

20114013A

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23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24(2012)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23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 砂川 賢二 九州大学病院 廣岡 良隆	12
3. 分担研究報告書 国立循環器病センター研究所 杉町 勝	21
4. 分担研究報告書 高知大学医学部 佐藤 隆幸	24
5. 分担研究報告書 金沢大学大学院 山越 憲一	28
6. 刊行物一覧	31
7. 論文別刷り	34

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23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、国立循環器病研究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: 広範囲の皮膚刺激に応じて血圧は変化した。血圧応答は大腿部から下腹部にかけて大きく変化した。最終仕様として、下腹部を中心に刺激を行うこととした(特許出願済み)。慣れ現象の克服に関しては、duty ratioを含め、多くの検討を行った。その結果、長期に渡り、慣れ現象を回避する条件が抽出された。刺激条件の詳細に関しては、知財やビジネス戦略に直結するので、詳細は割愛する。制御論理の確立: 動的な特性は1次の遅れ系で近似できることが示された。特性の変化に対しては、固定パラメータの制御器と適応型の制御器の両者を検証した。固定パラメータ方式でも、パラメータを適切に選択

すれば、大部分の状況において、robust な制御ができることが明らかになった。しかしながら、実環境で使用された場合を考慮すると、さらに頑健な制御論理が必要と思われた。具体的な内容に関しては知財に拘わるので割愛する。

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。ネコ・ウサギでの降圧条件に関する実験につづき、足三里への電気鍼刺激によってフィードバック降圧治療が可能かどうかを麻酔ネコにおいて検討した。降圧条件での電気鍼に対する血圧の動的応答は無駄時間のある2次低域通過特性で近似でき、それに基づいてPIコントローラ的设计を行った。最適なPIコントローラによって8匹すべてで-20 mmHgのフィードバック降圧治療が可能であった。

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。本年度は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確定した。制御理論を開発し、研究協力企業と共同試作した装置を用いて臨床試験を行った。術中低血圧モデルにおける有効性を明らかにすることができた。

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、前年度までに得られた成果を更に発展させて、足背動脈を対象とした非侵襲的瞬時連続血圧計測システムの開発研究を行った。特に、今年度は実用化に必須の重点開発項目として、「カフ・光電容積センサを含む血圧計測インターフェース部の改良」と「連続血圧計測のためのカフ圧制御パラメータの自動決定」の2点に絞って行った。その結果、パラメータの自動設定と共に、長時間安定した連続血圧計測や車椅子移動時においても安定した連続血圧計測を行うことが実証された。健常者を対象とした性能試験においても、本システムの有効性が確認された。

D. 考察

本研究は3年計画の3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。これらの実績を反映させた二次試作装置も完成し、倫理委員会の承認を受けた後、少数例での臨床試験を実施している。これまではスーパー特区事業の枠組みでPMDAとの相談を行ってきたが、今後は臨床治験にむけて、PMDAと具体的な相談を行い、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。今後は試作装置を基盤にPMDAとの治験相談を行い、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. 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. 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.
14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.

30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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. *J Drug Deliv.* 2011: 453619, 2011.
35. 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.
36. 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.
37. 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.* 28: 267-273, 2011.
38. Yamauchi K, Nagafuji H, Nakamura T, Sato T, Kohno N. Feasibility of ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy in animal models using the HyperEye Medical System. *Ann Surg Oncol.* 18: 2042-2047, 2011.
39. Arikawa M, Kakinuma Y, Handa T, Yamasaki F, Sato T. Donepezil, anti-Alzheimer's disease drug, prevents cardiac rupture during acute phase of myocardial infarction in mice. *PLoS ONE* 6: e20629, 2011.
40. Yamamoto M, Sasaguri S, Sato T. Assessing intraoperative blood flow in cardiovascular surgery. *Surg Today* 41: 1467-1474, 2011.
41. Morita T, Kakinuma Y, Kurabayashi A, Fujieda M, Sato T, Shuin T, Furihata M, Wakiguchi H. Conditional VHL gene deletion activates a local NO-VEGF axis in a balanced manner reinforcing resistance to endothelium-targeted glomerulonephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 26: 4023-4031, 2011.
42. Yamakoshi K Bioinstrumentation. *IEEE Rev Biomed. Eng.* 4: 6-8, 2011.
43. 杉本健樹, 花崎和弘, 佐藤隆幸: HyperEye Medical System を用いた乳癌センチネルリンパ節生検手技 手術 65: 421-425, 2011.
- G-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. *Experimental Biology* 2011
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. *Experimental Biology* 2011
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. Experimental Biology 2011
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. Experimental Biology 2011
 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. Experimental Biology 2011
 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. Experimental Biology 2011
 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. Experimental Biology 2011
 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. Experimental Biology 2011
 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. 33rd 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. 33rd 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. 33rd 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. 7th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience: ISAN, 22nd 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. 7th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience: ISAN, 22nd Symposium of the American Autonomic Society
 15. Sunagawa K. What the vagal nerve stimulation can do for the diseased heart? 7th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience: ISAN, 22nd 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 AT1 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 AT₁ 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 γ -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 β -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. 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
71. 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
72. Hiromi Yamamoto, Toru Kawada, Shunichi Miyazaki, Masaru Sugimachi. Electroacupuncture induce similar changes of hypotension and bradycardia to manual acupuncture 第75回日本循環器学会総会・学術集会
73. Shuji Shimizu, Tsuyoshi Akiyama, Toru Kawada, Yusuke Sata, Atsunori Kamiya, Mikiyasu Shirai, Masaru Sugimachi. Alpha-2 adrenergic agonists enhance baroreflex-induced cardiac vagal acetylcholine release. 第75回日本循環器学会総会・学術集会
74. 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.
75. Toru Kawada, Masaru Sugimachi. Alpha2-adrenergic stimulation-induced vagal activation is impaired in spontaneously hypertensive rats. AHA Scientific Sessions, 2011.
76. 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
77. 佐藤隆幸.近赤外蛍光カラーイメージング法による生体深部構造の可視化. 第36回日本外科系連合学会学術集会, 千葉県. (2011.6.16-17)
78. Kubo T, Kitaoka H, Kakinuma Y, Sato T, Doi Y. Beneficial Effects of Donepezil, an Acetylcholinesterase Inhibitor, on Heart Failure. 第75回日本循環器学会総会・学術集会, 神奈川県. (2011.8.3-4)
79. Hokimoto N, Sugimoto T, Sato T, Funakoshi T, Ogawa M, Namikawa T, Kobayashi M, Hanazaki K. Preliminary experiences of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using a new camera for simultaneous capturing of color and near-infrared fluorescence indocyanine green. International Surgical Week (ISW 2011) Yokohama, Japan. (2011.8.28-9.1)
80. Arikawa M, Kakinuma Y, Noguchi T, Sato T. Acetylcholinesterase Inhibitor Donepezil in Treatment of Myocardial Ischemia and Heart Failure. ISAN/AAS2011(Satellite Meeting), Rio de Janeiro, Brasil. (2011.9.12-18)
81. 久保亨, 野口達哉, 北岡浩章, 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: Donepezil Cardiac Test Registry Study (DOCTER Study). 第59回日本心臓病学会学術集会, 兵庫県. (2011.9.23-25)
82. 佐藤隆幸.「医と工のバッティング~打率3割(バッティング)をめざして」. 第20回コンピュータ外科学会, 横浜市. (2011.11.22-24)
83. Kobayashi M, Sato T, Sugimoto T, Okamoto K, Dabanaka K, Namikawa T, Okabayashi T, Hanazaki K. Development of the HyperEye Medical System for endoscopic surgery. SAGES 2012 Annual Meeting, San Diego, USA. (2012.3.7-10)
84. Kakinuma Y, Akiyama T, Arikawa M, Sato T. Cholinergic cholinergic properties of cardiomyocytes: Amplification mechanism for vagal efferent effects. 第76回日本循環器学会学術集会, 福岡県. (2012.3.16-18)
85. Arikawa M, Kakinuma Y, Noguchi T, Yamasaki F, Sato T. Donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, prevents cardiac rupture during acute phase of myocardial infarction in mice. 第76回日本循環器学会学術集会, 福岡県. (2012.3.16-18)
86. 柿沼由彦, 秋山 剛, 佐藤隆幸. A non-neuronal cardiac cholinergic system(nNCCS) in cardiomyocytes plays a role in suppressing overshooting energy metabolism. 第89回日本生理学会大会, 長野県. (2011.3.29-31)
87. 有川幹彦, 柿沼由彦, 野口達哉, 佐藤隆幸. Donepezil prevents cardiac rupture during acute phase of myocardial infarction in mice. 第89回日本生理学会大会, 長野県. (2011.3.29-31)
88. Ogawa M, Nogawa M, Yamakoshi K. Non-invasive measurement of instantaneous blood pressure in dorsalis pedis artery based on the volume-compensation

technique, The 4th International Congress on Image and Signal Processing, and 4th International Conference on Biomedical Engineering and Informatics (October 15-17, 2011, Shanghai, China)

89. Ogawa M, Motoi K, Yamakoshi T, Nogawa M, Yamakoshi Y, Shibata M, Yamakoshi K. A new proposal of tailored bioinstrumentation using rapid prototyping and three-dimensional CAD - First trial to develop individually designed cuff-units for continuous blood pressure measurement, The 33rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (August 30- September 3, 2011, Boston, USA)
90. 小川充洋, 野川雅道, 長瀬樹生, 有馬亮介, 山越健弘, 田中志信, 山越憲一, 砂川賢二. 脊髄損傷患者の起立性低血圧予防のための非侵襲連続血圧計測システムの実用化開発, 第 50 回日本生体医工学会大会 (2010 年 4 月 29-5 月 1 日, 東京)

G-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 特許出願 : PCT/JP2011/071470, 2011.9.21
2. Patent No.:US 7,962,216 B2, "CARDIAC PACING SYSTEM, BLOOD PRESSURE REGULATING SYSTEM, AND CARDIAC DISEASE TREATMENT SYSTEM BY SUBSTITUTING NATIVE BIOLOGICAL REGULATORY FUNCTION" Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi, Takayuki Sato, Jun.14,2011
3. 特許第 4872044 号「心臓リモデリング抑制薬および心不全治療薬」発明者：杉町 勝, 李 梅花, 鄭 燦, 佐藤隆幸, 砂川賢二. 登録日: 2011.12.2.
4. 特許第 4888856 号「虚血性疾患に対する血管新生促進治療薬」発明者：中山泰秀, 佐藤隆幸. 登録日: 2011.12.22.

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 (九州大学大学院医学研究院先端循環制御学 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：

脊髄損傷患者は皮膚の電気刺激で昇圧することが明らかになった。昇圧応答は下腹部の電気刺激で最大となったため、実用システムでは下腹部の電気刺激を採用することとした。昇圧は刺激電流あるいは周波数の何れにも応答するが、種々の事情により電流制御方式を採用した。制御論理に関しては、短時間制御では固定パラメータの制御器で動作することが確認された。長時間作用のためには適応型制御が必要と思われた。これらに基づいた二次試作装置は患者においてすべて適切に動作した。今後はPMDAと相談しながら、臨床治験を行い実用化を加速する。

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。

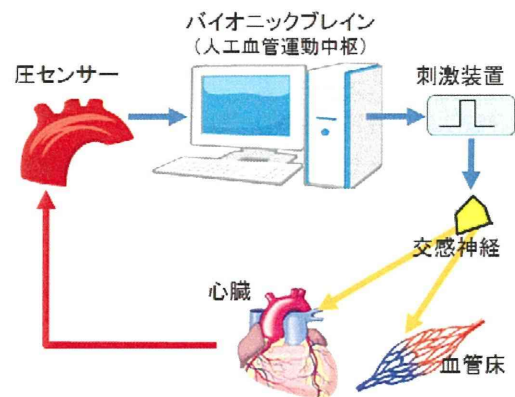


図1 バイオニック血圧制御システムの構成図

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。本研究では、刺激条件の最適化、制御論理の開発、および制御装置の二次試作を行った。

B-1 刺激条件の確定

脊損患者では従来の我々の研究で、腕や下腿などよりも大腿部、下腹部、鼠径部の電気刺激に対して大きな昇圧応答がえられることが知られている。本年は実用化に備えた刺激部位の決定を行う。

B-2 血圧制御論理の開発

従来の研究で、脊損患者は皮膚の電気刺激に応じて昇圧する。ただ、その動的な特性や安定性は明らかでない。また、電流および周波数の何れにも応答するために、どちらを選択するのか確定する必要がある。さらに、慣れ現象の克服や、応答特性の変動などを吸収する戦略を開発する。

B-3 制御装置の最終試作および患者での評価

試作装置の治験に向けて、実用可能な仕様での装置の試作、倫理委員会への書類の提出、少数の患者での安全性・有効性の確認を行う。

B-4 臨床治験にむけての準備

臨床治験に向けて、PMDA との相談を開始する。

C. 研究結果

C-1 刺激条件の開発

広範囲の皮膚刺激に応じて血圧は変化した。血圧応答は大腿部から下腹部にかけて大きく変化した。最終仕様として、下腹部を中心に刺激を行うこととした（知財出願済み）。刺激条件の詳細に関しては、知財やビジネス戦略に直結するので、詳細は割愛する。

C-2 血圧制御論理の開発

血圧は刺激周波数に応じて血圧は増加した。同様に刺激電流の増加にともない、血圧は変化した。従って、血圧は刺激電流あるいは周波数の何れを用いても制御できる可能性がある。制御のしやすさから、本開発では電流制御を行うこととした。

慣れ現象の克服に関しては、duty ratio を含め、多くの検討を行った。その結果、長期に渡り、慣れ現象を回避する条件が抽出された。知財に拘わるため、詳細は割愛する。

動的な特性は1次の遅れ系で近似できることが示された。特性の変化に対しては、固定パラメータの制御器と適応型の制御器の両者を検証した。固定パラメータ方式でも、パラメータを適切に選択すれば、大部分の状況において、robust な制御ができることが明らかになった。しかしながら、実環境で使用された場合を考慮すると、さらなる頑健な制御論理を必要するものと思われた。(図2) 生体応答の限界を考慮し、model reference ではなく self-tuning 型の制御論理が優れていると判断した。具体的な内容に関しては知財に拘わるので割愛する。

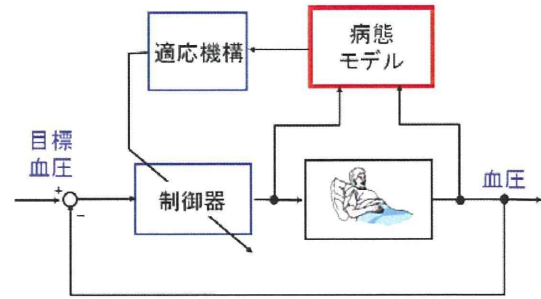


図2 バイオニック適応制御システムの構成

C-3 制御装置の最終試作および患者での評価

最終仕様の制御装置を試作した。九州大学での倫理委員会は承認された。これらの実績をもとに、少数例で最終装置の安全性や有効性についての評価を行った。従前の試作装置と同様にすべての仕様を満たし、満足に動作した。

C-4 臨床治験にむけての準備

今後は、PMDAとの相談に基づき、承認申請に向けた治験プロトコルを試作し、実用化を実現する。

D. 考察

バイオニック血圧制御システムは動物実験において安定した動作は証明されている。しかしながら、動物実験では交感神経遠心路を直接に電気刺激していた。本研究では、皮膚体性入力を用いて脊髄反射を介して間接的な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に基づく、昇圧が起きることが明らかになった。

皮膚の広い範囲で昇圧応答が得られたが、下腹部を中心に大きな応答が得られた。実用性を考え、下腹部が刺激の最適部位と考えられた。

血圧応答は刺激電流および刺激周波数に大きく依存した。原理的には電流でも周波数でも何れでも血圧制御は可能と思われた。種々の事情に基づき、電流値制御を採択した。

被制御システム（皮膚刺激から血圧応答までの伝達関数）の特性は、殆ど遅れの無い、一次の系で近似できることが明らかになった。そのため、制御論理の開発は比較的容易と思われる。ただし、刺激期間中に動特性が変動する可能性は否定できず、適応制御の枠組みを導入する方針とした。

電極、刺激方式、制御論理の詳細は知財に触れるため、詳細は割愛する。

二次試作装置は患者においても、適切に動作した。以上を踏まえ、今後は PMDA と相談をしながら、承認のための治験を計画している。

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。昇圧応答は下腹部で最大となった。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と思われた。ただし、動特性が変動する可能性もあることから、適応制御を考慮する必要がある。スーパー特区事業による優先的なPMDAとの事前相談はすでに行っているが、今後は治験のための相談を行い、早期の実用化を目指す。

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.
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. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Chen L, Nakano K, Kimura S, Matoba T, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Nagaoka K, Kishimoto J, Sunagawa K, Egashira K. Nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin into lungs ameliorates the development and induces regression of monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension. *Hypertension.* 57: 343-350, 2011.
 27. 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.
- G-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. *Experimental Biology 2011*
 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. *Experimental Biology 2011*
 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. Experimental Biology 2011
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 . Experimental Biology 2011
 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. Experimental Biology 2011
 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. Experimental Biology 2011
 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. Experimental Biology 2011
 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. Experimental Biology 2011
 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. 33rd 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. 33rd 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. 33rd 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. 7th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience: ISAN, 22nd 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. 7th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience: ISAN, 22nd Symposium of the American Autonomic Society
 15. Sunagawa K. What the vagal nerve stimulation can do for the diseased heart? 7th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience: ISAN, 22nd 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 AT1 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 AT₁ 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