

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23300191

研究課題名(和文)慢性心不全の新しい治療戦略：迷走神経刺激によるエコハート療法の開発

研究課題名(英文)A new therapeutic strategy against chronic heart failure: chronic vagal nerve stimulation

研究代表者

佐藤 隆幸 (SATO, Takayuki)

高知大学・教育研究部医療学系・教授

研究者番号：90205930

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円、(間接経費) 3,930,000円

研究成果の概要(和文)：多くの臨床研究は、不全心における機械的、電気的、代謝的リモデリングを防止することが、慢性心不全の予後の改善につながることを示している。そこで、本研究では、超小型の植え込み型迷走神経電気刺激装置を開発し、慢性的な迷走神経の電気刺激が、不全心にどのような効果を与えるか検証した。その結果、迷走神経電気刺激療法は、ラット心筋梗塞後の不全心において、収縮期末エラストランスを改善し、心室拡張を防止すること、ギャップ結合タンパクの発現を温存し、心臓の電気的安定性を向上させること、心筋細胞のブドウ糖取り込みを増加させ、細胞内ATPを温存することがあきらかになった。

研究成果の概要(英文)：There is always a need for better intervention or drugs to reduce a high mortality rate and to improve a quality of life in patients with chronic heart failure (CHF). A line of clinical evidence indicates that prevention of mechanical, electrical, and metabolic remodeling is essential for improvement of the prognosis. In the present study, we developed an implantable device for chronic vagal nerve stimulation (VNS) and investigated the effects of VNS on mechanical, electrical, and metabolic remodeling in CHF rats after large myocardial infarction. The VNS therapy improved end-systolic elastance of the left ventricle and prevented ventricular dilatation, preserved electrical stability of the heart through upregulation of gap junction proteins, and enhanced glucose uptake by cardiomyocytes and intracellular ATP reserve. These results suggest that the chronic VNS therapy is useful for the treatment of CHF.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：臓器保存・治療システム 循環器・高血圧 トランスレショナルリサーチ 神経インターフェース

1. 研究開始当初の背景

人口の老齡化や生活様式の変化にともなう増加の一途をたどる慢性心不全は、わが国をはじめとする先進諸国にとって、深刻な医療問題である。最新の病態に関する研究により、心不全の重要な予後規定因子として、循環調節機構の破綻が上げられている。当初は、心機能低下の代償機転として適応的にはたっていた交感神経系の活性化と副交感神経系の活動低下やレニン・アンジオテンシン系の活性化がしだいに心臓リモデリングを進展・悪化させ、循環調節系と心臓の間で、悪循環を形成し、最終的には調節破綻に陥ると考えられるようになってきた。さらに、大規模臨床試験により、心臓迷走神経活動の低下や心拍数の増加が予後不良因子であることが確認されるに至った。

申請者は、「慢性心不全が、ポンプ機能障害を起点とする循環調節の失調・破綻によって悪化していく」とする仮説に着目した。特に、心臓迷走神経活動の低下による心拍数増加が予後を悪化させることを示した Schwartz らの一連の研究結果に注目した。

迷走神経終末の神経伝達物質であるアセチルコリンが、*in vitro* 実験系で血管新生作用を有することが報告されていることから、迷走神経の電気刺激により、不全心における微小循環改善作用も期待される (Circulation 2003; 107: 604-11, J Clin Invest 2002; 110: 527-36)。以上のようなことから、迷走神経の電気刺激が予後の改善につながる可能性があるという作業仮説を立てるに至った。

2. 研究の目的

全体構想における最終目標は、従来の薬物療法に代わる画期的な心不全治療法として「迷走神経刺激 (VNS) による心筋エネルギー効率の最適化療法 (VNS エコハート療法)」を確立することである。3年間の当該研究における到達目標は、

- (1) VNS エコハート療法が慢性心不全ラットの生命予後に与える影響をあきらかにする。
- (2) VNS エコハート療法が不全心の機械的・電氣的・微小循環のリモデリングに与える影響をあきらかにする。
- (3) VNS エコハート療法の自動化プログラムを開発する、ことである。

3. 研究の方法

(1) VNS エコハート療法が心不全ラットの生命予後と心機能に与える影響の評価を行う。

目的：我が国に多い、高血圧性心不全と心筋梗塞後心不全のモデルをそれぞれ、Dahl 食塩感受性高血圧ラットおよび冠動脈結紮 Wistar ラットで作成し、生命予後を調査する。

生命予後を観察する期間および症例数：生命予後を観察する期間を最長 6 ヶ月に設定する。症例数は、当該研究の実現可能性試験として行った予備実験結果から勘

案し、非治療 (プラセボ刺激) 群を 50 匹、VNS エコハート療法による治療群を 150 匹に設定する。

動物実験の手順

・刺激装置および心拍テレメータの植込み：モデル動物作成 2 週後に、独自開発の微小植込み型刺激装置、血圧・心電図テレメータおよび迷走神経刺激用電極を植込み、各ラットを非治療群か治療群に無作為に割り付ける。

・心室圧容積関係および交感神経活動モニター装置の植込み：独自開発のコンダクタンス容積 - 圧測定カテーテル電極・交感神経活動記録用電極およびテレメータが一体となったエコハートモニター装置を植込む。

・迷走神経刺激パラメータの変更に伴う心臓エナジェティクスおよび交感神経活動の変化の評価を行う。

・ランゲンドルフ灌流標本による心臓メカニクス・エナジェティクスを評価する。

評価・統計解析方法：迷走神経刺激によってもたらされる心臓エナジェティクス、交感神経活動の変化が生存率にどのような影響を与えるか、多変量解析を行う。

(2) VNS エコハート療法が心不全ラットの運動負荷中心機能に与える影響の評価

慢性心不全の治療においては、生命予後の改善と同時に、運動耐容能の改善も重要な目標である。本研究小課題では、VNS エコハート療法が心不全ラットにおけるトレッドミル運動負荷中の心機能に与える影響を評価する。

(3) VNS エコハート療法が冠循環および血管新生作用に与える影響の評価

冠循環に与える影響の評価

VNS エコハート療法を受けた心不全ラットと未治療の心不全ラットの心臓をランゲンドルフ灌流標本にし、冠灌流の圧 - 流量関係を測定しながら、一酸化窒素や血管収縮薬に対する反応を比較し、内皮機能が VNS エコハート療法により改善するか否かを検討する。

血管新生作用に関する評価

血管新生に関連すると考えられている von Willebrand Factor (vWF) および nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit ($\alpha 7$ -AChR) 分子の不全心における発現や局在に与える VNS エコハート療法の影響を免疫組織化学的に評価する。共焦点レーザー顕微鏡を用いて、画像の定量化を行い、微小循環リモデリングを評価する。

(4) VNS エコハート療法の不全心の電氣的・代謝的リモデリングに与える影響の評価

電氣的リモデリングに与える影響の評価

膜電位感受性色素を用いた光学的マッピング法を用いて、VNS エコハート療法が不全心の心室興奮伝播に与える影響を評価する。

6週間の治療後に心臓を摘出し、ランゲンドルフ灌流標本とし、膜電位感受性色素 di-4-anepss で冠動脈を灌流し、高感度・高速 CCD カメラで活動電位の伝播を撮影記録し、活動電位持続時間や伝播速度を解析する。

代謝的リモデリングに与える影響の評価

心筋細胞におけるエネルギー産生系である脂肪酸代謝と糖代謝に与える酵素や基質トランスポーターの発現に与える VNS エコハート療法の影響を評価する。

(5) アセチルコリン (ACh) の電氣的・代謝的リモデリングに与える影響の評価

迷走神経の電気刺激は、神経末端から放出される ACh を介して、心筋細胞に影響を与えられ考えられる。そこで、ラット新生仔初代培養心筋細胞を用いて、虚血負荷、機械的負荷における心筋細胞のストレス応答に関する情報伝達系 (Akt, HIF1- α , bad, bcl-2) やギャップ結合 (Cx43)・イオンチャネルが ACh によってどのような修飾を受けるかを分子生物学・組織化学的に検討する。また、ACh が活動電位持続時間や伝播速度のばらつきに与える影響をより単純な系である自由配列心筋索を用いて評価し、不全心筋の電氣的安定化における ACh の役割をあきらかにする。研究に使用する装置はすべて現有設備であり、方法論の開発も完了している。

4. 研究成果

(1) VNS エコハート療法が心不全ラットの生命予後に与える影響

【方法】我が国に多い、高血圧性心不全と心筋梗塞後心不全のモデルをそれぞれ、Dahl 食塩感受性高血圧ラットおよび冠動脈結紮 Wistar ラットで作成し、生命予後を調査した。生命予後を観察する期間を最長6ヶ月に設定した。症例数は、当該研究の実現可能性試験として行った予備実験結果から勘案し、非治療 (プラセボ刺激) 群を50匹、VNS エコハート療法による治療群を150匹に設定した。

【結果】迷走神経刺激は、モデル疾患に関係なく、心不全ラットの生命予後を著明に改善した。

(2) VNS エコハート療法が心機能に与える影響

【方法】観察期間終了時に生存しているラットから心臓を摘出し、ランゲンドルフ灌流心標本を作製し、等容性収縮下で、左室の圧容積関係を計測した。

【結果】VNS エコハート療法は、無治療群と比較して、左室圧容積関係における容積軸切片が減少し、収縮期末エラストランスは高値であった。VNS エコハート療法は不全心の心機能を改善する効果を持つことがあきらかになった。

(3) 本年度結論

VNS エコハート療法は、心不全をもたらす基礎疾患の相違に関わらず、生命予後を改善し、心機能を温存する作用を有することがあきらかになった。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計16件)

Nitori N, Deguchi T, Kubota K, Yoshida M, Kato A, Kojima M, Kadomura T, Okada A, Okamura J, Kobayashi M, Sato T, Beck Y, Kitagawa Y, Kitajima M.

Successful treatment of non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI) using the HyperEye Medical System™ for intraoperative visualization of the mesenteric and bowel circulation: report of a case. Surg Today. 2014; 44: 359-362. (査読有)

DOI:10.1007/s00595-013-0503-y

Kurabayashi A, Kakinuma Y, Morita T, Inoue K, Sato T, Furihata M. Conditional VHL gene deletion causes hypoglycemic death associated with disproportionately increased glucose uptake by hepatocytes through an upregulated IGF-I receptor. PLoS One. 2013; 8: e69139. (査読有)

DOI: 10.1371/journal.pone.0069139.

Kakinuma Y, Tsuda M, Okazaki K, Akiyama T, Arikawa M, Noguchi T, Sato T. Heart-specific overexpression of choline acetyltransferase gene protects murine heart against ischemia through hypoxia-inducible factor-1-related defense mechanisms. J Am Heart Assoc. 2013; 2: e004887. (査読有)

DOI: 10.1161/JAHA.112.004887.

佐藤隆幸. 近赤外蛍光カラーイメージングシステムの製品化事例. 医療機器学 2012; 82: 463-467. (査読無)

<http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=ca6medin/2012/008206/004&name=0463-0467j&UserID=210.142.243.130>

Kakinuma Y, Akiyama T, Okazaki K, Arikawa M, Noguchi T, Sato T. A non-neuronal cardiac cholinergic system plays a protective role in myocardium salvage during ischemic insults. PLoS ONE 2012; 7: e50761. (査読有)

DOI:10.1371/journal.pone.0050761

佐藤隆幸. 自律神経失調症における起立性低血圧. 医学のあゆみ 2012; 243: 433-438. (査読無)

<http://www.ishiyaku.co.jp/magazines/ayumi/AyumiArticleDetail.aspx?BC=924305&AC=11948>

Shimizu Y, Yamasaki F, Fururo T, Kubo T, Sato T, Doi Y, Sugiura T. Metab

- olic effect of combined telmisartan and nifedipine CR therapy in patients with essential hypertension. *Int J Gen Med.* 2012; 5: 753-758. (査読有)
DOI: 10.2147/IJGM.S28890
- Kubo T, Sato T, Noguchi T, Kitaoka H, Yamasaki F, Kamimura N, Shimodera S, Iiyama T, Kumagai N, Kakinuma Y, Di edrich A, Jordan J, Robertson D, Doi YL. Influences of donepezil on cardiovascular system--possible therapeutic benefits for heart failure--donepezil cardiac test registry (DOCTER) study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012; 60: 310-314. (査読有)
DOI:10.1097/FJC.0b013e3182609a74
- Yoshida M, Kubota K, Kuroda J, Ohta K, Nakamura T, Saito J, Kobayashi M, Sato T, Beck Y, Kitagawa Y, Kitajima M. Indocyanine green injection for detecting sentinel nodes using color fluorescence camera in the laparoscopy-assisted gastrectomy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 27 Suppl 3; 29-33. (査読有)
DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07067.x.
- Yamamoto M, Orihashi K, Nishimori H, Wariishi S, Fukutomi T, Kondo N, Kihara K, Sato T, Sasaguri S. Indocyanine green angiography for intra-operative assessment in vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012; 43: 426-432. (査読有)
DOI: 10.1016/j.ejvs.2011.12.030
- Morita T, Kakinuma Y, Kurabayashi A, Fujieda M, Sato T, Shuin T, Furihata M, Wakiguchi H. Conditional VHL gene deletion activates a local NO-VEGF axis in a balanced manner reinforcing resistance to endothelium-targeted glomerulonephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 4023-4031. (査読有)
DOI:10.1093/ndt/gfr176
- Yamamoto M, Sasaguri S, Sato T. Assessing intraoperative blood flow in cardiovascular surgery. *Surg Today.* 2011; 41: 1467-1474. (査読有)
DOI: 10.1007/s00595-010-4553-0
- Arikawa M, Kakinuma Y, Handa T, Yamasaki F, Sato T. Donepezil, anti-Alzheimer's disease drug, prevents cardiac rupture during acute phase of myocardial infarction in mice. *PLoS ONE* 2011; 6: e20629. (査読有)
DOI: 10.1371/journal.pone.0020629
- Yamauchi K, Nagafuji H, Nakamura T, Sato T, Kohno N. Feasibility of ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy in animal models using the HyperEye Medical System. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18: 2042-2047. (査読有)
DOI: 10.1245/s10434-010-1499-9.
- 杉本健樹, 花崎和弘, 佐藤隆幸. HyperEye Medical System を用いた乳癌センチネルリンパ節生検手技. 手術. 2011; 65: 421-425. (査読無)
- Furuno T, Yamasaki F, Yokoyama T, Sato K, Sato T, Doi Y, Sugiura T. Effects of various doses of aspirin on platelet activity and endothelial function. *Heart Vessels.* 2011; 26: 267-273. (査読有)
DOI: 10.1007/s00380-010-0054-8.
- [学会発表](計 38 件)
- 武島 智隆. 近赤外蛍光カラーカメラシステム (HEMS) の使用経験と展望. 第 3 回中四国臨床工学会, 2013.11.10, 倉敷市芸分館, 倉敷市.
- 山本 正樹. Advanced HEMS-ICG angiography によるバイパスグラフト血流定量評価法の開発. 第 66 回日本胸部外科学会総会, 2013.10.17-19, 東北大学百周年記念会館, 仙台市.
- 高田 智也. HyperEye Medical System (HEMS) を使用したセンチネルリンパ節生検. 第 112 回日本皮膚科学会総会, 2013.6.14-16, パシフィコ横浜, 横浜市.
- 柿沼 由彦. 細胞内コリン作動系制御機構を介した細胞代謝とその病態への影響. 第 34 回日本循環制御医学会総会, 2013.6.7-8, 福井県民ホール, 福井市.
- 山本 正樹. KMS-ICG 血管造影法を用いたバイパスグラフト狭窄の定量評価法の検討. 第 41 回日本血管外科学会総会, 2013.5.29-31, 大阪国際会議場, 大阪市.
- Kobayashi M. Application of the HyperEye Medical System for endoscopic low anterior resection. SAGES, 2013.4.17-20, Baltimore, USA.
- 船越 拓. カラー近赤外蛍光カメラ (HyperEye Medical System) を用いた乳癌腋窩郭清での上肢リンパ流温存の検討. 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013.4.11-13, 福岡国際会議場他, 福岡市.
- 佐藤 隆幸. 医学と工学の結婚は明るいのか?. 医工連携第 2 弾 第 1 回セミナー, 2013.4.9, 品川ビジネスクラブ, 東京都.
- 有川 幹彦. ドネペジルは、虚血性心不全モデルにおいて、心筋の糖代謝を亢進させることにより慢性期における心臓ポンプ機能の低下を軽減する. 第 90 回日本生理学会大会, 2013.3.27-29. タワーホール船堀, 東京都.
- 柿沼 由彦. 非神経性コリン作動システムの温故知新 - このシステムを利用した代謝制御インターベンションの可能性 -. 第 90 回

- 日本生理学会大会, 2013.3.27-29, タワーホール船堀, 東京都.
- 佐藤 隆幸. 神経インターフェース技法にもとづく循環制御療法. 第1回バイオメジック研究会, 2013.2.22-23, ホテル京阪京都, 京都市.
- 佐藤 隆幸. 注射の悩み解決します: 近赤外蛍光インプラントの可能性. 国際画像機器展 2012, 2012.12.5-7, パシフィコ横浜, 横浜市.
- 野口 達哉. 塩酸ドネペジルによる末梢動脈疾患の新たな薬物治療戦略. 第64回日本生理学会中国四国地方会, 2012.10.27-28, 高知市文化プラザかるぽーと, 高知市.
- Kobayashi M. Development and application of HyperEye Medical System for endoscopic surgery. 5th Scientific Meeting Japan-Hungary Surgical Society (JHSS 2012), 2012.10.4-6. Budapest, Hungary.
- Sugimoto T. Sentinel node biopsy using "Hyper Eye Medical System (HEMS)" a color near-infrared camera in patients with breast cancer. 5th Scientific Meeting Japan-Hungary Surgical Society (JHSS 2012), 2012.10.4-6, Budapest, Hungary.
- 久保 亨. 塩酸ドネペジル内服による心血管系への影響に関する前向き登録調査研究: Donepezil Cardiac Test Registry Study (DOCTER Study). 第13回 Neurocardiology Workshop, 2012.7.28, 東京ステーションコンファレンス, 東京都.
- 佐藤 隆幸. 迷走神経は決して放浪せず: 着地点を見つけよう. 第13回 Neurocardiology Workshop, 2012.7.28, 東京ステーションコンファレンス, 東京都.
- 杉本 健樹. Hyper Eye Medical System (HEMS)を用いたカラー蛍光法による乳癌センチネルリンパ同定の現状と将来性. 第20回日本乳癌学会学術総会, 2012.6.28-30, 熊本市市民会館, 熊本市.
- 有川 幹彦. 虚血性心疾患に対するドネペジルによる心筋保護作用の短期的・長期的評価. 第33回日本循環制御医学会総会, 2012.6.2-3, 自治医科大学地域医療情報センター, 栃木県下野市.
- 山本 正樹. HEMS-ICG 血管造影法の腹部大動脈手術への応用. 第40回日本血管外科学会学術総会, 2012.5.23-25, 長野ビッグハット・若里市民文化ホール・社会福祉総合センター, 長野市.
- 21 佐藤 隆幸. 脊髄電気刺激法を用いた術中の血圧自動制御. 第51回日本生体医工学会大会, 2012.5.10-12, 福岡国際会議場, 福岡市.
- 22 山本 正樹. 心臓血管外科手術における ICG 血管造影法を用いた血流量定量システム - HyperEye Medical System の開発. 第42回日本心臓血管外科学会学術総会, 2012.4.18-20, 秋田アトリオン・秋田キャッスルホテル, 秋田市.
- 23 山本 正樹. HEMS-ICG 冠動脈造影法を用いたバイパスグラフト血流量評価法の検討. 第112回日本外科学会定期学術集会, 2012.4.12-14, 幕張メッセ・ホテルニューオータニ幕張, 千葉市.
- 24 杉本 健樹. 近赤外蛍光カラーカメラ Hyper Eye Medical System (HEMS)を利用した Sentinel Node Navigation Surgery 現状と展望. 第112回日本外科学会定期学術集会, 2012.4.12-14, 幕張メッセ・ホテルニューオータニ幕張, 千葉市.
- 25 有川 幹彦. ドネペジルは、マウス心筋梗塞モデルにおいて、マクロファージ MMP-9 を抑制し急性期心破裂の危険率を低減する. 第89回日本生理学会大会, 2012.3.29-31, 松本文化会館, 長野県松本市.
- 26 柿沼 由彦. 非神経性心臓コリン作働系はエネルギー代謝を抑制的に制御する. 第89回日本生理学会大会, 2012.3.29-31, 松本文化会館, 長野県松本市.
- 27 Arikawa M. Donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, prevents cardiac rupture during acute phase of myocardial infarction in mice. 第76回日本循環器学会学術集会, 2012.3.16-18, 福岡国際会議場, 福岡市.
- 28 Kakinuma Y. Cholinergic properties of cardiomyocytes: Amplification mechanism for vagal efferent effects. 第76回日本循環器学会学術集会, 2012.3.16-18, 福岡国際会議場, 福岡市.
- 29 Kobayashi M. Development of the HyperEye Medical System for endoscopic surgery. SAGES 2012 Annual Meeting, 2012.3.7-10, San Diego, USA.
- 30 佐藤 隆幸. 医と工のバッティング~打率3割(バッティング)をめざして. 第20回コンピュータ外科学会, 2011.11.22-24, 慶應義塾大学, 横浜市.
- 31 有川 幹彦. ドネペジルは、マウス心筋梗塞モデルにおいて、マクロファージ MMP-9 産生を抑制し急性期心破裂の危険率を低減する. 第63回日本生理学会中国四国地方会, 2011.10.22-23, 広島大学, 広島市.
- 32 柿沼 由彦. 心筋細胞内アセチルコリン産生系の生物学的意義. 第63回日本生理学会中国四国地方会, 2011.10.22-23, 広島大学, 広島市.
- 33 久保 亨. 塩酸ドネペジル内服による心血管系への影響に関する前向き登録調査研究: Donepezil Cardiac Test Registry Study (DOCTER Study). 第59回日本心臓病学会学術集会, 2011.9.23-25, 神戸ポートピアホテル, 神戸市.
- 34 Arikawa M. Acetylcholinesterase Inhi

- bitor Donepezil in Treatment of Myocardial Ischemia and Heart Failure. 国際自律神経学会/米国自律神経学会 2011 Satellite Meeting, 2011.9.12-16, RIO DE JANEIRO, Brazil.
- 35 Kubo T. Beneficial Effects of Donepezil, an Acetylcholinesterase Inhibitor, on Heart Failure. 第75回日本循環器学会総会・学術集会, 2011.8.3-4, パシフィコ横浜, 横浜市.
- 36 Hokimoto N. Preliminary experiences of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using a new camera for simultaneous capturing of color and near-infrared fluorescence indocyanine green. International Surgical Week (ISW 2011), 2011.8.29-9.1, Yokohama, Japan.
- 37 有川 幹彦. ドネペジルは、マウス心筋梗塞モデルにおいて、マクロファージ MMP-9 の産生を抑制することにより急性期心破裂の危険率を低減する. 第12回 Neurocardiology Workshop, 2011.7.30, 東京ステーションコンファレンス, 東京都.
- 38 佐藤 隆幸. 近赤外蛍光カラーイメージング法による生体深部構造の可視化. 第36回日本外科系連合学会学術集会, 2011.6.16-17, ヒルトン東京ベイ, 浦安市.

〔図書〕(計3件)

Yamamoto M, Orihashi K, Sato T. INTECH Intraoperative indocyanine green imaging technique in cardiovascular surgery. Artery Bypass. Chapter 5, 81-97, 2013.

DOI:org/10.5772/55311

佐藤隆幸. 医歯薬出版株式会社, 自律神経失調症における起立性低血圧, 別冊・医学のあゆみ「自律神経による調節とその破綻」第1版, p81-86. 2013.

<http://www.ishiyaku.co.jp/search/details.aspx?bookcode=284170>

Sato T, Diedrich A, Sunagawa K. Elsevier Academic Press(USA), Bionic Baroreflex. In: Robertson D et al. editors. PRIMER ON THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM. 3rd ed.; 2012. p. 659-662.

DOI: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00139-6

〔産業財産権〕

出願状況(計27件)

内容: 非公開

国内出願: 15件

国外出願: 12件

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 隆幸 (SATO TAKAYUKI)

高知大学・教育研究部医療学系・教授
研究者番号: 90205930

(2) 連携研究者

山崎 文靖 (YAMASAKI FUMIYASU)
高知大学・教育研究部医療学系・講師
研究者番号: 10243841

柿沼 由彦 (KAKINUMA YOSHIHIKO)
高知大学・教育研究部医療学系・准教授
研究者番号: 40233944
(H23.4-H25.6 連携研究者)

有川 幹彦 (ARIKAWA MIKIHICO)
高知大学・教育研究部医療学系・助教
研究者番号: 20432817

野口 達哉 (NOGUCHI TATUYA)
高知大学・教育研究部医療学系・助教
研究者番号: 50566495