

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09113

研究課題名(和文)急性心筋梗塞に対する再灌流後短期的迷走神経刺激治療法の確立

研究課題名(英文) Establishment of short-term vagus nerve stimulation therapy after reperfusion therapy for acute myocardial infarction

研究代表者

稲垣 正司 (Inagaki, Masashi)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：80359273

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：社会の高齢化、肥満の増加、各種心疾患の治療の進歩に伴い、心不全の患者数は増加の一途をたどっている。心不全の基礎疾患には心筋梗塞が最も多く、心筋梗塞後にいかに心不全の発症を防止するかが、重要な課題となっている。本研究は、急性心筋梗塞に対する再灌流治療後に実施する短期的迷走神経刺激治療法を確立することを目的とした。ウサギおよびイヌにおいて、均質な虚血領域の作成が可能な新しい虚血再灌流モデルを確立した。急性心筋梗塞に対する再灌流治療後に3日間の経皮経血管的迷走神経刺激を行うことにより梗塞サイズを縮小させることができた。

研究成果の概要(英文)：The worldwide prevalence of heart failure that is the final pathway for various cardiovascular diseases is rising with the aging populations, a growing incidence of obesity, and significant healthcare improvements. Myocardial infarction is the most common underlying disease of heart failure, and it has been an important issue how the onset of heart failure is prevented after myocardial infarction. The aim of this study was to establish the short-term vagus nerve stimulation therapy after reperfusion therapy for acute myocardial infarction.

We established new experimental ischemia-reperfusion models which enable us to induce homogeneous ischemic region in rabbits and dogs. Percutaneous transluminal short-term (3days) vagus nerve stimulation after reperfusion therapy reduced myocardial infarction size.

研究分野：循環器病学

キーワード：心筋梗塞 心不全 自律神経

1. 研究開始当初の背景

急性冠疾患の生存率の改善とともに心不全患者は増加傾向にあり、慢性心不全患者の治療はその重要性を増している。心不全患者の予後は、遮断薬・ACE 阻害薬・ARB などの内科的薬物療法、補助循環装置を含めた外科的治療法の発達にもかかわらず、依然として不良である。近年では再生医療による治療が精力的に研究されているが、確立されるには至っていない。従って、心筋梗塞後に心不全への進展を防止する治療法の開発は、現在においても極めて重要な課題である。心筋梗塞発症後には、心拍出量の低下や残存心筋への負荷の増大に代償するために、心臓の拡大、心筋の肥大、癒痕組織の形成、神経液性因子の反応、各種サイトカインの活性化、酸化ストレスの増大など様々な心臓リモデリング過程が発生する。この心臓リモデリング過程は梗塞後 3 日以内に梗塞巣・梗塞周囲に起こる初期リモデリングと梗塞後 3 日以降に心臓全体の構造変化として起こる後期リモデリングに分けられる。初期リモデリングのひとつは、梗塞巣の拡大を伴う expansion と呼ばれる現象である。Expansion では、炎症細胞の浸潤・細胞外マトリックスにおける MMPs 活性化とコラーゲン変性による心筋細胞のスリップ、心筋細胞の伸展や破裂などにより、心室壁の菲薄化と心室拡張が起きる。心室壁菲薄化と心室拡張は心室壁応力を増加させ、梗塞巣周囲や遠隔部位の残存心筋細胞の肥大化をもたらす。また、心拍出量の低下に伴い交感神経系や RAA 系を活性化され、これによっても心筋細胞の肥大化が惹起される。心筋梗塞急性期の治療においては、慢性期における後期リモデリングを予防する意味でも、初期リモデリングの抑制は極めて重要と考えられる。

これまでに、研究代表者らの研究グループでは、自律神経系に介入することによって種々の循環器疾患を治療する方法を開発してきた。また、ラット心筋梗塞後慢性期の心不全モデルにおいて、迷走神経刺激によって心臓リモデリング(後期リモデリング)の進展が抑制され、心不全死および突然死が劇的に減少して心筋梗塞 20 週後の生存率が 50%から 86%に改善することを報告している。一方、最近、他の臓器における基礎研究によって、副交感神経系が様々な病態において炎症・免疫の調節に重要な役割を果たすこと(Tracey K.J. Nature 2002, JClin Invest. 2007)や、肝臓や肺などでは幹/前駆細胞の誘導・分化・増殖に関与することが報告されている。これらの研究から、心筋梗塞発症後の初期に迷走神経刺激によって一時的に副交感神経系を賦活化させることによって、心負荷の軽減、抗アポトーシス効果や抗炎症作用、心臓内心筋幹細胞の賦活化などを介して、直接的・間接的に初期リモデリング過程を抑制して心不全の発症を防止できる可能性があるかと着想した。

研究代表者らは、平成 24~26 年度に実施した「心筋梗塞後の初期リモデリングおよび不整脈に対する一時的迷走神経刺激治療法の開発(基盤研究 C)」において、ミニプタの虚血再灌流モデルに迷走神経刺激電極を植え込み、再灌流治療終了後から 3 日間の短期間迷走神経刺激によって梗塞サイズ縮小効果が得られることを明らかにした。また、臨床現場で心筋梗塞急性期に一時的に迷走神経刺激を行うために、内視鏡(胸腔鏡)的迷走神経刺激電極装着方法および経皮経血管的迷走神経刺激法の開発を並行して行ってきた。しかしながら、詳細な治療効果や機序は不明であり、本治療法を臨床応用する際には、治療効果をより詳細に検討し、機序を明確にすることが強く望まれる。また、臨床応用前には、心筋梗塞急性期の虚血再灌流療法に引き続いて実施可能な方法を用いた短期間迷走神経刺激によっても、植込み電極による短期間迷走神経刺激と同等の効果が得られることを確認することが必須である。

2. 研究の目的

本研究では、心筋梗塞急性期の短期間迷走神経刺激治療法を確立して臨床応用に結び付けることを目的として、以下の二つの課題を実施した。

(1) 中動物の虚血再灌流モデルを対象として、再灌流治療後の短期間迷走神経刺激の治療効果を詳細に検討するとともに、迷走神経刺激が心筋梗塞後の炎症反応やその後の治癒過程(線維化等)に及ぼす影響を検討する。

(2) 大動物の虚血再灌流モデルを対象として、再灌流後に開発した経皮経血管的迷走神経刺激システムを用いて短期間迷走神経刺激を行い、その治療効果を確認する。

3. 研究の方法

(1) 心筋梗塞急性期の短期間迷走神経刺激が心筋梗塞後の心臓リモデリングに及ぼす影響の検討

ウサギ虚血再灌流モデルの確立

ウサギ左冠動脈は前下行枝、左室枝、回旋枝に大きく分岐する。ウサギでは前下行枝の発達が不良であるため、回旋枝領域の虚血モデルが用いられることが多い。しかしながら、左室枝の走行及び大きさに個体間のバラツキが大きいため、回旋枝を結紮しても虚血リスク領域の大きさにバラツキが生じ、均一な虚血リスク領域を持つ虚血再灌流モデルを作成することは困難である。冠動脈造影を行うことにより、虚血リスク領域の大きさにバラツキが生じにくい結紮部位を探索した。

心筋梗塞急性期の短期間迷走神経刺激の治療効果の検討

日本白ウサギ(n=20)の右頸部迷走神経に神経刺激用電極を植え込んだ。2週間後に、

麻酔下に左側開胸を行い、前記の方法により確立された手法を用いて 30 分間の虚血後に再灌流を行った。再灌流から 30 分後に迷走神経刺激治療群 (V 群、n=8) とコントロール群 (C 群、n=11) に無作為に振り分けて、V 群では平均心拍数を 10~20% 低下させる強度で 20 Hz の間歇的迷走神経刺激 (10 秒オン、50 秒オフ) を 3 日間行った。心筋梗塞作成の 2 週間後、心エコー検査、左室圧計測を行った後、冠動脈造影を行い閉塞した冠動脈を確認した。安楽死させた後に、心臓を摘出して 4 mm 幅の短軸切片を作成し、虚血リスク領域、梗塞領域を計測した。さらに、切片から組織標本作成し E V G 染色を行い、梗塞領域を計測した。

(2) 経皮経血管的迷走神経刺激システムを用いた心筋梗塞急性期の短期間迷走神経刺激による治療効果の検討

イヌ虚血再灌流モデルの確立

イヌ冠動脈では側副血行路が発達しており、その程度も個体間で差が大きい。このため、イヌの虚血再灌流モデルでは、同じ部位で冠動脈を閉塞しても虚血リスク領域および虚血の程度に差が生じる。虚血前後に冠動脈造影を複数回実施して側副血行路を結紮することにより、虚血リスク領域および虚血の程度に差が生じにくいイヌ虚血再灌流モデルを作成した。

心筋梗塞急性期の経皮経血管的短期間迷走神経刺激の治療効果の検討

麻酔下の H B イヌ (n=36) に右頸静脈から開発した経皮経血管的迷走神経刺激システムを挿入し、胸部迷走神経の刺激に最適な位置に留置した。左側開胸を行い、前記の方法により確立された手法を用いて 360 分間の虚血後に再灌流を行った。再灌流から 30 分後に迷走神経刺激治療群 (V 群、n=8) とコントロール群 (C 群、n=8) に無作為に振り分けて、V 群では平均心拍数を 10~20% 低下させる強度で 20 Hz の間歇的迷走神経刺激 (10 秒オン、50 秒オフ) を 3 日間行った。梗塞作成前、再灌流 2 時間後、2 週後に心エコーによる心機能評価、スワングアンツ・カテーテルによる血行動態評価、コンダクタンス・カテーテルを用いた圧・容積関係評価を行い、2 週後に梗塞サイズを評価した。

4. 研究成果

(1) 心筋梗塞急性期の短期間迷走神経刺激が心筋梗塞後の心臓リモデリングに及ぼす影響の検討

ウサギ虚血再灌流モデルの確立

冠動脈造影では、左冠動脈左室枝が回旋枝に近い部位を走行する場合には左室枝+回旋枝で灌流される部位は比較的小さく、左室枝が回旋枝から離れて走行する場合には左室枝+回旋枝で灌流される部位は広範であった。これから、左冠動脈左室枝が回旋枝に近い部位を走行する場合には左室枝+回旋枝が結紮

され、左室枝が回旋枝から離れて走行する場合には回旋枝のみが結紮される部位を結紮部位とした。弁輪部で回旋枝のみを標的に結紮を行った場合に虚血リスク領域 (対左室比) が $30.9 \pm 20.6\%$ であったのに対し、前記の部位で結紮した場合には $36.0 \pm 14.0\%$ と虚血リスク領域のパラッキは減少した。

心筋梗塞急性期の短期間迷走神経刺激の治療効果の検討

C 群と V 群で虚血リスク領域に有意な差は認めなかった。梗塞領域/虚血リスク領域は、C 群に比し V 群で有意に減少した (C 群: $42.2 \pm 11.3\%$ 、V 群: $27.4 \pm 8.4\%$ 、 $p = 0.016$)。E V G 染色による梗塞領域/左室は、C 群に比し V 群で有意に減少した (C 群: $22.7 \pm 8.8\%$ 、V 群: $12.6 \pm 7.4\%$ 、 $p = 0.016$)。

左室圧計測では、LVEDP は C 群に比し V 群で減少傾向にあった (C 群: 7.5 ± 3.4 mmHg、V 群: 4.7 ± 2.4 mmHg、 $p = 0.066$) が、max dP/dt、min dP/dt に有意な差を認めなかった。心エコー検査では、LVEDV は C 群に比し V 群で有意に小さく (C 群: 5.43 ± 1.17 ml、V 群: 3.96 ± 0.92 ml、 $p = 0.09$)、LVEF は C 群に比し V 群で良好であった (C 群: $58.5 \pm 9.1\%$ 、V 群: $67.5 \pm 9.2\%$ 、 $p = 0.049$)。

ウサギ虚血再灌流モデルにおいて、心筋梗塞急性期の短期間迷走神経刺激の治療効果が確認された。

(2) 経皮経血管的迷走神経刺激システムを用いた心筋梗塞急性期の短期間迷走神経刺激による治療効果の検討

イヌ虚血再灌流モデルの確立

左前下行枝を第一対角枝の分岐直前で結紮して虚血再灌流モデルを作成した。結紮前に冠動脈造影を行い、左前下行枝の結紮前に側副血行路をあらかじめ結紮した。左前下行枝結紮から 5 分後に冠動脈造影を行い、新たに側副血行路が発達した場合には、左前下行枝結紮から 15 分以内に側副血行路を結紮した。再灌流 5 分前に冠動脈造影を再度行い、新たな側副血行路が出現した場合には試験から除外した。

心筋梗塞急性期の経皮経血管的短期間迷走神経刺激の治療効果の検討

C 群と V 群で虚血リスク領域に有意な差は認めなかった。梗塞領域/虚血リスク領域は、C 群に比し V 群で有意に減少した (C 群: $43.9 \pm 12.1\%$ 、V 群: $27.3 \pm 13.5\%$ 、 $p = 0.021$)。また、血清トロポニン I は C 群に比し V 群で有意に減少した。

血行動態計測では、心拍出量、LVEDP、max dP/dt、min dP/dt に有意な差を認めなかった。心エコー検査では、LVEDV、LVEF に有意な差を認めなかった。

イヌ虚血再灌流モデルにおいて、経皮経血管的迷走神経刺激システムを用いた短期間迷走神経刺激による梗塞サイズ縮小効果が確認された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計11件)

1. Yamamoto H, Kawada T, Shimizu S, Uemura K, Inagaki M, Kakehi K, Iwanaga Y, Fukuda K, Miyamoto T, Miyazaki S, Sugimachi M. Ivabradine does not acutely affect open-loop baroreflex static characteristics and spares sympathetic heart rate control in rats. *Int J Cardiol*. 2018 Apr 15;257:255-261. 査読有
2. Kawada T, Turner MJ, Shimizu S, Kamiya A, Shishido T, Sugimachi M. Tonic aortic depressor nerve stimulation does not impede baroreflex dynamic characteristics concomitantly mediated by the stimulated nerve. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018 Mar 1;314(3):R459-R467. 査読有
3. Zheng C, Li M, Kawada T, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M. Frequent drinking of small volumes improves cardiac function and survival in rats with chronic heart failure. *Physiol Rep*. 2017 Nov;5(21). pii: e13497. 査読有
4. Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Fukumitsu M, Kamiya A, Sugimachi M. Desipramine increases cardiac parasympathetic activity via (2)-adrenergic mechanism in rats. *Auton Neurosci*. 2017 Jul;205:21-25. 査読有
5. Uemura K, Inagaki M, Zheng C, Kawada T, Li M, Fukumitsu M, Sugimachi M. Acute ivabradine treatment reduces heart rate without increasing atrial fibrillation inducibility irrespective of underlying vagal activity in dogs. *Heart Vessels*. 2017 Apr;32(4):484-494. 査読有
6. Kawada T, Li M, Zheng C, Sugimachi M. Acute Effects of Vagotomy on Baroreflex Equilibrium Diagram in Rats with Chronic Heart Failure. *Clin Med Insights Cardiol*. 2016 Aug 28;10:139-47. 査読有
7. Kawada T, Akiyama T, Li M, Zheng C, Turner MJ, Shirai M, Sugimachi M. Acute arterial baroreflex-mediated changes in plasma catecholamine concentrations in a chronic rat model of myocardial infarction. *Physiol Rep*. 2016 Aug;4(15). pii: e12880. 査読有
8. Nakahara H, Kawada T, Ueda SY, Kawai E, Yamamoto H, Sugimachi M, Miyamoto T. Electroacupuncture most effectively elicits depressor and bradycardic responses at 1 Hz in humans. *Clin Auton Res*. 2016 Feb;26(1):59-66. 査読有
9. Miyamoto T, Nakahara H, Ueda S, Manabe K, Kawai E, Inagaki M, Kawada T, Sugimachi M. Periodic Breathing in Heart Failure Explained by Dynamic and Static Properties of Respiratory Control. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015 Oct 29;9(Suppl 1):133-42. 査読有
10. Uemura K, Inagaki M, Zheng C, Li M, Kawada T, Sugimachi M. A novel technique to predict pulmonary capillary wedge pressure utilizing central venous pressure and tissue Doppler tricuspid/mitral annular velocities. *Heart Vessels*. 2015 Jul;30(4):516-26. 査読有
11. Aiba T, Noda T, Hidaka I, Inagaki M, Katare RG, Ando M, Sunagawa K, Sato T, Sugimachi M. Acetylcholine Suppresses Ventricular Arrhythmias and Improves Conduction and Connexin-43 Properties During Myocardial Ischemia in Isolated Rabbit Hearts. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Jun;26(6):678-85. 査読有

[学会発表](計26件)

1. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、上村 和紀、杉町 勝. ドネペジル、メトプロロールの早期投与による再灌流心筋梗塞ラットにおける心臓リモデリングの抑制作用. The 95th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (2018年3月28日~30日 高松)
2. 鄭 燦、李 梅花、川田 徹、上村 和紀、稲垣 正司、杉町 勝. Resection of Pericardium Decreases Exercise Capacity in Conscious Rats. The 82ST Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2018年3月23日~25日 大阪)
3. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、上村 和紀、穴戸 稔聡、杉町 勝. Donepezil Markedly Prevents the Progression of Cardiac Remodeling in Obesity-induced Hypertensive Rats with Reperfused Myocardial Infarction. The 82ST Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society(2018年3月23日~25日 大阪)
4. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、上村 和紀、穴戸 稔聡、杉町 勝. Donepezil Markedly Prevents the Progression of Chronic Heart Failure in Spontaneously Hypertensive Rats

- with Myocardial Infarction. The 82ST Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2018年3月23日~25日 大阪)
5. M.Li, C.Zheng, T.Kawada, M.Inagaki, K.Uemura, T.Shishido, M.Sugimachi. Donepezil treatment is superior to metoprolol for improving myocardial salvage and preventing cardiac remodeling in reperfused myocardial infarction rats. ESC CONGRESS BARCELONA 2017 (2017年8月26日~30日)
 6. M.Li, C.Zheng, T.Kawada, M.Inagaki, K.Uemura, T.Shishido, M.Sugimachi. Donepezil treatment prevents the progression of chronic heart failure in spontaneously hypertensive rats with extensive myocardial infarction. ESC CONGRESS BARCELONA 2017 (2017年8月26日~30日)
 7. 杉町 勝, 李 梅花, 鄭 燦, 稲垣 正司, 川田 徹. 循環動態制御と迷走神経刺激による心臓リモデリング抑制 第38回日本循環制御医学回総会・学術集会 (2017年6月16日~17日 大阪)
 8. 上村 和紀, 稲垣 正司, 鄭 燦, 川田 徹, 李 梅花, 福満 雅史, 杉町 勝. Acute Ivabradine Treatment Reduces Heart Rate without Increasing Atrial Fibrillation Inducibility Irrespective of Underlying Vagal Activity in Dogs. The 81ST Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2017年3月17日~19日 金沢)
 9. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Masaru Sugimachi. Donepezil but not Metoprolol Improves Myocardial Salvage and Prevents Cardiac Remodeling after Reperfused Myocardial Infarction in Rats. The 81ST Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2017年3月17日~19日 金沢)
 10. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Masaru Sugimachi. Donepezil Markedly Prevents the Progression of Cardiac Remodeling and Improves Survival in Spontaneously Hypertensive Rats with Myocardial Infarction. The 81ST Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2017年3月17日~19日 金沢)
 11. 鄭 燦, 李 梅花, 川田 徹, 上村 和紀, 稲垣 正司, 杉町 勝. Correlation of Thirst and the Prognosis in Chronic Heart Failure Rats The 81ST Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2017年3月17日~19日 金沢)
 12. M.Li, C.Zheng, T.Kawada, M.Inagaki, K.Uemura, T.Shishido, M.Sugimachi. Contribution of central donepezil to prevention of cardiac dysfunction and improvement of long-term survival in chronic heart failure rats after myocardial infarction. ESC CONGRESS ROME 2016 (2016年8月27日~31日 ローマ)
 13. K.Uemura, M.Inagaki, C.Zheng, T.Kawada, M.Li, M.Sugimachi. Ivabradine reduces heart rate safely without increasing atrial fibrillation inducibility, irrespective of underlying vagal activity in dogs. ESC CONGRESS ROME 2016 (2016年8月27日~31日 ローマ)
 14. C.Zheng, M.Li, T.Kawada, M.Inagaki, K.Uemura, M.Sugimachi. Prognostic significance of thirst augmentation in chronic heart failure rats. ESC CONGRESS ROME 2016 (2016年8月27日~31日 ローマ)
 15. M.Li, C.Zheng, T.Kawada, M.Inagaki, K.Uemura, T.Shishido, M.Sugimachi. Vagal stimulation promotes cardiovascular regeneration by activation of endogenous cardiac stem cells in acute myocardial infarction rats. ESC CONGRESS ROME 2016 (2016年8月27日~31日 ローマ)
 16. M.Li, C.Zheng, T.Kawada, M.Inagaki, K.Uemura, T.Shishido, M.Sugimachi. Early donepezil administration as a novel therapy for improved myocardial salvage after reperfused myocardial infarction. ESC CONGRESS ROME 2016 (2016年8月27日~31日 ローマ)
 17. 上村 和紀, 稲垣 正司, 鄭 燦, 川田 徹, 李 梅花, 福満 雅史, 杉町 勝. 徐脈薬イバブラジンの心房細動誘発リスクの検討-迷走神経活動との相互作用の解析-. 第37回日本循環制御医学回総会 (2016年7月8日~9日 東京)
 18. 李 梅花, 鄭 燦, 川田 徹, 稲垣 正司, 上村 和紀, 穴戸 稔聡, 杉町 勝. ドネペジル、メトプロロールの早期投与が再灌流心筋梗塞ラットに及ぼす影響. 第37回日本循環制御医学回総会 (2016年7月8日~9日 東京)
 19. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Masaru Sugimachi. Central Donepezil Infusion Prevents

- Progression of Cardiac Remodeling and Improves Long-term Survival in Chronic Heart Failure Rats with Myocardial Infarction. 80th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2016年3月18日~20日 仙台)
20. M.Li, C.Zheng, T.Kawada, M.Inagaki, K.Uemura, T.Shishido, M.Sugimachi. Central donepezil infusion prevents progression of cardiac remodeling and dysfunction in chronic heart failure rats with extensive myocardial infarction. ESC CONGRESS LONDON 2015 (2015年8月29日~9月2日 ロンドン)
21. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、上村 和紀、穴戸 稔聡、杉町 勝. ドネペジルの早期投与による再灌流心筋梗塞ラットにおける心臓リモデリングの抑制作用. 第36回日本循環制御医学会総会(2015年6月5日~6日 名古屋)
22. 鄭 燦、李 梅花、川田 徹、上村 和紀、稲垣 正司、杉町 勝. ロサルタンによる心筋梗塞ラットの代謝的効果. 第36回日本循環制御医学会総会(2015年6月5日~6日 名古屋)
23. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Masaru Sugimachi. Beneficial effects of Central Donepezil Infusion on Cardiac Remodeling in Chronic Heart Failure Rats with Extensive Myocardial Infarction. HAKATA Cardiovascular Conference 2015 (2015年5月29日~30日 福岡)
24. Masashi Inagaki, Meihua Li, Masaru Sugimachi. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Heart Failure. 第79回日本循環器学会学術集会(2015年4月24日~26日 大阪)
25. Meihua Li, Can Zheng, Masashi Inagaki, Kazunori Uemura, Masaru Sugimachi. Early Donepezil Treatment is Superior to Metoprolol for Preventing Cardiac Remodeling in Reperfused Myocardial Infarction Rats. 第79回日本循環器学会学術集会(2015年4月24日~26日 大阪)
26. Can Zheng, Meihua Li, Toru Kawada, Kazunori Uemura, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi. Losartan Increases Urine Output and Dose not Affects Thirst and Fluid Consumption in Heart Failure Rats. 第79回日本循環器学会学術集会(2015年4月24日~26日 大阪)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

稲垣 正司 (INAGAKI, Masashi)

独立行政法人国立循環器病研究センター

・研究所・室長

研究者番号: 80359273

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

李 梅花 (LI, Meihua)

独立行政法人国立循環器病研究センター

・研究所・特任研究員

研究者番号: 60443496

川田 徹 (KAWADA, Toru)

独立行政法人国立循環器病研究センター

・研究所・室長

研究者番号: 30243752

上村 和紀 (UEMURA, Kazunori)

独立行政法人国立循環器病研究センター

・研究所・室長

研究者番号: 10344350

(4) 研究協力者

なし