

- sympathoexcitation and cardiac dysfunction in mice with pressure overload. *Circ Res.* 104(8):1004-11, 2009.
7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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 (STI571)-incorporated nanoparticle ex vivo suppresses vein graft neointima formation. *Circulation.* 118(14 Suppl):S65-70, 2008.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.

21. 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.
22. 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.
23. Takemoto M, Nishizaka M, Matsukawa R, Kaji Y, Chishaki A, Sunagawa K. CARTO images after heart transplantation. *Intern Med*. 47(8):813-4, 2008.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.

29. 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.

F-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. Ichiki T, Tian Q, Imayama I, Sunagawa K. Telmisartan Inhibits Tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-6 expression through PPAR. 22nd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (June 14-19, 2008, Berlin, Germany)
 10. 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. 22nd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (June 14-19, 2008, Berlin, Germany)
 11. 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. 22nd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (June 14-19, 2008, Berlin, Germany)
 12. 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. 22nd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (June 14-19, 2008, Berlin, Germany)
 13. 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. 22nd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (June 14-19, 2008, Berlin, Germany)
 14. Miyazaki R, Ichiki T, Sunagawa K. SIRT1, a longevity gene, downregulates angiotensin II type 1 receptor expression. 22nd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (June 14-19, 2008, Berlin, Germany)
 15. Yoshida M, Murayama Y, Chishaki A, Sunagawa K. Noninvasive transcutaneous bionic baroreflex system prevents severe orthostatic hypotension in patients with spinal cord injury. 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (August 20-22, 2008, Vancouver, Canada)
 16. Sunagawa K. Intelligent neural regulation in managing cardiovascular diseases. 18th Meeting of the Cardiovascular System Dynamics Society. 2008 (September 27-30, 2008, St. Louis, U.S.A.)
 17. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Neural apoptosis in the vasomotor center of brainstem impairs baroreflex sensitivity in hypertensive rats. 18th Meeting of the Cardiovascular System Dynamics Society. 2008 (September 27-30, 2008, St. Louis, U.S.A.)
 18. 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.)
 19. 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.)
20. 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.)
 21. 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.)
 22. 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.)
 23. 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 Receptor Activation. Scientific Sessions 2008 of the American Heart Association (November 8-12, 2008, New Orleans, U.S.A.)
 24. 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.)
 25. Matoba T, Egashira K, Koga J, Hara K, Tsujimoto H, Sunagawa K: Nanoparticle-based Monocyte-Selective Delivery of PPARγ 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.)
 26. 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.)
 27. 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.)
 28. 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)
 29. 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)
 30. 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)
 31. 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)
32. 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)
 33. 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)
 34. 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)
 35. 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)
 36. 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)
 37. 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- κ 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)
 38. 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)
 39. 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)
 40. 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)
 41. 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)
 42. 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)
 43. 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)
 44. 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)
 45. 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)
46. 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)
 47. 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)
 48. 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)
 49. 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)
 50. 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)
 51. 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)
 52. 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)
 53. 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)
 54. 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)
 55. 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)
 56. 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)
 57. Tukié N, Egashira K, Nakano K, Matoba T, Sunagawa K. Pitavastatin Incorporated Nanoparticle-Eluting Stent Attenuates In-Stent Stenosis, and Prevents Adverse Effects of Sirolimus-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)

F-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:「先端的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」

G. 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

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
デバイスサイクルの計画と調整 臨床試験の実行に関する研究
分担研究者 戸高 浩司 九州大学病院 循環器内科講師

研究要旨:

本邦での ICD 開発に纏わる問題点を抽出するために、GHTF 加盟地域である日米欧の比較調査を行った。

開発申請にかかるガイダンスドキュメントの違い、今までの承認事例、臨床試験登録における試験手法の違いの比較を行った。

本邦ではこれまで ICD 開発がされたことがないためガイダンスは整備されておらず、又開発者側、規制当局側ともに開発ノウハウの蓄積が無いまま、海外データのみで輸入承認が行われてきた。本研究のような新規性の高い ICD の開発においては海外のこれまでの臨床試験を下地にして、標準機器の要件を満たした上で更なる有用性が示せるような試験デザインを考案し、早期から規制当局と情報交換することが重要である。

A. 研究目的

本邦での ICD 開発に纏わる問題点を抽出するために、GHTF (global harmonization task force 医療機器規制国際統合化会議) 加盟地域である日米欧の規制を中心に比較調査を行った。

B. 研究方法

日米欧の開発申請にかかるガイダンスドキュメントの違い、今までの承認事例、実施中の臨床試験の比較から問題点を抽出する。

(倫理面への配慮)

本分担研究は調査研究であり倫理的問題は特に生じない。

C. 研究結果

・ガイダンスドキュメントについて

規制当局が承認要件として何を求めているのかを開発者、申請者に伝えるガイダンスドキュメントは、迅速で無駄の無い開発計画、公平な承認のためには欠かせないものである。

しかしながら本邦においては開発されたことの無い ICD についてガイダンスが存在しない。「植込み型心臓ペースメーカー等承認

基準の制定について」(平成19年3月2日、薬食発第0302004号、厚生労働省医薬食品局長通知)[別添1]が最も近い文書であるが、植込み型除細動器は対象から除かれている。但しISOやENなど欧米の数多くの植込み型機器用基準が引用されておりペースメーカーと共通の基本的な要件はカバーされていると思われる。

米国においてはCDRH, FDAより"Functional Indications for Implantable Cardioverter Defibrillators"というガイダンス案(別添2)が2005年に公布されている。各ICDがdevice classとして大まかに何を満たすべきであるかが記載され参考になる文書である。又ICDの市販後において緊急安全性情報"Dear Doctor Letter"をどのような時にどのような内容で出すべきかのガイダンスが2007年に出された。これは2005年のICDリコール問題がきっかけに整備されたものと思われる。その他、pacemaker, pacemaker lead, implantable RF transponderに関するガイダンスが存在する。

欧州においては多数の国の規制をECが制御しているなどの理由で一般に規制が緩やかである。共通の規制文書Medical Device Directive 93/42/EEC(別添3)によると植込み型機器であってもそれまでの文献検索か

ら安全性有効性の説明が可能であれば臨床試験を実施しなくても承認される場合がある。これには批判も多く、最近条項が補填された。

Active implantable medical device に関しては EU から 90/385/EEC (通称 AIMDD, 別添 4) という別個の MDD が公布されており、implantable cardiac pacemakers、implantable defibrillators、leads, electrodes, adaptors for the aboveなどをカバーしている。規格については British Standard Institution から EN45502 などの文書が出ており de facto standard となっている。

・承認実例

H13 年度以降に部会審議の上 (重要又は新規性が高い場合に審議となる) 承認された医療機器の審査報告書が現在総合機構の Web ページで閲覧可能である。ICD は H15 年度にベンタック プリズム、H17 年度にコンタック CD が承認されている。何れも輸入承認申請であり、臨床試験については欧米のデータのみで承認されている。前者では欧州における 39 例のオープン試験と 47 例の別のオープン試験により評価されている。基本的な除細動効率などの機能は前機種と特に差が無いこと、安全性に関しては第 4 世代 ICD 履歴対照に特に劣らないことが確認され承認されている。後者では米国における 501 例の二重盲検試験 (CRT モードのオン・オフ) が主試験となった。この機器に関しては ICD に CRT 機能を付加したことが評価の中心となっており、ICD 機能に関しては前機種と同様のため特に詳しく調べられていない。

米国においては、前述したように "functional indication" として特定の機種によらない ICD 承認を目指しているようである。しかし FDA は ICD 機種間で互換性があるとまでは言えないなどとしてまだそのような承認を与えていない。

例えば 2000 年に承認された Phylax AV では 126 例のオープン試験により 3 ヶ月の UADE-free survival (予知されない機器有害事象のない生存率) が 90% を下回らないことを主要評価項目として調べられた。明記されていないが履歴対照との比較と考えられる。

同じく 2000 年承認の Photon DR では 108 例のオープン試験により 161 例の旧機種履

歴対照症例群と比較。エンドポイントは心室細動の検知時間であった。いずれの機器も新規性が高くないとして Circulatory System Devices panel (専門協議) にも掛けられていない。

・実施中の臨床試験

臨床試験登録システムにより治験に限らず実施中の臨床試験を検索した。(別添 5、03/28/09 時点)

日本においては UMIN 臨床試験登録の 1716 試験中医療機器に関するものが 6 件であり 3 件は心臓領域植込み型機器であった。内 2 件が開発試験であり冠動脈ステントと人工心臓であった。ICD など不整脈機器は登録が無かった。米国 ClinicalTrials.gov に登録されている日本で実施中の試験は 453 件でありうち 3 件が心臓領域医療機器関連、2 件が植込み型でいずれも冠動脈ステントであった。不整脈機器は登録なし。

米国で実施中の ClinicalTrials.gov 登録臨床試験は 15202 件あり、心臓領域医療機器関連が 152 件あった。不整脈関連が 37 件のうち植込み型が 10 件、ICD 関連では電極も含めて 3 件の臨床試験が実施中であった。

本邦では ICD が開発されたことがなく現在臨床試験が行われていないのは当然であるが、米国においても臨床試験はごく少数しか実施されていなかった。

D. 考察

ICD は米国においては確立した医療機器であり近年は CRT 機能、心房除細動器などの若干の話題はあるものの臨床開発が盛んであるとは言いがたい。むしろ上述のように "functional indication" という考え方によって、panel meeting にもかかわらず、簡素化の方向へ向かっている。具体的に臨床試験で何を証明すべきかといった基準については詳述されず、"the particular ICD has the ability to sense, detect, classify, and treat life-threatening ventricular arrhythmias using antitachycardia pacing and defibrillation, and that the ICD has a favorable risk-benefit profile" と記載するに留まっている。

E. 結論

本研究のように新規性の高いICDを開発するに当たっては標準機器が持っている安全性、有効性を概略満たした上で、更なる有用性を示す必要がある。そのためには欧米のICD臨床試験で証明された効果と比較可能な臨床試験デザインを考案し、又、規制当局とエンドポイントなどについて早い段階から情報交換をしておく必要がある。

F. 研究発表

F-1. 論文発表

なし

F-2. 学会発表

1. 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（平成 20 年 10 月 17 日、東京）
2. 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（平成 20 年 11 月 25 日、京都）
3. 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）

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

厚生労働科学研究費補助金
(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
病態における試作 ICD による頻脈治療の検証 (分担課題名)

分担研究者 杉町 勝 (国立循環器病センター研究所 部長)

研究要旨：

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。

A. 研究目的

ICD (植込み除細動器) は、心機能低下症例での予後改善が実証された心不全の治療デバイスである。すでに私たちは第一期 ICD プロジェクトにおいて、試作機を完成させたが、除細動機能は誘発した心室細動でしか検証されていない。心不全における ICD による救命には、新たに発生した心筋虚血時の致死的不整脈の治療を含んでおり、病態特に心筋虚血時の頻脈治療について検討する必要がある。

B. 研究方法

B-1. 試作装置の概要

現試作機は容積 500mL のイヌ腹部に植え込み可能な装置であり、CPU を時分割制御して省電力化した。ATP (抗頻拍ペーシング) 機能、最大 30J の高電圧ショック放電機能、CRT-D (両心室ペーシング) 機能、DDD ペーシング機能、SVT (上室性頻拍) 検出機能、心電図の AGC・ATC 機能、体外心電図表示機能を装備している。この ICD 装置を動物に植込み、誘発した心室細動をショック治療することができた。

B-2. プロトコール

予めイヌに ICD を植え込んで急性心筋虚血を誘発した。

B-2.1. 試作機の植え込み

ハロセン麻酔下でイヌに ICD 試作機を予

め植え込んだ。現試作機はまだ大きくジェネレータは腹部に植え込み、胸部皮下に Can 電極相当の電極を植え込んだ。植え込み時の除細動テストは、臨床での植え込み時テストと同様に行い、試作機の最大出力より 10J 低い 20J で 2 回連続で除細動可能なことを確認した。直流通電治療は 30J に設定した。また、まだ低消費電力化が十分でないため虚血実験前日に局所麻酔下で充電用電極を皮下から取り出して充電した。

B-2.2. 心筋虚血の作成

再度イヌにハロセン麻酔をかけ、X 線透視下、経血管的にカテーテル操作により心筋虚血を作成した。イヌを麻酔から覚醒させ、自発的に出現する心室頻拍、心室細動についてその発生と治療を ICD のログ記録に残し、無線通信を用いて取り出して解析した。なお可能な限り体表面心電図をモニタした。

(倫理面への配慮)

動物実験は、国立循環器病センターの実験動物委員会の審査・承認を受け、「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)を遵守し、国立循環器病センター実験動物管理施設の指針に従って行った。

C. 研究結果

C-1. 心室頻拍の治療検証

図上段に示すように、心室頻拍を自動的に検出し設定ATP治療を行うことが確認された。

C-2. 心室細動の治療検証

図下段に示すように、心室細動を自動的に検出しショック放電を行うことが確認された。



図 頻脈の治療例、心室頻拍 (VT) に対する ATP 治療 (上)、心室細動 (VF) に対するショック放電 (下)

D. 考察

本試験では、①自発の頻脈性不整脈に対する治療、②急性虚血に伴う頻脈性不整脈に対する治療、③機器の連続動作に関する検証を目的として行い、これらの検証目的を達成した。

D-1. 急性虚血時の自発頻脈性不整脈治療

不整脈判定の基礎となる RR 間隔の認識アルゴリズムにまだ改良すべき点が残されているが、急性虚血時に自発的に起こる頻脈性不整脈の検出と治療が検証された。

D-2. 機器の連続動作

この試作はまだ小型化しておらず、腹部への植え込み（固定されていないこと）や樹脂製容器であることなどにより本体の浸水が懸念された。実際、初期の検証においては浸

水が起こったものの、その後の対策により解決した。また省電力化されておらず、繰り返し充電が必要であった。今後の開発では小型化、省電力化された試作機による検証を進めていく。

E. 結論

ICD 試作機で急性心筋虚血時に自発的に発生する致死的不整脈を自動的に治療できることを確認した。植え込み時の除細動閾値に 10J のマージンを加えた設定にすることで、虚血時にも心室細動を停止することが可能であった。

F. 研究発表

F-1. 論文

1. 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)

F-2. 学会発表

1. 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)

F-3. 新聞報道

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 国内発明（他国審査中・登録済）：生体調節機能代替を用いた治療用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 出願日 2002 年 8 月 5 日 登録番号 4189448. 国立循環器病センター、フジキン

厚生労働科学研究費補助金
(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
試作 ICD の徐脈治療機能および両室ペーシング機能の検証 (分担課題名)

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:

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。

A. 研究目的

ICD (植え込み除細動器) は、心機能低下症例での予後改善が実証された心不全の治療デバイスである。本プロジェクトでは、従来の ICD を凌駕する突然死防止効果がある植込み型機器を開発している。すでに、第一期 ICD プロジェクトにおいて、両室ペーシング機能付き ICD (CRT-D) の試作機を完成させている。これまで、試作機の徐脈治療機能 (DDD ペースメーカー機能および両室ペーシング機能) については、麻酔下の動物においてペーシングや薬剤によって病態を模擬して検証してきた。しかしながら、これらの方法では AV 時間などを実際の設定とは異なった設定にして実験を行わざるを得ない。本研究では、実際の病態を再現したモデル動物を用いて覚醒下で試作機の徐脈治療機能を検討した。

B. 研究方法

B-1. 試作装置の概要

現試作機は容積 500mL の CRT-D であり、イヌ腹部に植え込みが可能である。CPU を時分割制御して省電力化した。ATP (抗頻拍ペーシング) 機能、最大 30J の高電圧ショック放電機能、CRT (両心室ペーシング) 機能、DDD ペーシング機能、SVT (上室性頻拍) 検出機能、心電図の AGC・ATC 機能、体外心電図表示機能を装備している。

B-2. プロトコール

予め試作機を植え込んだイヌに、カテーテル・アブレーションによって房室ブロックおよび左脚ブロックを作成し、各種機能を検証した。

B-2.1. 試作機の植え込み

体重 20Kg~25 kg の雑種成犬を用い、ハロセン麻酔下に、右頸静脈から心房リードおよび左室リードを挿入した。左室リードは経冠静脈的に左室前側壁心外膜側に留置した。右室リードは左頸静脈より挿入した。ジェネレータは腹部に植え込み、左側胸部皮下に Can 電極相当の電極を植え込んだ (図 1)。

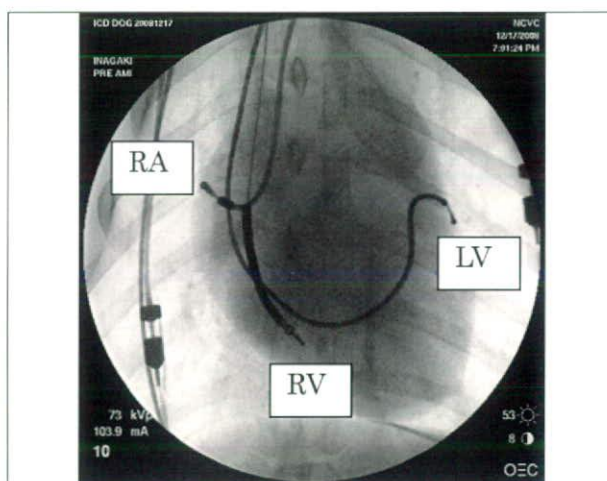
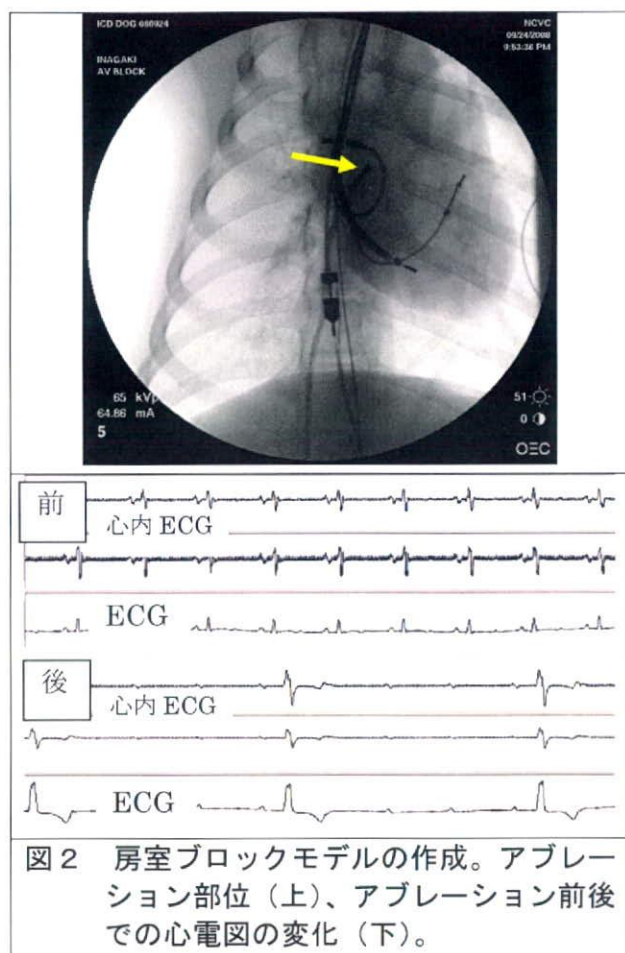


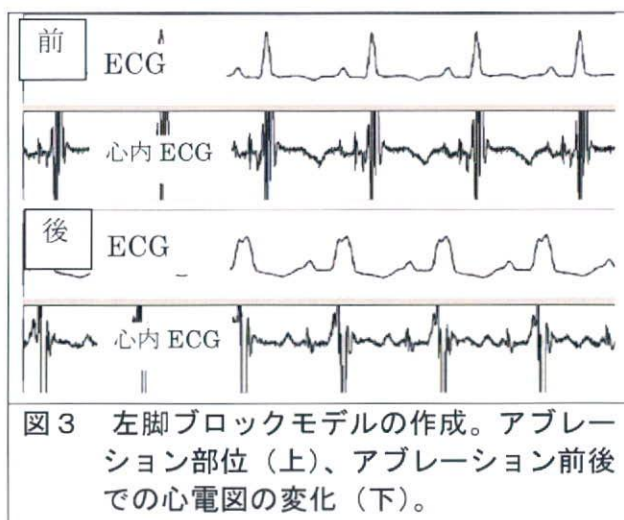
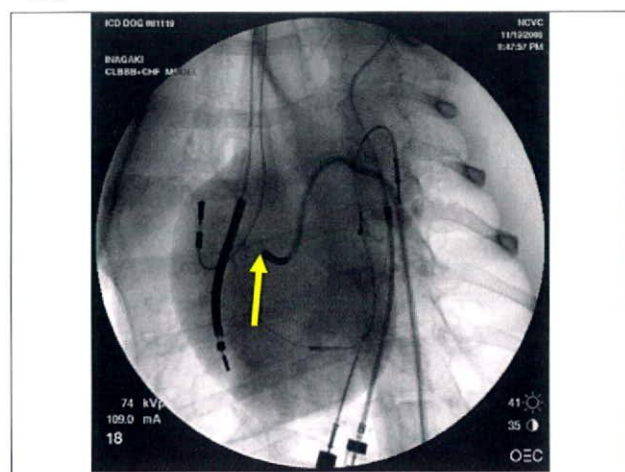
図 1 試作機の電極リード (RA: 心房リード、RV: 右室リード、LV: 左室リード)。

B-2.2. モデル動物の作成

試作機の植え込み1週間後以降に、ハロセン麻酔下でカテーテル・アブレーションを行った。房室ブロックモデルでは、右大腿静脈よりカテーテルを挿入し、Koch 三角内で房室結節のアブレーションを行った(図2)。



左脚ブロックモデルでは、右大腿動脈よりカテーテルを挿入し、大動脈弁直下の左室中隔の電位をマッピングし、脚電位が良好に記録される部位でアブレーションを行った(図3)。



カテーテル・アブレーションにより病態モデルを作成した1週間以降に、ブロックが回復していないことを確認した後、覚醒下に試作機を起動させて DDD ペースメーカー機能および両室ペースメーカー機能を評価した。

(倫理面への配慮)

動物実験は、国立循環器病センターの実験動物委員会の審査・承認を受け、「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)を遵守し、国立循環器病センター実験動物管理施設の指針に従って行った。

C. 研究結果

C-1. DDDペースメーカー機能の検証

図4上段に示すように、房室ブロックに対して適切にDDDペースメーカーが働くことが確認された。

C-2. 両室ペースメーカー機能の検証

図4下段に示すように、左脚ブロックに対して適切に両室ペーシングが行われ体表面心電図のQRS幅が短縮することが確認された。

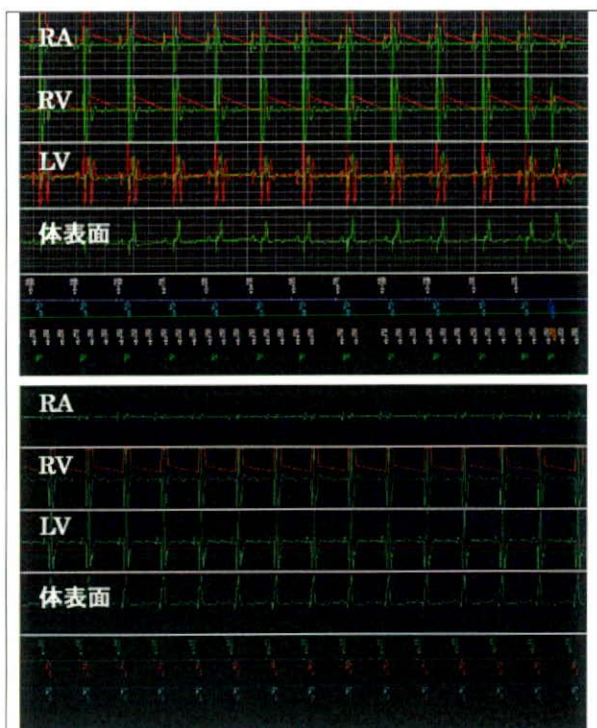


図4 房室ブロックに対するDDDペースメーカー治療（心房センス心室ペース）（上）、左脚ブロックに対する両室ペースメーカー治療（下）

D. 考察

本試験では、覚醒下病態モデルにおける徐脈性不整脈に対する治療機能の検証を行うとともに、機器の生体植え込み時の連続動作に関しても検証を行った。

D-1. 徐脈性不整脈に対する治療

覚醒下病態モデル動物を用いることで、実際に臨床現場で運用される設定で試作機の機能検証をおこなうことができた。現在、国内で販売されているCRT-Dに備わっているDDDペースメーカー機能および両室ペーシング機能と同等の機能が適切に動作することを確認できた。

D-2. 機器の生体植え込み時の連続動作

初期の植え込みでは、腹部へ植え込んだ本体に体液による浸水が見られたが、その後の対策で解決した。これは主に樹脂製容器を用いたことが原因であるが、今後、金属製容器に移行させる予定である。現行の試作機は省電力化されていないため、48時間の連続動作しかない。このため、今回は繰り返し充電を行って実験を行った。48時間の連続動作では問題はなく、繰り返しの充電によっても問題

は生じなかった。来年度は、省電力化された試作機を用いて3ヶ月の連続動作を検証する予定である。

E. 結論

房室ブロックおよび左脚ブロックの病態モデルで、試作機（CRT-D）のDDDペースメーカー機能および両室ペースメーカー機能が適切に動作することを確認した。

F. 研究発表

F-1. 論文

1. 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.

F-2. 学会発表

1. 李梅花、鄭燦、川田徹、稲垣正司、上村和紀、宍戸稔聡、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）

F-3. 新聞報道

なし

G. 知的所有権の取得状況

特許出願1件

厚生労働科学研究費補助金
(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
ICD を取りまく新しい診断法および治療法に関する調査研究 (分担課題名)

分担研究者 鎌倉史郎 (国立循環器病センター 心臓血管内科 部長)

研究要旨:

ICD および CRT が生命予後を改善することが明らかとなり、その植え込み件数は急激に増加している。しかしながら、ICD 植え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。

A. 研究目的

植込み型除細動器 (ICD) は 1970 年に Mirowski らによって考案され、1980 年に初めて臨床応用された。ICD は 1995 年以降に施行された種々の大規模臨床試験で他の治療法を凌ぐ生命予後延長作用が確認されている。その結果、欧米では突然死の 1 次予防、2 次予防のいずれにおいても、ICD 植込みは低心機能例のほとんどでクラス 2a 以上の適応となっている。また近年になって、心不全と突然死の両者を予防する目的で心室再同期治療 (両室ペースメーカ) 機能を有する除細動器 (CRT-D) が開発され、ICD と同等の頻度で植え込まれている。一方、ICD 植え込み後に不整脈に不整脈が頻発し (electrical storm) 頻回作動する症例をどのように治療するか、CRT に反応しない患者が存在するなど、未解決の問題もある。

本研究では、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た。また、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ため、講義形式の会議を定期的に行った。

B. 研究方法

ICD を取りまく不整脈学の進歩を次の 8 つ

のテーマに分けて調査した。

1. 不整脈の基礎研究
2. 不整脈の検査法、治療法
3. 徐脈性不整脈と上室性頻拍の診断、治療
4. 心室性頻拍と遺伝性不整脈疾患の診断と治療
5. 心室細動の診断と治療
6. 心不全を中心とした病態と不整脈の関係
7. ICD
8. CRT

OVID/MEDLINE を用いて、これらのテーマに関する最新の重要論文を抽出するとともに、日本循環病学会、日本不整脈学会、日本心電学会、アメリカ心臓学会学術集会の発表から、最新の情報を調査した。

本研究は主として文献および学会発表に基づく研究であるため、倫理面の問題はないと考えられる。

C. 研究結果

1. 不整脈の基礎研究

光学的活動電位マッピング法などの発達

により、心室細動の詳細なメカニズムが明らかとなってきた。

2. 不整脈の検査法、治療法

ハイリスク群の予測に TWA (T 波交代現象) が有効であるとの報告が多くされているが、その有用性は確立されていない。電気解剖学的マッピングにより、不整脈基質の詳細な同定が可能となり、カテーテル・アブレーションによる治療成績が向上している。

3. 徐脈性不整脈と上室性頻拍の診断、治療

ペースメーカーによるペーシングを極力少なくして自己脈を生かすアルゴリズムが開発され、その有用性が報告されている。

4. 心室性頻拍と遺伝性不整脈疾患の診断と治療

遺伝性不整脈の様々な原因遺伝子が明らかとなり、原因遺伝子に応じた薬物療法が可能となっている。

5. 心室細動の診断と治療

Electrical storm に対して、 β 遮断薬、アミオダロン以外に新しい抗不整脈薬であるニフェカントが用いられている。また、カテーテル・アブレーションが有効な症例もある。2 相性除細動波形以外にサイン波様の除細動波形の有用性が見直されている。

6. 心不全を中心とした病態と不整脈の関係

CRT が心不全患者の生命予後を改善することが明らかとなった。

7. ICD

上室性不整脈との鑑別のために様々なアルゴリズムが開発されているが、いまだに完全な鑑別はできない。MRI 撮影に対応した ICD が開発された。

8. CRT

CRT に対するレスポonderとノン・レスポonderの予測に心エコーは有効でないとの報告がでている。

D. 考察

ICD および CRT は生命予後におよぼすその有効性が確認され、広く臨床で使用されている。しかしながら、ICD や CRT による治療が

困難な症例も存在する。これらの症例に対して、薬物や他の非薬物療法の有効性が報告されているが、治療法は確立されていない。したがって、薬物や他の非薬物療法が併用されることがあることを念頭におきながら開発を行うとともに、直流通電による除細動や両室ペーシング以外の治療機能を搭載した機器の開発が望まれる。また、最近の機器においては心機能モニタリング機能の進歩が著しい、独自のモニタリング機能を搭載することが望まれる。

ICD および CRT の植え込み件数の急速な増加は、医療経済を圧迫する可能性がある。このため、ICD および CRT によって予後が改善される患者をより高精度に同定することが望まれる。非侵襲的検査法を中心として、ICD および CRT の適応患者を選別する方法が研究されているが、現在のところそのような方法は確立されていない。従って、今後も ICD および CRT の植え込み件数の増加は持続すると予測され、価格面での競争が可能な製品開発を行う必要があると考えられる。

E. 結論

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ことができた。

F. 研究発表

F-1. 論文

1. 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.
2. 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.

3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.

F-2. 学会発表

1. 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)

F-3. 新聞報道

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

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
シミュレーションによる電極の詳細設計 (分担課題名)

分担研究者 久田 俊明 (東京大学新領域創成科学研究科 教授)

研究要旨:

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。

A. 研究目的

植え込み型除細動装置開発において、計算機シミュレーションによって通電方法、電極配置の大枠を合理的に決定することが出来れば、動物実験のみによって開発を行う場合に比べ、時間とコストを大幅に削減する事が可能となる。また動物実験には、生体の不均一性、不規則性、個体差に伴う結果のばらつきを伴うため、様々な条件下での明確な検証・分析にも計算機シミュレーションが有用となる。

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た。ここには、効率的に細胞電気生理モデルを計算するための高速化並列計算手法や、bi-domainモデルから生じる大規模な連立一次方程式を高速で解くマルチグリッドソルバ、選択型時間積分などの諸手法が組み込まれている。

今年度は本シミュレータを用い、オリンパス (株) と共同で膨大な数に及ぶケーススタディを実行し、電極の形状・波形・タイミングに関する最適化を検討した。

B. 研究方法

B-1 有限要素法を用いた定式化の概要

植え込み型除細動シミュレータの開発においては心筋細胞の興奮、回復過程が記述されていけば十分であると考えられる事から、LR91モデル^[1]を採用した。一方、ICDに起因する高電位差が細胞膜に負荷された場合を考慮し、本研究では I_{ep} : Electroporation電流を表す項を付け加えた。また、LR91は、モルモットの心筋細胞のモデルであるため。モデルのパラメータを犬のAPDに合うよう調整した。

