

図4 フィードバック降圧治療の結果

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

G-1.論文

1. Kawada T, Shimizu S, Yamamoto H, Shishido T, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K, Sugimachi M. **Servo-controlled hind-limb electrical stimulation for short-term arterial pressure control.** *Circ J.* 2009; **73**: 851-859.
2. Sugimachi M, Sunagawa K. **Bionic cardiology: exploration into a wealth of controllable body parts in the cardiovascular system.** *IEEE Rev Biomed Eng.* 2009; **2**: 172-186.
3. Hiromi Yamamoto, Toru Kawada, Atsunori Kamiya, Shunichi Miyazaki, Masaru Sugimachi. Involvement of the mechanoreceptors in the sensory mechanisms of manual and electrical acupuncture. *Auton Neurosci.* 2011; **160**: 27-31.
4. Kawada T, Meihua Li, Atsunori Kamiya, Shuji Shimizu, Kazunori Uemura, Hiromi Yamamoto, Masaru Sugimachi. Open-loop dynamic and static characteristics of the carotid sinus baroreflex in rats with chronic heart failure after myocardial infarction. *J Physiol Sci.* 2010; **60**: 283-298.
5. 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.* 2011; **589**: 1769-1790.
6. 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.* 2011; **300**: R969-R977.

7. 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; **2011**: 689-692.
8. 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.* 2011; **89**: 498-503.

G-2.学会発表

1. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido, Takayuki Sato, Masaru Sugimachi. **Donepezil markedly suppresses ventricular dysfunction and improves neurohumoral states on top of losartan in rats with extensive myocardial infarction.** *American Heart Association, 2009*
2. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Tsuyoshi Akiyama, Masaru Sugimachi. **Blockade of $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors attenuates cardio-protective effects of donepezil in rats with extensive myocardial infarction.** *American Heart Association, 2009*
3. Meihua Li, Masashi Inagaki, Can Zheng,

Toru Kawada, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Masaru Sugimachi. Vagal stimulation markedly suppressed arrhythmic death and prevented cardiac dysfunction in rats after acute myocardial infarction. *CSDS (Cardiovascular System Dynamics Society) Conference, 2010*.

4. Shuji Shimizu, Tsuyoshi Akiyama, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Atsunori Kamiya, Toshiaki Shishido, Shunji Sano, Mikiyasu Shirai, Masaru Sugimachi. Medetomidine, an α_2 adrenergic agonist, enhances acetylcholine release from cardiac vagal nerve endings through central action. *ESC (European Society of Cardiology) Congress, 2010*.
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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*.
10. Toru Kawada, Masaru Sugimachi. Alpha2-adrenergic stimulation-induced vagal activation is impaired in spontaneously hypertensive rats. *AHA Scientific Sessions, 2011*.
11. 川田 徹、清水 秀二、神谷 厚範、杉町 勝 迷走神経切断が正常および心筋梗

塞が心不全ラットの動脈圧反射動特性に及ぼす影響 第89回日本生理学会大会

G-3.新聞報道

なし

H.知的所有権の取得状況

なし

バイオニック血圧制御システムの実用化開発
分担研究課題 術中血圧制御システムの開発

分担研究者 佐藤 隆幸（高知大学教育研究部医療学系 教授）

研究要旨：

手術時には、血圧の迅速な制御に大きな役割を果たしている自律神経によるフィードバック制御機構、すなわち動脈圧反射系の機能が麻酔薬等により抑制されるため、少量の出血により、予期せぬ血圧低下を生じ重篤な転機をとることがある。そこで、本研究では、動脈圧反射の機能再建デバイスとして臨床応用可能なバイオニック血圧制御システムを開発する。ヒトの血管運動性交感神経を刺激する方法として、硬膜外カテーテル電極を用いた方法を採用した。

平成21年度は、圧反射失調の臨床的モデルとなる全身麻酔中の患者を対象に、硬膜外腔からの電気刺激に対する動脈圧応答を伝達関数として同定し、また、硬膜外カテーテル電極の留置をより安全に行うため、カテーテルの経皮的挿入時に電極間インピーダンスを測定しながら電極留置位置を推測することが可能な装置を試作した。

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

平成23年度は、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あきらかにすることができた。

A.研究目的

全身麻酔や脊椎麻酔、あるいは体外循環時の術中の血圧管理技術は、手術の成否のみならず、生死を左右する重要な医療技術である。しかし、今なお、術中血圧管理における過誤から植物状態になる症例や虚血による心機能障害のため重篤な後遺症におちいる不幸な症例が後をたたない。その理由の一つとして、これらの手術時には、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ことがあげられる。そのため、少量の出血により、予期せぬ血圧低下を生ずることがある。

血圧低下後に急速輸液・輸血、あるいは昇圧薬を投与しても、血圧回復には一定の時間を要するため、その間に、脳や心臓など重要臓器の灌流障害が生ずる危険がある。また、従来の輸液・輸血・昇圧薬による血圧管理は、投与速度や量の判断に関するヒューマンファクタによりその成否が左右されることから、より迅速で精度の高い血圧管理技術が求められる。さらに、麻酔科医などのマンパワー不足を補うためにも、フィードバック制御技術を取り入れることにより、ある程度のオートメーション化を図ること

が可能になり、臨床のニーズに応えられる。

以上のような臨床上の課題を解決するため、本研究では、術中血圧制御を目的としたバイオニック血圧制御システムを試作し、実用化する。

当該年度は、2次試作器を用いた臨床試験を行った。

B.研究方法

B-1. 開発の原理

本研究で開発するバイオニック血圧制御システムの動作原理は、図 B-1 のように、「血圧を常時監視しながら、実時間演算で交感神経の電気刺激頻度を決定する」というものである。すなわち、本装置は、圧センサー→人工的血管運動中枢→電気刺激装置→交感神経→血管床からなるフィードバック血圧制御装置である。

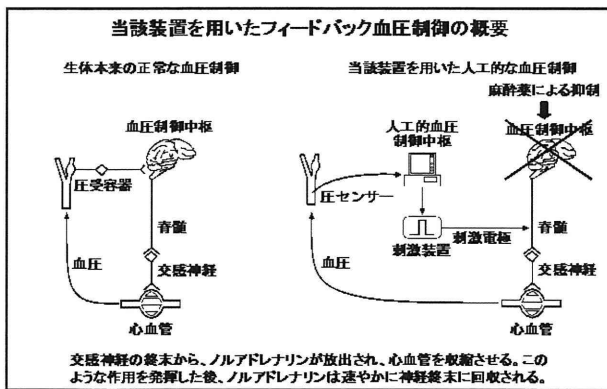


図 B-1 フィードバック血圧制御の原理

B-2. 硬膜外カテーテル電極

脊髄・脊椎手術中の脊髄機能モニターの検査に用いられる硬膜外カテーテル電極（図 B-2）を採用し、バイオンニック血圧制御システムにおける脊髄刺激電極とした。

硬膜外カテーテル電極

2電極型カテーテル電極(NM-212B)

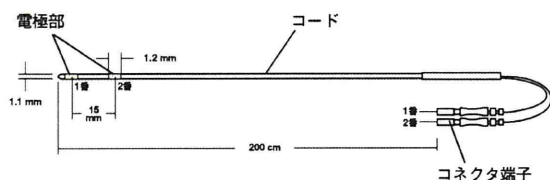


図 B-2 硬膜外カテーテル電極（日本光電、承認番号 22100BZX00550000）

B-3. 対象およびカテーテル電極の留置

高知大学医学部倫理委員会に承認された手続きにしたがって、インフォームドコンセントが得られた人工膝関節置換術を行う患者2例を対象とした。吸入ガス（セボフルレン）による全身麻酔の導入後、経皮的に硬膜外カテーテル電極を挿入し、カテーテル電極のリード線をバイオンニックシステム（図 B-3）に接続した。



図 B-3 バイオンニックシステム

カテーテル電極部を確認するために、1 Hz の微弱な電気刺激を行い、傍脊柱筋の局所的な収縮部位を観察しながらカテーテル先端を頭側にすすめ、第9ないし第12胸椎レベルに電極

を留置した。電極位置をエックス線検査により確認した。

ついで、バイオンニックシステムからの刺激パルスのパラメータをパルス幅1ミリ秒、刺激頻度10Hzに設定した。刺激強度は、この刺激パルスにより平均動脈圧がおおむね10mmHgだけ上昇する電流値に調整した。また、観血的に動脈圧を記録するために、橈骨動脈にテフロン留置針を挿入し固定した。

B-4. 術中低血圧モデル

大腿部に圧迫止血帯を巻き、250mmHgで圧迫止血を行い、5分後に急速解除し、術中低血圧モデルとした。15分の間隔をおいて、2回のトライアルを行い、バイオンニックシステムが稼動している場合と稼動していない場合の血圧、脈拍の変化を記録した。

B-5. 電極間インピーダンスモニタリング

経皮的に硬膜外腔にカテーテル電極を挿入し、効果的に昇圧反応を引き起こすためには、胸髄下部の脊髄交感神経を刺激する必要がある。本血圧制御システムの実用化のためには、カテーテル電極を挿入する際にその位置を実時間でモニターできることが望ましい。そこで、微弱交流を用いて電極間インピーダンスをモニターしながら、同時に、脊髄運動神経刺激に伴う局所筋収縮を目視で確認しながらカテーテル電極を挿入する手技を考案し、バイオンニックシステムにその機能を組み込んだ。

C. 研究結果

C-1. 術中低血圧モデルに対するバイオンニックシステムの有効性

図 C-1 の上段には、バイオンニックシステムの非稼動時に見られる一過性の血圧降下の例（68歳、女性）が示されている。一方下段には、平均血圧の設定値を65mmHgにし、バイオンニックシステムを稼動状態にしていた場合の血圧変化が示されている。圧迫止血帯の解除によって平均動脈圧が13mmHg低下するが、バイオンニックシステムを用いていれば、血圧が速やかに設定値レベルに回復している。

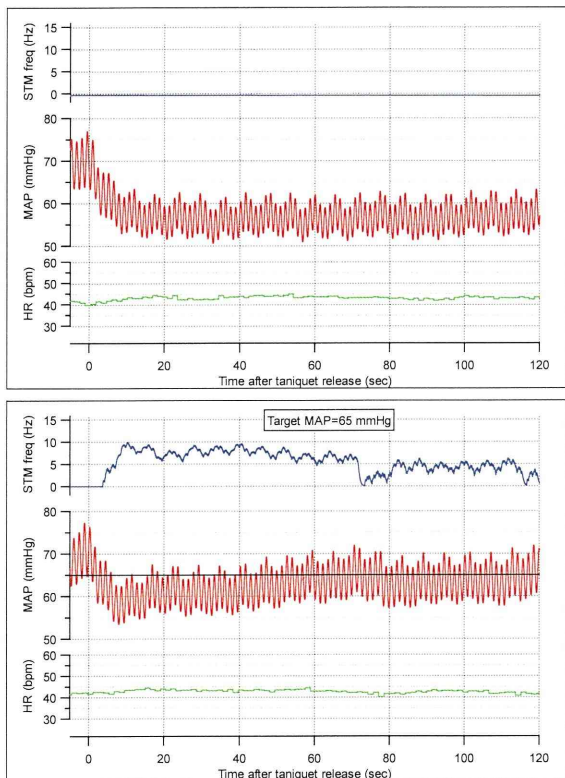


図 C-1

もう一例についても同様に、バイオニックシステムを稼働させていた場合には、血圧降下を防止することができた。

C-2. 電極間インピーダンス

電極間インピーダンス測定条件を

励起電流実効値	50 [μA]
励起電流周波数	32 [kHz]
最大測定インピーダンス	19.9 [kΩ]

として、硬膜外カテーテル留置中のインピーダンスをモニタしたところ、1.1-1.3kΩであった。

D. 考察

2次試作器を用いた臨床試験を行うことができたが、まだ2症例のデータであるため、さらに症例データを蓄積する必要がある。

E. 結論

ヒトの脊髄交感神経刺激によって、迅速な血圧制御が可能であることを示す臨床結果を得ることができた。また、安全な電極留置術を支援するための電極間インピーダンスモニター機能付電気刺激装置の2次試作に成功した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Handa T, Katare RG, Kakinuma Y, Arikawa M, Ando M, Sasaguri S, Yamasaki F, Sato T. Anti-Alzheimer's drug, donepezil,

markedly improves long-term survival after chronic heart failure in mice. *J Card Fail.* 2009; 15: 805-811.

- Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Sato T. Engineered heart tissue: A novel tool to study the ischemic changes of the heart in vitro. *PLoS ONE* 2010; 5: e9275.
- Kakinuma Y, Furihata M, Akiyama T, Arikawa M, Handa T, Katare RG, Sato T. Donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor against Alzheimer's dementia, promotes angiogenesis in an ischemic hindlimb model. *J Mol Cell Cardiol.* 2010; 48: 680-693.
- Sato K, Urbano R, Yu C, Yamasaki F, Sato T, Jordan J, Robertson D, Diedrich A. The effect of donepezil treatment on cardiovascular mortality. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 88: 335-338.
- 佐藤隆幸. アルツハイマー病に用いられるドネペジルの抗心不全作用. *循環器内科.* 2010; 68: 496-498
- 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.* 2011; 26: 267-273.
- 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.* 2011; 18: 2042-2047.
- 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* 2011; 65: 421-425.
- 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* 2011; 6: e20629.
- Yamamoto M, Sasaguri S, Sato T. Assessing intraoperative blood flow in cardiovascular surgery. *Surg Today* 2011; 41: 1467-1474.
- 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. 2011; 26: 4023-4031.

G-2.学会発表

1. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Uemura K, Shisido T, Sato T, Sugimachi M. Donepezil markedly suppresses ventricular dysfunction and improves neurohumoral states on top of losartan in rats with extensive myocardial infarction. American Heart Association Scientific sessions 2009, Orlando, USA (2009.11.14-18)
2. Kakinuma Y, Akiyama T, Arikawa M, Handa T, Sato T. Effects of a non-neuronal acetylcholine synthesis system equipped for cardiomyocytes, as a molecular brake, on overshooting cardiac energy metabolism. 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会, 京都市(国立京都国際会館), 2010.03.5 - 7
3. 鄭 燦, 李 梅花, 杉町 勝, 佐藤隆幸. A new intelligent technique of fluid restriction in small animals. 第 31 回日本循環制御医学会総会 大阪府 (2010.05.28-29)
4. 柿沼由彦, 秋山 剛, 有川幹彦, 半田武巳, 佐藤隆幸. Effects of a non-central and non-neuronal acetylcholine synthesis system equipped for cardiomyocytes, as a molecular brake, on overshooting cardiac energy metabolism. 第 31 回日本循環制御医学会総会 大阪府 (2010.05.28-29)
5. 久保 亨, 西永正典, 柿沼由彦, 佐藤隆幸, 土居義典. 塩酸ドネペジル内服による心血管系への影響に関する前向き登録調査研究. 第 11 回 Neurocardiology Workshop. 東京都 (2010.07.31)
6. Kakinuma Y, Sato T. The new era of therapeutic modalities against heart failure, focusing on pharmacological intervention of the cardiovascular cholinergic system. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society. Fukuoka, Japan (2010.09.23-26)
7. Yamasaki F, Nakajima N, Ikeuchi M, Kamimoto Y, Sugiura T, Sato T. Bionic baroreflex system for stabilizing arterial pressure by spinal cord stimulation and abdominal cuff. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society. Fukuoka, Japan (2010.09.23-26)
8. Arikawa M, Kakinuma Y, Zheng C, Yamasaki F, Sato T. Donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, reduces the risk of left ventricular free wall rupture during an acute phase of myocardial infarction by attenuating macrophage matrix metalloproteinase-9. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society. Fukuoka, Japan (2010.09.23-26)
9. Kakinuma Y, Akiyama T, Arikawa M, Sato T. Effects of a non-neuronal cholinergic system equipped for cardiomyocytes, as a molecular brake, on overshooting cardiac energy metabolism. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society. Fukuoka, Japan (2010.09.23-26)
10. 佐藤隆幸. 日本医工ものづくりコモンズへの期待. 第 19 回日本コンピュータ外科学会, シンポジウム「日本のもの作りを医療へ生かす取り組み」福岡県 (2010.11.03)
11. 山本正樹, 西森秀明, 割石精一郎, 福富敬, 佐藤隆幸, 笹栗志朗. 冠動脈バイパス術における HEMS-ICG 造影法を用いた新血流評価法. 第 41 回日本心臓血管外科学会学術総会. 千葉県 (2011.02.23-25)
12. 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)
13. 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)
14. 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)
15. 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)
16. 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)

17. 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)
18. 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)
19. Kakinuma Y, Akiyama T, Arikawa M, Sato T.
Cholinoceptive 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)
9. 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)
10. 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)
20. 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)

G-3.新聞報道等 (新聞)

13. 「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.
14. 「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.
15. 「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.
16. 「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.
17. 「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.

18. 「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.
19. 「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.
20. 「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.
21. 「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.
22. 「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.
23. 「認知症薬 心臓病に効果 高知大と米合
同チーム 心筋細胞再生促す」高知新聞 (朝
刊) 2010.12.05.

(テレビ)

6. 「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.
7. 「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.
8. 「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.
9. 「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.
10. 「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)

5. 「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.
6. 「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.
7. 医工連携を歩く. 「近赤外蛍光と可視光の同
時撮影が可能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.
8. 「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)

4. 「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.
5. 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.
6. 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. 特許第 4544917 号「生体圧迫装置及び血圧測定装置」発明者：小椋敏彦、佐藤隆幸、山崎文靖. 登録日：2010.07.09.
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
瞬時血圧測定法の開発（分担課題名）

分担研究者 山越 憲一（金沢大学 理工研究域 教授）

研究要旨：

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、分担研究者らが提案した容積補償法を計測原理とし、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。本開発においては、研究期間3年間において、以下のような各年度の目標を設けて研究を遂行した。計画初年度；足背動脈からの血圧計測の可能性の検証と開発すべき技術要素の検討、2年度；初年度の成果を基にした血圧計測インターフェース部の開発と改良の迅速化のためのラピッドプロトタイピングの導入、および3年度；長時間連続計測と車いす移動時の計測実現のための計測インターフェース部の更なる改良化研究と計測パラメータの自動最適調整法の検討である。以上の結果、長時間安定した連続血圧計測や車いす移動時の血圧計測が達成され、健常者を対象とした性能試験において、非侵襲的瞬時連続血圧測定システムの有効性が確認された。

A.研究目的

ICCP（International Campaign for Cures for Spinal Cord Injury Paralysis）の最近の調査結果に依れば（<http://www.campaignforcure.org>），世界における脊髄損傷患者（以下脊損者）は毎年約13万人以上の増加を続けており、推定250万人以上にものぼり、このうち日本においては毎年約2600人がスポーツや交通事故などで受傷し、累計約10万人以上の脊損者がいるとされている。脊損者の多くは自律神経障害などの合併症を発症し、特に脊損者の70%以上が起立性低血圧症によるQOLの低下に悩まされながら、日常生活を余儀なくされている。

3年間に渡る本分担研究では、脊損者のQOL向上のためのバイオニック血圧制御システムの実用化開発を目指し、非侵襲的瞬時連続血圧計測システムの研究開発を担当し、足背動脈を対象とした血圧計測システムの開発研究を行った。

B.研究方法

B-1. 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開発研究（計画初年度～3年度）

図B-1にバイオニック血圧制御システムの全体概要ブロック図を示す。本システムでは、脊損者の瞬時連続血圧（BP）を計測し、目標血圧値との偏差から血圧制御装置（具体的には、下腹部を刺激する電気刺激装置）により脊損者の血圧を制御することで、上体起こしや起立など

の姿勢変化に伴う血圧変動の再調整を行うものである。

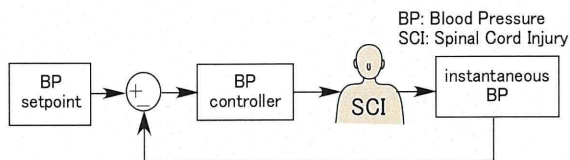


図 B-1 非侵襲型バイオニック血圧制御システムの基本構成ブロック図

本研究開発では、連続血圧計測の原理として分担研究者らが提案した容積補償法を採用し（図B-2に原理を、図B-3に試作計測システムの概要を示す）、脊損者の負担とならない足背動脈を対象とした非侵襲的瞬時連続血圧計測プロトタイプの開発研究を行った。特に、血圧計測用のカフ部（光電容積センサが内蔵）を固定するための血圧計測インターフェース部に関して重点的に検討を行い、改良化研究を行った。

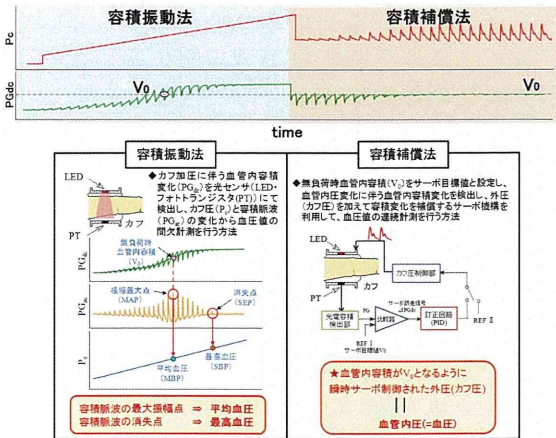


図 B-2 容積振動法(左図)および容積補償法(右図;連続血圧計測)の原理

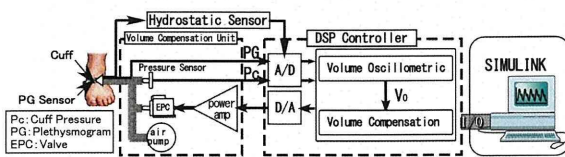


図 B-3 非侵襲的瞬時連続血圧計測システムの構成概要

B-1-1. ラピッドプロトタイピングと CAD システム導入による新規試作システムの改良開発(計画 2 年次~3 年次)

上記 B-1 に示した足背動脈からの連続血圧計測は前例のないチャレンジであり、システムの速やかな実現や改良のためにサブテーマを設定した。本サブテーマでは 3 次元造型機によるラピッドプロトタイピング、および 3 次元 CAD を組み合わせたもので、繰り返し試作を容易とし、新規システムの改良開発に供した。

B-2. 連続血圧計測のためのカフ圧制御パラメータの自動設定法に関する研究(計画初年次~3 年次)

足背動脈からの連続血圧計測法の実用化のためには計測パラメータの自動設定が重要である。このために、計画初年次と 2 年次には Self-tuning 適応制御系の検討を行い、計画 3 年次にはデジタル PID 制御パラメータの動的自動調整法の開発を試みた。

C. 研究結果

C-1. 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開発研究(計画初年度~3 年度)

図 C-1 は、改良を繰り返し、最終的に採用した足背動脈用カフ部(光電容積センサが内蔵)を固定するための血圧計測インターフェース部と血圧計測の様子を示す。当初はサンダル型を用いていたが、装着性や計測安定性等の向上を図

り、ベルト型のインターフェース部とした。また、これにより長時間計測や車いす移動時などの計測が容易となり、脊損者の QOL 向上のためのシステム開発の上で重要な基礎を築いた。

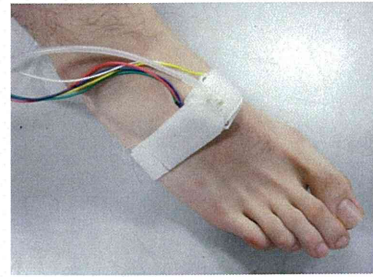


図 C-1 血圧制御インターフェース部と計測風

本インターフェースを用いて、手指動脈血圧との比較を行った一例を図 C-2 に示す。

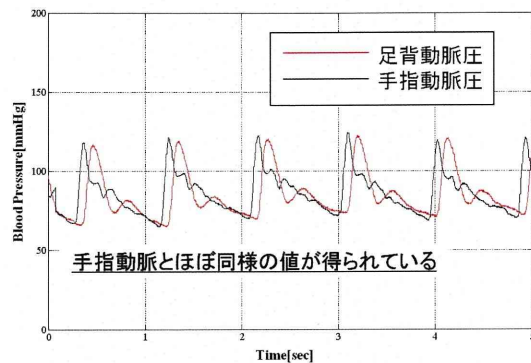


図 C-2 容積補償法による足背および手指動脈圧との同時記録例

同図において、手指動脈血圧も容積補償法を用いて血圧計測を行った。図 C-2 に示すように、部位差により圧波形は異なるが、足背動脈血圧値と手指動脈血圧値は良く一致した。なお、足背動脈血圧の収縮期・拡張期のピークが手指動脈よりも遅れて観測されるのは、心臓から計測位置までの距離の差によるものであり、妥当である。

C-1.1. ラピッドプロトタイピングと CAD システム導入による新規試作システムの改良開発(計画 2 年次~3 年次)

ラピッドプロトタイピングと 3 次元 CAD を組み合わせることにより、血圧計測インターフェース部の速やかな開発・改良が可能となり、新規の血圧計測システムの開発研究に大きく貢献することができた。

C-2. 連続血圧計測のためのカフ圧制御パラメータの自動設定法に関する研究(計画初年次~3 年次)

連続血圧計測時の制御パラメータの自動決定のために、Self-tuning 適応制御系の開発とデジタル PID 制御パラメータの動的自動調整法の開

発を試みた。種々の検討を行った結果、今後の実用化と製品化を考えた場合、実装性のより良い後者が優位と考えられた。

図 C-3 は長時間の連続血圧計測の記録結果の一例を、図 C-4 は車いす移動時の連続血圧計測記録結果例である。これらは、C-1 で示した計測インターフェース部の改良と計測パラメータの自動設定法が融合されて相乗的に実現したものである。図 C-3 に示すように、健常被験者ではあるが、2 時間に渡る安定した連続計測を達成した。また、図 C-4 に示すように、車いす移動時においても連続血圧計測が可能であった。

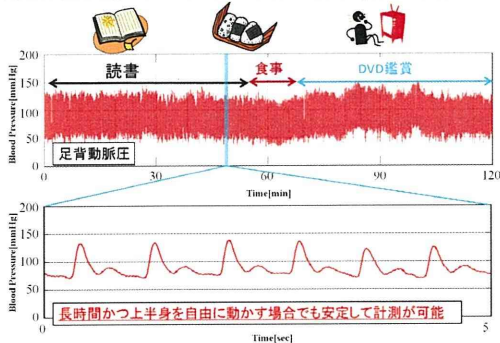


図 C-3 長時間連続血圧計測の一例

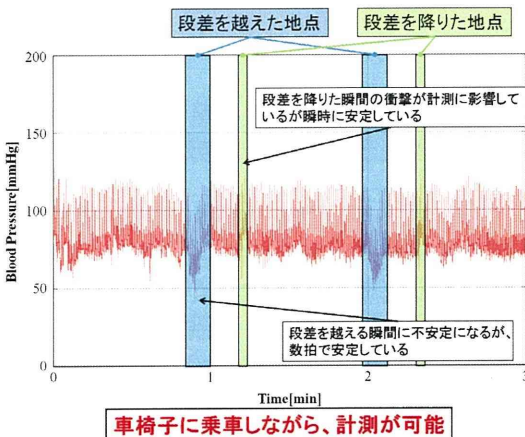


図 C-4 車椅子座乗時の連続血圧計測の一例

D. 考察

バイオニック血圧制御システムの実用化のための連続血圧計測システムの試作開発研究は、順調に進んだものと考えられた。また、本分担研究の成果はシステム全体の製品化を目指す日本光電工業(株)にフィードバックされ、製品開発の基礎資料を提供することができた。

E. 結論

バイオニック血圧制御システムの実用化のため、足背動脈における非侵襲的瞬時連続血圧計測システムの試作開発研究および性能評価を行った。その結果、実用化の基礎となる技術(血圧計測インターフェース部および制御パラメータ自動決定法)開発に成功し、長時間の連続血

圧計測と車いす座乗時の連続血圧計測を実現した。また、開発された技術要素等の基礎所見は実用機開発のためにフィードバックされた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. K. Yamakoshi, BioInstrumentation, *IEEE Rev. Biomed. Eng.*, 2: 6-8, 2009
2. 日下部朋哉, 野川雅道, 山越健弘, 田中志信, 山越憲一, 容積振動型血圧計測法の高精度化に関する研究, *信学技報 ME とバイオサイバネティクス*, 109(50), 1-3, 2009
3. Yamakoshi K. Bioinstrumentation, *IEEE Rev. Biomed. Eng.*, 3: 3-6, 2010
4. Ogawa M, Nogawa M, Yamakoshi T, and Yamakoshi K. Evaluation of cardiovascular stress reaction using HPCD method on a beat-by-beat basis, *Advances in Natural Science*, 3(2): 128-132, 2010
5. Yamakoshi K. Current status of non-invasive bioinstrumentation for healthcare, *Sensors and Materials*, 20:1-20, 2010
6. Yamakoshi K. Bioinstrumentation, *IEEE Rev. Biomed. Eng.*, 4: 6-8, 2011

G-2. 学会発表

1. 小野崇貴, 野川雅道, 小川充洋, 五十嵐朗, 山越健弘, 吉田昌義, 村山佳範, 田中志信, 山越憲一, 砂川賢二, 脊髄損傷者における起立性低血圧予防のための連続血圧計測システムの開発, 第48回日本生体医工学大会 (2009年4月23-25日東京)
2. Ogawa M, Nogawa M, Yamakoshi T, and Yamakoshi K. Evaluation of cardiovascular stress reaction using HPCD method on a beat-by-beat Basis, *The 3rd International Conference of Bionic Engineering* (September 14-16, 2010, Zhuhai, China)
3. Nogawa M, Ogawa M, Yamakoshi T, Sunagawa K and Yamakoshi K. Development of non-invasive instantaneous arterial pressure measurement and its control system for spinal injury patients, *The 6th International Symposium on Precision Engineering Measurements and Instrumentation* (August

8-11, 2010, Hangzhou, China)

4. 小川充洋, 野川雅道, 大兼政天平, 田中志信, 山越憲一. Preliminary study on beat-by-beat HPCD method for non-invasive hemodynamics evaluation, 第49回日本生体医工学大会 (2010年6月25-27日, 大阪)
5. 長瀬樹生, 小野崇貴, 野川雅道, 小川充洋, 山越健弘, 坂本隆史, 戸伏倫之, 村山佳範, 田中志信, 山越憲一, 砂川賢二. Noninvasive beat-by-beat blood pressure measurement for preventing severe orthostatic hypotension with spinal cord injury, 第49回日本生体医工学大会 (2010年6月25-27日, 大阪)
6. 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 the 4th International Conference on Biomedical Engineering and Informatics* (October 15-17, 2011, Shanghai, China)
7. 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)
8. 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回日本生体医工学学会大会 (2010年4月29-5月1日, 東京)

G-3.新聞報道

北國新聞 2009年4月16日:「ふるさとから挑戦」

H.知的所有権の取得状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

1. Sato T, Diedrich A, Sunagawa K. Bionic Baroreflex. In PRIMER ON THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM 3rd ed. Elsevier Academic Press, USA, 659-662, 2012

雑誌

【報告書 Vol.1 掲載分】

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. Kishi T, Yamada A, Okamatsu S, Sunagawa K. Atorvastatin might improve ventricular electrostability and decelerate the deterioration of renal function in patients with heart failure and diabetes mellitus. *J Cardiol*. 53: 341-348, 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. Sugimachi M, Sunagawa K. Bionic cardiology: exploration into a wealth of controllable body parts in the cardiovascular system. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2: 172-186, 2009.
13. Kamiya A, Kawada T, Shimizu S, Iwase S, Sugimachi M, Mano T. Slow head-up tilt causes lower activation of muscle sympathetic nerve activity: loading speed dependence of orthostatic sympathetic activation in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 297: H53-H58, 2009.
14. Kawada T, Mizuno M, Shimizu S, Uemura K, Kamiya A, Sugimachi M. Angiotensin II disproportionately attenuates dynamic vagal and sympathetic heart rate controls. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 296: H1666-H1674, 2009.

15. Kawada T, Shimizu S, Yamamoto H, Shishido T, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K, Sugimachi M. Servo-controlled hind-limb electrical stimulation for short-term arterial pressure control. *Circ J*. 73: 851-859, 2009.
16. Kawada T, Kamiya A, Li M, Shimizu S, Uemura K, Yamamoto H, Sugimachi M. High levels of circulating angiotensin II shift the open-loop baroreflex control of splanchnic sympathetic nerve activity, heart rate and arterial pressure in anesthetized rats. *J Physiol Sci*. 59: 447-455, 2009.
17. Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Li M, Shirai M, Sugimachi M. Detection of endogenous acetylcholine release during brief ischemia in the rabbit ventricle: a possible trigger for ischemic preconditioning. *Life Sci*. 85(15-16): 597-601, 2009.
18. Sasaki H, Asanuma H, Fujita M, Takahama H, Wakeno M, Ito S, Ogai A, Asakura M, Kim J, Minamino T, Takashima S, Sanada S, Sugimachi M, Komamura K, Mochizuki N, Kitakaze M. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase. *Circulation*. 119: 2568-2577, 2009.
19. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Shishido T, Yamazaki T, Kamiya A, Mizuno M, Sano S, Sugimachi M. In vivo direct monitoring of vagal acetylcholine release to the sinoatrial node. *Auton Neurosci*. 148: 44-49, 2009.
20. Sugai TK, Yoshizawa M, Abe M, Shimizu K, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K. Preliminary study on the detection of cardiac arrhythmias based on multiple simultaneous electrograms. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009: 2498-2501, 2009.
21. Sugimachi M, Kawada T. Coronary artery volume noninvasively measured with multislice computed tomography. Definition, accuracy and implication. *Circ J*. 73: 1395-1396, 2009.
22. Sugimachi M, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. Feedback control of multiple hemodynamic variables with multiple cardiovascular drugs. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009: 2030-2032, 2009.
23. Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. Macroscopic two-pump two-vasculature cardiovascular model to support treatment of acute heart failure. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009: 2365-2368, 2009.
24. Handa T, Katare RG, Kakinuma Y, Arikawa M, Ando M, Sasaguri S, Yamasaki F, Sato T. Anti-Alzheimer's drug, donepezil, markedly improves long-term survival after chronic heart failure in mice. *J Card Fail*. 15: 805-811, 2009.
25. Yamakoshi K. In the Spotlight: BioInstrumentation. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2: 2-5, 2009.
26. 日下部朋哉、野川雅道、山越健弘、田中志信、山越憲一：容積振動型血圧計測法の高精度化に関する研究 信学技報 ME とバイオサイバネティクス MBE2009-1: 1-3, 2009.
27. Kakinuma Y, Furihata M, Akiyama T, Arikawa M, Handa T, Katare RG, Sato T. Donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor against Alzheimer's dementia, promotes angiogenesis in an ischemic hindlimb model. *J Mol Cell Cardiol*. 48: 680-693, 2010.
28. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Sato T. Engineered heart tissue: a novel tool to study the ischemic changes of the heart in vitro. *PLoS One*. 5: e9275, 2010.
29. Okazaki Y, Zheng C, Li M, Sugimachi M. Effect of the cholinesterase inhibitor donepezil on cardiac remodeling and autonomic balance in rats with heart failure. *J Physiol Sci*. 60: 67-74, 2010.
30. Seo K, Inagaki M, Nishimura S, Hidaka I, Sugimachi M, Hisada T, Sugiura S. Structural heterogeneity in the ventricular wall plays a significant role in the initiation of stretch-induced arrhythmias in perfused rabbit right ventricular tissues and whole heart preparations. *Circ Res*. 106: 176-184, 2010.
31. Shimizu S, Shishido T, Une D, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. Right ventricular stiffness constant as a predictor of postoperative hemodynamics in patients with hypoplastic right ventricle: a theoretical analysis. *J Physiol Sci*. 60: 205-212, 2010.
32. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Shishido T, Mizuno M, Kamiya A, Yamazaki T, Sano S, Sugimachi M. In vivo direct monitoring of interstitial norepinephrine levels at the sinoatrial node. *Auton Neurosci*. 152: 115-118, 2010.

33. Akiyama T, Yamazaki T, Kawada T, Shimizu S, Sugimachi M, Shirai M. Role of Ca²⁺-activated K⁺ channels in catecholamine release from in vivo rat adrenal medulla. *Neurochem Int.* 56: 263-269, 2010.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Kishi T, Sunagawa K. Baroreflex sensitivity might predict responders to milrinone in patients with heart failure. *Int Heart J.* 2010;51(6):411-5.
38. Sunagawa K, Sugimachi M. Development of artificial bionic baroreflex system. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010;2010:3446-8.
39. 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
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.

【報告書 Vol.2 掲載分】

50. 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.
51. 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.
52. Kamiya A, Kawada T, Mizuno M, Shimizu S, Sugimachi M. Parallel resetting of arterial baroreflex control of renal and cardiac sympathetic nerve activities during upright tilt in rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 298: H1966-H1975, 2010
53. Kawada T, Li M, Kamiya A, Shimizu S, Uemura K, Yamamoto H, Sugimachi M. Open-loop dynamic and static characteristics of the carotid sinus baroreflex in rats with chronic heart failure after myocardial infarction. *J Physiol Sci.* 60: 283-298, 2010
54. Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Sata Y, Shirai M, Sugimachi M. Large conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels inhibit vagal acetylcholine release at the rabbit sinoatrial node. *Auton Neurosci.* 156: 149-151, 2010
55. Mizuno M, Kawada T, Kamiya A, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Smith SA, Sugimachi M. Dynamic characteristics of heart rate control by the autonomic nervous system in rats. *Exp Physiol.* 95: 919-925, 2010
56. Shimizu S, Shishido T, Une D, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. Right ventricular stiffness constant as a predictor of postoperative hemodynamics in patients with hypoplastic right ventricle: a theoretical analysis. *J Physiol Sci.* 60: 205-212, 2010
57. Takahama H, Asanuma H, Sanada S, Fujita M, Sasaki H, Wakeno M, Kim J, Asakura M, Takashima S, Minamino T, Komamura K, Sugimachi M, Kitakaze M. A histamine H receptor blocker ameliorates development of heart failure in dogs independently of beta-adrenergic receptor blockade. *Basic Res Cardiol.* 105: 787-794, 2010
58. Uemura K, Zheng C, Li M, Kawada T, Sugimachi M. Early short-term vagal nerve stimulation attenuates cardiac remodeling after reperfused myocardial infarction. *J Card Fail.* 16: 689-699, 2010
59. Une D, Shimizu S, Kamiya A, Kawada T, Shishido T, Sugimachi M. Both skeletonized and pedicled internal thoracic arteries supply adequate graft flow after coronary artery bypass grafting even during intense sympathoexcitation. *J Physiol Sci.* 60: 407-413, 2010
60. Yokokawa M, Chugh A, Ulfarsson M, Takaki H, Han L, Yoshida K, Sugimachi M, Morady F, Oral H. Effect of linear ablation on spectral components of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 7: 1732-1737, 2010
61. Sato K, Urbano R, Yu C, Yamasaki F, Sato T, Jordan J, Robertson D, Diedrich A. The effect of donepezil treatment on cardiovascular mortality. *Clin Pharmacol Ther.* 88: 335-338, 2010
62. Yamakoshi K Bioinstrumentation. *IEEE Rev. Biomed. Eng* 3: 3-6, 2010
63. Ogawa M, Nogawa M, Yamakoshi T, and Yamakoshi K. Evaluation of cardiovascular stress reaction using HPCD method on a beat-by-beat basis. *Advances in Natural Science.* 3: 128-132, 2010
64. Yamakoshi K. Current status of non-invasive bioinstrumentation for healthcare. *Sensors and Materials.* 20: 1-20, 2010
65. 佐藤隆幸 アルツハイマー病に用いられるドネペジルの抗心不全作用循環器内科 68: 496-498, 2010
66. Hirooka Y, Kishi T, Sakai K, Takeshita A, Sunagawa K. Imbalance of central nitric oxide and reactive oxygen species in the regulation of sympathetic activity and neural mechanisms of hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 300: R818-26, 2011.
67. Chen L, Nakano K, Kimura S, Matoba T, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Nagaoka K, Kishimoto J, Sunagawa K, Egashira K. Nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin into lungs

- ameliorates the development and induces regression of monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension. *Hypertension*. 57: 343-50, 2011.
68. 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.
 69. Kawada T, Shimizu S, Kamiya A, Sata Y, Uemura K, Sugimachi M. Dynamic characteristics of baroreflex neural and peripheral arcs are preserved in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 300: R155-165, 2011
 70. Mizuno M, Kawada T, Kamiya A, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Smith SA, Sugimachi M. Exercise training augments the dynamic heart rate response to vagal but not sympathetic stimulation in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 300: R969-977, 2011
 71. Yamamoto H, Kawada T, Kamiya A, Miyazaki S, Sugimachi M. Involvement of the mechanoreceptors in the sensory mechanisms of manual and electrical acupuncture. *Auton Neurosci* 160: 27-31, 2011.
 72. 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.
 73. 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.
 74. 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.
 75. 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.
 76. 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.
 77. 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.
 78. 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.
 79. 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.
 80. 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.
 81. 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.
 82. 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.
 83. 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.

84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. Yamamoto M, Sasaguri S, Sato T. Assessing intraoperative blood flow in cardiovascular surgery. *Surg Today* 41: 1467-1474, 2011.
96. 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.
97. Yamakoshi K Bioinstrumentation. *IEEE Rev. Biomed. Eng.* 4: 6-8, 2011.
98. 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.
99. 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
100. 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.
101. 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.

102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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
106. 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
107. 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
108. 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
109. 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
110. 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

PRIMER ON THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM

THIRD EDITION

Editor In Chief

David Robertson
Vanderbilt University

Editors

Italo Biaggioni
Vanderbilt University

Geoffrey Burnstock
University College Medical School

Phillip A. Low
Mayo College of Medicine

Julian F.R. Paton
University of Bristol



AMSTERDAM • BOSTON • HEIDELBERG • LONDON
NEW YORK • OXFORD • PARIS • SAN DIEGO
SAN FRANCISCO • SINGAPORE • SYDNEY • TOKYO
Academic Press is an imprint of Elsevier

