

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08536

研究課題名（和文）心房細動の進展と全身性合併症における細胞外核酸・小胞の役割の解明

研究課題名（英文）The contribution of extracellular nucleotides and vesicles to the progression of atrial fibrillation

研究代表者

笹野 哲郎（Sasano, Tetsuo）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：00466898

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：心房細動における、細胞外核酸・細胞外小胞を介した細胞間コミュニケーションと心房細動の病態の進展についての検討を行った。心房筋細胞に高頻度興奮刺激を与えると、培地中に特異的な細胞外小胞が放出され、これが脂肪細胞の炎症反応を惹起すること、マクロファージの存在下においてその反応が促進されることを明らかにした。

さらに、細胞外小胞を簡便に評価するため、細胞外小胞の抽出過程を行わずに血漿から直接粒子径と粒子数を定量する手法を開発した。この手法を応用して、心房細動・多発期外収縮などの不整脈疾患において、末梢血中の細胞外小胞が増加すること、それぞれが血管内皮細胞などにあたえる変化が異なることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心房細動は本邦で診断されている患者数が90万人、発症しているが診断にはいたっていないと推定される患者数を合わせると約200万人になる。心房細動の最大の合併症は心原性脳塞栓であり、日本の寝たきりの約20%が心原性脳塞栓という報告もあることから、心房細動の病態の解明や早期介入への知見は非常に社会的意義の高いものといえる。

また本研究では、心房筋から放出される細胞外核酸や細胞外小胞に着目した研究であり、なぜ多くの不整脈疾患の中で心房細動のみが多彩な全身性合併症を生じるのか、という問いに答えるもので、学術的意義も高い。

研究成果の概要（英文）：We investigated the intercellular communication mediated by extracellular nucleic acids and extracellular vesicles in atrial fibrillation (AF), and assess its relation to the progression of AF. When atrial myocytes had high-frequency electrical stimulation, specific extracellular vesicles were released into the culture medium, which induced an inflammatory response in adipocytes. We also demonstrated that this response was enhanced in the presence of macrophages. Furthermore, we developed a method to directly quantify the particle size and particle number of extracellular vesicles in plasma without the process of vesicle extraction. Applying this method, we revealed an increase in extracellular vesicles in peripheral blood in arrhythmias such as atrial fibrillation and premature ventricular contractions. We also found that these vesicles induced distinct changes in target cells, such as vascular endothelial cells.

研究分野：循環器内科学

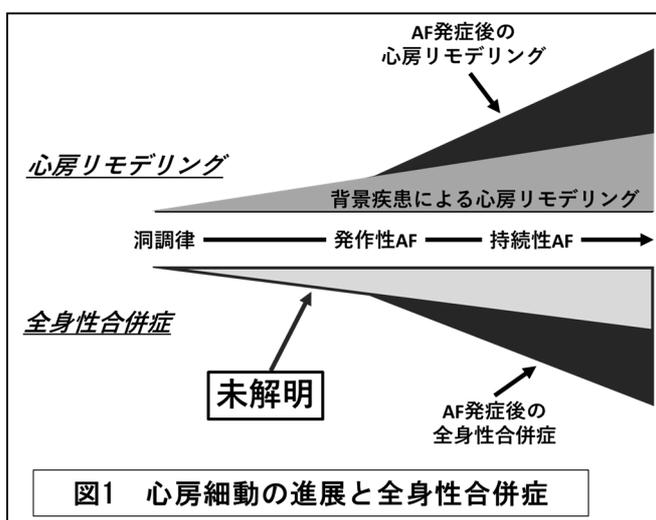
キーワード：心房細動 細胞外核酸 細胞外小胞 cell-free DNA バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

心房細動(AF)は最も頻度の高い持続性不整脈であり、本邦での診断されている患者数は約 80 万人、無症状などで診断されていない患者数を含めると少なくとも 150 万人と推定されている。AFは、脳梗塞の合併等により患者QOLを著しく低下させることが大きな社会問題となっている。**加齢・心不全・糖尿病・メタボリック症候群**によって発症頻度が増加することから、高齢化社会を迎えたわが国では特にその治療戦略の確立が急務である。

AFの発症および進展の上では、心房の組織的变化(線維化)と電気的变化を特徴とする**心房リモデリング**が重要である。心房リモデリングは当初、AFが発症することにより生じ、さらにAFを悪化させる方向に進む、“AF begets AF”として提唱された。しかし、その後の研究により、高血圧や心不全による圧負荷、および糖尿病やメタボリック症候群といった背景疾患によって心房リモデリングはAF発症前から進行していると考えられるようになった(図1上段)。

AFの管理および治療の問題点は、AFそのものではなく、**心原性脳梗塞**をはじめとする**全身性合併症**である。このため、AFと診断されると、CHADS₂スコアなどの疫学研究より算出された脳梗塞リスク評価を行い、抗凝固療法を開始する。しかし、AFの約3分の1は無症状であり、AFと診断される前に脳梗塞を発症することがあり、大きな問題となる。前述のように、心房リモデリングが発作性AFの発症前から進行しているという事実は、AFに伴う全身性合併症に関してもAFの発症以前から潜在的に病態が進行していることも想定されるが、この点については未だ解明されていない(図1下段)。



2. 研究の目的

本研究では、ATP、マイクロRNA、ミトコンドリアcfDNAといった細胞外核酸、およびexosomeやapoptotic bodyといった細胞外小胞に着目し、それらを介した心房筋細胞と他の細胞の相互作用を検討することを目的とする。細胞外核酸・小胞が**心房内でパラクライン作用として心房リモデリング**を進展させるメカニズム、および全身の他の細胞に作用して**全身性合併症**を進展させるメカニズム、の解明を第一の目的とする。さらに、細胞外核酸・小胞を**バイオマーカー**として臨床診断に役立てることを第二の目的とする。

AFにおける全身性合併症については、頻拍による心拍出量低下や、脈の不規則性によるシェアストレスなどが原因と考えられている。しかし、上記の現象は他の不整脈でも生じうるものであり、AFだけが全身炎症を合併し、高率に重篤な全身性合併症を来すことは説明できない。本研究は、細胞外核酸・小胞という、**AFの病態で特異的に放出される液性因子**が全身性合併症を惹起するという視点の研究である。

3. 研究の方法

A 心房筋細胞刺激下で放出された細胞外核酸・小胞放出を介した、細胞間コミュニケーションの解明

マウス心房筋細胞 (HL-1) を 6 ウェルプレートに培養し、マウス線維芽細胞 (3T3L1) より分化した脂肪細胞、マクロファージ細胞株 (RAW264) をトランスウェルを用いて非接触系で共培養した。HL-1 細胞に 10Hz の高頻度電気刺激を与え、共培養後に脂肪細胞中の炎症性サイトカインを定量 RT-PCR で評価した。また HL-1 細胞に高頻度電気刺激を与え、培地中に放出された細胞外小胞 (細胞外小胞) を沈澱凝集法により抽出し、レーザー回折散乱法により粒子径と粒子数を測定した。さらに、抽出された細胞外小胞を脂肪細胞やマクロファージに添加して炎症性サイトカインの発現を定量評価した。

B 血漿中の細胞外小胞を直接定量する手法の確立と、心房細動症例における血中細胞外小胞の評価

細胞外小胞の粒子径と個数を評価する方法としてはナノ粒子追跡分析 (NTA) が広く行われているが、定量値の再現性が低いことや、サンプル前処理が必要で臨床検体の測定に直接応用することが困難という欠点がある。我々は、レーザー回折散乱法 (LD) を利用して、より簡便かつ定量的な細胞外小胞の測定を行い、血漿を直接定量測定する検査法の確立を試みた。濃度および粒子径が既知であるリポソームの希釈系列溶液をそれぞれ測定し、NTA と LD 間での結果の相同性を評価した。細胞培養の培地および血漿から細胞外小胞抽出試薬を用いて細胞外小胞を分離し、LD で行った。試薬を用いて血漿から細胞外小胞を分離した後、LD で定量を行った。

さらに、高脂肪食の摂取前後に得た血漿中の細胞外小胞を LD で測定し、さらに血漿から分離したカイロミクロンの測定を行って比較検討した。さらに、心房細動患者と健常者からそれぞれ採取した血漿を用いて LD により細胞外小胞を測定し、粒子径と濃度を比較した。

4. 研究成果

A 心房筋細胞刺激下で放出された細胞外核酸・小胞放出を介した、細胞間コミュニケーションの解明

A HL-1 細胞を脂肪細胞と共培養して高頻度刺激を与えると、脂肪細胞における炎症性サイトカインの発現が上昇した。また、HL-1 細胞に対して高頻度刺激を行うと、培地中への細胞外小胞の放出が増加した。高頻度刺激によって放出された細胞外小胞を脂肪細胞に添加すると、共培養時と同様に炎症性サイトカインの発現増加が観察された。このマクロファージを加えた 3 者の共培養系で HL-1 細胞に高頻度刺激を行うと、脂肪細胞の炎症性サイトカインの発現はさらに上昇した。

心房筋細胞は高頻度刺激によって脂肪細胞の炎症を誘導し、心房筋細胞から放出された細胞外小胞がその反応に関与していた。共培養におけるマクロファージの存在はこの炎症反応を増強した。心房細動では、心房筋細胞が心外膜脂肪の炎症を促進すると考えられた。

B 血漿中の細胞外小胞を直接定量する手法の確立と、心房細動症例における血中細胞外小胞の評価

リポソームの粒子径測定では、NTA では予測値に対する誤差が 14.9%であり、LD では 2.29%であった。希釈系列における直線性評価では、NTA は $r=0.998$ 、LD では $r=0.997$ であった。培地および血漿から抽出した細胞外小胞を LD で測定すると、粒子径分布は約 100nm にピークをもち 89 ~ 178nm であった。細胞外小胞抽出を行わず血漿を直接 LD で計測すると、抽出した細胞外小胞と同様の粒子径分布であった。

空腹時採血、食後採血における血漿を LD で評価すると、100nm 径の粒子には差がなかったが食後には約 200nm の粒子が増加していた。血漿より分離したカイロミクロンがこの粒子径に合致し、食後の血漿ではカイロミクロン混入が細胞外小胞定量に影響を与えたと思われた。AF 患者と健常者の空腹時採血検体から得られた血漿中細胞外小胞を測定すると、統計的には有意ではなかったが AF 患者で血漿中細胞外小胞が増加していた。

LD は NTA 同等の定量性を持ち、抽出工程を経ずに血漿を直接定量することが可能と考えられた。血漿からの細胞外小胞直接測定にはカイロミクロンの混入を避けることが必要であった。また、AF 患者は健常者よりも血漿中細胞外小胞濃度が増加していた。以上より、LD での血漿中細胞外小胞の測定が AF を含む疾患のバイオマーカーとして有効な可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Ihara Kensuke, Sasano Tetsuo	4. 巻 13
2. 論文標題 Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation	5. 発行年 2022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.2022.862164	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 Yamaguchi Junji, Chiba Risako, Komuro Hiroaki, Ihara Kensuke, Nozaki Kosuke, Nagai Akiko, Furukawa Tetsushi, Sasano Tetsuo	4. 巻 4
2. 論文標題 Local Injection of Hydroxyapatite Electret Ameliorated Infarct Size After Myocardial Infarction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 38 ~ 47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-21-0100	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 Hamada Satomi, Sasaki Kanae, Kito Hotaka, Tooyama Yui, Ihara Kensuke, Aoyagi Eiko, Ichimura Naoya, Tohda Shuji, Sasano Tetsuo	4. 巻 37
2. 論文標題 Effect of the recording condition on the quality of a single-lead electrocardiogram	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 1010 ~ 1026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-021-01991-z	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 Ihara Kensuke, Sasano Tetsuo	4. 巻 86
2. 論文標題 Seeking a Better Experimental Model of Atrial Fibrillation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 330 ~ 331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-21-0770	査読の有無 無
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 Yamazoe Masahiro, Sasano Tetsuo, Ihara Kensuke, Takahashi Kentaro, Nakamura Wakana, Takahashi Naomi, Komuro Hiroaki, Hamada Satomi, Furukawa Tetsushi	4. 巻 11
2. 論文標題 Sparsely methylated mitochondrial cell free DNA released from cardiomyocytes contributes to systemic inflammatory response accompanied by atrial fibrillation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-85204-7	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 Ihara Kensuke, Sasano Tetsuo, Hiraoka Yuichi, Togo-Ohno Marina, Soejima Yurie, Sawabe Motoji, Tsuchiya Megumi, Ogawa Hidesato, Furukawa Tetsushi, Kuroyanagi Hidehito	4. 巻 10
2. 論文標題 A missense mutation in the RSRSP stretch of Rbm20 causes dilated cardiomyopathy and atrial fibrillation in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-74800-8	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 Yang Xiaoxi, Sasano Tetsuo, Ebana Yusuke, Takeuchi Jun K., Ihara Kensuke, Yamazoe Masahiro, Furukawa Tetsushi	4. 巻 84
2. 論文標題 Functional Role of the L396R Mutation of Tks5 Identified by an Exome-Wide Association Study in Atrial Fibrillation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2148 ~ 2157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-0101	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 Lee Jiyoung, Sutani Akito, Kaneko Rin, Takeuchi Jun, Sasano Tetsuo, Kohda Takashi, Ihara Kensuke, Takahashi Kentaro, Yamazoe Masahiro, Morio Tomohiro, Furukawa Tetsushi, Ishino Fumitoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 In vitro generation of functional murine heart organoids via FGF4 and extracellular matrix	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-18031-5	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 Komuro Hiroaki, Yamazoe Masahiro, Nozaki Kosuke, Nagai Akiko, Sasano Tetsuo	4. 巻 11
2. 論文標題 Cardiomyocyte uptake mechanism of a hydroxyapatite nanoparticle mediated gene delivery system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Beilstein Journal of Nanotechnology	6. 最初と最後の頁 1685 ~ 1692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3762/bjnano.11.150	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 Okishige Kaoru, Hirao Tatsuhiko, Oda Atsushi, Shigeta Takatoshi, Nakamura Rena A., Yoshida Hiroshi, Tachibana Shinichi, Yamauchi Yasuteru, Sasano Tetsuo, Hirao Kenzo	4. 巻 61
2. 論文標題 Blood Coagulation Status during Cryofreezing Ablation and Effects of the Direct Anticoagulants Dabigatran and Edoxaban	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 249 ~ 253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.19-450	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 Hiroaki, Wint Wit Y., Horiuchi Naohiro, Nozaki Kosuke, Sasano Tetsuo, Miyashin Michiyo, Yamashita Kimihiro, Nagai Akiko	4. 巻 108
2. 論文標題 An oriented hydroxyapatite film with arrayed plate like particles enhance chondrogenic differentiation of ATDC5 cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part A	6. 最初と最後の頁 537 ~ 544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.a.36834	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29件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 岩宮寛、井原健介、古川哲史、笹野哲郎
2. 発表標題 心不全モデルマウスにおけるSacubitril/Valsartanの心房への電気生理学的効果
3. 学会等名 心電学関連研究会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩宮賢、井原健介、富井直輝、山崎正俊、黒柳秀人、佐久間一郎、古川哲史、笹野哲郎
2. 発表標題 心房細動モデルマウスのoptical mapping による評価
3. 学会等名 心電学関連研究会2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笹野哲郎
2. 発表標題 新規加算平均心電図とウェアラブル機器を用いた心房細動の早期検出・早期発見
3. 学会等名 心電学関連研究会2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笹野哲郎
2. 発表標題 AMED先進的医療機器・システム等技術開発事業 (基盤技術開発プロジェクト)「インテリジェント心房細動予防・検出インフラの構築」
3. 学会等名 日本不整脈心電学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笹野哲郎
2. 発表標題 Application of AI on the prediction and detection of arrhythmias
3. 学会等名 日本心臓病学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩宮寛、井原健介、古川哲史、笹野哲郎
2. 発表標題 心不全モデルのマウス心房に対するSacubitril/Valsartanの電気生理学的効果
3. 学会等名 第85回日本循環器学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tetsuo Sasano
2. 発表標題 Involvement of mitochondrial cell-free DNA in systemic and local inflammatory response in atrial fibrillation.
3. 学会等名 Taiwan Heart Rhythm Society/TTS meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tetsuo Sasano
2. 発表標題 Prediction of AF by AI
3. 学会等名 Taiwan Heart Rhythm Society/TTS meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 濱田里美、近藤優里、佐々木奏絵、千葉里沙子、渡辺美由子、市村直也、栗祐有、古川哲史、東田修二、笹野哲郎
2. 発表標題 心房細動のバイオマーカーとしての血中microRNAの安定性の評価
3. 学会等名 第84回日本循環器学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Abe K, Sasano T, Fukayama H, Furukawa T
2. 発表標題 The possibility of relation between DNA methylation and atrial remodeling in pressure-overload murine model.
3. 学会等名 第84回日本循環器学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sasano T, Yamazoe M, Ihara K, Mieda R, Kobayashi K, Hamamoto R, Furukawa T
2. 発表標題 Novel Risk Stratification for Atrial Fibrillation Focusing on Atrial Remodeling.
3. 学会等名 第84回日本循環器学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sasano T, Mieda R, Kobayashi K, Hamamoto R
2. 発表標題 Artificial Intelligence can identify patients with Atrial Fibrillation by evaluating 12 leads ECGs with sinus rhythm.
3. 学会等名 第84回日本循環器学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩宮賢、井原健介、富井直輝、山崎正俊、黒柳秀人、佐久間一郎、古川哲史、笹野哲郎
2. 発表標題 光学マッピング法による心不全モデルマウスにおける心房性不整脈の電気生理学的特性評価
3. 学会等名 心電学関連研究会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 濱田里美、木藤穂高、佐々木奏絵、青柳栄子、市村直也、東田修二、笹野哲郎
2. 発表標題 小型1ch心電計によるQRS波自動検出に必要な心電図条件の検討
3. 学会等名 心電学関連研究会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木藤穂高、佐々木奏絵、田中敏博、井原健介、古川哲史、笹野哲郎
2. 発表標題 肢誘導心電図のP波フラグメント解析による心房伝導障害の評価
3. 学会等名 心電学関連研究会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 遠山優衣、佐々木奏絵、三枝凌太、木藤穂高、濱田里美、笹野哲郎
2. 発表標題 深層学習を用いた、ウェアラブル脈波センサーによる心房細動の検出における体動ノイズの影響
3. 学会等名 心電学関連研究会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笹野哲郎
2. 発表標題 不整脈診療におけるAIの応用
3. 学会等名 心電学関連研究会2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笹野哲郎
2. 発表標題 遺伝子・バイオマーカーと新しい心電図解析による心房細動の早期発見
3. 学会等名 心電学関連研究会2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩宮賢、井原健介、古川哲史、笹野哲郎
2. 発表標題 心不全モデルマウスにおけるSacubitril/Valsartanの心房への電気生理学的効果
3. 学会等名 日本不整脈心電学会心電学関連春季大会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩宮賢、井原健介、富井直輝、山崎正俊、黒柳秀人、佐久間一郎、古川哲史、笹野哲郎
2. 発表標題 心房細動モデルマウスのOptical mapping による評価
3. 学会等名 日本不整脈心電学会心電学関連春季大会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笹野哲郎
2. 発表標題 新規加算平均心電図とウェアラブル機器を用いた心房細動の早期検出・早期発見
3. 学会等名 日本不整脈心電学会心電学関連春季大会2021（招待講演）
4. 発表年 2021年

1 . 発表者名 Abe K, Sasano T, Fukayama H, Furukawa T
2 . 発表標題 DNA methylation may be associated with atrial remodeling in pressure-overload murine model.
3 . 学会等名 Asia-pacific Heart Rhythm Society meeting (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Komuro H, Nozaki K, Yamazoe M, Furukawa T, Sasano T, Nagai A.
2 . 発表標題 The Mechanism of cellular uptake of HAp nanoparticles for targeted gene delivery to cardiomyocytes
3 . 学会等名 International Conference on Materials and Systems for Sustainability. (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Chiba R, Komuro H, Abe K, Yamazoe M, Ihara K, Soejima Y, Sawabe M, Furukawa T, Nagai A, Sasano T.
2 . 発表標題 Angiogenesis Therapy by Local Injection of Hydroxyapatite Electret in Murine Myocardial Infarction Model.
3 . 学会等名 International Conference on Materials and Systems for Sustainability. (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Yamazoe M, Sasano T, Nakamura W, Ihara K, Takahashi N, Furukawa T.
2 . 発表標題 Rare methylated cell-free DNA released from cardiomyocytes contributes to systemic inflammatory response accompanied with atrial fibrillation.
3 . 学会等名 第83回日本循環器学会
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 千葉里沙子、山添正博、井原健介、小室博明、永井亜希子、古川哲史、笹野哲郎.
2. 発表標題 Local injection of charged hydroxyapatite nanoparticle attenuates the myocardial injury in murine myocardial infarction model.
3. 学会等名 第83回日本循環器学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井原健介、笹野哲郎、山添正博、古川哲史
2. 発表標題 Intolerance to rapid ventricular pacing and coronary hypoplasia in pannexin-1 knockout mouse heart.
3. 学会等名 第83回日本循環器学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamazoe M, Sasano T, Ihara K, Furukawa T.
2. 発表標題 Novel single nucleotide polymorphism identified in exome-wide association study contributes to atrial fibrillation via modulation of autonomic nervous function.
3. 学会等名 第3回日本循環器学会基礎研究フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Abe K, Sasano T, Fukayama H, Furukawa T
2. 発表標題 Involvement of DNA methylation in atrial remodeling in pressure-overload murine model.
3. 学会等名 第3回日本循環器学会基礎研究フォーラム
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 頻脈性不整脈検査方法および頻脈性不整脈検査システム	発明者 笹野哲郎、山添正博、古川哲史	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-052303	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 頻脈性不整脈検査方法および頻脈性不整脈検査システム	発明者 笹野哲郎、山添正博、古川哲史	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/ 50637	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

東京医科歯科大学循環器内科研究紹介 https://tmd-cvm.jp/research-activities-2.html 細胞外核酸・小胞を介した、不整脈における心臓と他臓器の臓器間コミュニケーション https://tmd-cvm.jp/research-activities-2.html 東京医科歯科大学プレスリリース：不整脈が全身の炎症を起こすメカニズムを解明 https://www.tmd.ac.jp/archive-tmdu/kouhou/20210318-3.pdf 細胞外核酸・小胞を介した、不整脈における心臓と他臓器の臓器間コミュニケーション https://tmd-cvm.jp/research-activities-2.html
--

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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------