

20111/002A

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23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24(2012)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23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24(2012)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 16 富永 隆治
3.	分担研究報告書 九州大学病院	戸高 浩司 24
4.	分担研究報告書 国立循環器病研究センター研究所	杉町 勝 40
5.	分担研究報告書 国立循環器病研究センター研究所	稲垣 正司 44
6.	分担研究報告書 国立循環器病研究センター	鎌倉 史朗 47
7.	分担研究報告書 東京大学	久田 俊明 51
8.	分担研究報告書 東北大学	吉澤 誠 54
9.	分担研究報告書 オリンパス株式会社	清水 一夫 59
10.	刊行物一覧	62
11.	論文別刷り	67



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23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）と頻回に情報を交換し、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④九州大学および国立循環器病センターの研究者が主導し、臨床治験を推進する体制を確立する。

**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。

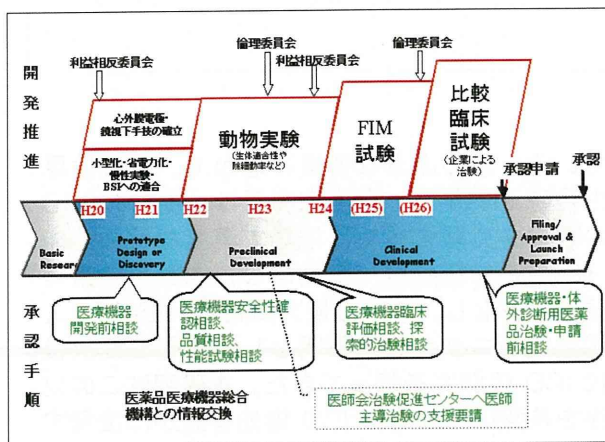
3~4年度: 3年度は探索的研究によりデバイスの至適設計や動作条件を定め、4年度は決められたプロトコルにしたがって必要数の動物で有用性、安全性の試験を行い、その結果を系統的に蓄積する。動物にデバイスを長期に植え込み耐用性や安全性を確認する。頻りに医薬品医療機器総合機構と情報交換を行い、臨床試験の立ち上げが遅滞なく行われるように、実験データを蓄積する。

### 臨床試験(5年度以降)

大学および国研研究者の主導によりデバイス開発企業とともに臨床治験に向けた準備を行う。臨床試験のプロトコ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ルを早めに提示し、承認に向けての準備をする。

### 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機器はオリンパス(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の精神に則り、九州大学においては九州大学動物実験審査委員会の承認を受け、国立循環器病センターにおいては厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針に準拠し行う。実験に際し、苦痛の軽減、必要動物の減少に努める。

## 倫理面への配慮

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

## C. 研究結果

当初予定に従って研究を推進した。以下に分担開発課題ごとの研究結果を示す。何れもほぼ予定どおりに進捗しているものと考えている。これらの実績が評価され、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、判定出力の時系列情報を考慮するために多数決および移動平均による判定を加えることで、高精度な検出アルゴリズムの実現を行った。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、多数決閾数および移動平均を用いたアルゴリズムを適用することで、いずれの場合も、先行研究と比較して、感度ならびに特異度の上昇が認められた。ただし、本研究で分類の対象とした不整脈は、種類が限定的であり、データ数も十分とは言えない。そのため、今後は誤検出を誘発する可能性のある不整脈やより多くの不整脈データを取得し、アルゴリズムの有効性を検証する必要がある。

### シミュレータによる電極の詳細設計

本研究では迷走神経刺激は不整脈の予防や心

不全の悪化抑制に必須な機能である。しかしながら、迷走神経を長期刺激する電極は未だに開発されていない。迷走神経刺激を効率的に行う事の出来る電極形状を求めるため、電極形状を様々に変えて解析する事が出来る電極設計シミュレーションシステムを構築した。

### 植込み型突然死防止装置の開発

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 (心拍検出回路) をさらに改良し、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。

心拍検出回路のデジタル化については IC 化を前提に初段の心拍信号増幅器以外デジタル処理の間欠動作により、低消費電力化を実現することを前提に設計を行い、低消費電力化が可能であることを証明した。消費電力としては昨年度のほぼ半分の 60 $\mu$ A を実現した。

### 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

米国で ICD を始めとする高リスク医療機器の規制方針が近年変わりつつあり、本邦での ICD 開発にも影響を与えられられたため調査研究を行った。薬剤溶出性ステントの遅発性血栓症、ICD リコールなどをきっかけに米国では医療機器の規制が強化される方向にある。具体的には 510(k) と呼ばれる中等度リスク向けの認証制度を用いて高リスク機器が評価、市販が許可される場合があり、米国政府監査院より FDA が改善を指示された。いずれは class III の高リスク機器は全て PMA という臨床試験を課す本来の制度で評価、承認、市販許可されるという形に一本化されるものと考えられる。

規制を単に強化すると開発者側の負担が重くなるため軽減させる方法が幾つか提案されている。①市販前臨床試験を adaptive design や win ratio などを用いて規模を小さくする試み、②市



販後に評価の重点（主に安全性）を移し、万が一発生した不具合に迅速に対応できるようにする DELTA などの解析方法の試みなどがある。

後者に関しては市販後のレジストリーの充実が欠かせず、本邦でも医療機器や機器を使用した治療例を登録する制度整備が早急に望まれる。

### 低侵襲な電極え込み

電極の形状、専用器具、手術手技を工夫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、慢性期の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

心臓再同期療法（CRT）が重症心不全患者の自覚症状・運動耐容能・心不全入院頻度・生命予後を改善することが明らかとなり、CRT は重症心不全患者に対する治療戦略において重要な選択肢の一つとなっている。近年では軽症心不全に対する CRT の効果も示され、その適応は拡大している。しかしながら、CRT による治療効果を認めない症例（non-responder）が約 30% 存在し、大きな問題となっている。本プロジェクトで開発中の無痛性 ICD にも CRT 機能が搭載される。本研究では、CRT 機能の大きな問題である non-responder の予測方法の現状およびその解決法について調査し、今後の機器開発計画に反映させた。

### 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がその機序は明らかでなかった。 $\alpha 7$ -ニコチン性アセチルコリン受容体（methyllycaconitine）の皮下投与によりドネペジルの心不全進行抑制作用は減弱したが、脳室内投与では減弱しなかった。このことから、ドネペジルの心不全進行抑制作用に、末梢性の  $\alpha 7$ -ニコチン性アセチルコリン受容体が重要な役割を果たす可能性が示唆された。

### 心不全モニタ機能の評価

植込み型機器を用いて患者の状態を遠隔モニタリングすることによって、心不全患者の管理が改善されることが期待される。既に肺うっ血

をモニタするシステムが実用化されているが、心拍出量をモニタするシステムはない。これまでに左肺の電気的インピーダンス信号より心拍出量を推定するシステムの開発し、心不全の病態（Forrester 分類）を連続モニタすることを可能とした。本システムの精度を評価するために、覚醒下で植込み機器からのインピーダンス信号と大動脈超音波血流計の信号を同時に計測する実験系を確立した。インピーダンス信号から心拍数変化などに伴う心拍出量の変化を良好に推定できることを確認した。

### 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することを目的とする。

#### 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従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. Kishi T, Hirooka Y, Katsuki M, Ogawa K, Shinohara K, Isegawa K, Sunagawa K. Exercise Training Causes Sympathoinhibition through Antioxidant Effect in the Rostral Ventrolateral Medulla of Hypertensive Rats. *Clin Exp Hypertens*. In press, 2012
2. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Sympathoinhibition caused by orally administered telmisartan through inhibition of the AT(1) receptor in the rostral ventrolateral medulla of hypertensive rats. *Hypertens Res*. In press, 2012
3. Ichiki T, Miyazaki R, Kamiharaguchi A, Hashimoto T, Matsuura H, Kitamoto S, Tokunou T, Sunagawa K. Resveratrol attenuates angiotensin II-induced senescence of vascular smooth muscle cells. *Regul Pept*. In press, 2012
4. Shinohara K, Hirooka Y, Ogawa K, Kishi T, Yasukawa K, Utsumi H, Sunagawa K. Combination Therapy of Olmesartan and Azelnidipine Inhibits Sympathetic Activity Associated with Reducing Oxidative Stress in the Brain of Hypertensive Rats. *Clin Exp Hypertens*. In press, 2012
5. Hara M, Tabata K, Suzuki T, Do MK, Mizunoya W, Nakamura M, Nishimura S, Tabata S, Ikeuchi Y, Sunagawa K, Anderson JE, Allen RE, Tatsumi R. Calcium influx through a possible coupling of cation channels impacts skeletal muscle satellite cell activation in response to mechanical stretch. *Am J Physiol Cell Physiol*. In press, 2012
6. Inoue E, Ichiki T, Takeda K, Matsuura H, Hashimoto T, Ikeda J, Kamiharaguchi A, Sunagawa K. Beraprost sodium, a stable prostacyclin analogue, improves insulin resistance in high-fat diet-induced obese mice. *J Endocrinol*. 213: 285-291, 2012
7. Miyazaki R, Ichiki T, Hashimoto T, Ikeda J, Kamiharaguchi A, Narabayashi E, Matsuura H, Takeda K, Sunagawa K. Acetylcholinesterase inhibitors attenuate angiogenesis. *Clin Sci (Lond)*. 123: 241-249, 2012.
8. Takemoto M, Mukai Y, Inoue S, Matoba T, Nishizaka M, Ide T, Chishaki A, Sunagawa K. Usefulness of non-contact mapping for radiofrequency catheter ablation of inappropriate sinus tachycardia: new procedural strategy and long-term clinical outcome. *Intern Med*. 51: 357-362, 2012.
9. Nakagaki T, Hirooka Y, Matsukawa R, Nishihara M, Nakano M, Ito K, Hoka S, Sunagawa K. Activation of mineralocorticoid receptors in the rostral ventrolateral medulla is involved in hypertensive mechanisms in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res*. 35: 470-476, 2012.
10. Nishihara M, Hirooka Y, Matsukawa R, Kishi T, Sunagawa K. Oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla modulates excitatory and inhibitory inputs in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 30: 97-106, 2012.
11. Ito K, Hirooka Y, Matsukawa R, Nakano M, Sunagawa K. Decreased brain sigma-1 receptor contributes to the relationship between heart failure and depression. *Cardiovasc Res*. 93: 33-40, 2012.
12. Miyamoto T, Inagaki M, Takaki H, Kawada T, Shishido T, Kamiya A, Sugimachi M. Adaptation of the respiratory controller contributes to the attenuation of exercise hyperpnea in endurance-trained athletes. *Eur J Appl Physiol*. 112: 237-251, 2012
13. 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 in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type 1 electrocardiogram. *Heart Rhythm*. 9: 242-248, 2012
14. Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Takaki H, Aihara N,



- Isoe M, Kamakura S, Shimizu W. Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 9: 77-83, 2012
15. Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Nakajima H, Kobayashi J, Kamakura S. Abrupt Heart Rate Fallings in a Patient with Biventricular Pacing: Latent Risk for Exacerbation of Heart Failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 35: e55-e58, 2012
  16. Washio T, Okada J, Sugiura S, Hisada T. Approximation for Cooperative Interactions of a Spatially-detailed Cardiac Sarcomere Model. *Cellular and Molecular Bioengineering*. 5: 113-126, 2012.
  17. Hatano A, Okada J, Hisada T, Sugiura S. Critical role of cardiac t-tubule system for the maintenance of contractile function revealed by a 3D integrated model of cardiomyocytes. *J Biomech*. 45: 815-823. 2012.
  18. Sugimachi M, Uemura K, Kawada T, Shishido T, Sunagawa K. Reduction of myocardial oxygen demand by controlling heart rate and hemodynamics simultaneously by novel circulatory model. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011:4297-300, 2011.
  19. Sakamoto T, Murayama Y, Tanaka A, Sakamoto K, Tobushi T, Saku K, Hosokawa K, Onitsuka K, Fujino T, Sunagawa K. Impact of baroreflex on venous return surface. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011: 4295-4296, 2011.
  20. Kishi T, Sunagawa K. Experimental 'jet lag' causes sympathoexcitation via oxidative stress through AT1 receptor in the brainstem. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011: 1969-1972, 2011.
  21. Hosokawa K, Funakoshi K, Tanaka A, Sakamoto T, Onitsuka K, Sakamoto K, Tobushi T, Fujino T, Saku K, Murayama Y, Ide T, Sunagawa K. Artificial baroreflex system restores volume tolerance in the absence of native baroreflex. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011: 697-699, 2011.
  22. Kawada T, Shimizu S, Sata Y, Kamiya A, Sunagawa K, Sugimachi M. Consideration on step duration to assess open-loop static characteristics of the carotid sinus baroreflex in rats. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011: 689-692, 2011.
  23. Masuda S, Nakano K, Funakoshi K, Zhao G, Meng W, Kimura S, Matoba T, Miyagawa M, Iwata E, Sunagawa K, Egashira K. Imatinib mesylate-incorporated nanoparticle-eluting stent attenuates in-stent neointimal formation in porcine coronary arteries. *J Atheroscler Thromb*. 18: 1043-1053, 2011.
  24. Matsuura H, Ichiki T, Ikeda J, Takeda K, Miyazaki R, Hashimoto T, Narabayashi E, Kitamoto S, Tokunou T, Sunagawa K. Inhibition of prolyl hydroxylase domain-containing protein downregulates vascular angiotensin II type 1 receptor. *Hypertension*. 58: 386-393, 2011.
  25. Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Brain AT1 receptor activates the sympathetic nervous system through toll-like receptor 4 in mice with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 58: 543-549, 2011.
  26. Matsukawa R, Hirooka Y, Nishihara M, Ito K, Sunagawa K. Neuregulin-1/ErbB signaling in rostral ventrolateral medulla is involved in blood pressure regulation as an antihypertensive system. *J Hypertens*. 29: 1735-1742, 2011.
  27. Kishi T, Hirooka Y, Ogawa K, Konno S, Sunagawa K. Calorie restriction inhibits sympathetic nerve activity via anti-oxidant effect in the rostral ventrolateral medulla of obesity-induced hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 33: 240-245, 2011.
  28. Nakagaki T, Hirooka Y, Ito K, Kishi T, Hoka S, Sunagawa K. Role of angiotensin-(1-7) in rostral ventrolateral medulla in blood pressure regulation via sympathetic nerve activity in Wistar-Kyoto and spontaneous hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 33: 223-230, 2011.
  29. 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*. 91: 711-719, 2011.
  30. 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*. 24: 582-591, 2011.
  31. 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.
32. 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.
  33. 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
  34. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sata Y, Mizuno M, Kamiya A, Shishido T, Inagaki M, Shirai M, Sano S, Sugimachi M. Medetomidine, an  $\alpha(2)$ -Adrenergic Agonist, Activates Cardiac Vagal Nerve Through Modulation of Baroreflex Control. *Circ J.* 76: 152-159, 2011
  35. Abe C, Kawada T, Sugimachi M, Morita H. Interaction between vestibulo-cardiovascular reflex and arterial baroreflex during postural change in rats. *Appl Physiol.* 111: 1614-1621, 2011.
  36. Kawada T, Shimizu S, Li M, Kamiya A, Uemura K, Sata Y, Yamamoto H, Sugimachi M. Contrasting effects of moderate vagal stimulation on heart rate and carotid sinus baroreflex-mediated sympathetic arterial pressure regulation in rats. *Life Sci.* 89: 498-503, 2011
  37. Shimizu S, Une D, Shishido T, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. Norwood procedure with non-valved right ventricle to pulmonary artery shunt improves ventricular energetics despite the presence of diastolic regurgitation: a theoretical analysis. *J Physiol Sci.* 61: 457-465, 2011.
  38. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sonobe T, Kamiya A, Shishido T, Tokudome T, Hosoda H, Shirai M, Kangawa K, Sugimachi M. Centrally administered ghrelin activates cardiac vagal nerve in anesthetized rabbits. *Auton Neurosci.* 162: 60-65, 2011.
  39. Komamura K, Tatsumi R, Tsujita-Kuroda Y, Onoe T, Matsumoto K, Nakamura T, Miyazaki J, Horio T, Sugimachi M. Cellular injury of cardiomyocytes during hepatocyte growth factor gene transfection with ultrasound-triggered bubble liposome destruction. 2011: 453619, 2011.
  40. 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: predictability analysis. *J Physiol.* 589: 1769-1790, 2011.
  41. 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.
  42. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N. Electrocardiographic Characteristics and SCN5A Mutations in Idiopathic Ventricular Fibrillation Associated with Early Repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 4: 874-881, 2011.
  43. Kurita T, Noda T, Aiba T, Nakajima I, Shimizu W, Motoki K, Yasuoka R, Miyazaki S, Kamakura S. Cardiac resynchronization therapy to prevent life-threatening arrhythmias in patients with congestive heart failure. *J Electrocardiol.* 44: 736-741, 2011.
  44. Makimoto H, Noda T, Kurita T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Kamakura S. Incessant monomorphic ventricular tachycardia induced by the proarrhythmic effect of amiodarone. *Intern Med.* 50: 2591-2595, 2011.
  45. Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Kamakura S, Kumagai K, Mitamura H, Okumura K, Sugi K, Yamashita T. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation : evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents. *Circ J.* 75: 1539-1547, 2011.
  46. Sekiguchi Y, Tada H, Yoshida K, Seo Y, Li S, Tejima T, Shoda M, Kamakura S, Aonuma K. Significant increase in the incidence of ventricular arrhythmic events after an intrathoracic impedance change measured with a cardiac resynchronization

therapy defibrillator. *Circ J.* 75: 2614-2620, 2011.

47. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, Ohe T, Ohtsu H, Kato T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sato T, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Watanabe E, Ogawa S. J-RHYTHM II Investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace.* 13: 473-479, 2011.
  48. 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.* 301: H200-H208, 2011.
  49. Hatano A, Okada J, Washio T, Hisada T, Sugiura S. A three-dimensional simulation model of cardiomyocyte integrating excitation-contraction coupling and metabolism. *Biophys J.* 101: 2601-2610, 2011.
  50. Norihiro Sugita, Makoto Yoshizawa, Akira Tanaka, Makoto Abe, Noriyasu Homma, Shigeru Chiba, Tomoyuki Yambe, Shin-ichi Nitta. Evaluation of temporal relationship between a physiological index and a subjective score using average mutual information. *Displays.* 32: 201-208, 2011.
  51. 阿部 誠, 吉澤 誠, 杉田 典大, 田中 明, 本間 経康, 山家 智之, 仁田 新一: 容積脈波の独立成分分析による圧受容器反射機能の評価 *電気学会論文誌 C* 131: 1540-1546, 2011.
  52. 阿部 誠, テルマ ケイコ スガイ, 吉澤 誠, 本間 経康, 杉田 典大, 清水 一夫, 後藤 萌, 稲垣 正司, 杉町 勝, 砂川 賢二: 植込み型除細動器用致死性不整脈検出アルゴリズムの高速・高精度化 *生体医工学* 49:932-938, 2011.
- ## 2. 学会発表
1. 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. *Experimental Biology* 2011
  2. Funakoshi K, Hosokawa K, Tanaka A, Sakamoto T, Onitsuka K, Sakamoto K, Tobushi T, Fujino T, Saku K, Murayama Y, Ide T, Sunagawa K: Baroreflex failure may play a major role in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction.
  3. Hosokawa K, Funakoshi K, Tanaka A, Sakamoto T, Onitsuka K, Sakamoto K, Tobushi T, Fujino T, Saku K, Murayama Y, Ide T, Sunagawa K: Artificial Baroreflex System Restores Volume Buffering Function in the Baroreflex Failure Irrespective of Left Ventricular Systolic Function.
  4. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Autoimplantation of astrocytes into cardiovascular center of brainstem causes sympathoinhibition and decreases the mortality rate in Hypertensive rats.
  5. Matsukawa R, Hirooka Y, Ito K, Sunagawa K: Dysfunction of NRG-1/ErbB pathway modulating nitric oxide synthases in rostral ventrolateral medulla plays a pivotal role in central mechanisms of hypertension .
  6. Nishihara M, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K: Inhibition of Reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla augments sympathoexcitatory effects from the paraventricular nucleus of the hypothalamus in spontaneously hypertensive rats.
  7. Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K: Overexpression of MnSOD in the rostral ventrolateral medulla improves baroreflex function thereby inhibiting sympathetic activity of hypertensive rats.
  8. Sakamoto T, Murayama Y, Sakamoto K, Tobushi T, Tanaka A, Saku K, Hosokawa K, Onitsuka K, Fujino T, Sunagawa K: Baroreflex changes only stressed volume not the slope of the venous return surface.
  9. Shinohara K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K: Inhibition of nitric oxide-GABA pathway by reactive oxygen species in the rostral ventrolateral medulla causes sympathoexcitation in SHRSP.
  10. Hosokawa K, Funakoshi K, Tanaka A, Sakamoto T, Onitsuka K, Sakamoto K, Tobushi T, Fujino T, Saku K, Murayama



- Y, Ide T, Sunagawa K: Artificial Baroreflex System Restores Volume Tolerance in the Absence of Native Baroreflex. 33<sup>rd</sup> Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society
11. Kishi T, Sunagawa K: Experimental jet lag causes sympathoexcitation via oxidative stress through AT1 receptor in the brain. 33<sup>rd</sup> Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society
  12. Sakamoto T, Murayama Y, Tanaka A, Sakamoto K, Tobushi T, Saku K, Hosokawa K, Onitsuka K, Fujino T, Sunagawa K: Impact of Baroreflex on Venous Return Surface. 33<sup>rd</sup> Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society
  13. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K: Autoimplantation of astrocytes into cardiovascular center of brainstem causes sympathoinhibition and decreases the mortality rate in Hypertensive rats. 7<sup>th</sup> Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience: ISAN, 22<sup>nd</sup> Symposium of the American Autonomic Society
  14. Sakamoto T, Murayama Y, Tanaka A, Tobushi T, Sakamoto K, Saku K, Hosokawa K, Onizuka K, Fujino T, Sunagawa K: Baroreflex changes only stressed volume not the slope of the venous return surface in anesthetized dogs. 7<sup>th</sup> Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience: ISAN, 22<sup>nd</sup> Symposium of the American Autonomic Society
  15. Sunagawa K. What the vagal nerve stimulation can do for the diseased heart? 7<sup>th</sup> Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience: ISAN, 22<sup>nd</sup> Symposium of the American Autonomic Society
  16. Sunagawa K. Vagus Nerve Stimulation in Heart Failure. ISAN/AAS-2011 Satellite Meeting
  17. Sunagawa K. Bionic Baroreflex Control of Blood Pressure in Hypotensive & Hypertensive Disorders. ISAN/AAS-2011 Satellite Meeting
  18. Nishihara M, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K: Inhibition of oxidative stress in paraventricular nucleus of the hypothalamus reduces heart rate, but not blood pressure in spontaneously hypertensive rats. High Blood Pressure Research 2011 Scientific Sessions
  19. Fujino T, Ide T, Yoshida M, Onitsuka K, Tanaka A, Hata Y, Takehara T, Hosokawa K, Sakamoto T, Nishida M, Sunagawa K: Recombinant Mitochondrial Transcriptional Factor A Protein Attenuates Pathological Remodeling in Cardiac Myocytes. Scientific Sessions 2011, American Heart Association
  20. Hirooka Y: Advances in neural control of circulation: from hypertension to heart failure. Scientific Sessions 2011, American Heart Association
  21. Funakoshi K, Sunagawa K: Baroreflex Failure induces striking volume intolerance in a rat model with normal left ventricular function. Scientific Sessions 2011, American Heart Association
  22. Hosokawa K, Funakoshi K, Sakamoto T, Onitsuka K, Sakamoto K, Tobushi T, Fujino T, Saku K, Murayama Y, Ide T, Sunagawa K: Artificial Baroreceptor Fully Antagonizes Baroreflex Failure Induced Volume Intolerance. Scientific Sessions 2011, American Heart Association
  23. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K: The brain AT1R are responsible for sympathoexcitation associated with brain MR activation in mice with pressure overload after salt loading. Scientific Sessions 2011, American Heart Association
  24. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K: Autoimplantation of Astrocytes into the Cardiovascular Center of Brainstem Causes Sympathoinhibition and Decreases the Mortality Rate in Myocardial Infarction-Induced Heart Failure. Scientific Sessions 2011, American Heart Association
  25. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K: Combination Therapy of Amlodipine with Atorvastatin Suppresses Sympathetic Nerve Activity and Improves Cognitive Function Independent of Depressor Effects. Scientific Sessions 2011, American Heart Association
  26. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K: Oral Administration of Telmisartan Causes

- Sympathoinhibition through the Blockade of AT<sub>1</sub> Receptor in the Cardiovascular Center of Brainstem and the Activation of the Systemic PPAR-gamma in Metabolic Syndrome. Scientific Sessions 2011, American Heart Association
27. Matsukawa R, Hirooka Y, Ito K, Sunagawa K: Attenuating ErbB2 signaling in the rostral ventrolateral medulla reduces nitric oxide synthesis and induces hypertension. Scientific Sessions 2011, American Heart Association
  28. Matsukawa R, Hirooka Y, Ito K, Sunagawa K: Central NRG-1/ErbB signaling has a pivotal role in sympathoexcitation in heart failure. Scientific Sessions 2011, American Heart Association
  29. Nakagaki T, Hirooka Y, Ito K, Matsukawa R, Nishihara M, Hoka S, Sunagawa K: Activation of mineralocorticoid receptors in the rostral ventrolateral medulla enhances sympathetic activity in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Scientific Sessions 2011, American Heart Association
  30. Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K: Inhibition of the Toll-like receptor 4 in the brainstem causes the sympathoinhibition and improves the left ventricular systolic dysfunction in heart failure. Scientific Sessions 2011, American Heart Association
  31. Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K: Inhibition of ROS in the rostral ventrolateral medulla improves baroreflex function in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Scientific Sessions 2011, American Heart Association
  32. Shinohara K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K: Inhibition of NO-mediated GABA release by reactive oxygen species in the rostral ventrolateral medulla results in sympathoexcitation in hypertensive rats. Scientific Sessions 2011, American Heart Association
  33. 坂本隆史、村山佳範、坂本和生、田中敦士、朔啓太、細川和也、鬼塚健、藤野剛雄、砂川賢二：動脈反射が静脈環流平面に与える影響：モデルに基づく解析と実験的検証 第 50 回日本生体医工学会大会
  34. 船越公太、細川和也、田中敦士、坂本隆史、鬼塚健、坂本和生、戸伏倫之、藤野剛雄、朔啓太、村山佳範、井手友美、砂川賢二：圧反射異常は駆出率の保たれた心不全において重要な役割を果たす。第 50 回日本生体医工学会大会
  35. 細川和也、船越公太、田中敦士、坂本隆史、鬼塚健、坂本和生、戸伏倫之、藤野剛雄、朔啓太、村山佳範、井手友美、砂川賢二：人工圧受容器システムは循環容量制御を再生する 第 50 回日本生体医工学会大会
  36. 小河清寛、廣岡良隆、岸拓弥、砂川賢二：心不全マウスにおける交感神経活動亢進機序に脳内 AT<sub>1</sub> 受容体を介した Toll-like receptor 4 の活性化が関与している 第 32 回日本循環制御医学会総会
  37. 坂本隆史、村山佳範、坂本和生、戸伏倫之、田中敦士、朔啓太、細川和也、鬼塚健、藤野剛雄、砂川賢二：動脈圧反射が静脈還流平面に与える影響：モデルに基づく解析と実験的検証。第 32 回日本循環制御医学会総会
  38. 中垣俊明、廣岡良隆、西原正章、伊藤浩司、外須美夫、砂川賢二：脳卒中易発症生自然発症高血圧ラットにおける心臓血管中枢 (RVLM) のミネラルコルチコイド受容体の活性化が交感神経系を介した血圧上昇に関与している。第 32 回日本循環制御医学会総会
  39. 船越公太、細川和也、田中敦士、坂本隆史、鬼塚健、坂本和生、戸伏倫之、藤野剛雄、朔啓太、村山佳範、井手友美、砂川賢二：圧反射異常は駆出率の保たれた心不全において重要な役割を果たす。第 32 回日本循環制御医学会総会
  40. 細川和也、船越公太、坂本隆史、鬼塚健、坂本和生、戸伏倫之、藤野剛雄、朔啓太、井手友美、砂川賢二：バイオニック圧受容器システムは循環容量制御を再生する 第 32 回日本循環制御医学会総会
  41. 松川龍一、廣岡良隆、伊藤浩司、砂川賢二：中枢性血圧調節における RVLM 内 Neuregulin-1/ErbB signaling の役割 -作用機序および病態モデルにおける検討 第 32 回日本循環制御医学会総会
  42. Fujino T, Ide T, Yoshida M, Hata Y, Takehara T, Onitsuka K, Tanaka A,

- Sunagawa K. Recombinant TFAM Attenuates Pathological Hypertrophy of Cardiac Myocytes via Inhibiting NFAT Signaling. 第 75 回日本循環器学会学術集会
43. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K: Autoimplantation of astrocytes into cardiovascular center of brainstem causes prolonged sympathoinhibition and decreases the mortality rate in Hypertensive rats. 第 75 回日本循環器学会学術集会
  44. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K: Autoimplantation of astrocytes into cardiovascular center of brainstem improves the impaired baroreflex sensitivity and circadian rhythm of blood pressure. 第 75 回日本循環器学会学術集会
  45. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K: Telmisartan inhibits sympathetic activity through AT1R blockade in cardiovascular center of brainstem and activation of systemic PPAR-gamma in metabolic syndrome. 第 75 回日本循環器学会学術集会
  46. Matsukawa R, Hirooka Y, Ito K, Sunagawa K: Inhibition of ErbB2 in the rostral ventrolateral medulla modulating nitric oxide - gamma-aminobutyric acid axis plays a pivotal role in neural hypertension. 第 75 回日本循環器学会学術集会
  47. Nishihara M, Hirooka Y, Matsukawa R, Kishi T, Sunagawa K: Reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla attenuate  $\gamma$ -aminobutyric acid-ergic sympathoinhibition and augment sympathoexcitatory inputs from hypothalamus in hypertension. 第 75 回日本循環器学会学術集会
  48. Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K: Impaired baroreflex sensitivity due to increase oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla contributes to sympathetic drive. 第 75 回日本循環器学会学術集会
  49. Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K: Toll-like receptor 4 activated by angiotensin II type 1 receptor in the brainstem contributes to sympathoexcitation in heart failure. 第 75 回日本循環器学会学術集会
  50. Shinohara K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K: Inhibition of nitric oxide-GABA pathway due to reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla causes sympathoexcitation in SHRSP. 第 75 回日本循環器学会学術集会
  51. Fujino T, Ide T, Yoshida M, Onitsuka K, Tanaka A, Hosokawa K, Sakamoto T, Sakamoto K, Tobushi T, Sunagawa K. Recombinant TFAM protein attenuates pathological hypertrophy of cardiac myocytes via inhibiting NFAT signaling. 第 15 回日本心不全学会学術集会
  52. Matsukawa R, Hirooka Y, Ito K, Sunagawa K: The role of central NRG-1/ErbB signaling in heart failure of pressure overload model. 第 15 回日本心不全学会学術集会
  53. Fujino T, Ide T, Yoshida M, Tanaka A, Onitsuka K, Ikeda M, Hata Y, Takehara T, Hosokawa K, Sakamoto T, Sakamoto K, Tobushi T, Nishida M, Kang D, Sunagawa K: Recombinant TFAM Inhibits NFAT Signaling and Attenuates Pathological Hypertrophy of Cardiac Myocytes. 第 28 回国際心臓研究学会
  54. Hosokawa K, Funakoshi K, Takafumi Sakamoto, Ken Onitsuka, Kazuo Sakamoto, Tomoyuki Tobushi, Takeo Fujino, Keita Saku, Masataka Ikeda, Takamori Kakino, Yoshinori Murayama, Tomomi Ide, Sunagawa K: Artificial Baroreceptor System Restores Physiological Volume Buffering Function in Pulmonary Edema Induced by Baroreflex Failure. 第 28 回国際心臓研究学会
  55. Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K: Brain inflammation mediated by AT1 receptor-activated Toll-like receptor causes sympathoexcitation in myocardial infarction-induced heart failure. 第 28 回国際心臓研究学会
  56. Sakamoto T, Murayama Y, Tobushi T, Sakamoto K, Tanaka A, Saku K, Hosokawa K, Onizuka K, Fujino T, Funakoshi K, Sunagawa K: Changes in vascular properties, not ventricular properties, predominantly contribute to baroreflex regulation of arterial pressure. 第 28 回国際心臓研究学会



57. Honda N, Hirooka Y, Matsukawa R, Ito K, Sunagawa K: Central sympathoinhibition improves the prognosis of heart failure in salt loading induced-hypertensive rat. 第76回日本循環器学会総会・学術集会
58. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K: Activation of brain mineralocorticoid receptors through both aldosterone synthesis and 11 $\beta$ -HSD-2 deficiency contributes to salt-induced sympathoexcitation in mice with pressure-overload. 第76回日本循環器学会総会・学術集会
59. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K: ENaCs contributes to salt-induced sympathoexcitation via mineralocorticoid receptor activation and insufficient activation of CYP-EET pathway in mice with pressure-overload. 第76回日本循環器学会総会・学術集会
60. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K: Autoimplantation of Astrocyte into Cardiovascular Center of Brainstem Markedly Improves Survival Rate of Post-myocardial Infarction Heart Failure Rats through Sympathoinhibition. 第76回日本循環器学会総会・学術集会
61. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K: Combination of Amlodipine and Atorvastatin Causes Sympathoinhibition and Improves Cognitive Function Independent of Blood Pressure-lowering Effects in Hypertensive Rats. 第76回日本循環器学会総会・学術集会
62. Matsukawa R, Hirooka Y, Ito K and Sunagawa K: Activation of central NRG-1/ErbB signaling improves cardiac function in heart failure with pressure overload through sympathoinhibition. 第76回日本循環器学会総会・学術集会
63. Nakagaki T, Hirooka Y, Ito K, Matsukawa R, Nishihara M, Hoka S, Sunagawa K: Activation of mineralocorticoid receptors in the rostral ventrolateral medulla enhances sympathetic nerve activity in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. 第76回日本循環器学会総会・学術集会
64. Nishihara M, Hirooka Y, Sunagawa K: Chronic reduction of oxidative stress in paraventricular nucleus decreases heart rate by modulating autonomic nervous system in spontaneously hypertensive rats. 第76回日本循環器学会総会・学術集会
65. Onitsuka K, Ide T, Arai S, Murayama Y, Kato Y, Takehara T, Hosokawa K, Sakamoto T, Sakamoto K, Tobushi T, Fujino T, Saku K, Ikeda M, Kakino T, Sunagawa K: Isolated Pure Systolic Stress Upregulates Hypertrophy-related Genes, Whereas Isolated Diastolic Strain Upregulates Fibrosis-related Genes. 第76回日本循環器学会総会・学術集会
66. Sakamoto T, Murayama Y, Sakamoto K, Tobushi T, Saku K, Hosokawa K, Onitsuka K, Fujino T, Ide T, Sunagawa K: Baroreflex Modulates Only Stressed Volume Not the Slope of the Venous Return Surface. 第76回日本循環器学会総会・学術集会
67. Shinohara K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K: Blockade of Angiotensin II Type 1 Receptor in the Brain Decreases Angiotensin II-induced Elevated Left Ventricular End-diastolic Pressure via Sympathoinhibition. 第76回日本循環器学会総会・学術集会
68. Shinohara K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K: Combination Therapy of Olmesartan and Azelnidipine Inhibits Sympathetic Activity with the Antioxidant Action on the Brain in Hypertensive Rats. 第76回日本循環器学会総会・学術集会
69. Tobushi T, Hosokawa K, Murayama Y, Onitsuka K, Sakamoto T, Sakamoto K, Fujino T, Saku K, Ikeda M, Kakino T, Sunagawa K: Renal Afferent Nerve Stimulation Induces Baroreflex Resetting through the Activation of Sympathorenal Axis without Compromising Arterial Pressure Buffering Function. 第76回日本循環器学会総会・学術集会
70. Takai E, Chen E, Laschinger J, Suzuki Y, Ikeda K, Sase K, Todaka K Japan-USA Harmonization by Doing New challenge for single protocol global clinical trial - proposed direction for WG 1 AdvaMed 2011, the MedTech conference (9/26-28, Washington DC, USA)
71. 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回日本生体医工学会大会
72. 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
73. 川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、上村和紀、日高 一郎、高木 洋、杉町 勝 アンジオテンシンⅡの静脈内投与がラットの動脈圧受容器反射の動特性に及ぼす影響 第 50 回日本生体医工学会大会
  74. 川田 徹、清水 秀二、佐田 悠輔、李 梅花、上村 和紀、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 迷走神経切除が動脈圧受容器反射の動特性に及ぼす影響 第 32 回日本循環制御医学会総会
  75. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、杉町 勝 アセチルコリンエステラーゼ阻害薬とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の併用投与による心筋梗塞後重症心不全ラットの心機能・長期生存率の改善作用 第 32 回日本循環制御医学会総会
  76. Shuji Shimizu, Tsuyoshi Akiyama, Toru Kawada, Yusuke Sata, Atsunori Kamiya, Mikiyasu Shirai, Masaru Sugimachi. Alpha-2 adrenergic agonists enhances baroreflex-induced cardiac vagal acetylcholine release. 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会
  77. Meihua Li, Masashi Inagaki, Can Zheng, Toru Kawada, Kazunori Uemura, Masaru Sugimachi. Vagal stimulation promotes activation of cardiac stem cells in acute myocardial infarction rats 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会
  78. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido, Masaru Sugimachi. Restoration of vagal tone by donepezil, on top of losartan treatment, markedly improves long-term survival in chronic heart failure rats 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会
  79. Yusuke Sata, Toru Kawada, Masaru Sugimachi. A novel framework to assess neural and peripheral characteristics in hypertension using baroreflex equilibrium diagram. 59th Annual Scientific Meeting of the Cardiac Society of Australia and New Zealand 2011.
  80. Meihua Li, Masashi Inagaki, Can Zheng, Toru Kawada, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Masaru Sugimachi. Early vagal stimulation markedly prevented cardiac dysfunction in rats after acute myocardial infarction in addition to suppressing arrhythmic death. ESC Congress, 2011.
  81. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Hiroshi Takaki, Masaru Sugimachi. Restoration of vagal tone by donepezil, on top of losartan treatment, markedly suppresses ventricular dysfunction and improves long-term survival in chronic heart failure rats. ESC Congress, 2011.
  82. Masashi Inagaki, Meihua Li, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Masaru Sugimachi. Vagus nerve stimulation in heart failure. 4th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, 2011.
  83. Toru Kawada, Masaru Sugimachi. Alpha2-adrenergic stimulation-induced vagal activation is impaired in spontaneously hypertensive rats. AHA Scientific Sessions, 2011.
  84. 杉町 勝 Prevention of cardiac remodeling by vagal stimulation. 第 76 回日本循環器学会学術集会
  85. 川田 徹、清水 秀二、神谷 厚範、杉町 勝 迷走神経切断が正常および心筋梗塞が心不全ラットの動脈圧反射動特性に及ぼす影響 第 89 回日本生理学会大会
  86. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、杉町 勝 アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル）とロサルタンの長期併用投与による心筋梗塞後重症心不全ラットの心機能・長期生存率の改善作用 日本薬学会第 132 年会
  87. 日高 一郎、稲垣 正司、杉町 勝 GPGPU を用いた心臓電気活動シミュレーション 第 50 回日本生体医工学会大会
  88. 日高 一郎、稲垣 正司、杉町 勝 GPGPU を用いた心臓電気活動の高速シミュレーションとリアルタイムレンダリングシステムの開発 第 50 回日本生体医工学会大会
  89. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、杉町 勝 アセチルコリンエステラーゼ阻害薬とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の併用投与による心筋梗塞後重症心不全ラットの心機能・長期生存率の改善作用 第 32 回日本循環制御医学会総会
  90. Meihua Li, Masashi Inagaki, Can Zheng, Toru Kawada, Kazunori Uemura, Masaru Sugimachi. Vagal stimulation promotes activation of cardiac stem cells in acute

- myocardial infarction rats 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会
91. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido, Masaru Sugimachi. Restoration of vagal tone by donepezil, on top of losartan treatment, markedly improves long-term survival in chronic heart failure rats 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会
  92. C.Zheng, M.Li, T.Kawada, M.Inagaki, T.Takaki, M.Sugimachi, K.Uemura, M.Arikawa, Y.Kakinuma, T.Sato Fluid restriction improves cardiac function and survival in rats with chronic heart failure. ESC Congress 2011
  93. M.Li, M.Inagaki, C.Zheng, T.Kawada, K.Uemura, T.Shishido, M.Sugimachi, Early vagal stimulation markedly prevented cardiac dysfunction in rats after acute myocardial infarction in addition to suppressing arrhythmic death. ESC Congress 2011
  94. M.Li, C.Zheng, T.Kawada, M.Inagaki, H.Takaki, M.Sugimachi, Restoration of vagal tone by donepezil, on top of losartan treatment, markedly suppresses ventricular dysfunction and improves long-term survival in chronic heart failure rats. ESC Congress 2011
  95. Inagaki M, Li M, Uemura K, Shishido T, Sugimachi M Vagus Nerve Stimulation in Heart Failure. 4th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session
  96. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、杉町 勝 アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル）とロサルタンの長期併用投与による心筋梗塞後重症心不全ラットの心機能・長期生存率の改善作用 日本薬学会第 132 年会
  97. 波田野明日可, 岡田純一, 鷺尾巧, 久田俊明, 杉浦清了, 心筋細胞内 3 次元構造を再現した電気生理・エネルギー代謝・力学マルチフィジックスシミュレーション, 第 50 回日本生体医工学会大会, 東京, April 2011
  98. 渡邊浩志, 杉浦清了, 久田俊明, 左心室ポンプ機能と心室壁繊維方向に関する検討, 第 16 回計算工学講演会, 東京, May 2011
  99. 山崎崇史, 鷺尾巧, 門岡良昌, 久田俊明, 境界面捕捉型の流体構造連成手法における粘性境界を捕捉する拘束条件, 第 16 回計算工学講演会, 東京, May 2011
  100. 岡田純一, 片桐哲宏, 杉浦清了, 久田俊明, 三相理論に基づく心筋細胞の三次元マルチフィジックス有限要素解析, 第 16 回計算工学講演会, 東京, May 2011
  101. 鷺尾巧, 久田俊明, マルチスケール冠循環解析のデータ局在化を意識した NUMA 構造共有メモリマシン上での実装とその並列性能について, 第 16 回計算工学講演会, 東京, May 2011
  102. Kadooka Y, Sugiura S, Hisada T, New Heart Care System in the Cloud, ITS Asia-Pacific Regional Conference 2011, Taiwan, June 2011
  103. (招待講演 プレーナリースピーカー), 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾巧, 渡邊浩志, 岡田純一, マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ UT-Heart, 機械学会第 3 回マイクロ・ナノ工学シンポジウム, 東京, Sept. 2011
  104. Washio T, Hisada T, A Shared Memory Parallel Iterative Solver for Heart Simulations, Int. Workshop on application of iterative methods to engineering and its mathematical element, Kyoto, Oct. 2011
  105. (招待講演), 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, 渡邊浩志, 久田俊明, 分子機能に基づいたマルチスケール心臓シミュレータ, CBI/JSBi2011 合同大会, 神戸, Nov. 2011
  106. (招待講演), Sugiura S, Washio T, Okada J, Watanabe H, Yamashita H, Kariya T, Imai Y, Nagai R, Kadooka Y, Hosoi A, Watanabe M, Hirahara T, Yamazaki T, Iwamura T, Nakagawa M, Hatanaka K, Yoneda K, Hisada T, UT-Heart, Multi-scale, Multi-physics Heart Simulator for Tailor-made Medicine, The 4th Global COE International Symposium on Physiome and Systems Biology for Integrated Life Sciences and Predictive Medicine, Osaka, Nov. 2011
  107. (Poster), 開発責任者: 久田俊明, UT-Heart マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ, ISLiM 成果報告会 2011, 東京, Dec. 2011
  108. Washio T, Okada J, Sugiura S, Hisada T, HPC Techniques for a Heart Simulator, Singapore -Japan High Performance Computing Workshop, Singapore, Feb. 2012
  109. (poster), Hatano A, Okada J, Washio T, Hisada T, Sugiura S, A 3d integrated model of cardiomyocytes revealed the important role of cardiac t-tubule structure



for the maintenance of Contractile function, Biophysical Society 56th Annual Meeting, San Diego, Feb. 2012

- 110.(基調講演), 鷺尾巧, 岡田純一, 杉浦清了, 久田俊明, タンパク質レベルの現象と心臓の拍動を結び付けるマルチスケール解析について, 第61回理論応用力学講演会, 東京, Mar. 2012
- 111.阿部 誠, テルマ ケイコ スガイ, 吉澤 誠, 本間 経康, 杉田 典大, 清水 一夫, 後藤 萌, 稲垣 正司, 杉町 勝, 砂川 賢二: 植込み型除細動器用致死性不整脈検出アルゴリズムの高速・高精度化, 生体医工学シンポジウム2011, CD-ROM, 2011.

### 3.新聞報道

なし

#### H.知的所有権の取得状況

1. 砂川賢二  
動脈厚反射機能障害に関連した疾患を治療するためのバイオニック動脈圧反射システム  
出願日: 2011年9月21日  
出願番号: PCT/JP2011/071470
2. 砂川賢二、杉町勝、佐藤隆幸  
CARDIAC PACING SYSTEM, BLOOD PRESSURE REGULATING SYSTEM, AND CARDIAC DISEASE TREATMENT SYSTEM BY SUBSTITUTING NATIVE BIOLOGICAL REGULATORY FUNCTION  
特許取得: 2011年6月14日  
特許番号: US 7,962,216 B2
3. 杉町 勝・李 梅花・鄭 燦・佐藤 隆幸・砂川 賢二  
心不全治療薬  
特許取得: 2011年12月2日  
特許番号: 4872044号(日本)

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することを目的とする。

本研究では超低電力除細動のための電極が開発中されている。如何に除細動閾値が低い優れた電極でも、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の実験に関する研究

成犬（体重15kg）を用いた。プロポフォル静注にて導入し、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。透視補助下に電極を挿入した。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。麻酔から覚醒させ、以後は飼育室にて管理し、1ヶ月毎に閾値の変化を測定した。

2. 電極植え込みの心機能に与える影響評価

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。閾値の最終評価の後に、心臓を摘出し電極による左心室の拡張特性に及ぼす影響を圧容積関係で評価した。左室容積は心室内にバルーンを挿入し正確にコントロールした。

**C. 研究結果**

1. 低侵襲な電極植え込み

電極の形状や専用の植え込み器具、さらに術式を工夫することで、低侵襲に電極を植え込むことが可能であった。詳細は知財に拘わるので非公開とする。

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。電極の植え

込みは慢性期の収縮特性を変化させなかった。同様に、電極の植え込み部位を適切に選ぶことで、電極は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、電極形状、装着部位、装着に必要な専用器具ならびに装着手技を工夫することで、低侵襲な電極の植え込みが可能になった。今後もさらに低侵襲な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、慢性期においても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。このことは心不全を対象とした除細動装置において、心機能を悪化させることなく電極が植え込めることを意味しており、臨床的な価値は極めて大きい。

#### E. 結論

今回、超低電力除細動電極を低侵襲で植え込むための慢性動物実験を行った。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. Kishi T, Hirooka Y, Katsuki M, Ogawa K, Shinohara K, Isegawa K, Sunagawa K. Exercise Training Causes Sympathoinhibition through Antioxidant Effect in the Rostral Ventrolateral Medulla of Hypertensive Rats. *Clin Exp Hypertens*. In press, 2012
2. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Sympathoinhibition caused by orally administered telmisartan through inhibition of the AT(1) receptor in the rostral ventrolateral medulla of hypertensive rats. *Hypertens Res*. In press, 2012
3. Ichiki T, Miyazaki R, Kamiharaguchi A, Hashimoto T, Matsuura H, Kitamoto S, Tokunou T, Sunagawa K. Resveratrol attenuates angiotensin II-induced senescence of vascular smooth muscle cells. *Regul Pept*. In press, 2012
4. Shinohara K, Hirooka Y, Ogawa K, Kishi T, Yasukawa K, Utsumi H, Sunagawa K. Combination Therapy of Olmesartan and Azelnidipine Inhibits Sympathetic Activity Associated with Reducing Oxidative Stress in the Brain of Hypertensive Rats. *Clin Exp Hypertens*. In press, 2012
5. Hara M, Tabata K, Suzuki T, Do MK, Mizunoya W, Nakamura M, Nishimura S, Tabata S, Ikeuchi Y, Sunagawa K, Anderson JE, Allen RE, Tatsumi R. Calcium influx through a possible coupling of cation channels impacts skeletal muscle satellite cell activation in response to mechanical stretch. *Am J Physiol Cell Physiol*. In press, 2012
6. Inoue E, Ichiki T, Takeda K, Matsuura H, Hashimoto T, Ikeda J, Kamiharaguchi A, Sunagawa K. Beraprost sodium, a stable prostacyclin analogue, improves insulin resistance in high-fat diet-induced obese mice. *J Endocrinol*. 213: 285-291, 2012
7. Miyazaki R, Ichiki T, Hashimoto T, Ikeda J, Kamiharaguchi A, Narabayashi E, Matsuura H, Takeda K, Sunagawa K. Acetylcholinesterase inhibitors attenuate angiogenesis. *Clin Sci (Lond)*. 123: 241-249, 2012.
8. Takemoto M, Mukai Y, Inoue S, Matoba T, Nishizaka M, Ide T, Chishaki A, Sunagawa K. Usefulness of non-contact mapping for radiofrequency catheter ablation of inappropriate sinus tachycardia: new procedural strategy and long-term clinical outcome. *Intern Med*. 51: 357-362, 2012.
9. Nakagaki T, Hirooka Y, Matsukawa R, Nishihara M, Nakano M, Ito K, Hoka S, Sunagawa K. Activation of mineralocorticoid receptors in the rostral ventrolateral medulla is involved in hypertensive mechanisms in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res*. 35: 470-476, 2012.
10. Nishihara M, Hirooka Y, Matsukawa R, Kishi T, Sunagawa K. Oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla modulates excitatory and inhibitory inputs in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 30: 97-106, 2012.