

201011025A

厚生労働省科学研究補助金  
医療機器開発推進研究事業

平成22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23(2011)年5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

平成22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23(2011)年5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 14 富永 隆治
3.	分担研究報告書 九州大学病院	戸高 浩司 20
4.	分担研究報告書 国立循環器病センター研究所	杉町 勝 25
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 28
6.	分担研究報告書 国立循環器病センター	鎌倉 史朗 31
7.	分担研究報告書 東京大学	久田 俊明 34
8.	分担研究報告書 東北大学	吉澤 誠 38
9.	分担研究報告書 オリンパス株式会社	清水 一夫 43
10.	刊行物一覧	46
11.	論文別刷り	50

厚生労働省科学研究補助金  
(医療機器開発推進研究事業)

平成22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1/10)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。2~4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。5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。

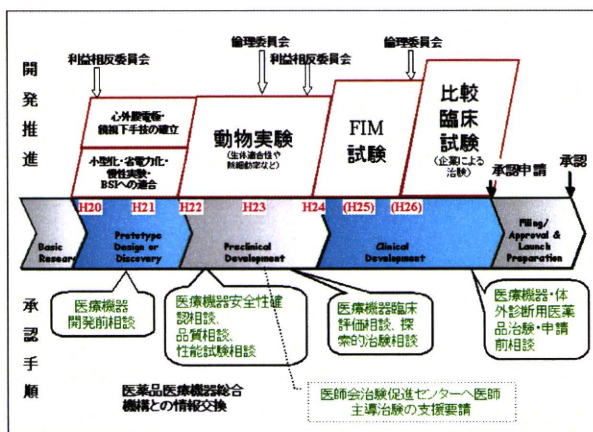
超 ICD の開発は、国民に最高品質で安全・安心な医療を提供する。国産機ゆえに内外価格差は解消し、医療費の低減に資する。さらに、超 ICD は欧米に寡占されている ICD 市場（1兆円）で、大きなシェアの獲得が期待され、我が国の医療機器産業の育成に大きく資する。

## 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、1～4年次を超 ICD 開発やその植え込み手技開発などの前臨床試験に充て、5年目を臨床試験に向けたシステムの最終開発に充てる。

図の下段で示すように、頻り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～4年度）

**初年度～2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。

**3～4年度：**3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、4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。頻り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（5年度以降）

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、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～4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、4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、電極の植え込みに必要な

内視鏡)はオリンパス(清水)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ジメント要項に準拠し、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。

#### 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、H20 年度に先端医療開発特区(スーパー特区)に採択された。

#### 不整脈高速検出アルゴリズムの実装

本研究では、著者らが先に提案した、複数の心内心電図信号から得られる指標を用いて算出した重回帰モデルによる致死性不整脈検出アルゴリズムに関して、マイクロコントローラへの実装化の検討を行なった。5 匹のイヌを用いた不整脈誘発実験から得られた洞調律(SR)、上室性不整脈(SVT)、心室頻拍(VT)、および心室細動(VF)のデータに対して、マイクロコントローラ用に高速演算が可能でメモリ消費が少なくなるようアルゴリズムを変更して適用したところ、平均 ROCA は 0.98 以上であった。これは、アルゴリズム変更前の 0.95 と比較して、検出性能を低下させることはないことが確認された。さらに、ICD への実装を想定

したマイクロコントローラ上で、提案アルゴリズムを約 56 ms の計算時間と 1 Kbytes 以下のメモリ消費量によって実現できることが示された。ただし、VT、VF の検出に関する偽陰性率が 0.63 であり、さらなるアルゴリズムの改良の余地がある。

#### シミュレータによる電極の詳細設計

本事業では、不整脈を早期に誤診断なく検出するため、心室に設置した電極間で測定されるインピーダンスの時刻歴変化から、致死性不整脈発生の判定を試みている。ここでは心臓シミュレータにより同様のインピーダンス測定の数値解析を行い、電極配置の最適化を行う事を目的とする。今回はその前段階として、心筋インピーダンスの周波数依存性に関する検討を行い、従来のバイドメインモデルの問題点を示すと共に筋肉の周波数依存性のメカニズムを明らかにした。本事業では、不整脈を早期に誤診断なく検出するため、心室に設置した電極間で測定されるインピーダンスの時刻歴変化から、致死性不整脈発生の判定を試みている。ここでは心臓シミュレータにより同様のインピーダンス測定の数値解析を行い、電極配置の最適化を行う事を目的とする。今回はその前段階として、心筋インピーダンスの周波数依存性に関する検討を行い、従来のバイドメインモデルの問題点を示すと共に筋肉の周波数依存性のメカニズムを明らかにした。

#### 植込み型突然死防止装置の開発

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は仕様通りであることを確認した。

今年度は植込み型 ICD 装置実現に向け、植込み可能な 100cc サイズを目指し、試作を行い、その性能について評価を実施した。その結果、ほぼ目標の消費電力で動作可能な装置を試作することができた。

また、さらなる小型、低消費電力化に関しては、信号検出用 LSI の開発をすすめていく必要があり、今年度、LSI 化の目処がついたので、来年度、試作検証を行う予定である。

#### 試作ペーシングリードの性能評価

両室ペーシングの実現に必要な不可欠な左室用ペーシングリードを試作し、その挿入操作性と安定性について市販されているリードと比較検討した。種々のリード body 径および先端形状の Over the wire 型 bipolar リードを試作した。麻酔下でイヌ

の右経静脈からペーシングリードを挿入し、左室心外膜側冠状静脈に留置し、挿入操作性および安定性を比較した。留置後、経時的にペーシング閾値を計測した。試作した左室用ペーシングリードが市販リードと同等以上の挿入操作性と安定性を持つことを確認した。

#### 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

本邦での ICD 開発に係る問題点抽出のため、デバイス・ラグの原因について調査した。申請の遅れ(申請前ラグ)、審査の遅れ(申請後ラグ)の双方に多因子が関与していることが広く知られている。申請後ラグについては出来る対策から既に打たれており、かなり減少して来ているが、申請前ラグについては未着手の部分が多く植込み型治療機器に関しては深刻な問題となっている。「医療ニーズの高い医療機器の早期導入に関する検討会」にも多くの class IV 機器が要望されている。本研究の対象機器は国産ではあるが同様の問題があり国内開発を目指すに当たって審査ができるだけスムーズに行われるように早い段階から産官学間の協業が必要である。

#### 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。

#### 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

ICD 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。現在、これらの機器の植込み対象患者の多くが低心機能症例であるが、低心機能症例では高エネルギーによる心筋傷害によって予後を悪化させる可能性が示されている。これまでに通電波形の工夫により除細動エネルギーを低減させる試みがなされてきた。二相性通電波形の導入により、除細動エネルギーは大きく低減した。その後に多くの通電波形が研究されたが、二相性通電の除細動エネルギーをさらに大きく改善するには至っておらず、臨床に導入されてはいない。二相性通電による除細動エネルギーを大幅に改善する通電波形を開発することができれば、現在の ICD 治療を大きく変革すると考えられる。

#### 迷走神経刺激の機序解明: ドネペジルと $\alpha 7$ ニコチン型受容器遮断薬を用いた研究

試作 ICD に搭載予定の迷走神経刺激治療は、慢性心不全の進行を抑制して生命予後を劇的に改善する。迷走神経刺激作用のあるドネペジルに同様の効果があることから、ドネペジルを使用し生存率について検討した。ドネペジル投与でも重症心不全の生存率改善効果が見られたが、迷走神経の電気刺激に比べてその効果は限定的であった。差異の理由、中枢作用に重要性については今後の検討が必要である。

## 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、致死的不整脈を治療するのみならず、従前の ICD の大電力除細動にと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、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、3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。

尚、当該報告書は公開が原則になっていることから、開発戦略や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

### 1. 論文

1. Hashimoto T, Ichiki T, Ikeda J, Narabayashi E, Matsuura H, Miyazaki R, Inanaga K, Takeda K, Sunagawa K. Inhibition of MDM2 Attenuates Neointimal Hyperplasia via Suppression of Vascular Proliferation and Inflammation. *Cardiovasc Res*. In press, 2011.
2. Kamiya A, Kawada T, Shimizu S, Sugimachi M. Closed-loop spontaneous baroreflex transfer function is inappropriate for system identification of neural arc but partially appropriate for peripheral arc: a predictability analysis. *J Physiol*. In press, 2011.
3. Uemura K, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M. Peak Systolic Mitral Annulus Velocity Reflects the Status of Ventricular-Arterial Coupling-Theoretical and Experimental Analyses. *J Am Soc Echocardiogr*. In press, 2011.
4. Okada J, Washio T, Maehara A, Momomura S, Sugiura S, Hisada T. Transmural and apicobasal gradients in repolarization contribute to T wave genesis in human surface ECG. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. In press, 2011.
5. Hirooka Y, Kishi T, Sakai K, Takeshita A, Sunagawa K. Imbalance of central nitric oxide and reactive oxygen species in the regulation of sympathetic activity and neural mechanisms of hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 300: R818-R826, 2011.
6. Chen L, Nakano K, Kimura S, Matoba T, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Nagaoka K, Kishimoto J, Sunagawa K, Egashira K. Nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin into lungs ameliorates the development and induces regression of monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension. *Hypertension*. 57: 343-350, 2011.
7. Fujino T, Nishizaka M, Yufu T, Sunagawa K. A case of multiple focal nodular hyperplasia in the liver which developed after heart transplantation. *Intern Med*. 50: 43-46, 2011.
8. Kawada T, Shimizu S, Kamiya A, Sata Y, Uemura K, Sugimachi M. Dynamic characteristics of baroreflex neural and peripheral arcs are preserved in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 300: R155-R165, 2011.
9. Yamamoto H, Kawada T, Kamiya A, Miyazaki S, Sugimachi M. Involvement of the mechanoreceptors in the sensory mechanisms of manual and electrical acupuncture. *Auton Neurosci*. 160: 27-31, 2011.
10. Mizuno M, Kawada T, Kamiya A, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Smith SA, Sugimachi M. Exercise training augments the dynamic heart rate response to vagal but not sympathetic stimulation in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 300: R969-R977, 2011.
11. Washio T, Hisada T. Convergence Analysis of Inexact LU-type Preconditioners for Indefinite Problems in Incompressible Continuum Analysis. *JJIAM* 28: 89-117, 2011.
12. Kishi T, Sunagawa K. Baroreflex sensitivity might predict responders to milrinone in patients with heart failure. *Int Heart J*. 51: 411-415, 2010.
13. Sunagawa K, Sugimachi M. Development of artificial bionic baroreflex system. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010: 3446-3448, 2010.
14. Sunagawa K. The pressure-volume relationship of the heart: past, present and future. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010: 3554-3555, 2010.
15. Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Shishido T. Physiological significance of



- pressure-volume relationship: a load-independent index and a determinant of pump function. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010: 3553, 2010.
16. Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Sunagawa K. Automated drug delivery system for the management of hemodynamics and cardiac energetic in acute heart failure. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010: 5222-5225, 2010.
  17. Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. Estimated venous return surface and cardiac output curve precisely predicts new hemodynamics after volume change. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010: 5205-5208, 2010.
  18. Sakamoto T, Murayama Y, Tobushi T, Sakamoto K, Tanaka A, Tsutsumi T, Sunagawa K. How to quantitatively synthesize dynamic changes in arterial pressure from baroreflexly modulated ventricular and arterial properties. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010: 2869-2871, 2010.
  19. Inanaga K, Ichiki T, Miyazaki R, Takeda K, Hashimoto T, Matsuura H, Sunagawa K. Acetylcholinesterase inhibitors attenuate atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice. *Atherosclerosis.* 213: 52-58, 2010.
  20. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Blockade of mineralocorticoid receptors improves salt-induced left-ventricular systolic dysfunction through attenuation of enhanced sympathetic drive in mice with pressure overload. *J Hypertens.* 28: 1449-1458, 2010.
  21. Oda S, Nagahama R, Nakano K, Matoba T, Kubo M, Sunagawa K, Tominaga R, Egashira K. Nanoparticle-mediated endothelial cell-selective delivery of pitavastatin induces functional collateral arteries (therapeutic arteriogenesis) in a rabbit model of chronic hind limb ischemia. *J Vasc Surg.* 52: 412-420, 2010.
  22. Hirooka Y, Sagara Y, Kishi T, Sunagawa K. Oxidative stress and central cardiovascular regulation. - Pathogenesis of hypertension and therapeutic aspects -. *Circ J.* 74: 827-835, 2010.
  23. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Ogawa K, Sunagawa K. Angiotensin II type 1 receptor-activated caspase-3 through ras/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in the rostral ventrolateral medulla is involved in sympathoexcitation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 55: 291-297, 2010.
  24. Miyashita H, Aizawa A, Hashimoto J, Hirooka Y, Imai Y, Kawano Y, Kohara K, Sunagawa K, Suzuki H, Tabara Y, Takazawa K, Takenaka T, Yasuda H, Shimada K. Cross-sectional characterization of all classes of antihypertensives in terms of central blood pressure in Japanese hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 23: 260-268, 2010.
  25. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Sympathoinhibition induced by centrally administered atorvastatin is associated with alteration of NAD(P)H and Mn superoxide dismutase activity in rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 55: 184-190, 2010.
  26. Takemoto M, Nakashima A, Muneuchi J, Yamamura K, Shiokawa Y, Sunagawa K, Tominaga R. Para-Hisian pacing for a pediatric patient with a congenitally corrected transposition of the great arteries (SLL). *Pacing Clin Electrophysiol.* 33: e4-e7, 2010.
  27. Kamiya A, Kawada T, Mizuno M, Shimizu S, Sugimachi M. Parallel resetting of arterial baroreflex control of renal and cardiac sympathetic nerve activities during upright tilt in rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 298: H1966-H1975, 2011.
  28. Kawada T, Li M, Kamiya A, Shimizu S, Uemura K, Yamamoto H, Sugimachi M. Open-loop dynamic and static characteristics of the carotid sinus baroreflex in rats with chronic heart failure after myocardial infarction. *J Physiol Sci.* 60: 283-298, 2010.
  29. Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Sata Y, Shirai M, Sugimachi M. Large conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels inhibit vagal acetylcholine release at the rabbit sinoatrial node. *Auton Neurosci.* 156: 149-151, 2010.
  30. Mizuno M, Kawada T, Kamiya A, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Smith SA, Sugimachi M. Dynamic

- characteristics of heart rate control by the autonomic nervous system in rats. *Exp Physiol.* 95: 919-925, 2010
31. 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.* 60: 205-212, 2010
  32. Takahama H, Asanuma H, Sanada S, Fujita M, Sasaki H, Wakeno M, Kim J, Asakura M, Takashima S, Minamino T, Komamura K, Sugimachi M, Kitakaze M. A histamine H receptor blocker ameliorates development of heart failure in dogs independently of beta-adrenergic receptor blockade. *Basic Res Cardiol.* 105: 787-794, 2010
  33. Uemura K, Zheng C, Li M, Kawada T, Sugimachi M. Early short-term vagal nerve stimulation attenuates cardiac remodeling after reperfused myocardial infarction. *J Card Fail.* 16: 689-699, 2010.
  34. Une D, Shimizu S, Kamiya A, Kawada T, Shishido T, Sugimachi M. Both skeletonized and pedicled internal thoracic arteries supply adequate graft flow after coronary artery bypass grafting even during intense sympathoexcitation. *J Physiol Sci* 60: 407-413, 2010.
  35. Yokokawa M, Chugh A, Ulfarsson M, Takaki H, Han L, Yoshida K, Sugimachi M, Morady F, Oral H. Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 56: 1576-1584, 2010
  36. Kandori A, Ogata K, Miyashita T, Takaki H, Kanzaki H, Hashimoto S, Shimizu W, Kamakura S, Watanabe S, Aonuma K. Subtraction magnetocardiogram for detecting coronary heart disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 15: 360-368, 2010
  37. Kawata H, Noda T, Kurita T, Yamagata K, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Isobe M, Kamakura S. Clinical effect of implantable cardioverter defibrillator replacements: when should you resume driving after an implantable cardioverter defibrillator replacement? *Circ J.* 74: 2301-2307, 2010
  38. Takigawa M, Noda T, Kurita T, Aihara N, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Shimizu W, Kamakura S. Predictors of electrical storm in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy--how to stratify the risk of electrical storm. *Circ J.* 74: 1822-1829, 2010
  39. Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, Yamagata K, Sakaguchi T, Ohno S, Makiyama T, Akao M, Ai T, Noda T, Miyazaki A, Miyamoto Y, Yamagishi M, Kamakura S, Horie M. Long QT syndrome with compound mutations is associated with a more severe phenotype: a Japanese multicenter study. *Heart Rhythm.* 7: 1411-1418, 2010
  40. Nagai T, Satomi K, Noda T, Okamura H, Yamada Y, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Kurita T. Relationship between oral amiodarone and inappropriate therapy from an implantable cardioverter defibrillator. *Circ J* 74: 1302-1307, 2010
  41. Matsuyama TA, Ishibashi-Ueda H, Ikeda Y, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Shimizu W, Aihara N, Kamakura S, Inoue S. The positional relationship between the coronary sinus musculature and the atrioventricular septal junction. *Europace.* 12: 719-725, 2010
  42. Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, Oda H, Itoh H, Okada M, Tanabe N, Yagihara N, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W. High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm.* 7: 647-652, 2010
  43. Wu J, Shimizu W, Ding WG, Ohno S, Toyoda F, Itoh H, Zang WJ, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Nademanee K, Brugada J, Brugada P, Brugada R, Vatta M, Towbin JA, Antzelevitch C, Horie M. KCNE2 modulation of Kv4.3 current and its potential role in fatal rhythm disorders. *Heart Rhythm* 7: 199-205, 2010
  44. Yokokawa M, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W. Neurally Mediated Syncope as a Cause of Syncope in Patients with Brugada Electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 21: 186-192, 2010

45. 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.* 106: 176-184, 2010
46. Okada J, Washio T, Hisada T. Study of efficient homogenization algorithms for nonlinear problems Approximation of a homogenized tangent stiffness to reduce computational cost. *Comput Mech.* 46: 247-258, 2010
47. 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 Review.* 52: 717-743, 2010
48. 平林智子、岡田純一、鷺尾巧、杉浦清了、久田俊明; 力学・電気化学効果を考慮した心筋細胞モデル化に関する検討 *日本機械学会論文集 A* 76: 1806-1815, 2010
49. 阿部誠、テルマ ケイコ スガイ、吉澤誠、山家智之、清水一夫、後藤萌、稲垣正司、杉町勝、砂川賢二; 重回帰分析を用いた致死性不整脈検出アルゴリズムに関する検討 *生体医工学* 48: 577-583, 2010
- Biology, 2011.
5. Nishihara M, Hirooka Y, Matsukawa R, Ito K, Kishi T, Sunagawa K. Reduced reactive oxygen species generation in rostral ventrolateral medulla suppresses the pressor response induced by the excitation of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in spontaneously hypertensive rats. *Experimental Biology*, 2011.
6. Nakagaki T, Hirooka Y, Ito K, Hoka S, Sunagawa K. Angiotensin (1-7) into rostral ventrolateral medulla is enhanced in spontaneously hypertensive rats. *Experimental Biology*, 2010.
7. Matsukawa R, Hirooka Y, Nishihara M, Ito K, Kishi T, Sunagawa K. Neuregulin-1/erbB signaling in rostral ventrolateral brainstem is involved in blood pressure regulation with alteration of major neurotransmitters. *Experimental Biology*, 2010.
8. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Apoptosis of astrocyte mediated by toll-like receptor 4 and apoptosis signal-regulating 1 in cardiovascular center causes excessive sympathoexcitation in hypertensive rats. *Experimental Biology*, 2010.
9. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Telmisartan inhibits sympathetic nerve activity through the inhibition of oxidative stress and increase in NO and GABA in the brain of hypertensive rats. *Experimental Biology*, 2010.
10. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Telmisartan improves cognitive function through the increase in BDNF and inhibition of apoptosis in hippocampus of rats with metabolic syndrome. *Experimental Biology*, 2010.
11. Hosokawa K, Kawada T, Ando M, Tanaka A, Sakamoto T, Onitsuka K, Murayama Y, Ide T, Sunagawa K. Electrical vagal afferent stimulation inhibits sympathetic nervous activity irrespective of baroreflex activation without lowering blood pressure. *Experimental Biology*, 2010.
12. Hirooka Y. Role of Aldosterone and Mineralocorticoid Receptors within the Central Nervous System in Cardiovascular Regulation. *The 3rd International Aldosterone Forum in Japan*, 2010.
13. Sunagawa K. *Bionic Medicine Revolutionizes Cardiology in the 21st*

## 2. 学会発表

1. Tanaka A, Sunagawa K. Equilibrium analysis between the venous return surface and cardiac output curve enables us to predict hemodynamic impact of percutaneous cardiopulmonary support. *Experimental Biology*, 2011.
2. Sakamoto T, Tsutsumi T, Murayama Y, Tanaka A, Tobushi T, Sakamoto K, Sunagawa K. Quantitative synthesis of dynamic baroreflex pressure regulation using baroreflex induced changes in ventricular and vascular properties. *Experimental Biology*, 2011.
3. Saito T, Hirano M, Ide T, Sunagawa K, Hirano K. Intrinsic circadian oscillation of myosin light chain phosphorylation in vascular smooth muscle cells. *Experimental Biology*, 2011.
4. Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Toll-like receptor expression is increased via activation of AT1 receptor in the brain associated with sympathoexcitation in mice with heart failure. *Experimental*

- Century: Approaching an Artificial Brain. The 1st US-Turkey Advanced Study Institute on Global Healthcare Grand Challenge, 2010.
14. Sunagawa K, Sugimachi M. Development of Artificial Bionic Baroreflex System. 32nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2010
  15. Sunagawa K. The Pressure-Volume Relationship of the Heart: Past, Present and Future. 32nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2010
  16. Sakamoto T, Murayama Y, Tobushi T, Sakamoto K, Tanaka A, Tsutsumi T, Sunagawa K. How to quantitatively synthesize dynamic changes in arterial pressure from baroreflexly modulated ventricular and arterial properties. 32nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2010
  17. Hirooka Y. Acquired brain salt sensitivity. ISH2010 Whistler Satellite Symposium: The pathogenesis of Essential Hypertension: Focus on Salt, Stress and Obesity.
  18. Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Toll like receptor upregulation induced by AT1 receptor activation evokes inflammation in the brainstem associated with sympathoexcitation in mice. ISH2010 Whistler Satellite Symposium: The pathogenesis of Essential Hypertension: Focus on Salt, Stress and Obesity
  19. Nishihara M, Hirooka Y, Matsukawa R, Ito K, Kishi T, Sunagawa K. Reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla contribute to sympathoexcitation induced by stimulation of paraventricular nucleus of the hypothalamus in spontaneously hypertensive rats. ISH2010 Whistler Satellite Symposium: The pathogenesis of Essential Hypertension: Focus on Salt, Stress and Obesity
  20. Nakagaki T, Hirooka Y, Ito K, Hoka S, Sunagawa K. Enhanced Pressor Responses of Angiotensin-(1-7) Into the Rostral Ventrolateral Medulla in Spontaneously Hypertensive Rats. ISH2010 Whistler Satellite Symposium: The pathogenesis of Essential Hypertension: Focus on Salt, Stress and Obesity
  21. Matsukawa R, Hirooka Y, Ito K, Sunagawa K. Neuregulin-1/erbB signaling in the rostral ventrolateral medulla of brainstem is involved in neural blood pressure control via regulating major neurotransmitters. The 23rd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension 2010.
  22. Sunagawa K, Funakoshi K, Hosokawa K. Baroreflex Failure Induces Volume Supersensitivity is Fully Antagonized by Bionic Baroreflex System: Baroreflex Failure Plays a Significant Role in the Pathogenesis of Heart failure Irrespective of Left Ventricular Function. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  23. Sakamoto T, Murayama Y, Tobushi T, Sakamoto K, Sunagawa K. Quantitative synthesis of baroreflex on dynamic circulatory equilibrium: model based analysis and experimental validation. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  24. Saito T, Hirano M, Ide T, Sunagawa K, Hirano K. Rho kinase Plays a Key Role in the Vascular Intrinsic Clock System that Generates the Circadian Change in Smooth Muscle Contractility. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  25. Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. AT1 receptor-activated toll like receptor 4 in the brainstem causes sympathoexcitation in mice with heart failure. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  26. Nishihara M, Hirooka Y, Matsukawa R, Ito K, Kishi T, Sunagawa K. Chronic suppression of the oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla attenuates sympathoexcitatory inputs from the paraventricular nucleus of the hypothalamus in spontaneously hypertensive rats. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  27. Nakagaki T, Hirooka Y, Ito K, Hoka S, Sunagawa K. Enhanced depressor and sympathoinhibitory response evoked by blockade of endogenous angiotensin-(1-7) into the rostral ventrolateral medulla in spontaneously hypertensive rats. 19th International Conference of the

- Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
28. Matsukawa R, Hirooka Y, Nishihara M, Ito K, Sunagawa K. Decreased endogenous ErbB2 in the brainstem is involved in the neural mechanisms of hypertension. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  29. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Autoimplantation of astrocytes into cardiovascular center of brainstem causes sympathoinhibition and decreases the mortality rate in Hypertensive rats. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  30. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Acquisition of brain Na sensitivity in mice with LVH via ENaCs through MR activation: possible involvement in salt-induced sympathetic activation and cardiac dysfunction. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  31. Ide T, Ando M, Tsutsumi T, Hata Y, Sunagawa K. Vagal nerve stimulation as a novel strategy for cardiovascular disease.. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  32. Hosokawa K, Funakoshi K, Sunagawa K. Bionic Baroreflex System Functionally Reinstates Native Baroreflex. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  33. Hirooka Y. Central nervous system mechanisms involved in the pathogenesis of hypertension. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  34. Funakoshi K, Hosokawa K, Sunagawa K. Baroreflex failure may play a major role in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  35. Sunagawa K. Baroreflex failure makes patients super susceptible to volume overload and predisposes patients to pulmonary edema in the absence of left ventricular systolic failure. 21th International Symposium on the autonomic nervous system, 2010.
  36. Sunagawa K. Baroreflex regulates arterial pressure by modulating vascular properties, not by modulating ventricular properties. 21th International Symposium on the autonomic nervous system, 2010.
  37. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Telmisartan inhibits sympathetic nerve activity through the inhibition of oxidative stress and increase in NO and GABA in the brain of hypertensive rats. XX World Congress of the International Society of Heart Research.
  38. Nishihara M, Hirooka Y, Sunagawa K. Reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla contribute to neural mechanisms of hypertension by modulating paraventricular nucleus of hypothalamus. The 81th Annual Scientific Meeting of the American Heart Association, 2010.
  39. Nakagaki T, Hirooka Y, Ito K, Hoka S, Sunagawa K. Endogenous Angiotensin-(1-7) Activity in the Rostral Ventrolateral Medulla Is Enhanced in Spontaneously Hypertensive Rats via Sympathetic Nerve Activity. The 81th Annual Scientific Meeting of the American Heart Association, 2010.
  40. Matsukawa R, Hirooka Y, Nishihara M, Ito K, Sunagawa K. Neuregulin-1/ErbB pathway modulation of major neurotransmitters in the cardiovascular center is crucial for neural regulation of blood pressure -Possible involvement of Neuregulin-1/ErbB pathway in neural mechanisms of hypertension. The 81th Annual Scientific Meeting of the American Heart Association, 2010.
  41. Kishi T. Autoimplantation of astrocytes into cardiovascular center of brainstem causes sympathoinhibition and decreases the mortality rate in Hypertensive rats. The 81th Annual Scientific Meeting of the American Heart Association. 2010
  42. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Autoimplantation of astrocytes into cardiovascular center of brainstem causes sympathoinhibition and decreases the mortality rate in Hypertensive rats. The 81th Annual Scientific Meeting of the American Heart Association.
  43. Kishi T. Autoimplantation of astrocytes into cardiovascular center of brainstem causes sympathoinhibition and decreases the mortality rate in Hypertensive rats. The 81th Annual Scientific Meeting of the

- American Heart Association, 2010.
44. Fujino T, Ide T, Yoshida M, Hata Y, Takehara T, Onitsuka K, Tanaka A, Takazaki S, Nishida M, Kang D, Sunagawa K. Recombinant TFAM attenuates pathological hypertrophy of cardiac myocytes via inhibiting NFAT signaling. 7th ASMRM/Asian symposium of Mitochondrial Research and Medicine and 10th J-mit /Japanese Mitochondrial Research and Medicine.
  45. Toru Kawada, Meihua Li, Shuji Shimizu, Atsunori Kamiya, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Hiromi Yamamoto, Masaru Sugimachi. Rapid baroreflex neural arc compensates for blunted arterial pressure response to sympathetic nerve activity in chronic heart failure rats 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会
  46. Shuji Shimizu, Tsuyoshi Akiyama, Toru Kawada, Toshiaki Shishido, Atsunori kamiya, Masashi Inagaki, Mikiyasu Shirai, Masaru Sugimachi. Medetomidine, an  $\alpha_2$ -adrenergic agonist, directly activates cardiac parasympathetic nerve 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会
  47. Shuji Shimizu, Tsuyoshi Akiyama, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Atsunori Kamiya, Toshiaki Shishido, Shunji Sano, Mikiyasu Shirai, Masaru Sugimachi. Medetomidine, an  $\alpha_2$  adrenergic agonist enhances acetylcholine release from cardiac vagal nerve endings through central action. ESC Congress 2010
  48. Atsunori Kamiya, Toru Kawada, Shuji Shimizu, Masaru Sugimachi. Slow head-up tilt causes lower activation of muscle sympathetic nerve activity: loading speed-dependence of orthostatic sympathetic activation in humans CSDS 2010
  49. Shuji Shimizu, Tsuyoshi Akiyama, Toru Kawada, Takashi Sonobe, Atsunori Kamiya, Toshiaki Shishido, Takeshi Tokudome, Hiroshi Hosoda, Mikiyasu Shirai, Kenji Kangawa, Masaru Sugimachi. Centrally administered ghrelin enhances acetylcholine release from cardiac vagal nerve endings AHA 2010
  50. Shuji Shimizu, Tsuyoshi Akiyama, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Atsunori Kamiya, Toshiaki Shishido, Shunji Sano, Mikiyasu Shirai, Masaru Sugimachi. Medetomidine, an  $\alpha_2$  adrenergic agonist enhances acetylcholine release from cardiac vagal nerve endings through central action. ESC Congress 2010
  51. Sato H, Takaki H, Oishi S, Shimizu W, Kamakura S, Sugimachi M: Magneto cardiography(MCG) can detect electrophysiological abnormalities associated with idiopathic ventricular fibrillation(IVF). ESC 2010
  52. Oishi S, Satomi K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Suyama K, Shimizu W, Takaki H, Aihara N, Kamakura S: Atrial tachyarrhythmias exacerbate heart failure in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy : a report from long-term observational study of 74 Asian cases. ESC 2010
  53. Makimoto H, Takaki H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W: Role of vagal reactivation early after strenuous exercise on ST-segment elevation and prognosis in patients with Brugada syndrome. ESC 2010
  54. Kawakami S, Takaki H, Sato H, Shimizu W, Kamakura S, Sugimachi M: A novel magnetocardiographic approach for estimating the whole ventricular activation with use of 3-directional recordings. AHA 2010
  55. Kamakura T, Kawata H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Aiba T, Satomi K, Aihara N, Kamakura S: Patients with Non-type 1 Brugada-pattern ECGs show clinical profiles similar to Brugada Syndrome in the inferolateral early repolarization syndrome. AHA 2010
  56. Kawata H, Noda T, Makimoto H, Doi A, Yokoyama T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W: Clinical characteristics of idiopathic ventricular fibrillation with early repolarization and response of early repolarization to Sodium Channel Blocker: Comparison to Brugada Syndrome with ventricular fibrillation. AHA 2010
  57. Makimoto H, Kamakura S, Aihara N, Noda T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Kawata H, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Shimizu W: Clinical impact of the number of extrastimuli and minimal coupling interval in programmed electrical stimulation in patients with Brugada Syndrome. AHA 2010
  58. Masumoto S, Fukano H, Iwanami S, Yamashita H, Hisada T, Sugiura S.

- Micromechanical measurement by laser optical tweezer revealed anisotropy in the stiffness of rat ventricular myocytes, The 20th World Congress ISHR, Kyoto, (poster), May 2010
59. Washio T, Okada J, Sugiura S, Hisada T. HPC techniques for a heart simulator, VECPAR'10 High Performance Computing for Computational Science, pp. 28-29, Berkeley, June 2010
  60. Okada J, Washio T, Hisada T. Study of efficient homogenization algorithms for nonlinear problems-A multi-scale approach to biomechanical problems, WCCM/APCOM2010, p. 29, Sydney, July 2010
  61. Sugiura S, Okada J, Washio T, Watanabe H, Hisada T. UTHeart, a Multi-Scale, Multi-Physics Heart Simulator for clinical application, 6th World Congress on Biomechanics, p. 267, Singapore, Aug. 2010
  62. Hatano A, Okada J, Washio T, Hisada T, Sugiura S. Juxtaposition of mitochondria to the Ca<sup>2+</sup> release site is crucial for the cardiac energy balance- A3-D simulation study of cardiomyocyte-, CSDS2010, p. 48, Fukuoka, Sept. 2010
  63. Sugiura S, Washio T, Okada J, Watanabe H, Hisada T. UTHeart, a Multi-Scale, Multi-Physics Heart Simulator, CSDS2010, p. 90, Fukuoka, Sept. 2010
  64. Seo K, Inagaki M, Hidaka I, Sugimachi M, Nishimura S, Okada J, Washio T, Watanabe H, Hisada T, Sugiura S. Effect of stretch on ventricular arrhythmia, Cardiac MEC and Arrhythmias 2010, (poster), Oxford, Sept. 2010
  65. Hosoi A, Washio T, Okada J, Kadooka Y, Nakajima K, Hisada T. A Multi-Scale Heart Simulation on Massively Parallel Computers, SC10, pp. 1-11, NewOrleans, Nov. 2010
  66. Watanabe H, Sugiura S, Hisada T. The looped heart does not save energy by maintaining the momentum of blood flowing in the ventricle, 16<sup>th</sup> FEF11, p. 223, Munich, Mar. 2011
  67. Watanabe H, Sugiura S, Hisada T. Fluid-structure Interaction finite element analysis on the relationship between left ventricular pump function and fiber structure within the wall, CMBE11, pp. 188-191, Washington, Mar. 2011
  68. Telma Keiko Sugai, Akira Tanaka, Makoto Yoshizawa, Yasuyuki Shiraishi, Atsushi Baba, Tomoyuki Yambe, Shin-ichi Nitta: Influence of Rotary Blood Pumps over Preload Recrutable Stroke Work, 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS, Buenos Aires, Argentina, August 31 - September 4, 2010
  69. 戸高浩司、横井宏佳: Japan Endovascular Treatment Conference シンポジウム「インターベンション後の抗血小板療法の問題点を探る」2010.
  70. 川田 徹、清水 秀二、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 心筋梗塞ラットにおける迷走神経を介する交感神経活動抑制の欠如 第 87 回日本生理学会大会
  71. 李 梅花、稲垣 正司、鄭 燦、川田 徹、上村 和紀、宍戸 稔聡、杉町 勝 急性期からの迷走神経の慢性電気刺激は心筋梗塞ラットの致死性不整脈と心臓リモデリングを抑制する 第 31 回日本循環制御医学会総会
  72. 川田 徹、清水 秀二、神谷 厚範、宍戸 稔聡、佐田 悠輔、杉町 勝 Dynamic characteristics of the arterial baroreflex in spontaneously hypertensive rats 第 49 回日本生体医工学学会大会
  73. 佐田 悠輔、川田 徹、杉町 勝 高血圧に伴う動脈圧反射系の変化—圧反射系への介入治療に与える影響— 第 25 回生体・生理工学シンポジウム
  74. 杉町 勝 長期の迷走神経刺激による慢性心不全の進行抑制 第 63 回日本自律神経学会総会
  75. 杉町 勝 迷走神経刺激による心不全治療 第 48 回日本人工臓器学会大会
  76. 李 梅花、稲垣 正司、鄭 燦、川田 徹、上村 和紀、宍戸 稔聡、杉町 勝 急性期からの迷走神経の慢性電気刺激は心筋梗塞ラットの致死性不整脈と心臓リモデリングを抑制する 第 31 回日本循環制御医学会総会
  77. 鷲尾巧、久田俊; 不定値問題での前処理行列とクリロフ部分空間法の組み合わせについての考察, 第15回計算工学講演会論文集, 15(1), pp. 175-178, 九州, May 2010

78. 細井 聡, 鷺尾 巧, 門岡良昌, 久田俊明;  
非圧縮拘束条件付き有限要素ソルバーの  
ILU前処理におけるスレッドレベル並列化  
に関する検討, 第15回計算工学講演会論文  
集, 15(1), pp. 183-186, 九州, May 2010
79. 岡田純一, 松井優樹, 杉浦清了, 久田俊明;  
有限要素法による心臓超音波エコーシミュ  
レータの開発, 第15回計算工学講演会論  
文集, 15(1), pp. 383-386, 九州, May  
2010
80. 杉浦清了, 岡田純一, 鷺尾巧, 渡邊浩志,  
久田俊明; テーラーメイド医療への応用  
可能な心臓シミュレータの開発, 第58回  
循環力学研究会, 東京, May 2010
81. 杉浦清了, 岡田純一, 鷺尾巧, 渡邊浩志,  
久田俊明; 心臓シミュレータを活用した新  
しい循環器医学の展望, 第58回日本心臓  
病学会学術集会 教育講演14, 東京, Sept.  
2010
82. 鷺尾 巧; 心臓の血流シミュレーションに  
ついて, 第8回現象数理若手シンポジウム,  
東京, Jan. 2011
83. 杉浦清了; 臨床応用を目指した心臓シミュ  
レータの開発, 第8回心筋会 特別講演,  
東京, Feb. 2011
84. 阿部 誠, テルマ ケイコ スガイ, 吉澤  
誠, 清水一夫, 後藤 萌, 稲垣正司, 杉町  
勝, 砂川賢二: 重回帰分析を用いた致死性  
不整脈検出アルゴリズムに関する検討, 生  
体医工学シンポジウム2010, CD-ROM,  
2010.
85. 阿部 誠, テルマ ケイコ スガイ, 吉澤  
誠, 清水一夫, 後藤 萌, 稲垣正司, 杉町  
勝, 砂川賢二: 重回帰モデルを用いた致死  
性不整脈検出アルゴリズムとそのICD への  
実装化, 第11回計測自動制御学会システム  
インテグレーション部門講演会, 202-205,  
2010.

### 3. 新聞報道

1. 次世代 ICD 共同開発。化学工業日報。  
2010.4.20.

### H. 知的所有権の取得状況

1. 砂川賢二、井手友美  
循環器疾患治療用電気刺激装置及び循環  
器疾患の治療方法  
出願日：2010年3月19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21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、電極そのものが心機能に悪影響を与える可能性がある。さら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。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、経静脈的に従来型の除細動リードを挿入した。

電極の低侵襲植え込み技術に関しては、知財と直接関連するため、具体的な内容は非公開とする。

2. 電極植え込みの心機能に与える影響評価

超音波測長計 (ソノマイクロメーター) を左心室の長軸と短軸に装着し、心室容積を測定した。心室圧はカテ先血圧計を左室内に挿入し測定した。左心室の収縮機能および拡張機能を収縮末期および拡張末期圧容積関係で評価した。

256 スライス MDCT を用い、慢性期の電極の心機能に及ぼす影響を評価した。

C. 研究結果

1. 低侵襲な電極植え込み

種々の工夫をすることで、低侵襲に電極を植え込むことが可能であった。

神経電極の低侵襲装着も可能であったが、刺激効果を持続させるためには、電極の形状のみならず、刺激の電氣的な条件の最適化が必要であるものと思われた。

## 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。容積測定には超音波クリスタルおよび 256 スライス MDCT を利用した。その結果、電極の植え込みは心機能（拡張機能）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。しかしながら、実用化には植え込み技術の開発は必須である。今後も犬を用いて、植え込み手技を開発する。

### 2. 心機能に与える効果

左心室の圧容積関係という、最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、収縮機能も拡張機能も有意な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。

今後は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. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### G-1. 論文

1. Hashimoto T, Ichiki T, Ikeda J, Narabayashi E, Matsuura H, Miyazaki R, Inanaga K, Takeda K, Sunagawa K. Inhibition of MDM2 Attenuates Neointimal Hyperplasia via Suppression of Vascular Proliferation and Inflammation. *Cardiovasc Res*. In press, 2011.

- Hirooka Y, Kishi T, Sakai K, Takeshita A, Sunagawa K. Imbalance of central nitric oxide and reactive oxygen species in the regulation of sympathetic activity and neural mechanisms of hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011 Apr;300(4):R818-26.
- Chen L, Nakano K, Kimura S, Matoba T, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Nagaoka K, Kishimoto J, Sunagawa K, Egashira K. Nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin into lungs ameliorates the development and induces regression of monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension. *Hypertension*. 2011 Feb;57(2):343-50.
- Fujino T, Nishizaka M, Yufu T, Sunagawa K. A case of multiple focal nodular hyperplasia in the liver which developed after heart transplantation. *Intern Med*. 2011;50(1):43-6.
- Kishi T, Sunagawa K. Baroreflex sensitivity might predict responders to milrinone in patients with heart failure. *Int Heart J*. 2010;51(6):411-5.
- Sunagawa K, Sugimachi M. Development of artificial bionic baroreflex system. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;2010:3446-8.
- Sunagawa K. The pressure-volume relationship of the heart: past, present and future. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;2010:3554-5. P
- Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Shishido T. Physiological significance of pressure-volume relationship: a load-independent index and a determinant of pump function. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;2010:3553.
- Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Sunagawa K. Automated drug delivery system for the management of hemodynamics and cardiac energetic in acute heart failure. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;2010:5222-5.
- Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. Estimated venous return surface and cardiac output curve precisely predicts new hemodynamics after volume change. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;2010:5205-8.
- Sakamoto T, Murayama Y, Tobushi T, Sakamoto K, Tanaka A, Tsutsumi T, Sunagawa K. How to quantitatively synthesize dynamic changes in arterial

- pressure from baroreflexly modulated ventricular and arterial properties. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010;2010:2869-71.
12. Inanaga K, Ichiki T, Miyazaki R, Takeda K, Hashimoto T, Matsuura H, Sunagawa K. Acetylcholinesterase inhibitors attenuate atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice. *Atherosclerosis.* 2010 Nov;213(1):52-8.
  13. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Blockade of mineralocorticoid receptors improves salt-induced left-ventricular systolic dysfunction through attenuation of enhanced sympathetic drive in mice with pressure overload. *J Hypertens.* 2010 Jul;28(7):1449-58.
  14. Oda S, Nagahama R, Nakano K, Matoba T, Kubo M, Sunagawa K, Tominaga R, Egashira K. Nanoparticle-mediated endothelial cell-selective delivery of pitavastatin induces functional collateral arteries (therapeutic arteriogenesis) in a rabbit model of chronic hind limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2010 Aug;52(2):412-20.
  15. Hirooka Y, Sagara Y, Kishi T, Sunagawa K. Oxidative stress and central cardiovascular regulation. - Pathogenesis of hypertension and therapeutic aspects -. *Circ J.* 2010 May;74(5):827-35.
  16. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Ogawa K, Sunagawa K. Angiotensin II type 1 receptor-activated caspase-3 through ras/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in the rostral ventrolateral medulla is involved in sympathoexcitation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2010 Feb;55(2):291-7.
  17. Miyashita H, Aizawa A, Hashimoto J, Hirooka Y, Imai Y, Kawano Y, Kohara K, Sunagawa K, Suzuki H, Tabara Y, Takazawa K, Takenaka T, Yasuda H, Shimada K. Cross-sectional characterization of all classes of antihypertensives in terms of central blood pressure in Japanese hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2010 Mar;23(3):260-8.
  18. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Sympathoinhibition induced by centrally administered atorvastatin is associated with alteration of NAD(P)H and Mn superoxide dismutase activity in rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010 Feb;55(2):184-90.
  19. Takemoto M, Nakashima A, Muneuchi J, Yamamura K, Shiokawa Y, Sunagawa K, Tominaga R. Para-Hisian pacing for a pediatric patient with a congenitally corrected transposition of the great arteries (SLL). *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010 Jan;33(1):e4-7.
- G-2. 学会発表**
1. Tanaka A, Sunagawa K. Equilibrium analysis between the venous return surface and cardiac output curve enables us to predict hemodynamic impact of percutaneous cardiopulmonary support. *Experimental Biology*, 2011.
  2. Sakamoto T, Tsutsumi T, Murayama Y, Tanaka A, Tobushi T, Sakamoto K, Sunagawa K. Quantitative synthesis of dynamic baroreflex pressure regulation using baroreflex induced changes in ventricular and vascular properties. *Experimental Biology*, 2011.
  3. Saito T, Hirano M, Ide T, Sunagawa K, Hirano K. Intrinsic circadian oscillation of myosin light chain phosphorylation in vascular smooth muscle cells. *Experimental Biology*, 2011.
  4. Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Toll-like receptor expression is increased via activation of AT1 receptor in the brain associated with sympathoexcitation in mice with heart failure. *Experimental Biology*, 2011.
  5. Nishihara M, Hirooka Y, Matsukawa R, Ito K, Kishi T, Sunagawa K. Reduced reactive oxygen species generation in rostral ventrolateral medulla suppresses the pressor response induced by the excitation of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in spontaneously hypertensive rats. *Experimental Biology*, 2011.
  6. Nakagaki T, Hirooka Y, Ito K, Hoka S, Sunagawa K. Angiotensin (1-7) into rostral ventrolateral medulla is enhanced in spontaneously hypertensive rats. *Experimental Biology*, 2010.
  7. Matsukawa R, Hirooka Y, Nishihara M, Ito K, Kishi T, Sunagawa K. Neuregulin-1/erbB signaling in rostral ventrolateral brainstem is involved in blood pressure regulation with alteration of major neurotransmitters. *Experimental*

- Biology, 2010.
8. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Apoptosis of astrocyte mediated by toll-like receptor 4 and apoptosis signal-regulating 1 in cardiovascular center causes excessive sympathoexcitation in hypertensive rats. *Experimental Biology*, 2010.
  9. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Telmisartan inhibits sympathetic nerve activity through the inhibition of oxidative stress and increase in NO and GABA in the brain of hypertensive rats. *Experimental Biology*, 2010.
  10. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Telmisartan improves cognitive function through the increase in BDNF and inhibition of apoptosis in hippocampus of rats with metabolic syndrome. *Experimental Biology*, 2010.
  11. Hosokawa K, Kawada T, Ando M, Tanaka A, Sakamoto T, Onitsuka K, Murayama Y, Ide T, Sunagawa K. Electrical vagal afferent stimulation inhibits sympathetic nervous activity irrespective of baroreflex activation without lowering blood pressure. *Experimental Biology*, 2010.
  12. Hirooka Y. Role of Aldosterone and Mineralocorticoid Receptors within the Central Nervous System in Cardiovascular Regulation. The 3rd International Aldosterone Forum in Japan, 2010.
  13. Sunagawa K. Bionic Medicine Revolutionizes Cardiology in the 21st Century: Approaching an Artificial Brain. The 1st US-Turkey Advanced Study Institute on Global Healthcare Grand Challenge, 2010.
  14. Sunagawa K, Sugimachi M. Development of Artificial Bionic Baroreflex System. 32nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2010
  15. Sunagawa K. The Pressure-Volume Relationship of the Heart: Past, Present and Future. 32nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2010
  16. Sakamoto T, Murayama Y, Tobushi T, Sakamoto K, Tanaka A, Tsutsumi T, Sunagawa K. How to quantitatively synthesize dynamic changes in arterial pressure from baroreflexly modulated ventricular and arterial properties. 32nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2010
  17. Hirooka Y. Acquired brain salt sensitivity. ISH2010 Whistler Satellite Symposium: The pathogenesis of Essential Hypertension: Focus on Salt, Stress and Obesity.
  18. Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Toll like receptor upregulation induced by AT1 receptor activation evokes inflammation in the brainstem associated with sympathoexcitation in mice. ISH2010 Whistler Satellite Symposium: The pathogenesis of Essential Hypertension: Focus on Salt, Stress and Obesity
  19. Nishihara M, Hirooka Y, Matsukawa R, Ito K, Kishi T, Sunagawa K. Reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla contribute to sympathoexcitation induced by stimulation of paraventricular nucleus of the hypothalamus in spontaneously hypertensive rats. ISH2010 Whistler Satellite Symposium: The pathogenesis of Essential Hypertension: Focus on Salt, Stress and Obesity
  20. Nakagaki T, Hirooka Y, Ito K, Hoka S, Sunagawa K. Enhanced Pressor Responses of Angiotensin-(1-7) Into the Rostral Ventrolateral Medulla in Spontaneously Hypertensive Rats. ISH2010 Whistler Satellite Symposium: The pathogenesis of Essential Hypertension: Focus on Salt, Stress and Obesity
  21. Matsukawa R, Hirooka Y, Ito K, Sunagawa K. Neuregulin-1/erbB signaling in the rostral ventrolateral medulla of brainstem is involved in neural blood pressure control via regulating major neurotransmitters. The 23rd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension 2010.
  22. Sunagawa K, Funakoshi K, Hosokawa K. Baroreflex Failure Induces Volume Supersensitivity is Fully Antagonized by Bionic Baroreflex System: Baroreflex Failure Plays a Significant Role in the Pathogenesis of Heart failure Irrespective of Left Ventricular Function. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  23. Sakamoto T, Murayama Y, Tobushi T,