

令和 4 年 5 月 16 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17592

研究課題名(和文) 心筋疾患におけるマイオカインの病態生理学的意義解明と治療応用のための基盤研究

研究課題名(英文) Pathophysiological significance of myokine in cardiomyopathy and its therapeutic application

研究代表者

奥村 貴裕 (Okumura, Takahiro)

名古屋大学・医学部附属病院・病院講師

研究者番号：60635598

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)：研究代表者らは、拡張型心筋症32例におけるFollistatin-like 1(FSTL1)血中濃度、特に経心臓勾配と血行動態および予後との関連を検討した。冠静脈洞と大動脈根部の血清FSTL1値の差で定義された経心臓勾配(FSTL1 CS-Ao)は、肺動脈楔入圧と有意に相関した。生存解析では、心臓イベント発生率は、低FSTL1 CS-Ao群で有意に高率であった。Cox回帰分析では、FSTL1 CS-Aoは心臓イベントの独立した予測因子であった。FSTL1の経心臓勾配の低下は、DCMの新しい予後予測因子となる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究代表者らは、拡張型心筋症患者におけるFSTL1血中濃度の経心臓勾配が肺動脈楔入圧と有意に相関することを示した。また、FSTL1の経心臓勾配の低下は、不良な予後と関連し、心臓イベントの独立した予測因子であることを明らかにした。この結果は、FSTL1経心臓勾配が拡張型心筋症の不良な血行動態を反映し、予後改善のための新たな治療ターゲットとなりうる可能性が示唆された。この結果は、DCMの発症や進展予防のメカニズム解明のヒントとなり、新たな診断法や治療の開発といった臨床応用に展開するための基盤となりうる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We investigated the association between serum follistatin-like 1 (FSTL1) levels, particularly the transcardiac gradient, and hemodynamics and prognosis in 32 patients with dilated cardiomyopathy (DCM). The transcardiac gradient (FSTL1 CS-Ao), defined as the difference between serum FSTL1 levels in the coronary sinus and aortic root, was significantly correlated with pulmonary artery wedge pressure. In survival analysis, the incidence of cardiac events was significantly higher in the low FSTL1 CS-Ao group. In Cox regression analysis, FSTL1 CS-Ao was an independent predictor of cardiac events, suggesting that a lower transcardiac gradient of FSTL1 might be a novel prognostic factor for DCM.

研究分野：循環器内科学

キーワード：マイオカイン 心筋疾患

1. 研究開始当初の背景

心筋疾患には、拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy, DCM) や肥大型心筋症といった特発性心筋症と、薬剤性心筋症などの二次性心筋症がある。その多くは、心筋細胞肥大や間質の線維化を病理学的変化として有し、心筋障害による組織学的構造リモデリングと理解される。特に、DCM は予後不良な疾患であり、その発症および進行機序は未だ解明されていない。内科的治療には、アンギオテンシン変換酵素阻害薬や 遮断薬による心リモデリング予防、心臓再同期療法などがあるが、いずれの治療にも 20~30% 程度の治療抵抗群が存在し、補助人工心臓装着や心臓移植を必要とする患者群も存在する。いっぽう、心臓リハビリテーションの中心となる運動療法が、心機能や予後の改善に有用であることも判明している。しかしながら、そのメカニズムは必ずしも明解ではなく、心筋障害および心リモデリングの機序解明とこれを応用した新規治療法の開発が急務である。

近年、骨格筋は生理活性物質を産生・分泌する内分泌器官であることが明らかになった。この骨格筋由来のマイオカインには運動により増加するものも存在し、線維芽細胞増殖因子-21 (FGF-21)、フォリスタチン類似タンパク-1 (FSTL-1)、マイオネクチンなど多くの種類が発見されている。最近、このうち心筋においても産生される FSTL-1 は、動物モデルにおいて、心筋虚血前にヒト FSTL-1 を全身投与すると心筋梗塞サイズが縮小し、心機能の回復を認め、FSTL-1 が心臓保護的に働くことが明らかになった。この結果は、FSTL-1 が抗炎症作用、心筋肥大抑制作用を有し、心筋障害を抑制しうることを示唆しており、FSTL-1 は心筋障害の予防・治療薬開発の標的分子になりうることを示した。さらに、運動によって産生が増加するマイオネクチンが抗細胞死作用と抗炎症作用を有し、心保護作用を発揮するとの報告もある。マイオカインのひとつであるマイオネクチンもまた、心保護効果において重要な役割を果たすと考えられ、心筋障害の予防・治療薬開発および運動を模倣する創薬開発の標的分子になりうることを示唆された。同様に、骨格筋由来の FGF21 もまた、心筋梗塞後のリモデリングに防御的に作用することも報告されている。

上記背景をもとに、研究代表者らは本研究に先行して、DCM 患者 10 例の心臓カテーテル検査における血行動態指標と血中マイオカイン濃度に関する予備研究を行った。大動脈洞および冠静脈洞での FSTL-1 濃度の差、すなわち心筋での FSTL-1 代謝が肺動脈楔入圧と有意に負の相関を示し、冠静脈洞の FSTL-1 濃度は右房圧および末梢灌流を反映する混合静脈血酸素飽和度と有意に負の相関を示した。このため、マイオカイン濃度が心筋疾患における心負荷・心不全重症度を反映し、心臓の収縮や拡張および心リモデリングに関与するとの仮説を立てた。さらには、最高酸素摂取量に代表される運動耐容能や予後指標のひとつである左室収縮予備能と関連し、心筋疾患の予後に関連するのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、心筋疾患患者において、大動脈洞、冠静脈洞および末梢血での FSTL-1、マイオネクチン、FGF-21 等のマイオカイン濃度を測定し、血行動態指標あるいは心不全重症度や心リモデリング、予後との関連を検討することで、心筋疾患の新しい診断および治療法の開発、発症予防への臨床応用に展開するための研究基盤を確立することである。主な評価項目は、マイオカイン血中濃度およびその差による心筋での代謝に関する検討、マイオカイン濃度と心筋組織学的構造変化との関連、運動耐容能、心機能改善度および予後との関連とした。

3. 研究の方法

本研究では、心筋疾患患者の末梢血および心臓前後の動静脈 (大動脈洞および冠静脈洞) でのマイオカイン血中濃度を確認し、心筋でのマイオカイン代謝と運動耐容能や血行動態指標といった各臨床データとの関連を検討することにより、病態生理学的な意義を探索する。また、炎症関連マーカーも併せて測定し、同様の検討を行うこととした。さらには、心筋病理組織像における線維化率、収縮関連蛋白 (SERCA2a, phospholamban, troponin-T, troponin-I) の発現、リモデリング関連分子 (phosphorylated Akt, mTOR, ERK) 等を評価し、心機能改善度あるいは予後との関連を検討することで、次世代の診断や治療法の開発、心筋症の発症・進行予防への臨床応用に展開するための基盤研究を行うこととした。

本研究計画の特徴と学術的意義を以下に示す。

- (1) 本研究では、心筋症患者のヒト血液検体におけるマイオカイン濃度を測定し、心筋代謝および血行動態、心負荷、心筋病理学上の構造変化との関連をみる。予備研究と同様の相関結

果が得られれば、マイオカイン濃度は疾患重症度を反映し、心筋障害や心筋疾患の発症・進展機序解明への一助となりうる。

- (2) ヒト心筋疾患の予後予測因子の 1 つである左室収縮予備能や運動耐容能とマイオカイン代謝との関連を検討し、さらに予後や治療介入による心機能改善度との関連を調べることにより、治療への応用基盤、治療戦略の確立に大きな臨床的意義を与えるものと考え。また、直接的な予後との関連が得られれば、新規予後予測マーカーとしての有用性も期待される。

研究対象：拡張型心筋症

- (1) ヒト血液検体におけるマイオカイン濃度(FSTL-1, マイオネクチン, FGF-21)を確認し、血行動態指標との関連を検討する。心収縮および拡張能、運動耐容能との関連も評価する。
- (2) マイオカイン濃度と心筋細胞面積や間質線維化を含む心筋病理学上の構造変化との関連を調べる。収縮関連 mRNA 量やリモデリング関連分子との関連を検討する。
- (3) 左室収縮予備能評価は、心筋疾患の臨床的予後予測に有用である。マイオカイン濃度と収縮予備能との関連を検討する。
- (4) 遠隔期における心機能の改善度は、左室収縮予備能と関連することが報告されている。マイオカイン濃度と治療後の左室機能改善度すなわちリバーシブルリモデリングとの関連を調べる。これにより、治療奏功群と抵抗群の差異が明らかになる。
- (5) マイオカイン濃度と予後との直接的な関連を調べる。

4. 研究成果

- (1) 拡張型心筋症における FSTL-1 血中濃度測定および経心臓勾配と予後に関する検討

骨格筋由来の生理活性物質である FSTL-1 は、心筋虚血動物モデルを用いた最近の研究で、細胞死抑制作用や抗炎症作用を介して心臓保護的に働くことが明らかとなった。本研究では、拡張型心筋症(DCM)患者を対象とし、血中 FSTL-1 の動態を評価し、既知の臨床指標や臨床的予後との関連を検討することを目的とした。研究代表者らは、DCM 患者 32 例において、心臓カテーテル検査時に大動脈洞、冠静脈洞、末梢静脈より血液検体を採取し、FSTL-1 濃度を測定した。各血中濃度とバイオマーカーや血行動態指標、予後との関連を検討した。FSTL-1 の経心臓勾配は、CS と Ao の血清 FSTL-1 レベルの差 (FSTL-1 CS-Ao) で計算され、FSTL-1 CS-Ao の中央値に基づいて、低 FSTL-1 CS-Ao 群と高 FSTL-1 CS-Ao 群の 2 群に分類した。心臓イベントは、心不全を悪化による入院と心臓死の複合と定義した。平均年齢は 59 歳、23 例 (72%) が男性であった。ベースラインの左室駆出率は 30.9%、BNP 値は 92.3pg/mL であった。FSTL-1 CS-Ao は、肺動脈楔入圧と負の相関を認めた ($r=-0.400$, $p=0.023$)。Kaplan-Meier 生存分析は、イベント発生率が高 FSTL-1 CS-Ao 群よりも低 FSTL-1 CS-Ao 群で有意に高率であることを示した ($p=0.013$)。Cox 回帰分析により、FSTL-1 の経心臓勾配が心臓イベントの独立した予測因子であることが明らかになった。ROC 曲線を用いた分析では、心臓イベントの予測のための FSTL-1 CS-Ao のカットオフ値は -4.09 ng/mL であり、感度 82%、特異度 86% であった ($AUC=0.87$)。心筋組織検体を用いた解析では、低 FSTL-1 CS-Ao 群の FSTL-1 mRNA の心筋発現は、高 FSTL-1 CS-Ao 群よりも有意に高かった ($p=0.018$)。心筋検体における線維化率 (collagen volume fraction, CVF) は両群間に有意な差はなかった ($p=0.864$)。本研究の結果から、患者の約半数において負の FSTL-1 経心臓勾配を有しており、FSTL-1 の経心臓勾配は DCM における血行動態を反映し、DCM 患者の新しい予後予測因子となりうると考えられた。

- (2) 拡張型心筋症における血中オートタキシン濃度と心イベントの関連

オートタキシン (autotaxin, ATX) は、リゾホスファチジン酸 (LPA) の産生を介して、心筋の炎症、線維化およびそれに続く心臓のリモデリングを促進する。非虚血性拡張型心筋症における血清 ATX と予後との関連は検討されていない。非虚血性拡張型心筋症患者 104 例 (年齢 49.8 ± 13.4 歳、男性 76 例) を対象とし、オートタキシン (autotaxin, ATX) 血中濃度を測定した。ATX 値には性差が報じられていることから、男女それぞれの血清 ATX 中央値を用いて、ATX 高値群と ATX 低値群に分類した。心イベントは、心臓死と心不全入院の複合エンドポイントとして定義した。全患者における ATX 値の中央値は、男性で 203.5 ng/mL、女性で 257.0 ng/mL であった。脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 値は、ATX 高値群の方が ATX 低値群よりも高値であったのに対し (それぞれ 224.0 [59.6-689.5] pg/mL, 96.5 [40.8-191.5] pg/mL, $p=0.010$)、高感度 C 反応性タンパク値 (hsCRP) および心筋生検検体における線維化率は、両群間に有意差を認めなかった。Kaplan-Meier 生存分析では、イベント発生率が ATX 低値群よりも ATX 高値群で有意に高いことが判明した (Log-rank: $p=0.007$)。COX 比例ハザード分析では、ATX 高値が複合心イベントの独立し

た決定因子であることが明らかになった。バイオマーカー間の関連に関する検討では、男女ともに血清 ATX 値は hsCRP 値および心筋線維化率と相関していなかったが、BNP 値とは弱い相関が認められた(男性, $rs(\text{Spearman})=0.274, p=0.017$; 女性, $rs(\text{Spearman})=0.378, p=0.048$)。本研究の結果は、血清 ATX 高値が NIDCM 患者の不良な臨床予後と関連することを示している。血清 ATX 値が NIDCM の新規バイオマーカーまたは治療標的となる可能性があることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Araki Takashi, Okumura Takahiro, Hiraiwa Hiroaki, Mizutani Takashi, Kimura Yuki, Kazama Shingo, Shibata Naoki, Oishi Hideo, Kuwayama Tasuku, Kondo Toru, Morimoto Ryota, Takefuji Mikito, Murohara Toyoaki	4. 巻 9
2. 論文標題 Serum autotaxin as a novel prognostic marker in patients with non ischaemic dilated cardiomyopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 1304 ~ 1313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13817	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 Oishi Hideo, Okumura Takahiro, Ohashi Koji, Kimura Yuki, Kazama Shingo, Shibata Naoki, Arao Yoshihito, Kato Hiroo, Kuwayama Tasuku, Yamaguchi Shogo, Tatsumi Minako, Kondo Toru, Hiraiwa Hiroaki, Morimoto Ryota, Takefuji Mikito, Ouchi Noriyuki, Murohara Toyoaki	4. 巻 78
2. 論文標題 Prognostic impact of transcatheter gradient of follistatin-like 1 reflecting hemodynamics in patients with dilated cardiomyopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 524 ~ 532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2021.07.005	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 Morimoto Ryota, Mizutani Takashi, Araki Takashi, Oishi Hideo, Kimura Yuki, Kazama Shingo, Shibata Naoki, Kuwayama Tasuku, Hiraiwa Hiroaki, Kondo Toru, Furusawa Kenji, Okumura Takahiro, Murohara Toyoaki	4. 巻 8
2. 論文標題 Prognostic value of resting cardiac power index depends on mean arterial pressure in dilated cardiomyopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 3206 ~ 3213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13446	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 奥村貴裕、木村祐樹、室原豊明	4. 巻 53
2. 論文標題 拡張型心筋症を臨床的予測スコアで層別化する	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 心臓	6. 最初と最後の頁 772 ~ 776
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Okumura Takahiro, Hiraiwa Hiroaki, Araki Takashi, Mizutani Takashi, Kimura Yuki, Kazama Shingo, Shibata Naoki, Oishi Hideo, Kuwayama Tasuku, Kondo Toru, Morimoto Ryota, Murohara Toyoaki	4. 巻 23
2. 論文標題 Two cases of dilated cardiomyopathy with blood pressure-limited tolerability of cardioprotective agents improved by ivabradine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology Cases	6. 最初と最後の頁 149 ~ 153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jccase.2020.11.007	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 Yuki, Okumura Takahiro, Morimoto Ryota, Kazama Shingo, Shibata Naoki, Oishi Hideo, Araki Takashi, Mizutani Takashi, Kuwayama Tasuku, Hiraiwa Hiroaki, Kondo Toru, Murohara Toyoaki	4. 巻 8
2. 論文標題 A clinical score for predicting left ventricular reverse remodelling in patients with dilated cardiomyopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 1359 ~ 1368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13216	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 Yuki, Okumura Takahiro, Kazama Shingo, Shibata Naoki, Oishi Hideo, Arao Yoshihito, Kuwayama Tasuku, Kato Hiroo, Yamaguchi Shogo, Hiraiwa Hiroaki, Kondo Toru, Morimoto Ryota, Murohara Toyoaki	4. 巻 61
2. 論文標題 Usefulness of Plasma Branched-Chain Amino Acid Analysis in Predicting Outcomes of Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 739 ~ 747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.20-010	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 Hiraiwa Hiroaki, Okumura Takahiro, Kondo Toru, Kato Toshiaki, Kazama Shingo, Ishihara Toshikazu, Iwata Etsuo, Shimojo Masafumi, Kondo Sayano, Aoki Soichiro, Kanzaki Yasunori, Tanimura Daisuke, Sano Hiroaki, Awaji Yoshifumi, Yamada Sumio, Murohara Toyoaki	4. 巻 75
2. 論文標題 Usefulness of the plasma branched-chain amino acid/Aromatic amino acid ratio for predicting future cardiac events in patients with heart failure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 689-696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2019.12.016	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 Hiroaki Hiraiwa, Takahiro Okumura, Shinya Shimizu, Yoshihito Arao, Hideo Oishi, Hiroo Kato, Tasuku Kuwayama, Shogo Yamaguchi, Tomoaki Haga, Toru Kondo, Naoaki Kano, Naoki Watanabe, Kenji Furusawa, Akinori Sawamura, Ryota Morimoto, Kazuro Fujimoto, Masato Mutsuga, Akihiko Usui, Toyoaki Murohara	4. 巻 82
2. 論文標題 Pathological changes of the myocardium in rewordening of anthracycline-induced cardiomyopathy after explant of a left ventricular assist device	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nagoya Journal of Medical Science	6. 最初と最後の頁 129-134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18999/nagjms.82.1.129	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7件 (うち招待講演 1件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Takashi Mizutani, Ryota Morimoto, Takahiro Okumura, Shingo Kazama, Yuki Kimura, Takashi Araki, Hideo Oishi, Tasuku Kuwayama, Hiroaki Hiraiwa, Toyoaki Murohara.
2. 発表標題 Prognostic Value of 123I-Metaiodobenzylguanide Scintigraphy in Patients with Non Ischemic Dilated Cardiomyopathy
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村祐樹, 奥村貴裕, 森本竜太, 風間信吾, 柴田直紀, 大石英生, 荒木孝, 水谷崇, 栗山輔, 平岩宏章, 近藤徹, 室原豊明.
2. 発表標題 拡張型心筋症患者におけるリバースリモデリング予測スコア
3. 学会等名 第7回日本心筋症研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Araki, Takahiro Okumura, Takashi Mizutani, Yuki Kimura, Shingo Kazama, Naoki Shibata, Hideo Oishi, Tasuku Kuwayama, Hiroaki Hiraiwa, Toru Kondo, Ryota Morimoto, Mikito Takefuji, Toyoaki Murohara.
2. 発表標題 Serum autotaxin level predicts future cardiac events in patients with dilated cardiomyopathy
3. 学会等名 ESC Congress 2021 The digital experience (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Oishi H, Okumura T, Ohashi K, Kimura Y, Kazama S, Shibata N, Arao Y, Kato H, Kuwayama T, Yamaguchi S, Kondo T, Hiraiwa H, Morimoto R, Ouchi N, Murohara T.
2. 発表標題 The Prognostic Impact of Transcardiac Gradient of Follistatin-like 1 In Patients With Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy
3. 学会等名 American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村祐樹, 奥村貴裕, 森本竜太, 風間信吾, 柴田直紀, 大石英生, 荒木孝, 水谷崇, 柴山輔, 平岩宏章, 近藤徹, 室原豊明
2. 発表標題 拡張型心筋症におけるリバースリモデリングを実臨床でどう予測するか?
3. 学会等名 第24回日本心不全学会学術集会(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Okumura T, Oishi H, Araki T, Mizutani T, Kazama S, Shibata N, Kuwayama T, Hiraiwa H, Kondo T, Morimoto R, Takefuji M, Murohara T.
2. 発表標題 The Prognostic Impact of Human Epididymis Protein 4 Levels in Patients With Dilated Cardiomyopathy
3. 学会等名 American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hideo Oishi, Takahiro Okumura, Koji Ohashi, Yuki Kimura, Shingo Kazama, Naoki Shibata, Yoshihito Arao, Hiroo Kato, Tasuku Kuwayama, Shogo Yamaguchi, Toru Kondo, Hiroaki Hiraiwa, Ryota Morimoto, Noriaki Ouchi, Toyooki Murohara
2. 発表標題 Transcardiac Gradient of Follistatin-like 1 Predicts Future Cardiac Events in Patients with Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy
3. 学会等名 第23回 日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 北岡 裕章、岡田厚、泉知里、奥村貴裕、久保亨、大野聖子、藤田修一、寺崎文生、本郷賢一、高潮征爾、辻田賢一、武田充人、廣野恵一、神谷千津子、大谷朋仁、小垣滋豊、明石嘉浩、猪又孝元、井手友美、筒井裕之	4. 発行年 2021年
2. 出版社 学研メディカル秀潤社	5. 総ページ数 272
3. 書名 循環器診療コンプリート 心筋症	

〔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
研究協力者	大内 乗有 (Uchi Noriyuki) (00595514)		
研究協力者	大橋 浩二 (Ohashi Koji) (10595515)		
研究協力者	森本 竜太 (Morimoto Ryota) (00755499)		
研究協力者	近藤 徹 (Kondo Toru) (60844925)		

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