

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業
(英語) Research and development project of medical devise and systems for realizing future medical care

研究開発課題名 : (日本語) ウェアラブルモニターで実現する循環器診断支援技術の開発
(英語) Development of cardiovascular diagnosis assistive system and wearable monitor

研究開発担当者 (日本語) 九州大学 循環器病未来医療研究センター 特任教授 砂川 賢二
所属 役職 氏名 : (英語) Kyushu University, Center for Disruptive Cardiovascular Medicine, Professor, Kenji Sunagawa

実施期間 : 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 循環恒常性機能評価アルゴリズムによる心血管病リスク評価
開発課題名 : (英語) Risk stratification of cardiovascular event by newly developed algorithm to evaluate circulatory homeostasis

研究開発分担者 (日本語) 九州大学 循環器病未来医療研究センター 特任教授 砂川 賢二
所属 役職 氏名 : (英語) Kyushu University, Center for Disruptive Cardiovascular Medicine, Professor, Kenji Sunagawa

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者 (オムロンヘルスケア株式会社) 平成28年度委託研究開発成果報告書を参照

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1件、国際誌 17件)

1. Fujii K, Saku K, Kishi T, Oga Y, Tohyama T, Nishikawa T, Sakamoto T, Ikeda M, Ide T, Tsutsui H, Sunagawa K. Carotid Body Denervation Markedly Improves Survival in Rats With Hypertensive Heart Failure. Am J Hypertens. 2017 (In press)

2. Sunagawa K. Guyton's venous return curves should be taught at medical schools (complete English translation of Japanese version). *J Physiol Sci*. 2017 (In press)
3. Yoshikawa T, Kishi T, Shinohara K, Takesue K, Shibata R, Sonoda N, Inoguchi T, Sunagawa K, Tsutsui H, Hirooka Y. Arterial pressure lability is improved by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in streptozotocin-induced diabetic rats. *Hypertens Res*. 2017 (In press)
4. Arimura T, Saku K, Kakino T, Nishikawa T, Tohyama T, Sakamoto T, Sakamoto K, Kishi T, Ide T, Sunagawa K. Intravenous electrical vagal nerve stimulation prior to coronary reperfusion in a canine ischemia-reperfusion model markedly reduces infarct size and prevents subsequent heart failure. *Int J Cardiol*. 2017, 227: 704-710.
5. Takesue K, Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Activation of microglia within paraventricular nucleus of hypothalamus is NOT involved in maintenance of established hypertension. *J Cardiol*. 2017, 69(1):84-88.
6. Kakino T, Saku K, Sakamoto T, Sakamoto K, Akashi T, Ikeda M, Ide T, Kishi T, Tsutsui H, Sunagawa K. Prediction of hemodynamics under left ventricular assist device. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017, 312(1):H80-H88.
7. Moslehpour M, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M, Mukkamala R. Nonlinear identification of the total baroreflex arc: higher-order nonlinearity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016, 311(6):R994-R1003.
8. Nishizaki A, Sakamoto K, Saku K, Hosokawa K, Sakamoto T, Oga Y, Akashi T, Murayama Y, Kishi T, Ide T, Sunagawa K. Optimal Titration Is Important to Maximize the Beneficial Effects of Vagal Nerve Stimulation in Chronic Heart Failure. *J Card Fail*. 2016, 22(8):631-8.
9. Saku K, Kakino T, Arimura T, Sakamoto T, Nishikawa T, Sakamoto K, Ikeda M, Kishi T, Ide T, Sunagawa K. Total Mechanical Unloading Minimizes Metabolic Demand of Left Ventricle and Dramatically Reduces Infarct Size in Myocardial Infarction. *PLoS One*. 2016 , 28;11(4):e0152911.
10. Ardell JL, Andresen MC, Armour JA, Billman GE, Chen PS, Foreman RD, Herring N, O'Leary DS, Sabbah HN, Schultz HD, Sunagawa K, Zucker IH. Translational neurocardiology: preclinical models and cardioneural integrative aspects. *J Physiol*. 2016, 594(14):3877-909.
11. Rahmawati A, Chishaki A, Ohkusa T, 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. Influence of primary and secondary prevention indications on anxiety about the implantable cardioverter-defibrillator. *J Arrhythm*. 2016, 32(2):102-7.
12. Abe K, Shinoda M, Tanaka M, Kuwabara Y, Yoshida K, Hirooka Y, McMurtry IF, Oka M, Sunagawa K. Haemodynamic unloading reverses occlusive vascular lesions in severe pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res*. 2016, 111(1):16-25.
13. Moslehpour M, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M, Mukkamala R. Nonlinear identification of the total baroreflex arc: chronic hypertension model. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016, 310(9):R819-27.
14. Sakamoto K, Hosokawa K, Saku K, Sakamoto T, Tobushi T, Oga Y, Kishi T, Ide T, Sunagawa K. Baroreflex failure increases the risk of pulmonary edema in conscious rats with normal left ventricular function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016, 310(2):H199-205.
15. Kishi T. Deep and future insights into neuromodulation therapies for heart failure. *J Cardiol*. 2016, 68(5):368-72.

16. Kishi T. What is the benefit of renal denervation? *Hypertens Res*. 2016, 39(4):201-2.
17. Kishi T. Heart failure as a disruption of dynamic circulatory homeostasis mediated by brain. *Int Heart J*. 2016. 57(2):145-9.
18. 戸高浩司：臨床研究と開発：Academic Research Organization の役割 日本外科学会雑誌 117(3): 233-235, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Fujii K, Saku K, Oga Y, Nishizaki A, Akashi T, Takehara T, Kishi T, Sunagawa K. Cardiac Body Removal markedly Improves Survival via Sympathoinhibition, Depressor Response and Leftward Shifting of the Pressure-Natriuresis Curve in Dahl Salt-Sensitive Rats. ポスター、Experimental Biology 2016, April 2-6, 2016, 海外
2. Saku K, Nishizaki A, Arimura T, Sunagawa K. Vagal nerve stimulation for prevention and treatment of heart failure. 口頭、Experimental Biology 2016, April 2-6, 2016, 海外
3. Shinoda M, Oga Y, Saku K, Abe K, Tohyama T, Kuwabara Y, Yoshida K, Takehara T, Fujii K, Nishizaki A, Kishi T, Ide T, Sunagawa K. Sympathetic Nerve Activity and Baroreflex Dysfunction Paralleled the Progression of Pulmonary Arterial Hypertension in Monocrotaline-Induced Rat Model. ポスター、Experimental Biology 2016, April 2-6, 2016, 海外
4. Takenaka R, Ito K, Kishi T, Hirooka Y. Brain-derived neurotrophic factor in nucleus tractus solitarius is increased in pressure overload-induced cardiac hypertrophy via heart-to-brain axis. ポスター、Experimental Biology 2016, April 2-6, 2016, 海外
5. Takesue K, Kishi T, Hirooka Y. Hypothalamic activated microglia augment blood pressure elevation during phase of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. ポスター、Experimental Biology 2016, April 2-6, 2016, 海外
6. Tohyama T, Saku K, Nishikawa T, Oga Y, Kishi T, Sunagawa K. Single-Beat Estimation of Isovolumic Maximum Pressure Can Predict Left Ventricular Function in Rats. ポスター、Experimental Biology 2016, April 2-6, 2016, 海外
7. Yoshikawa T, Kishi T, Hirooka Y. Impaired arterial pressure stability is improved by sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor in streptozocin-induced diabetic rat. ポスター、Experimental Biology 2016, April 2-6, 2016, 海外
8. Todaka K. Academic Research Organization to promote medical device development at the university. 2016 Japan Korea Joint Forum, April 15, 2016, 海外
9. Arimura T, Saku K, Kakino T, Sakamoto T, Akashi T, Murayama Y, Nishikawa T, Tohyama T, Sunagawa G, Kishi T, Ide T, Sunagawa K. Neuromechanical Unloading for Acute Myocardial Ischemia Synergistically, Strikingly Reduces Infarct Size and Prevents Heart Failure in the Long Term. 口頭、The A-CURE Meeting 2016, August 26, 海外
10. Saku K, Sunagawa G, Arimura T, Kakino T, Akashi T, Murayama Y, Sakamoto T, Sunagawa K. Impella Unloading Combined with Bradycardic Agent Synergistically Suppresses Myocardial Oxygen Consumption and Strikingly Reduces Infarct Size in Acute Myocardial Infarction. 口頭、The A-CURE Meeting 2016, August 26, 海外
11. Sunagawa K. Neuromechanical Unloading for Acute Myocardial Infarction. 口頭、The A-CURE Meeting 2016, August 26, 海外
12. Arimura T, Saku K, Kakino T, Sakamoto T, Akashi T, Murayama Y, Nishikawa T, Sunagawa G, Tohyama T, Kishi T, Ide T, Sunagawa K. The neuro-mechanical unloading therapy for acute myocardial ischemia markedly reduces infarct size and prevents heart failure in the long term. ポスター、European Society of Cardiology congress 2016, August 27-31, 海外

13. Nishikawa T, Saku K, Abe K, Kishi T, Sakamoto T, Sunagawa K. Acute administration of rho-kinase inhibitor decreases resistance whereas increases compliance of pulmonary artery in sugen/hypoxia pulmonary arterial hypertension model rats. ポスター、European Society of Cardiology congress 2016, August 27- 31, 海外
14. Yoshida K, Abe K, Saku K, Tanaka M, Shinoda M, Kuwabara Y, Sunagawa K. Inhibition of nuclear factor-kappaB-mediated inflammation improves RV function in rats with pulmonary artery banding. ポスター、European Society of Cardiology congress 2016, August 27- 31, 海外
15. Fujii K, Saku K, Oga Y, Nishizaki A, Takehara T, Akashi T, Kishi T, Sunagawa K. Carotid body denervation prevents the worsening of cardiac function and heart failure in rat models of hypertension and myocardial infarction. 口頭、25th Annual American Autonomic Society, October 2-5, 2016, 海外
16. Mannoji H, Saku K, Nishikawa T, Tohyama T, Oga Y, Abe K, Kamada K, Kishi T, Tsutsui H, Sunagawa K. Identification of open loop transfer function of baroreflex using the power spectral analysis of arterial pressure. ポスター、25th Annual American Autonomic Society, October 2-5, 2016, 海外
17. Nishikawa T, Saku K, Arimura T, Fujii K, Shinoda M, Tohyama T, Yoshida K, Mannoji H, Kishi T, Tsutsui H, Sunagawa K. The Impact of Baroreflex on the Dynamic Renal Vascular Mechanical Properties and Renal Circulatory Regulation. ポスター、25th Annual American Autonomic Society, October 2-5, 2016, 海外
18. Abe K, Sakamoto T, Oga Y, Saku K, Hoka S, Tsutsui H, Sunagawa K. Renal Denervation Lowers the Slope of the Pressure-Diuresis Relation and Blunts the Diuretic Response to Acute Volume Load in Heart Failure. ポスター、Scientific Sessions 2015 of the American Heart Association, November 12-16, 2016, 海外
19. Kuwabara Y, Tanaka M, Abe K, Hirano M, Hirooka Y, Sunagawa K, Hirano K. Specific and Increased Expression of Thrombin Receptor PAR₁ in Pulmonary Artery Plays a Key Role in the Pathogenesis of Monocrotaline-induced Pulmonary Hypertension in Rats. ポスター、Scientific Sessions 2015 of the American Heart Association, November 12-16, 2016, 海外
20. Oga Y, Sakamoto T, Saku K, Tohyama T, Nishikawa T, Kishi T, Tsutsui H, Sunagawa K. Baroreflex Activation Therapy Rapidly Improves Hemodynamics and Maintains End Organ function in Volume Load Induced Heart Failure. ポスター、Scientific Sessions 2015 of the American Heart Association, November 12-16, 2016, 海外
21. Saku K, Sunagawa G, Arimura T, Kakino T, Sakamoto T, Akashi T, Murayama Y, Kishi T, Tsutsui H, Sunagawa K. Left Ventricular Unloading by Left Ventricular Assist Device and Bradycardic Agent Synergistically Reduces Oxygen Consumption in Myocardial Infarction. ポスター、Scientific Sessions 2015 of the American Heart Association, November 12-16, 2016, 海外
22. Shinoda M, Saku K, Oga Y, Tohyama T, Nishikawa T, Abe K, Takehara T, Kishi T, Tsutsui H, Sunagawa K. Autonomic Dysfunction Parallels the Progression of Pulmonary Arterial Hypertension in Monocrotaline Rats. ポスター、Scientific Sessions 2015 of the American Heart Association, November 12-16, 2016, 海外
23. Sunagawa G, Saku K, Arimura T, Akashi T, Murayama Y, Sakamoto T, Kishi T, Ide T, Tsutsui H, Sunagawa K. Transvascular Mechanical Unloading Combined With Ivabradine Stabilizes Hemodynamics and Strikingly Suppresses the Infarct Size in Acute Myocardial Infarction. 口頭、Scientific Sessions 2015 of the American Heart Association, November 12-16, 2016, 海外
24. Yoshida K, Abe K, Saku K, Sunagawa K. Inhibition of Nuclear Factor- κ B mediated Inflammation Reverses Fibrosis and Improves Right Ventricular Function in Rats With Pulmonary Artery Banding. ポスター、Scientific Sessions 2015 of the American Heart Association, November 12-16, 2016, 海外
25. 朔啓太、遠山岳詩、砂川賢二：中枢呼吸化学受容器反射は動脈圧受容器反射のリセッティングを介して交感神経活動を修飾する。口頭、第55回日本生体医工学会大会、平成28年4月26日～28日、国内

- Pulmonary Arterial Hypertension Rats. ポスター、第 20 回日本心不全学会学術集会、平成 28 年 10 月 7 日～9 日、国内
42. Shibata R, Shinohara K, Ito K, Kishi T, Tsutsui H, Hirooka Y. Pressure overload-induced cardiac hypertrophy increases TRPV1 in heart and BDNF in NTS, suggesting baroreflex disruption via the heart-to-brain axis. ポスター、第 20 回日本心不全学会学術集会、平成 28 年 10 月 7 日～9 日、国内
 43. Sunagawa G, Saku K, Arimura T, Akashi T, Murayama Y, Ide T, Tsutsui H, Sunagawa K. Mechanical Unloading by Left Ventricular Assist Device Combined with Ivabradine Markedly Suppresses Myocardial Oxygen Consumption. ポスター、第 20 回日本心不全学会学術集会、平成 28 年 10 月 7 日～9 日、国内
 44. Yoshida K, Abe K, Saku K, Sunagawa K. Inhibition of Nuclear Factor-kappaB-mediated Inflammation Reverses Fibrosis and Improves RV Function in Rats with Pulmonary Artery Banding. ポスター、第 20 回日本心不全学会学術集会、平成 28 年 10 月 7 日～9 日、国内
 45. Yoshida K, Tohyama T, Saku K, Nishizaki A, Nishikawa T, Miyamoto T, Kishi T, Tsutsui H, Sunagawa K. Novel Parametric Method to Identify the System Characteristics of Respiratory Central Chemoreflex in Human. ポスター、第 20 回日本心不全学会学術集会、平成 28 年 10 月 7 日～9 日、国内
 46. 岸拓弥. 脳による循環恒常性維持システム不全が心不全である。口頭、第 20 回日本心不全学会学術集会、平成 28 年 10 月 7 日～9 日、国内
 47. 朔啓太、坂本隆史、岸拓弥、砂川賢二：PV loop と循環平衡から読み解く心不全の血行動態。口頭、第 20 回日本心不全学会学術集会、平成 28 年 10 月 7 日～9 日、国内
 48. 戸高浩司：Academic Research Organization の役割ーデバイス実用化の観点からー、ストラクチャークラブ・ジャパン ライブデモンストレーション 2016、2016 年 10 月 7 日～8 日、国内
 49. アディポサイトカインが教えてくれる「生体適応破綻＝心不全」～今日このメンバーだからこそできる深論～、口頭、岸拓弥, 心血管代謝週間 2016, 2016/12/16-17, 国内
 50. 戸高浩司：九州大学 ARO と医療機器開発、第 316 回 R I S T フォーラム「産学連携による医療機器開発事例と新しい医工連携スキーム」、平成 29 年 1 月 17 日、国内
 51. 循環制御システム理論に基づく心不全の神経刺激デバイス治療、口頭、岸拓弥, 第 9 回植え込みデバイス関連冬季大会, 2017/2/16-18, 国内.
 52. 戸高浩司：医療機器開発戦略と ARO、第 6 回 医師主導による医療機器開発のためのニーズ創出・事業化支援セミナー（日本医師会・経済産業省関東経済産業局主催）、平成 29 年 2 月 18 日、国内
 53. Iyonaga T, Shinohara K, Kishi T, Tsutsui H, Hirooka Y. Brain peripacrophages switch pre-hypertensive rats to the developing hypertensive state via delivery of peripheral inflammatory information. ポスター、第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 29 年 3 月 17 日～19 日、国内
 54. Mannoji H, Saku K, Nishikawa T, Uike K, Sunagawa G, Kamada K, Kishi T, Tsutsui H, Sunagawa K. Estimation of Relative Changes in Baroreflex Total Open-loop Gain by Power Spectral Density Analysis of Arterial Pressure Time Series. ポスター、第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 29 年 3 月 17 日～19 日、国内
 55. Matsuura T, Shinohara K, Kishi T, Tsutsui H, Hirooka Y. Reduced uterine perfusion pressure-induced preeclampsia acquires the salt-sensitivity characteristics of postpartum hypertension. ポスター、第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 29 年 3 月 17 日～19 日、国内
 56. Shinoda M, Saku K, Ohga Y, Tohyama T, Nishikawa T, Abe K, Takehara T, Kishi T, Tsutsui H, Sunagawa K. Sympatho-excitation and Baroreflex Dysfunction parallel the Progression of Pulmonary Arterial Hypertension in Monocrotaline Rats. 口頭、第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 29 年 3 月 17 日～19 日、国内

57. Sunagawa G, Saku K, Arimura T, Mannoji H, Murayama Y, Kishi T, Tsutsui H, Sunagawa K. Mechanical Unloading with Ivabradine in the Acute Phase of Myocardial Infarction Markedly Suppresses the Infarct Size and Prevents Heart Failure. ポスター、第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 29 年 3 月 17 日～19 日、国内
58. Takesue K, Shinohara K, Kishi T, Tsutsui H, Hirooka Y. Pharmacological transformation of hypothalamic microglia attenuates the development of hypertension in genetically hypertensive rats. ポスター、第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 29 年 3 月 17 日～19 日、国内
59. Yoshikawa T, Shinohara K, Kishi T, Tsutsui H, Hirooka Y. Disruptive arterial pressure stability is improved by sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor in streptozocin-induced diabetic rats. ポスター、第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 29 年 3 月 17 日～19 日、国内
60. 鎌田和宏、朔啓太、岸拓弥、遠山岳詩、西川拓也、萬納寺洋士、鶴池清、筒井裕之、砂川賢二 : Ipraliflozin Prevents the Worsening of Ischemic Heart Failure in Diabetic Rats Independent of Diuresis. ポスター、第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 29 年 3 月 17 日～19 日、国内
61. 吉田賢明、阿部弘太郎、朔啓太、田中真理子、篠田雅子、桑原志実、岡正彦、筒井裕之、砂川賢二 : Inhibition of TLR9-NF- κ B-mediated Inflammation Reverses Fibrosis and Improves Right Ventricular Function in Pulmonary Artery Banding Rats. ポスター、第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 29 年 3 月 17 日～19 日、国内
62. 朔啓太、砂川賢二 : 心筋酸素消費量最小化に着目した心筋梗塞治療、口頭、第 94 回日本生理学会大会、平成 29 年 3 月 28 日～30 日、国内
63. 遠山岳詩、朔啓太、筒井裕之、砂川賢二 : 呼吸中枢化学受容器反射システムの定量的解析、ポスター、第 94 回日本生理学会大会、平成 29 年 3 月 28 日～30 日、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

無し

(4) 特許出願

無し