

201015015 A

厚生労働省科学研究補助金
医療技術実用化総合研究事業

平成 2 2 年度
総括・分担研究報告書

バイオニック血圧制御システムの
実用化開発
(H 2 1 ー トランス ー 一般 ー 0 1 3)

主任研究者：砂川 賢二
(九州大学大学院医学研究院)

平成 2 3 (2 0 1 1) 年 5 月

厚生労働省科学研究補助金
医療技術実用化総合研究事業

平成22年度
総括・分担研究報告書

バイオニック血圧制御システムの
実用化開発
(H21-トランスー一般-013)

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

1.	総括研究報告書		頁
	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	砂川 賢二	11
	九州大学病院	廣岡 良隆	
3.	分担研究報告書		
	国立循環器病センター研究所	杉町 勝	17
4.	分担研究報告書		
	高知大学医学部	佐藤 隆幸	20
5.	分担研究報告書		
	金沢大学大学院	山越 憲一	25
6.	刊行物一覧		28
7.	論文別刷り		31

厚生労働省科学研究補助金
(医療技術実用化総合研究事業)
平成22年度総括研究報告書

バイオニック血圧制御システムの実用化開発

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: 医学の進歩により代表的な血圧調節失調である高血圧は薬剤治療が可能になってきた。しかしながら、圧反射システムそのものが破綻する血管運動中枢の機能不全(全身麻酔、変性性疾患)、圧受容器の障害(腫瘍による手術、放射線治療、外傷)や脊髄損傷(外傷、変性疾患)による血圧失調に有効な治療戦略は皆無である。これらの病態では、患者は重篤な体位性低血圧をおこし QOL のみならず易感染性のため生命予後は著しく悪化する。申請者は人工血管運動中枢(バイオニックブレイン)を自律神経系と融合させることにより、圧反射機能を再建するバイオニック血圧制御システムを世界で初めて実現した。バイオニック血圧制御システムは申請者が代表を務める先端医療開発特区(スーパー特区)「日本発の独創的な技術に基づいた情報型先進治療システム」のコアプロジェクトとして基盤研究が推進されている。本研究は当該開発を飛躍的に加速し、実用化するための前臨床試験・臨床試験を行うことを目標にする。

期待される成果: (1) 脊損患者の血圧制御システム: 治療不能であった重篤な体位性低血圧を予防することで、QOL の改善のみならず、易感染性から脱却でき生命予後の改善が可能。社会的な影響は極めて大きい。(2) 術中血圧制御システム: 麻酔中の潜在的な中枢性血圧失調のため、少量の出血や静脈への血液プーリングにより術中は急激な低血圧を起こす。バイオニックシステムによる術中の低血圧の防止は安全安心医療に大きく貢献する。技術立国を目指す我が国にとって、これらの我が国発の世界最先端の医療技術を駆使した治療機器の実用化は、医療機器産業の活性化および人材育成に直結し、長期的な経済的・社会的な効果は極めて大きいと考える。

研究計画・方法: (1) 脊損患者の血圧制御システム: バイオニック血圧制御システムにより脊損患者の体位性低血圧を克服する基盤技術は既に開発されている。実用化には経皮的電気刺激条件の最適化(用量探索試験)、瞬時血圧測定システム開発、バイオニックブレインによる制御論理の最適化、車いすを含めた統合システム開発、安全性試験が必要である。これらの開発と共に、企業と連携して期間内に前臨床試験・臨床試験を行う。(2) 術中血圧制御システム: バイオニック血圧制御システムにより術中血圧を安定化させる基盤技術はすでに開発されている。実用化には硬膜外電極による脊髄刺激条件の最適化(用量探索試験)、制御論理の最適化、全体のシステム化、安全性試験が必要である。これらの開発と共に、期間内に企業と連携して前臨床試験および臨床試験を行う。

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・高知大学では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動物実験委員会の承認を受け行う。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

医学の進歩により代表的な血圧調節失調である高血圧は薬剤治療が可能になってきた。しかしながら、圧反射システムそのものが破綻する血管運動中枢の機能不全(全身麻酔、変性性疾患)、圧受容器の障害(腫瘍による手術、放射線治療、

外傷)や脊髄損傷(外傷、変性疾患)による血圧失調に有効な治療戦略は皆無である。これらの病態では、患者は重篤な体位性低血圧をおこし QOL のみならず易感染性のため生命予後は著しく悪化する。申請者は人工血管運動中枢(バイオニックブレイン)を自律神経系と融合させることにより、圧反射機能を再建するバイオニック血圧制御システムを世界で初めて実現した。バイオニッ

ク血圧制御システムは申請者が代表を務める先端医療開発特区(スーパー特区)「日本発の独創的な技術に基づいた情報型先進治療システム」のコアプロジェクトとして基盤研究が推進されている。本研究は当該開発を飛躍的に加速し、実用化するための前臨床試験・臨床試験を行うことを目標にする。

期待される成果

脊損患者の血圧制御システム:治療不能であった重篤な体位性低血圧を予防することで、QOLの改善のみならず、易感染性から脱却でき生命予後の改善が可能。社会的な影響は極めて大きい。

術中血圧制御システム:麻酔中の潜在的な中枢性血圧失調のため、少量の出血や静脈への血液プーリングにより術中は急激な低血圧を起こす。バイオニックシステムによる術中の低血圧の防止は安全安心医療に大きく貢献する。

技術立国を目指す我が国にとって、これらの我が国発の世界最先端の医療技術を駆使した治療機器の実用化は、医療機器産業の活性化および人材育成に直結し、長期的な経済的・社会的な効果は極めて大きいと考える。

B.研究方法

研究計画・方法の概要

脊損患者の血圧制御システム:バイオニック血圧制御システムにより脊損患者の体位性低血圧を克服する基盤技術は既に開発されている。実用化には経皮的電気刺激条件の最適化(用量探索試験)、瞬時血圧測定システム開発、バイオニックブレインによる制御論理の最適化、車いすを含めた統合システム開発、安全性試験が必要である。これらの開発と共に、企業と連携して期間内に前臨床試験・臨床試験を行う。

術中血圧制御システム:バイオニック血圧制御システムにより術中血圧を安定化させる基盤技術はすでに開発されている。実用化には硬膜外電極による脊髄刺激条件の最適化(用量探索試験)、制御論理の最適化、全体のシステム化、安全性試験が必要である。これらの開発と共に、期間内に企業と連携して前臨床試験および臨床試験を行う。

C.研究結果

脊髄損傷患者の血圧制御システムの開発(皮膚電気刺激による血圧制御):刺激条件の最適化: H21年度に引き続き皮膚刺激部位、刺激条件(刺激周波数、電流、電流幅)、制御論理の最適化、慣れ現象対策、動的特性の推定、及び瞬時血圧の非侵襲測定システムの開発を継続して行

った。刺激部位は下腹部、鼠径部で最大昇圧応答が得られた。また懸案であった、慣れ現象(刺激に対して血圧応答が次第に減弱してくる現象)は、刺激を間歇的に行うことで、回避できることが明らかになった。間歇刺激で少なくとも1時間程度は安定した昇圧応答が得られることが明らかになった。

動特性の推定・モデル化:皮膚刺激に対する動的応答特性は制御システムの設計に不可欠である。不規則な皮膚刺激を行い、その血圧応答特性を解析することで動的特性を推定した。その結果、血圧応答は一次遅れの系でモデル化(3パラメタモデル: gain, time constant, delay)できることが示された。今後はこのモデルを用いて、制御システムの設計および最適化を行う。

電気鍼刺激による血圧制御:体表刺激では条件によっては降圧作用がある。ヒトへの応用に際して複数の動物での共通性を確認するため、昨年度のネコでの実験につづき、足三里への電気鍼刺激によって降圧効果が見られる条件を麻酔ウサギにおいて網羅的に検討した。降圧応答は刺激パルス頻度に対しては二相性に応答し、最大降圧は2~5 Hz付近で見られた。刺激電流値に対しては5 mAまで単調に応答が増加した。刺激パルス幅の影響は少なかった。最大降圧の周波数は異なるものの類似の降圧刺激条件が得られた。

術中血圧制御システム開発:手術時には、血圧の迅速な制御に大きな役割を果たしている自律神経によるフィードバック制御機構、すなわち動脈圧反射系の機能が麻酔薬等により抑制されるため、少量の出血により、予期せぬ血圧低下を生じ重篤な転機をとることがある。そこで、本研究では、動脈圧反射の機能再建デバイスとして臨床応用可能なバイオニック血圧制御システムを開発する。ヒトの血管運動性交感神経を刺激する方法として、硬膜外カテーテル電極を用いた方法を採用した。平成21年度は、圧反射失調の臨床的モデルとなる全身麻酔中の患者を対象に、硬膜外腔からの電気刺激に対する動脈圧応答を伝達関数として同定し、また、硬膜外カテーテル電極の留置をより安全に行うため、カテーテルの経皮的挿入時に電極間インピーダンスを測定しながら電極留置位置を推測することが可能な装置を試作した。

平成22年度は、研究協力企業(日本光電工業株式会社)とともに、試作器を開発した。研究協力企業の既製電気刺激装置とWindowsベースのノートPCを組み合わせることによって、人工的血管運動中枢の一次試作を完了した。また、脊髄硬膜外カテーテル留置位置の電氣的確

認法の有用性に関する調査を行った。

瞬時血圧測定システムの開発: 脊髄損傷患者の自律神経障害に起因する起立性低血圧症を予防するためのバイオニック血圧制御システムの実用化研究として、前年度までの成果をさらに発展させて足背動脈を対象とした非侵襲瞬時血圧計測システムの設計開発を行った。特に、今年度は実用化のための重点開発項目として、「各被測定者の足型に合わせたカフ・光電センサ部を含む血圧計測インターフェース部の改良」を行った。また、上記の主課題に付随する副課題として「血圧計測インターフェース部の速やかな開発・改良のためのラピッドプロトタイプングと CAD システム導入による試作システムの開発」を行った。以上の結果、血圧計測インターフェースの小型化が達成され、健常者を対象とした性能試験において、非侵襲瞬時血圧計測システムの有効性も確認された。

D. 考察

本研究は3年計画の2年度として、それぞれの基盤技術の開発を行った。これまで動物実験を中心に proof of concept が行われてきた、バイオニック血圧制御システムの枠組みは脊髄損傷患者や術中患者において、有効に機能することが示された。来年度はこれまでの開発成果に基づき、より早期の実用化を目指す。

E. 結論

バイオニック医学の枠組みは、臨床例においても有効に機能することが示された。来年度は3年間の集大成として、それぞれの基盤技術の最適化を図り、早期の実用化を目指す。

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.
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. Furuno T, Yamasaki F, Yokoyama T, Sato K, Sato T, Doi Y, Sugiura T. Effects of various doses of aspirin on platelet activity and endothelial function. *Heart Vessels*. In press, 2011
5. Yamauchi K, Nagafuji H, Nakamura T, Sato T, Kohno N. Feasibility of ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy in animal models using the Hyper Eye Medical System. *Ann Sur Oncol*. In press, 2011.
6. 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: R818-26, 2011.
7. 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: 343-50, 2011.
8. 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.
9. 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: R155-165, 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: R969-977, 2011
11. 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.
 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, 2010
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^{2+} -activated K^{+} 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. Effect of linear ablation on spectral components of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 7: 1732-1737, 2010
36. Sato K, Urbano R, Yu C, Yamasaki F, Sato T, Jordan J, Robertson D, Diedrich A. The effect of donepezil treatment on cardiovascular mortality. *Clin Pharmacol Ther*. 88: 335-338, 2010
37. Yamakoshi K. Bioinstrumentation. *IEEE Rev. Biomed. Eng* 3: 3-6, 2010
38. Ogawa M, Nogawa M, Yamakoshi T, and Yamakoshi K. Evaluation of cardiovascular stress reaction using HPCD method on a beat-by-beat basis. *Advances in Natural Science*. 3: 128-132, 2010
39. Yamakoshi K. Current status of non-invasive bioinstrumentation for healthcare. *Sensors and Materials*. 20: 1-20, 2010
40. 佐藤隆幸 アルツハイマー病に用いられるドネペジルの抗心不全作用循環器内科 68: 496-498, 2010

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, 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. Meihua Li, Masashi Inagaki, Can Zheng, Toru Kawada, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Masaru Sugimachi. Vagal stimulation markedly suppressed arrhythmic death and prevented cardiac dysfunction in rats after acute myocardial infarction. CSDS (Cardiovascular System Dynamics Society) Conference, 2010.
 46. Shuji Shimizu, Tsuyoshi Akiyama, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Atsunori Kamiya, Toshiaki Shishido, Shunji Sano, Mikiyasu Shirai, Masaru Sugimachi. Medetomidine, an α_2 adrenergic agonist, enhances acetylcholine release from cardiac vagal nerve endings through central action. ESC (European Society of Cardiology) Congress, 2010.
 47. 鄭 燦, 李 梅花, 杉町 勝, 佐藤隆幸. A new intelligent technique of fluid restriction in small animals. 第 31 回日本循環制御医学会総会 2010
 48. 柿沼由彦, 秋山 剛, 有川幹彦, 半田武巳, 佐藤隆幸. Effects of a non-central and non-neuronal acetylcholine synthesis system equipped for cardiomyocytes, as a molecular brake, on overshooting cardiac energy metabolism. 第 31 回日本循環制御医学会総会, 2010
 49. 久保 亨, 西永正典, 柿沼由彦, 佐藤隆幸, 土居義典. 塩酸ドネペジル内服による心血管系への影響に関する前向き登録調査研究. 第 11 回 Neurocardiology Workshop. 2010
 50. Kakinuma Y, Sato T. The new era of therapeutic modalities against heart failure, focusing on pharmacological intervention of the cardiovascular cholinergic system. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
 51. Yamasaki F, Nakajima N, Ikeuchi M, Kamimoto Y, Sugiura T, Sato T. Bionic baroreflex system for stabilizing arterial

pressure by spinal cord stimulation and abdominal cuff. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010.

52. Arikawa M, Kakinuma Y, Zheng C, Yamasaki F, Sato T. Donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, reduces the risk of left ventricular free wall rupture during an acute phase of myocardial infarction by attenuating macrophage matrix metalloproteinase-9. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010.
53. Kakinuma Y, Akiyama T, Arikawa M, Sato T. Effects of a non-neuronal cholinergic system equipped for cardiomyocytes, as a molecular brake, on overshooting cardiac energy metabolism. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010.
54. 佐藤隆幸. 日本医工ものづくりコモンズへの期待. 第19回日本コンピュータ外科学会, シンポジウム「日本のもの作りを医療へ生かす取り組み」2010
55. 山本正樹, 西森秀明, 割石精一郎, 福富敬, 佐藤隆幸, 笹栗志朗. 冠動脈バイパス術におけるHEMS-ICG造影法を用いた新血流評価法. 第41回日本心臓血管外科学会学術総会. 2011
56. Ogawa M, Nogawa M, Yamakoshi T, and Yamakoshi K. Evaluation of cardiovascular stress reaction using HPCD method on a beat-by-beat Basis, The 3rd International Conference of Bionic Engineering, 2010
57. Nogawa M, Ogawa M, Yamakoshi T, Sunagawa K and Yamakoshi K. Development of non-invasive instantaneous arterial pressure measurement and its control system for spinal injury patients, The 6th International Symposium on Precision Engineering Measurements and Instrumentation, 2010
58. 小川充洋, 野川雅道, 大兼政天平, 田中志信, 山越憲一. Preliminary study on beat-by-beat HPCD method for non-invasive hemodynamics evaluation, 第48回日本生体医工学大会, 2010
59. 長瀬樹生, 小野崇貴, 野川雅道, 小川充洋, 山越健弘, 坂本隆史, 戸伏倫之, 村山佳範, 田中志信, 山越憲一, 砂川賢二. Noninvasive beat-by-beat blood pressure measurement

for preventing severe orthostatic hypotension with spinal cord injury, 第48回日本生体医工学大会, 2010

G-3. 新聞報道等 (新聞)

1. 「手術時、目的部位が発光 高知大など、赤外線カメラ開発」日本経済新聞 2010.06.05.
2. 「リンパ節や血管、手術中くっきり 高知大、蛍光ナビ開発」朝日新聞(大阪) 2010.06.05.
3. 「高知大医学部 近赤外線でリンパ管“透視”世界初 手術用ナビ製品化」高知新聞 2010.06.05.
4. 「高知大が蛍光カメラ開発ー外科切除部を可視化」日刊工業新聞 2010.06.05.
5. 「高知大、手術システムを製品に 患部を近赤外透過で可視化」FujiSankei Business 2010.06.11.
6. 「手術用カメラ：血流くっきり 世界初、高知大医学部・佐藤教授チームが製品化」毎日新聞(高知) 2010.06.15.
7. 「瑞穂医科など、近赤外光利用新システム、術中に微細切除組織を可視化」化学工業日報 2010.06.16.
8. 「外科手術の切除部分をリアルタイムで可視化」科学新聞 2010.06.18.
9. 「リンパ節や血管の状態、手術時、カラーで観察、高知大など、近赤外蛍光を撮影」日経産業新聞 2010.06.23.
10. 「認知症薬 心臓病予防に効果 高知大など」日本経済新聞(朝刊) 2010.12.05.
11. 「認知症薬 心臓病に効果 高知大と米合同チーム 心筋細胞再生促す」高知新聞(朝刊) 2010.12.05.

(テレビ)

1. 「手術患部 カラー映像で確認」NHK総合放送(高知)「こうち情報いちばん」 2010.06.07.
2. 「光る患部で手術を変える」NHK総合放送(高知)「おはようこうち」 2010.07.06.
3. 「光る患部が医療を変える」NHK総合放送「ニュースウオッチ9」 2010.08.06.
4. 「体内の手術のポイントを可視化. 最新手

術ナビゲーションシステム完成」 JST Science News 2010.09.

5. 「地域発 がん治療革命～医療格差を解消せよ～」NHK総合放送（四国）「四国羅針盤」2010.10.29.

（雑誌）

1. 「近赤外蛍光を利用した血管・血流、リンパ管・リンパ流・リンパ節のカラーイメージング装置の開発」 MEDICAL PHOTONICS 2010.07.
2. 「カラー動画による手術ナビゲーションシステムの誕生」 JST News, 2010.07.
3. 医工連携を歩く.「近赤外蛍光と可視光の同時撮影が可能なカラーイメージング装置の開発」映像情報メディカル・インダストリアル 2010.09.
4. 「生体深部の血液・リンパ管を近赤外蛍光カラーで可視化.」医療タイムス 2010.11.

（講演）

1. 「世界初！身体的・精神的に負担の少ない外科手術の実現へ ～近赤外蛍光を捕捉する術中ナビゲーションカラーイメージングシステムの開発～」“知”と“地”の協奏 地域貢献を目指す高知発の科学技術 ～JSTイノベーションサテライト高知 研究成果報告会～ 2010.09.09.
2. 近赤外蛍光カラーイメージング装置による手術支援ー生体深部の可視化ー. HOSPEX JAPAN 2010 特別講演.2010.11.17.
3. 血圧をコンピュータで自在にあやつる. ヒューマンストレス産業技術研究会. 2011.03.08.

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
出願番号：PCT/JP2010/002016
2. 小椋敏彦、佐藤隆幸、山崎文靖
生体圧迫装置及び血圧測定装置
登録日：2010.07.09.
特許第 4544917 号

バイオニック血圧制御システムの実用化開発
脊損患者の血圧制御システムの開発

分担研究者 廣岡 良隆 (九州大学病院循環器内科 講師)

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：

H21年度に引き続き皮膚刺激部位、刺激条件(刺激周波数、電流、電流幅)、制御論理の最適化、慣れ現象対策、動的特性の推定、及びせい魚論理の開発を継続して行った。刺激部位は下腹部、鼠径部で最大昇圧応答が得られた。また懸案であった、慣れ現象は、刺激を間歇的に行うことで、回避できることが明らかになった。皮膚刺激に対する動的応答特性は一次遅れの系でモデル化(3パラメタモデル)できることが示された。PI制御で比較的安定した制御が実現できた。最終年度はこれらの要素技術を一体化し、システムを完成させる。

A. 研究目的

近代医学の急速な進歩により代表的な血圧調節失調である本態性高血圧は薬物治療が可能になってきた。しかしながら、直接的に脳幹部の血管運動中枢が変性する Shy-Drager 症候群や脊髄損傷に伴った交感神経遠心路の切断による神経性の血圧失調に対しては有効な治療戦略がない。これらの病態では、重篤な体位性低血圧をおこし、そのため患者は受動的にも座位になることができず、長期臥床を余儀なくされる。長期臥床はQOLの悪化のみではなく、誤嚥性肺炎や褥創のリスクとなり生命予後を悪化させる。我が国の脊髄損傷患者数は10万人を越え、毎年5000人余りの新たな患者が生まれている。患者は若年者が多いことから、QOLや生命予後の改善は社会的にも極めて重要である。

近年、申請者の研究グループを中心に、神経性血圧調節機構を電子的に構築し、それを生体に組み込むことで、血圧調節機能を再建するバイオニック血圧制御システムの開発が行われてきた。このシステムは負帰還による自動制御システムである。図1にそのシステム構成を示す。血圧は半導体圧センサーで検出される。検出された血圧情報はバイオニックブレインで脳幹部の血管運動中枢と同様の論理処理を受け、血圧の高低が判断される。この判断に基づき末梢の交感神経を電気刺激し、血管特性や心臓特性を変えることで血圧を制御する。このシステムの基盤技術はすでに開発されているが、臨床応用は

まだ進んでいない。臨床に応用することができれば、重篤な神経性の体位性低血圧に苛まれている多くの患者を救済することができる。

本研究は脊髄(頸髄)損傷患者の重篤な体位性低血圧を克服するバイオニック血圧制御システムを実用化することを目的とする。

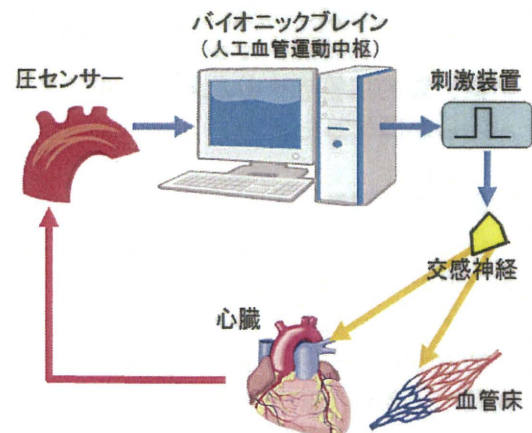


図1 バイオニック血圧制御システムの構成図

B. 研究方法

申請者は脊髄損傷において、経皮的な電気刺激で昇圧することができることを既に示してきた。この事実に基づく、本研究では、経皮的電気刺激条件の最適化、ならびに、刺激応答特性を解析することにより、制御論理の開発を行う。

B-1 慣れ現象の克服

脊髄損傷患者の体表を電気刺激すると血圧は増加する。しかしながら、長期間刺激すると血圧応答が減少していく。刺激条件を変え、慣れ現象が起きない条件を探索する。

B-2 血圧応答動特性の推定

血圧応答の動特性の推定は、制御論理の開発に不可欠である。不規則電気刺激に対する動特性を推定した。

B-3 制御論理の開発

動特性の推定に基づき、制御器の設計を行う。特に同一個人でも刺激部位、電極の装着条件等により動特性が変動する可能性がある。安定した制御を実現するロバストな制御論理を開発する。

C. 研究結果

C-1 慣れ現象の克服

慣れ現象は強い刺激（高い周波数、強い電流）でより早期に惹起されることが示された。間歇刺激にすることで（刺激をしない時間を設定する）ことで慣れ現象が回避できることが示された。

C-2 血圧応答の動的な特性の推定

皮膚刺激を断続的に行うことで、血圧応答の動的な特性を求めた。当初は白色雑音法を用い広い周波数帯域で動特性を推定した。その結果、血圧応答はほぼ一次遅れの系で近似できることが示された。一次遅れの系を3つのパラメタ（利得、時定数、遅れ時間）でシステム同定した。その結果、動的応答を十分な精度で推定できることが明らかになった。

C-3 制御理論の開発

同一個体でも応答特性に大きな変動があることが示された。変動は時定数や遅れ時間などにはほとんど認められず、もっぱら利得に反映された。数値シミュレーションを用いて、利得が400%変動する条件で安定した制御が行える条件を抽出した。制御の立ち上がり時間を30秒に設定することで、PI制御器で十分安定な制御が実現できることが示された。

D. 考察

我々の従来の研究から、バイオニック血圧制御システムによる安定した血圧制御は証明されている。しかしながら、これまでの研究では交感神経遠心路を直接電気刺激することで血圧制御を実現していた。本研究では、皮膚体性入力を用いて間接的に交感神経遠心路の刺激を試み

た。その結果、脊髄損傷患者においては、皮膚刺激で交感神経遠心路の刺激ができることが明らかになった。

H21年度に引き続き皮膚刺激部位、刺激条件（刺激周波数、電流、電流幅）、制御論理の最適化、慣れ現象対策、動的特性の推定、及び瞬時血圧の非侵襲測定システムの開発を継続して行った。刺激部位は下腹部、鼠径部で最大昇圧応答が得られた。また懸案であった、慣れ現象（刺激に対して血圧応答が次第に減弱してくる現象）は、刺激を間歇的に行うことで、回避できることが明らかになった。間歇刺激で少なくとも1時間程度は安定した昇圧応答が得られることが明らかになった。

皮膚刺激に対する動的応答特性は制御システムの設計に不可欠である。不規則な皮膚刺激を行い、その血圧応答特性を解析することで動的特性を推定した。その結果、血圧応答は一次遅れの系でモデル化（3パラメタモデル：gain, time constant, delay）できることが示された。

被制御システムは遅れの少ない一次の系で近似できたことから、制御論理の開発は比較的容易であった。しかしながら、動特性の日内変動や刺激期間中の変動も否定できないことから、さらにロバストな適応制御の検討も視野に入れている。

E. 結論

脊髄損傷患者は皮膚の電気刺激で昇圧を得ることができた。応答特性は一次のシステムで近似できることから、制御論理の開発は比較的容易であった。実用化に際しては動特性が変動する可能性もあることから、適応制御も検討する。

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.
2. 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.

3. 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.
4. 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.
5. Kishi T, Sunagawa K. Baroreflex sensitivity might predict responders to milrinone in patients with heart failure. *Int Heart J*. 2010;51(6):411-5.
6. Sunagawa K, Sugimachi M. Development of artificial bionic baroreflex system. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;2010:3446-8.
7. 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
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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, 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.
- G-3. 新聞報道**
なし
- 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
出願番号：PCT/JP2010/002016

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業)
平成22年度分担研究報告書

バイオニック血圧制御システムの実用化開発
電気鍼刺激による降圧治療の検討 (分担課題名)

分担研究者 杉町 勝 (国立循環器病研究センター研究所 部長)

研究要旨：

体表刺激では条件によっては降圧作用がある。ヒトへの応用に際して複数の動物での共通性を確認するため、昨年度のネコでの実験につづき、足三里への電気鍼刺激によって降圧効果が見られる条件を麻酔ウサギにおいて網羅的に検討した。降圧応答は刺激パルス頻度に対しては二相性に応答し、最大降圧は2~5 Hz 付近で見られた。刺激電流値に対しては5 mA まで単調に応答が増加した。刺激パルス幅の影響は少なかった。最大降圧の周波数は異なるものの類似の降圧刺激条件が得られた。

A. 研究目的

本研究では脊損患者の血圧制御システムを開発する。本システムは体表刺激がもたらす昇圧による起立性低血圧のフィードバック治療を実現するものであるが、体表刺激や脊髄刺激では条件によっては降圧作用があることが知られている。ヒトへの応用に際して複数の動物での共通性を確認するため、昨年度のネコでの実験につづき、本課題では電気鍼による体表刺激において、どのような条件で降圧効果が得られるかを体系的に検討している。

B. 研究方法

B-1. 動物実験

前年度は麻酔下のネコを用いて検討を行ったが、電気鍼に対する血圧応答の種差を検討するために、本年度は日本白ウサギを用いて実験を行った。ペントバルビタール (50 mg/Kg) による初期麻酔と α クロラロース (20 mg/Kg/h) +ウレタン (125 mg/Kg/h) による持続麻酔を行い、大動脈圧を連続記録した。

B-2. 電気鍼刺激

体表からの電気鍼刺激は、径 0.2 mm の針を足三里と呼ばれるツボに相当する場所に刺入して行った。対極は踵近くの皮下に刺した注射針を用いた。電気刺激装置からの双極性方形波を用いた刺激を行い、両側の下肢に同時に電気鍼刺激を行った。

B-3. プロトコール

以下の2つのプロトコールを行った。電気刺激の条件として刺激電流値、刺激パルス幅、刺

激パルス頻度を検討したが、これらを2つずつ組み合わせさせて変化させその効果をみた。

B-3. 1. 刺激電流値と刺激パルス頻度による降圧効果の差異

このプロトコールでは、刺激パルス幅を 0.5 ms に固定し、刺激電流値を5段階 (1、2、3、4、5 mA) に、刺激パルス頻度を8段階 (0、1、2、5、10、20、50、100 Hz) に変えて、これらの組合せ 40 通りの刺激における血圧の変化を測定した。各条件は1分間持続し、最後の10秒間の平均血圧測定値を求めた。

B-3. 2. 刺激電流値と刺激パルス幅による降圧効果の差異

同様の検討を、刺激パルス頻度を 2 Hz に固定し、刺激電流値を5段階 (1、2、3、4、5 mA) に、刺激パルス幅を8段階 (0、0.1、0.2、0.5、1、2、5、10 ms) に変えて、これらの組合せ 40 通りの刺激における血圧の変化を測定した。各条件は1分間持続し、最後の10秒間の平均血圧測定値を求めた。

(倫理面への配慮)

動物実験は、国立循環器病研究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、国立循環器病研究センター実験動物管理施設の指針に従って行った。