

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09510

研究課題名(和文)メタボリックシンドロームにおける新規アディポカインの解明とその分子機能解析

研究課題名(英文)Molecular analysis of S100A8 protein and development of new treatment for metabolic syndrome and cardiovascular disease

研究代表者

荷見 映理子 (Hasumi, Eriko)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70599547

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はメタボリックシンドローム及び心血管疾患におけるS100A8の機能を明確にし、さらにはS100A8が組織炎症を惹起する分子機構、S100A8を介するシグナルを明らかにすることで新規治療を開発することを目的としている。我々が作成した脂肪細胞特異的S100A8ノックアウト(KO)マウスを用いて、高脂肪食負荷を行い、野生型マウスと比較してインスリン抵抗性に差が認められ、KOマウスの脂肪組織の解析をRNAの発現やファックス解析等行うことで、S100A8の脂肪細胞やマクロファージへのシグナルに關与する因子を同定することができた。これによりKOマウスのインスリン抵抗性が改善することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

S100a8という新しいアディポカインに着目して脂肪炎症のメカニズムの一端を明らかにできたこと、また脂肪細胞特異的な遺伝子改変マウスを用いて個体での機能を解析することによって、メタボリック症候群における病態的意義を解明できた点で意義があったと考える。加えて、心血管病態も含めて、治療標的としてのS100A8とそのシグナルの有効性を検討し、創薬へのステップを進めることができた点でも臨床的に意義があったと考える。

研究成果の概要(英文)：Previous basic and clinical studies have shown that inflammation plays an essential role in metabolic diseases as well as atherosclerosis. However, it is still unclear how inflammation is initiated in obese adipose tissue. We found that expression of S100A8 increased in obese adipose tissues. It indicated that S100A8 play a important role for inflammation in adipose tissue. Since, we created S100A8 knockout mice to investigate the role of S100A8 in obese tissue. S100A8 knockout mice showed lower insulin sensitivity relative to foxed mice. This result suggested that S100A8 have a possibility of improving glucose homeostasis.

研究分野：循環器内科

キーワード：肥満 インスリン抵抗性 S100A8

1. 研究開始当初の背景

臓器局所での慢性的な炎症が糖尿病や動脈硬化の基盤病態であることが明らかとなってきた。我々のグループでは、肥満した脂肪組織自体にも活発な炎症状態が惹起され、インスリン抵抗性を生じることを示してきた(*J Clin Invest* 118:710, *Diabetes* 56:1517)。また、肥満組織で脂肪細胞の間質に CD8 陽性 T 細胞が現れた後、マクロファージが集簇し、炎症が惹起されることを明らかにした(*Nat Med* 15:914)。しかし、**未だに脂肪組織で炎症を誘導する最初期のメカニズムは不明であり、何が免疫細胞を最初にリクルートするかも明らかではない**。最近の報告では、自然免疫において中心的な受容体である Toll-like receptor 4(TLR4)を介したシグナルがメタボリック症候群や動脈硬化の病態に重要であることが示されている。そこで我々は、TLR4 の内因性リガンドとして報告されている S100A8 蛋白に着目した。S100A8 は好中球から分泌され、マクロファージの遊走を惹起することが膠原病などの炎症性疾患において報告されている。申請者は、高脂肪食食餌による肥満マウスの内臓脂肪で S100A8 の発現が上昇し、特に脂肪細胞で選択的に発現していることを見いだした(図 1・図 2)。この結果は、**S100A8 が新規アディポカイン(脂肪由来生理活性分子)であること**を示唆する。また、S100A8 はマクロファージの遊走を刺激することを見いだした(図 3)。さらに、肥満の際に血中濃度が増加する遊離脂肪酸であるパルミチン酸が、脂肪組織で S100A8 発現を誘導し、それに遅れてマクロファージが脂肪組織に集積することが分かった(図 4)。以上の結果より、**S100A8 は脂肪組織にマクロファージを遊走させるアディポカインである**と考えられる。そこで、S100A8 の脂肪組織炎症における制御機構について、特に肥満での発現誘導機構を解析する。さらに、S100A8 及びその制御機構が、メタボリック症候群や心血管疾患の治療標的となり得るかどうかを検討する。

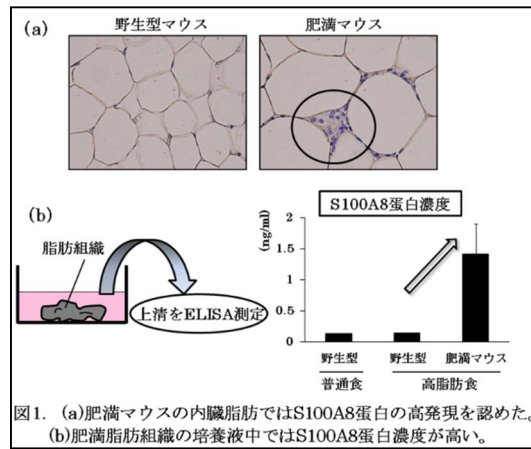


図1. (a)肥満マウスの内臓脂肪ではS100A8蛋白の高発現を認めた。(b)肥満脂肪組織の培養液中ではS100A8蛋白濃度が高い。

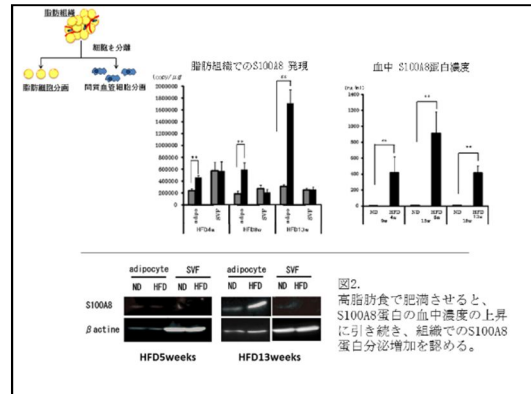


図2. 高脂肪食で肥満させると、S100A8蛋白の血中濃度の上昇に引き続き、組織でのS100A8蛋白分泌増加を認める。

2. 研究の目的

メタボリック症候群の基盤となる脂肪組織での炎症惹起機序を明らかにするため、以下の項目を検討する。**1) S100A8 の肥満脂肪組織での炎症惹起機能と全身代謝・心血管病態への影響の検討** S100a8 遺伝子を脂肪細胞で特異的に発現するトランスジェニック(Tg)マウス(*Ap2-S100a8*)を作製した。高脂肪食を食餌させた Tg マウスの脂肪組織を野生型マウスと比較すると、Tg マウスでは M1 マクロファージの集積低下を認め(図 5)、炎症性サイトカインの発現(MCP-1)が低下した。肥満により S100a8 が脂肪組織にマクロファージの遊走を促すものの、炎症反応は改善が見られた。また、我々は脂肪細胞特異的 S100a8 ノックアウトマウスを作製に成功しており、高脂肪食負荷で脂肪組織での M1 マクロファージが野生型と比較して増加していること、マクロファージの炎症性サイトカイン(IL-1β、TNF-α)の抑制されることを確認した。さらには、インスリン抵抗

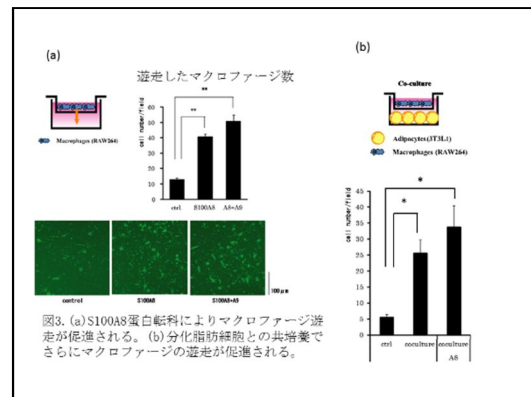


図3. (a) S100A8蛋白転写によりマクロファージ遊走が促進される。(b) 分化脂肪細胞との共培養でさらにマクロファージの遊走が促進される。

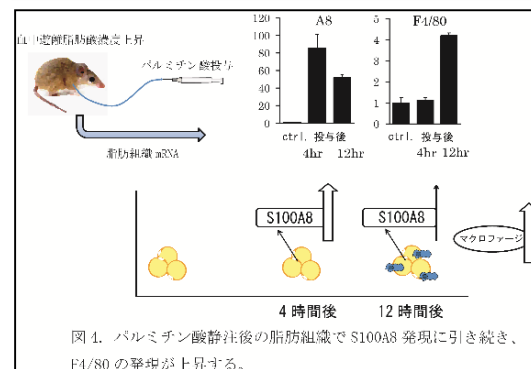


図4. パルミチン酸静注後の脂肪組織でS100A8発現に引き続き、F4/80の発現が上昇する。

性の改善も認められた。このことから、S100A8 蛋白は脂肪組織炎症の保護的に作用し、これによりインスリン抵抗性改善させる可能性が示された。今後、マクロファージ由来 S100a8 のサイトカイン発現制御機構の解析を進めていく。一方で、我々は総頸動脈結紮モデルで、新生内膜と外膜に S100a8 が高発現していることを見出している（図 6）。これは内膜肥厚巣や外膜の炎症細胞浸潤が生じている部位に S100a8 蛋白が高発現していることを示している。また、我々は冠動脈カテーテルを受けた患者の血清 S100A8 濃度を測定したところ、冠動脈疾患を有する群で有意に S100A8 血中濃度が高くなり、さらには冠動脈疾患が重症化するほど高濃度になることを明らかとした（図 7）。このことから、S100A8 が脂肪組織だけではなく、血管でも組織炎症に寄与し、動脈硬化疾患に関与する可能性を有することを示唆する。そこで、マクロファージ・血管内皮特異的 S100a8 ノックアウトマウスを用いて、血管傷害への応答や動脈硬化への S100a8 蛋白の寄与を解析する。また、最近では心不全の予後と血中 S100a8 濃度の関係も報告されており、大動脈狭窄モデルを用いて圧負荷心への応答も検討する。2) S100A8 の発現制御機構の解析。脂肪組織炎症において脂肪細胞で S100a8 の発現を誘導する刺激の分子の探索を行う。すでに脂肪細胞とマクロファージの共培養で遊離脂肪酸やサイトカイン刺激が脂肪細胞からの S100a8 の発現を上昇させることを予備実験で明らかとしており、さらに S100a8 の発現を制御するシグナル経路の解析を進める。特に、マクロファージでの S100a8 受容体の同定を行う。従来の報告で TLR4 が S100a8 の受容体となる可能性が指摘されているが、マクロファージにおける受容体として機能しているかどうかは明確ではない。この点を検討する。3) S100a8 シグナルへの介入による新規治療法開発。インスリン抵抗性への進展を抑制できる可能性がある。そこで、治療の観点から、S100a8 ノックアウトマウスを用いるとともに、S100a8 中和抗体の作用を検討する。また 1) 項の解析から血管病態での S100a8 の重要性が確認できた場合には、ナノ粒子を用いて S100a8 に対する siRNA を投与し、S100a8 発現抑制による心血管疾患治療法の可能性について検討する。

◎当該分野における本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義

S100A8 は脂肪細胞から初期に分泌され、マクロファージの遊走を促す作用を持つことから、炎症誘導に寄与している可能性が高い。従来の研究で、マクロファージのリクルートに MCP-1 が寄与することが報告されているが、MCP-1 ノックアウトマウスでもマクロファージは集積しており、他に重要な因子が存在することが示唆されている。本研究計画は、S100a8 という新しいアディポカインに着目して脂肪炎症のメカニズムを明らかにしようとする点で、独創性が高く、また脂肪細胞特異的な遺伝子改変マウスを用いて個体での機能を解析することによって、メタボリック症候群における病態的意義を明確にできるものと考えられる。加えて、心血管病態も含めて、治療標的としての S100A8 とそのシグナルの有効性を検討する点で、臨床的にも重要である。

3. 研究の方法

本研究計画では、S100A8 蛋白の機能に着目し、組織の慢性炎症・リモデリングの観点から肥満やメタボリックシンドロームの病態解明を行う。S100A8 を介するより詳細な慢性炎症プロセスを惹起する分子機構について解析を進める。また、S100A8 ノックアウトマウスを用いて、生体内での S100A8 蛋白のインスリン抵抗性などのメタボリックシンドローム発症への役割を明らかにするとともに、病態機序の解明を行う。

S100A8 の肥満脂肪組織での炎症惹起機能と全身代謝、血管病態への影響の検討

我々はすでに、脂肪細胞特異的な aP2 プロモーターで S100a8 を発現するトランスジェニックマウスを作製しており、このマウスは通常食下でも脂肪組織においてより炎症細胞の遊走抑制と炎症性サイトカインの発現抑制を認めている。また、S100a8 floxed マウスと

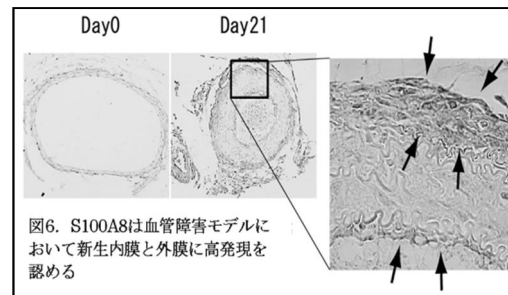
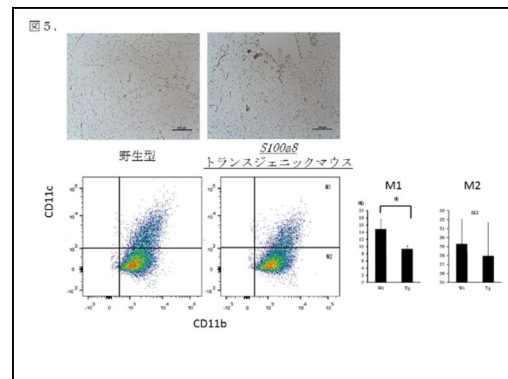


図6. S100A8は血管障害モデルにおいて新生内膜と外膜に高発現を認める

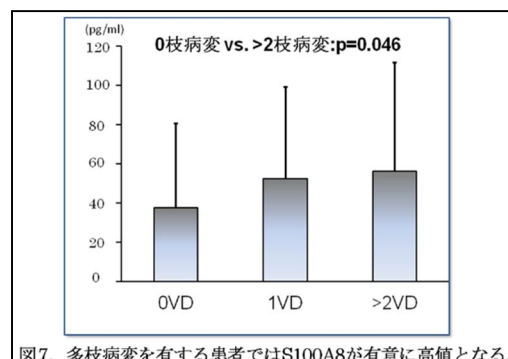


図7. 多枝病変を有する患者ではS100A8が有意に高値となる。

Adiponectin-Cre マウスを交配し、脂肪細胞特異的 S100a8 ノックアウトマウスの作製している。脂肪細胞特異的 S100a8 ノックアウトマウスへの高脂肪食負荷によるインスリン抵抗性を評価したところ、インスリン抵抗性改善が確認できた。このことは、S100a8 はアディポネクチンのような保護的なアディポカインであることを示す。さらに表現型解析を行いメタボリックシンドロームにおける S100A8 の病態的意義を明確にする。肥満における炎症プロセスへの影響を、共焦点顕微鏡による組織学的な解析、炎症性サイトカイン等の発現によってさらに検討する。また、脂肪組織で発現した S100A8 は遠隔臓器でも炎症を惹起する可能性がある。この点について、特にマウスのインスリン感受性に重要な肝臓での炎症プロセスに着目した解析を行う。また、脂肪組織での S100A8 発現が遠隔臓器に与える影響について、肝臓に加えて、血管病態への作用解析を行う。S100A8 過剰発現マウス・ノックアウトマウスに頸動脈結紮モデルを作製し、新生内膜形成への影響を検討する。また、我々は血管病変で S100A8 が発現していることも見いだしている。脂肪組織からの S100A8 に加えて血管壁局所で産生される S100A8 が新生内膜形成に寄与している可能性も高いため、この点をマクロファージ・平滑筋細胞特異的 S100A8 ノックアウトマウスを用いて解析する。前者は、LysM-Cre、後者には SM-MHC-Cre を用いる予定であり、この S100a8 floxed マウスとの交配も現在行っているところである。これらの結果を総合し、S100A8 がメタボリックシンドロームと血管病態において果たす役割を *in vivo* で明確にする。

以上のことを総合して S100A8 が慢性炎症を基盤とする各病態にどのように寄与している解析を進めていく(図8)。 *in vivo* 解析と並行して、脂肪細胞とマクロファージの共培養を用いて、S100A8 によるこれらの細胞の相互作用が、炎症及び脂肪細胞機能にどのような影響を与えるかを検討する。加えて、脂肪細胞 - マクロファージ相互作用を仲介するメディエータの同定を行う。

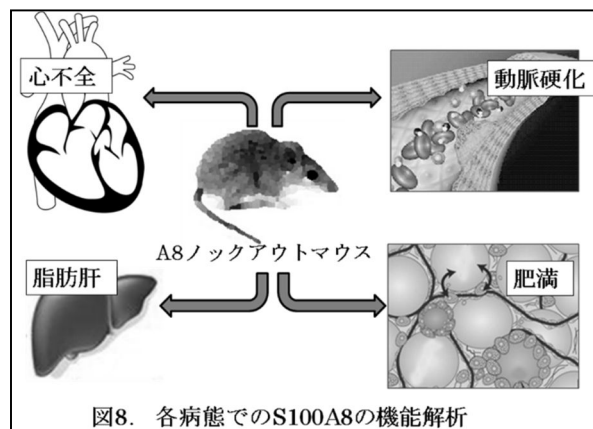


図8. 各病態でのS100A8の機能解析

②肥満における S100A8 の発現制御機構の解析

脂肪細胞での S100A8 発現を誘導する刺激は、脂肪組織炎症の誘因である可能性が高い。そこで、まず、どのような刺激が S100A8 の発現を誘導するかを探索する。 *in vivo* では、パルミチン酸持続投与で脂肪組織に S100a8 の発現が誘導されることを見いだしている。そこで、遊離脂肪酸に着目した解析を行う。培養脂肪細胞(3T3-L1)を用いて、遊離脂肪酸及び肥満脂肪組織で発現が増加することが知られているサイトカインの作用を検討する。さらに、脂肪細胞内のシグナル経路の解析を行い、肥満脂肪細胞でいかにして S100a8 の発現が誘導されるかを明らかにする。一方で、マクロファージに対する S100A8 の作用とそのシグナル経路を解析する。TLR4 が S100A8 の受容体として機能する可能性が報告されているが、マクロファージでの受容体については全く不明である。まず、TLR4 が受容体であるかどうかを siRNA によるノックダウン及び中和抗体を用いて検討する。もし、TLR4 が受容体でない場合には、他の受容体候補である RAGE 等について解析する。一方で、S100A8 のマクロファージへの作用については、分化脂肪細胞存在下では TNF- α , IL-1 β の発現抑制作用を持つことを見いだしているが、さらに広範にサイトカイン・ケモカインの発現を制御している可能性がある。そこで、microarray を用いて S100A8 に反応する遺伝子群のプロファイリングを行う。また、これら炎症促進性遺伝子群の発現を制御するシグナル経路についての解析を

行う。まず、各種シグナル分子阻害剤を用いた検討を行った後、siRNA によるノックダウン等でシグナル経路を同定する。

4. 研究成果

メタボリック症候群の基盤となる脂肪組織での炎症惹起機序を明らかにするため、以下の項目を検討した。

1) S100A8 の肥満脂肪組織での炎症惹起機能と全身代謝・心血管病態への影響の検討

2) S100A8 の発現制御機構の解析

脂肪細胞特異的 *S100a8* ノックアウトマウスを作製に成功しており、高脂肪食負荷で脂肪組織でのM1マクロファージが野生型と比較して増加していること、マクロファージの炎症性サイトカイン(IL-1、TNF-)の抑制されることを確認した。さらには、インスリン抵抗性の改善も認められた(図9)。このことから、S100A8 蛋白は脂肪組織炎症の保護的に作用し、これによりインスリン抵抗性改善させる可能性が示された。また、糖尿病罹患患者、肥満患者の血清 S100A8 濃度を測定したところ、両者ともに健常者と比して有意に S100A8 血中濃度が高くなることを明らかとした。

我々は、脂肪細胞特異的 S100A8 ノックアウトマウスの作成・繁殖に成功し、その脂肪組織での表現型を明らかにした。また、

ノックアウトマウスの脂肪組織の解析を RNA の発現やファックス解析等行うことで、S100A8 の脂肪細胞やマクロファージへのシグナルに關与する因子を同定することができた。また、ノックアウトマウスのインスリン抵抗性が改善することが明らかになった。

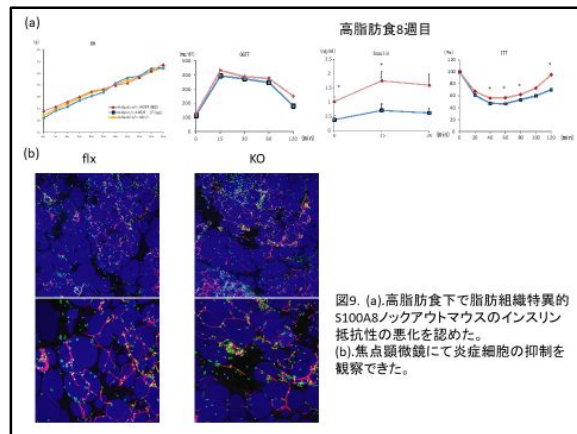


図9. (a)高脂肪食下で脂肪組織特異的 S100A8ノックアウトマウスのインスリン抵抗性の悪化を認めた。(b)焦点顕微鏡にて炎症細胞の抑制を観察できた。

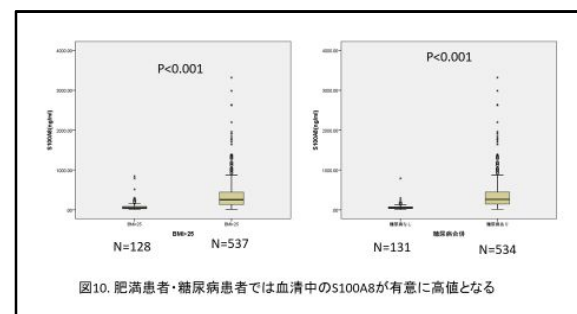


図10. 肥満患者・糖尿病患者では血清中のS100A8が有意に高値となる

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Hasumi Eriko, Fujiu Katsuhito, Kojima Toshiya, Kinoshita Osamu, Nawata Kan, Yamauchi Haruo, Ono Minoru, Komuro Issei	4. 巻 13
2. 論文標題 Novel extraction technique of retained pacemaker and defibrillator lead during heart transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 203172 ~ 203172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0203172	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 Hasumi Eriko, Fujiu Katsuhito, Kawata Takayuki, Komuro Issei	4. 巻 4
2. 論文標題 The influence of His bundle pacing on tricuspid valve functioning using three-dimensional echocardiography	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 HeartRhythm Case Reports	6. 最初と最後の頁 437 ~ 438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrct.2018.06.003	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 Oshima Tsukasa, Fujiu Katsuhito, Matsuda Jun, Matsubara Takumi, Hasumi Eriko, Gaku Oguri, Kojima Toshiya, Komuro Issei	4. 巻 60
2. 論文標題 Pulseless Electric Activity with Pre-Excitation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 470 ~ 473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.18-546	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 Matsuda J, Fujiu K, Roh S, Tajima M, Maki H, Kojima T, Ushiku T, Nawata K, Takeda N, Watanabe M, Akazawa H, Komuro I.	4. 巻 58
2. 論文標題 Cardiac Sarcoidosis Diagnosed by Incidental Lymph Node Biopsy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 140-143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1536/ihj.16-218	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 Fujiu K, Shibata M, Nakayama Y, Ogata F, Matsumoto S, Noshita K, Iwami S, Nakae S, Komuro I, Nagai R, Manabe I	4. 巻 23
2. 論文標題 A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Medicine	6. 最初と最後の頁 611-622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nm.4326	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 Nakayama Y, Fujiu K	4. 巻 59
2. 論文標題 Can Anti-inflammatory Therapy Prevent Atrial Fibrillation in Myocardial Infarction Patients?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 3-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.17-662.	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 Matsubara TJ, Fujiu K	4. 巻 59
2. 論文標題 Correlation between Nutritional State and Prognosis of Heart Failure, with a Focus on the Immune System.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 245-247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.18-087	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 Fujiu K, Shibata M, Nakayama Y, Ogata F, Matsumoto S, Noshita K, Iwami S, Nakae S, Komuro I, Nagai R, Manabe I	4. 巻 -
2. 論文標題 A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Medicine	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/nm.4326.	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 Hasumi Eriko, Fujiu Katsuhito, Nakanishi Koki, Komuro Issei	4. 巻 83
2. 論文標題 Impacts of Left Bundle/Peri-Left Bundle Pacing on Left Ventricular Contraction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1965 ~ 1967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0399	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 Fukuma Nobuaki, Hasumi Eriko, Fujiu Katsuhito, Waki Kayo, Toyooka Tsuguyoshi, Komuro Issei, Ohe Kazuhiko	4. 巻 9
2. 論文標題 Feasibility of a T-Shirt-Type Wearable Electrocardiography Monitor for Detection of Covert Atrial Fibrillation in Young Healthy Adults	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-48267-1	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 Okada Jun ichi, Fujiu Katsuhito, Washio Takumi, Sugiura Seiryu, Hisada Toshiaki, Hasumi Eriko, Komuro Issei	4. 巻 30
2. 論文標題 Longitudinal dissociation and transition in thickness of the His Purkinje system cause various QRS waveforms of surface ECG under His bundle pacing: A simulation study based on clinical observations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 2582 ~ 2590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.14191	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 Hasumi Eriko, Fujiu Katsuhito, Masae Uehara, Hoshino Yasuhiro, Kinoshita Osamu, Ono Minoru, Komuro Issei	4. 巻 1
2. 論文標題 Hybrid Lead Extraction Technique	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JACC Case Reports	6. 最初と最後の頁 281 ~ 286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaccas.2019.09.004	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 Nakao Tomoko, Fujiu Katsuhito, Uehara Masae, Komuro Issei	4. 巻 58
2. 論文標題 Asymptomatic Long-term Cardiac Perforation by a Pacemaker Lead	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2409 ~ 2410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1991-18	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8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 E Hasumi, K Fujiu, J Okada, I Komuro, S Sugiura
2. 発表標題 Physiological activation by his bundle pacing can introduce superior cardiac function compared with right or bi-ventricular pacing. a simulation study using a realistic computer heart model
3. 学会等名 EHRA 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 E Hasumi
2. 発表標題 The Future of arrhythmia therapy using remote monitoring
3. 学会等名 The 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 E Hasumi
2. 発表標題 Medical management of cardiac implantable electrical devices using remote monitoring
3. 学会等名 The 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荷見 映理子
2. 発表標題 遠隔モニタリング・遠隔診療におけるハートチームの果たす役割
3. 学会等名 第22回心不全学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Eriko Hasumi, Fujiu Katuhito, Toshiya Kojima, Jun Matsuda, Tukasa Oshima, Nobuaki Fukuma, Hiroshi Matunaga, Takumi Matubara, Gaku Oguri, Issei Komuro
2. 発表標題 Permanent His-bundle pacing in patients with heart failure
3. 学会等名 APHRs（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 荷見映理子、藤生克仁、小島敏弥 星野康弘、木下修、山内治雄 小野稔、小室一成
2. 発表標題 開心術とエキシマレーザーシースのハイブリッド治療で根治した上大静脈症候群を呈した植込デバイス感染例
3. 学会等名 第3回リードマネージメント研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Eriko Hasumi, Fujiu Katuhito, Toshiya Kojima, Jun Matsuda, Tukasa Oshima, Nobuaki Fukuma, Hiroshi Matunaga, Takumi Matubara, Gaku Oguri, Issei Komuro
2. 発表標題 His-bundle pacing in patients with heart failure
3. 学会等名 ペーシング研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 荷見映理子
2. 発表標題 「隠れ心房細動」検出の最前線
3. 学会等名 第66回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 荷見映理子、藤生克仁	4. 発行年 2017年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 4
3. 書名 植込みデバイスによる不整脈・心不全の診断・治療はどう変貌したか	

〔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	藤生 克仁 (Fujiu Katsuhito) (30422306)	東京大学・医学部附属病院・特任准教授 (12601)	