数 $H(f)^{-1}$ を使って、出力波形から逆向きに入力波形を推定することができる。

伝達関数を求める方法には他に、いわゆるパラメトリック法とよばれる手法がある。例えば、自己回帰外部入力モデル (autoregressive model with exogenous input; ARXモデル) などが知られている³⁾。ARXモデルでは、

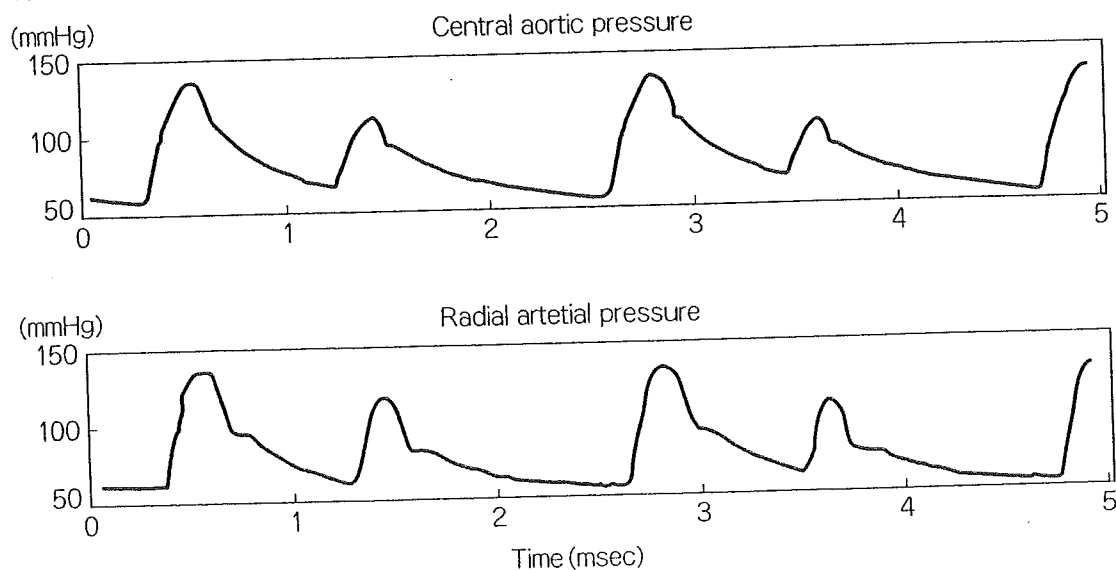
$$y(t) + \sum_{i=1}^m a_i \cdot y(t-i) = \sum_{j=1}^n b_j \cdot x(t-j) + e(t)$$

を仮定し、ある規準に基づいて、次数とよばれる m および n を決定し、最小二乗法などにより、 a_i と b_j を決定する。なお、 $e(t)$ は、白色雑音である。精度よく a_i と b_j を求めることができれば、これらの係数を用いて、 $y(t)$ から $x(t)$ を推定することができる。

■ 中心動脈と末梢動脈で記録される圧波形間の伝達関数

Sugimachiら⁴⁾は、上行大動脈に圧センサー付カテーテルを留置し、橈骨動脈にトノメータを固定し、大動脈圧と橈骨動脈圧を同時記録し (図2)、伝達関数を推定した。大動脈圧から橈骨動脈圧までの伝達関数を推定する場合に、洞調律では、入力
の周波数成分が心拍数の整数倍に限られるため、伝達関数は離散的な周波数でしか

図2：上行大動脈圧 (上段) と橈骨動脈圧 (下段) の同時記録例
心房細動における記録を示している。

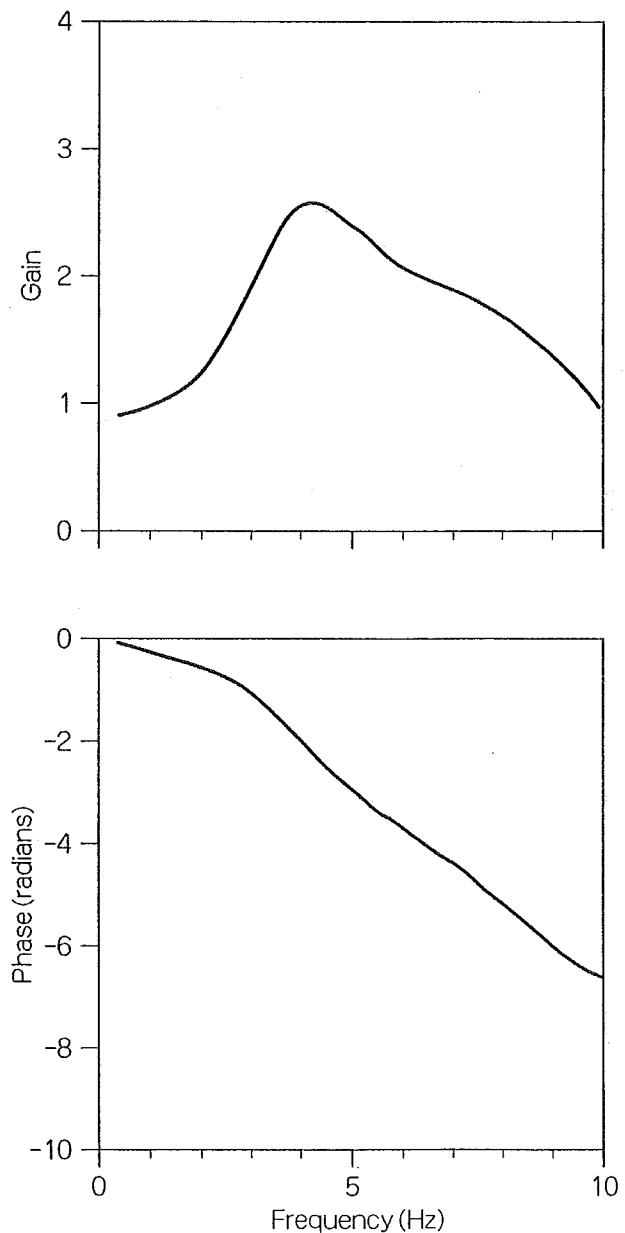


求められない。そこでSugimachiらは、より連続的な伝達関数の推定が可能になるように、心周期が不規則な心房細動の症例を対象としている。図3には、多くの例で推定された伝達関数を平均化したものを示している。利得は、4 Hz付近にピークを示すが、これは、中心動脈圧に含まれるこの帯域の周波数成分が末梢では増幅されることを意味する。よく知られている末梢における脈圧の増加は、この点を反映していると解釈される。

■ 末梢動脈圧波形から中心動脈圧波形の推定

Chenら⁵⁾は、大動脈圧から橈骨動脈圧への平均的伝達関数（しばしばgeneralized transfer function ; GTFとよばれる）をARXモデルを用いて求め、その逆関数を使

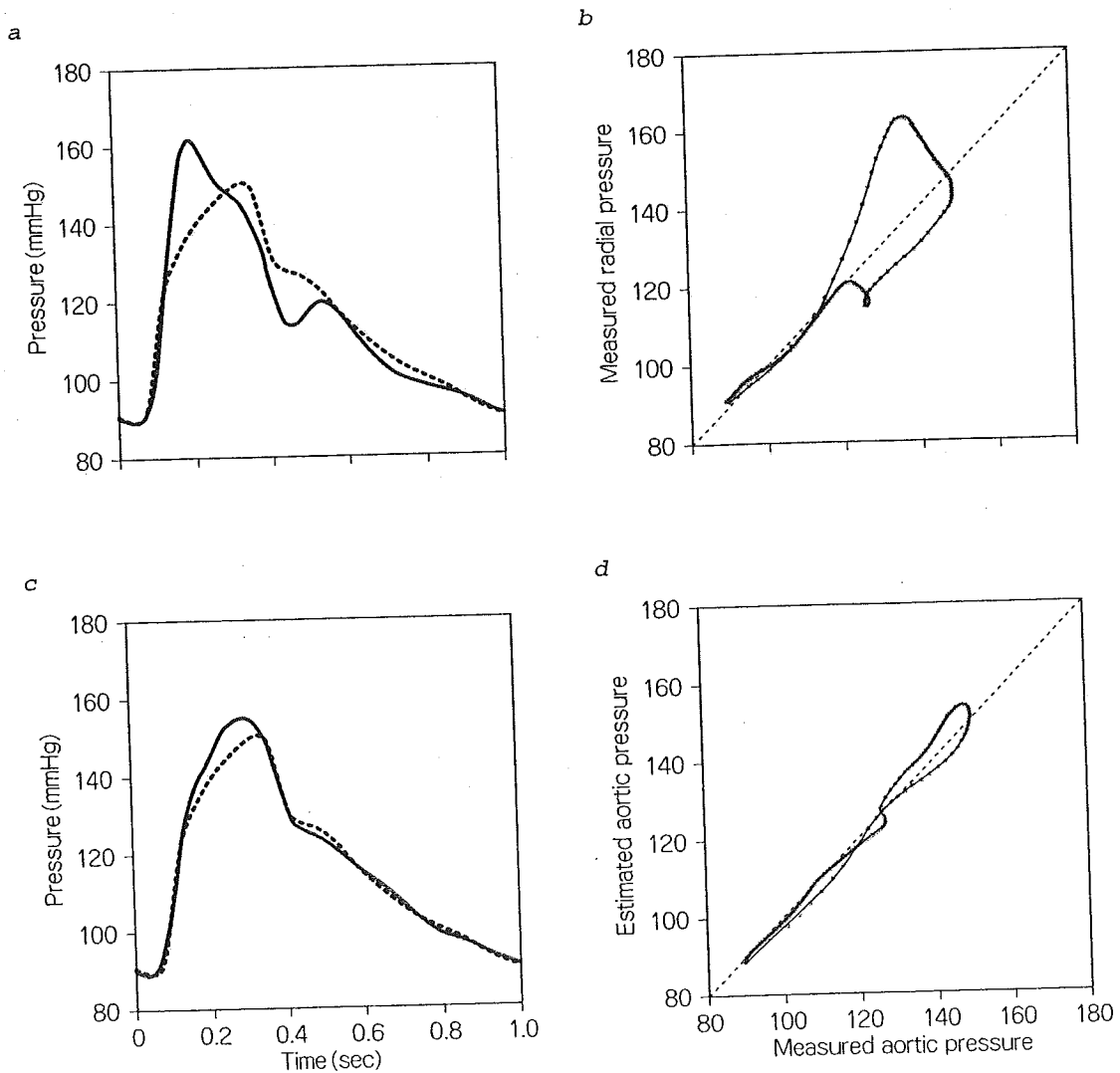
図3：上行大動脈圧を入力、橈骨動脈圧を出力とする伝達関数



って橈骨動脈圧波形から大動脈圧波形を推定することを試みた。図4-aには、同時記録した橈骨動脈圧と大動脈圧を重ね書きしているが、両者は大きく異なる。図4-bのXYプロットによって示されるように、特に収縮期の波形が両者で異なる。一方、図4-cに示すように、橈骨動脈圧波形からGTFの逆関数を用いて大動脈圧波形を推定すると実測のものとよく合致していた。図4-dのXYプロットが示すように、両者の相関はかなりよい。Paucaら⁶⁾、および、Söderströmら⁷⁾も同様の方法により、橈骨動脈圧波形から大動脈における収縮期圧、拡張期圧、脈圧を推定し、血管拡張薬の投与やValsalva試験を行っている際にもその精度が比較的保たれると報告している。

図4：generalized transfer function (GTF) を用いた解析例 (文献5より引用, 改変)

- a. 同時記録した橈骨動脈圧波形 (実線) と上行大動脈圧波形 (点線)。波形の比較のため立ち上がり時間をそろえている。
- b. a)に示された例のXYプロット。横軸が大動脈圧、縦軸が橈骨動脈圧。
- c. GTFを用いて橈骨動脈圧波形から推定された大動脈圧波形 (実線) と実測波形。
- d. c)に示された例のXYプロット。横軸が実測の大動脈圧、縦軸が推定された大動脈圧。



■ 伝達関数法の限界と今後の課題

トノメトリー法により非観血的に橈骨動脈圧波形が記録可能となり、循環動態に関する貴重な情報が容易に得られるようになってきた。GTF法により中心動脈圧波形が推定可能となれば、循環器臨床には大いに役立つだろう。しかし、GTF法で用いられる平均的伝達関数の普遍性には疑問の余地があろう。大動脈から橈骨動脈までの分岐が比較的単純であることから、大動脈圧の橈骨動脈までの伝達特性に普遍性を容認する立場をとる研究者と、性別・年齢別に特異的なGTFを適用する必要性⁸⁾や脈波速度の違いにより伝達特性が大きく異なることからGTFの普遍性に疑問を呈している報告者がいる。Stergiopoulosら⁹⁾は、反射波の大動脈圧波形への影響とGTFによる末梢動脈圧波形からの中心動脈圧波形の推定精度について検討した。その結果、中心動脈と末梢動脈との間における脈波伝播時間の症例間での違いが、GTFによる推定精度に大きく影響することが明らかとなった。また、Segersら¹⁰⁾は、健常群で求められたGTFと冠動脈疾患群で求められたものを比較し、両者が有意に異なることを示し、その理由として、疾患群の動脈硬化による反射係数の有意な増加をあげている。

伝達関数による末梢動脈圧波形から中心動脈圧波形を推定する場合に必要とされる精度は、その目的に依存するため、たとえ統計的に有意であっても小さな誤差であれば臨床的には許容されるであろう。しかし、脈波速度に関する数多くの研究により、多くの循環器疾患の背景となる動脈硬化がさまざまな要因で異なることが明らかとなり¹¹⁾、さらに、動脈硬化を評価するために脈波速度を個々の症例で測定することの重要性が認識されつつあることを考えると、GTFの普遍性を受け入れる前にその限界を知っている必要があるだろう。普遍的なGTFを容認することと、個々の症例において脈波速度を評価することの重要性を受け入れることは、ある種、一貫性のないことのように思われる。今後は、非侵襲的に測定可能な脈波速度や血流波形などの情報を用いて、個々の症例ごとにGTFを補正することができるようになることが期待されよう。

【要約】

1. 橈骨動脈圧波形と大動脈圧波形は大きく異なる。
2. 動脈系の構造に由来する特徴が両者の相違を生む。
3. 大動脈圧波形と橈骨動脈圧波形との関係を定量的に特徴づける伝達関数を用いて橈骨動脈圧波形から大動脈圧波形を推定することができれば，心機能や後負荷，あるいは動脈硬化度などを評価することに役立つ。
4. 伝達関数が個々で異なったり，健常者と患者で系統的に異なることがあるため，今後さらに研究成果が積み重ねられ，個々で補正可能でかつ十分な精度を有する普遍的な伝達関数の同定および手法が期待される。

◎ 文献

- 1) Sato T, Nishinaga M, Kawamoto A, Ozawa T, Takatsuji H : Accuracy of a continuous blood pressure monitor based on arterial tonometry. *Hypertension*, 21 : 866-874, 1993.
- 2) 菅 弘之, 高木 都, 後藤葉一, 砂川賢二 : 心臓力学とエナジェティクス. ME教科書シリーズ, 日本エム・イー学会編, p110-116, コロナ社, 2000.
- 3) 足立修一 : MATLABによる制御のためのシステム同定. 東京電機大学出版局, 1996.
- 4) Sugimachi M, Shishido T, Miyatake K, Sunagawa K : A new model-based method of reconstructing central aortic pressure from peripheral arterial pressure. *Jpn J Physiol*, 51 : 217-222, 2001.
- 5) Chen C-H, Nevo E, Fetters B, Pak PH, Yin FCP, Maughan WL, Kass DA : Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure : validation of generalized transfer function. *Circulation*, 95 : 1827-1836, 1997.
- 6) Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND : Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*, 38 : 932-937, 2001.
- 7) Söderström S, Nyberg G, O'Rourke MF, Sellgren J, Pontén J : Can a clinically useful aortic pressure wave be derived from a radial pressure wave? *Br J Anaesth*, 88 : 481-488, 2002.
- 8) Hope SA, Tay DB, Meredith IT, Cameron JD : Comparison of generalized and gender-specific transfer functions for the derivation of aortic waveforms. *Am J Physiol*, 283 : H1150-H1156, 2002.
- 9) Stergiopoulos N, Westerhof BE, Westerhof N : Physical basis of pressure transfer from periphery to aorta : a model-based study. *Am J Physiol*, 274 : H 1386-H 1392, 1998.
- 10) Segers P, Carlier S, Pasquet A, Rabben SI, Hellevik LR, Remme E, De Backer T, De Sutter J, Thomas JD, Verdonck P : Individualizing of the aorto-radial pressure transfer function : feasibility of a model-based approach. *Am J Physiol*, 279 : H 542-H 549, 2000.
- 11) Asmar R : Arterial stiffness and pulse wave velocity : clinical applications. Elsevier, 1999.