

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08501

研究課題名(和文) 心臓脂肪組織のセクレトーム解析による心房細動の病態の解明とバイオマーカーの探索

研究課題名(英文) Secretome analysis of human epicardial adipose tissue in atrial fibrillation: exploiting novel pathophysiology and biomarkers

研究代表者

原田 将英 (Harada, Masahide)

藤田医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70514800

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(AF)患者の左右の心房組織を使って遺伝子・タンパクの網羅的解析、IPA解析を行い、分泌因子のBMP10と関連するシグナルが心房リモデリングの左右差に關与する可能性が示唆された。また、特定のmiRNAによる制御も示唆された。さらに、右房と比べて左房では転写因子のPITX2の発現が有意に高いことも確認され、BMP10を介した左右の心房のネットワークによる制御の可能性が示唆された。現在は培養線維芽細胞・心筋細胞などを用いてBMP10が細胞機能やPITX2の転写活性に与える影響などを評価中である。また、AF患者血清で候補miRNAを測定し、臨床評価バイオマーカーとしての有効性を評価中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

AFにおける心房リモデリングの左右差の機序が解明されれば、左房に特異的な血栓形成の予防や心房リモデリングの抑制につながる可能性がある。また、分泌・液性調節臓器としての心房の役割が真実であるなら、未知の心房機能の発見であり、学術的な意義も極めて大きい。新たな臨床バイオマーカーによる治療効果、病態の進行、合併症の発症などが予測できるようになれば、個別化医療が実現でき、AFの治療成績や生命予後を劇的に改善させる可能性がある。AFは実臨床で最も頻度の高い不整脈であり、本研究によってAFの臨床マネジメントが革新的に進歩すれば、社会的、医療経済的な貢献度は計り知れない。

研究成果の概要(英文)：RNA sequencing, proteomic analysis, qPCR and western blotting were performed in left (LA) and right atrial (RA) tissues from atrial fibrillation (AF) patients; the regional differences of gene/protein expression profiles were comprehensively analyzed. In the results, bone morphogenetic protein 10 (BMP10, a growth factor) expression increased in the RA whereas paired like homeodomain 2 (PITX2, a transcription factor) expression increased in the LA, suggesting that the regional differences may underlie the LA-RA difference in pathological profile/progression of atrial remodeling in AF. In ingenuity pathway analysis (IPA), BMP10-related signaling contributes to the regional differences of atrial remodeling and specific miRNA-dependent mechanisms were suggested. We investigate the effects of BMP10 on cellular function and PITX2 transcriptional activity in cultured cardiomyocyte/cardiac fibroblasts. We also evaluate the efficacy of the exosome-derived miRNA as clinical biomarkers in AF.

研究分野：循環器分野

キーワード：心房細動 心外膜脂肪組織 心房リモデリング

1. 研究開始当初の背景

心房細動(AF)の発生・維持には、心房の細胞・組織レベルにおける機能的・構造的な変化(心房リモデリング、ATR)が重要な役割を果たす。ATRやATRに関連した血栓形成は右房と比較して左房で有意に進行する。しかし、心房間でATRの病態表現型が異なる機序は解明されていない。心臓の神経液性調節が破綻すると刺激因子や調節因子が病態刺激として心房に作用しATRが進行する。近年、心外膜脂肪組織(EAT)が神経液性因子を分泌して心疾患に関与することが報告されている。研究代表者は(1)AFやAFの背景となる生活習慣病・肥満・併存疾患によってEATにおける脂肪細胞の形態やセクレトームが変化し、心臓の神経液性調節が変化することによってATRが進行する(2)心房間でのATRの病態表現型が異なる機序として、この神経液性調節の変化が右房と左房で異なるという仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究は、心臓外科手術を予定されたAF患者からEATを含む心房組織を採取し、EAT由来のセクレトームのプロファイリングと心房間での違いを明らかにすることで、心房特異的なATRの機序と新たなバイオマーカーを探索することを目的とする。

3. 研究の方法

1. EAT量と心房容積の評価

開心術(冠動脈バイパス術、弁置換術)が予定され、術前に同意が得られた患者を登録する。術前の心電図診断で、洞調律群(SR)、発作性AF群(PAF)、持続性AF群(PeAF)に分類する。患者情報(基礎心疾患、併存疾患、BMIなど)を収集し、血液検査、心エコーを行う。心臓CTを行い、EAT量と心房容積を計測し、ATRの程度や心房間での差を臨床評価する。

2. ヒトのEATと心房(心耳)組織の採取

上記患者から、術式の一環として切開・切除され不要となった心房・心耳組織(EATが付着した心房、心耳組織)を採取する(10mm³程度)。採取した検体は、用途に合わせて凍結保存、ホルマリン固定、培養液内保存を行う。採取できた組織量などから必要に応じて登録患者数と検体数を増加させる。

3. 組織評価

EATが付着した心房、心耳組織をホルムアルデヒドで固定しパラフィン包埋の後に切片標本を作製する。ヘマトキシリンエオジン染色、Masson Trichrome染色を行い、心房線維化やEAT脂肪細胞の心房組織への浸潤を評価する。また、Oil red O染色を行い、EAT脂肪細胞や脂肪滴の形態を評価する。また、心臓CTで計測したEAT量と線維化、脂肪細胞の形態、脂肪滴の蓄積との相関解析を行う。結果や相関関係に関して患者群間(SR、PAF、PeAF)、心房間で比較する。

4. 免疫染色(2020年-2021年、各群 n=6)

上記4で有意に発現が異なる因子の抗体を用いて免疫染色を行う。特定因子の局在や心筋への浸潤、その受容体の局在を評価する。また、EATが付着した心房、心耳組織においてtyrosine hydroxylase(交感神経線維マーカー)とcholine acetyltransferase(副交感神経線維マーカー)の抗体で免疫染色を行い、ATRに伴う自律神経線維のリモデリングを解析する。さらに、心房内皮における炎症細胞浸潤や局所炎症(CD45、CD68、TGFβ、IL-6)、凝固因子や血小板の凝集(CD142、Von Willebrand因子、CD62)など血栓形成と関連する心房内皮障害を免疫染色で評価する。結果を患者群間、心房間で比較する。

5. 新規バイオマーカーの探索と臨床応用

SRと比較してPAF/PeAFで発現が大きく、さらに心房間で有意に発現の差を認めるEATセクレトームを、心房特異的なATRを反映するバイオマーカーの候補とする。新たな患者群から血液検体を採取し、候補バイオマーカーの血中濃度を測定する。上記1と同様の検査で臨床的にATRの程度を評価し、候補バイオマーカーの血中濃度とATRとの相関を解析する。外来で患者を追跡し、血栓塞栓症の頻度やAFアブレーション治療後の再発を予測する臨床指標としての有用性を評価する。また、生活習慣病・肥満・併存疾患を有するSR群において候補バイオマーカーの血中濃度を測定し、新規AFの発症を予測しうるかどうかを評価する。

4. 研究成果

心房細動(AF)患者の左右の心房組織を使って遺伝子・タンパクの網羅的解析、IPA解析を行い、分泌因子のBMP10と関連するシグナルが心房リモデリングの左右差に関与する可能性が示唆さ

れた。また、特定の miRNA による制御も示唆された。さらに、右房と比べて左房では転写因子の PITX2 の発現が有意に高いことも確認され、BMP10 を介した左右の心房のネットワークによる制御の可能性が示唆された。現在は培養線維芽細胞・心筋細胞などを用いて BMP10 が細胞機能や PITX2 の転写活性に与える影響などを評価中である。また、AF 患者血清で候補 miRNA を測定し、臨床評価バイオマーカーとしての有効性を評価中である。

論文発表

Nomura Y, Harada M (corresponding author), Motoike Y, Nishimura A, Koshikawa M, Ito T, Sobue Y, Kitagawa F, Watanabe E, Ozaki Y, Izawa H. Selvester QRS score predicts improvement of LVEF in atrial fibrillation patients with systolic heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2022;45(5):619-628. doi: 10.1111/pace.14498.

Koike A, Sobue Y, Kawai M, Yamamoto M, Banno Y, Harada M, Kiyono K, Watanabe E. Safety and feasibility of a telemonitoring-guided exercise program in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2021;27(2):e12926. doi: 10.1111/anec.12926

Motoike Y, Harada M (corresponding author), Nomura Y, Nishimura A, Koshikawa M, Murayama K, Ohno Y, Watanabe E, Ozaki Y, Izawa H. Wall Thickness-Based Adjustment of Ablation Index Improves Efficacy of Pulmonary Vein Isolation in Atrial Fibrillation: Real-Time Assessment by Intracardiac Echocardiography. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021 Jun;32(6):1620-1630. doi: 10.1111/jce.15000.

Naruse H, Ishii J, Takahashi H, Kitagawa F, Sakaguchi E, Nishimura H, Kawai H, Muramatsu T, Harada M, Yamada A, Fujiwara W, Hayashi M, Motoyama S, Sarai M, Watanabe E, Ito H, Ozaki Y, Izawa H. Combined Assessment of D-Dimer with the Get with the Guidelines-Heart Failure Risk Score and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *J Clin Med.* 2021;10(16):3564. doi: 10.3390/jcm10163564.

Usuda K, Kato T, Tsuda T, Tada H, Niwa S, Usui S, Sakata K, Hayashi K, Furusho H, Kawashiri M, Takamura M, Otsuka T, Suzuki S, Hirata A, Murakami M, Takami M, Kimura M, Fukaya H, Nakahara S, Shimizu W, Iwasaki YK, Hayashi H, Harada T, Nakajima I, Okumura K, Koyama J, Tokuda M, Yamane T, Momiyama Y, Tanimoto K, Soejima K, Nonoguchi N, Ejima K, Hagiwara N, Harada M, Sonoda K, Inoue M, Kumagai K, Hayashi H, Satomi K, Yazaki Y, Watari Y, Arai M, Watanabe R, Yokoyama K, Matsumoto N, Nagashima K, Okumura Y; on behalf of the AF Ablation Frontier Registry. Impact of sinus rhythm maintenance on major adverse cardiac and cerebrovascular events after catheter ablation of atrial fibrillation: insights from AF frontier ablation registry. *Heart Vessels.* 2022 Feb;37(2):327-336. doi: 10.1007/s00380-021-01929-5.

Watanabe R, Nagashima K, Wakamatsu Y, Otsuka N, Yokoyama K, Matsumoto N, Otsuka T, Suzuki S, Hirata A, Murakami M, Takami M, Kimura M, Fukaya H, Nakahara S, Kato T, Hayashi H, Iwasaki YK, Shimizu W, Nakajima I, Harada T, Koyama J, Okumura K, Tokuda M, Yamane T, Tanimoto K, Momiyama Y, Nonoguchi N, Soejima K, Ejima K, Hagiwara N, Harada M, Sonoda K, Inoue M, Kumagai K, Hayashi H, Yazaki Y, Satomi K, Watari Y, Okumura Y; AF Ablation Frontier Registry Investigators. Different Determinants of the Recurrence of Atrial Fibrillation and Adverse Clinical Events in the Mid-Term Period After Atrial Fibrillation Ablation. *Circ J.* 2022 Jan 25;86(2):233-242. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0326

Iso K, Nagashima K, Arai M, Watanabe R, Yokoyama K, Matsumoto N, Otsuka T, Suzuki S, Hirata A, Murakami M, Takami M, Kimura M, Fukaya H, Nakahara S, Kato T, Hayashi H, Iwasaki YK, Shimizu W, Nakajima I, Harada T, Koyama J, Okumura K, Tokuda M, Yamane T, Tanimoto K, Momiyama Y, Nonoguchi N, Soejima K, Ejima K, Hagiwara N, Harada M, Sonoda K, Inoue M, Kumagai K, Hayashi H, Yazaki Y, Satomi K, Watari Y, Okumura Y; AF Ablation Frontier Registry investigators. Clinical outcomes of ablation versus non-ablation therapy for atrial fibrillation in Japan: analysis of pooled data from the AF Frontier Ablation Registry and SAKURA AF Registry. *Heart Vessels.* 2021 Apr;36(4):549-560. doi: 10.1007/s00380-020-01721-x.

Harada M, Nattel S. Implications of Inflammation and Fibrosis in Atrial Fibrillation Pathophysiology. *Card Electrophysiol Clin.* 2021 Mar;13(1):25-35. doi: 10.1016/j.ccep.2020.11.002.

Harada M, Motoike Y, Nomura Y, Nishimura A, Koshikawa M, Murayama K, Ohno Y, Watanabe E, Ozaki Y, Izawa H. Factors associated with silent cerebral events during atrial fibrillation ablation in patients on uninterrupted oral anticoagulation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020 Nov;31(11):2889-2897. doi: 10.1111/jce.14716.

Harada M. 2-Year Outcomes of Left Atrial Appendage Occlusion With WATCHMAN in Japanese Atrial Fibrillation. *Circ J.* 2020 Jul 22;84(8):1227-1229. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0640.

Wakamatsu Y, Nagashima K, Watanabe R, Arai M, Yokoyama K, Matsumoto N, Otsuka T, Suzuki S, Hirata A, Murakami M, Takami M, Kimura M, Fukaya H, Nakahara S, Kato T, Hayashi H, Iwasaki YK, Shimizu W, Nakajima I, Harada T, Koyama J, Okumura K, Tokuda M, Yamane T, Tanimoto K, Momiyama Y, Nonoguchi N, Soejima K, Ejima K, Hagiwara N, Harada M, Sonoda K, Inoue M, Kumagai K, Hayashi H, Yazaki Y, Satomi K, Watari Y, Okumura Y. Clinical Outcomes of Off-Label Underdosing of Direct Oral Anticoagulants After Ablation for Atrial Fibrillation. *Int Heart J.* 2020 Nov 28;61(6):1165-1173. doi: 10.1536/ihj.20-335.

Harada M, Okuzaki D, Yamauchi A, Ishikawa S, Nomura Y, Nishimura A, Motoike Y, Koshikawa M, Hitachi K, Tsuchida K, Amano K, Maekawa A, Takagi Y, Watanabe E, Ozaki Y, Izawa H. Circulating miR-20b-5p and miR-330-3p are novel biomarkers for progression of atrial fibrillation: Intracardiac/extracardiac plasma sample analysis by small RNA sequencing. *PLoS One.* 2023 Apr 4;18(4):e0283942. doi: 10.1371/journal.pone.0283942.

Nishimura A, Harada M (corresponding author), Ashihara T, Nomura Y, Motoike Y, Koshikawa M, Ito T, Watanabe E, Ozaki Y, Izawa H. Ozaki Y, Izawa H. Effect of Pulmonary Vein Isolation on Rotor/Multiple Wavelet Dynamics in Persistent Atrial Fibrillation, Association with Vagal Response and Implications for Adjunctive Ablation. *Heart Vessels.* 2022;38:699-710. doi: 10.1007/s00380-022-02209-6.

Harada M. Polypharmacy in Elderly Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation - The Trail to Adverse Events. *Circ J.* 2022;87:17-19. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0472.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nomura Yoshihiro, Harada Masahide, Motoike Yuji, Nishimura Asuka, Koshikawa Masayuki, Ito Takehiro, Sobue Yoshihiro, Kitagawa Fumihiko, Watanabe Eiichi, Ozaki Yukio, Izawa Hideo	4. 巻 45
2. 論文標題 Selvester QRS score predicts improvement of LVEF in atrial fibrillation patients with systolic heart failure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pacing and Clinical Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 619 ~ 628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pace.14498	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 Koike Asami, Sobue Yoshihiro, Kawai Mayumi, Yamamoto Masaru, Banno Yukina, Harada Mashide, Kiyono Ken, Watanabe Eiichi	4. 巻 27
2. 論文標題 Safety and feasibility of a telemonitoring guided exercise program in patients receiving cardiac resynchronization therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Noninvasive Electrocardiology	6. 最初と最後の頁 e12926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/anec.12926	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 Motoike Yuji, Harada Masahide, Ito Takehiro, Nomura Yoshihiro, Nishimura Asuka, Koshikawa Masayuki, Watanabe Eiichi, Ozaki Yukio, Izawa Hideo	4. 巻 32
2. 論文標題 Wall thickness based adjustment of ablation index improves efficacy of pulmonary vein isolation in atrial fibrillation: Real time assessment by intracardiac echocardiography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 1620 ~ 1630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.15000	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 Naruse Hiroyuki, Ishii Junnichi, Takahashi Hiroshi, Kitagawa Fumihiko, Sakaguchi Eirin, Nishimura Hideto, Kawai Hideki, Muramatsu Takashi, Harada Masahide, Yamada Akira, Fujiwara Wakaya, Hayashi Mutsuharu, Motoyama Sadako, Sarai Masayoshi, Watanabe Eiichi, Ito Hiroyasu, Ozaki Yukio, Izawa Hideo	4. 巻 10
2. 論文標題 Combined Assessment of D-Dimer with the Get with the Guidelines?Heart Failure Risk Score and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 3564 ~ 3564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10163564	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 Usuda K, Kato T, Harada M, Okumura Y; on behalf of the AF Ablation Frontier Registry.	4. 巻 37
2. 論文標題 Impact of sinus rhythm maintenance on major adverse cardiac and cerebrovascular events after catheter ablation of atrial fibrillation: insights from AF frontier ablation registry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 327 ~ 336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-021-01929-5	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 -

1. 著者名 Watanabe R, Nagashima K, Harada M, Okumura Y; AF Ablation Frontier Registry Investigators.	4. 巻 86
2. 論文標題 Different Determinants of the Recurrence of Atrial Fibrillation and Adverse Clinical Events in the Mid-Term Period After Atrial Fibrillation Ablation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 233 ~ 242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-21-0326	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 Iso K, Nagashima K, Harada M, Okumura Y; AF Ablation Frontier Registry investigators.	4. 巻 36
2. 論文標題 Clinical outcomes of ablation versus non-ablation therapy for atrial fibrillation in Japan: analysis of pooled data from the AF Frontier Ablation Registry and SAKURA AF Registry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 549 ~ 560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-020-01721-x	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 Harada Masahide, Nattel Stanley	4. 巻 13
2. 論文標題 Implications of Inflammation and Fibrosis in Atrial Fibrillation Pathophysiology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiac Electrophysiology Clinics	6. 最初と最後の頁 25 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ccep.2020.11.002	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 該当する

1. 著者名 Harada Masahide, Motoike Yuji, Nomura Yoshihiro, Nishimura Asuka, Koshikawa Masayuki, Murayama Kazuhiro, Ohno Yoshiharu, Watanabe Eiichi, Ozaki Yukio, Izawa Hideo	4. 巻 31
2. 論文標題 Factors associated with silent cerebral events during atrial fibrillation ablation in patients on uninterrupted oral anticoagulation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 2889 ~ 2897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.14716	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 Harada Masahide	4. 巻 84
2. 論文標題 2-Year Outcomes of Left Atrial Appendage Occlusion With WATCHMAN in Japanese Atrial Fibrillation Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1227 ~ 1229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-0640	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 Watanabe R, Nagashima K, Harada M, Okumura Y; AF Ablation Frontier Registry Investigators.	4. 巻 61
2. 論文標題 Clinical Outcomes of Off-Label Underdosing of Direct Oral Anticoagulants After Ablation for Atrial Fibrillation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 1165 ~ 1173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.20-335	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 Harada Masahide, Okuzaki Daisuke, Yamauchi Akemi, Ishikawa Shiho, Nomura Yoshihiro, Nishimura Asuka, Motoike Yuji, Koshikawa Masayuki, Hitachi Keisuke, Tsuchida Kunihiro, Amano Kentaro, Maekawa Atsuo, Takagi Yasushi, Watanabe Eiichi, Ozaki Yukio, Izawa Hideo	4. 巻 18
2. 論文標題 Circulating miR-20b-5p and miR-330-3p are novel biomarkers for progression of atrial fibrillation: Intracardiac/extracardiac plasma sample analysis by small RNA sequencing	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0283942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0283942	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 Nishimura Asuka, Harada Masahide, Ashihara Takashi, Nomura Yoshihiro, Motoike Yuji, Koshikawa Masayuki, Ito Takehiro, Watanabe Eiichi, Ozaki Yukio, Izawa Hideo	4. 巻 38
2. 論文標題 Effect of pulmonary vein isolation on rotor/multiple wavelet dynamics in persistent atrial fibrillation, association with vagal response and implications for adjunctive ablation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 699 ~ 710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-022-02209-6	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 Harada Masahide	4. 巻 87
2. 論文標題 Polypharmacy in Elderly Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation The Trail to Adverse Events	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 17 ~ 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-22-0472	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 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Harada M
2. 発表標題 Ablation index-guided PVI: can it prevent gaps?
3. 学会等名 13th Annual conference of the Indian Heart Rhythm Society. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年 ~ 2022年

1. 発表者名 Takeda J, Harada M, Banno Y, Nomura Y, Ito T, Motoike Y, Koshikawa M, Watanabe E, Ozaki Y, Izawa H.
2. 発表標題 Time-course Attenuation in Radiodensity of Epicardial Adipose Tissue Assessed by Computed Tomography Confers Lower Recurrence Rate in Paroxysmal Atrial Fibrillation.
3. 学会等名 The 86th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
4. 発表年 2021年 ~ 2022年

1. 発表者名	Banno Y, Harada M, Nomura Y, Motoike Y, Takeda J, Nishimura A, Ito T, Koshikawa M, Watanabe E, Ozaki Y, Izawa H.
2. 発表標題	Monitoring of Different Atrial Remodeling Timecourses in Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation via Remote Transmission of Cardiac Implantable Electronic Devices.
3. 学会等名	The 86th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
4. 発表年	2021年～2022年

1. 発表者名	Koshikawa M, Harada M, Ito T, Nomura Y, Nishimura A, Motoike Y, Watanabe E, Ozaki Y, Izawa H.
2. 発表標題	Different Energy Sources of Balloon-based Ablations Have Different Effects on Serum Coagulation/Fibrinolysis Biomarkers in Paroxysmal Atrial Fibrillation.
3. 学会等名	The 86th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
4. 発表年	2021年～2022年

1. 発表者名	Nomura Y, Harada M, Ito T, Nishimura A, Motoike Y, Koshikawa M, Watanabe E, Yukio Ozaki Y, Izawa H.
2. 発表標題	Guideline-based Evaluation of Diastolic Dysfunction is Associated with Atrial Low Voltage Area and Arrhythmia Recurrence in Paroxysmal Atrial Fibrillation Patients.
3. 学会等名	The 86th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
4. 発表年	2021年～2022年

1. 発表者名	Harada M, Motoike Y, Nishimura A, Nomura Y, Koshikawa M, Ashihara T, Watanabe E, Ozaki Y, Izawa H.
2. 発表標題	Characteristics of Regions Facilitating Complex Rotational Activities and Their Modification in Persistent Atrial Fibrillation Patients: A Real-Time Phase Mapping Study
3. 学会等名	Heart Rhythm 2020 (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 Harada M, Motoike Y, Nomura Y, Nishimura A, Koshikawa M, Murayama K, Ohno Y, Watanabe E, Ozaki Y, Izawa H.
2. 発表標題 Factors Associated with Silent Cerebral Events during Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in the Era of Uninterrupted Oral Anticoagulation Therapy
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masahide Harada,1 Takehiro Ito,1 Asuka Nishimura,1 Yoshihiro Nomura,2 Yuji Motoike,1 Masayuki Koshikawa,1 Eiichi Watanabe,3 Yukio Ozaki,2 Hideo Izawa1
2. 発表標題 Electrical Heterogeneity and Shortened Refractoriness Confer Reentrant Substrate Underlying Initiation of Paroxysmal Atrial Fibrillation
3. 学会等名 The 85th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeda J, Harada M, Banno Y, Nomura Y, Motoike Y, Koshikawa M, Ozaki Y, Watanabe E, Izawa H
2. 発表標題 Higher radiodensity of cardiac CT is associated with greater fibrofatty change/cellular deformation in epicardial adipose tissue of persistent atrial fibrillation
3. 学会等名 The 87th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
4. 発表年 2022年～2023年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 原田将英、渡邊英一	4. 発行年 2022年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 4
3. 書名 循環器疾患最新の治療2022-2023 (伊藤 浩, 山下 武志 編) 心臓突然死	

1. 著者名 原田将英、渡邊英一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書	5. 総ページ数 10
3. 書名 循環器ジャーナル 不整脈治療の最新デバイステクノロジーとリードマネジメント：遠隔モニタリングの概念	

1. 著者名 原田将英、渡邊英一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2
3. 書名 不整脈治療デバイスのリード・マネジメント：リード・マネジメントにおける遠隔モニタリングの役割	

〔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	井澤 英夫 (Izawa Hideo) (80402569)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	
研究分担者	高木 靖 (Takagi Yasushi) (80324432)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	
研究分担者	尾崎 行男 (Ozaki YUKIO) (50298569)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	

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	渡邊 英一 (Watanabe Eiichi) (80343656)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	

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