

2008/3008A

厚生労働省科学研究補助金  
(医療機器開発推進研究事業 (活動領域拡張医療機器開発研究事業))

平成20年度  
総括・分担研究報告書

---

---

慢性心不全の予後を改善するための  
非侵襲で安全・安心な無痛性 ICD  
の実用化臨床試験  
(H20-活動-指定-007)

---

---

主任研究者：砂川 賢二  
(九州大学大学院医学研究院)

平成21 (2009) 年4月

厚生労働省科学研究補助金  
(医療機器開発推進研究事業 (活動領域拡張医療機器開発研究事業))

平成20年度  
総括・分担研究報告書

---

---

慢性心不全の予後を改善するための  
非侵襲で安全・安心な無痛性 ICD  
の実用化臨床試験  
(H20-活動-指定-007)

---

---

主任研究者：砂川 賢二  
(九州大学大学院医学研究院)

平成21 (2009) 年4月

# 目 次

		頁
1.	総括研究報告書 九州大学大学院医学研究院	砂川 賢二 1
2.	分担研究報告書 九州大学大学院医学研究院 九州大学大学院医学研究院	砂川 賢二 富永 隆治 1 6
3.	分担研究報告書 九州大学病院	戸高 浩司 2 5
4.	分担研究報告書 国立循環器病センター研究所	杉町 勝 2 8
5.	分担研究報告書 国立循環器病センター研究所	稲垣 正司 3 0
6.	分担研究報告書 国立循環器病センター	鎌倉 史朗 3 3
7.	分担研究報告書 東京大学	久田 俊明 3 7
8.	分担研究報告書 東北大学	吉澤 誠 4 1
9.	分担研究報告書 オリンパス株式会社	高山 修一 4 8
1 0.	刊行物一覧	5 0
1 1.	論文別刷り	5 4

前の ICD の限界を克服すべく、極めて高度な付加機能（①迷走神経刺激＝細動なし、②即時診断＝意識消失なし、③超低電力除細動＝苦痛なし、④遠隔モニタ＝状態不明なし）を有した次世代 ICD の開発を行ってきた。本研究はこの成果を基盤に、従前の ICD 機能を遙かに凌駕する安全安心な無痛性 ICD（超 ICD）を完成し、実用化に向けた臨床試験を行うことを目的とする。

### 期待される成果

4つの付加機能は何れも従前の ICD の限界を克服する。特に、超低電力除細動は1ジュール以下（従前の1/50）の除細動閾値を実現しており、覚醒下でも殆ど苦痛を感じないことが期待される。このような低侵襲化は患者の生命予後のみならず QOL の劇的な改善に資する。

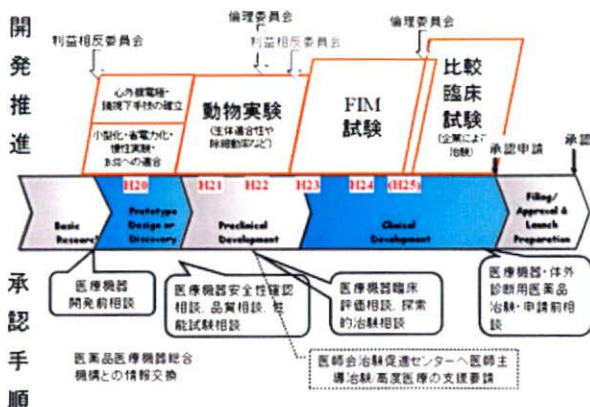
超 ICD の開発は、国民に最高品質で安全・安心な医療を提供する。国産機ゆえに内外価格差は解消し、医療費の低減に資する。さらに、超 ICD は欧米に寡占されている ICD 市場（1兆円）で、大きなシェアの獲得が期待され、我が国の医療機器産業の育成に大きく資する。

## B. 研究方法

### 研究計画・方法の概要

本研究は5年計画で実行する。基本スケジュールは FDA 推奨の開発計画（図）に沿う。研究目標は超 ICD の開発とその First in man (FIM) 試験（臨床試験）を行うことである。そのため、前半3年間を超 ICD 開発やその植え込み手技開発などの臨床試験の準備に充て、後半2年間を臨床試験に充てる。

図の下段で示すように、頻回に医薬品医療機器総合機構（PMDA）と情報交換し、開発後の承認に遅滞が生じないようにする。当該課



題はスーパー特区に採択されており、優先的な相談に道が開かれた。この制度を積極的に利用する。

### 臨床試験の準備（初年度～3年度）

**初年度：** 臨床試験に使用する超 ICD を完成させる。実用化に向けて ①小型化：電池とコンデンサ以外の電子回路をカスタム LSI (ASIC) 化することによって、デバイスを植え込み可能な大きさに小型化する。②省電力：カスタム LSI 化することで省電力化する。③デバイスは、植え込み医療機器等の世界基準である British Standards Institution に準拠させる。

並行して超 ICD の画期的な機能である、超低電力除細動実現のための最適除細動電極のシミュレータによる設計とそれに基づく試作を行い、動物実験でその有効性を検証する。

除細動電極材質の選定およびデザイン、電極の送達法の開発およびその操作技術の開発が必要である。心室再同期機能も実現するため、最適同期部位の検索および再同期用電極と除細動用電極を両立させる内部機構を開発する。

**2～3年度：** 2年度は探索的研究によりデバイスの至適設計や動作条件を定め、3年度は決められたプロトコールにしたがって必要数の動物で有用性、安全性の試験を行い、その結果を系統的に蓄積する。動物にデバイスを長期に植え込み耐用性や安全性を確認する。頻回に医薬品医療機器総合機構と情報交換を行い、臨床試験の立ち上げが遅滞なく行われるように、実験データを蓄積する。

### 臨床試験（4～5年度）

First in man (FIM) 臨床試験を大学および国研研究者の主導により行う。臨床試験のプロトコールは植え込みデバイス、特に内視鏡的に植え込む電極の形状や植え込み技術により左右される。そのため、プロトコールや必要症例数は前臨床試験（初年～3年度）の進捗状況を反映させ策定する。ICD 適応患者に超 ICD を単独で植え込むことに対する倫理的議論も積み重ねておく必要があり、倫理審査委員会に臨床試験プロトコールを早めに提示し、承認に向けての準備をする。

FIM 臨床試験は、医師主導治験や現在策定が進んでいる高度医療制度のいずれかの枠組みを用いる。制度の整備状況を勘案しながら

厚生労働省科学研究補助金  
(医療機器開発推進研究事業 (活動領域拡張医療機器開発研究事業))  
平成20年度総括研究報告書

慢性心不全の予後を改善するための非侵襲で安全・安心な無痛性 ICD の実用化臨床試験

研究代表者 砂川 賢二 (九州大学大学院医学研究院循環器内科 教授)

**研究要旨：**

**研究の目的・必要性・背景：**高齢人口の増加にともない、循環器疾患が爆発的に増加（日本：3500万人、世界：10億人）するなかで、最終像である慢性心不全が激増している。しかしながら、慢性心不全の5年生存率は50%に満たず、新たな治療法の開発は人類の急務である。近年、植込型除細動装置（ICD）治療による慢性心不全の予後改善が報告され、機器治療に対する期待が高まっている。このような背景のなかで、我々は厚生科研（H15-19）の支援を受け、従前の ICD の限界を克服すべく、極めて高度な付加機能（①迷走神経刺激＝細動なし、②即時診断＝意識消失なし、③超低電力除細動＝苦痛なし、④遠隔モニタ＝状態不明なし）を有した次世代 ICD の開発を行ってきた。本研究はこの成果を基盤に、従前の ICD 機能を遙かに凌駕する安全安心な無痛性 ICD（超 ICD）を完成し、実用化に向けた臨床試験を行うことを目的とする。

**期待される成果：**4つの付加機能は何れも従前の ICD の限界を克服する。特に、超低電力除細動は1ジュール以下（従前の1/50）の除細動閾値を実現しており、覚醒下でも殆ど苦痛を感じないことが期待される。このような低侵襲化は患者の生命予後のみならず QOL の劇的な改善に資する。超 ICD の開発は、国民に最高品質で安全・安心な医療を提供する。国産機ゆえに内外価格差は解消し、医療費の低減に資する。さらに、超 ICD は欧米に寡占されている ICD 市場（1兆円）で、大きなシェアの獲得が期待され、我が国の医療機器産業の育成に大きく資する。

**研究計画・方法：**5年計画である。初年度は①超低電力除細動を実現する電極とその低侵襲送達法の開発、②カスタム LSI を用いたデバイスの小型化、省電力化と長期慢性耐用を実現する。2～3年度は初年度に実現した機能を British Standards Institution 基準に準拠して試作し、③探索的研究および臨床試験の実施に十分な前臨床試験のための動物実験を系統的に行う。医薬品医療機器総合機構（PMDA）と頻りに情報を交換し、前臨床試験や承認に必要な実験データを蓄積する。4年度以降は④医師主導治験や高度医療制度の枠組みを用い First in man（FIM）試験を九州大学および国立循環器病センターの研究者が主導する。

**倫理面への配慮：**企業との共同研究は九州大学臨床研究利益相反マネジメント委員会の承認を受ける。本開発に必要な動物実験は、九州大学では九州大学動物実験審査委員会の承認を受け、国立循環器病センターでは厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針に従って実験動物委員会の承認を受け行う。First in man 臨床試験は、各々の施設で倫理審査委員会の承認を受けた後、ボランティアの完全な自由意思による同意に基づき、書面でのインフォームドコンセントを得て行う。

**A. 研究目的**

**研究の目的・必要性・背景**

高齢人口の増加にともない、循環器疾患が爆発的に増加（日本：3500万人、世界：10億人）するなかで、最終像である慢性心不全が激増している。しかしながら、慢性心不全

の5年生存率は50%に満たず、新たな治療法の開発は人類の急務である。近年、植込型除細動装置（ICD）治療による慢性心不全の予後改善が報告され、機器治療に対する期待が高まっている。このような背景のなかで、我々は厚生科研（H15-19）の支援を受け、従

ら、3年度の終わりまでに決定する。

### 研究体制・研究環境

九州大学砂川が総括する。研究開発を円滑に推進するために、H15-19年の厚生科研ICD開発課題で最も実績のあった企業、大学、国研の連携で組織を構成した。直接的な機器開発（超ICD本体、電極）はオリンパス（高山）が担当する。オリンパス株式会社はデジカメに象徴されるように、超小型・低消費電力機器開発に実績を有しており、当該開発部門における超ICDデバイス開発環境は整っている。電極設計は高精度心臓シミュレータを用い東大（久田）が担当する。計算最適設計環境は整備されている。不整脈検出論理・心室再同期論理は東北大学（吉澤）が担当し、アルゴリズム開発環境は整っている。

### 利益相反対策

企業との共同研究は九州大学利益相反マネージメント要項に準拠し、九州大学臨床研究利益相反マネージメント委員会の承認を受ける。

### 動物愛護上の配慮

本開発に必要な探索的研究および前臨床試験に必要な動物実験は動物愛護法の精神に則り、九州大学においては九州大学動物実験審査委員会の承認を受け、国立循環器病センターにおいては厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針に準拠し行う。実験に際し、苦痛の軽減、必要動物の減少に努める。

### 倫理面への配慮

First in man (FIM) 臨床試験は、前臨床試験の成績をもとに策定したプロトコールに対して、各実施機関の倫理審査委員会の承認を受けたのち、ボランティアの完全な自由意思による撤回可能な同意に基づき、書面でのインフォームドコンセントを得て行う。機器の動作不良を十分にバックアップできるプロトコールを策定する。

## C. 研究結果

当初予定に従って研究を推進した。以下に分担開発課題ごとの研究結果を示す。何れもほぼ予定どおりに進捗しているものと考えている。これらの実績が評価され、先端医療開発特区（スーパー特区）に採択された。

### 試作ICDの頻脈治療の検証

第一期ICDプロジェクトの試作機を用い、急性心筋虚血時に自発的に発生する心室心拍と心室細動の治療を検証した。イヌの腹部に予め試作機を植え込み、胸部のCanで電極相当の電極と右室内コイル電極との間でショック治療を行った。心室頻拍に対してはATP（抗頻拍ペーシング）を行った。心室細動に対してはショック治療を行い除細動に成功した。

### 試作ICDの徐脈治療および両室ペーシング機能の検証

房室ブロックおよび左脚ブロックの病態モデル動物を用い、第一期ICDプロジェクトの最終試作機の徐脈治療機能および両室ペーシング機能を検証した。イヌに麻酔下で右室リード、左室リード、心房リードを経静脈的に挿入し、試作機を腹部に植え込んだ。カテーテル・アブレーションにより房室ブロックおよび左脚ブロックの病態モデル動物を作成した。病態作成後1週間以降に、房室ブロックモデルでは、DDDペースメーカー機能が適切に動作することを確認した。左脚ブロックモデルでは両室ペーシング機能が適切に動作することを確認した。

### 不整脈高速検出アルゴリズム

心室内心電図の2次元の統計的性質に基づいた致死性不整脈検出アルゴリズムの有効性を評価した。心電図信号の同時度数分布から相互情報量  $MI$ 、 $\chi^2$  統計量  $T$ 、および標準偏差  $\sigma$  を計算し、SR/AT と VT/VF の鑑別には  $MI$  あるいは  $T$  を適用し、SR/AT/VT と VF の鑑別には  $\sigma$  を適用する。SR/AT と VT/VF の鑑別は、 $\chi^2$  統計量を用いた方法が最も優れており、ROC面積で0.978のある程度高い鑑別精度を持つことがわかった。また、同時頻度に基づいたSR/AT/VT と VF の鑑別法では、ROC面積で0.998の非常に高い精度での鑑別ができることがわかった。以上の方法を組み合わせることにより、SR/AT、VT、VFの3種類の鑑別が精度よく可能であり、実装化も容易であることが確認された。

### シミュレーターによる電極設計

東京大学では有限要素法を基礎とする最先端の計算科学手法を用いることにより、ICD設計の実用に耐える高精度かつ高速な心臓除細動シミュレータを開発している。今年度は、オリンパス（株）が電極設計に用いているCADデータから東大ICD解析プログラムの入力データを効率的に作成する枠組みを考案し、そ

のシステム開発を行った。これによりオリンパス（株）がネットワーク経由で東大の計算機システムを利用して効率的な電 ICD 開発を行うことを可能とした。本システムに基づき電極の形状・通電タイミング・負荷電圧・ICD のキャパシタンス・設置位置・電極面積等の各種設計変数の除細動閾値に対する寄与率を OR 手法により評価し有用な結果を得た。

### ICD 装置の開発

無痛性除細動機能を実現するため、仕様を検討し、装置の開発を行った。過去開発してきた植込み型突然死防止装置（ICD）本体の構成を見直し、装置の小型化、低消費電力化を実現した。既存機能として VVI、DDD、CRT（両心室再同期療法）等の最新のペースメーカー機能、頻拍治療、除細動治療の各機能を実現した。

電極に関してはシミュレータを利用して、効率的開発を実現する環境の構築を行い、シミュレーションにより確認しながら、効率的に開発することができるようになった。

また、小型、低消費電力化に関しては、信号検出用 LSI の開発をすすめ、検証用チップが完成した。来年度は、この LSI の検証を行い、非侵襲で安全・安心な無痛性 ICD 装置全体の小型、低消費電力化をさらに進めていく予定である。

### ICD をとりまく新しい診断法および治療法に関する得調査研究

ICD および CRT が生命予後を改善することが明らかとなり、その植込み件数は急激に増加している。しかしながら、ICD 植込み後に不整脈に不整脈が頻発し（electrical storm）頻回作動する症例の存在や、CRT に対するレスポンスの鑑別など、解決すべき問題も多くある。これらの状況を踏まえて機器開発を行うために、新しい診断法および治療法を中心に ICD を取りまく不整脈学の進歩を調査し、機器開発を行っている工学系研究者にこれらの情報を迅速に伝達する枠組みを確立した。

### 低侵襲な電極植込み

低侵襲に電極を植え込むことが可能であった。神経電極の装着は可能であったが、刺激効果を持続させることに問題があった。

### 心機能に与える効果

電極を植え込むことによる、心機能への影響を左心室の圧容積関係で評価した。その結果、電極の植え込みは心機能に有意な影響を与えないことが明らかになった。

### デバイスサイクルの計画と調整

日本と欧米での ICD 開発に関わる承認申請体制や臨床試験手法の違いの比較を行った。その結果、本法はこれまで ICD 開発がなされなかったことがないため、ガイダンスは未整備である。また、規制当局も開発ノウハウの蓄積がないまま、輸入承認が行われてきた。本 ICD は極めて新規性が高いため、標準機器の要件を満足した上で更なる有用性が示せるような、試験デザインが必要である。

## D. 考察

### 研究の必要性

循環器疾患が爆発的に増加するなかで、最終像である慢性心不全も激増している。患者数は欧米では 1150 万人、わが国でも 100 万人を超える。医学の進歩により心不全の生命予後は改善してきたが、現在でも 5 年生存率は 50%に満たず、新たな治療法の開発は急務である。一方、植え込み型デバイス（ICD）は低心機能患者の予後を改善する。しかしながら、従前の ICD は心室細動の抑制はできず、意識消失を防ぐこともできない。その上、大電力除細動を行うため、誤動作の際の著しい苦痛があり、患者の QOL は極端に悪い。申請者はこれまで厚生科研の支援を受け、従前の ICD の限界を克服する超 ICD の開発を行ってきた。本研究はその実用機を開発し、First in Man (FIM) 臨床試験を行うことを目的とする。

### 直接的な研究成果の意義

当該研究で開発する超 ICD は独自機能を搭載することにより、致命的不整脈を治療するのみならず、従前の ICD の大電力除細動にもなう患者の苦痛と不安を一掃する。重症心不全患者を救済するとともに、QOL の劇的な改善に資することができる。その医学的インパクトは計りしれない。

### 厚生労働行政としての意義

超 ICD の開発は、国民に最高機能で安全・安心な治療を提供することを可能にする。さらに国産機ゆえに内外価格差が解消され、医療費の低減にも資することから、厚労省が推進する研究に相応しい。

## 間接的・社会的成果

当該研究で開発される超 ICD は超低電力除細動化技術等の他者の追随を許さない画期的な機能を有している。そのため、現在欧米の機器により寡占されている世界の心不全治療機器市場（現在 1 兆円）に、わが国が大きなシェアを獲得することができる。このように付加価値の高い医療機器開発は、国内の医療機器産業の育成に直結し、国家的戦略である科学技術立国を実現するものである。

## E. 結論

高齢者人口が爆発的に増加するなかで、その主要な死因となってきた心不全の予後の改善は世界的な急務である。本研究は我が国が培ってきたこれまでの先端医学研究を駆使して、植込み型治療機で心不全の生命予後の改善を目指す画期的な研究である。まだ、初年次を終えたばかりであるが、順調に開発は進んでいる。スーパー特区に採択されたことも、実績が評価されたことを意味している。

当該報告書は公開が原則になっていることから、知財に関連する情報は割愛してあることを理解いただきたい。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### G-1. 論文

1. Inanaga K, Ichiki T, Matsuura H, Miyazaki R, Hashimoto T, Takeda K, Sunagawa K. Resveratrol attenuates angiotensin II-induced interleukin-6 expression and perivascular fibrosis. *Hypertens Res*. In press. 2009
2. Kubo M, Egashira K, Inoue T, Koga JI, Oda S, Chen L, Nakano K, Matoba T, Kawashima Y, Hara K, Tsujimoto H, Sueishi K, Tominaga R, Sunagawa K. Therapeutic Neovascularization by Nanotechnology-Mediated Cell-Selective Delivery of Pitavastatin Into the Vascular Endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. In press. 2009.
3. Kawada T, Mizuno M, Shimizu S, Uemura K, Kamiya A, Sugimachi M. Angiotensin II disproportionately

attenuates dynamic vagal and sympathetic heart rate controls. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 (in press)

4. Kimura Y, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Sagara Y, Sunagawa K. Role of inducible nitric oxide synthase in rostral ventrolateral medulla in blood pressure regulation in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 31(3):281-6, 2009/05/08
5. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Cilnidipine inhibits the sympathetic nerve activity and improves baroreflex sensitivity in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 31(3):241-9, 2009.
6. Kimura S, Egashira K, Chen L, Nakano K, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Hara K, Morishita R, Sueishi K, Tominaga R, Sunagawa K. Nanoparticle-mediated delivery of nuclear factor kappaB decoy into lungs ameliorates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *Hypertension*. 53(5):877-83, 2009.
7. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Acquisition of brain Na sensitivity contributes to salt-induced sympathoexcitation and cardiac dysfunction in mice with pressure overload. *Circ Res*. 104(8):1004-11, 2009.
8. Kawada T, Shimizu S, Yamamoto H, Shishido T, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K, Sugimachi M. Servo-controlled hind-limb electrical stimulation for short-term arterial pressure control. *Circ J*. 73(5):851-9, 2009.
9. Tian Q, Miyazaki R, Ichiki T, Imayama I, Inanaga K, Ohtsubo H, Yano K, Takeda K, Sunagawa K. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-6 expression by telmisartan through cross-talk of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma with nuclear factor kappaB and CCAAT/enhancer-binding protein-beta. *Hypertension*. 53(5):798-804, 2009.
10. Hiasa K, Takemoto M, Matsukawa R, Matoba T, Kuga T, Sunagawa K. Chest pain without significant coronary stenosis



- after implantation of sirolimus-eluting stents. *Intern Med.* 48(4):213-7, 2009.
11. Koga J, Matoba T, Egashira K, Kubo M, Miyagawa M, Iwata E, Sueishi K, Shibuya M, Sunagawa K. Soluble Flt-1 gene transfer ameliorates neointima formation after wire injury in flt-1 tyrosine kinase-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 29(4):458-64, 2009.
  12. Higo T, Takemoto M, Ogawa K, Inoue S, Eshima K, Tada H, Sunagawa K. Intracardiac echocardiography-guided cardiac tumor biopsy. *Circ J.* 73(2):381-3, 2009.
  13. Inoue T, Ide T, Yamato M, Yoshida M, Tsutsumi T, Andou M, Utsumi H, Tsutsui H, Sunagawa K. Time-dependent changes of myocardial and systemic oxidative stress are dissociated after myocardial infarction. *Free Radic Res.* 43(1):37-46, 2009.
  14. Uemura K, Sunagawa K, Sugimachi M. Computationally managed bradycardia improved cardiac energetics while restoring normal hemodynamics in heart failure. *Ann Biomed Eng.* 37(1):82-93, 2009.
  15. Kashihara K, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Wavelet-based system identification of short-term dynamic characteristics of arterial baroreflex. *Ann Biomed Eng.* 37(1):112-28, 2009.
  16. Ohno S, Toyoda F, Zankov DP, Yoshida H, Makiyama T, Tsuji K, Honda T, Obayashi K, Ueyama H, Shimizu W, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Kita T, Horie M. Novel KCNE3 mutation reduces repolarizing potassium current and associated with long QT syndrome. *Hum Mutat.* 2009 Apr;30(4):557-63.
  17. Yokokawa M, Ohnishi S, Ishibashi-Ueda H, Obata H, Otani K, Miyahara Y, Tanaka K, Shimizu W, Nakazawa K, Kangawa K, Kamakura S, Kitamura S, Nagaya N. Transplantation of mesenchymal stem cells improves atrioventricular conduction in a rat model of complete atrioventricular block. *Cell Transplant.* 2008;17(10-11):1145-55.
  18. Aiba T, Shimizu W, Noda T, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S. Noninvasive characterization of intra-atrial reentrant tachyarrhythmias after surgical repair of congenital heart diseases. *Circ J.* 2009 Mar;73(3):451-60.
  19. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Ohtsu H, Okumura K, Katoh T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sugi K, Tabuchi T, Nakaya H, Nakayama T, Hirai M, Fukatani M, Mitamura H; J-RHYTHM Investigators. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J.* 2009 Feb;73(2):242-8.
  20. Okada J, Hisada T, Study on Compressibility Control of Hyperelastic Material for Homogenization Method Using Mixed Finite Element Analysis, *JCST*, 3(1), pp. 89-100, 2009
  21. Okada J, Washio T, Hisada T, Nonlinear Homogenization Algorithms with Low Computational Cost, *JCST*, 3(1), pp. 101-114, 2009
  22. 瀬尾欣也, 稲垣正司, 平林智子, 高 一郎, 杉町 勝, 杉浦清了, 久田俊明, 機械的伸展に対する心筋組織の膜電位応答とその数理モデルによる不整脈シミュレーション, *生体医工学*, 47 (1), pp. 77-87, 2009
  23. Kimura S, Egashira K, Nakano K, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Hara K, Kawashima Y, Tominaga R, Sunagawa K. Local delivery of imatinib mesylate (ST1571)-incorporated nanoparticle ex vivo suppresses vein graft neointima formation. *Circulation.* 118(14 Suppl):S65-70, 2008.
  24. Ito K, Kimura Y, Hirooka Y, Sagara Y, Sunagawa K. Activation of Rho-kinase in the brainstem enhances sympathetic drive in mice with heart failure. *Auton Neurosci.* 142(1-2):77-81, 2008.
  25. Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, Akiyama T, Kamiya A, Mizuno M, Takaki H, Sunagawa K, Sugimachi M. Contrasting effects of presynaptic alpha2-adrenergic autoinhibition and pharmacologic augmentation of presynaptic inhibition on sympathetic heart rate control. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 295(5):H1855-66, 2008.

26. Hayashi Y, Yoshida M, Yamato M, Ide T, Wu Z, Ochi-Shindou M, Kanki T, Kang D, Sunagawa K, Tsutsui H, Nakanishi H. Reverse of age-dependent memory impairment and mitochondrial DNA damage in microglia by an overexpression of human mitochondrial transcription factor a in mice. *J Neurosci.* 28(34):8624-34, 2008.
27. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M. Muscle mechanoreflex augments arterial baroreflex-mediated dynamic sympathetic response to carotid sinus pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 295(3):H1081-H1089, 2008.
28. Nishi J, Minamino T, Miyauchi H, Nojima A, Tateno K, Okada S, Orimo M, Moriya J, Fong GH, Sunagawa K, Shibuya M, Komuro I. Vascular endothelial growth factor receptor-1 regulates postnatal angiogenesis through inhibition of the excessive activation of Akt. *Circ Res.* 103(3):261-8, 2008.
29. Imayama I, Ichiki T, Patton D, Inanaga K, Miyazaki R, Ohtsubo H, Tian Q, Yano K, Sunagawa K. Liver X receptor activator downregulates angiotensin II type 1 receptor expression through dephosphorylation of Sp1. *Hypertension.* 51(6):1631-6, 2008.
30. Hirooka Y, Kimura Y, Sagara Y, Ito K, Sunagawa K. Effects of valsartan or amlodipine on endothelial function and oxidative stress after one year follow-up in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 30(3):267-76, 2008.
31. Takemoto M, Nishizaka M, Matsukawa R, Kaji Y, Chishaki A, Sunagawa K. CARTO images after heart transplantation. *Intern Med.* 47(8):813-4, 2008.
32. Miyazaki R, Ichiki T, Hashimoto T, Inanaga K, Imayama I, Sadoshima J, Sunagawa K. SIRT1, a longevity gene, downregulates angiotensin II type 1 receptor expression in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 28(7):1263-9, 2008.
33. Tsutsumi T, Ide T, Yamato M, Andou M, Shiba T, Utsumi H, Sunagawa K. Effect of anaesthesia-induced alterations in haemodynamics on in vivo kinetics of nitroxyl probes in electron spin resonance spectroscopy. *Free Radic Res.* 42(4):305-11, 2008.
34. Kishi T, Hirooka Y, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. Atorvastatin reduces oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens.* 30(1):3-11, 2008.
35. Ohtsubo H, Ichiki T, Imayama I, Ono H, Fukuyama K, Hashiguchi Y, Sadoshima J, Sunagawa K. Involvement of Mst1 in tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis of endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 367(2):474-80, 2008.
36. Tsutsumi T, Ide T, Yamato M, Kudou W, Andou M, Hirooka Y, Utsumi H, Tsutsui H, Sunagawa K. Modulation of the myocardial redox state by vagal nerve stimulation after experimental myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 77(4):713-21, 2008.
37. Nakano K, Egashira K, Ohtani K, Gang Z, Iwata E, Miyagawa M, Sunagawa K. Azelnidipine has anti-atherosclerotic effects independent of its blood pressure-lowering actions in monkeys and mice. *Atherosclerosis.* 196(1):172-9, 2008.
38. Hirabayashi S, Inagaki M, Hisada T. Effects of wall stress on the dynamics of ventricular fibrillation: a simulation study using a dynamic mechanoelectric model of ventricular tissue. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008 Jul;19(7):730-9.
39. Takigawa M, Noda T, Shimizu W, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Kurita T. Seasonal and circadian distributions of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2008 Nov;5(11):1523-7.
40. Kandori A, Ogata K, Miyashita T, Watanabe Y, Tanaka K, Murakami M, Oka Y, Takaki H, Hashimoto S, Yamada Y, Komamura K, Shimizu W, Kamakura S, Watanabe S, Yamaguchi I. Standard template of adult magnetocardiogram. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2008 Oct;13(4):391-400.

41. Miyazaki A, Ohuchi H, Kurosaki K, Kamakura S, Yagihara T, Yamada O. Efficacy and safety of sotalol for refractory tachyarrhythmias in congenital heart disease. *Circ J*. 2008 Dec;72(12):1998-2003
42. Inoue H, Fujiki A, Origasa H, Ogawa S, Okumura K, Kubota I, Aizawa Y, Yamashita T, Atarashi H, Horie M, Ohe T, Doi Y, Shimizu A, Chishaki A, Saikawa T, Yano K, Kitabatake A, Mitamura H, Kodama I, Kamakura S. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: An analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol*. 2008 Aug 6.
43. Yamaoka M, Noda T, Nagasawa H, Naganuma M, Otsubo R, Okamura H, Ishibashi-Ueda H, Kamakura S. Asystole caused by vegetation and abscess of right ventricle attached to a tip of pacemaker lead. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008 Aug;31(8):1083-4.
44. Makita N, Behr E, Shimizu W, Horie M, Sunami A, Crotti L, Schulze-Bahr E, Fukuhara S, Mochizuki N, Makiyama T, Itoh H, Christiansen M, McKeown P, Miyamoto K, Kamakura S, Tsutsui H, Schwartz PJ, George AL Jr, Roden DM. The E1784K mutation in SCN5A is associated with mixed clinical phenotype of type 3 long QT syndrome. *J Clin Invest*. 2008 Jun;118(6):2219-29.
45. Nagaoka I, Shimizu W, Itoh H, Yamamoto S, Sakaguchi T, Oka Y, Tsuji K, Ashihara T, Ito M, Yoshida H, Ohno S, Makiyama T, Miyamoto Y, Noda T, Kamakura S, Akao M, Horie M. Mutation site dependent variability of cardiac events in Japanese LQT2 form of congenital long-QT syndrome. *Circ J*. 2008 May;72(5):694-9.
46. Sakaguchi T, Shimizu W, Itoh H, Noda T, Miyamoto Y, Nagaoka I, Oka Y, Ashihara T, Ito M, Tsuji K, Ohno S, Makiyama T, Kamakura S, Horie M. Age- and genotype-specific triggers for life-threatening arrhythmia in the genotyped long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Aug;19(8):794-9. Epub 2008 Mar 26.
47. Takigawa M, Noda T, Kurita T, Okamura H, Suyama K, Shimizu W, Aihara N, Nakajima H, Kobayashi J, Kamakura S. Extremely late pacemaker-infective endocarditis due to *Stenotrophomonas maltophilia*. *Cardiology*. 2008;110(4):226-9.
48. Washio T, Okada J, Hisada T. A parallel multilevel technique for solving the bidomain equation on a human heart with Purkinje fibers and a torso model. *SIAM J Sci Comput*, 30(6), pp. 2855-2881, 2008
49. Hirabayashi S, Inagaki M, Hisada T. Effects of wall stress on the dynamics of ventricular fibrillation: A simulation study using a dynamic mechanoelectric model of ventricular tissue. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 19(7), pp. 730-739, 2008
50. Chen X, Sunagawa K, Hisada T. Development of a Finite Element Contact Analysis Algorithm for Charged-Hydrated Soft Tissues with Large Sliding. *Int J Numer Meth Eng*, Published Online:18Nov. 2008
51. Katayama S, Umetani N, Sugiura S, Hisada T. The sinus of Valsalva relieves abnormal stress on aortic valve leaflets by facilitating smooth closure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 136(6), pp. 1528-1535, 2008
52. Santos Filhoa E, Saijo Y, Tanaka A, Yambe T, Yoshizawa M. Fractal dimension of 40 MHz intravascular ultrasound radio frequency signals. *Ultrasonics*, 2008; 48(Issue 1): 35-39
53. Sugita N, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe M, Chiba S, Yambe T and Nitta S: Quantitative evaluation of effects of visually-induced motion sickness based on causal coherence functions between blood pressure and heart Rate. *Displays*, 2008; 29: 167-175
54. 吉澤 誠, 杉田典大, 阿部 誠, 田中 明, 山家智之, 仁田新一: 多変数制御装置としての循環中枢—心拍数調節と血管抵抗調節の役割分担—. *臨床脳波*, 2008; 36(7): 347-353
55. 陳 献, 杉浦清了, 砂川賢二, 久田俊明, 混合体理論に基づく冠循環数理モデルの定式化, *日本機械学会論文集 A*, 74(747), 2008

56. 岡田純一, 鷺尾 巧, 久田俊明, 非線形問題に対する低計算負荷均質化法の提案, 日本機械学会論文集 A, 74(738), pp.191-200, 2008

## 2. 学会発表

1. Yoshida M, Chishaki A, Saitou T, Kimura S, Andoh M, Tsutsumi T, Shiba K, Murayama Y, Sunagawa K. Noninvasive transcutaneous bionic baroreflex system prevents severe orthostatic hypotension in patients with spinal cord injury. Experimental Biology 2008 (April 5-9, 2008, San Diego, U.S.A.)
2. Sunagawa K. Autonomic modulation by vagus nerve stimulation in heart failure. Experimental Biology 2008 (April 5-9, 2008, San Diego, U.S.A.)
3. Araki S, Hirooka Y, Koga Y, Ito K, Kishi T, Yasukawa K, Utsumi H, Sunagawa K. Olmesartan reduces oxidative stress in the brains of stroke-prone spontaneously hypertensive rats as measured by an in vivo ESR method. Experimental Biology 2008 (April 5-9, 2008, San Diego, U.S.A.)
4. Konno S, Hirooka Y, Kishi T, Koga Y, Araki S, Sunagawa K. Azelnidipine inhibits the sympathetic nerve activity and improves baroreflex control of heart rate via anti-oxidant effect in the rostral ventrolateral medulla. Experimental Biology 2008 (April 5-9, 2008, San Diego, U.S.A.)
5. Koga Y, Hirooka Y, Araki S, Konno S, Kishi T, Sunagawa K. Renin-Angiotensin System and NAD(P)H Oxidase Activation in the Rostral Ventrolateral Medulla are involved in the Further Blood Pressure Elevation on High Sodium Diet in Spontaneously Hypertensive rats. Experimental Biology 2008 (April 5-9, 2008, San Diego, U.S.A.)
6. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. High salt intake deteriorates cardiac function of hypertrophied heart, possibly via excessive sympathetic drive. Experimental Biology 2008 (April 5-9, 2008, San Diego, U.S.A.)
7. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. The small G protein Ras and Ras/MAPK/ERK pathway are up-regulated in the rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Experimental Biology 2008 (April 5-9, 2008, San Diego, U.S.A.)
8. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Impaired neurogenesis and activated caspase 3-dependent apoptosis pathway in the rostral ventrolateral medulla cause hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Experimental Biology 2008 (April 5-9, 2008, San Diego, U.S.A.)
9. Sugirua S, Washio T, Okada J, Watanabe H, Hisada T, Multi-scale heart simulation by supercomputer, ULTRA-HIGH FIELD WHOLE-BODY MRI: Concepts and Applications NeuroSpin/CEA-University of Tokyo Workshop, France, May, 2008
10. Ichiki T, Tian Q, Imayama I, Sunagawa K. Telmisartan Inhibits Tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-6 expressin through PPAR. 22<sup>nd</sup> Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (June 14-19, 2008, Berlin, Germany)
11. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Blockade of brain ENaC attenuated high salt induced cardiac dysfunction of hypertrophied heart via the attenuation of sympathetic activation. 22<sup>nd</sup> Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (June 14-19, 2008, Berlin, Germany)
12. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Sympathetic hyperactivity, baroreflex dysfunction and insulin resistance might be responsible for impaired vasodilation in patients with metabolic syndrome . 22<sup>nd</sup> Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (June 14-19, 2008, Berlin, Germany)
13. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Impaired neurogenesis and activated caspase 3-dependent apoptosis pathway in the rostral ventrolateral medulla causes hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. 22<sup>nd</sup> Scientific

- Meeting of the International Society of Hypertension (June 14-19, 2008, Berlin, Germany)
14. Konno S, Hirooka Y, Kishi T, Koga Y, Araki S, Sunagawa K. Azelnidipine Inhibits the Sympathetic Nerve Activity and Improves Baroreflex Control of Heart Rate Via Anti-oxidant Effect in the Rostral Ventrolateral Medulla. 22<sup>nd</sup> Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (June 14-19, 2008, Berlin, Germany)
  15. Miyazaki R, Ichiki T, Sunagawa K. SIRT1, a longevity gene, downregulates angiotensin II type 1 receptor expression. 22<sup>nd</sup> Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (June 14-19, 2008, Berlin, Germany)
  16. Yoshida M, Murayama Y, Chishaki A, Sunagawa K. Noninvasive transcutaneous bionic baroreflex system prevents severe orthostatic hypotension in patients with spinal cord injury. 30<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (August 20-22, 2008, Vancouver, Canada)
  17. Sunagawa K. Intelligent neural regulation in managing cardiovascular diseases. 18<sup>th</sup> Meeting of the Cardiovascular System Dynamics Society. 2008 (September 27-30, 2008, St. Louis, U.S.A.)
  18. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Neural apoptosis in the vasomotor center of brainstem impairs baroreflex sensitivity in hypertensive rats. 18<sup>th</sup> Meeting of the Cardiovascular System Dynamics Society. 2008 (September 27-30, 2008, St. Louis, U.S.A.)
  19. Washio T, Hisada T, A measure of extendability of Krylov subspaces and its relation to residual reduction rate, International Kyoto-Forum on Krylov Subspace method, Kyoto, Sep. 2008
  20. Sugiura S, Washio T, Okada J, Watanabe H, Hisada, T Multi-scale, multi-physics heart simulator as a tool to link bench and bedside, Mendel Symposium II Genes and the Heart, from bench to bedside, Czech Republic, Sep. 2008
  21. Inoue T, Ide T, Yoshida M, Ando M, Tanaka A, Todaka K, Kang D, Sunagawa K. Overexpression of Twinkle, a Mitochondria DNA Helicase, Ameliorates Cardiac Remodeling and Failure in Mice. Scientific Sessions 2008 of the American Heart Association (November 8-12, 2008, New Orleans, U.S.A.)
  22. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Ras/Raf/p38 MAPK/ERK pathway is activated in the rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Scientific Sessions 2008 of the American Heart Association (November 8-12, 2008, New Orleans, U.S.A.)
  23. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. High-salt intake superimposed on left ventricular hypertrophy activates brain ENaC and leads to sympathetic hyperactivation and ventricular dysfunction. Scientific Sessions 2008 of the American Heart Association (November 8-12, 2008, New Orleans, U.S.A.)
  24. Yoshida M, Ide T, Yamato M, Ikeuchi M, Tsutsumi T, Inoue T, Ando M, Todaka K, Kang D, Utsumi H, Tsutsui H, Sunagawa K. Overexpression Of Mitochondrial Transcription Factor A Protects Failing Myocardium From Oxidative Stress. Scientific Sessions 2008 of the American Heart Association (November 8-12, 2008, New Orleans, U.S.A.)
  25. Yoshida M, Chisyaki A, Murayama Y, Kimura S, Ando M, Saito T, Shiino T, Shiba K, Todaka K, Sunagawa K. Transcutaneous bionic baroreflex system is widely applicable for preventing severe orthostatic hypotension in patients with cervical cord injury. Scientific Sessions 2008 of the American Heart Association (November 8-12, 2008, New Orleans, U.S.A.)
  26. Ichiki T, Tian Q, Imayama I, Sunagawa K. Telmisartan Manifests Powerful Anti-inflammatory Effects Beyond Class Effects of Angiotensin II Type 1 Blocker by Inhibiting Tumor Necrosis Factor alpha-Induced Interleukin 6 Expressions through Peroxisome Proliferator

- Activated Receptory Activation. Scientific Sessions 2008 of the American Heart Association (November 8-12, 2008, New Orleans, U.S.A.)
27. Koga J, Egashira K, Matoba T, Hara K, Tsujimoto H, Sunagawa K: Nanoparticle-Mediated Monocyte-selective Transfection of Dominant-Negative Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) Gene Reduced Plaque Rupture in ApoE-Deficient Mice. Scientific Sessions 2008 of the American Heart Association (November 8-12, 2008, New Orleans, U.S.A.)
  28. Matoba T, Egashira K, Koga J, Hara K, Tsujimoto H, Sunagawa K: Nanoparticle-based Monocyte-Selective Delivery of PPAR $\gamma$  Agonist Pioglitazone Inhibits Plaque Rupture in ApoE-Deficient Mice. Scientific Sessions 2008 of the American Heart Association (November 8-12, 2008, New Orleans, U.S.A.)
  29. Matoba T, Egashira K, Masuda S, Iwata E, Miyagawa M, Nakano K, Tsukie N, Sunagawa K: Mechanisms Underlying Coronary Vasospasm at Distal Arterial Segments of Sirolimus-Eluting Stent Implantation in a Porcine Model. Scientific Sessions 2008 of the American Heart Association (November 8-12, 2008, New Orleans, U.S.A.)
  30. Oda S, Egashira K, Kubo M, Hara K, Sueishi K, Sunagawa K, Tominaga R: Nanoparticle-Mediated Endothelial Cell-Selective Delivery of Statin Increases Functional Collateral Vessel Development (Arteriogenesis) and Prevents Exercise-Induced Ischemia in Rabbit Hindlimb Ischemia. Scientific Sessions 2008 of the American Heart Association (November 8-12, 2008, New Orleans, U.S.A.)
  31. Seo K, Inagaki M, Nishimura S, Sugimachi M, Hisada T, Sugiura S, Contribution of structural heterogeneity to stretch-induced arrhythmias examined in ventricular tissues and isolated myocytes, Yokohama, Dec. 2008
  32. Fukano H, Seo K, Nishimura S, Yamashita H, Sugiura S, Is the contractile dysfunction of detubulated cardiomyocytes caused only by the asynchrony of Ca $^{2+}$  regulation?, The 25th Annual Meeting of International Heart Research Japanese Section, Yokohama, Dec. 2008
  33. Yoshizawa M, H Kinoshita, Sugai TK, Shimizu K, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K: Detection algorithm of fatal arrhythmia for implantable cardioverter defibrillators using joint probability. Yamaguchi T ed, Nano-Biomedical Engineering 2009, Proc. of the Tohoku University Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre, Imperial College Press, 2009; 399-410.
  34. 吉田昌義、村山佳範、木村聡、齊藤寿郎、安藤誠、堤孝樹、椎野達、芝啓一郎、戸高浩司、樗木晶子、砂川賢二：経皮的電気刺激による重症起立性低血圧の新たな治療法の開発。第 47 回日本生体医工学会大会（平成 20 年 5 月 8 日-10 日、神戸）
  35. 杉浦清了、岡田純一、鷲尾 巧、渡邊浩志、久田俊明、冠循環と心筋収縮の関係へのモデルによるアプローチ、第 47 回日本生体医工学会（平成 20 年 5 月 8 日-10 日、神戸）
  36. 砂川賢二：循環制御メカニズム研究の進歩。第 29 回日本循環制御医学会総会（平成 20 年 5 月 10 日、横浜）
  37. 伊藤浩司、廣岡良隆、砂川賢二：食塩負荷で生じる圧負荷モデルでの左心機能低下に脳内 ENaC を介した脳脊髄液内 Na 濃度上昇によって生じる交感神経活性化が関与する。第 29 回日本循環制御医学会総会（平成 20 年 5 月 10 日、横浜）
  38. 瀬尾欣也、黒川洋、西村智、細谷弓子、久田俊明、杉浦清了、原子間力顕微鏡・共焦点顕微鏡の重ね合わせによる心筋細胞の T 管構造の可視化、日本顕微鏡学会 第 64 回学術講演会（平成 20 年 5 月、京都）
  39. 布引英治、渡邊浩志、杉浦清了、久田俊明、大動脈有限要素モデルによる異方性超弾性構成式の検討、第 13 回日本計算工学講演会（平成 20 年 5 月、仙台）
  40. 鷲尾 巧、久田俊明、ILU 分解の安定性評

- 価を有限要素解析の安定化にフィードバックする方法について, 第13回日本計算工学講演会(平成20年5月、仙台)
41. 瀬尾欣也, 稲垣正司, 平林智子, 日高一郎, 杉町 勝, 杉浦清了, 久田俊明, 心臓の機械的伸展により誘発される不整脈の機序解明のための医工学的アプローチ, 生体医工学シンポジウム(平成20年9月、大阪)
  42. 砂川賢二: 変貌する21世紀の医学: バイオニック医学による循環制御。第31回日本生体医工学会中国四国支部大会(平成20年10月18日、岡山)
  43. 砂川賢二: 神経性血圧調節の新展開: 血圧の電子的な制御による血圧調節失調の治療。第31回日本高血圧学会総会(平成20年10月9日-11日、札幌)
  44. 伊藤浩司、廣岡良隆、砂川賢二: 圧負荷左室肥大モデルで高食塩負荷がもたらす左心機能低下に脳内 ENaC を介した Na 感受性亢進によって生じる交感神経活性化が関与する。第31回日本高血圧学会総会(平成20年10月9日-11日、札幌)
  45. 江頭 健輔: Critical role of the CCL2/CCR2 pathway in the pathogenesis of angiotensin II-induced atherosclerosis and plaque rupture. 第31回日本高血圧学会総会(平成20年10月9日-11日、札幌)
  46. 岸拓弥、廣岡良隆、砂川賢二: Atorvastatin は脳卒中易発症自然発症高血圧ラット脳延髄交感神経中枢内の redox 感受性アポトーシスを誘導する Ras/MAPK/ERK/caspase-3 pathway および JNK を抑制し交感神経活動を抑制する。第31回日本高血圧学会総会(平成20年10月9日-11日、札幌)
  47. 岸拓弥、廣岡良隆、砂川賢二: 脳卒中易発症自然発症高血圧ラット脳延髄交感神経中枢内における神経細胞再生低下とアポトーシス蛋白 caspase-3 および Bad の亢進。第31回日本高血圧学会総会(平成20年10月9日-11日、札幌)
  48. 古閑靖章、廣岡良隆、岸拓弥、伊藤浩司、荒木周一郎、今野里美、砂川賢二: 脳卒中易発症自然発症高血圧ラット脳延髄交感神経中枢内におけるレドックス感受性情報伝達系において NF- $\kappa$ B よりも MAPK/ERK が重要である。第31回日本高血圧学会総会(平成20年10月9日-11日、札幌)
  49. 今野里美、廣岡良隆、岸 拓弥、砂川賢二: アゼルニジピン経口投与は脳卒中易発症性自然発症高血圧ラットにおいて頭側延髄腹外側野内の抗酸化作用を介した交感神経抑制作用を有する。第31回日本高血圧学会総会(平成20年10月9日-11日、札幌)
  50. 戸高浩司: 難治性疾患治療の update—難治性心不全の内科的治療 第12回日本心不全学会 イブニングセミナー(2008年10月17日、東京)
  51. 戸高浩司: 診療プラクティスと保険償還の Gap をいかに埋めるか 第8回日本心血管カテーテル治療学会 タウンホールミーティング(2008年11月25日、京都)
  52. 鷲尾 巧, 久田俊明, 超弾性体解析で現れる剛性行列の性質とその解法に関して, 日本応用数理学会, 行列・固有値問題の解法とその応用研究部会 第6回研究会(平成20年11月、東京)
  53. 砂川賢二: 生体制御系に知的に介入することによる難治性循環器疾患の治療。平成20年度日本生体医工学会北陸支部大会(平成20年12月13日、金沢)
  54. 戸高浩司: 市販後調査・試験の今後のあるべき方向と課題 第4回医薬品評価フォーラム(平成21年2月16日、東京)
  55. Ando M, Ide T, Hosokawa K, Sunagawa K. Short-term Vagal Nerve Stimulation protects myocardium from ischemia-reperfusion(I/R) injury. 第73回日本循環器学会総会・学術集会(2009年3月20-22日、大阪)
  56. Egashira K. Nanoparticle-mediated Endothelial Cell-selective Delivery of Pitavastatin Induces Therapeutic Neovascularization. 第73回日本循環器学会総会・学術集会(2009年3月20-22日、大阪)
  57. Inoue S, Takemoto M, Ide T, Nishizaka

- M, Chishaki A, Sunagawa K. Leg heating using far-infra-red radiation in patients with chronic heart failure acutely improves hemodynamics, vascular endothelial function and oxidative stress. 第73回日本循環器学会総会・学術集会(2009年3月20-22日、大阪)
58. Inoue T, Ide T, Fujisaki K, Tanaka A, Hata Y, Tsuruya K, Sunagawa K. Chronic Kidney Disease (CKD) Deteriorates Left Ventricular (LV) Diastolic Function, Promotes Remodeling and Synergistically Worsens Survival after Myocardial Infarction (MI). 第73回日本循環器学会総会・学術集会(2009年3月20-22日、大阪)
59. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Enhanced brain Na sensitivity contributes to salt-induced sympathetic hyperactivation and deterioration of cardiac function in mice with LVH. 第73回日本循環器学会総会・学術集会(2009年3月20-22日、大阪)
60. Kishi T, Hirooka Y, Koga Y, Araki S, Konno S, Ito K, Sunagawa K. Ras/p38 MAPK/ERK-activated caspase 3-dependent apoptotic pathway in rostral ventrolateral medulla increases sympathetic nerve activity in hypertensive rats. 第73回日本循環器学会総会・学術集会(2009年3月20-22日、大阪)
61. Kishi T, Hirooka Y, Koga Y, Araki S, Konno S, Ito K, Sunagawa K. Intracerebroventricular infusion of atorvastatin reduces sympathetic nerve activity by inhibition of Rac1/NAD(P)H oxidase and upregulation of MnSOD in SHRSP. 第73回日本循環器学会総会・学術集会(2009年3月20-22日、大阪)
62. Kishi T, Hirooka Y, Koga Y, Araki S, Konno S, Ito K, Sunagawa K. Atorvastatin attenuates telomere-dependent and independent neural cell senescence in the cardiovascular center of brainstem in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. 第73回日本循環器学会総会・学術集会(2009年3月20-22日、大阪)
63. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Araki S, Konno S, Ito K, Sunagawa K. Caspase 3-dependent neural cell apoptosis and telomere-dependent senescence are activated in the cortex and brainstem in dietary-induced obesity rat. 第73回日本循環器学会総会・学術集会(2009年3月20-22日、大阪)
64. Koga Y, Hirooka Y, Kishi T, Itoh K, Araki S, Konno S, Sunagawa K. MAPK/ERK Pathway Plays a Major Role in Redox Sensitive Signal Transduction in the RVLM of SHRSP. 第73回日本循環器学会総会・学術集会(2009年3月20-22日、大阪)
65. Konno S, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Increased oxidative stress in cardiovascular center of brain stem causes sympatho-excitation in dietary-induced obesity rat. 第73回日本循環器学会総会・学術集会(2009年3月20-22日、大阪)
66. Kubo M, Egashira K, Oda S, Matoba T, Sunagawa K: Nanoparticle-Mediated Intracellular Delivery of Pitavastatin to Endothelial Progenitor Cells Ex Vivo Normalizes the Functional Activity for Therapeutic Neovascularization. 第73回日本循環器学会総会・学術集会(2009年3月20-22日、大阪)
67. Matoba T, Egashira K, Masuda S, Iwata E, Miyagawa M, Nakano K, Tukié N Sunagawa K: Mechanisms Underlying Coronary Vasospasm at Distal Arterial Segments of Sirolimus-Eluting Stent Implantation in a Porcine Model. 第73回日本循環器学会総会・学術集会(2009年3月20-22日、大阪)
68. Oda S, Egashira K, Kubo M, Hara K, Tsujimoto H, Sunagawa K, Tominga R: Nanoparticle-Mediated Endothelial Cell-Selective Delivery of Pitavastatin Induces Functional Collateral Arteries (Therapeutic Arteriogenesis) in a Rabbit Model of Chronic Hindlimb Ischemia Hypertension. 第73回日本循環器学会総会・学術集会(2009年3月20-22日、大阪)
69. Sato K, Egashira K, Katsuki S, Matoba T,



Sunagawa K: Cholesterol-lowering therapy with the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe inhibits plaque destabilization and rupture in the brachiocephalic arteries of ApoE-deficient mice. 第73回日本循環器学会総会・学術集会(2009年3月20-22日、大阪)

70. Takeda K, Ichiki T, Inanaga K, Miyazaki R, Hashimoto T, Matsuura H, Sunagawa K. Cardiovascular Pharmacology (Basic): Prolyl hydroxylase inhibitors attenuated acute inflammatory responses hypoxia-inducible factor dependent manner. 第73回日本循環器学会総会・学術集会(2009年3月20-22日、大阪)

71. Takemoto M, Chishaki A, Mukai Y, Inoue S, Sunagawa K. Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) and ICD Related Problems in the Patients with ICD. 第73回日本循環器学会総会・学術集会(2009年3月20-22日、大阪)

72. Tsukie N, Egashira K, Nakano K, Matoba T, Sunagawa K: Pitavastatin Incorporated Nanoparticle-Eluting Stent Attenuates In-Stent Stenosis, and Prevents Adverse Effects of Sildenafil-Eluting Cypher Stent in Porcine Coronary Artery Model. 第73回日本循環器学会総会・学術集会(2009年3月20-22日、大阪)

73. 上村和紀、鄭燦、李梅花、杉町勝 Early short-term vagal nerve stimulation improves left ventricular function and attenuates myocardial structural remodeling after reperfused myocardial infarction 第73回日本循環器学会総会・学術集会(2009年3月20-22日、大阪)

74. 李梅花、鄭燦、川田徹、稲垣正司、上村和紀、央戸稔聡、秋山剛、杉町勝 Blockade of  $\alpha 7$ -Nicotinic Acetylcholine Receptors Attenuates Cardio-protective Effects of Donepezil in Rats with Extensive Myocardial Infarction 第73回日本循環器学会総会・学術集会(2009年3月20-22日、大阪)

75. 鎌倉史郎. Clinical Diagnosis and Management of Brugada Syndrome 第73

回日本循環器学会総会・学術集会(2009年3月20-22日、大阪)

### 3. 新聞報道

掲載紙:西日本新聞

掲載年月日:2008年12月17日

タイトル:「先端医療早期実現へ九大など開発特区に」

掲載紙:読売新聞

掲載年月日:2008年12月17日

タイトル:「九州大学医学部先端医療開発特区に採択」

掲載紙:科学新聞

掲載年月日:2008年11月28日

タイトル:「先端医療開発特区の課題決定」

掲載紙:西日本新聞

掲載年月日:2008年11月19日

タイトル:「短信 初のスーパー特区に24件」

掲載紙:日本経済新聞

掲載年月日:2008年11月18日

タイトル:「先端医療技術実用化促す」

### H. 知的所有権の取得状況

国際特許

名称: Cardiovascular disease therapy device

種類: 米国特許

出願番号: 61/161456

出願年月日: 2009年3月19日

名称: 経皮的電気刺激による血圧安定化システム

種類: 台湾特許

出願番号: 97139667

出願年月日: 2008年10月15日

国内特許

名称: 経皮的電気刺激による血圧安定化システム

種類: PCT

出願番号: PCT/JP2008/002922

出願年月日: 2008年10月15日

名 称：生体調節機能代替を用いた治療システム並びに該システムに基づく心臓ペースングシステム、血圧調節システム及び心疾患治療用システム

種 類：他国審査中・登録済

登録番号：4189448

出願年月日：2002年8月5日

厚生労働省科学研究補助金  
(医療機器開発推進研究事業 (活動領域拡張医療機器開発研究事業))  
平成20年度分担研究報告書

慢性心不全の予後を改善するための非侵襲で安全・安心な無痛性 ICD の実用化臨床試験  
低侵襲電極植え込み技術の開発および電極の心機能へ与える影響の評価

分担研究者 富永 隆治 (九州大学大学院医学研究院循環器外科 教授)  
分担研究者 砂川 賢二 (九州大学大学院医学研究院循環器内科 教授)

**研究要旨：**

高齢人口の増加にともない、循環器疾患が爆発的に増加 (日本：3500 万人、世界：10 億人) するなかで、最終像である慢性心不全が激増している。しかしながら、慢性心不全の5年生存率は50%に満たず、新たな治療法の開発は人類の急務である。近年、植込型除細動装置 (ICD) 治療による慢性心不全の予後改善が報告され、機器治療に対する期待が高まっている。このような背景のなかで、我々は厚生科研 (H15-19) の支援を受け、従前の ICD の限界を克服すべく、極めて高度な付加機能 (①迷走神経刺激=細動なし、②即時診断=意識消失なし、③超低電力除細動=苦痛なし、④遠隔モニタ=状態不明なし) を有した次世代 ICD の開発を行ってきた。本研究はこの成果を基盤に、従前の ICD 機能を遙かに凌駕する安全安心な無痛性 ICD (超 ICD) を完成し、実用化に向けた臨床試験を行うことを目的とする。

本分担研究は、現在開発中の超低電力除細動のための低侵襲な電極植え込み技術の開発および電極の心機能へ与える影響を評価することを目的とする。

**A. 研究目的**

循環器疾患が爆発的に増加 (日本：3500 万人、世界：10 億人) するなかで、最終像である慢性心不全も激増している。患者数は欧米では1150 万人を数え、毎年55 万人が死亡している。わが国でも患者数は100 万人を超える。医学の進歩により心不全の生命予後は改善してきたが、現在でも5年生存率は50%に満たず、新たな治療法の開発は急務である。

一方、植え込み型デバイス (ICD) は低心機能患者の予後を改善する。しかしながら、従前の ICD は心室細動の抑制はできず、意識消失を防ぐこともできない。その上、大電力除細動を行うため、誤動作の際の著しい苦痛があり、患者の QOL は極端に悪い。申請者はこれまで厚生科研の支援を受け、従前の ICD の限界を克服する超 ICD の開発を行ってきた。本研究はその実用機を開発し、First in Man (FIM) 臨床試験を行うことを目的とする。

現在、超低電力除細動のための電極を開発

中であるが、如何に優れた電極が開発されても、実際に全身状態不良の患者に対し低侵襲な方法で安全かつ確実にその電極を装着できなければ治療法として確立しえない。本分担研究は低侵襲電極植え込み技術の開発と、電極の心機能へ与える影響を評価することを目的とする。

**B. 研究方法**

**1. 低侵襲電極植え込み法の開発に関する研究**

成犬 (体重 15kg) を用いた。ペントバルビタール (100mg) 静注にて導入し、気管内挿管を行った。イソフルレン吸入にて維持麻酔とした。まず上大静脈右側背部の迷走神経を鈍的に剥離した後、右肋骨弓下より右胸腔内に挿入した迷走神経刺激電極を迷走神経に装着した。次に

右経静脈を切開し、経静脈的に除細動リードを挿入した。電極の植え込み技術に関して

は、知財と直接関連するため、詳細は非公開とする。

## 2. 電極植え込みの心機能に与える影響の評価

イヌにおいて左心室の圧容積関係を計測した。

## C. 研究結果

### 1. 低侵襲な電極植え込み

低侵襲に電極を植え込むことが可能であった。神経電極の装着は可能であったが、刺激効果を持続させることに問題があった。

### 2. 心機能に与える効果

電極を植え込むことによる、心機能への影響を左心室の圧容積関係で評価した。その結果、電極の植え込みは心機能に有意な影響を与えないことが明らかになった。

## D. 考察

### 1. 低侵襲な電極植え込み

犬は胸腔の左右径が小さく、かつ体型が小型であるため、低侵襲な電極植え込みは容易でなかった。ブタは大型であるが、心臓操作により容易に心室細動をきたすため、今後も犬を用いて、植え込み手技を開発する必要がある。

迷走神経刺激電極を迷走神経に装着する手技は比較的容易であった。しかしながら、実際に刺激はできず、後日電極を調べたところ、リードが電極と接触部分で短絡していた。装着操作中に鉗子で把持した際に破損した可能性がある。

### 2. 心機能に与える効果

左心室の圧容積関係という、もっとも信頼性の高い評価法を用いた。その結果、除細動電極の植え込みでは、有意な心機能の変化が起きないことが示された。

## E. 結論

今回、迷走神経刺激電極および超低電力除細動電極を低侵襲で植え込むための動物実験を行った。犬を使用することの解剖学的なデメリットはあるものの技術的には十分可

能である。電極による心機能への影響は有意ではない。

今後、手術器具の開発を行うと共に、動物実験の経験を積むことにより、安全確実な低侵襲電極植え込み法を確立する。また慢性犬にて装着後の除細動閾値の変化や局所の炎症所見等の変化を経時的に観察することとする。

## F. 研究発表

### F-1. 論文

1. Inanaga K, Ichiki T, Matsuura H, Miyazaki R, Hashimoto T, Takeda K, Sunagawa K. Resveratrol attenuates angiotensin II-induced interleukin-6 expression and perivascular fibrosis. *Hypertens Res*. In press. 2009
2. Kubo M, Egashira K, Inoue T, Koga JI, Oda S, Chen L, Nakano K, Matoba T, Kawashima Y, Hara K, Tsujimoto H, Sueishi K, Tominaga R, Sunagawa K. Therapeutic Neovascularization by Nanotechnology-Mediated Cell-Selective Delivery of Pitavastatin Into the Vascular Endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. In press. 2009.
3. Kimura Y, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Sagara Y, Sunagawa K. Role of inducible nitric oxide synthase in rostral ventrolateral medulla in blood pressure regulation in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 31(3):281-6, 2009
4. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Cilnidipine inhibits the sympathetic nerve activity and improves baroreflex sensitivity in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 31(3):241-9, 2009.
5. Kimura S, Egashira K, Chen L, Nakano K, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Hara K, Morishita R, Sueishi K, Tominaga R, Sunagawa K. Nanoparticle-mediated delivery of nuclear factor kappaB decoy into lungs ameliorates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *Hypertension*. 53(5):877-83, 2009.
6. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Acquisition of brain Na sensitivity contributes to salt-induced