

Title	右心不全の発症機序の解明と治療方法の開発
Sub Title	Elucidation of the mechanism of right heart failure
Author	湯浅, 慎介(Yuasa, Shinsuke) 矢田, 浩崇(Yada, Hirotaka) 伊藤, 章吾(Ito, Shogo)
Publisher	
Publication year	2023
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2022.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究により、補体副経路が右心室で定常状態より特徴的に活性化していることが示唆された。同経路の右心不全における役割を明らかにするため、マウス右心不全モデルを作成することとしたところ、右心不全路においては補体副経路が更に活性化され、その重要性が示唆された。各種遺伝子改変マウスを作成し、また薬剤による補体副経路を遮断した結果、補体副経路の活性化が右心不全の発症・増悪に重要な役割を担っていることを見出した。現在、右心不全に対する治療薬はなく、本研究結果から創薬展開を行うことで、革新的右心不全治療薬開発につながることを期待される。 This study suggested that the complement system is characteristically activated in the right ventricle in the steady state. To clarify the role of this pathway in right heart failure, we generated a mouse model of right heart failure, and found that the complement system was further activated in the right ventricle, suggesting its critical role in right heart failure. By generating genetically engineered mice and blocking the complement pathway with chemical drugs, we found that activation of the complement pathway plays an important role in the onset and progression of right heart failure. Currently, there is no therapeutic drug for right heart failure, and these results of this research would lead to the development of innovative drugs for right heart failure. Translated with www.DeepL.com/Translator (free version)
Notes	研究種目：基盤研究 (B) (一般) 研究期間：2020～2022 課題番号：20H03678 研究分野：循環器内科
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_20H03678seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 5 年 5 月 17 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03678

研究課題名（和文）右心不全の発症機序の解明と治療方法の開発

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of right heart failure

研究代表者

湯浅 慎介 (Yuasa, Shinsuke)

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：90398628

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究により、補体副経路が右心室で定常状態より特徴的に活性化していることが示唆された。同経路の右心不全における役割を明らかにするため、マウス右心不全モデルを作成することとしたところ、右心不全路においては補体副経路が更に活性化され、その重要性が示唆された。各種遺伝子改変マウスを作成し、また薬剤による補体副経路を遮断した結果、補体副経路の活性化が右心不全の発症・増悪に重要な役割を担っていることを見出した。現在、右心不全に対する治療薬はなく、本研究成果から創薬展開を行うことで、革新的右心不全治療薬開発につながることを期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重症心不全患者は世界中で増えているが、根治的な治療方法は心臓移植しかなく、有効な内科的治療法は限られている。心臓は全身に血液を送る左心室と、肺に血液を送る右心室に分かれるが、その仕事量は圧倒的に左心不全が多く、これまででは心不全における重要性は左心室が中心と考えられてきた。そのために、これまでに心不全の治療薬として開発されてきた薬剤は全て左心不全を対象としており、右心不全に対してはいかなる治療薬も効果を示せていない。本研究により、革新的右心不全治療薬開発につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：This study suggested that the complement system is characteristically activated in the right ventricle in the steady state. To clarify the role of this pathway in right heart failure, we generated a mouse model of right heart failure, and found that the complement system was further activated in the right ventricle, suggesting its critical role in right heart failure. By generating genetically engineered mice and blocking the complement pathway with chemical drugs, we found that activation of the complement pathway plays an important role in the onset and progression of right heart failure. Currently, there is no therapeutic drug for right heart failure, and these results of this research would lead to the development of innovative drugs for right heart failure.

Translated with www.DeepL.com/Translator (free version)

研究分野：循環器内科

キーワード：心不全 補体

1. 研究開始当初の背景

重症心不全患者は世界中で増えているが、根治的な治療方法は心臓移植しかなく、有効な内科的治療法は限られている。心臓は全身に血液を送る左心室と、肺に血液を送る右心室に分かれるが、その仕事量は圧倒的に左心不全が多く、これまでは心不全における重要性は左心室が中心と考えられてきた。そのために、これまでに心不全の治療薬として開発されてきた薬剤は全て左心不全を対象としており、右心不全に対してはいかなる治療薬も効果を示せていない。

右心不全は右心室の絶対的／相対的収縮不全や拡張障害に伴う拍出不全であり、全身の鬱血、肝障害、腎障害など様々な重篤な臓器障害を生じる。右心不全は肺高血圧症などの純粋な右心不全疾患の予後と相関する重要な因子であることは広く知られていたが、近年は右心不全はあらゆる左心不全に続発して発症し、左心不全の予後を規定する重要な因子でもあることも知られてきた。しかし右心不全を焦点に当てた研究は進んでおらず特異的な治療方法も皆無である。

2. 研究の目的

本研究では右心室の特徴に注目することで、右心不全の発症機序の解明と治療方法の開発を目的とする。特に、右心室と左心室の分子生物学的な差異に焦点を絞り、マウス右心室、左心室、心室中隔を各々分取し、網羅的遺伝子発現解析を行うことで、右心室に特徴的な遺伝子発現を探索し、gene ontology 解析等を行い、右心室の特徴を定義している分子生物学的・細胞生物学的機能に着目する。右心室や左心室は、同じ心臓の組織ではあるが発生の由来、収縮様式、生理的な機能も異なり、筋肉組織としても同一の機能ではなく、固有の機能を有していることが想定される。またマウス右心不全モデルを作成することにより、右心室に特徴的な分子生物学的特徴が、右心不全の際にどのような変化をするかを確認し、遺伝子改変マウスを作成することにより、それらがどのような役割を担っているかを明らかにしていく。

3. 研究の方法

本研究では右心不全の発症機序の解明と治療方法の開発を目的として、まず右心室と左心室の分子生物学的な差異を明らかにした。マウス右心室、左心室、心室中隔を各々分取し、網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、右心室や左心室は、各々特徴的な遺伝子発現を呈しており、異なる機能を有していることが想定された。さらに gene ontology 解析等を行い、右心室の特徴を定義している分子生物学的・細胞生物学的機能に着目した。その結果、C3、Cfd、C3aR 等の発現上昇が確認され、補体副経路に関わる経路が右心室で特徴的に活性化していることが示唆された。

同経路の右心不全における役割を明らかにするために、マウス右心不全モデルを作成することとした。肺動脈主幹部に狭窄手術を行うことにより右心室に特異的に圧負荷をかけることで、術後約 1~2 週間で右心不全に至るモデルになることを確認した。同モデルにおける右心不全において補体副経路はさらに活性化することを見出し、同経路が右心不全発症・増悪に関与していることが想定された。

同経路の *in vivo* における役割を明らかにするために、同経路に関わる各種分子のノックアウトマウスの機能解析を行った。C3 ノックアウトマウスにおいては右心不全モデルにおいても、右心室の機能が保持されることが確認された。また C3 は主に肝臓において発現しているとされるが、脳組織などにおいては局所で産生される C3 が機能していることが示されている。心臓で発現している C3 と肝臓で発現している C3 のどちらが右心不全の病態に関与しているかを明らかにするために、C3 コンディショナルノックアウトマウスを作成した。Alb-Cre マウスと交配し肝臓特異的 C3 欠損マウスを作成し、aMHC-Cre マウスと交配し心臓特異的 C3 欠損マウスを作成した。その結果、肝臓特異的 C3 欠損マウスにおいては右心不全の病態が改善し、心臓特異的 C3 欠損マウスにおいては右心不全の病態は改善しなかったために、肝臓に由来する C3 が右心不全において重要な役割を担っていることが判明した。また Cfd は C3 を C3a と C3b に分解して補体副経路を活性化する因子であるが、Cfd ノックアウトマウスにおいて右心不全を作成すると、C3 ノックアウトマウスと同様に右心不全の改善が確認された。また C3a の受容体として C3aR があり、C3aR の阻害薬を用いたところ、右心不全モデルマウスにおいて右心不全の改善が得られた。以上のことより C3-Cfd-C3aR の補体副経路が右心不全発症・増悪に重要な役割を担っていることが判明した。

4. 研究成果

本研究により、補体副経路が右心室で定常状態より特徴的に活性化していることが示唆された。同経路の右心不全における役割を明らかにするため、マウス右心不全モデルを作成することとしたところ、右心不全路においては補体副経路が更に活性化され、その重要性が示唆された。各種遺伝子改変マウスを作成し、また薬剤による補体副経路を遮断した結果、補体副経路の活性化が右心不全の発症・増悪に重要な役割を担っていることを見出した。現在、右心不全に対する治療薬はなく、本研究結果から創薬展開を行うことで、革新的右心不全治療薬開発につながることを期待される。

<引用文献>

Ito S, Hashimoto H, Yamakawa H, Kusumoto D, Akiba Y, Nakamura T, Momoi M, Komuro J, Katsuki T, Kimura M, Kishino Y, Kashimura S, Kunitomi A, Lachmann M, Shimojima M, Yozu G, Motoda C, Seki T, Yamamoto T, Shinya Y, Hiraide T, Kataoka M, Kawakami T, Suzuki K, Ito K, Yada H, Sakimura K, Abe M, Osaka M, Tsuru H, Yoshida M, Fukumoto Y, Yuzaki M, Fukuda K, Yuasa S. The complement C3-complement factor D-C3a receptor signalling axis regulates cardiac remodelling in right ventricular failure. *Nat. Commun.* 2022 Sep 15;13(1):5409.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計38件（うち査読付論文 38件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Ito Shogo, Shinsuke Yuasa, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 The complement C3-complement factor D-C3a receptor signalling axis regulates cardiac remodelling in right ventricular failure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-33152-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 —

1. 著者名 Trenkwalder Teresa, Lachmann Mark, Yuasa Shinsuke, et al.	4. 巻 24
2. 論文標題 Machine learning identifies pathophysiologically and prognostically informative phenotypes among patients with mitral regurgitation undergoing transcatheter edge-to-edge repair	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 574～587
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ehjci/jead013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Fortmeier Vera, Lachmann Mark, Yuasa Shinsuke, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Epiphenomenon or Prognostically Relevant Interventional Target? A Novel Proportionality Framework for Severe Tricuspid Regurgitation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.122.028737	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Lachmann Mark, Rippen Elena, Rueckert Daniel, Schuster Tibor, Xhepa Erion, von Scheidt Moritz, Pellegrini Costanza, Trenkwalder Teresa, Rheude Tobias, Stundl Anja, Thalmann Ruth, Harmsen Gerhard, Yuasa Shinsuke, Schunkert Heribert, Kastrati Adnan, Joner Michael, Kupatt Christian, Laugwitz Karl Ludwig	4. 巻 3
2. 論文標題 Harnessing feature extraction capacities from a pre-trained convolutional neural network (VGG-16) for the unsupervised distinction of aortic outflow velocity profiles in patients with severe aortic stenosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Digital Health	6. 最初と最後の頁 153～168
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ehjdh/ztac004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Arai Takahide, Kanazawa Hideaki, Kimura Kensuke, Munakata Masahito, Yamakawa Hiroyuki, Shinmura Ken, Yuasa Shinsuke, Sano Motoaki, Fukuda Keiichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Upregulation of neuropeptide Y in cardiac sympathetic nerves induces stress (Takotsubo) cardiomyopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2022.1013712	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Kitakata Hiroki, Kohno Takashi, Kohsaka Shun, Fujisawa Daisuke, Nakano Naomi, Sekine Otoy, Shiraishi Yasuyuki, Kishino Yoshikazu, Katsumata Yoshinori, Yuasa Shinsuke, Fukuda Keiichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Social Isolation and Implementation of Advanced Care Planning Among Hospitalized Patients With Heart Failure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.122.026645	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Lachmann Mark, Rippen Elena, Schuster Tibor, Xhepa Erion, von Scheidt Moritz, Trenkwalder Teresa, Pellegrini Costanza, Rheude Tobias, Hesse Amelie, Stundl Anja, Harmsen Gerhard, Yuasa Shinsuke, Schunkert Heribert, Kastrati Adnan, Laugwitz Karl-Ludwig, Joner Michael, Kupatt Christian	4. 巻 9
2. 論文標題 Artificial intelligence-enabled phenotyping of patients with severe aortic stenosis: on the recovery of extra-aortic valve cardiac damage after transcatheter aortic valve replacement	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Open Heart	6. 最初と最後の頁 e002068～e002068
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/openhrt-2022-002068	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Hashimoto Shun, Kitakata Hiroki, Kohsaka Shun, Fujisawa Daisuke, Shiraishi Yasuyuki, Nakano Naomi, Sekine Otoy, Kishino Yoshikazu, Katsumata Yoshinori, Yuasa Shinsuke, Fukuda Keiichi, Kohno Takashi	4. 巻 81
2. 論文標題 Confidence in self-care after heart failure hospitalization	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 42～48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2022.10.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Komuro Jin, Tokuoka Yuta, Seki Tomohisa, Kusumoto Dai, Hashimoto Hisayuki, Katsuki Toshiomi, Nakamura Takahiro, Akiba Yohei, Kuoka Thukaa, Kimura Mai, Yamada Takahiro, Fukuda Keiichi, Funahashi Akira, Yuasa Shinsuke	4. 巻 632
2. 論文標題 Development of non-bias phenotypic drug screening for cardiomyocyte hypertrophy by image segmentation using deep learning	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 181~188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.09.108	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Kusumoto Dai, Yuasa Shinsuke, Fukuda Keiichi	4. 巻 15
2. 論文標題 Induced Pluripotent Stem Cell-Based Drug Screening by Use of Artificial Intelligence	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 562~562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph15050562	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Fortmeier Vera, Lachmann Mark, K�rber Maria I., Unterhuber Matthias, von Scheidt Moritz, Rippen Elena, Harmsen Gerhard, Ger�ek Muhammed, Friedrichs Kai Peter, Roder Fabian, Rudolph Tanja K., Yuasa Shinsuke, J�ner Michael, Laugwitz Karl-Ludwig, Baldus Stephan, Pfister Roman, Lurz Philipp, Rudolph Volker	4. 巻 15
2. 論文標題 Solving the Pulmonary Hypertension Paradox in Patients With Severe Tricuspid�Regurgitation by Employing Artificial Intelligence	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JACC: Cardiovascular Interventions	6. 最初と最後の頁 381~394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcin.2021.12.043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yuasa Shinsuke, Yazawa Masayuki, Lee Jong-Kook	4. 巻 9
2. 論文標題 Editorial: Induced Pluripotent Stem Cell-Based Disease Modeling and Drug Discovery: Can We Recapitulate Cardiovascular Disease on a Culture Dish?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.831304	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 —

1. 著者名 Miura Kotaro, Kimura Mai, Anzai Atsushi, Arai Takahide, Kawakami Takashi, Yuasa Shinsuke, Hayashida Kentaro, Endo Jin, Tsuruta Hikaru, Itabashi Yuji, Kawamura Akio, Fukuda Keiichi, Kanazawa Hideaki	4. 巻 30
2. 論文標題 Predictors of New-Onset Atrial Tachyarrhythmias After Transcatheter Atrial Septal Defect Closure in Adults	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart, Lung and Circulation	6. 最初と最後の頁 1406~1413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hlc.2021.02.018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Umei Tomohiko C., Shiraishi Yasuyuki, Tsuruta Hikaru, Hayashida Kentaro, Imaeda Shohei, Ryuzaki Toshinobu, Myojin Sosuke, Kobari Yusuke, Saito Tetsuya, Yoshijima Nobuhiro, Itabashi Yuji, Kishino Yoshikazu, Katsumata Yoshinori, Yuasa Shinsuke, Fukuda Keiichi	4. 巻 14
2. 論文標題 Transcatheter Mitral Valve Repair Effective and Safe for Refractory Eclipsed Mitral Regurgitation-Induced Cardiogenic Shock: A Case Report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation: Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCIMAGING.121.012641	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Kitaoka Hiroaki, Yuasa Shinsuke, et al, on behalf of the Japanese Circulation Society Joint Working Group	4. 巻 85
2. 論文標題 JCS/JHFS 2018 Guideline on the Diagnosis and Treatment of Cardiomyopathies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1590~1689
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-0910	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Kitakata Hiroki, Kohno Takashi, Kohsaka Shun, Fujisawa Daisuke, Nakano Naomi, Shiraishi Yasuyuki, Katsumata Yoshinori, Nagatomo Yuji, Yuasa Shinsuke, Fukuda Keiichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Preferences on advance care planning and end-of-life care in patients hospitalized for heart failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 5102~5111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13578	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Lachmann Mark, Rippen Elena, Schuster Tibor, Xhepa Erion, von Scheidt Moritz, Pellegrini Costanza, Trenkwalder Teresa, Rheude Tobias, Stundl Anja, Thalmann Ruth, Harmsen Gerhard, Yuasa Shinsuke, Schunkert Heribert, Kastrati Adnan, Laugwitz Karl-Ludwig, Kupatt Christian, Joner Michael	4. 巻 14
2. 論文標題 Subphenotyping of Patients With Aortic Stenosis by Unsupervised Agglomerative Clustering of Echocardiographic and Hemodynamic Data	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JACC: Cardiovascular Interventions	6. 最初と最後の頁 2127~2140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcin.2021.08.034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Iwasawa Tatsuya, Fukui Shogo, Kawakami Michiyuki, Kawakami Takashi, Kataoka Masaharu, Yuasa Shinsuke, Fukuda Keiichi, Fujiwara Toshiyuki, Tsuji Tetsuya	4. 巻 18
2. 論文標題 Factors related to instrumental activities of daily living in persons with chronic thromboembolic pulmonary hypertension	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chronic Respiratory Disease	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/14799731211046634	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Yamakawa Hiroyuki, Kato Tomoko S., Noh Jaeduk Yoshimura, Yuasa Shinsuke, Kawamura Akio, Fukuda Keiichi, Aizawa Yoshiyasu	4. 巻 12
2. 論文標題 Thyroid Hormone Plays an Important Role in Cardiac Function: From Bench to Bedside	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2021.606931	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Umei Tomohiko C., Kishino Yoshikazu, Watanabe Keiko, Shiraishi Yasuyuki, Inohara Taku, Yuasa Shinsuke, Fukuda Keiichi	4. 巻 4
2. 論文標題 Recurrence of Myopericarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination in a Male Adolescent	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 CJC Open	6. 最初と最後の頁 350~352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cjco.2021.12.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 —

1. 著者名 Sugiura Kohei, Kohno Takashi, Kohsaka Shun, Shiraishi Yasuyuki, Katsumata Yoshinori, Hayashida Kentaro, Yuasa Shinsuke, Takatsuki Seiji, Fukuda Keiichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Sleep-disordered breathing is independently associated with elevated natriuretic peptide levels in patients with cardiovascular diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-021-01998-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Shikimoto Ryo, Arai Yasumichi, Yuasa Shinsuke, Gondo Yasuyuki, Yasumoto Saori, Abe Yukiko, Hirose Nobuyoshi	4. 巻 159
2. 論文標題 Clinical course of the longest-lived man in the world: A case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Gerontology	6. 最初と最後の頁 111679~111679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2021.111679	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Jono Yuichi, Kohno Takashi, Kohsaka Shun, Kitakata Hiroki, Shiraishi Yasuyuki, Katsumata Yoshinori, Hayashida Kentaro, Yuasa Shinsuke, Takatsuki Seiji, Fukuda Keiichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Sex differences in sleep and psychological disturbances among patients admitted for cardiovascular diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sleep and Breathing	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11325-021-02544-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Yuasa Shinsuke, Yazawa Masayuki, Lee Jong-Kook	4. 巻 9
2. 論文標題 Editorial: Induced Pluripotent Stem Cell-Based Disease Modeling and Drug Discovery: Can We Recapitulate Cardiovascular Disease on a Culture Dish?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.831304	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yuasa Shinsuke	4. 巻 -
2. 論文標題 Recent Technological Innovations to Promote Cardiovascular Research	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-21-0978	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Fortmeier Vera, Lachmann Mark, Korber Maria I., Unterhuber Matthias, von Scheidt Moritz, Rippen Elena, Harmsen Gerhard, Gercek Muhammed, Friedrichs Kai Peter, Roder Fabian, Rudolph Tanja K., Yuasa Shinsuke, Joner Michael, Laugwitz Karl-Ludwig, Baldus Stephan, Pfister Roman, Lurz Philipp, Rudolph Volker	4. 巻 15
2. 論文標題 Solving the Pulmonary Hypertension Paradox in Patients With Severe Tricuspid Regurgitation by Employing Artificial Intelligence	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JACC: Cardiovascular Interventions	6. 最初と最後の頁 381~394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcin.2021.12.043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Horie Haruaki, Kohno Takashi, Kohsaka Shun, Kitakata Hiroki, Shiraishi Yasuyuki, Katsumata Yoshinori, Hayashida Kentaro, Yuasa Shinsuke, Takatsuki Seiji, Fukuda Keiichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Frequent nightmares and its associations with psychological and sleep disturbances in hospitalized patients with cardiovascular diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Cardiovascular Nursing	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/eurjcn/zvaa016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Kusumoto Dai, Seki Tomohisa, Sawada Hiromune, Kunitomi Akira, Katsuki Toshiomi, Kimura Mai, Ito Shogo, Komuro Jin, Hashimoto Hisayuki, Fukuda Keiichi, Yuasa Shinsuke	4. 巻 12
2. 論文標題 Anti-senescence drug screening by deep learning-based morphology senescence scoring	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-20213-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 —

1. 著者名 Matsuda Risa, Kohno Takashi, Kohsaka Shun, Shiraishi Yasuyuki, Katsumata Yoshinori, Hayashida Kentaro, Yuasa Shinsuke, Takatsuki Seiji, Fukuda Keiichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Psychological disturbances and their association with sleep disturbances in patients admitted for cardiovascular diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0244484	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 —

1. 著者名 Tsuzuki Ippei, Kishino Yoshikazu, Shiraishi Yasuyuki, Katsumata Yoshinori, Yuasa Shinsuke, Ito Nobutake, Inoue Masanori, Ito Tsutomu, Shimizu Hideyuki, Fukuda Keiichi	4. 巻 2
2. 論文標題 Successful Percutaneous Abscess Drainage and Irrigation for the Treatment of Infected Aortic Aneurysm Post?Thoracic Endovascular Aortic Repair	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CJC Open	6. 最初と最後の頁 735~738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cjco.2020.08.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 —

1. 著者名 Ko Seien, Komuro Jin, Katsumata Yoshinori, Shiraishi Yasuyuki, Kawakami Takashi, Yamada Yoshitake, Yuasa Shinsuke, Kohno Takashi, Kosaki Kenjiro, Fukuda Keiichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Peripheral pulmonary stenosis with Noonan syndrome treated by balloon pulmonary angioplasty	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pulmonary Circulation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2045894020954310	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Kitakata Hiroki, Kohno Takashi, Kohsaka Shun, Fujisawa Daisuke, Nakano Naomi, Shiraishi Yasuyuki, Katsumata Yoshinori, Yuasa Shinsuke, Fukuda Keiichi	4. 巻 27
2. 論文標題 Prognostic Understanding and Preference for the Communication Process with Physicians in Hospitalized Heart Failure Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiac Failure	6. 最初と最後の頁 318~326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cardfail.2020.10.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Imaeda Shohei, Kabata Hiroki, Shiraishi Yasuyuki, Kamata Hirofumi, Tsuruta Hikaru, Yuasa Shinsuke, Ishii Makoto, Fukuda Keiichi, Fukunaga Koichi	4. 巻 3
2. 論文標題 Left Ventricular Thrombus With COVID-19 Complication in a Patient With Dilated Cardiomyopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 CJC Open	6. 最初と最後の頁 124~126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cjco.2020.09.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 —

1. 著者名 Kimura Mai, Kohno Takashi, Sawano Mitsuaki, Heidenreich Paul A., Ueda Ikuko, Takahashi Toshiyuki, Matsubara Takashi, Ueno Koji, Hayashida Kentaro, Yuasa Shinsuke, Ohki Takahiro, Fukuda Keiichi, Kohsaka Shun	4. 巻 77
2. 論文標題 Independent and cumulative association of clinical and morphological heart failure with long-term outcome after percutaneous coronary intervention	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 41~47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2020.06.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Hirata Takumi, Arai Yasumichi, Yuasa Shinsuke, Abe Yukiko, Takayama Michiyo, Sasaki Takashi, Kunitomi Akira, Inagaki Hiroki, Endo Motoyoshi, Morinaga Jun, Yoshimura Kimio, Adachi Tetsuo, Oike Yuichi, Takebayashi Toru, Okano Hideyuki, Hirose Nobuyoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Associations of cardiovascular biomarkers and plasma albumin with exceptional survival to the highest ages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-17636-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 —

1. 著者名 Miura Kotaro, Kanazawa Hideaki, Kimura Mai, Arai Takahide, Kawakami Takashi, Yuasa Shinsuke, Hayashida Kentaro, Fukuda Keiichi	4. 巻 36
2. 論文標題 Zero-Contrast Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus Guided by Multiple Imaging Modalities	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cjca.2020.03.052	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Kawakubo Yumiko, Katsumata Yoshinori, Komuro Jin, Shiraishi Yasuyuki, Yuasa Shinsuke, Itabashi Yuji, Kohno Takashi, Fukuda Keiichi	4. 巻 36
2. 論文標題 Successful Surgical Treatment Combined With Infliximab in a Patient With Acute Aortic Regurgitation Caused by Behçet Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 1161.e3~1161.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cjca.2020.03.029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Ikemura Nobuhiro, Shiraishi Yasuyuki, Sawano Mitsuaki, Ueda Ikuko, Numasawa Yohei, Noma Shigetaka, Suzuki Masahiro, Momiyama Yukihiro, Hayashida Kentaro, Yuasa Shinsuke, Miyata Hiroaki, Fukuda Keiichi, Kohsaka Shun	4. 巻 9
2. 論文標題 Exploring Triaging and Short-Term Outcomes of Early Invasive Strategy in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: A Report from Japanese Multicenter Registry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1106~1106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9041106	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 3件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 湯浅慎介
2. 発表標題 iPS細胞を用いた循環器疾患の創薬基盤技術の開発
3. 学会等名 第19回 日本再生医療学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shinsuke Yuasa
2. 発表標題 Application of AI Technology for iPSC-based Disease Modeling and Drug Discovery
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 湯浅慎介
2. 発表標題 機械学習を用いた 循環器疾患の創薬基盤技術の開発
3. 学会等名 第19回 日本再生医療学会. (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

—

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	矢田 浩崇 (Yada Hirotaka) (60338051)	国際医療福祉大学・国際医療福祉大学三田病院・教授 (32206)	
研究 分担者	伊藤 章吾 (Ito Shogo) (60647808)	久留米大学・医学部・助教 (37104)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------