

令和 6 年 4 月 6 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03670

研究課題名（和文）左室駆出率が保持された心不全に対する個別化医療を目指した多分野融合研究

研究課題名（英文）Interdisciplinary fusion research for precision medicine in heart failure patients with preserved ejection fraction

研究代表者

安齊 俊久（Anzai, Toshihisa）

北海道大学・医学研究院・教授

研究者番号：60232089

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究期間内に目標症例を大幅に超えるHFpEF802例を対象にバイオマーカー、アレイ、メタボローム解析に関しては当初計画通りすべて完了することが出来た。しかしながら、当初計画していたネットワーク関連解析に関しては、現在進行中であり、オミックス情報を含めたHFpEF患者の新規クラスター構築は来年度中に完了できる目途が立っている。
歩行動画の人工知能解析に関しては、撮影した歩行動画から機械学習を用いて客観的にフレイルスコアを算出することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HFpEFのディープフェノタイピングを前向き多施設研究で行った報告は過去に例がない。特にゲノム・オミックスに関連する情報は人種ごとに異なる可能性が高く、単一人種の比率が高い本邦で検証することは、本邦の心不全診療に大きく貢献する可能性がある点でも重要である。本研究で得られたHFpEFの新規クラスター分類と予後データとの関連解析により、高精度予後予測モデルの構築、新規バイオマーカーの探索、臨床試験対象症例の効率的選択、薬剤選択の個別化診療が可能になり、臨床試験にかかるコスト削減や医療費抑制効果などにつながる。

研究成果の概要（英文）：During the research period, we were able to successfully complete all planned biomarker, array, and metabolome analyses for a total of 802 HFpEF cases, significantly surpassing the target cases. However, the network-related analysis originally planned is currently ongoing, and there is a prospect that the construction of new clusters of HFpEF patients, including omics information, will be completed within the next year.
Regarding the artificial intelligence analysis of gait videos, we succeeded in objectively calculating frailty scores using machine learning techniques from the recorded gait videos.

研究分野：循環器内科学

キーワード：個別化医療 収縮能が保持された心不全 オミックス バイオマーカー 人工知能

1. 研究開始当初の背景

社会の高齢化に伴い、心不全罹患症例は増加の一途をたどり、厚生労働省の試算では 2055 年までにわが国の人口は約 3 割減少する一方、75 歳以上の高齢者の割合は約 3 割に増加し、心不全患者は約 120 万人に達すると推測されている（Circ J 2008）。心不全患者の約半数を占める左室駆出率が保持された心不全（Heart Failure with preserved Ejection Fraction : HFpEF）は、左室駆出率の低下した心不全（Heart Failure with reduced Ejection Fraction : HFrEF）と同様に不良な予後を有しながらも、その実態は十分解明されておらず、治療法に関しても、これまで行われた数多くの大規模無作為化臨床試験において、有効性を証明した報告はない。その結果、最新の心不全ガイドラインにおいても、併存症（心房細動・高血圧・糖尿病・慢性閉塞性肺疾患など）の治療以外、明確な治療指針が示されていないのが現状である（Eur Heart J 2016, Circ J 2019）。

HFpEF は左室肥大、高血圧、心拍数増大、動脈硬化、心房細動、心臓外併存症、低栄養そして虚弱など様々な要因から成り立っているために、一面的な治療介入では治療が困難である可能性が考えられている。HFpEF を対象にしてこれまで行われた無作為化臨床試験の大半は、極めて多様性に富む背景を持つ HFpEF を一疾患として扱い、HFrEF で有効性が証明されているアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）、β 遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）などの薬物療法の効果をこれまでの HFrEF を対象にした臨床試験と同様のデザインで検証してきた。これらについても有効性を証明するに至らなかった原因と考えられる。しかしながら、MRA の有効性を検討した TOPCAT 試験（N Engl J Med 2014）では、組み入れ基準の一部に心不全バイオマーカーである脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）を用いており、試験全体では一次エンドポイントに有意差を認めなかったものの、無作為化 60 日以内の BNP が高値であった症例群を対象に限定した場合、MRA により一次エンドポイントが有意に減少したことが副次解析データとして示されていた。そのため、HFrEF に対して高い有効性が示された新薬であるアンジオテンシン受容体/ネプリライシン阻害薬の HFpEF に対する有効性を検証するために最近行われた PARAGON 試験では、BNP 高値が組み入れ条件として用いられ、その結果に大きな期待が集まっていたが、有意差は認められなかった（N Engl J Med 2019）。このことは、通常の臨床データや単一の心不全バイオマーカーのみでは、多様性に富む HFpEF の中から各種治療薬のレスポンスを抽出することに限界があることを示している。

近年、科学技術の急速な進歩により、マルチバイオマーカー測定、ゲノム・オミックス解析など詳細な生体情報解析、そして人工知能による深層学習の医学領域への応用が期待されている。これらの応用により、従来用いられていた臨床情報から得られた中間表現型によるフェノタイプングだけでなく、より深い表現型の探索（ディープフェノタイプング）を行い、生命学的背景の近い新規クラスター集団に HFpEF 患者を再分類することで、個別化診療基盤を構築できる可能性が高いと考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、有効な治療法が確立されていない左室駆出率が保持された心不全（Heart Failure with preserved Ejection Fraction : HFpEF）に対し、マルチバイオマーカー測定、ゲノム・オミックスなど詳細な生体情報解析、そして人工知能による深層学習（虚弱を鋭敏に反映する歩行パターン層別）を用いて、ネットワーク解析を行い、HFpEF のディープフェノタイプングによる新規クラスター分類を行うことで、個別化診療（プレジジョン・メディシン）の基盤を構築することを目的とする。

3. 研究の方法

HFpEF 計 500 症例を目標に以下の組み入れ基準・除外基準で北海道大学病院を含む全国 24 施設から Electronic Data Capture システムを用いて詳細な臨床情報を含めて登録し、各種解析を行う。

組み入れ基準：外来もしくは入院心不全症例：①20 歳以上でフラミンガム心不全診断基準を満足する心不全症状/所見があり、②左室駆出率 50%以上かつ BNP 値 >100 pg/mL もしくは N 末端 proBNP 値 >400 pg/mL、③本人からの文書同意が可能。

除外基準：①敗血症、②心筋炎、③閉塞型肥大型心筋症、④拘束型心筋症、⑤重度の弁膜症、⑥心臓移植後あるいは待機、⑦1 か月以内の予定心臓手術

各種解析：

① 心不全マルチバイオマーカー解析

各参加施設から匿名化処理後の血清を北海道大学循環病態内科学教室に郵送し、教室内実験室で心不全進展の各段階に関連する可能性のあるバイオマーカー計 63 項目を測定する。

② アレイ解析

各参加施設から匿名化処理後の全血から 24 時間以内にゲノム抽出を行い、東北大学にゲノム検体を郵送し、ジャポニカアレイによるアレイ解析を行う。その上で、東北メディカル・メガバンク計画に参加した心不全を発症していない健常者 1500 例との比較を行い、HFpEF に特徴的な SNP の有無を同定する。また、近年、炎症反応亢進を介して動脈硬化性疾患の発症・予後に関連すると報告されているクローン性造血に関連する遺伝子 (DNMT3A、TET2、ASXL1、JAK2) 変異も HFpEF の予後に関与している可能性があり、同遺伝子変異の有無についても検討する。

③ オミックス解析

各参加施設から匿名化処理後の血漿から 24 時間以内にオミックス解析用に血漿抽出、東北大学に郵送し、質量分析装置を用いたオミックス解析 (網羅的メタボローム解析) を行う。アレイ解析と同様に非心不全健常者 1500 例との比較を行い、HFpEF に特徴的な代謝物の変化を同定する。

④ 人工知能解析

我々が開発した歩行動画アプリを搭載した iPod により、統一条件下で患者の歩行動画を撮影し、動画データを変換用コンピュータでエクセルデータ化する。データは、循環病態内科学教室内の専用コンピュータに保管し、予後と関連する歩行パターンについて人工知能深層学習により層別解析を行う。

⑤ ネットワーク解析

①～④の各種解析データを追跡予後データと合わせ、東北大学に送付し、東北大学内のスーパーコンピュータに全データを蓄積したうえで、ネットワーク解析を行い、ディープフェノタイピングによる HFpEF 症例の新しいクラスター分類を構築する。構築された新クラスター分類と有害事象との関連を検討し、新規クラスター分類の予後層別能、そして心不全薬である ACE 阻害薬、ARB、 β 遮断薬、MRA など特定の薬物療法に対する効果を特に得られやすいクラスターの存在を検証し、個別化診療 (プレジジョン・メディシン) に応用できる基盤データを構築する。

4. 研究成果

本研究期間内に目標症例を大幅に超える HFpEF802 例を対象にバイオマーカー、アレイ、メタボローム解析に関しては当初計画通りすべて完了することが出来た。しかしながら、当初計画していたネットワーク関連解析に関しては、現在進行中であり、オミックス情報を含めた HFpEF 患者の新規クラスター構築を研究期間内に完了することは出来なかった。こちらは研究期間終了後令和 6 年度中に完了できる目途が立っている。

本データベースから最終年度に得られた成果として、心不全患者の臨床背景 80 項目を潜在クラスター解析で検討したところ、HFpEF 患者が臨床的特徴から以下の 3 クラスターに分類できることが明らかとなった。クラスター①: 心房細動を有するが左房サイズが小さい、クラスター②: 高血圧や心肥大を有する高齢女性 (いわゆる古典的 HFpEF)、クラスター③: 高齢かつ心房細動を有する。さらに、クラスター②に分類される HFpEF 患者は β 遮断薬の投与により有害事象 (死亡あるいは心不全増悪による入院) の頻度が有意に高いことが明らかとなった (論文投稿中)。今後はオミックスデータの統合解析により、本クラスターの病態を明らかにするとともに、 β 遮断薬の投与に関する個別化基盤を構築する予定である。

また、歩行動画の人工知能解析に関しては、撮影した歩行動画から機械学習を用いて客観的にフレイルスコアを算出することに成功した (文献①)。加えてフレイル算出に寄与した歩行関連パラメータを SHapley Additive exPlanation (SHAP) により同定し、それぞれのパラメータの寄与度に関して表示できるようにした。その後スマートフォンアプリケーションを開発し、アプリケーションを搭載したスマートフォンを用いて歩行動画の撮影からフレイルスコアの算出まで一連の過程をスマートフォン内で施行することに成功した。

<引用文献>

① Mizuguchi Y, Nakao M, Nagai T, Takahashi Y, Abe T, Kakinoki S, Imagawa S, Matsutani K, Saito T, Takahashi M, Kato Y, Komoriyama H, Hagiwara H, Hirata K, Ogawa T, Shimizu T, Otsu M, Chiyo K, Anzai T. Machine Learning-based Gait Analysis to Predict Clinical Frailty Scale in Elderly Patients with Heart Failure. Eur Heart J Digit Health 2023; 5: 152-162.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 6件）

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Takenaka Sakae, Sato Takuma, Nagai Toshiyuki, Omote Kazunori, Kobayashi Yuta, Kamiya Kiwamu, Konishi Takao, Tada Atsushi, Mizuguchi Yoshifumi, Takahashi Yuki, Naito Seiichiro, Saiin Kohei, Ishizaka Suguru, Wakasa Satoru, Anzai Toshihisa | 4. 巻 324 |
| 2. 論文標題 Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and quality of life in patients with left ventricular assist device | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology | 6. 最初と最後の頁 H355 ~ H363 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00626.2022 | 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 Yasui Yutaro, Nakamura Kosuke, Omote Kazunori, Ishizaka Suguru, Takenaka Sakae, Mizuguchi Yoshifumi, Shimono Yui, Kazui Sho, Takahashi Yuki, Saiin Kohei, Naito Seiichiro, Tada Atsushi, Kobayashi Yuta, Sato Takuma, Kamiya Kiwamu, Nagai Toshiyuki, Anzai Toshihisa | 4. 巻 193 |
| 2. 論文標題 Prognostic Significance of Peak Workload-to-Weight Ratio by Cardiopulmonary Exercise Testing in Chronic Heart Failure | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 The American Journal of Cardiology | 6. 最初と最後の頁 37 ~ 43 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjcard.2023.01.052 | 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 Tada Atsushi, Nagai Toshiyuki, Koya Taro, Nakao Motoki, Ishizaka Suguru, Mizuguchi Yoshifumi, Aoyagi Hiroyuki, Imagawa Shogo, Tokuda Yusuke, Takahashi Masashige, Kato Yoshiya, Machida Masaharu, Matsutani Kenichi, Saito Takahiko, Anzai Toshihisa, the ELMSTAT HF investigators | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Applicability of new proposed criteria for iron deficiency in Japanese patients with heart failure | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 ESC Heart Failure | 6. 最初と最後の頁 985 ~ 994 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.14265 | 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 Sato Takuma, Kobayashi Yuta, Nagai Toshiyuki, Nakatani Takeshi, Kobashigawa Jon, Saiki Yoshikatsu, Ono Minoru, Wakasa Satoru, Anzai Toshihisa | 4. 巻 356 |
| 2. 論文標題 Long-term preservation of functional capacity and quality of life in advanced heart failure patients with bridge to transplant therapy: A report from Japanese nationwide multicenter registry | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Cardiology | 6. 最初と最後の頁 66 ~ 72 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2022.03.044 | 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 Murayama Michito, Kaga Sanae, Okada Kazunori, Iwano Hiroyuki, Nakabachi Masahiro, Yokoyama Shinobu, Nishino Hisao, Tsujinaga Shingo, Chiba Yasuyuki, Ishizaka Suguru, Motoi Ko, Kamiya Kiwamu, Nishida Mutsumi, Nagai Toshiyuki, Anzai Toshihisa | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 Clinical Utility of Superior Vena Cava Flow Velocity Waveform Measured from the Subcostal Window for Estimating Right Atrial Pressure | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of the American Society of Echocardiography | 6. 最初と最後の頁 727 ~ 737 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.echo.2022.02.002 | 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 Takuma, Kobayashi Yuta, Nagai Toshiyuki, Nakatani Takeshi, Kobashigawa Jon, Saiki Yoshikatsu, Ono Minoru, Wakasa Satoru, Anzai Toshihisa | 4. 巻 in press |
| 2. 論文標題 Long-term preservation of functional capacity and quality of life in advanced heart failure patients with bridge to transplant therapy: A report from Japanese nationwide multicenter registry | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Cardiology | 6. 最初と最後の頁 in press |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2022.03.044 | 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 Nagata Reika, Harada Tomonari, Omote Kazunori, Iwano Hiroyuki, Yoshida Kotaro, Kato Toshimitsu, Kurosawa Koji, Nagai Toshiyuki, Anzai Toshihisa, Obokata Masaru | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Right atrial pressure represents cumulative cardiac burden in heart failure with preserved ejection fraction | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 ESC Heart Failure | 6. 最初と最後の頁 1454 ~ 1462 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13853 | 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 Harada Tomonari, Yamaguchi Miho, Omote Kazunori, Iwano Hiroyuki, Mizuguchi Yoshifumi, Amanai Shiro, Yoshida Kuniko, Kato Toshimitsu, Kurosawa Koji, Nagai Toshiyuki, Negishi Kazuaki, Anzai Toshihisa, Obokata Masaru | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Cardiac Power Output Is Independently and Incrementally Associated With Adverse Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Circulation: Cardiovascular Imaging | 6. 最初と最後の頁 e013495 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCIMAGING.121.013495 | 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 Harada Tomonari, Obokata Masaru, Omote Kazunori, Iwano Hiroyuki, Ikoma Takahiro, Okada Kenya, Yoshida Kuniko, Kato Toshimitsu, Kurosawa Koji, Nagai Toshiyuki, Anzai Toshihisa, Borlaug Barry A., Kurabayashi Masahiko | 4. 巻 162 |
| 2. 論文標題 Functional Tricuspid Regurgitation and Right Atrial Remodeling in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 The American Journal of Cardiology | 6. 最初と最後の頁 129 ~ 135 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjcard.2021.09.021 | 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 Murayama Michito, Iwano Hiroyuki, Nagai Toshiyuki, Kurabayashi Masahiko, Anzai Toshihisa | 4. 巻 in press |
| 2. 論文標題 Visual echocardiographic scoring system of the left ventricular filling pressure and outcomes of heart failure with preserved ejection fraction | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 European Heart Journal - Cardiovascular Imaging | 6. 最初と最後の頁 in press |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjci/jeab208 | 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 Kobayashi Yuta, Sato Takuma, Nagai Toshiyuki, Hirata Kenji, Tsuneta Satonori, Kato Yoshiya, Komoriyama Hirokazu, Kamiya Kiwamu, Konishi Takao, Omote Kazunori, Ohira Hiroshi, Kudo Kohsuke, Konno Satoshi, Anzai Toshihisa | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Association of high serum soluble interleukin 2 receptor levels with risk of adverse events in cardiac sarcoidosis | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 ESC Heart Failure | 6. 最初と最後の頁 5282 ~ 5292 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13614 | 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 Tada Atsushi, Nagai Toshiyuki, Omote Kazunori, Iwano Hiroyuki, Tsujinaga Shingo, Kamiya Kiwamu, Konishi Takao, Sato Takuma, Komoriyama Hirokazu, Kobayashi Yuta, Takenaka Sakae, Mizuguchi Yoshifumi, Sato Tomoya, Yamamoto Kazuhiro, Yoshikawa Tsutomu, Saito Yoshihiko, Anzai Toshihisa | 4. 巻 342 |
| 2. 論文標題 Performance of the H2FPEF and the HFA-PEFF scores for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in Japanese patients: A report from the Japanese multicenter registry | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Cardiology | 6. 最初と最後の頁 43 ~ 48 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2021.08.001 | 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 Takenaka Sakae, Kobayashi Yuta, Nagai Toshiyuki, Kato Yoshiya, Komoriyama Hirokazu, Nagano Nobutaka, Kamiya Kiwamu, Konishi Takao, Sato Takuma, Omote Kazunori, Mizuguchi Yoshifumi, Tada Atsushi, Sato Tomoya, Iwano Hiroyuki, Kusano Kengo, Ishibashi-Ueda Hatsue, Anzai Toshihisa | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Applicability of the AHA/ACC/HRS Guideline for Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation in Japanese Patients With Cardiac Sarcoidosis | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 JACC: Clinical Electrophysiology | 6. 最初と最後の頁 1410 ~ 1418 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacep.2021.04.009 | 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 Kobayashi Yuta, Nagai Toshiyuki, Takenaka Sakae, Kato Yoshiya, Komoriyama Hirokazu, Nagano Nobutaka, Kamiya Kiwamu, Konishi Takao, Sato Takuma, Omote Kazunori, Tsujinaga Shingo, Iwano Hiroyuki, Kusano Kengo, Yasuda Satoshi, Ogawa Hisao, Ishibashi-Ueda Hatsue, Anzai Toshihisa | 4. 巻 152 |
| 2. 論文標題 Long-Term Prognostic Significance of Ventricular Repolarization Dispersion in Patients with Cardiac Sarcoidosis | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 The American Journal of Cardiology | 6. 最初と最後の頁 125 ~ 131 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjcard.2021.04.039 | 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 Okuno Keisuke, Naito Yoshiro, Asakura Masanori, Sugahara Masataka, Horimatsu Tetsuo, Yasumura Seiki, Tahara Saki, Nagai Toshiyuki, Saito Yoshihiko, Yoshikawa Tsutomu, Masuyama Tohru, Ishihara Masaharu, Anzai Toshihisa | 4. 巻 34 |
| 2. 論文標題 Anemia has an impact on prognosis in heart failure with preserved ejection fraction with mild chronic kidney disease | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 IJC Heart & Vasculature | 6. 最初と最後の頁 100796 ~ 100796 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcha.2021.100796 | 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 Kadosaka Takahide, on behalf of the J-ELD AF investigators, Nagai Toshiyuki, Suzuki Shinya, Sakuma Ichiro, Akao Masaharu, Yamashita Takeshi, Anzai Toshihisa, Okumura Ken | 4. 巻 in press |
| 2. 論文標題 Association of Low Body Weight with Clinical Outcomes in Elderly Atrial Fibrillation Patients Receiving Apixaban?J-ELD AF Registry Subanalysis | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Cardiovascular Drugs and Therapy | 6. 最初と最後の頁 in press |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10557-021-07180-4 | 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 Murayama Michito, Iwano Hiroyuki, Nishino Hisao, Tsujinaga Shingo, Nakabachi Masahiro, Yokoyama Shinobu, Aiba Miho, Okada Kazunori, Kaga Sanae, Sarashina Miwa, Chiba Yasuyuki, Ishizaka Suguru, Motoi Ko, Nishida Mutsumi, Shibuya Hitoshi, Kamiya Kiwamu, Nagai Toshiyuki, Anzai Toshihisa | 4. 巻 34 |
| 2. 論文標題 Simple Two-Dimensional Echocardiographic Scoring System for the Estimation of Left Ventricular Filling Pressure | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of the American Society of Echocardiography | 6. 最初と最後の頁 723 ~ 734 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.echo.2021.02.013 | 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 Sundaram VARUN, NAGAI TOSHIYUKI, ANZAI TOSHIHISA, SIMON DANIEL I., RAJAGOPALAN SANJAY, CLELAND JOHN G.F., SAHADEVAN JAYAKUMAR, QUINT JENNIFER K. | 4. 巻 28 |
| 2. 論文標題 Hospitalization for Heart Failure in the United States, UK, Taiwan, and Japan: An International Comparison of Administrative Health Records on 413,385 Individual Patients | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Cardiac Failure | 6. 最初と最後の頁 353 ~ 366 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cardfail.2021.08.024 | 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 Komoriyama Hirokazu, Kamiya Kiwamu, Nagai Toshiyuki, Oyama-Manabe Noriko, Tsuneta Satonori, Kobayashi Yuta, Kato Yoshiya, Sarashina Miwa, Omote Kazunori, Konishi Takao, Sato Takuma, Tsujinaga Shingo, Iwano Hiroyuki, Shingu Yasushige, Wakasa Satoru, Anzai Toshihisa | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Blood flow dynamics with four-dimensional flow cardiovascular magnetic resonance in patients with aortic stenosis before and after transcatheter aortic valve replacement | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance | 6. 最初と最後の頁 81 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12968-021-00771-y | 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 Mizuguchi Yoshifumi, Konishi Takao, Nagai Toshiyuki, Sato Tomoya, Takenaka Sakae, Tada Atsushi, Kobayashi Yuta, Komoriyama Hirokazu, Kato Yoshiya, Omote Kazunori, Sato Takuma, Kamiya Kiwamu, Tsujinaga Shingo, Iwano Hiroyuki, Kikuchi Kenjiro, Tanaka Shinya, Anzai Toshihisa | 4. 巻 44 |
| 2. 論文標題 Prognostic value of admission serum magnesium in acute myocardial infarction complicated by malignant ventricular arrhythmias | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 The American Journal of Emergency Medicine | 6. 最初と最後の頁 100 ~ 105 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajem.2021.02.005 | 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 Nagai Toshiyuki, Nakao Motoki, Anzai Toshihisa | 4. 巻 in press |
| 2. 論文標題 Risk Stratification Towards Precision Medicine in Heart Failure Current Progress and Future Perspectives | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Circulation Journal | 6. 最初と最後の頁 in press |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-1299 | 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 Harada Tomonari, Obokata Masaru, Omote Kazunori, Iwano Hiroyuki, Ikoma Takahiro, Okada Kenya, Yoshida Kuniko, Kato Toshimitsu, Kurosawa Koji, Nagai Toshiyuki, Negishi Kazuaki, Anzai Toshihisa, Kurabayashi Masahiko | 4. 巻 in press |
| 2. 論文標題 Independent and incremental prognostic value of semiquantitative measures of tricuspid regurgitation severity in heart failure with preserved ejection fraction | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 European Heart Journal - Cardiovascular Imaging | 6. 最初と最後の頁 in press |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjci/jeaa264 | 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 Oikawa Masayoshi, Yoshihisa Akiomi, Sato Yu, Nagai Toshiyuki, Yoshikawa Tsutomu, Saito Yoshihiko, Yamamoto Kazuhiro, Takeishi Yasuchika, Anzai Toshihisa | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 Prognostic impact of moderate mitral regurgitation on hospitalized heart failure patients with preserved ejection fraction: A report from the JASPER registry | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Heart and Vessels | 6. 最初と最後の頁 1087 ~ 1094 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-020-01581-5 | 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10件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 3件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 永井利幸, 安斉俊久. |
| 2. 発表標題 本邦におけるHFpEF患者の臨床的特徴と診断および治療に与える影響. シンポジウム16. 2022年9月 京都 |
| 3. 学会等名 第70回日本心臓病学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Nagai T, Anzai T. |
| 2. 発表標題 Clinical features and outcomes of heart failure with preserved ejection fraction in Japan. |
| 3. 学会等名 第26回日本心不全学会学術集会（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 安斉俊久. |
| 2. 発表標題 わが国における心不全緩和ケアの将来展望 |
| 3. 学会等名 第26回日本心不全学会学術集会（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 安斉俊久. |
| 2. 発表標題 心不全パンデミック～緩和ケアに関する提言～. |
| 3. 学会等名 日本臨床内科医学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Anzai T, Nagai T. |
| 2. 発表標題 Risk stratification of heart failure and future perspective. |
| 3. 学会等名 第25回日本心不全学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 安斉俊久. |
| 2. 発表標題 左室駆出率の保たれた心不全と心房細動～Vicious Twins～. |
| 3. 学会等名 第67回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 永井利幸. |
| 2. 発表標題 心臓サルコイドーシスUp to date 2021 |
| 3. 学会等名 日本循環器学会 第126回北海道支部地方会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Nagai T. |
| 2. 発表標題 Iron Deficiency in Heart Failure. |
| 3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 永井利幸. |
| 2. 発表標題 心臓サルコイドーシス診療の現状と課題. |
| 3. 学会等名 第7回日本心筋症研究会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Nagai T. |
| 2. 発表標題 Clinical Phenotypes of Japanese Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction |
| 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 |

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

| | | |
|--|--------------|---------------|
| 産業財産権の名称 動作解析データ取得方法及び動作解析データ取得システム | 発明者 永井利幸 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-012431 | 出願年 2021年 | 国内・外国の別 国内 |

〔取得〕 計0件

〔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 | 永井 利幸 (Nagai Toshiyuki) (00528218) | 北海道大学・医学研究院・准教授 (10101) | |
| 研究分担者 | 小川 貴弘 (Takahiro Ogawa) (20524028) | 北海道大学・情報科学研究院・教授 (10101) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 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 | 横田 勲 (Isao Yokota) (20761414) | 北海道大学・医学研究院・准教授 (10101) | |
| 研究分担者 | 清水 厚志 (Atsushi Shimizu) (30327655) | 岩手医科大学・医歯薬総合研究所・教授 (31201) | |
| 研究分担者 | 平田 健司 (Kenji Hirata) (30431365) | 北海道大学・医学研究院・准教授 (10101) | |
| 研究分担者 | 小柴 生造 (Seizo Koshiba) (70332301) | 東北大学・未来型医療創成センター・教授 (11301) | |
| 研究分担者 | 櫻井 美佳 (Mika Sakurai) (80508359) | 東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・准教授 (11301) | |

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 |
|---------|---------|
| | |