

令和 5 年 5 月 20 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17567

研究課題名(和文) PDE1を標的とした右心不全の新規治療開発

研究課題名(英文) Developing therapeutic strategy targeting PDE1 against right heart failure

研究代表者

橋本 亨 (Hashimoto, Toru)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：00616617

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)：マウス右心不全モデルを確立し、病態進展におけるPDE1とPDE10の役割を示した。さらに関連する病態であるHFpEFにおいてもPDE1の発現亢進と阻害による病態抑制が証明された。これらの所見は治療法の確立していない右心不全やHFpEFの治療法開発にとって非常に重要な基礎的知見となる。cAMP-PKA、cGMP-PKG経路の活性化の関与は示されたが、当初想定していた小胞体ストレス応答の関与は大きくないことが示唆された。細胞内カルシウム動態に関与する分子の発現変化が認められており、PDE1による細胞内カルシウム制御が主要なメカニズムとして想定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

左心不全、特にHFrEFには予後改善効果が証明された薬物療法・非薬物療法が多数存在するが、右心不全に関しては生命予後改善を大規模臨床研究で証明できた治療法が存在しない。一方でHFrEFであってもHFpEFであっても、右心機能低下を合併していると予後が不良であることが多数の報告で示されている。さらに重症心不全では補助人工心臓植込術という強力な非薬物療法が存在するにも関わらず、術後の右心不全で心不全症状が遷延する症例も多数存在する。したがって右心不全の新規治療開発は喫緊の課題である。本研究において右心不全におけるPDE1の役割を示したことにより、今後の治療法開発の基盤となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We established a mouse model of right ventricular failure (RVF) and demonstrated the critical roles of PDE1A, PDE1C, and PDE10A in the progression of RVF. We also demonstrated that the PDE1 was up-regulated in the myocardium of HFpEF mice, and that inhibition of PDE1 improved HFpEF phenotype. Activation of both cAMP-PKA and cGMP-PKG pathways was observed in PDE1-inhibited in animals. These findings will be a basis for the development of treatment for RVF and HFpEF, for which treatment have not been established. We initially assumed the involvement of endoplasmic reticulum stress response, but significant modification was not observed in PDE1-inhibited animals. We got preliminary data suggesting the PDE1 regulation of intracellular calcium dynamics and subsequent myocyte dysfunction. Further studies are planned to elucidate the precise intracellular mechanism of PDE1-mediated pathobiology of RVF and HFpEF.

研究分野：循環器内科学

キーワード：右心不全 PDE1 重症心不全 PKA PKG

1. 研究開始当初の背景

重症心不全に至ると現状では心臓移植の他に有効な治療法がなく、殆どの患者が左室補助人工心臓 (LVAD) を装着して移植待機している。LVAD 装着後の右心不全が近年注目され、治療の難しさから問題となっている。右室補助人工心臓と併用する両室補助人工心臓や完全植込型人工心臓という選択肢もあるが、合併症の多さなどから予後不良である。右心機能が非虚血性心筋症の死亡率に影響することも明らかにされており、効果的な右心不全の薬物療法が望まれる。

心不全では環状ヌクレオチド (cAMP, cGMP) シグナル経路が病態に関与している。cAMP は protein kinase A (PKA) と exchange protein activated by cAMP (EPAC) を活性化して心筋の興奮収縮連関や Ca^{2+} 動態を制御する。cGMP は一酸化窒素やナトリウム利尿ペプチド刺激で産生され、protein kinase G (PKG) を介して cAMP 経路に抑制的に作用し、心肥大・心機能低下を抑制する。cAMP, cGMP は phosphodiesterase (PDE) により分解される。cAMP を標的とする PDE3 の阻害薬は強心薬として使用され、cGMP を制御する PDE5 の阻害薬は肺高血圧症に使用されている。PDE5 阻害薬は左心不全にも有効であることが動物実験で示され、同じ cGMP を制御する PDE9 も左心不全の治療標的となることが報告された。新たに注目されるのが cAMP, cGMP 双方を標的とする PDE1 である。PDE1 は Ca^{2+} /calmodulin によって活性化される点も特異である。申請者は予備実験で不全右室組の PDE1 発現亢進を見出し、右心不全における PDE1 の関与が示唆される。

2. 研究の目的

本研究においては右心不全の病態における PDE1 の役割を新たに証明する。PDE1 の心不全における病態生理学的役割については少数の報告に限られており、いずれも左心不全モデルを用いたものである。右心不全における PDE1 の病態学的意義についてこれまで報告はない。先述の申請者の過去の研究成果から、PDE1 阻害薬は既存の薬物療法で見られる問題点 (PDE3 阻害薬投与下の Ca^{2+} 負荷による心室性不整脈、肺血管抵抗高値でなければ PDE5 阻害薬の血管拡張効果が期待できないこと、PDE5 阻害薬には収縮増強効果がないこと) を克服できると期待され、治療実験においてその効果が証明されれば、その臨床的意義は大きい。また心不全患者の半数を占める heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) に伴う右心不全も重要な問題と認識されてきていることを鑑み、HFpEF における PDE1 の機能解明も追求する。

3. 研究の方法

右心不全の右室心筋における PDE1 および関連因子の発現・活性解析

肺動脈縮窄手術 (pulmonary artery banding, PAB) による右室圧負荷マウスを右心不全モデルとして用いる。術後 14-35 日で右心不全が顕在化した後、病理組織学的・分子生物学的解析のため心筋組織を回収する。PDE1 および関連因子の発現解析を PCR, ウェスタンブロットにて行う。PDE 活性は ELISA で評価する。病理組織学的手法にて局在解析も行う。

HFpEF における PDE1 の病態機能解明と阻害による治療介入

高脂肪食+L-NAME 投与 (eNOS 阻害, iNOS 活性化) による HFpEF マウスモデルを用いる。HFpEF の病態表現型は心臓超音波検査およびうっ血にて評価する。病理組織学的・分子生物学的解析のため心筋組織を回収する。PDE1 および関連因子の発現解析を PCR, ウェスタンブロットにて行う。また PDE1 阻害薬投与 (浸透圧ミニポンプ、5mg/kg/day) により病態が改善するかを検証する。

PDE1 阻害の心筋細胞に対する直接効果の解析

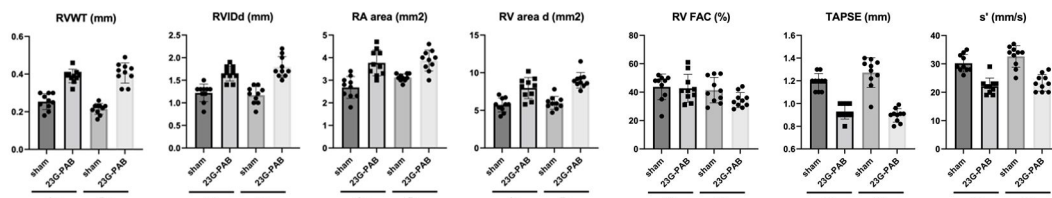
- 1) ラット心筋細胞を単離し培養実験を行う。培養細胞を刺激し、ストレス応答や PDE1 及び関連細胞内因子の発現変化、cyclic nucleotide の濃度変化を PCR, ウェスタンブロット, ELISA にて解析する。同時に阻害薬および遺伝子ノックダウンにて PDE1 阻害を行い、上記因子への影響を解析し、心筋細胞レベルでのメカニズムを証明する。
- 2) 心筋細胞の生理機能 (細胞内カルシウム動態) に対する PDE1 阻害薬の直接効果を検証する。これにより血行動態改善のメカニズムを心筋細胞レベルで証明する。

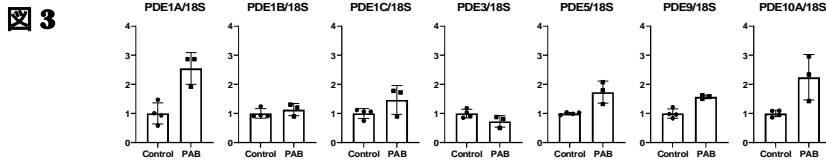
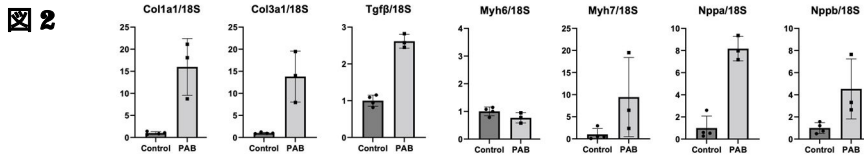
4. 研究成果

右心不全の右室心筋における PDE1 および関連因子の発現・活性解析

まず右心不全 (PAB) マウスが確立できているか表現型の解析を行った。Sham 群と比較して心臓超音波検査による評価で右心系の拡大と右室機能の低下 (TAPSE, RV-s' の低下) が認められた (図 1)。右室組織の RT-qPCR による遺伝子発現解析を行うと、肥大・線維化に関係するマーカー (Col1a1, Col3a1, Tgfb, Myh6, Nppa, Nppb) の上昇も認められた (図 2)。さらに右室心筋における PDE の発現解析を行ったところ、数ある PDE のうちで特に PDE1A および PDE10A の有意な発現増加が認められた (図 3)。これらのデータは右心不全における PDE1, PDE10 の病態的機能を示唆する。

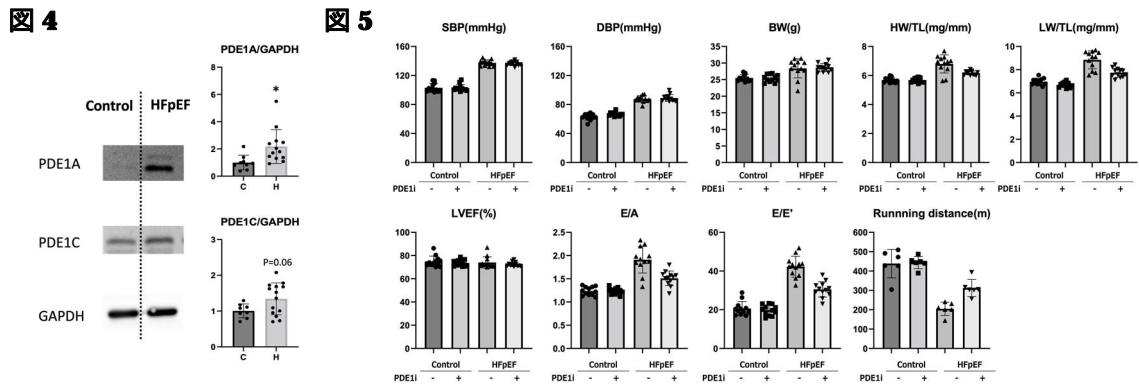
図 1



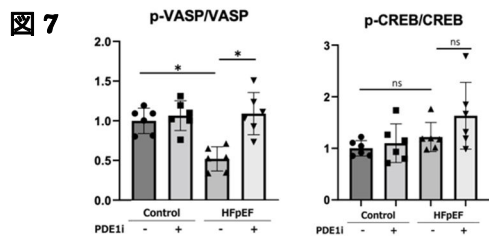
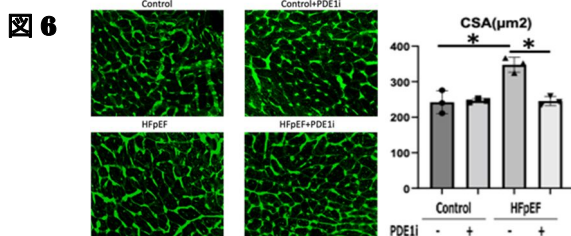


HFpEF における PDE1 の病態機能解明と阻害による治療介入

HFpEF マウスにおいては PDE1A, PDE1C の発現亢進が確認された(図 4)。また PDE1 阻害により 血圧や体重は変化を受けないが、HFpEF の表現型 (拡張障害、心重量増加・肺うっ血、運動耐容 能低下、心筋細胞肥大) に改善が認められた(図 5, 図 6)。



HFpEF においては PKG の活性 (VASP のリン酸化) が低下し、PDE1 阻害により回復していた。これらの効果は cGMP-PKG 系の賦活化を介していることが示唆された。統計学的に有意ではないが HFpEF 病態においては PDE1 阻害薬投与で PKA 活性 (CREB のリン酸化) も上昇する傾向を示した (図 7) 。これらは PDE1 阻害で cAMP, cGMP 双方が賦活化されたことにより HFpEF の病態改善 が得られたことを示唆する。

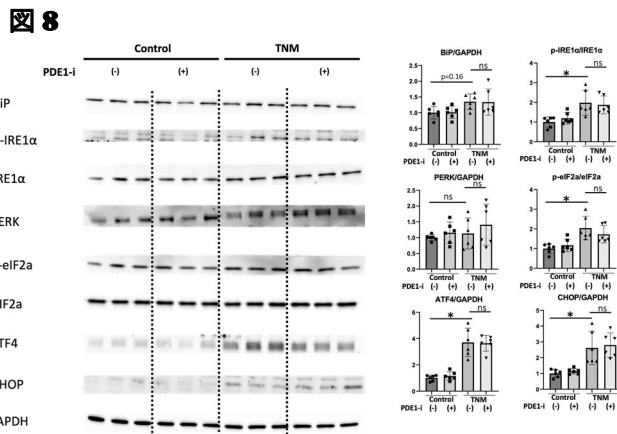


PDE1 阻害の培養単離心筋細胞における効果の解析

PDE1 下流メカニズムとして小胞体ストレスの関与を想定し、単離ラット新生仔心筋細胞を tunicamycin (TNM) で刺激して小胞体ストレスを誘導した。しかし予想に反して PDE1 阻害は小胞体ストレス応答に対して有意な変化をもたらさなかった (図 8) 。

<総括>

マウス右心不全モデルを確立し、病態進展における PDE1 と PDE10 の役割を示した。さらに関連する病態である HFpEF においても PDE1 の発現亢進と阻害による病態抑制が証明された。これらの所見は治療法の確立していない右心不全や HFpEF の治療法開発にとって非常に重要な基礎的知見となる。cAMP-PKA, cGMP-PKG 経路の活性化の関与は示されたが、当初想定していた小胞体ストレス応答の関与は大きくないことが示唆されたため、細胞内 Ca²⁺動態、特にストア作動性カルシウム流入に関するシグナル経路の関与に着目して今後も検証を継続する予定である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19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 Tomoki Ushijima, Yoshihisa Tanoue, Hiromichi Sonoda, Meikun Kan-o, Shinichiro Oda, Satoshi Kimura, Toru Hashimoto, Takeo Fujino, Akira Shiose	4. 巻 68
2. 論文標題 Potential of the EVAHEART 2 Double-Cuff Tipless Inflow Cannula for Prevention of Thromboembolic Events	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ASAIO Journal	6. 最初と最後の頁 e168-e171
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MAT. 0000000000001672.	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 Ono Minoru, Yamaguchi Osamu, Hashimoto Toru, Hatano Masaru, on behalf of the JCS/JSCVS/JATS/JSVS Joint Working Group	4. 巻 86
2. 論文標題 JCS/JSCVS/JATS/JSVS 2021 Guideline on Implantable Left Ventricular Assist Device for Patients With Advanced Heart Failure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1024～1058
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-21-0880	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 Nagatomi Yuta, Ide Tomomi, Higuchi Tae, Nezu Tomoyuki, Fujino Takeo, Tohyama Takeshi, Nagata Takuya, Higo Taiki, Hashimoto Toru, Matsushima Shouji, Shinohara Keisuke, Yokoyama Tomiko, Eguchi Aika, Ogusu Ayumi, Ikeda Masataka, Ishikawa Yusuke, Yamashita Fumika, Kinugawa Shintaro, Tsutsui Hiroyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Home based cardiac rehabilitation using information and communication technology for heart failure patients with frailty	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 2407～2418
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ehf2.13934	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 Mitsukuni, Hashimoto Toru, Noda Eri, Ishikawa Yusuke, Ishikita Akihito, Fujino Takeo, Matsushima Shouji, Ide Tomomi, Kinugawa Shintaro, Nagaoka Kazuhiro, Ushijima Tomoki, Shiose Akira, Tsutsui Hiroyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Fulminant necrotizing eosinophilic myocarditis after COVID 19 vaccination survived with mechanical circulatory support	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 2732～2737
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ehf2.13962	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 Yoshida Daisuke, Hashimoto Toru, Katsuki Masato, Ishikita Akihito, Ishikawa Yusuke, Fujino Takeo, Shinohara Keisuke, Matsushima Shouji, Kinugawa Shintaro, Nakano Yasuhiro, Katsuki Shunsuke, Matoba Tetsuya, Hayashidani Shunji, Tsutsui Hiroyuki	4. 巻 5
2. 論文標題 Histologic Diagnosis of Coronary Amyloidosis Using Percutaneous Transluminal Directional Atherectomy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 CJC Open	6. 最初と最後の頁 99 ~ 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cjco.2022.11.009	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 Kanamura Takuya, Hashimoto Toru, Shiose Akira, Tsutsui Hiroyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Thrombus associated with locked-in atrial fibrillation in recipient remnant left atrium after heart transplantation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Heart 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) 10.1093/eurheartj/ehad008	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 Tsutsui Yoshitomo, Matsushima Shouji, Enzan Nobuyuki, Noda Eri, Shinohara Keisuke, Hashimoto Toru, Ide Tomomi, Kinugawa Shintaro, Tsutsui Hiroyuki	4. 巻 87
2. 論文標題 Nationwide Temporal Trends in Clinical Characteristics and Treatment of Dilated Cardiomyopathy From 2003 to 2013 in Japan A Report From Clinical Personal Records	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 500 ~ 507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-22-0554	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 Enzan Nobuyuki, Matsushima Shouji, Kaku Hidetaka, Tohyama Takeshi, Nezu Tomoyuki, Higuchi Tae, Nagatomi Yuta, Fujino Takeo, Hashimoto Toru, Ide Tomomi, Tsutsui Hiroyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Propensity-Matched Study of Early Cardiac Rehabilitation in Patients With Acute Decompensated Heart Failure	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Circulation: Heart Failure	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/CIRCHEARTFAILURE.122.010320	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 Sato Tasuku, Hashimoto Toru, Ishikawa Yusuke, Fujino Takeo, Sakamoto Ichiro, Higo Taiki, Shiose Akira, Tsutsui Hiroyuki	4. 巻 3
2. 論文標題 Bidirectional Dynamic Change in Shunt Flow Across a Small Ventricular Septal Defect in a Patient With a Left Ventricular Assist Device	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 CJC Open	6. 最初と最後の頁 984 ~ 985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cjco.2021.03.004	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 Masaki Kohei, Hashimoto Toru, Katsuki Masato, Ohtani Kisho, Higo Taiki, Ushijima Tomoki, Tanoue Yoshihisa, Shiose Akira, Tsutsui Hiroyuki	4. 巻 62
2. 論文標題 Fatal Pulmonary Hemorrhagic Infarction Caused by Pulmonary Vein Thrombotic Occlusion During Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 1182 ~ 1185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.21-226	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 Ushijima Tomoki, Tanoue Yoshihisa, Sonoda Hiromichi, Kan-o Meikun, Oda Shinichiro, Kimura Satoshi, Hashimoto Toru, Fujino Takeo, Shiose Akira	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 Potential of the EVAHEART 2 Double-Cuff Tipless Inflow Cannula for Prevention of Thromboembolic Events	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ASAIO 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) 10.1097/MAT.0000000000001672	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 Ono Minoru, Yamaguchi Osamu, Ohtani Tomohito, Kinugawa Koichiro, Saiki Yoshikatsu, Sawa Yoshiki, Shiose Akira, Tsutsui Hiroyuki, Fukushima Norihide, Hashimoto Toru, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 JCS/JSCVS/JATS/JSVS 2021 Guideline on Implantable Left Ventricular Assist Device for Patients With Advanced Heart Failure	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-21-0880	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 Kazuhiro Kamada, Toru Hashimoto, Akira Shiose, Hiroyuki Tsutsui.	4. 巻 4(6)
2. 論文標題 Open and Closed Valve Commissural Fusion after Biventricular Assist Device Implantation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Heart Journal Case Reports	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjcr/ytaa406.	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 Yoshiyasu Ono, Toru Hashimoto, Kazuo Sakamoto, Shouji Matsushima, Taiki Higo, Hiromichi Sonoda, Yasue Kimura, Masaki Mori, Akira Shiose, Hiroyuki Tsutsui	4. 巻 8
2. 論文標題 Effusive-Constrictive Pericarditis Secondary to Pneumopericardium Associated with Gastropericardial Fistula	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 778-781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13135.	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 Takashi Kai, Yoshiyasu Ono, Shouji Matsushima, Keisuke Shinohara, Ryosuke Nakashima, Takuro Kawahara, Masato Katsuki, Takeo Fujino, Toru Hashimoto, Taiki Higo, Hiroyuki Tsutsui.	4. 巻 -
2. 論文標題 Undiagnosed cardiac sarcoidosis causing refractory heart failure after acute myocardial infarction due to thromboembolism.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Heart 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) 10.1536/ihj.20-586	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 Toru Hashimoto, Kazuhiro Kamada, Shouji Matsushima, Taiki Higo, Akira Shiose, Hiroyuki Tsutsui.	4. 巻 3
2. 論文標題 Regression of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy and Strain Pattern Using Pharmacotherapy in a Patient with Dilated Cardiomyopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CJC Open	6. 最初と最後の頁 387-389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cjco.2020.11.009.	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 Masato Katsuki, Toru Hashimoto, Tomoki Ushijima, Akira Shiose	4. 巻 5(3)
2. 論文標題 Minimized Myocardial Infarction Despite Left Main Coronary Artery Thrombotic Occlusion in a Patient with Left Ventricular Assist Device.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Heart Journal Case Reports	6. 最初と最後の頁 ytab065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjcr/ytab065.	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 Yoshihiko Kodama, Ayako Kuraoka, Yuichi Ishikawa, Makoto Nakamura, Hiroya Ushinohama, Koichi Sagawa, Shintaro Umemoto, Toru Hashimoto, Ichiro Sakamoto, Kisho Ohtani, Tomomi Ide, Hiroyuki Tsutsui, Shiro Ishikawa.	4. 巻 16
2. 論文標題 The outcome of patients with functional single ventricular heart after pacemaker implantation - what makes it poor and what can we do?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 1870-1874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2019.06.019	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 Ryo Miyake, Kisho Ohtani, Toru Hashimoto, Ryoko Yada, Yoko Shojima, Shunji Hayashidani, Taiki Higo, Hiroyuki Tsutsui.	4. 巻 -
2. 論文標題 Takotsubo syndrome in a heart transplanted recipient with poor cardiac sympathetic reinnervation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	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) 10.1002/ehf2.12632	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26件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Tomoyasu Suenaga, Takeo Fujino, Yusuke Ishikawa, Keisuke Shinohara, Toru Hashimoto, Shouji Matsushima, Tomomi Ide, Shintaro Kinugawa, Hiroyuki Tsutsui.
2. 発表標題 Hemoglobin can Predict Early Rehospitalization in Advanced Heart Failure Patients Listed for Heart Transplantation without Mechanical Circulatory Support
3. 学会等名 The 87th annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takuya Nagata, Tomomi Ide, Takeshi Tohyama, Hidetaka Kaku, Nobuyuki Enzan, Shoji Matsushima, Masataka Ikeda, Shunsuke Katsuki, Yasuhiro Nakano, Toru Hashimoto, Tetsuya Matoba, Koji Todaka, Hiroyuki Tsutsui
2. 発表標題 Long-term Outcomes of Heart Failure Patients with Preserved, Mildly Reduced, and Reduced Ejection Fraction: JROADHF
3. 学会等名 The 87th annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 増永智哉、橋本 亨、石川裕輔、藤野剛雄、篠原啓介、松島将士、大谷規彰、井手友美、絹川真太郎、筒井裕之
2. 発表標題 Isolated Cardiac Sarcoidosis Had Worse Prognosis than Systemic Sarcoidosis Including Cardiac Involvement Even under Immunosuppressive Therapy
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 樋口 妙、井手友美、藤野剛雄、永富祐太、根津智之、遠山岳詩、石川裕輔、橋本 亨、絹川真太郎、筒井裕之
2. 発表標題 心原性ショックにより機械的循環補助を必要とした患者のICU-AWの発症ならびに臨床的特徴
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 根津智之、井手友美、藤野剛雄、樋口妙、永富祐太、遠山岳詩、石川裕輔、橋本 亨、絹川真太郎、塩瀬 明、筒井裕之
2. 発表標題 植込型LVAD装着患者における術後の運動耐容能を規定する術前因子の解明
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 5. 筒井好知、松島将士、野田英里、橋本 亨、井手友美、絹川真太郎、筒井裕之
2. 発表標題 Nationwide Temporal Trends in Clinical Characteristics and Treatment of Dilated Cardiomyopathy from 2003 to 2013 in Japan
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 坂本一郎、藤野剛雄、橋本 亨、長友勇作、平田雄一郎、永田 弾、山村健一郎、絹川真太郎、塩瀬明、筒井裕之
2. 発表標題 Heart Transplantation after Fontan Operation
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 橋本 亨、筒井裕之、塩瀬明
2. 発表標題 DT-VADの実際/BTT-VADとの違いは？
3. 学会等名 Alliance for Revolution and Interventional Cardiology Advancement 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋本 亨
2. 発表標題 ハートシートの概要と九州大学病院における治療経験
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋本 亨
2. 発表標題 当院における心不全治療の現状とハートシートが果たす役割
3. 学会等名 第26回日本心臓リハビリテーション学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橋本 亨、小野義恭、坂本和生、松島将士、肥後太基、園田拓道、木村和恵、森正樹、塩瀬明、筒井裕之
2. 発表標題 Effusive-Constrictive Pericarditis Secondary to Gastropericardial Fistula
3. 学会等名 第24回日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Zuo Y, Sakatsume K, Sasaki K, Nakajima S, Fukushima , Fujino T, Hashimoto T, Shiose A, Ooka T, Matsui Y, Watanabe M, Matsumiya G, Mutsuga M, Usui A, Fujiwara T, Arai H, Niinami N, Ono M, Sawa Y, Akiyama M, Horiuchi H, Saiki Y
2. 発表標題 Severity of vWF degradation depends on LVAD types; preliminary results from a multi-center prospective study
3. 学会等名 he 49th Annual Meeting of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 牛島智基, 田ノ上禎久, 園田拓道, 帯刀英樹, 松山 翔, 藤田 智, 木村 聡, 大石恭久, 橋本 亨, 大谷規彰, 肥後太基, 筒井裕之, 塩瀬 明.
2. 発表標題 重度呼吸不全を合併した心原性ショックに対するVeno-ArterioVenous ECMO
3. 学会等名 日本人工臓器学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鎌田和宏, 橋本 亨, 池田翔大, 三宅 諒, 筒井 好知, 大谷規彰, 肥後太基, 阿部弘太郎, 牛島智基, 田ノ上禎久, 塩瀬 明, 筒井裕之
2. 発表標題 両室補助人工心臓装着術後に高度肺動脈人工弁不全を来し右心不全管理に難渋した症例の検討
3. 学会等名 日本人工臓器学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 牛島智基, 田ノ上禎久, 橋本 亨, 肥後太基, 筒井裕之, 塩瀬 明
2. 発表標題 補助人工心臓治療におけるCentral ECMOの位置づけ
3. 学会等名 日本臨床補助人工心臓研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 肥後太基, 橋本 亨, 牛島智基, 園田拓道, 帯刀英樹, 田ノ上禎久, 八木田美穂, 定松慎矢, 塩瀬 明, 筒井裕之
2. 発表標題 脳血管障害を合併した心臓移植待機患者のステータス変更はどうあるべきか
3. 学会等名 日本移植学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田ノ上禎久, 牛島智基, 橋本 亨, 松山 翔, 藤田 智, 木村 聡, 園田拓道, 大石恭久, 帯刀英樹, 八木田美穂, 定松慎矢, 肥後太基, 筒井裕之, 塩瀬 明
2. 発表標題 拡大基準ドナーからの心臓移植の現状
3. 学会等名 日本移植学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本 亨, 肥後太基, 牛島智基, 園田拓道, 田ノ上禎久, 八木田美穂, 定松慎矢, 塩瀬 明, 筒井裕之.
2. 発表標題 移植後冠動脈病変の予防管理戦略
3. 学会等名 日本移植学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 肥後太基, 橋本 亨, 牛島智基, 園田拓道, 帯刀英樹, 田ノ上禎久, 八木田美穂, 定松慎矢, 塩瀬 明, 筒井裕之
2. 発表標題 VAD装着後患者の心臓移植待機ステータス変更における課題
3. 学会等名 日本心臓移植研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三宅 諒, 大谷規彰, 橋本 亨, 矢田涼子, 庄島耀子, 林谷俊児, 井手友美, 肥後太基, 筒井裕之.
2. 発表標題 交感神経再生が不十分な心臓移植後患者に生じたたこつぼ型心筋症の1例
3. 学会等名 日本心不全学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 甲木雅人, 大谷規彰, 矢田涼子, 古澤 峻, 橋本 亨, 武居 講, 池田翔大, 筒井好知, 林谷俊児, 井手友美, 肥後太基, 筒井裕之
2. 発表標題 活動性S L E患者における劇症型心筋炎
3. 学会等名 日本心不全学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 筒井好知, 大谷規彰, 井手友美, 松島将士, 橋本 亨, 肥後太基, 筒井裕之
2. 発表標題 当院におけるATTR心アミロイドーシスの臨床的特徴と予後予測因子について
3. 学会等名 日本心不全学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田ノ上禎久, 牛島智基, 橋本 亨, 松山 翔, 藤田 智, 木村 聡, 園田拓道, 大石恭久, 帯刀英樹, 肥後太基, 筒井裕之, 塩瀬 明.
2. 発表標題 植込型左心補助人工心臓HeartMatellの臨床成績の検討
3. 学会等名 日本心不全学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 肥後太基, 橋本 亨, 牛島智基, 帯刀英樹, 田ノ上禎久, 塩瀬 明
2. 発表標題 Impellaを用いた心原性ショックのベストマネジメント
3. 学会等名 日本心不全学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本 亨, 大谷規彰, 肥後太基, 井手友美, 牛島智基, 田ノ上禎久, 塩瀬 明, 筒井裕之
2. 発表標題 心臓移植後交感神経再生と運動耐容能の経時的評価
3. 学会等名 日本心不全学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本 亨, 筒井裕之
2. 発表標題 Phosphodiesterases (PDEs)によるシグナル制御とHFpEF
3. 学会等名 日本心不全学会(招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 橋本 亨, 筒井 裕之	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 5
3. 書名 Heart View	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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