

148. 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
149. 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
150. 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
151. 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
152. 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
153. 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
154. 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
155. 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
156. 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
157. 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
158. 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
159. 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
160. 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
161. 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
162. 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
163. 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.
164. Toru Kawada, Masaru Sugimachi. Alpha2-adrenergic stimulation-induced

vagal activation is impaired in spontaneously hypertensive rats. AHA Scientific Sessions, 2011.

- 165.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
- 166.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)
- 167.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)
- 168.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)
- 169.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)
- 170.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)
- 171.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)
- 172.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)
- 173.Kakinuma Y, Akiyama T, Arikawa M, Sato T. Cholinceptive 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)
- 174.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)
- 175.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)
- 176.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)
- 177.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)
- 178.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)
- 179.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.新聞報道等

(新聞)

1. 「手術時、目的部位が発光 高知大など、赤外線カメラ開発」日本経済新聞 2010.06.05.
2. 「リンパ節や血管、手術中くっきり 高知大、蛍光ナビ開発」朝日新聞(大阪) 2010.06.05.
3. 「高知大医学部 近赤外線でリンパ管“透視”世界初 手術用ナビ製品化」高知新聞 2010.06.05.
4. 「高知大が蛍光カメラ開発—外科切除部を

可視化」日刊工業新聞 2010.06.05.

5. 「高知大、手術システムを製品に 患部を近赤外透過で可視化」FujiSankei Business 2010.06.11.
6. 「手術用カメラ：血流くっきり 世界初、高知大医学部・佐藤教授チームが製品化」毎日新聞（高知）2010.06.15.
7. 「瑞穂医科など、近赤外光利用新システム、術中に微細切除組織を可視化」化学工業日報 2010.06.16.
8. 「外科手術の切除部分をリアルタイムで可視化」科学新聞 2010.06.18.
9. 「リンパ節や血管の状態、手術時、カラーで観察、高知大など、近赤外蛍光を撮影」日経産業新聞 2010.06.23.
10. 「認知症薬 心臓病予防に効果 高知大など」日本経済新聞（朝刊）2010.12.05.
11. 「認知症薬 心臓病に効果 高知大と米合同チーム 心筋細胞再生促す」高知新聞（朝刊）2010.12.05.
12. 掲載紙：北國新聞 掲載年月日：2009年4月16日 タイトル：ふるさとから挑戦

（テレビ）

1. 「手術患部 カラー映像で確認」NHK総合放送（高知）「こうち情報いちばん」2010.06.07.
2. 「光る患部で手術を変える」NHK総合放送（高知）「おはようこうち」2010.07.06.
3. 「光る患部が医療を変える」NHK総合放送「ニュースウオッチ9」2010.08.06.
4. 「体内の手術のポイントを可視化。最新手術ナビゲーションシステム完成」JST Science News 2010.09.
5. 「地域発 がん治療革命～医療格差を解消せよ～」NHK総合放送（四国）「四国羅針盤」2010.10.29.

（雑誌）

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

（講演）

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

H.知的所有権の取得状況

1. 砂川賢二、井手友美  
循環器疾患治療用電気刺激装置及び循環器疾患の治療方法  
出願日：2010年3月19日  
出願番号：PCT/JP2010/002016
2. 小椋敏彦、佐藤隆幸、山崎文靖  
生体圧迫装置及び血圧測定装置  
登録日：2010.07.09.  
特許第4544917号
3. 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
4. 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.
5. 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
6. 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

バイオン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：**

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。申請者は人工血管運動中枢（バイオンックブレイン）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ンック血圧制御システムを世界で初めて実現した。本研究は皮膚を電気刺激することで脊髄反射を介して交感神経を制御することで難治性体位性低血圧を予防する血圧制御装置の開発を目的とする。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る。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、臨床治験を行い早期の実用化を目指す。

**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ン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ン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ンック血圧制御システムを実用化することを目的とする。

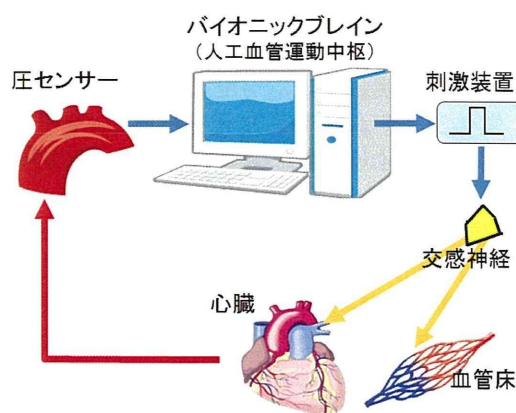


図1 バイオンック血圧制御システムの構成図

**B. 研究方法**

**B-1 刺激条件の開発**

脊損患者は皮膚の機械刺激で昇圧することが明らかになった。本研究では刺激条件を最適化することが、システム設計の必要条件となる。神経刺激はしばしば慣れ現象（時間と共に刺激に応答しなく



なる)があるため、いかに回避するか重要な課題となる。

### B-2 血圧制御論理の開発

血圧を制御するためには、刺激に対する血圧応答の動特性の同定が必要になる。その上で適切に応答特性をモデル化し、制御器の設計を行う。

### 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、少数の患者での確認等を順次行う。

### B-4 臨床治験にむけての準備

臨床治験に向けて、最終年度までに PMDA との相談を開始する。

## C. 研究結果

### C-1 刺激条件の確定

より定量的に昇圧を得るために皮膚の電気刺激を行った。電気刺激に対して、電流あるいは周波数依存で昇圧が得られることが明らかになった。昇圧は刺激部位にも依存することから、最終的には下腹部を中心に刺激を行うこととした。慣れ現象を回避する刺激条件や関連の刺激条件の詳細は知財やビジネス戦略に直結するので、割愛する(特許出願済み)。

### C-2 血圧制御論理の開発

電気刺激に対する血圧応答の動特性を明らかにするために、間欠的な皮膚電気刺激を行い、その応答特性を同定した。モデル依存性を回避するために非パラメトリックな方法でシステム同定を行った。その結果、システムは一次遅れ系で正確に近似できることが明らかになった。これらの事実に基づき、生体システムのモデル化を行った。モデル化されたシステムより、積分機能をもった制御器を設計した。

脊損患者の血圧応答特性は日内変動や日間変動がある。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、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。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。(図 2) 具体的な内容に関しては知財に拘わるので割愛する。

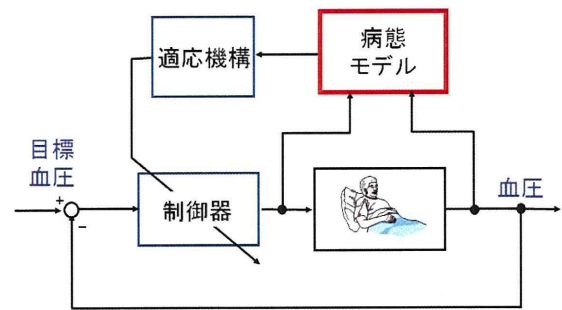


図2 バイオニック適応制御システムの構成

## 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。

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。

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-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。

## F. 健康危険情報

なし

## G.研究発表

### G-1.論文

1. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Atorvastatin improves the impaired baroreflex sensitivity via anti-oxidant effect in the rostral ventrolateral medulla of SHRSP. *Clin Exp Hypertens*. 31: 698-704, 2009.
2. Sunagawa K. Bionic autonomic neuromodulation revolutionizes cardiology in the 21st century. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009: 2043-2045, 2009.
3. Takeda K, Ichiki T, Narabayashi E, Inanaga K, Miyazaki R, Hashimoto T, Matsuura H, Ikeda J, Miyata T, Sunagawa K. Inhibition of prolyl hydroxylase domain-containing protein suppressed lipopolysaccharide-induced TNF-alpha expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 29: 2132-2137, 2009.
4. Takeda K, Takemoto M, Mukai Y, Seto T, Ohwaki K, Kaji Y, Chishaki A, Sunagawa K. Bundle branch re-entry ventricular tachycardia in a patient with myotonic dystrophy. *J Cardiol*. 53: 463-466, 2009.
5. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Cilnidipine inhibits the sympathetic nerve activity and improves baroreflex sensitivity in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 31: 241-249, 2009.
6. Kubo M, Egashira K, Inoue T, Koga J, Oda S, Chen L, Nakano K, Matoba T, Kawashima Y, Hara K, Tsujimoto H, Sueishi K, Tominaga R, Sunagawa K. Therapeutic neovascularization by nanotechnology-mediated cell-selective delivery of pitavastatin into the vascular endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 29: 796-801, 2009.
7. Kimura S, Egashira K, Chen L, Nakano K, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Hara K, Morishita R, Sueishi K, Tominaga R, Sunagawa K. Nanoparticle-mediated delivery of nuclear factor kappaB decoy into lungs ameliorates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *Hypertension*. 53: 877-883, 2009.
8. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Acquisition of brain Na sensitivity contributes to salt-induced sympathoexcitation and cardiac dysfunction in mice with pressure overload. *Circ Res*. 104: 1004-1011, 2009.
9. Tian Q, Miyazaki R, Ichiki T, Imayama I, Inanaga K, Ohtsubo H, Yano K, Takeda K, Sunagawa K. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-6 expression by telmisartan through cross-talk of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma with nuclear factor kappaB and CCAAT/enhancer-binding protein-beta. *Hypertension*. 53: 798-804, 2009.
10. Koga J, Matoba T, Egashira K, Kubo M, Miyagawa M, Iwata E, Sueishi K, Shibuya M, Sunagawa K. Soluble Flt-1 gene transfer ameliorates neointima formation after wire injury in flt-1 tyrosine kinase-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 29: 458-464, 2009.
11. Inoue T, Ide T, Yamato M, Yoshida M, Tsutsumi T, Andou M, Utsumi H, Tsutsui H, Sunagawa K. Time-dependent changes of myocardial and systemic oxidative stress are dissociated after myocardial infarction. *Free Radic Res*. 43: 37-46, 2009.
12. Hirooka Y, Sagara Y, Kishi T, Sunagawa K. Oxidative stress and central cardiovascular regulation. - Pathogenesis of hypertension and therapeutic aspects -. *Circ J*. 74: 827-835, 2010.
13. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Ogawa K, Sunagawa K. Angiotensin II type 1 receptor-activated caspase-3 through ras/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in the rostral ventrolateral medulla is involved in sympathoexcitation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 55: 291-297, 2010.
14. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Sympathoinhibition induced by centrally administered atorvastatin is associated with alteration of NAD(P)H and Mn superoxide dismutase activity in rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 55: 184-190, 2010.
15. Kishi T, Sunagawa K. Baroreflex sensitivity might predict responders to milrinone in patients with heart failure. *Int Heart J*. 2010;51(6):411-5.
16. Sunagawa K, Sugimachi M. Development of artificial bionic baroreflex system. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;2010:3446-8.
17. Sunagawa K. The pressure-volume relationship of the heart: past, present and future. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;2010:3554-5. P
18. Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Shishido T. Physiological significance of pressure-volume relationship: a load-independent index and a determinant

- of pump function. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010;2010:3553.
19. Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Sunagawa K. Automated drug delivery system for the management of hemodynamics and cardiac energetic in acute heart failure. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010;2010:5222-5.
  20. Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. Estimated venous return surface and cardiac output curve precisely predicts new hemodynamics after volume change. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010;2010:5205-8.
  21. Sakamoto T, Murayama Y, Tobushi T, Sakamoto K, Tanaka A, Tsutsumi T, Sunagawa K. How to quantitatively synthesize dynamic changes in arterial pressure from baroreflexly modulated ventricular and arterial properties. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010;2010:2869-71.
  22. Inanaga K, Ichiki T, Miyazaki R, Takeda K, Hashimoto T, Matsuura H, Sunagawa K. Acetylcholinesterase inhibitors attenuate atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice. *Atherosclerosis.* 2010 Nov;213(1):52-8.
  23. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Blockade of mineralocorticoid receptors improves salt-induced left-ventricular systolic dysfunction through attenuation of enhanced sympathetic drive in mice with pressure overload. *J Hypertens.* 2010 Jul;28(7):1449-58.
  24. Oda S, Nagahama R, Nakano K, Matoba T, Kubo M, Sunagawa K, Tominaga R, Egashira K. Nanoparticle-mediated endothelial cell-selective delivery of pitavastatin induces functional collateral arteries (therapeutic arteriogenesis) in a rabbit model of chronic hind limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2010 Aug;52(2):412-20.
  25. Hirooka Y, Sagara Y, Kishi T, Sunagawa K. Oxidative stress and central cardiovascular regulation. - Pathogenesis of hypertension and therapeutic aspects -. *Circ J.* 2010 May;74(5):827-35.
  26. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Ogawa K, Sunagawa K. Angiotensin II type 1 receptor-activated caspase-3 through ras/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in the rostral ventrolateral medulla is involved in sympathoexcitation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2010 Feb;55(2):291-7.
  27. Miyashita H, Aizawa A, Hashimoto J, Hirooka Y, Imai Y, Kawano Y, Kohara K, Sunagawa K, Suzuki H, Tabara Y, Takazawa K, Takenaka T, Yasuda H, Shimada K. Cross-sectional characterization of all classes of antihypertensives in terms of central blood pressure in Japanese hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2010 Mar;23(3):260-8.
  28. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Sympathoinhibition induced by centrally administered atorvastatin is associated with alteration of NAD(P)H and Mn superoxide dismutase activity in rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010 Feb;55(2):184-90.
  29. Takemoto M, Nakashima A, Muneuchi J, Yamamura K, Shiokawa Y, Sunagawa K, Tominaga R. Para-Hisian pacing for a pediatric patient with a congenitally corrected transposition of the great arteries (SLL). *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010 Jan;33(1):e4-7.
  30. Hirooka Y, Kishi T, Sakai K, Takeshita A, Sunagawa K. Imbalance of central nitric oxide and reactive oxygen species in the regulation of sympathetic activity and neural mechanisms of hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011 Apr;300(4):R818-26.
  31. Chen L, Nakano K, Kimura S, Matoba T, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Nagaoka K, Kishimoto J, Sunagawa K, Egashira K. Nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin into lungs ameliorates the development and induces regression of monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension. *Hypertension.* 2011 Feb;57(2):343-50.
  32. Fujino T, Nishizaka M, Yufu T, Sunagawa K. A case of multiple focal nodular hyperplasia in the liver which developed after heart transplantation. *Intern Med.* 2011;50(1):43-6.
  33. 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.
  34. 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.
35. 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.
  36. 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.
  37. 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.
  38. 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.
  39. 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.
  40. 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.
  41. 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.
  42. 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.
  43. 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.
  44. 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.
  45. 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.
  46. 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
  47. 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.
  48. 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.
  49. 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.
  50. 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.
  51. 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.
52. 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
  53. 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
  54. 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
  55. 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
  56. 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
- G-2.学会発表
1. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Brain salt sensitivity in mice with LVH is enhanced via Rho-kinase pathway through ENaC activation. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
  2. Kishi T, Hirooka Y, Ito K, Araki S, Konno S, Sunagawa K. Ras-activated caspase 3-dependent apoptosis through MAPK and p53 in RVLM increases sympathetic nerve activity in SHRSP. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
  3. Konno S, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Araki S. Increased oxidative stress in cardiovascular center of brain stem causes sympatho-excitation in dietary-induced obesity rat. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
  4. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Ito K, Araki S, Sunagawa K. Caspase 3-dependent neural cell apoptosis and telomere-dependent senescence are activated in the cortex and brainstem in dietary-induced obesity rat. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
  5. Kishi T, Hirooka Y, Ito K, Araki S, Konno S, Sunagawa K. Atorvastatin reduces sympathetic nerve activity through the inhibition of Rac1/NAD(P)H oxidase and upregulation of Mn-SOD in SHRSP. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
  6. Kishi T, Hirooka Y, Ito K, Araki S, Konno S, Sunagawa K. Sympatho-inhibitory effect of atorvastatin due to anti-senescence and attenuation of impaired neurogenesis in RVLM of SHRSP. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
  7. Araki S, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Koga Y, Konno S, Yasukawa K, Utsumi H, Sunagawa K. Aldosterone and salt induces hypertension associated with increased oxidative stress in the brain of apolipoprotein E knockout mice. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
  8. Sunagawa K. Bionic autonomic neuromodulation revolutionizes cardiology in the 21st century. *EMBC* 2009
  9. Konno S, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Telmisartan decreases sympathetic nerve activity via reduction in oxidative stress through the blockade of AT<sub>1</sub> receptor in the vasomotor center in dietary-induced obesity rat. *American Heart Association Scientific Sessions* 2009
  10. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Angiotensin II-activated caspase 3-dependent apoptosis in the RVLM contributes to sympathoexcitation through the activation of Ras/MAPK/ERK pathway. *American Heart Association Scientific Sessions* 2009
  11. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. The reduction of brain sigma-1 receptor contributes to sympathetic hyperactivation in heart failure. *American Heart Association Scientific Sessions* 2009
  12. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Left ventricular hypertrophy enhances the expression of mineralocorticoid receptor and epithelial Na channels in the brain and leads to salt-sensitive sympathetic hyperactivation and left ventricular dysfunction. *American Heart Association Scientific Sessions* 2009

13. Ando M, Ide T, Sunagawa K. Vagal Nerve Stimulation during Ischemia-Reperfusion (I/R) Reduces the Infarct Size and Ameliorates Subsequent Left Ventricular (LV) Dysfunction/Remodeling. 第74回日本循環器学会総会
14. Sakamoto T, Yoshida M, Murayama Y, Chishaki A, Sunagawa K : Arterial pressure destabilization in patients with cervical spinal cord injury requires tailored therapeutic strategies depending upon the post injury period. 第74回日本循環器学会総会
15. Sakamoto T, Todaka K, Nishizaka M, Sunagawa K. Sildenafil improves exercise tolerance in patients with refractory heart failure through ameliorating right ventricular afterload mismatch. 第74回日本循環器学会総会
16. Hosokawa K, Kawada T, Ando M, Tanaka A, Sakamoto T, Onitsuka K, Murayama Y, ide T, Sunagawa K. Electrical Afferent Vagal Stimulation Markedly Inhibits Sympathetic Nervous Activity Irrespective of Baroreflex Activation without Lowering Blood Pressure. 第74回日本循環器学会総会
17. Koga Y, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Araki S, Konno S, Sunagawa K. MAPK/ERK pathway plays a major role in redox sensitive signal transduction in the RVLM of SHRSP. 第74回日本循環器学会総会
18. Kishi T, Hirooka Y, Koga Y, Araki S, Konno S, Ito K, Sunagawa K. Ras/p38 MAPK/ERK-activated caspase 3-dependent apoptotic pathway in rostral ventrolateral medulla increases sympathetic nerve activity in hypertensive rats. 第74回日本循環器学会総会
19. Kishi T, Hirooka Y, Koga Y, Araki S, Konno S, Ito K, Sunagawa K. Intracerebroventricular-infusion of atorvastatin reduces sympathetic nerve activity by inhibition of Rac1/NAD(P)H oxidase and upregulation of MnSOD in SHRSP. 第74回日本循環器学会総会
20. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Enhanced brain Na sensitivity contributes to salt-induced sympathetic hyperactivation and deterioration of cardiac function in mice with LVH. 第74回日本循環器学会総会
21. Kishi T, Hirooka Y, Koga Y, Araki S, Konno S, Ito K, Sunagawa K. Atorvastatin attenuates telomere-dependent and independent neural cell senescence in the cardiovascular center in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. 第74回日本循環器学会総会
22. Araki S, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Koga Y, Konno S, Yasukawa K, Utsumi H, Sunagawa K. Aldosterone and salt induces hypertension associated with increased oxidative stress in the brain of apolipoprotein E knockout mice. 第74回日本循環器学会総会
23. Konno S, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Koga Y, Araki S, Sunagawa K. Increased oxidative stress in cardiovascular center of brain stem causes sympatho-excitation in dietary-induced obesity rat. 第74回日本循環器学会総会
24. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Koga Y, Araki S, Ito K, Sunagawa K. Caspase 3-dependent neural cell apoptosis and telomere-dependent senescence are activated in the cortex and brainstem in dietary-induced obesity rat. 第74回日本循環器学会総会
25. Matsukawa R, Hirooka Y, Nishihara M, Ito K, Sunagawa K. Neuregulin-1/erbB signaling in the rostral ventrolateral medulla of brainstem contributes to neural regulation of blood pressure. 第74回日本循環器学会総会
26. Matsukawa R, Hirooka Y, Nishihara M, Ito K, Sunagawa K. Reduction of ErbB receptors in the brainstem contributes to neural mechanisms of hypertension. 第74回日本循環器学会総会
27. Tanaka A, Sunagawa K. Equilibrium analysis between the venous return surface and cardiac output curve enables us to predict hemodynamic impact of percutaneous cardiopulmonary support. *Experimental Biology*, 2010
28. Sakamoto T, Tsutsumi T, Murayama Y, Tanaka A, Tobushi T, Sakamoto K, Sunagawa K. Quantitative synthesis of dynamic baroreflex pressure regulation using baroreflex induced changes in ventricular and vascular properties. *Experimental Biology*, 2010.
29. Saito T, Hirano M, Ide T, Sunagawa K, Hirano K. Intrinsic circadian oscillation of myosin light chain phosphorylation in vascular smooth muscle cells. *Experimental Biology*, 2010.
30. Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Toll-like receptor expression is increased

- via activation of AT1 receptor in the brain associated with sympathoexcitation in mice with heart failure. *Experimental Biology*, 2010.
31. Nishihara M, Hirooka Y, Matsukawa R, Ito K, Kishi T, Sunagawa K. Reduced reactive oxygen species generation in rostral ventrolateral medulla suppresses the pressor response induced by the excitation of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in spontaneously hypertensive rats. *Experimental Biology*, 2010.
  32. Nakagaki T, Hirooka Y, Ito K, Hoka S, Sunagawa K. Angiotensin (1-7) into rostral ventrolateral medulla is enhanced in spontaneously hypertensive rats. *Experimental Biology*, 2010.
  33. Matsukawa R, Hirooka Y, Nishihara M, Ito K, Kishi T, Sunagawa K. Neuregulin-1/erbB signaling in rostral ventrolateral brainstem is involved in blood pressure regulation with alteration of major neurotransmitters. *Experimental Biology*, 2010.
  34. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Apoptosis of astrocyte mediated by toll-like receptor 4 and apoptosis signal-regulating 1 in cardiovascular center causes excessive sympathoexcitation in hypertensive rats. *Experimental Biology*, 2010.
  35. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Telmisartan inhibits sympathetic nerve activity through the inhibition of oxidative stress and increase in NO and GABA in the brain of hypertensive rats. *Experimental Biology*, 2010.
  36. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Telmisartan improves cognitive function through the increase in BDNF and inhibition of apoptosis in hippocampus of rats with metabolic syndrome. *Experimental Biology*, 2010.
  37. Hosokawa K, Kawada T, Ando M, Tanaka A, Sakamoto T, Onitsuka K, Murayama Y, Ide T, Sunagawa K. Electrical vagal afferent stimulation inhibits sympathetic nervous activity irrespective of baroreflex activation without lowering blood pressure. *Experimental Biology*, 2010.
  38. Hirooka Y. Role of Aldosterone and Mineralocorticoid Receptors within the Central Nervous System in Cardiovascular Regulation. The 3rd International Aldosterone Forum in Japan, 2010.
  39. Sunagawa K. Bionic Medicine Revolutionizes Cardiology in the 21st Century: Approaching an Artificial Brain. The 1st US-Turkey Advanced Study Institute on Global Healthcare Grand Challenge, 2010.
  40. Sunagawa K, Sugimachi M. Development of Artificial Bionic Baroreflex System. 32nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2010
  41. Sunagawa K. The Pressure-Volume Relationship of the Heart: Past, Present and Future. 32nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2010
  42. Sakamoto T, Murayama Y, Tobushi T, Sakamoto K, Tanaka A, Tsutsumi T, Sunagawa K. How to quantitatively synthesize dynamic changes in arterial pressure from baroreflexly modulated ventricular and arterial properties. 32nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2010
  43. Hirooka Y. Acquired brain salt sensitivity. ISH2010 Whistler Satellite Symposium: The pathogenesis of Essential Hypertension: Focus on Salt, Stress and Obesity.
  44. Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Toll like receptor upregulation induced by AT1 receptor activation evokes inflammation in the brainstem associated with sympathoexcitation in mice. ISH2010 Whistler Satellite Symposium: The pathogenesis of Essential Hypertension: Focus on Salt, Stress and Obesity
  45. Nishihara M, Hirooka Y, Matsukawa R, Ito K, Kishi T, Sunagawa K. Reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla contribute to sympathoexcitation induced by stimulation of paraventricular nucleus of the hypothalamus in spontaneously hypertensive rats. ISH2010 Whistler Satellite Symposium: The pathogenesis of Essential Hypertension: Focus on Salt, Stress and Obesity
  46. Nakagaki T, Hirooka Y, Ito K, Hoka S, Sunagawa K. Enhanced Pressor Responses of Angiotensin-(1-7) Into the Rostral Ventrolateral Medulla in Spontaneously Hypertensive Rats. ISH2010 Whistler Satellite Symposium: The pathogenesis of Essential Hypertension: Focus on Salt, Stress and Obesity
  47. Matsukawa R, Hirooka Y, Ito K, Sunagawa K. Neuregulin-1/erbB signaling in the rostral ventrolateral medulla of brainstem is involved in neural blood pressure control

- via regulating major neurotransmitters. The 23rd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension 2010.
48. Sunagawa K, Funakoshi K, Hosokawa K. Baroreflex Failure Induces Volume Supersensitivity is Fully Antagonized by Bionic Baroreflex System: Baroreflex Failure Plays a Significant Role in the Pathogenesis of Heart failure Irrespective of Left Ventricular Function. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  49. Sakamoto T, Murayama Y, Tobushi T, Sakamoto K, Sunagawa K. Quantitative synthesis of baroreflex on dynamic circulatory equilibrium: model based analysis and experimental validation. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  50. Saito T, Hirano M, Ide T, Sunagawa K, Hirano K. Rho kinase Plays a Key Role in the Vascular Intrinsic Clock System that Generates the Circadian Change in Smooth Muscle Contractility. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  51. Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. AT1 receptor-activated toll like receptor 4 in the brainstem causes sympathoexcitation in mice with heart failure. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  52. Nishihara M, Hirooka Y, Matsukawa R, Ito K, Kishi T, Sunagawa K. Chronic suppression of the oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla attenuates sympathoexcitatory inputs from the paraventricular nucleus of the hypothalamus in spontaneously hypertensive rats. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  53. Nakagaki T, Hirooka Y, Ito K, Hoka S, Sunagawa K. Enhanced depressor and sympathoinhibitory response evoked by blockade of endogenous angiotensin-(1-7) into the rostral ventrolateral medulla in spontaneously hypertensive rats. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  54. Matsukawa R, Hirooka Y, Nishihara M, Ito K, Sunagawa K. Decreased endogenous ErbB2 in the brainstem is involved in the neural mechanisms of hypertension. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  55. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Autoimplantation of astrocytes into cardiovascular center of brainstem causes sympathoinhibition and decreases the mortality rate in Hypertensive rats. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  56. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Acquisition of brain Na sensitivity in mice with LVH via ENaCs through MR activation: possible involvement in salt-induced sympathetic activation and cardiac dysfunction. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  57. Ide T, Ando M, Tsutsumi T, Hata Y, Sunagawa K. Vagal nerve stimulation as a novel strategy for cardiovascular disease.. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  58. Hosokawa K, Funakoshi K, Sunagawa K. Bionic Baroreflex System Functionally Reinstates Native Baroreflex. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  59. Hirooka Y. Central nervous system mechanisms involved in the pathogenesis of hypertension. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  60. Funakoshi K, Hosokawa K, Sunagawa K. Baroreflex failure may play a major role in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
  61. Sunagawa K. Baroreflex failure makes patients super susceptible to volume overload and predisposes patients to pulmonary edema in the absence of left ventricular systolic failure. 21th International Symposium on the autonomic nervous system, 2010.
  62. Sunagawa K. Baroreflex regulates arterial pressure by modulating vascular properties, not by modulating ventricular properties. 21th International Symposium on the autonomic nervous system, 2010.
  63. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K.



- Telmisartan inhibits sympathetic nerve activity through the inhibition of oxidative stress and increase in NO and GABA in the brain of hypertensive rats. XX World Congress of the International Society of Heart Research.
64. Nishihara M, Hirooka Y, Sunagawa K. Reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla contribute to neural mechanisms of hypertension by modulating paraventricular nucleus of hypothalamus. The 81th Annual Scientific Meeting of the American Heart Association, 2010.
  65. Nakagaki T, Hirooka Y, Ito K, Hoka S, Sunagawa K. Endogenous Angiotensin-(1-7) Activity in the Rostral Ventrolateral Medulla Is Enhanced in Spontaneously Hypertensive Rats via Sympathetic Nerve Activity. The 81th Annual Scientific Meeting of the American Heart Association, 2010.
  66. Matsukawa R, Hirooka Y, Nishihara M, Ito K, Sunagawa K. Neuregulin-1/ErbB pathway modulation of major neurotransmitters in the cardiovascular center is crucial for neural regulation of blood pressure -Possible involvement of Neuregulin-1/ErbB pathway in neural mechanisms of hypertension. The 81th Annual Scientific Meeting of the American Heart Association, 2010.
  67. Kishi T. Autoimplantation of astrocytes into cardiovascular center of brainstem causes sympathoinhibition and decreases the mortality rate in Hypertensive rats. The 81th Annual Scientific Meeting of the American Heart Association. 2010
  68. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Autoimplantation of astrocytes into cardiovascular center of brainstem causes sympathoinhibition and decreases the mortality rate in Hypertensive rats. The 81th Annual Scientific Meeting of the American Heart Association.
  69. Kishi T. Autoimplantation of astrocytes into cardiovascular center of brainstem causes sympathoinhibition and decreases the mortality rate in Hypertensive rats. The 81th Annual Scientific Meeting of the American Heart Association, 2010.
  70. Fujino T, Ide T, Yoshida M, Hata Y, Takehara T, Onitsuka K, Tanaka A, Takazaki S, Nishida M, Kang D, Sunagawa K. Recombinant TFAM attenuates pathological hypertrophy of cardiac myocytes via inhibiting NFAT signaling. 7th ASMRM/Asian symposium of Mitochondrial Research and Medicine and 10th J-mit /Japanese Mitochondrial Research and Medicine.
  71. 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
  72. 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
  73. 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
  74. 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
  75. 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
  76. 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
  77. 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
  78. 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

79. 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*
80. 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*
81. 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*
82. 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*
83. 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*
84. 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*
85. 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*
86. Sunagawa K. Vagus Nerve Stimulation in Heart Failure. *ISAN/AAS-2011 Satellite Meeting*
87. Sunagawa K. Bionic Baroreflex Control of Blood Pressure in Hypotensive & Hypertensive Disorders. *ISAN/AAS-2011 Satellite Meeting*
88. 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*
89. 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*
90. Hirooka Y: Advances in neural control of circulation: from hypertension to heart failure. *Scientific Sessions 2011, American Heart Association*
91. 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*
92. 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*
93. 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*
94. 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*
95. 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*
96. 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
97. 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
98. 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
99. 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
100. 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
101. 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
102. 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
103. 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
104. 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
105. 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
106. 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
107. 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
108. 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
109. 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
110. 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
111. 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
112. 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
113. 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

114. 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
115. 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
116. 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
117. 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
118. 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
119. 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
120. 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
121. 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
122. 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
123. 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
124. 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
125. 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
126. 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
127. 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
128. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K: Activation of brain mineralocorticoid receptors through both aldosterone synthesis and 11  $\beta$ -SD-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
129. 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
130. 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

131. 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
132. 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
133. 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
134. 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
135. 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
136. 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
137. 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
138. 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

139. 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

G-3.新聞報道  
なし

H.知的所有権の取得状況

1. 砂川賢二、井手友美  
循環器疾患治療用電気刺激装置及び循環器疾患の治療方法  
出願日：2010年3月19日  
出願番号：PCT/JP2010/002016
2. 砂川賢二  
動脈圧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
3. Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi, Takayuki Sato  
CARDIAC PACING SYSTEM, BLOOD PRESSURE REGULATING SYSTEM, AND CARDIAC DISEASE TREATMENT SYSTEM BY SUBSTITUTING NATIVE  
取得日：2011年6月14日  
特許番号：:US 7,962,216 B2

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

分担研究者 杉町 勝（国立循環器病研究センター研究所 部長）

**研究要旨：**

体表刺激では条件によっては降圧作用がある。ネコおよびウサギを用い、足三里への電気鍼刺激によって降圧効果が見られる条件を可能なかぎり網羅的に検討した。降圧応答は刺激パルス頻度に対しては二相性に応答し、最大降圧はネコでは 10 Hz 付近でウサギでは 2~5 Hz 付近で見られた。刺激電流値に対しては 5 mA まで単調に応答が増加した。刺激パルス幅の影響は少なかった。次いで、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 コントローラの設計を行った。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。

**A. 研究目的**

本研究では脊損患者の血圧制御システムを開発する。本システムは体表刺激がもたらす昇圧による起立性低血圧のフィードバック治療を実現するものであるが、体表刺激や脊髄刺激では条件によっては降圧作用があることが知られている。本課題では電気鍼による体表刺激において、どのような条件で降圧効果が得られるかをネコおよびウサギで体系的に検討した。さらに降圧効果の程度を予め定めた目標値に制御するフィードバック降圧治療が可能かどうかを検討した。

**B. 研究方法**

**B-1. 動物実験**

ネコ (n=8) を使った動物実験は、ペントバルビタール麻酔を初回腹腔内に 35~50 mg/Kg 投与し、さらに 1-2 mg/Kg/h を静注して維持して行った。ウサギを使った動物実験は、ペントバルビタール (50 mg/Kg) による初期麻酔と、 $\alpha$ クロラロース (20 mg/Kg/h) + ウレタン (125 mg/Kg/h) による持続麻酔によって行った。カテーテル型血圧系で胸部大動脈圧を連続記録した。

**B-2. 電気鍼刺激**

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

**B-3. 降圧効果探索プロトコール**

電気刺激の条件として刺激電流値、刺激パル

ス幅、刺激パルス頻度を 2 つずつ組み合わせて変化させその効果をみた。

**B-3.1. 刺激電流値と刺激パルス幅による降圧効果の差異（ネコ・ウサギ）**

刺激パルス頻度をネコでは 2 Hz に、ウサギでは 10 Hz に固定し、刺激電流値を 5 段階 (1、2、3、4、5 mA) に、刺激パルス幅を 4 段階 (ネコ：0、0.1、0.2、0.5 ms) または 8 段階 (ウサギ：0、0.1、0.2、0.5、1、2、5、10 ms) に変えて、これらの組合せ刺激における血圧の変化を測定した。各条件は 1 分間持続し、最後の 10 秒間の平均血圧測定値を求めた (以下も同様)。

**B-3.2. 刺激パルス頻度と刺激パルス幅による降圧効果の差異（ネコ）**

刺激電流値を 3 mA に固定し、刺激パルス頻度を 9 段階 (0、1、2、5、10、15、20、50、100 Hz) に、刺激パルス幅を 4 段階 (0.1、0.2、0.5、1 ms) に変えてこれらの組合せ刺激における血圧の変化を測定した。

**B-3.3. 刺激電流値と刺激パルス頻度による降圧効果の差異（ウサギ）**

刺激パルス幅を 0.5 ms に固定し、刺激電流値を 5 段階 (1、2、3、4、5 mA) に、刺激パルス頻度を 8 段階 (0、1、2、5、10、20、50、100 Hz) に変えて、これらの組合せ刺激における血圧の変化を測定した。

**B-4. 降圧フィードバック治療の設計・検討**

フィードバック制御に必要な降圧の動的応答の定量化、降圧制御アルゴリズムの設計を行った。このアルゴリズムを用いてフィードバッ

ク降圧治療が可能かどうか検討した。

### B-4.1. 降圧の動的応答の定量化と降圧制御アルゴリズムの設計 (ネコ)

刺激パルス幅を 0.5 ms、刺激電流値を 3mA、刺激パルス頻度を 10 Hz に固定して、最低周期 2 秒ごとにランダムに電気鍼刺激のオンオフを切り替えて、30 分間にわたる血圧の変化を測定した。常法にしたがって伝達関数を計算し、これをプラント特性として、PI 制御によるコントローラを設計した。PI コントローラの制御信号に比例して刺激電流値を変化させた。ただし、刺激電流値が 1 mA になる場合には電流を減少させずに、その電流の値に比例して刺激パルス頻度を 10 Hz から変化させた。PI 制御のパラメータは、-20 mmHg の矩形波状の目標を与えた際の閉ループ時の血圧変化が速やかにかつ安定することを両立するように定めた。

### B-4.2. フィードバック降圧治療の検討

前項で設計した PI 制御コントローラを用い、実際に目標血圧へのフィードバック降圧治療が可能かどうか検討した。

#### (倫理面への配慮)

動物実験は、国立循環器病研究センターの実験動物委員会の審査・承認を受け、「動物の保護及び管理に関する法律」(昭和 48 年 10 月 1 日法律第 105 号)、及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」(昭和 55 年 3 月 27 日総理府告示第 6 号)を遵守し、国立循環器病研究センター実験動物管理施設の指針に従って行った。

## C. 研究結果

### C-1. 降圧効果の探索

図 1 にネコで、図 2 にウサギで検討した降圧効果の探索結果を示す。

ネコ、ウサギとも刺激パルス幅の影響は少なかった。刺激電流値は 5 mA まで単調に応答が増加した。至適な刺激パルス頻度はネコでは 10 Hz、ウサギでは 2~5 Hz であった。

### C-2. 降圧の動的応答の定量化と降圧制御アルゴリズムの設計

図 3 にランダム刺激で求めた電気鍼に対する血圧の動的応答(伝達関数)を示す。この伝達関数は無駄時間のある 2 次遅れの低域通過特性で近似できた(ゲイン:  $10.2 \pm 1.6$  mmHg/mA、固有周波数:  $0.040 \pm 0.004$  Hz、減衰係数:  $1.80 \pm 0.24$ 、無駄時間:  $1.38 \pm 0.13$  秒)。この伝達関数をもとにして、最適な PI コントローラの比例定数を 0、積分定数を 0.005 に設定した。

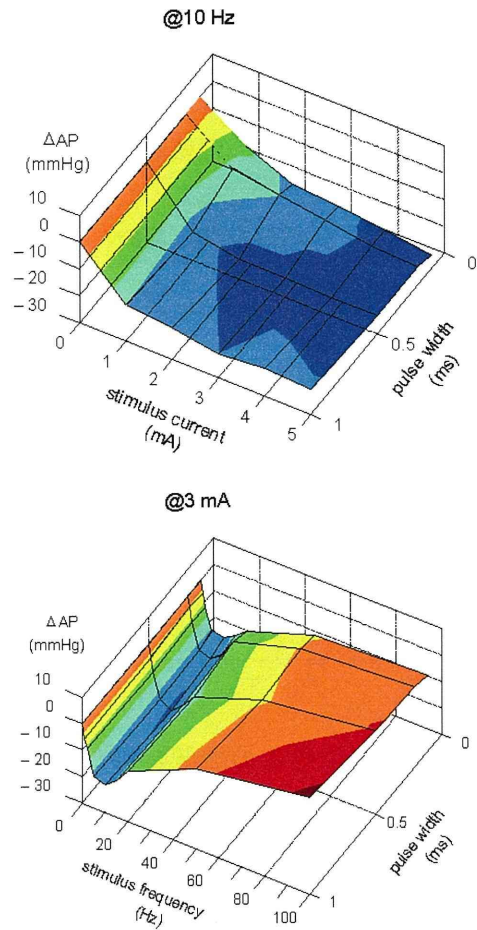
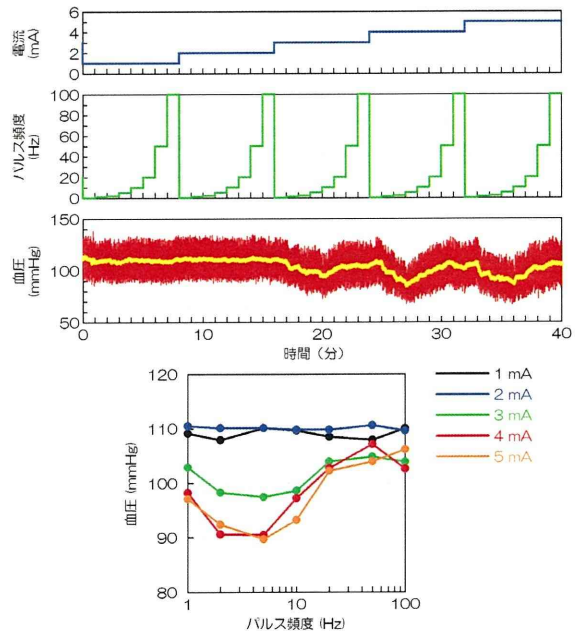


図 1 ネコにおける降圧効果探索の結果



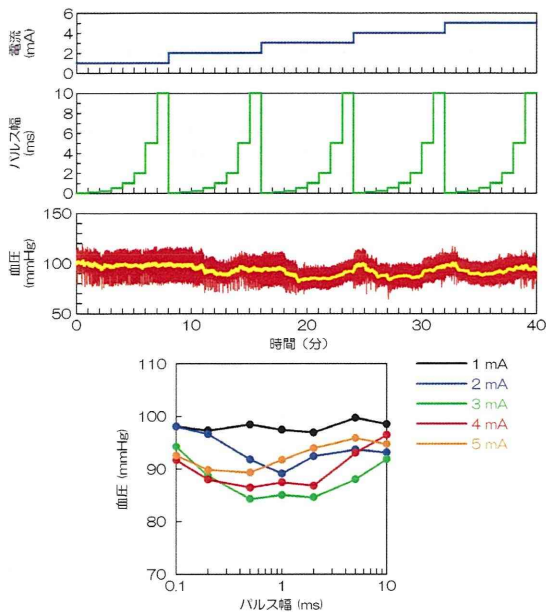


図2 ウサギにおける降圧効果検索の結果

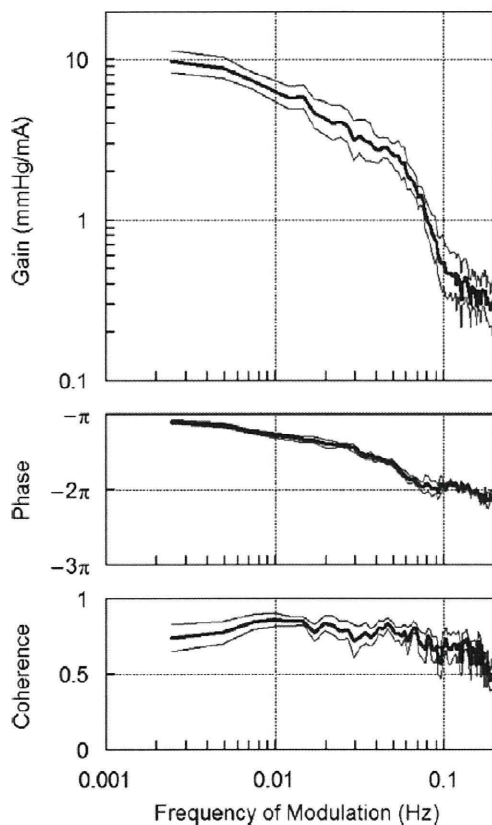


図3 ランダム刺激で求めた電気鍼に対する血圧の動的応答（伝達関数）

### C-3. フィードバック降圧治療の検討

図4は、8例で検討したフィードバック降圧治療の結果を示す。血圧は $-20$  mmHgの目標値の90%までに $38 \pm 10$ 秒後に達し、目標値との差が $1.3 \pm 0.1$  mmHg以内に収束し、10分間持続した（下段）。

図4の上段には刺激強度（電流またはパルス頻度）の変化を示す。下段の血圧変化に比し、上段の刺激強度の変化の標準偏差は大きく、固定の刺激条件では同一の降圧は実現できないことを示している。

### D. 考察

本研究では体表刺激による昇圧を応用した血圧制御システムを開発する。基礎研究において主に低い電気刺激条件において降圧効果がみられる二相性の応答をすることが知られていたため、本課題ではまず降圧効果の条件について検討した。ネコ、ウサギとも刺激パルス幅の影響は少なかった。刺激電流値は5 mAまで単調に応答が増加した。至適な刺激パルス頻度はネコでは10 Hz、ウサギでは2~5 Hzであった。

また、刺激に対する応答が二相性である（降圧にも昇圧にもなる）ことから、必ずしもフィードバック降圧が可能とは限らないが、本検討によって少なくとも20 mmHgのフィードバック降圧が可能であることが示された。

### E. 結論

足三里への電気鍼刺激によって降圧効果が一定の条件内で見られた。またその条件内でフィードバック降圧治療によって目標の血圧までの降圧（ $-20$  mmHg）が可能であった。