

2009(2009B)

厚生労働省科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

平成 19 年度～21 年度 総合研究報告書

分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性
心不全患者の統合的デバイス治療の開発
(H19-ナノ-一般-009)

研究代表者 杉町 勝

平成 22 (2010) 年 3 月

厚生労働省科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

平成 19 年度～21 年度 総合研究報告書

分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性
心不全患者の統合的デバイス治療の開発
(H19-ナノ-一般-009)

研究代表者 杉町 勝

平成 22 (2010) 年 3 月

目 次

1. 総合分担研究報告書	
分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心不全患者の統合的デバイス治療の開発	
分散型ナノ植え込み機器の微小回路試作に関する研究	1
国立循環器病センター研究所 杉町 勝	
分散型ナノ植え込み機器による呼吸異常の解析	23
国立循環器病センター研究所 高木 洋	
分散型ナノ植え込み機器による血行動態の解析	37
国立循環器病センター研究所 宍戸 稔聡	
分散型ナノ植え込み機器による血行動態の解析	53
国立循環器病センター研究所 上村 和紀	
体内電波通信法の開発	63
横浜国立大学大学院 河野 隆二	
バイオマイクロ燃料電池の開発	81
東北大学大学院 西澤 松彦	
2. 刊行物一覧	91
3. 論文別刷り	100

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
総合分担研究報告書

分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心不全患者の統合的デバイス治療の開発
分散型ナノ植え込み機器の微小回路試作に関する研究

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：

心不全においては、種々の循環調節異常が病態の維持と進展に関与する。その是正は有効な上流治療に結びつく。これまでに確立された薬物療法はこれに合致するものである。しかし迷走神経系の異常(消退)を是正することは行われていなかった。私たちは迷走神経活動を電気刺激することによって重症心不全の進行を抑制し、予後を改善することを示した。ICD や CRT 療法による臨床効果が広く認められるところになっている。これら多種多様な治療法は併用すれば効果を増強させることができると考えられるが、実際にこれらを併用するためには、植え込み機器を分散して微小化してユニット化し、無線化により協調動作させる必要があると考えられる。分散型微小植え込み機器の実現には、電源の微小化および生体内通信の基盤技術が必要であるが、本研究では、生体の電気刺激、信号取得を行う微小機器（デマンドペースメーカ）を試作した。本研究では、PIC マイコンによって種々の条件のペーシングとデマンドペースメーカ機能を実現できることを示した。また PIC に不足している高同相信号除去比（CMRR）の差動アンプ機能を計装アンプとして外付けする設計を行った。ボタン電池により7日間連続動作させることが可能であることを確認し、設計に基づき試作を行った。試作の体外での評価では、単相性刺激では生食中の連続刺激により電極が腐食した。電荷をバランスした二相性刺激により腐食を抑制できた。生食中での耐水性、7日間連続動作を確認した。今後、PIC と計装アンプをハイブリッド化し、微小ペースメーカを実現する検討を行う。

A. 研究目的

慢性心不全は、種々の原因による心疾患の進行した状態であり、進行とともに予後不良となることが知られている。近年、高齢化により心不全患者は増加し、また心疾患治療の開発により重症化した患者が増加している。

心不全に対しては、多くの治療法が開発され併用されている。現在の主流は薬物治療であるが、その治療戦略は心機能の直接是正による症状の短期的な改善から、心不全の病態

である悪循環状態に深く関与している神経体液性因子の是正による長期予後の改善に変化してきた。心不全においては、種々の循環調節異常が病態の維持と進展に関与し（悪循環状態）、重症になればなるほどその関与は増大するからである。その結果としてアンギオテンシン変換酵素阻害薬、 β 遮断薬、アルドステロン拮抗薬、アンギオテンシン受容器遮断薬などの薬剤が開発され、多くの大規模臨床試験によって予後改善効果が認められている。

しかしながら薬剤治療による心不全の予後改善効果には、現時点で限界があり、近年、植え込みデバイスによる治療法に注目が集まっている。すでに ICD (植え込み型除細動器) は、致死的不整脈の徴候の有無にかかわらず心不全患者で用いることにより生命予後が改善することが示されている。また CRT (心臓再同期) 機能をもつペースメーカを使用することにより左心室の同期性を改善させ、心不全患者の運動能力の向上や再入院の抑制などの効果が認められている。

ただし、ICD や CRT は薬物治療の現在の戦略である「悪循環状態に関与する神経体液性因子の是正による長期予後の改善」(上流治療) を実現するデバイス治療ではない。ICD は致死的不整脈が発生してからそれを停止する最下流の治療であり、また CRT も「心機能是正による症状改善」に近い。

そこで私たちは、上流治療を実現するデバイス治療を開発した。神経体液性因子の異常には、その基礎に循環調節機構の異常が関係している。循環調節機構の異常は、交感神経系の過活動と迷走神経系の消退によって特徴づけられる。そこで薬物治療のターゲットがすべて交感神経系の過活動と関連 (カテコールアミンや RAAS 系のアンジオテンシン II、アルドステロンは交感神経系と関係) したものであったことを考慮し、新しいデバイス治療として、迷走神経系の消退を是正するものを候補とした。

実際、心臓を支配する迷走神経の電気刺激は、これまでは専ら急性虚血中に行われてその効果を証明されていた。しかし慢性心不全の継続的な治療に試みてその有効性を証明したことはなかった。

私たちは、消退している迷走神経系の活動を賦活する長期の迷走神経の電気刺激が不全進行の予防および予後改善に有効ではないかと考えて検討を行った。その結果、ラット心

筋梗塞後の慢性重症心不全に対し迷走神経の長期電気刺激を行うことによって、重症心不全の進行を抑制し、また予後を改善することを示した (図 1)。現在、同様の効果を薬理的に再現する (アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、ドネペジル) 検討も行っているが、電気刺激に比し効果は少ない。

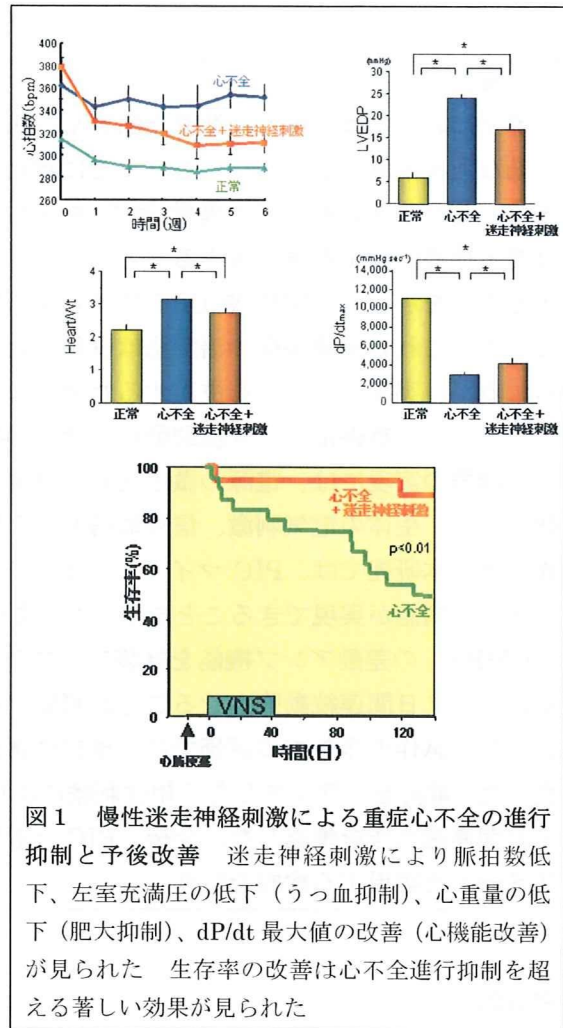


図 1 慢性迷走神経刺激による重症心不全の進行抑制と予後改善 迷走神経刺激により脈拍数低下、左室充満圧の低下 (うっ血抑制)、心重量の低下 (肥大抑制)、dP/dt 最大値の改善 (心機能改善) が見られた 生存率の改善は心不全進行抑制を超える著しい効果が見られた

前述のように ICD 機能、CRT 治療と迷走神経電気刺激は治療原理が異なることから併用することが可能であり、併用によって最も治療効果があげられるものと期待される。

これらの治療法を併用する場合に、単一装置による治療では植え込み装置も大きくなり、多数のリードが必要 (体内でのスパゲッティ状態) になる (図 2)。

B-3. 微小ペースメーカーの機能確認

詳細設計にとりかかる前に、機能確認を、心電図シミュレータからの出力を外部の差動アンプを用い 1000 倍に増幅したものをを用いて行った。

B-4. 心電図の増幅に関する検討

PIC 内蔵のアンプで心電図シミュレータの出力信号を増幅することを試みたが、PIC 内蔵のアンプの同相信号除去比 (CMRR) は十分ではなかったため、同相信号除去比の高い計装アンプを選定して、外部接続して増幅を行った。

B-5. PIC および計装アンプによるデマンドペースメーカーのハードウェアの詳細設計および試作

PIC と計装アンプの組み合わせだけによって、どの程度までの小型化、省電力化が可能かを検討した。図 8 はそのために行った試作の仕様を示す。PIC、計装アンプともに SSOP 型のものを用いた。図 9 はデマンドペースメーカーの詳細設計を示したものである。電源としてはボタン電池を用いた、PIC および計装アンプの消費電力、1 週間の連続動作から必要な容量のボタン電池を選択した。

動物実験用ペースメーカー (消費電流量 0.98mAh以下)		
電源電圧	目標寿命	7日(168時間以上)
	終止電圧	2.2V以上
ペースメーカー方式	VV1ペースメーカー	
刺激パルス	パルス波形	矩形波
	パルス振幅	MAX 3.0V
	パルス幅	10msec
	パルス周期	0.33sec (3Hz)
心電図の増幅率	500~600倍	
不応期	閾値以上の電圧を検知してから 0.1sec	
プログラム書込み	刺激条件・閾値設定等の変更が可能	
検知閾値	基準電位の±50%内で心電図波形を検知 (基準電位は電源電圧の1.2V、電池電圧降下にもない基準電位も閾値も低下する。)	

図 8 デマンドペースメーカーの仕様

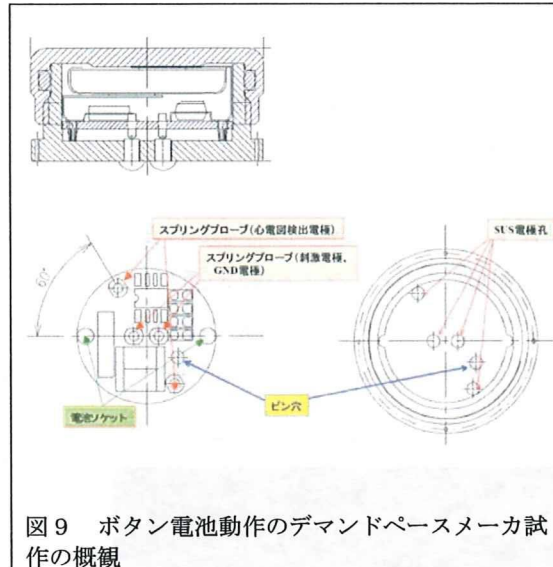


図 9 ボタン電池動作のデマンドペースメーカー試作の概観

C. 研究結果

C-1. ペーシング機能 (刺激電圧設定) 確認

図 10 は標準条件 (5V、1 Hz=60bpm、1 msec) でプログラムを動作させた例である。

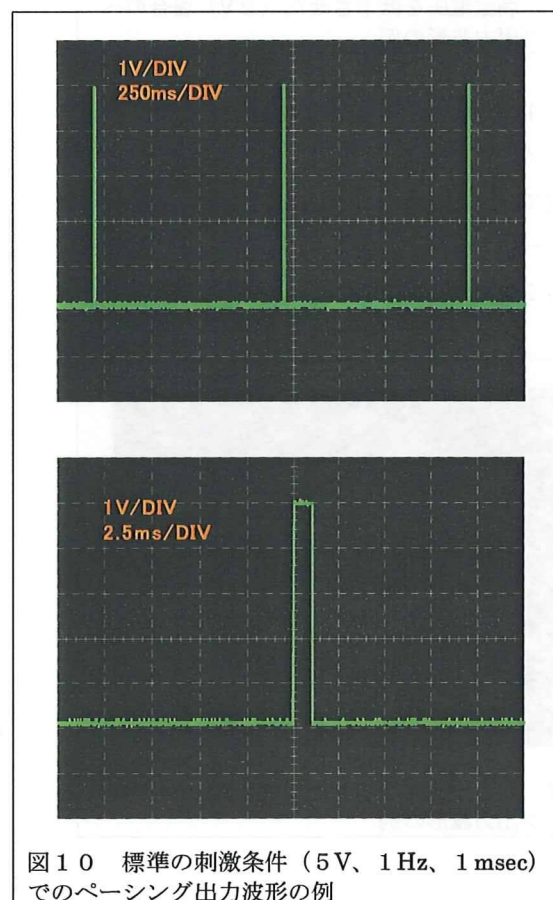


図 10 標準の刺激条件 (5V、1 Hz、1 msec) でのペースメーカー出力波形の例

図10の上下は同じ刺激条件での記録を、オシロスコブの掃引速度を変えて（上：250msec/DIV、下：2.5ms/DIV）記録したものである。

図10上のおシロスコブ記録から刺激電圧と刺激頻度がプログラムの設定通りになり、図10下のおシロスコブ記録から刺激パルス幅が設定通りになっていることがわかる。

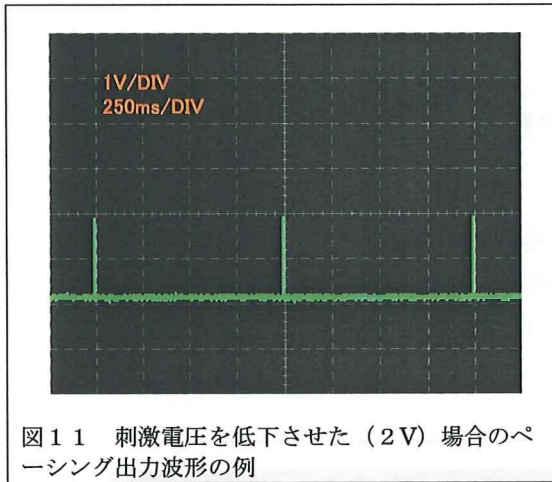


図11 刺激電圧を低下させた（2V）場合のペーシング出力波形の例

図11は標準条件（5V、1Hz=60bpm、1msec）から刺激電圧だけを低下させた（2V）動作例である。図10上に比し図11のおシロスコブ記録では刺激電圧が2Vに減少していることが示されている。

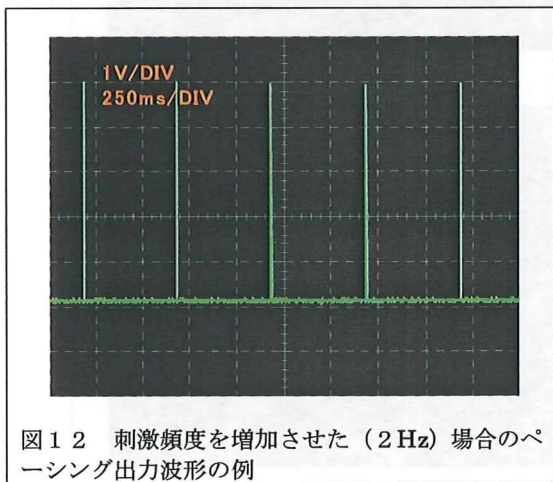


図12 刺激頻度を増加させた（2Hz）場合のペーシング出力波形の例

C-2. ペーシング機能（刺激頻度設定）確認

図12は標準条件（5V、1Hz=60bpm、1msec）から刺激頻度だけを増加させた（2Hz=120bpm）動作例である。図10上に比して、図12のおシロスコブ記録では刺激頻度が2Hzに増加していることが示されている。

C-3. ペーシング機能（刺激パルス幅設定）確認

図13は標準条件（5V、1Hz=60bpm、1msec）から刺激パルス幅だけを増加させた（10msec）動作例である。図13上の記録ではパルス幅の変化ははっきりしない。しかし図10下に比して、図13下のおシロスコブ記録では刺激パルス幅が10msecに増加していることが示されている。

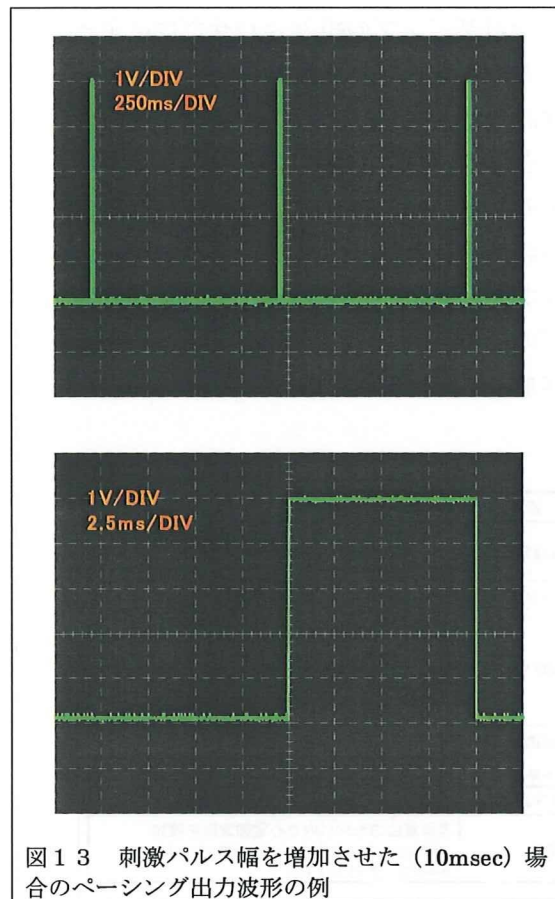


図13 刺激パルス幅を増加させた（10msec）場合のペーシング出力波形の例

C-4. ペーシング機能・センシング機能（デマンドペーシング）確認

心電計のチェックに使われる電池動作式の心電図シミュレータ（日本光電製）からの出力を、外部作動アンプを用い 1000 倍に増幅してこの機能の試験をおこなった。図 1 4 の記録の上段は増幅後の疑似心電図をオシロスコープにて記録したものである。記録のほぼ中央において心電図シミュレータのスイッチをオフして生体での脈拍の欠損を模擬した。

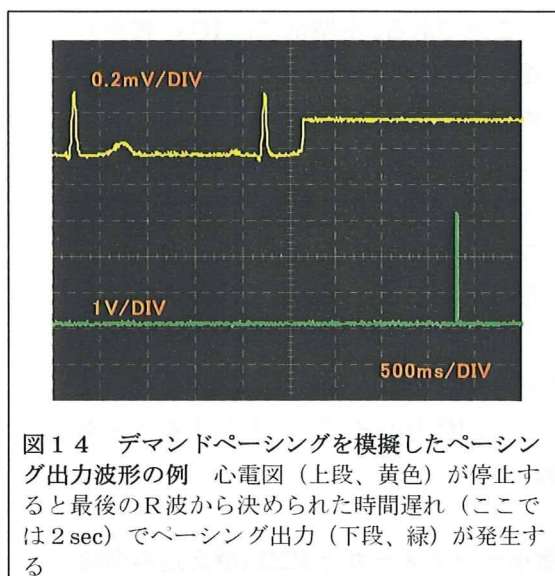


図 1 4 デマンドペーシングを模擬したペーシング出力波形の例 心電図（上段、黄色）が停止すると最後のR波から決められた時間遅れ（ここでは 2 sec）でペーシング出力（下段、緑）が発生する

その結果、心電図が停止すると最後の R 波から決められた時間遅れ（ここでは 2 sec = 30bpm に設定）でペーシング出力が発生した。

C-5. 心電図の増幅に関する検討

当初の計画（図 4、図 5）では、PIC に内蔵のアンプを心電図増幅に用いる予定であったため、PIC 内蔵のアンプで心電図シミュレータの出力信号を増幅することを試みた。

計測の結果、心電図シミュレータからの出力の有無にかかわらず、心電図に大きなノイズが重畳していた。ノイズも含めて心電図と誤認するために、心電図シミュレータのスイッチをオフにしても終始ペーシング出力が発生することはなかった。PIC 内蔵のアンプは

十分な増幅率を有するものの、同相信号除去比（CMRR）は十分ではないことが明らかになった。

そこで新たに PIC の外付けとして、同相信号除去比の高い計装アンプを選定して、2 つの IC を用いてデマンドペーシング機能を実現させることを計画した。図 1 5 および図 1 6 はそれぞれ、用いた計装アンプによる心電図シミュレータ波形の増幅例、対表面心電図の増幅例であり、十分な信号雑音比があり、心電図波形の認識が可能であることが確認された。

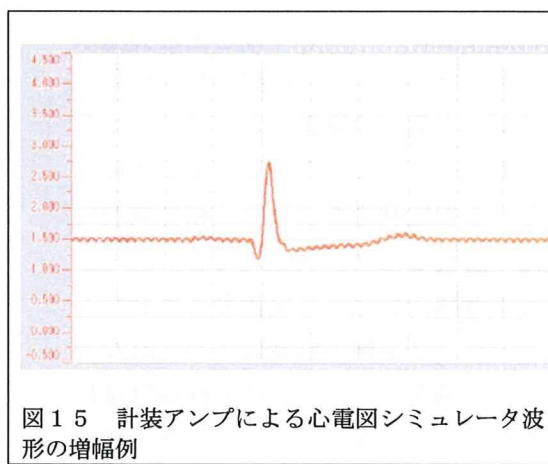


図 1 5 計装アンプによる心電図シミュレータ波形の増幅例

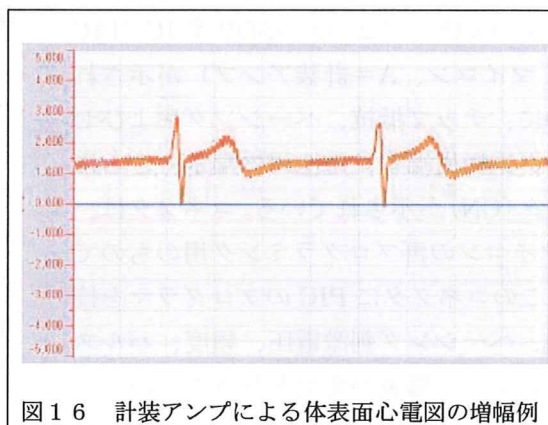


図 1 6 計装アンプによる体表面心電図の増幅例

C-6. デマンドペースメーカーの試作結果

図 1 7 は試作したデマンドペースメーカーの写真である。写真には示されていないが、ほぼ同じ大きさのボタン電池を基板に重ね合わせ、防水のためのパッキングを施した容器のふたをして動作させる（図 9）。

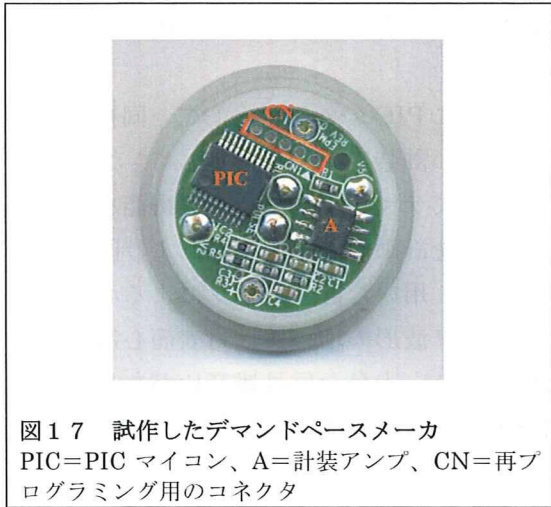


図17 試作したデマンドペースメーカー
PIC=PIC マイコン、A=計装アンプ、CN=再プログラミング用のコネクタ

この状態でこのペースメーカーを生理食塩水中で動作させたところ、1週間の動作時間の間にペースング電極が腐食した。そこで、ペースングのソフトウェアを変更（変更内容示さず）し、単相性刺激を正負の二相性刺激に変更した。変更したプログラムでこのペースメーカーを1週間にわたって連続動作させたところ、ペースング電極の腐食は認められなかった。また1週間にわたって防水性能は維持され、浸水することなくペースングを継続することができた。

図17の基板には2つのSSOP型IC（PIC=PIC マイコン、A=計装アンプ）が示されるほかに、チップ抵抗、ペースングおよびセンシング電極用端子、電池用の端子、さらにコネクタ（CN）が示されている。コネクタは、PIC マイコンの再プログラミング用のものであり、このコネクタにPICのプログラマを接続して、ペースング刺激電圧、頻度、パルス幅、センシング閾値の変更を行うことができた。

D. 考察

D-1. PIC と計装アンプによるデマンドペースメーカーの試作

本研究では、すでに一昨年度からはじめた

ハードウェアの概略設計やソフトウェアの設計に基づいて、また昨年度からはじめたハードウェアの詳細設計に基づいて、デマンドペースメーカーの詳細設計を行った。PIC マイコンによってデマンドペースメーカーの主たる機能を実現できたものの、センシング機能を実現するための心電図アンプはPIC内蔵アンプではなく、同相信号除去比（CMRR）の高い計装アンプを外付けする必要がある。

今回の試作は、十分な小型化に至らなかった。ひとつの要因は容量の大きな電池が必要であったことである。小型化にはICの省電力化が必要である。汎用のICでは大幅な省電力化を進めるのは難しいことから、今後、後述のようにASICの利用を検討する必要がある。にが、一方で、IC自体を小型化するためにはICチップの小型化とともにパッケージングを工夫することによって小型化を検討する必要がある。実際に、今回はPIC マイコンICと計装アンプICを組み合わせて試作を行ったが、これらのICをハイブリッド化することを今後検討する。

D-2. 微小ペースメーカーとICD（植え込み型除細動器）との連携

ICDは重症心不全患者への予防的植え込みによってその予後を改善することが証明されている。ICDも小型化が進んでいるが、一方で高機能化が求められている。例えば、左右心室間の収縮の時間遅れをなくし、心室の同期性を改善させる（CRT機能）ことにより、重症心不全患者のQOLを改善し、予後の改善も見られている。

また私たちの基礎的な研究では迷走神経の慢性刺激はラット重症心不全の進行を抑制し、予後を劇的に改善させた。迷走神経刺激装置の応用は世界各地でヒトに対する応用が進められている。

私たちは、別に国内初のICD開発プロジェクトを進行させている（図18）が、その試

作器には CRT 機能、迷走神経刺激機能を付加させている。その結果 ICD 本体から 4 本のリードが必要となった。現時点でリードの長期信頼性は ICD 本体に比して低く、静脈閉塞などの副作用を起こして現実ではない。すでにこの点が問題点として顕在化しており、近い将来には抜本的な解決法が必要となってくる。

高機能 ICD では微小ペースメーカーに CRT 機能、迷走神経刺激機能、不整脈監視機能、病態モニタなどを分担させることができ、これらが実現すれば多数リードの信頼性の問題は解決することができる。

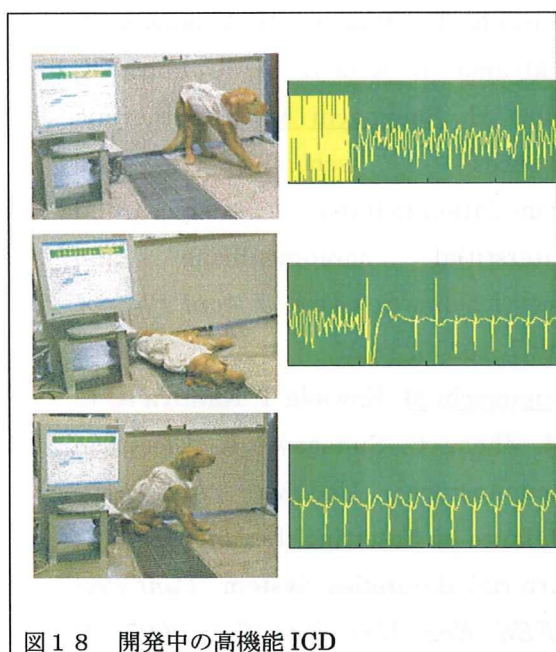


図 18 開発中の高機能 ICD

前述のようにデマンドペースメーカーの小型化には ASIC の開発と利用が必要であるが、別途開発している ICD と連携させるためにも、ICD のために開発する ASIC を利用することが現実的と考えられる。本研究で開発中の分散型微小植え込み機器は、現時点ではまだ実現は確立されていないものの、将来的には必ず必要となる技術であることは明らかである。

E. 結論

心不全においては、種々の循環調節異常が

病態の維持と進展に關与する。その是正は有効な上流治療に結びつく。これまでに確立された薬物療法はこれに合致するものである。しかし迷走神経系の異常(消退)を是正することは行われていなかった。私たちは迷走神経活動を電気刺激することによって重症心不全の進行を抑制し、予後を改善することを示した。

ICD や CRT 療法による臨床効果が広く認められるところになっている。これら多種多様の治療法は併用すれば効果を増強させることができると考えられるが、実際にこれらを併用するためには、植え込み機器を分散して微小化してユニット化し、無線化により協調動作させる必要があると考えられる。

分散型微小植え込み機器の実現には、電源の微小化および生体内通信の基盤技術が必要であるが、本研究では、生体の電気刺激、信号取得を行う微小機器(デマンドペースメーカー)を試作した。

本研究では、PIC マイコンによって種々の条件のペーシングとデマンドペースメーカー機能を実現できることを示した。また PIC に不足している高同相信号除去比(CMRR)の差動アンプ機能を計装アンプとして外付けする設計を行った。ボタン電池により 7 日間連続動作させることが可能であることを確認し、設計に基づき試作を行った。

試作の体外での評価では、単相性刺激では生食中の連続刺激により電極が腐食した。電荷をバランスした二相性刺激により腐食を抑制できた。生食中での耐水性、7 日間連続動作を確認した。今後、PIC と計装アンプをハイブリッド化し、微小ペースメーカーを実現する検討を行う。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Shishido T, Shimizu S, Mizuno M, Mori H, Sugimachi M. Regional difference in ischaemia-induced myocardial interstitial noradrenaline and acetylcholine releases. *Auton Neurosci*. 2007; **137**: 44-50.
2. Yamazaki T, Akiyama T, Kitagawa H, Komaki F, Mori H, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M. Characterization of ouabain-induced noradrenaline and acetylcholine release from in situ cardiac autonomic nerve endings. *Acta Physiol (Oxf)*. 2007; **191**: 275-284.
3. Uemura K, Li M, Tsutsumi T, Yamazaki T, Kawada T, Kamiya A, Inagaki M, Sunagawa K, Sugimachi M. Efferent vagal nerve stimulation induces tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; **293**: H2254-H2261.
4. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Zheng C, Shishido T, Mori H, Sugimachi M. Angiotensin II attenuates myocardial interstitial acetylcholine release in response to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; **293**: H2516-H2522.
5. Mizuno M, Kamiya A, Kawada T, Miyamoto T, Shimizu S, Sugimachi M. Muscarinic potassium channels augment dynamic and static heart rate responses to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; **293**: H1564-H1570.
6. Maruo T, Nakatani S, Jin Y, Uemura K, Sugimachi M, Ueda-Ishibashi H, Kitakaze M, Ohe T, Sunagawa K, Miyatake K. Evaluation of transmural distribution of viable muscle by myocardial strain profile and dobutamine stress echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; **292**: H921-H927.
7. Kawada T, Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Kamiya A, Uemura K, Mori H, Sugimachi M. Hypothermia reduces ischemia- and stimulation-induced myocardial interstitial norepinephrine and acetylcholine releases. *J Appl Physiol*. 2007; **102**: 622-627.
8. Sugimachi M, Kawada T, Kamiya A, Li M, Zheng C, Sunagawa K. Electrical Acupuncture Modifies Autonomic Balance by Resetting the Neural Arc of Arterial Baroreflex System. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2007; **1**: 5334-5337.
9. 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).
10. Takahama H, Minamino T, Asanuma H, Fujita M, Asai T, Wakeno M, Sasaki H, Kikuchi H, Hashimoto K, Oku N, Asakura M, Kim J, Takashima S,

- Komamura K, Sugimachi M, Mochizuki N, Kitakaze M. Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats. *J Am Coll Cardiol*. 2009; **53**: 709-717.
11. Uemura K, Sunagawa K, Sugimachi M. Computationally managed bradycardia improved cardiac energetics while restoring normal hemodynamics in heart failure. *Ann Biomed Eng*. 2009; **37**: 82-93.
 12. Kashihara K, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Wavelet-based system identification of short-term dynamic characteristics of arterial baroreflex. *Ann Biomed Eng*. 2009; **37**: 112-128.
 13. Yamamoto H, Kawada T, Kamiya A, Kita T, Sugimachi M. Electroacupuncture changes the relationship between cardiac and renal sympathetic nerve activities in anesthetized cats. *Auton Neurosci*. 2008; **144**: 43-49.
 14. Mizuno M, Kamiya A, Kawada T, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Sugimachi M. Accentuated antagonism in vagal heart rate control mediated through muscarinic potassium channels. *J Physiol Sci*. 2008; **58**: 381-388.
 15. 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*. 2008; **295**: H1855-H1866.
 16. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Kitagawa H, Shimizu S, Mizuno M, Li M, Sugimachi M. Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial myoglobin release. *Life Sci*. 2008; **83**: 490-495.
 17. 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*. 2008; **295**: H1081-H1089.
 18. Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Mizuno M, Shimizu S, Sugimachi M. Upright tilt resets dynamic transfer function of baroreflex neural arc to minimize the pressure disturbance in total baroreflex control. *J Physiol Sci*. 2008; **58**: 189-198.
 19. Sugimachi M, Kawada T, Yamamoto H, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K. Modification of autonomic balance by electrical acupuncture does not affect baroreflex dynamic characteristics. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2008; **2008**: 1981-1084.
 20. Akiyama T, Yamazaki T, Kawada T, Shimizu S, Sugimachi M, Shirai M. Role of Ca(2+)-activated K(+) channels in catecholamine release from in vivo rat adrenal medulla. *Neurochem Int*. 2009; (in press).
 21. Kamiya A, Kawada T, Shimizu S, Iwase S, Sugimachi M, Mano T. Slow

- head-up tilt causes lower activation of muscle sympathetic nerve activity: loading speed dependence of orthostatic sympathetic activation in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; **297**: H53-58.
22. 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; **296**: H1666-1674.
 23. 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*. 2009; **73**: 851-859.
 24. Kawada T, Kamiya A, Li M, Shimizu S, Uemura K, Yamamoto H, Sugimachi M. High levels of circulating angiotensin II shift the open-loop baroreflex control of splanchnic sympathetic nerve activity, heart rate and arterial pressure in anesthetized rats. *J Physiol Sci*. 2009; **59**: 447-455.
 25. Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Li M, Shirai M, Sugimachi M. Detection of endogenous acetylcholine release during brief ischemia in the rabbit ventricle: a possible trigger for ischemic preconditioning. *Life Sci*. 2009; **85**: 597-601.
 26. Okazaki Y, Zheng C, Li M, Sugimachi M. Effect of the cholinesterase inhibitor donepezil on cardiac remodeling and autonomic balance in rats with heart failure. *J Physiol Sci*. 2010; **60**: 67-74.
 27. Sasaki H, Asanuma H, Fujita M, Takahama H, Wakeno M, Ito S, Ogai A, Asakura M, Kim J, Minamino T, Takashima S, Sanada S, Sugimachi M, Komamura K, Mochizuki N, Kitakaze M. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase. *Circulation*. 2009; **119**: 2568-2577.
 28. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Shishido T, Yamazaki T, Kamiya A, Mizuno M, Sano S, Sugimachi M. In vivo direct monitoring of vagal acetylcholine release to the sinoatrial node. *Auton Neurosci*. 2009; **148**: 44-49.
 29. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Shishido T, Mizuno M, Kamiya A, Yamazaki T, Sano S, Sugimachi M. In vivo direct monitoring of interstitial norepinephrine levels at the sinoatrial node. *Auton Neurosci*. 2010; **152**: 115-118.
 30. Sugai TK, Yoshizawa M, Abe M, Shimizu K, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K. Preliminary study on the detection of cardiac arrhythmias based on multiple simultaneous electrograms. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009; **1**: 2498-2501.
 31. Sugimachi M, Kawada T. Coronary artery volume noninvasively measured with multislice computed tomography. Definition, accuracy and implication.

- Circ J.* 2009; 73: 1395-1396.
32. Sugimachi M, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. Feedback control of multiple hemodynamic variables with multiple cardiovascular drugs. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009; 1: 2030-2032.
 33. Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. Macroscopic two-pump two-vasculature cardiovascular model to support treatment of acute heart failure. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009; 1: 2365-2368.
 34. Shimizu S, Shishido T, Une D, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. Right ventricular stiffness constant as a predictor of postoperative hemodynamics in patients with hypoplastic right ventricle: a theoretical analysis. *J Physiol Sci.* 2010; (in press).
 35. Seo K, Inagaki M, Nishimura S, Hidaka I, Sugimachi M, Hisada T, Sugiura S. Structural heterogeneity in the ventricular wall plays a significant role in the initiation of stretch-induced arrhythmias in perfused rabbit right ventricular tissues and whole heart preparations. *Circ Res.* 2010; 106: 176-184.
 36. Sugimachi M, Sunagawa K. Bionic cardiology: exploration into a wealth of controllable body parts in the cardiovascular system. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2009; 2: 172-186.
1. 川田 徹、山崎 登自、秋山 剛、宍戸 稔聡、神谷 厚範、水野 正樹、杉町 勝 アンジオテンシンIIは迷走神経刺激時の心筋間質におけるアセチルコリン放出を抑制する 第84回日本生理学会大会
 2. 水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝 K_{ACh} チャンネルは迷走神経性心拍反応を高速化し倍化する 第84回日本生理学会大会
 3. 神谷 厚範、上村 和紀、水野 正樹、清水 秀二、杉町 勝 閉胸下臨床医学現場で非代償性重症心不全の血行動態を管理する、新しい自動薬物治療装置 第84回日本生理学会大会
 4. 川田 徹、上村 和紀、宍戸 稔聡、杉町 勝 小動物における Bluetooth 圧容積 テレメトリの試作 第46回日本生体工学会大会
 5. 水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝 ムスカリン性 K⁺チャンネルは迷走神経刺激に対する心拍応答を高速化し倍化する 第46回日本生体工学会大会
 6. 清水 秀二、宍戸 稔聡、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝 Norwood 手術のシャント術式が心臓エナジェティクスに与える影響 第46回日本生体工学会大会
 7. 宮本 忠吉、稲垣 正司、高木 洋、川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、杉町 勝 ヒト呼吸化学調節系の動特性の定量評価 第46回日本生体工学会大会
 8. 上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝、砂川 賢二 血行動態自動制御システムによる心臓酸素効率最適化 第46回日本生体工学会大会
 9. 杉町 勝、李 梅花、鄭 燦、神谷 厚範、川田 徹 電気鍼による動脈圧反射系の修飾とその循環器疾患治療への応用

G-2. 学会発表

- 第46回日本生体工学会大会
10. 上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝、砂川 賢二 包括的循環平衡モデルの開発とその有用性 第28回日本循環制御医学会総会
 11. 杉町 勝、上村 和紀、神谷 厚範、清水 秀二、宍戸 稔聡、砂川 賢二 包括循環平衡モデルに基づくバイオニック循環管理 第28回日本循環制御医学会総会
 12. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、宍戸 稔聡、佐藤 隆幸、杉町 勝 アセチルコリンエステラーゼ阻害薬ドネペジルは心筋梗塞後ラットの心臓リモデリングと心機能低下を防止する 第28回日本循環制御医学会総会
 13. Can Zheng, Meihua Li, Toru Kawada, Masaru Sugimachi Orthostatic stress increases thirst in congestive heart failure rats *Experimental Biology 2007*
 14. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido, Takayuki Sato, Masaru Sugimachi Restoration of vagal tone by donepezil markedly improves long-term survival in rats with incurably severe heart failure *Experimental Biology 2007*
 15. Toru Kawada, Tadayoshi Miyamoto, Meihua Li, Atsunori Kamiya, Masaru Sugimachi Dynamic characteristics of sympathetic nerve activity response to Electroacupuncture at Zusanli in anesthetized cat *Experimental Biology 2007*
 16. Tadayoshi Miyamoto, Toru Kawada, Masaru Sugimachi Strenuous regular exercise training almost abolishes the exercise-induced shift of central ventilation controller, thus attenuating exercise hyperpnea *Experimental Biology 2007*
 17. Tadayoshi Miyamoto, Toru Kawada, Masaru Sugimachi Quantitative analysis of respiratory chemoreflex system in rats with chronic heart failure - analytical approach to underlying mechanism of ventilatory abnormality *Experimental Biology 2007*
 18. Masaru Sugimachi, Toru Kawada, Atsunori Kamiya, Meihua Li, Can Zheng, Kenji Sunagawa Electrical acupuncture modifies autonomic balance by resetting the neural arc of arterial baroreflex system *The Institute of Electrical and Electronics Engineers - Engineering in Medicine and Biology Society 2007*
 19. 杉町 勝 Cardiac contractility is only one of various determinants of hemodynamics 第11回日本心不全学会 学術集会
 20. Shuji Shimizu, Toshiaki Shishido, Kazunori Uemura, Atsunori Kamiya, Toru Kawada, Syunji Sano, Masaru Sugimachi Right ventricle-pulmonary artery shunt for Norwood procedure is beneficial in reducing pressure-volume area and myocardial oxygen consumption compared to Blalock-Taussig shunt: an in-silico analysis *European Society of Cardiology 2007*
 21. Meihua Li, Masashi Inagaki, Can Zheng, Toru Kawada, Kazunori

- Uemura, Noritoshi Nagaya, Masaru Sugimachi Chronic vagal stimulation enhances survival of transplanted mesenchymal stem cells and its therapeutic potency in a rat model of myocardial infarction *American Heart Association 2007*
22. Yoshihiko Kakinuma, Rajesh G Katare, Mikihiro Arikawa, T Handa, Fumiyasu Yamasaki, Meihua Li, Can Zheng, Masaru Sugimachi, Takayuki Sato Donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor against Alzheimer's dementia, promotes angiogenesis in an ischemic limb model of nicotinic $\alpha 7$ KO Mice *American Heart Association 2007*
23. Kazuo Komamura, Yoshiaki Adachi, Jun Kawai, Masakazu Miyamoto, Gen Uehara, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi Drug-induced QT prolongation in guinea pig is automatically analyzed by magnetocardiography system with superconducting quantum interference device: comparison with ECG *Institute on Comparative Political and Economic Systems 2007*
24. Kazuo Komamura, Yoshiaki Adachi, Jun Kawai, Masakazu Miyamoto, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Gen Uehara Drug-induced QT prolongation in guinea pig is automatically analyzed by micro-magnetocardiography system with superconducting quantum interference device: comparison with ECG *Asia-Pacific Conference on Communications 2007*
25. Kazuo Komamura, Yoshiaki Adachi, Jun Kawai, Masakazu Miyamoto, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Gen Uehara High Throughput screening of drug-induced QT prolongation in small animals by micro-magnetocardiography system with superconducting quantum interference device: comparison with electrocardiography *American College of Cardiology 2008*
26. 水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、宍戸 稔聡、杉町 勝 ムスカリン性 K⁺チャネルは交感神経緊張の有無に関わらず迷走神経刺激に対する動的及び静的心拍応答に貢献している 第 85 回日本生理学会総会
27. 川田 徹、水野 正樹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 血圧フィードバックによる電気鍼を用いた交感神経抑制システムの開発 第 85 回日本生理学会総会
28. 神谷 厚範、川田 徹、水野 正樹、杉町 勝 血圧を制御する閉ループ電気鍼の開発へ向けたシステム解析 第 85 回日本生理学会総会
29. Kazunori Uemura, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi Novel technique to monitor cardiac output by measuring left pulmonary impedance, potentially applicable to patients with a cardiac resynchronization/defibrillation device *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
30. Meihua Li, Masashi Inagaki, Can Zheng, Toru Kawada, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Takayuki

- Sato, Masaru Sugimachi Both acute and chronic-phase vagal stimulation markedly suppressed arrhythmic death and prevented remodeling in rats after large myocardial infarction *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
31. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido, Takayuki Sato, Masaru Sugimachi Addition of acetylcholinesterase inhibitor, donepezil improves neurohumoral states further than losartan alone in rats with extensive myocardial infarction *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
32. Masashi Inagaki, Meihua Li, Can Zheng, Kazunori Uemura, Toru Kawada, Takayuki Sato, Noritoshi Nagaya, Masaru Sugimachi Chronic vagal stimulation enhances survival of transplanted mesenchymal stem cells (MSCs) and its therapeutic potency after myocardial infarction in rats *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
33. Dai Une, Shuji Shimizu, Toshiaki Shishido, Hidenori Yoshitaka, Masaru Sugimachi, Masahiko Kuinose Variable flow of successful LITA graft for proximal LAD lesion can be almost exclusively explained by double product *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
34. Motoaki Ibuki, Hiroshi Takaki, Shougo Ooishi, Riyoun Namikawa, Takuya Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi Slower periodic VO₂ oscillations during exercise indicate worse clinical status of patients with heart failure *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
35. Motoaki Ibuki, Hiroshi Takaki, Shougo Ooishi, Riyoun Namikawa, Takuya Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi Exercise may exert as a trigger to magnify the preexisting oscillation at rest *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
36. Ryo Namikawa, Hiroshi Takaki, Motoaki Ibuki, Shougo Ooishi, Takuya Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi Incidence and clinical characteristics of exercise VO₂ oscillations: a single-center experience from 4792 consecutive exercise tests *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
37. Ryo Namikawa, Hiroshi Takaki, Motoaki Ibuki, Shougo Ooishi, Takuya Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi Exercise ventilatory oscillations disappear during intense exercise, which is temporally coincident with the disappearance of lag-time between V_E and ET_{CO₂} *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*

38. Shogo Oishi, Hiroshi Takaki, Motoaki Ibuki, Riyou Namikawa, Takuya Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi Is the extent of exercise VO₂ oscillations related to the severity of heart failure? *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
39. Kazuo Komamura, Yoshiaki Adachi, Jun Kawai, Masaru Miyamoto, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Gen Uehara High throughput screening of quinidine-induced QT prolongation in quinea pig by automatic magnetocardiography analyzing system: comparison with ECG *The 81st Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society*
40. 川田 徹、杉町 勝 血圧フィードバックを用いた電気鍼システムの開発 第18回日本病態生理学会大会
41. Masaki Mizuno, Atsunori Kamiya, Toru Kawada, Masaru Sugimachi. Muscarinic potassium channels play a significant role in the negative chronotropic response with or without background sympathetic tone. *Experimental biology 2008*
42. 川田 徹、李 梅花、杉町 勝 電気鍼を利用した血圧制御システムの開発 第29回日本循環制御医学会総会
43. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、佐藤 隆幸、杉町 勝 アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ロサルタン）とアセチルコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル）の併用投与による心筋梗塞後重症心不全ラットの心機能、心臓リモデリングの改善作用 第29回日本循環制御医学会総会
44. 杉町 勝 複雑ネットワーク理論は複雑な生物系の解明に必須である 第47回日本生体医工学会大会
45. 神谷 厚範、杉町 勝 自律神経活動をモニター且つ刺激するマルチ電極MEMS神経装置の開発 第47回日本生体医工学会大会
46. 畝 大、清水 秀二、宍戸 稔聡、杉町 勝、吉鷹 秀範、杭ノ瀬 昌彦 冠動脈バイパス術中に測定されたグラフト血流は何を意味するのか? 第47回日本生体医工学会大会
47. 水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、宍戸 稔聡、杉町 勝 交感神経緊張はムスカリン K⁺チャンネルによる徐脈作用の迅速性に影響を及ぼさない 第47回日本生体医工学会大会
48. 清水 秀二、宍戸 稔聡、川田 徹、水野 正樹、日高 一郎、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝 Ebstein 奇形における右房化右室が2心室修復術後の心機能に与える影響 第47回日本生体医工学会大会
49. 川田 徹、清水 秀二、水野 正樹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 血圧制御のための電気鍼の刺激強度調節システムの開発 第47回日本生体医工学会大会
50. Shuji Shimizu, Toshiaki Shishido, Toru Kawada, Shunji Sano, Masaru Sugimachi. Presence of PA to PV regurgitation minimally affects postoperative hemodynamics of Norwood procedure: A theoretical analysis with valved RV-PA conduit. *43rd Annual Meeting of The Association*