

201212007B (1/3)

厚生労働省科学研究補助金
医療技術実用化総合研究事業

平成20年度～平成24年度
総合研究報告書

慢性心不全の予後を改善するため
の非侵襲で安全・安心な無痛性 ICD
の実用化臨床試験
(H20—活動—指定—007)

主任研究者：砂川 賢二
(九州大学大学院医学研究院)

Vol. 1

平成25 (2013) 年5月

厚生労働省科学研究補助金
医療技術実用化総合研究事業

平成20年度～平成24年度
総合研究報告書

慢性心不全の予後を改善するための
非侵襲で安全・安心な無痛性 ICD
の実用化臨床試験
(H20－活動－指定－007)

主任研究者：砂川 賢二
(九州大学大学院医学研究院)

Vol. 1

平成25（2013）年5月

| |
|---|
| <div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: 24px; font-weight: bold;"> 目 次 </div> <div style="margin-top: 10px; font-size: 24px; font-weight: bold;">Vol. 1</div> |
|---|

| | | 頁 |
|-----|---|-------|
| 1. | 総合研究報告書 九州大学大学院医学研究院 砂川 賢二 | 1 |
| 2. | 総合分担研究報告書 九州大学大学院医学研究院 九州大学大学院医学研究院 砂川 賢二 富永 隆治 | 38 |
| 3. | 総合分担研究報告書 九州大学病院 戸高 浩司 | 56 |
| 4. | 総合分担研究報告書 国立循環器病研究センター研究所 杉町 勝 | 60 |
| 5. | 総合分担研究報告書 国立循環器病研究センター研究所 稲垣 正司 | 68 |
| 6. | 総合分担研究報告書 国立循環器病研究センター 鎌倉 史朗 | 73 |
| 7. | 総合分担研究報告書 東京大学 久田 俊明 | 80 |
| 8. | 総合分担研究報告書 東北大学 吉澤 誠 | 89 |
| 9. | 総合分担研究報告書 オリンパス株式会社 清水 一夫 | 95 |
| 10. | 刊行物一覧 | 114 |
| 11. | 論文別刷り（書籍および雑誌 No.1～70） | 127 |
| 12. | 論文別刷り（書籍および雑誌 No.71～140） | Vol 2 |
| 13. | 論文別刷り（書籍および雑誌 No.141～224） | Vol 3 |

厚生労働省科学研究補助金
(医療機器開発推進研究事業)
総合研究報告書

慢性心不全の予後を改善するための非侵襲で安全・安心な無痛性 ICD の実用化臨床試験

研究代表者 砂川 賢二 (九州大学大学院医学研究院循環器内科 教授)

研究要旨：

研究の目的・必要性・背景：高齢人口の増加にともない、循環器疾患が爆発的に増加（日本：3500万人、世界：10億人）するなかで、最終像である慢性心不全が激増している。しかしながら、慢性心不全の5年生存率は50%に満たず、新たな治療法の開発は人類の喫緊の課題である。近年、植込型除細動装置（ICD）治療による慢性心不全の予後改善が報告され、機器治療に対する期待が高まっている。このような背景のなかで、我々は厚生科研（H15-19）の支援を受け、従前のICDの限界を克服すべく、極めて高度な付加機能（①迷走神経刺激＝細動なし、②即時診断＝意識消失なし、③超低電力除細動＝苦痛なし、④遠隔モニタ＝状態不明なし）を有した次世代ICDの開発を行ってきた。本研究はこの成果を基盤に、従前のICD機能を遙かに凌駕する安全安心な無痛性ICD（超ICD）を完成し、実用化に向けた臨床試験を行うことを目的とする。

期待される成果：4つの付加機能は何れも従前のICDの限界を克服する。特に、超低電力除細動は1ジュール以下（従前の1/10）の除細動閾値を実現しており、覚醒下でも殆ど苦痛を感じないことが期待される。このような低侵襲化は患者の生命予後のみならずQOLの劇的な改善に資する。超ICDの開発は、国民に最高品質で安全・安心な医療を提供する。国産機ゆえに内外価格差は解消し、医療費の低減に資する。さらに、超ICDは欧米に寡占されているICD市場（1兆円）で、大きなシェアの獲得が期待され、我が国の医療機器産業の育成に大きく資する。

研究計画・方法：5年計画である。初年度は①超低電力除細動を実現する電極とその低侵襲送達法の開発、②カスタムLSIを用いたデバイスの小型化、省電力化と長期慢性耐用を実現する。2～4年度は初年度に実現した機能をBritish Standards Institution基準に準拠して試作し、③探索的研究および臨床試験の実施に十分な前臨床試験のための動物実験を系統的に行う。医薬品医療機器総合機構（PMDA）と頻回に情報を交換し、前臨床試験や承認に必要な実験データを蓄積する。5年度以降は④九州大学および国立循環器病センターの研究者が主導し、臨床治験を推進する体制を確立する。

倫理面への配慮：企業との共同研究は九州大学臨床研究利益相反マネジメント委員会の承認を受ける。本開発に必要な動物実験は、九州大学では九州大学動物実験審査委員会の承認を受け、国立循環器病センターでは厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針に従って実験動物委員会の承認を受け行う。臨床試験に際して、各々の施設で倫理審査委員会の承認を受けた後、ボランティアの完全な自由意思による同意に基づき、書面でのインフォームドコンセントを得て行う。

A.研究目的

研究の目的・必要性・背景

高齢人口の増加にともない、循環器疾患が爆発的に増加（日本：3500万人、世界：10億人）するなかで、最終像である慢性心不全が激増している。しかしながら、慢性心不全の5年生存率は50%に満たず、新たな治療法の開発は人類の急務である。近年、植込型除細動装置（ICD）治療による慢性心不全の

予後改善が報告され、機器治療に対する期待が高まっている。このような背景のなかで、我々は厚生科研（H15-19）の支援を受け、従前のICDの限界を克服すべく、極めて高度な付加機能（①迷走神経刺激＝細動なし、②即時診断＝意識消失なし、③超低電力除細動＝苦痛なし、④遠隔モニタ＝状態不明なし）を有した次世代ICDの開発を行ってきた。本研究はこの成果を基盤に、従前のICD機能を遙

かに凌駕する安全安心な無痛性ICD(超ICD)を完成し、実用化に向けた臨床試験の準備を行うことを目的とする。

期待される成果

4つの付加機能は何れも従前のICDの限界を克服する。特に、超低電力除細動は従前の1/10の除細動閾値をめざしており、覚醒下でも殆ど苦痛を感じないことが期待される。このような低侵襲化は患者の生命予後のみならずQOLの劇的な改善に資する。

超ICDの開発は、国民に最高品質で安全・安心な医療を提供する。国産機ゆえに内外価格差は解消し、医療費の低減に資する。さらに、超ICDは欧米に寡占されているICD市場(1兆円)で、大きなシェアの獲得が期待され、我が国の医療機器産業の育成に大きく資する。

B.研究方法

研究計画・方法の概要

本研究は5年計画で実行する。基本スケジュールはFDA推奨の開発計画(図)に沿う。研究目標は超ICDの開発とそのFirst in man(FIM)試験(臨床試験)を行うことである。そのため、1~4年次を超ICD開発やその植え込み手技開発などの前臨床試験に充て、5年目を臨床試験に向けたシステムの最終開発に充てる。

図の下段で示すように、頻回に医薬品医療機器総合機構(PMDA)と情報交換し、開発後の承認に遅滞が生じないようにする。当該課題はスーパー特区に採択されており、優先的な相談に道が開かれた。この制度を積極的に利用する。

初年度~2年度：臨床試験に使用する超ICDを完成させる。実用化に向けて ①小型

化：電池とコンデンサ以外の電子回路をカスタムLSI(ASIC)化することによって、デバイスを植え込み可能な大きさに小型化する。②省電力：カスタムLSI化することで省電力化する。③デバイスは、植え込み医療機器等の世界基準であるBritish Standards Institutionに準拠させる。

並行して超ICDの画期的な機能である、超低電力除細動実現のための最適除細動電極のシミュレータによる設計とそれに基づく試作を行い、動物実験でその有効性を検証する。除細動電極材質の選定およびデザイン、電極の送達法の開発およびその操作技術の開発が必要である。心室再同期機能も実現するため、最適同期部位の検索および再同期用電極と除細動用電極を両立させる内部機構を開発する。

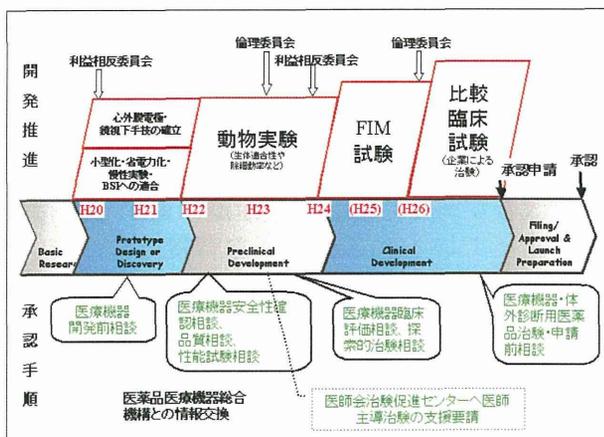
3~4年度：3年度は探索的研究によりデバイスの至適設計や動作条件を定め、4年度は決められたプロトコルにしたがって必要数の動物で有用性、安全性の試験を行い、その結果を系統的に蓄積する。動物にデバイスを長期に植込み耐用性や安全性を確認する。頻回に医薬品医療機器総合機構と情報交換を行い、臨床試験の立ち上げが遅滞なく行われるように、実験データを蓄積する。

5年度以降

大学および国研研究者の主導によりデバイス開発企業とともに臨床治験に向けた準備を行う。臨床試験のプロトコルは植え込みデバイス、植え込む電極の形状や植え込み技術により左右される。そのため、プロトコルや必要症例数は前臨床試験(初年~4年度)の進捗状況を反映させ策定する。ICD適応患者に超ICDを単独で植え込むことに対する倫理的議論も積み重ねておく必要があり、倫理審査委員会に臨床試験プロトコルを早めに提示し、承認に向けての準備をする。

研究体制・研究環境

九州大学砂川が総括する。研究開発を円滑に推進するために、H15-19年の厚生科研ICD開発課題で最も実績のあった企業、大学、国研の連携で組織を構成した。直接的な機器開発(超ICD本体、電極、電極の植え込みに必要な機器はオリンパス(清水)が担当する。オリンパス株式会社はデジカメに象徴されるように、超小型・低消費電力機器開発に実績を有しており、当該開発部門における超ICDデバイス開発環境は整っている。電極



設計は高精度心臓シミュレータを用い東大（久田）が担当する。計算最適設計環境は整備されている。不整脈検出論理・心室再同期論理は東北大学（吉澤）が担当し、アルゴリズム開発環境は整っている。

利益相反対策

企業との共同研究は九州大学利益相反マネージメント要項に準拠し、九州大学臨床研究利益相反マネージメント委員会の承認を受ける。

動物愛護上の配慮

本開発に必要な探索的研究および前臨床試験に必要な動物実験は動物愛護法の精神に則り、九州大学においては九州大学動物実験審査委員会の承認を受け、国立循環器病センターにおいては厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針に準拠し行う。実験に際し、苦痛の軽減、必要動物の減少に努める。

倫理面への配慮

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

C. 研究結果

当初予定に従って研究を推進した。以下に分担開発課題ごとの研究結果を示す。何れもほぼ予定どおりに進捗しているものと考えている。これらの実績が評価され、H20年度に先端医療開発特区（スーパー特区）に採択された。スーパー特区の採択は本研究の加速に大きな貢献をした。5年間の活動を通して原著論文 229 編（英文 214、和文 15）、学会発表 383 回、知財出願・取得 47 件、新聞発表 10 回、以下個別の結果概要を記す。

不整脈高速検出アルゴリズムの実装

吉澤らは、既存の植込み型除細動器における不整脈検出アルゴリズムが、致死性ではない不整脈を誤判定することにより、不適切な治療が行われるという問題点を解決するために、より高精度かつ高速な不整脈検出アルゴリズムを提案し、その妥当性と有効性を検証

することを目的とした。本研究では、複数の心内心電図信号から得られる指標を用いて算出した重回帰モデルによる致死性不整脈検出アルゴリズムを提案し、成犬の心内心電図データを用いることで、正常洞調律（SR）、上室性不整脈（SVT）、心室頻拍（VT）、および心室細動（VF）の判別を行った。その結果、1.6 s 分のデータがあれば SR、SVT の誤検出である偽陽性率を 0 に、また、0.8 s 分のデータがあれば VT、VF の誤検出である偽陰性率を 0 にすることが可能であることが示された。今後は心房細動のような誤検出を誘発する可能性のある他の不整脈に対しても、アルゴリズムの有効性を検証する必要がある。

シミュレータによる電極の詳細設計

植え込み型除細動装置（ICD）の電極形状、配置、通電方法を合理的に決定するためは、計算機上に致死性不整脈をシミュレートすることのできる仮想心臓モデルの利用が有効である。イヌの MR 画像を基に左右両心室と心房、各組織、器官からなるトルソを接続した有限要素モデルを構成し、マルチグリッド法、選択型時間積分等を適用する事により ICD 設計の実用に耐え得る高精度かつ高速な除細動シミュレータを開発した。また本プロジェクトにおいては、除細動シミュレーション以外にも、神経刺激電極設計シミュレーション、ICD 電極が AED による除細動に及ぼす影響に関するシミュレーション等、多角的な *in silico* 実験を通じてプロジェクトに貢献した。

2009/11/10～2012/12/6 の期間において、オリンパス（株）が東京大学バイオメカニクス研究室の計算機“Gauss”（IBM Power6 [4.0 GHz] Blade Center 336 コア 約 1.5 億円）をリモートで使用した。この 1,121 日間、68 コアの占有割り当てを行ったが、計算回数 9,896 回、総計算時間（コア数×計算時間）623,682 コア・時間使用した。一日あたり平均計算回数は 8.82 回、総計算時間は 556 コア・時間に及んだ。

ICD 設計の実用に耐え得る高精度かつ高速なイヌ心臓除細動シミュレータを有限要素法に基づき開発し、低エネルギーで除細動可能な電極設計を行った。また、神経刺激電極設計シミュレーション、ICD 電極が AED による除細動に及ぼす影響に関するシミュレーション、記載は省略したが心室容積コンダクタンスによる早期 VF 診断シミュレーション等を行った。オリンパス（株）が東京大学で行った計算は膨大な回数・時間にのぼり、*in silico*

実験がウェットな実験と研究開発の両輪をなすことが実証された。

植込み型突然死防止装置の開発

ICD 本体の試作機開発、及びICD 本体を制御する為のプログラマの開発を行った。機能実現についてはこれまでの開発経緯から、用途はついていたが、同様の機能を小型、低消費電力化を如何に実現するかが課題となった。実現した既存機能としてデュアルチェンバーによる徐脈治療：VVI、DDD、CRT（両室ペーシング）等のペースメーカー機能、頻拍治療：抗頻拍ペーシング、迷走神経刺激、除細動治療：心嚢膜電極により、RV-Def とCASE間で行う従来の除細動エネルギーを1/10 に低減できることを心臓シミュレータによるシミュレーション手法により、最適な電極形状、留置条件を導き出し、試作を行って動物実験により検証した。差別化技術としては頻拍レートゾーン毎に迷走神経刺激を行い、頻拍レート低減機能、医療用400MHz帯通信機能、心拍信号の特性を利用した高速診断機能を実現した。

ICD 本体は約50cc サイズ、消費電流は55uA を実現し、期初の目標をほぼ達成した。既存のICD も低消費電力化が進んでいるが、デジアナ混在IC を試作することで、ほぼ同等の消費電流を実現できることも確認できた。

差別化機能としての痛くない除細動機能（低エネルギー除細動）、心室細動を起こさせない機能（迷走神経刺激によるレート低下）、早期診断機能（意識消失する前に診断）、遠隔モニター機能（MICS 通信により、状態を確認）を実用化に向け、IC 化を進めることで実現できた。これらの開発を通して、新しい植え込み型ICD 装置を開発する目処をつけることが出来た。

デバイスサイクルの計画と調整 臨床試験の実行に関する研究

ICD は植込み型医療機器であり且つ生命に直接関わるため GHTF class IV device としてのどの国においても機器の中では最も厳しい薬事規制を受けている。

国内初の ICD 開発を円滑に進めるため、医療機器全般でも承認が米国より遅れている本邦の現状を打開するため、欧米における規制制度との比較、デバイスラグの原因調査、短いライフサイクルに対応しようとする医療機器規制変化に合わせた臨床開発法について調査した。

臨床試験データの蓄積がある欧米では比較的小さな試験でも科学的比較が可能である。十分なサイズの治験が困難な医療機器を含めて市販前評価を促進する種々の改革が本邦においてもされつつあるが十分とは言いがたい。一方で安全性・有効性の担保を市販後レジストリーで行うことが非常に有効である事が事例から示された。

ICD のような高リスク医療機器の臨床開発は治験だけに頼るのではなく、市販前、市販後にわたって質の高い臨床試験データをバランスよく収集・利用できる方法を規制当局と協力しながら今後も工夫し、本邦における医療機器開発を促進して行くことが肝要である。

低侵襲な電極装着法の開発

内視鏡を用いる方法（H20-22）：犬は胸腔の左右径が小さく内視鏡の視界が不良であり、内視鏡操作が困難である。ヒトにおいても、末期慢性心不全では著明な心拡大を呈するため、やはり胸腔内の作業空間が十分にとれないことが予想される。そのため本研究では肺圧排デバイスを併用した胸壁吊り上げ法や、内視鏡用送気装置により二酸化炭素を送気して肺を虚脱させる方法などを用い内視鏡下に電極の植え込みを行ってきた。しかしながら手術操作が煩雑でかつ手術時間が長くなる傾向にあり、慢性実験では心膜面の剥離操作により癒着や結合組織の増成が生じ、これによってもたらされる閾値上昇が問題となった。非内視鏡的低侵襲法：そこで、平成 23 年度より心窩部小切開による心嚢内直視下での電極植え込みを考案した。可視範囲が狭く電極の位置を俯瞰的に見る事が出来ないが、透視装置を併用する事で正確な電極留置が可能である事が確認できた。また電極の形状を工夫する事で、可視範囲の 2 箇所固定でも電極ずれを回避できる事が確認された。

慢性実験では電極のリード部分に沿った癒着と結合組織の増成が生じ閾値上昇の原因となりうる事が示唆された。癒着予防のためステロイド塗布やゴアテックスシートの使用を試したが効果は期待された程ではなかった。平成 24 年度中頃よりリード部分をそれぞれ左右胸腔を通し側胸部から胸腔外へ出したのちに皮下を通して心窩部皮下に作成したポケットに格納する手法を考案し、良好な結果を得る事が出来た。

心窩部小切開から心嚢内に到達する手法は心タンポナーデ解除術や小児の心筋電極植え込み術等で実際に臨床でも行われており、本

実験においても有効かつ安全に施行し得た。この方法は内視鏡手術と比較してより低侵襲で安全な植込みが実現できると考えられた。

電極を植え込むことによる、慢性期の心機能への影響を左心室の圧容積関係で評価した。その結果、電極の植え込みは心機能に有意な影響を与えないことが明らかになった。

ICD を取りまく新しい診断法および治療法に関する調査研究

植込み型除細動器 (ICD) や心臓再同期療法 (CRT) が、心臓突然死や心不全に対する治療法の一つとして確立され、その植え込み件数は年々増加している。また、その周辺技術の進歩は速く、様々な機能が ICD/CRT に新しく付加されている。本研究では、ICD/CRT を取り巻く最新の状況を踏まえて機器開発を行うために、新しい診断法・治療法・技術を中心に ICD を取りまく不整脈学の進歩の調査を行った。機器開発を行っている工学系研究者にこれらの情報を迅速に伝達し、機器開発計画に反映させることができた。

ICD や CRT による治療が困難な症例に対して、薬物や他の非薬物療法の有効性が報告されている。したがって、薬物や他の非薬物療法が併用されることがあることを念頭におきながら開発を行うとともに、直流通電による除細動や両室ペーシング以外の治療機能を搭載した機器の開発が望まれる。また、最近の機器においては心機能モニタリング機能の進歩が著しい、独自のモニタリング機能を搭載することが望まれる。

迷走神経刺激の機序解明: ドネペジルと $\alpha 7$ ニコチン型受容器遮断薬を用いた研究

試作 ICD に搭載予定の迷走神経刺激治療は、慢性心不全の進行を抑制して生命予後を劇的に改善する。迷走神経刺激作用のあるドネペジルに同様の効果があることから、ドネペジルを使用し生存率、作用機序、中枢作用について検討した。ドネペジル投与でも重症心不全の生存率改善効果が見られたが、迷走神経の電気刺激に比べてその効果は限定的であった。また $\alpha 7$ -ニコチン性アセチルコリン受容体 (methyllycaconitine) の皮下投与によりドネペジルの心不全進行抑制作用は減弱したが、脳室内投与では減弱しなかった。このことから、ドネペジルの心不全進行抑制作用に、末梢性の $\alpha 7$ -ニコチン性アセチルコリン受容体が重要な役割を果たす可能性が示唆された。末梢性 $\alpha 7$ -nAChR、コリン性抗炎症作用、血管新生作用を介して心不全進行抑制、生存率改善に関与していると考えられた。さらにド

ネペジルの脳室内投与によって心臓リモデリング抑制効果が確認された。迷走神経の電気刺激においてこれらがどの程度関与しているかを今後検討する必要がある。

試作 ICD 搭載機能の動物実験による評価

病態モデル動物を用いることで、実際に臨床現場で運用される設定で試作機の機能検証を行うことができた。

ペースメーカー機能および両室ペーシング機能については、現時点で国内で販売されている CRT-D に備わっている機能と同等の機能が適切に動作することを確認できた。左室リードについては、リード Body 径を市販リードより細くすることによって優れた血管選択性を実現することができた。同時に先端形状の工夫により、市販リードと同等の安定性を実現した。本リードでは電極のステロイド処理を行なっておらず、リード植込み後に大きなペーシング閾値上昇を認めた。今後、電極のステロイド処理を行う必要がある。

迷走神経刺激治療に関して、覚醒下の迷走神経刺激で副反応が強く出現することが明らかとなった。今後、神経刺激電極の改良、刺激条件、徐々に刺激強度を上げるなどの刺激方法の工夫などによって副反応の出現を防止できるかどうかを検討する必要がある。また、よりヒトの心筋梗塞後心不全に近い動物モデルにおいて迷走神経治療効果の評価を行うために、冠動脈の側副血行路の少ないミニプタを用いて虚血再灌流後心不全モデルの作成を試みた。PTCA 用バルーンカテーテルを用いて、低侵襲的にかつ選択的に心筋梗塞領域を作成することが可能であった。しかしながら、慢性期に左室リモデリングを検討できる程度の重症度の心筋梗塞モデルを作成するには至らなかった。今後、急性期死亡が少なくかつ慢性期にある程度の重症心不全となるモデルを確立する必要がある。

肺うっ血の状態を遠隔モニタリングする機能は OptiVol[®] の名称でメドトロニック社から販売されている ICD に付加されている。しかしながら、臨床的に有用な精度で心拍出量をモニタする植込み型システムはこれまでにない。本プロジェクトでは、肺インピーダンス計測によって心拍出量および肺動脈楔入圧 (肺うっ血) をモニタするシステムを開発した。本システムにより、遠隔在宅患者において心不全の病態 (Forrester 分類) を連続モニタすることが可能となり、心不全患者の管理改善や治療装置の効果的な動作が期待できる。

本研究では、高頻度ペーシングによる心不全モデル動物において、本システムの精度を評価した。慢性植え込みを行った心不全動物においても、心拍出量の短時間内での変化を良好に推定することができた。しかしながら、心拍出量を長期間にわたって十分な精度でモニタすることはできなかった。今後、長期モニタのための推定方法を改良する必要がある。

D. 考察

研究の必要性

循環器疾患が爆発的に増加するなかで、最終像である慢性心不全も激増している。患者数は欧米では1150万人、わが国でも100万人を超える。医学の進歩により心不全の生命予後は改善してきたが、現在でも5年生存率は50%に満たず、新たな治療法の開発は急務である。一方、植え込み型デバイス（ICD）は低心機能患者の予後を改善する。しかしながら、従前のICDは心室細動の抑制はできず、意識消失を防ぐこともできない。その上、大電力除細動を行うため、誤動作の際の著しい苦痛があり、患者のQOLは極端に悪い。申請者はこれまで厚生科研の支援を受け、従前のICDの限界を克服する超ICDの開発を行ってきた。本研究はその実用化を目的としており多くの患者の救済に資する。

直接的な研究成果の意義

当該研究で開発する超ICDは独自機能を搭載することにより、致死的不整脈を治療するのみならず、従前のICDの大電力除細動にともなう患者の苦痛と不安を一掃する。重症心不全患者を救済するとともに、QOLの劇的な改善に資することができ、その医学的インパクトは計りしれない。

厚生労働行政としての意義

超ICDの開発は、国民に最高機能で安全・安心な治療を提供することを可能にする。さらに国産機ゆえに内外価格差が解消され、医療費の低減にも資することから、厚労省が推進する研究に相応しい。

間接的・社会的成果

当該研究で開発される超ICDは超低電力除細動化技術等の他者の追従を許さない画期的な機能を有している。そのため、現在欧米の機器により寡占されている世界の心不全治療機器市場（現在1兆円）に、わが国が大きなシェアを獲得することができる。この

ように付加価値の高い医療機器開発は、国内の医療機器産業の育成に直結し、国家的戦略である科学技術立国を実現するものである。

E. 結論

高齢者人口が爆発的に増加するなかで、その主要な死因となってきた心不全の予後の改善は世界的な急務である。本研究は我が国が培ってきたこれまでの先端医学研究を駆使して、植込み型治療機で心不全の生命予後の改善を目指す画期的な研究である。初年次にスーパー特区に採択されたことで、開発は加速度的に進んだ。ただ、真の実用化には企業の参画が不可欠である。近年の我が国あるいは世界の経済状況は当該事業と連携していた企業に明らかな影響を与えた。今後、一日も早く、企業の独自戦略で臨床試験を含めた臨床応用への道が開けることを祈念する。

尚、当該報告書は公開が原則になっていることから、開発戦略や知財に関連する情報は割愛してあることを理解いただきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Kimura S, Egashira K, Nakano K, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Hara K, Kawashima Y, Tominaga R, Sunagawa K. Local delivery of imatinib mesylate (STI571)-incorporated nanoparticle ex vivo suppresses vein graft neointima formation. *Circulation*. 118: S65-S67, 2008.
2. Ito K, Kimura Y, Hirooka Y, Sagara Y, Sunagawa K. Activation of Rho-kinase in the brainstem enhances sympathetic drive in mice with heart failure. *Auton Neurosci*. 142: 77-81, 2008.
3. Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, Akiyama T, Kamiya A, Mizuno M, Takaki H, Sunagawa K, Sugimachi M. Contrasting effects of presynaptic alpha2-adrenergic autoinhibition and pharmacologic augmentation of presynaptic inhibition on sympathetic heart rate control. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 295: H1855-1866, 2008.
4. Hayashi Y, Yoshida M, Yamato M, Ide T, Wu Z, Ochi-Shindou M, Kanki T, Kang D, Sunagawa K, Tsutsui H, Nakanishi H. Reverse of age-dependent memory impairment and mitochondrial DNA damage in microglia by an overexpression of human mitochondrial transcription factor a in mice. *J Neurosci*. 28: 8624-8634, 2008.
5. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M. Muscle mechanoreflex augments arterial baroreflex-mediated dynamic sympathetic response to carotid sinus pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 295: H1081-H1089, 2008.

6. Nishi J, Minamino T, Miyauchi H, Nojima A, Tateno K, Okada S, Orimo M, Moriya J, Fong GH, Sunagawa K, Shibuya M, Komuro I. Vascular endothelial growth factor receptor-1 regulates postnatal angiogenesis through inhibition of the excessive activation of Akt. *Circ Res.* 103: 261-268, 2008.
7. Imayama I, Ichiki T, Patton D, Inanaga K, Miyazaki R, Ohtsubo H, Tian Q, Yano K, Sunagawa K. Liver X receptor activator downregulates angiotensin II type 1 receptor expression through dephosphorylation of Sp1. *Hypertension.* 51: 1631-1636, 2008.
8. Hirooka Y, Kimura Y, Sagara Y, Ito K, Sunagawa K. Effects of valsartan or amlodipine on endothelial function and oxidative stress after one year follow-up in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 30: 267-276, 2008.
9. Takemoto M, Nishizaka M, Matsukawa R, Kaji Y, Chishaki A, Sunagawa K. CARTO images after heart transplantation. *Intern Med.* 47: 813-814, 2008.
10. Miyazaki R, Ichiki T, Hashimoto T, Inanaga K, Imayama I, Sadoshima J, Sunagawa K. SIRT1, a longevity gene, downregulates angiotensin II type 1 receptor expression in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 28: 1263-1269, 2008.
11. Tsutsumi T, Ide T, Yamato M, Andou M, Shiba T, Utsumi H, Sunagawa K. Effect of anaesthesia-induced alterations in haemodynamics on in vivo kinetics of nitroxyl probes in electron spin resonance spectroscopy. *Free Radic Res.* 42: 305-311, 2008.
12. Kishi T, Hirooka Y, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. Atorvastatin reduces oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens.* 31: 3-11, 2008.
13. Ohtsubo H, Ichiki T, Imayama I, Ono H, Fukuyama K, Hashiguchi Y, Sadoshima J, Sunagawa K. Involvement of Mst1 in tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis of endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 367: 474-478, 2008.
14. Tsutsumi T, Ide T, Yamato M, Kudou W, Andou M, Hirooka Y, Utsumi H, Tsutsui H, Sunagawa K. Modulation of the myocardial redox state by vagal nerve stimulation after experimental myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 77: 713-721, 2008.
15. Nakano K, Egashira K, Ohtani K, Gang Z, Iwata E, Miyagawa M, Sunagawa K. Azelnidipine has anti-atherosclerotic effects independent of its blood pressure-lowering actions in monkeys and mice. *Atherosclerosis.* 196: 172-179, 2008.
16. Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Mizuno M, Shimizu S, Sugimachi M. Upright tilt resets dynamic transfer function of baroreflex neural arc to minimize the pressure disturbance in total baroreflex control. *J Physiol Sci* 58: 189-198, 2008.
17. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Kitagawa H, Shimizu S, Mizuno M, Li M, Sugimachi M. Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial myoglobin release. *Life Sci* 83: 490-495, 2008.
18. Mizuno M, Kamiya A, Kawada T, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Sugimachi M. Accentuated Antagonism in Vagal Heart Rate Control Mediated through Muscarinic Potassium Channels. *J Physiol Sci.* 58: 381-388, 2008.
19. Sugimachi M, Kawada T, Yamamoto H, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K. Modification of autonomic balance by electrical acupuncture does not affect baroreflex dynamic characteristics. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 1: 1981-1984, 2008.
20. Yamamoto H, Kawada T, Kamiya A, Kita T, Sugimachi M. Electroacupuncture changes the relationship between cardiac and renal sympathetic nerve activities in anesthetized cats. *Auton Neurosci.* 144: 43-39, 2008.
21. Washio T, Okada J, Hisada T. A parallel multilevel technique for solving the bidomain equation on a human heart with Purkinje fibers and a torso model. *SIAM J Sci Comput* 30(6): 2855-2881, 2008.
22. Hirabayashi S, Inagaki M, Hisada T. Effects of wall stress on the dynamics of ventricular fibrillation: A simulation study using a dynamic mechanoelectric model of ventricular tissue. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 19(7): 730-739, 2008.
23. Chen X, Sunagawa K, Hisada T. Development of a Finite Element Contact Analysis Algorithm for Charged-Hydrated Soft Tissues with Large Sliding. *Int J Numer Meth Engi.* 78(4): 483-504, 2008.
24. Katayama S, Umetani N, Sugiura S, Hisada T. The sinus of Valsalva relieves abnormal stress on aortic valve leaflets by facilitating smooth closure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 136(6): 1528-1535, 2008.
25. Filho ES, Saijo Y, Tanaka A, Yambe T, Yoshizawa M. Fractal dimension of 40 MHz intravascular ultrasound radio frequency signals. *Ultrasonics.* 48: 35-39, 2008.
26. Sugita N, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Chiba S, Yambe T, Nitta S. Quantitative evaluation of effects of visually-induced motion sickness based on causal coherence functions between blood pressure and heart rate. *Displays.* 29: 167-175, 2008.
27. 陳 獻、杉浦清了、砂川賢二、久田俊明 混合体理論に基づく冠循環数理モデルの定式化 日本機械学会論文集 A 74(747): 1389-1397, 2008.
28. 岡田純一、鷺尾巧、久田俊明 非線形問題に対する低計算負荷均質化法の提案 日本機械学会論文集 A 74(738): 191-200, 2008.
29. 吉澤誠、杉田典大、阿部誠、田中明、山家智之、仁田新一 脳波、筋電図の臨床多変数制御装置としての循環中枢一心拍数調節と血管抵抗調節の役割分担 - 50: 347-353, 2008.
30. Kimura Y, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Sagara Y, Sunagawa K. Role of inducible nitric oxide synthase in rostral ventrolateral medulla in blood pressure regulation in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens.* 31:

- 281-286, 2009
31. 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
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. Hiasa K, Takemoto M, Matsukawa R, Matoba T, Kuga T, Sunagawa K. Chest pain without significant coronary stenosis after implantation of sirolimus-eluting stents. *Intern Med*. 48: 213-217, 2009.
 37. 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.
 38. Higo T, Takemoto M, Ogawa K, Inoue S, Eshima K, Tada H, Sunagawa K. Intracardiac echocardiography-guided cardiac tumor biopsy. *Circ J*. 73: 381-383, 2009.
 39. 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.
 40. Uemura K, Sunagawa K, Sugimachi M. Computationally managed bradycardia improved cardiac energetics while restoring normal hemodynamics in heart failure. *Ann Biomed Eng*. 37: 82-93, 2009.
 41. Kashihara K, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Wavelet-based system identification of short-term dynamic characteristics of arterial baroreflex. *Ann Biomed Eng*. 37: 112-128, 2009.
 42. Okada J, Hisada T. Study on Compressibility Control of Hyperelastic Material for Homogenization Method Using Mixed Finite Element Analysis *JCST* 3(1): 89-100, 2009.
 43. Okada J, Washio T, Hisada T. Nonlinear Homogenization Algorithms with Low Computational Cost. *JCST* 3(1): 101-114, 2009.
 44. 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.
 45. Sunagawa K. Bionic autonomic neuromodulation revolutionizes cardiology in the 21st century. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009: 2043-2045, 2009.
 46. 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.
 47. Kishi T, Yamada A, Okamoto 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.

54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Sugimachi M, Kawada T. Coronary artery volume noninvasively measured with multislice computed tomography. Definition, accuracy and implication. *Circ J.* 73: 1395-1396, 2009.
65. 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.
66. 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.
67. Kurita T, Ueda S, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Shimizu W, Aihara N, Miyazaki S, Kamakura S. Destructive device removal - sparks and deletion of therapy history from an implantable cardioverter defibrillator. *Int Heart J.* 50: 823-827, 2009.
68. Shimizu W, Moss AJ, Wilde AA, Towbin JA, Ackerman MJ, January CT, Tester DJ, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Kaufman ES, Hofman N, Noda T, Kamakura S, Miyamoto Y, Shah S, Amin V, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S. Genotype-phenotype aspects of type 2 long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 54: 2052-2062, 2009.
69. Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, Aizawa Y, Shimizu A, Horie M, Ogawa S, Okumura K, Tsuchihashi K, Sugi K, Makita N, Hagiwara N, Inoue H, Atarashi H, Aihara N, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Noda T, Satomi K, Okamura H, Tomoike H; Brugada Syndrome Investigators in Japan. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2: 495-503, 2009.
70. Yokokawa M, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W. Neurally Mediated Syncope as a Cause of Syncope in Patients with Brugada Electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 28: 186-192, 2009.
71. Nagai T, Kurita T, Satomi K, Noda T, Okamura H, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Kobayashi J, Kamakura S. QRS prolongation is associated with high defibrillation thresholds during cardioverter-defibrillator implantations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J.* 73: 1028-1032, 2009.
72. Ogata K, Kandori A, Watanabe Y, Suzuki A, Tanaka K, Oka Y, Takaki H, Kanzaki H, Nakatani S, Miyatake K, Watanabe S. Repolarization spatial-time current abnormalities in patients with coronary heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 32: 516-524, 2009.
73. Ohno S, Toyoda F, Zankov DP, Yoshida H, Makiyama T, Tsuji K, Honda T, Obayashi K, Ueyama H, Shimizu W, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Kita T, Horie M. Novel KCNE3 mutation reduces repolarizing potassium current and associated with long QT syndrome. *Hum Mutat.* 30: 557-563, 2009.
74. Okada J, Washio T, Hisada T. Study of efficient homogenization algorithms for nonlinear problems Approximation of a homogenized tangent stiffness to reduce computational cost. *Comput Mech.* 2009.
75. Yambe T, Imachi K, Shiraishi Y, Yamaguchi T, Shibata M, Kameyama T, Yoshizawa M, Sugita N. Baroreflex sensitivity of an arterial wall during rotary blood pump assistance. *Artif Organs.* 33:

- 767-770, 2009.
76. Abe M, Yoshizawa M, Sugita N, Tanaka A, Chiba S, Yambe T, Nitta S. Estimation of blood pressure variability using independent component analysis of photoplethysmographic signal. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 1: 348-351, 2009.
 77. 瀬尾欣也、稲垣正司、平林智子、高 一郎、杉町 勝、杉浦清了、久田俊明 機械的伸展に対する心筋組織の膜電位応答とその数理モデルによる不整脈シミュレーション *生体医工学* 47(1): 77-87, 2009.
 78. 戸高浩司、砂川賢二 日本循環器学会「循環器診療における検査・治療機器の使用、保守点検に関するガイドライン」Ⅲ. 各論 1. 非侵襲的診断機器 3) 運動負荷検査装置 *Circ J* 73: 1259-1266, 2009.
 79. 戸高浩司 急性冠症候群に対する抗血栓薬 一わが国における新しい抗血栓薬の必要性は? : 開発の現状 *Heart View* 13: 1272-1278, 2009.
 80. 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.
 81. 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.
 82. 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.
 83. 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.
 84. 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.
 85. 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.
 86. 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.
 87. 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.
 88. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, Brugada P, Fressart V, Guerschicoff A, Harris-Kerr C, Kamakura S, Kyndt F, Koopmann TT, Miyamoto Y, Pfeiffer R, Pollevick GD, Probst V, Zumhagen S, Vatta M, Towbin JA, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Antzelevitch C, Salisbury BA, Guicheney P, Wilde AA, Brugada R, Schott JJ, Ackerman MJ. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm.* 7: 33-46, 2010.
 89. Wu J, Shimizu W, Ding WG, Ohno S, Toyoda F, Itoh H, Zang WJ, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Nademanee K, Brugada J, Brugada P, Brugada R, Vatta M, Towbin JA, Antzelevitch C, Horie M. KCNE2 modulation of Kv4.3 current and its potential role in fatal rhythm disorders. *Heart Rhythm.* 2: 199-205, 2010.
 90. Aizawa Y, Kohsaka S, Suzuki S, Atarashi H, Kamakura S, Sakurai M, Nakaya H, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Yamashita T, Ogawa S; J-RHYTHM Investigators. Comparison of antiarrhythmics used in patients with paroxysmal atrial fibrillation: subanalysis of J-RHYTHM Study. *Circ J.* 4: 71-76, 2010.
 91. Takayama S, Seki T, Sugita N, Konno S, Arai H, Saijo Y, Yambe T, Yaegashi N, Yoshizawa M, Nitta S. Radial Artery Hemodynamic Changes Related to Acupuncture. *EXPLORE* 6: 100-105, 2010.
 92. 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.
 93. 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.
 94. 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
 95. Kishi T, Sunagawa K. Baroreflex sensitivity might predict responders to milrinone in patients with heart failure. *Int Heart J.* 51: 411-415, 2010.
 96. Sunagawa K, Sugimachi M. Development of artificial bionic baroreflex system. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010: 3446-3448, 2010.
 97. Sunagawa K. The pressure-volume relationship of the heart: past, present and future. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010: 3554-3555, 2010.
 98. Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Shishido T. Physiological significance of pressure-volume relationship: a load-independent index and a determinant of pump function. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010: 3553, 2010.
 99. Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Sunagawa K. Automated drug delivery system for the

- management of hemodynamics and cardiac energetic in acute heart failure. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010: 5222-5225, 2010.
100. Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. Estimated venous return surface and cardiac output curve precisely predicts new hemodynamics after volume change. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010: 5205-5208, 2010.
 101. Sakamoto T, Murayama Y, Tobushi T, Sakamoto K, Tanaka A, Tsutsumi T, Sunagawa K. How to quantitatively synthesize dynamic changes in arterial pressure from baroreflexly modulated ventricular and arterial properties. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010: 2869-2871, 2010.
 102. Inanaga K, Ichiki T, Miyazaki R, Takeda K, Hashimoto T, Matsuura H, Sunagawa K. Acetylcholinesterase inhibitors attenuate atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice. *Atherosclerosis.* 213: 52-58, 2010.
 103. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Blockade of mineralocorticoid receptors improves salt-induced left-ventricular systolic dysfunction through attenuation of enhanced sympathetic drive in mice with pressure overload. *J Hypertens.* 28: 1449-1458, 2010.
 104. Oda S, Nagahama R, Nakano K, Matoba T, Kubo M, Sunagawa K, Tominaga R, Egashira K. Nanoparticle-mediated endothelial cell-selective delivery of pitavastatin induces functional collateral arteries (therapeutic arteriogenesis) in a rabbit model of chronic hind limb ischemia. *J Vasc Surg.* 52: 412-420, 2010.
 105. 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.
 106. Miyashita H, Aizawa A, Hashimoto J, Hirooka Y, Imai Y, Kawano Y, Kohara K, Sunagawa K, Suzuki H, Tabara Y, Takazawa K, Takenaka T, Yasuda H, Shimada K. Cross-sectional characterization of all classes of antihypertensives in terms of central blood pressure in Japanese hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 23: 260-268, 2010.
 107. Takemoto M, Nakashima A, Muneuchi J, Yamamura K, Shiokawa Y, Sunagawa K, Tominaga R. Para-Hisian pacing for a pediatric patient with a congenitally corrected transposition of the great arteries (SLL). *Pacing Clin Electrophysiol.* 33: e4-e7, 2010.
 108. 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.
 109. 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.
 110. 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.
 111. 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.
 112. Yokokawa M, Chugh A, Ulfarsson M, Takaki H, Han L, Yoshida K, Sugimachi M, Morady F, Oral H. Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 56: 1576-1584, 2010.
 113. Kandori A, Ogata K, Miyashita T, Takaki H, Kanzaki H, Hashimoto S, Shimizu W, Kamakura S, Watanabe S, Aonuma K. Subtraction magnetocardiogram for detecting coronary heart disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 15: 360-368, 2010.
 114. Kawata H, Noda T, Kurita T, Yamagata K, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Isobe M, Kamakura S. Clinical effect of implantable cardioverter defibrillator replacements: when should you resume driving after an implantable cardioverter defibrillator replacement? *Circ J.* 74: 2301-2307, 2010.
 115. Takigawa M, Noda T, Kurita T, Aihara N, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Shimizu W, Kamakura S. Predictors of electrical storm in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy--how to stratify the risk of electrical storm. *Circ J.* 74: 1822-1829, 2010.
 116. Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, Yamagata K, Sakaguchi T, Ohno S, Makiyama T, Akao M, Ai T, Noda T, Miyazaki A, Miyamoto Y, Yamagishi M, Kamakura S, Horie M. Long QT syndrome with compound mutations is associated with a more severe phenotype: a Japanese multicenter study. *Heart Rhythm.* 7: 1411-1418, 2010.
 117. Nagai T, Satomi K, Noda T, Okamura H, Yamada Y, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Kurita T. Relationship between oral amiodarone and inappropriate therapy from an implantable cardioverter defibrillator. *Circ J.* 74: 1302-1307, 2010.
 118. Matsuyama TA, Ishibashi-Ueda H, Ikeda Y, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Shimizu W, Aihara N, Kamakura S, Inoue S. The positional relationship between the coronary sinus musculature and the atrioventricular septal junction. *Europace.* 12: 719-725, 2010.
 119. Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, Oda H, Itoh H, Okada M, Tanabe N, Yagihara N, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W. High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm.* 7: 647-652, 2010.
 120. Wu J, Shimizu W, Ding WG, Ohno S, Toyoda F, Itoh H, Zang WJ, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Nademanee K, Brugada J, Brugada

- P, Brugada R, Vatta M, Towbin JA, Antzelevitch C, Horie M. KCNE2 modulation of Kv4.3 current and its potential role in fatal rhythm disorders. *Heart Rhythm* 7: 199-205, 2010
121. Yokokawa M, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W. Neurally Mediated Syncope as a Cause of Syncope in Patients with Brugada Electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 21: 186-192, 2010
122. 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
123. Okada J, Washio T, Hisada T. Study of efficient homogenization algorithms for nonlinear problems Approximation of a homogenized tangent stiffness to reduce computational cost. *Comput Mech*. 46: 247-258, 2010
124. Washio T, Okada J, Hisada T. A Parallel Multilevel Technique for Solving the Bidomain Equation on a Human Heart with Purkinje Fibers and a Torso Model. *SIAM Review*. 52: 717-743, 2010
125. 平林智子、岡田純一、鷺尾巧、杉浦清了、久田俊明; 力学・電気化学効果を考慮した心筋細胞モデル化に関する検討 日本機械学会論文集 A 76: 1806-1815, 2010
126. 阿部誠、テルマ ケイコ スガイ、吉澤誠、山家智之、清水一夫、後藤萌、稲垣正司、杉町勝、砂川賢二; 重回帰分析を用いた致死性不整脈検出アルゴリズムに関する検討 生体医工学 48: 577-583, 2010
127. 戸高浩司. Q33.急性期後入院中にどのように経口薬を導入していくのか 救急・集中治療 22: 201-209, 2010
128. 布引英治, 鷺尾巧, 久田俊明, 現配置情報に基づく任意形状曲面上の膜応力推定法と胸部大動脈壁リスク評価への応用, 日本計算工学会論文集, 20100004, 2010
129. Hirooka Y, Kishi T, Sakai K, Takeshita A, Sunagawa K. Imbalance of central nitric oxide and reactive oxygen species in the regulation of sympathetic activity and neural mechanisms of hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 300: R818-R826, 2011.
130. Chen L, Nakano K, Kimura S, Matoba T, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Nagaoka K, Kishimoto J, Sunagawa K, Egashira K. Nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin into lungs ameliorates the development and induces regression of monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension. *Hypertension*. 57: 343-350, 2011.
131. Fujino T, Nishizaka M, Yufu T, Sunagawa K. A case of multiple focal nodular hyperplasia in the liver which developed after heart transplantation. *Intern Med*. 50: 43-46, 2011.
132. 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-R165, 2011
133. 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
134. Mizuno M, Kawada T, Kamiya A, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Smith SA, Sugimachi M. Exercise training augments the dynamic heart rate response to vagal but not sympathetic stimulation in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 300: R969-R977, 2011
135. 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, 2011.
136. Washio T, Hisada T. Convergence Analysis of Inexact LU-type Preconditioners for Indefinite Problems in Incompressible Continuum Analysis. *JJIAM* 28: 89-117, 2011
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.

143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. Hirooka Y, Kishi T, Sakai K, Takeshita A, Sunagawa K. Imbalance of central nitric oxide and reactive oxygen species in the regulation of sympathetic activity and neural mechanisms of hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 300: R818-R826, 2011.
151. Chen L, Nakano K, Kimura S, Matoba T, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Nagaoka K, Kishimoto J, Sunagawa K, Egashira K. Nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin into lungs ameliorates the development and induces regression of monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension. *Hypertension*. 57: 343-350, 2011.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. Komamura K, Tatsumi R, Tsujita-Kuroda Y, Onoe T, Matsumoto K, Nakamura T, Miyazaki J, Horio T, Sugimachi M. Cellular injury of cardiomyocytes during hepatocyte growth factor gene transfection with ultrasound-triggered bubble liposome destruction. 2011: 453619, 2011.
158. 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.
159. Mizuno M, Kawada T, Kamiya A, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Smith SA, Sugimachi M. Exercise training augments the dynamic heart rate response to vagal but not sympathetic stimulation in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 300: R969-R977, 2011.
160. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N. Electrocardiographic Characteristics and SCN5A Mutations in Idiopathic Ventricular Fibrillation Associated with Early Repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 4: 874-881, 2011.
161. Kurita T, Noda T, Aiba T, Nakajima I, Shimizu W, Motoki K, Yasuoka R, Miyazaki S, Kamakura S. Cardiac resynchronization therapy to prevent life-threatening arrhythmias in patients with congestive heart failure. *J Electrocardiol*. 44: 736-741, 2011.
162. Makimoto H, Noda T, Kurita T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Shimizu W, Suyama K, Aihara

- N, Kamakura S. Incessant monomorphic ventricular tachycardia induced by the proarrhythmic effect of amiodarone. *Intern Med.* 50: 2591-2595, 2011.
163. Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Kamakura S, Kumagai K, Mitamura H, Okumura K, Sugi K, Yamashita T. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation : evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents. *Circ J.* 75: 1539-1547, 2011.
164. Sekiguchi Y, Tada H, Yoshida K, Seo Y, Li S, Tejima T, Shoda M, Kamakura S, Aonuma K. Significant increase in the incidence of ventricular arrhythmic events after an intrathoracic impedance change measured with a cardiac resynchronization therapy defibrillator. *Circ J.* 75: 2614-2620, 2011.
165. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, Ohe T, Ohtsu H, Kato T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sato T, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Watanabe E, Ogawa S. J-RHYTHM II Investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace.* 13: 473-479, 2011.
166. Okada J, Washio T, Maehara A, Momomura S, Sugiura S, Hisada T. Transmural and apicobasal gradients in repolarization contribute to T-wave genesis in human surface ECG. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 301: H200-H208, 2011.
167. Hatano A, Okada J, Washio T, Hisada T, Sugiura S. A three-dimensional simulation model of cardiomyocyte integrating excitation-contraction coupling and metabolism. *Biophys J.* 101: 2601-2610, 2011.
168. Norihiro Sugita, Makoto Yoshizawa, Akira Tanaka, Makoto Abe, Noriyasu Homma, Shigeru Chiba, Tomoyuki Yambe, Shin-ichi Nitta. Evaluation of temporal relationship between a physiological index and a subjective score using average mutual information. *Displays.* 32: 201-208, 2011.
169. 阿部 誠, 吉澤 誠, 杉田 典大, 田中 明, 本間 経康, 山家 智之, 仁田 新一 : 容積脈波の独立成分分析による圧受容器反射機能の評価 電気学会論文誌 C 131: 1540-1546, 2011.
170. 阿部 誠, テルマ ケイコ スガイ, 吉澤 誠, 本間 経康, 杉田 典大, 清水 一夫, 後藤 萌, 稲垣 正司, 杉町 勝, 砂川 賢二 : 植込み型除細動器用致死性不整脈検出アルゴリズムの高速・高精度化 生体医工学 49:932-938, 2011.
171. 波田野明日可, 岡田純一, 鷺尾巧, 久田俊明, 杉浦清了, 心筋細胞のエネルギー代謝におけるミトコンドリアと筋小胞体 Ca²⁺放出チャネルの相対位置の重要性, 生体医工学, 49(6) : 829-835, 2011
172. 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
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. 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
179. Makimoto H, Kamakura S, Aihara N, Noda T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Kawata H, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Shimizu W. Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type 1 electrocardiogram. *Heart Rhythm.* 9: 242-248, 2012
180. Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Takaki H, Aihara N, Isobe M, Kamakura S, Shimizu W. Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 9: 77-83, 2012
181. Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Nakajima H, Kobayashi J, Kamakura S. Abrupt Heart Rate Fallings in a Patient with Biventricular Pacing: Latent Risk for Exacerbation of Heart Failure. *Pacing Clin Electrophysiol.* 35: e55-e58, 2012

182. Washio T, Okada J, Sugiura S, Hisada T. Approximation for Cooperative Interactions of a Spatially-detailed Cardiac Sarcomere Model. *Cellular and Molecular Bioengineering*. 5: 113-126, 2012.
183. Hatano A, Okada J, Hisada T, Sugiura S. Critical role of cardiac t-tubule system for the maintenance of contractile function revealed by a 3D integrated model of cardiomyocytes. *J Biomech*. 45: 815-823. 2012.
184. Kishi T, Sunagawa K. Exercise training plus calorie restriction causes synergistic protection against cognitive decline via up-regulation of BDNF in hippocampus of stroke-prone hypertensive rats. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2012:6764-7, 2012.
185. Inoue S, Takemoto M, Chishaki A, Ide T, Nishizaka M, Miyazono M, Sawatari H, Sunagawa K. Leg heating using far infra-red radiation in patients with chronic heart failure acutely improves the hemodynamics, vascular endothelial function, and oxidative stress. *Intern Med*. 51(17):2263-70, 2012.
186. Shinohara K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Reduction of nitric oxide-mediated γ -amino butyric acid release in rostral ventrolateral medulla is involved in superoxide-induced sympathoexcitation of hypertensive rats. *Circ J*. 76(12):2814-21, 2012.
187. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Telmisartan protects against cognitive decline via up-regulation of brain-derived neurotrophic factor/tropomyosin-related kinase B in hippocampus of hypertensive rats. *J Cardiol*. 60(6):489-94, 2012.
188. Konno S, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Sympathoinhibitory effects of telmisartan through the reduction of oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla of obesity-induced hypertensive rats. *J Hypertens*. 30(10):1992-9, 2012.
189. Nagahama R, Matoba T, Nakano K, Kim-Mitsuyama S, Sunagawa K, Egashira K. Nanoparticle-mediated delivery of pioglitazone enhances therapeutic neovascularization in a murine model of hindlimb ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 32(10):2427-34, 2012.
190. Hosokawa K, Ide T, Tobushi T, Sakamoto K, Onitsuka K, Sakamoto T, Fujino T, Saku K, Sunagawa K. Bionic baroreceptor corrects postural hypotension in rats with impaired baroreceptor. *Circulation*. 126(10):1278-85, 2012.
191. Nishihara M, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Different role of oxidative stress in paraventricular nucleus and rostral ventrolateral medulla in cardiovascular regulation in awake spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 30(9):1758-65, 2012.
192. Ogawa K, Hirooka Y, Shinohara K, Kishi T, Sunagawa K. Inhibition of oxidative stress in rostral ventrolateral medulla improves impaired baroreflex sensitivity in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Int Heart J*. 53(3):193-8, 2012.
193. Sato K, Nakano K, Katsuki S, Matoba T, Osada K, Sawamura T, Sunagawa K, Egashira K. Dietary cholesterol oxidation products accelerate plaque destabilization and rupture associated with monocyte infiltration/activation via the MCP-1-CCR2 pathway in mouse brachiocephalic arteries: therapeutic effects of ezetimibe. *J Atheroscler Thromb*. 19(11):986-98, 2012.
194. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Angiotensin II receptor blockers improve endothelial dysfunction associated with sympathetic hyperactivity in metabolic syndrome. *J Hypertens*. 30(8):1646-55, 2012.
195. Fujino T, Ide T, Yoshida M, Onitsuka K, Tanaka A, Hata Y, Nishida M, Takehara T, Kanemaru T, Kitajima N, Takazaki S, Kurose H, Kang D, Sunagawa K. Recombinant mitochondrial transcription factor A protein inhibits nuclear factor of activated T cells signaling and attenuates pathological hypertrophy of cardiac myocytes. *Mitochondrion*. 12(4):449-58, 2012.
196. Kishi T, Sunagawa K. Combination therapy of atorvastatin and amlodipine inhibits sympathetic nervous system activation and improves cognitive function in hypertensive rats. *Circ J*. 76(8):1934-41, 2012.
197. 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*. 34(4):278-83, 2012.
198. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Sympathoinhibition caused by orally administered telmisartan through inhibition of the AT₁ receptor in the rostral ventrolateral medulla of hypertensive rats. *Hypertens Res*. 35(9):940-6, 2012.
199. 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*. 177(1-3):35-9, 2012.
200. 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*. 34(6):456-62, 2012.
201. Sugimachi M, Sunagawa K. Treatment of cardiovascular diseases by intervening autonomic nerves: its basic and translational research. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 101: 2539-2543, 2012.
202. Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Sata Y, Shirai M, Sugimachi M. Central vagal activation by $\alpha(2)$ -adrenergic stimulation is impaired in spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol (Oxf)*. 206: 72-79, 2012.
203. Kawada T, Uemura K, Shimizu S, Kamiya A, Turner MJ, Mizuno M, Sunagawa K, Sugimachi M. Consideration on parameter determination of a new model describing dynamic vagal heart rate

- control in rats. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2012: 3809-3812, 2012.
204. Yoshida A, Asanuma H, Sasaki H, Sanada S, Yamazaki S, Asano Y, Shinozaki Y, Mori H, Shimouchi A, Sano M, Asakura M, Minamino T, Takashima S, Sugimachi M, Mochizuki N, Kitakaze M. H(2) mediates cardioprotection via involvements of K(ATP) channels and permeability transition pores of mitochondria in dogs. *Cardiovasc Drugs Ther.* 26: 217-226, 2012.
205. Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Takaki H, Aihara N, Isobe M, Kamakura S, Shimizu W. Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 9: 77-83, 2012.
206. Makimoto H, Kamakura S, Aihara N, Noda T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Kawata H, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Shimizu W. Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type 1 electrocardiogram. *Heart Rhythm* 9: 242-248, 2012.
207. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N. Clinical characteristics and risk of arrhythmia recurrences in patients with idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *Int J Cardiol.* 159: 238-240, 2012.
208. Sugiura S, Washio T, Hatano A, Okada J, Watanabe H, Hisada T. Multi-scale simulations of cardiac electrophysiology and mechanics using the University of Tokyo heart simulator. *Prog Biophys Mol Biol.* 110: 380-389, 2012.
209. Suzuki I, Shiraiishi Y, Yabe S, Tsuboko Y, Sugai TK, Matsue K, Kameyama T, Saijo Y, Tanaka T, Okamoto Y, Feng Z, Miyazaki T, Yamagishi M, Yoshizawa M, Umezu M, Yambe T. Engineering analysis of the effects of bulging sinuses in a newly designed pediatric pulmonary heart valve on hemodynamic function. *Journal of Artificial Organs* 15: 49-56, 2012.
210. 波田野野明日可, 岡田純一, 鷺尾巧, 久田俊明, 杉浦清了三相理論に基づく心筋細胞の電気生理・力学統合解析生体医工学 50: 591-598, 2012
211. 阿部 誠, 吉澤 誠, テルマ ケイコ スガイ, 本間 経康, 杉田 典大, 清水 一夫, 後藤 萌, 稲垣 正司, 杉町 勝, 砂川 賢二植込み型除細動器への実装を考慮した致死性不整脈検出アルゴリズムの改良電気学会論文誌 C 132: 1943-1948, 2012.
212. Matsuura H, Ichiki T, Inoue E, Nomura M, Miyazaki R, Hashimoto T, Ikeda J, Takayanagi R, Fong GH, Sunagawa K. Prolyl hydroxylase domain protein 2 plays a critical role in diet-induced obesity and glucose intolerance. *Circulation.* 127(21):2078-87, 2013.
213. Matsukawa R, Hirooka Y, Ito K, Sunagawa K. Inhibition of neuregulin-1/ErbB signaling in the rostral ventrolateral medulla leads to hypertension through reduced nitric oxide synthesis. *Am J Hypertens.* 26(1):51-7, 2013.
214. Ito K, Hirooka Y, Nakano M, Honda N, Matsukawa R, Sunagawa K. Role of hypothalamic angiotensin type 1 receptors in pressure overload-induced mineralocorticoid receptor activation and salt-induced sympathoexcitation. *Hypertens Res.* 36(6):513-9, 2013
215. Rahmawati A, Chishaki A, Sawatari H, Tsuchihashi-Makaya M, Ohtsuka Y, Nakai M, Miyazono M, Hashiguchi N, Sakurada H, Takemoto M, Mukai Y, Inoue S, Sunagawa K, Chishaki H. Gender disparities in quality of life and psychological disturbance in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Circ J.* 77(5):1158-65, 2013.
216. Saito T, Hirano M, Ide T, Ichiki T, Koibuchi N, Sunagawa K, Hirano K. Pivotal role of Rho-associated kinase 2 in generating the intrinsic circadian rhythm of vascular contractility. *Circulation.* 127(1):104-14, 2013.
217. Nakano M, Hirooka Y, Matsukawa R, Ito K, Sunagawa K. Mineralocorticoid receptors/epithelial Na(+) channels in the choroid plexus are involved in hypertensive mechanisms in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res.* 36(3):277-84, 2013.
218. Tsukie N, Nakano K, Matoba T, Masuda S, Iwata E, Miyagawa M, Zhao G, Meng W, Kishimoto J, Sunagawa K, Egashira K. Pitavastatin-incorporated nanoparticle-eluting stents attenuate in-stent stenosis without delayed endothelial healing effects in a porcine coronary artery model. *J Atheroscler Thromb.* 20(1):32-45, 2013.
219. Takahama H, Takaki H, Sata Y, Sakane K, Ino Y, Noguchi T, Goto Y, Sugimachi M. Exercise-induced ST elevation in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy and narrow QRS complexes. *CircJ* 77: 1033-1039, 2013.
220. Kawada T, Li M, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Turner MJ, Mizuno M, Sugimachi M. High-frequency dominant depression of peripheral vagal control of heart rate in rats with chronic heart failure. *Acta Physiol (Oxf).* 207: 494-502, 2013.
221. Asayama M, Kurokawa J, Shirakawa K, Okuyama H, Kagawa T, Okada J, Sugiura S, Hisada T, Furukawa T. Effects of a hERG activator, ICA-105574, on electrophysiological properties of canine hearts. *J Pharmacol Sci* 121: 1-8, 2013.
222. Okada J, Sasaki T, Washio T, Yamashita H, Kariya T, Imai Y, Nakagawa M, Kadooka Y, Nagai R, Hisada T, Sugiura S. Patient specific simulation of body surface ECG using the finite element method. *Pace* 36: 309-321, 2013.
223. Hatano A, Okada J, Washio T, Hisada T, Sugiura S. Mitochondrial colocalization with Ca²⁺ release sites is crucial to cardiac metabolism. *Biophys J* 104: 496-504, 2013

224. Asanuma T, Higashikuni Y, Yamashita H, Nagai R, Hisada T, Sugiura S. Discordance of the areas of peak wall shear stress and tissue stress in coronary artery plaques as revealed by fluid-structure interaction finite element analysis-A case study- Int Heart J 54: 54-58, 2013
225. Kitamoto S, Egashira K, Ichiki T, Han X, McCurdy S, Sakuda S, Sunagawa K, Boisvert WA. Chitinase Inhibition Promotes Atherosclerosis in Hyperlipidemic Mice. Am J Pathol. 2013 In press.
226. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Brain Sigma-1 Receptor Stimulation Improves Mental Disorder and Cardiac Function in Mice with Myocardial Infarction. J Cardiovasc Pharmacol. 2013. In press.
227. Uchida T, Ikeno F, Ikeda K, Suzuki Y, Todaka K, Yokoi H, Thompson G, Krucoff M, Saito S. Global Cardiovascular Device Innovation: Japan-USA Synergies. Circ J.2013, In press.
228. Uemura K, Kawada T, Inagaki M, Sugimachi M. A minimally invasive monitoring system of cardiac output using aortic flow velocity and peripheral arterial pressure profile. Anesth Analg. 2013. In press.
229. Katayama S, Umetani N, Hisada T, Sugiura S. Bicuspid aortic valves undergo excessive strain during opening: A simulation study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013, In press.

G-2.書籍

1. 戸高浩司、砂川賢二：圧負荷を治す 重症心不全の予防と治療 中外医学社 東京 322-327, 2009
2. 戸高浩司、砂川賢二：心臓の負荷と仕事 診療に活かす心機能評価 羊土社 東京 53-59, 2010
3. 戸高浩司、砂川賢二：肥大型心筋症、Ca拮抗薬 循環器治療薬ハンドブック 中外医学社 東京 536-541, 2010
4. Makoto Abe, Telma Keiko Sugai, Makoto Yoshizawa, Kazuo Shimizu, Moe Goto, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Detection of Life-Threatening Arrhythmias Using Multiple regression Model. In Nano-Biomedical Engineering 2012. Imperial College Press, London. 577-586, 2012.
5. 鎌倉史郎：心室細動 山口徹・北原光夫・福井次夫(編) 今日の治療指針 2012年版 医学書院 東京 pp351-352, 2012
6. 鎌倉史郎：早期再分極症候群 井上博・村川祐二(編) 不整脈学 南江堂 東京 pp517-520, 2012
7. 鎌倉史郎：J波症候群 永井良三・許俊鋭・鄭忠和・澤芳樹(編) 循環器疾患の最新医療 先端医療技術研究所 東京 pp 126-128, 2012
8. 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, 高橋彰仁, 久田俊明, 門岡良昌, 細井聡, 渡邊正宏, 平原隆生, 山崎崇史, 岩村尚, 中川真智子, 畠中耕平, 米田一徳, 安宅正：第4章生体システム制御の数理科学 3. マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレーション 永井良三, 入来篤史(編) 実験医学 増刊 臓器円環による生体恒常性のダイナミクス 羊土社 東京 pp 180-185, 2013

G-3.学会発表

1. Yoshida M, Chishaki A, Saitou T, Kimura S, Andoh M, Tsutsumi T, Shiba K, Murayama Y, Sunagawa K. Noninvasive transcutaneous bionic baroreflex system prevents severe orthostatic hypotension in patients with spinal cord injury. Experimental Biology 2008 (April 5-9, 2008, San Diego, U.S.A.)
2. Sunagawa K. Autonomic modulation by vagus nerve stimulation in heart failure. Experimental Biology 2008 (April 5-9, 2008, San Diego, U.S.A.)
3. Araki S, Hirooka Y, Koga Y, Ito K, Kishi T, Yasukawa K, Utsumi H, Sunagawa K. Olmesartan reduces oxidative stress in the brains of stroke-prone spontaneously hypertensive rats as measured by an in vivo ESR method. Experimental Biology 2008 (April 5-9, 2008, San Diego, U.S.A.)
4. Konno S, Hirooka Y, Kishi T, Koga Y, Araki S, Sunagawa K. Azelnidipine inhibits the sympathetic nerve activity and improves baroreflex control of heart rate via anti-oxidant effect in the rostral ventrolateral medulla. Experimental Biology 2008 (April 5-9, 2008, San Diego, U.S.A.)
5. Koga Y, Hirooka Y, Araki S, Konno S, Kishi T, Sunagawa K. Renin-Angiotensin System and NAD(P)H Oxidase Activation in the Rostral Ventrolateral Medulla are involved in the Further Blood Pressure Elevation on High Sodium Diet in Spontaneously Hypertensive rats. Experimental Biology 2008 (April 5-9, 2008, San Diego, U.S.A.)
6. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. High salt intake deteriorates cardiac function of hypertrophied heart, possibly via excessive sympathetic drive. Experimental Biology 2008 (April 5-9, 2008, San Diego, U.S.A.)
7. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. The small G protein Ras and Ras/MAPK/ERK pathway are up-regulated in the rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Experimental Biology 2008 (April 5-9, 2008, San Diego, U.S.A.)
8. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Impaired neurogenesis and activated caspase 3-dependent apoptosis pathway in the rostral ventrolateral medulla cause hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Experimental Biology 2008 (April 5-9, 2008, San Diego, U.S.A.)
9. Sugirua S, Washio T, Okada J, Watanabe H, Hisada T, Multi-scale heart simulation by supercomputer, ULTRA-HIGH FIELD WHOLE-BODY MRI: Concepts and Applications NeuroSpin/CEA-University of Tokyo Workshop, France, May, 2008
10. Ichiki T, Tian Q, Imayama I, Sunagawa K.