

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03675

研究課題名(和文) 長鎖非コードRNAの循環器疾患における機能解明と疾患治療への応用

研究課題名(英文) Elucidation of the functions of long non-coding RNA in cardiovascular diseases

研究代表者

尾野 亘 (Ono, Koh)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：00359275

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、心筋細胞からLionheart、マクロファージからlncRNA-Mという非コードRNA(ncRNA)を見出した。

Lionheart欠損マウスでは圧負荷後、心不全を呈し、 β -myosin heavy chain(MHC)が減少した。これは、Lionheartが、 β -MHCを抑制するPURを隔離するためと考えられた。また、ヒトでもLIONHEART発現が心機能の改善と相関していた。一方、lncRNA-M欠損マウスを用いて、lncRNA-Mが非アルコール性脂肪肝炎での肝線維化や圧負荷での心線維化に関わることを見出した。

今後、これらのncRNAの作動エレメントを用いた治療へ向けた研究を行う。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトゲノムの遺伝子領域は約2%程度であり、残りの領域から多くの非コードRNA(non-coding RNA; ncRNA)が転写されている。ncRNA全体の機能分類は未完であり、体系的な機能解明はなされていない。我々は、本研究において、心肥大、心不全に関与するLionheart、コレステロール量に応じて変動するlncRNA-MというncRNAを見出し、その作用機序を明らかにした。今後、さらに新たなncRNAを明らかにし、機能分類にむけた検討を行うとともに、ncRNAの作動エレメントを利用した治療へ向けた研究を行う。新規機序による核酸医薬を開発できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We newly found non-coding RNAs (ncRNAs), Lionheart from cardiomyocytes and lncRNA-M from macrophages. In mice lacking Lionheart showed heart failure without cardiac hypertrophy and decreased β -myosin heavy chain (MHC) after pressure overload. This was thought to be due to Lionheart sequestering purine-rich element-binding protein A (PUR), which suppresses β -MHC. In humans, LIONHEART expression also correlated with improved cardiac function. On the other hand, using lncRNA-M-deficient mice, we found that lncRNA-M is involved in liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis and cardiac fibrosis in pressure overload. In the future, we will develop nucleic acid drugs that utilize the operating elements of these lncRNAs, and conduct research toward the development of novel therapy.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心肥大 心不全 非コードRNA 非アルコール性脂肪肝炎 線維化

1. 研究開始当初の背景

ヒトゲノムの遺伝子領域は約 2%程度であり、残りの領域から多くの非コード RNA(non-coding RNA; ncRNA)が転写されている。我々は、これまでに循環器疾患、代謝性疾患を中心とした 20 塩基程度の ncRNA である microRNA の働きについて詳細に検討し、病態形成に密接に関係する miRNA が多数存在することを明らかにしてきた。そして、その制御が動脈硬化・線維化・動脈瘤の治療に効果的であることを示し、核酸医薬の開発に繋げてきた(*J Am Heart Assoc.* 2019, *Clin Sci (Lond)*. 2019, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018, *Mol Cell Biol.* 2018, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017, *Circ Res* 2017, *Circ Res* 2015, *J Neurosci* 2015, *Sci Rep* 2014, *Nature Communications* 2013, *J Am Heart Assoc.* 2012, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010, *Cardiovascular Res.* 2010, *J Biol Chem.* 2010 など)。

一方、理研の FANTOM5 データからは、ヒトには多くの機能的 lncRNA が発現していることが示唆されている (*Nature* 2017;543:199-204)。また、これらの lncRNA 群は、タンパク質と同様に、それぞれ多様な特性を持っていると考えられる。現在、*NEATI* や *MALATI* などのように特徴的な核内構造体を形成するもの、または *Xist* や *HOTAIR* などのようにエピジェネティックな制御を行うものを中心に研究が進んでいるが、ncRNA 全体の機能分類は未完であり、体系的な機能解明はなされていない。

2. 研究の目的

我々はすでに心肥大、心不全に關与する lncRNA として *Lionheart*、さらにマクロファージにおいてコレステロール量に応じて変動する lncRNA として *lncRNA-M* を見出した。

本研究はこれらの詳細な機能と疾患治療への応用、さらには ncRNA の全体像の解明へ向けた研究を展開することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) *Lionheart* の生体での機能解析

Lionheart 結合蛋白の解析: ピオチン化 *Lionheart* と肥大心より抽出した核タンパクから、*Lionheart* 結合タンパク質を質量分析で網羅的に解析する。

Lionheart の作動エレメントの同定: 長さの異なる *Lionheart* を作成し、上記蛋白との結合から作動エレメントを決定する。

Lionheart 欠損マウスの解析: *Lionheart* 欠損マウスを用いて、心肥大、心不全モデルを作成し、コントロールマウスと比較する。

ヒト *LIONHEART* の解析: ヒト iPS 細胞 (hiPSC) 由来心筋細胞を用いて検討する。

(2) *lncRNA-M* の生体での機能解析

lncRNA-M 結合蛋白の解析: ピオチン化 *lncRNA-M* と THP-1 マクロファージを用いて、*lncRNA-M* 結合タンパク質を質量分析で網羅的に解析する。

lncRNA-M 欠損マウスの作成: 大きくゲノムを削らない形で *lncRNA-M* 欠損マウスを作成する。

lncRNA-M 欠損マウスの解析: 上記マウスを用いて、心肥大、心不全モデル、脂肪肝モデル、動脈硬化モデルなどでの表現型をコントロールマウスと比較する。

4. 研究成果

(1) *Lionheart* の生体での機能解析

Lionheart 結合蛋白の解析: ピオチン化 *Lionheart* と肥大心より抽出した核タンパクから、結合タンパク質を質量分析で網羅的に解析した。その結果、235 種類の核内 *Lionheart* 結合タンパク質を同定した。その中で Purine-rich element-binding protein A (PUR) という DNA/RNA 結合タンパク質が最も特異的な結合を示した。また、RNA 免疫沈降法でその結合を確認した。

Lionheart の作動エレメントの同定: 長さの異なる *Lionheart* を作成し、上記蛋白との結合から作動エレメントを決定した。具体的には、*Lionheart* の 58-100 塩基が PUR と結合することが明らかとなった。

Lionheart 欠損マウスの解析: *Lionheart* 欠損マウスを用いて、心肥大、心不全モデルを作成し、コントロールマウスと比較したところ、*Lionheart* 欠損マウスにおいては心肥大の程度が低く、収縮能が低下し、BNP 発現が上昇するとともに、-ミオシン重鎖 (myosin heavy chain: MHC) が減少した (図 1)。また、心臓の線維化の減少も認めた。そこで、その理由についても検討した。-MHC には purine-rich negative regulatory (PNR)

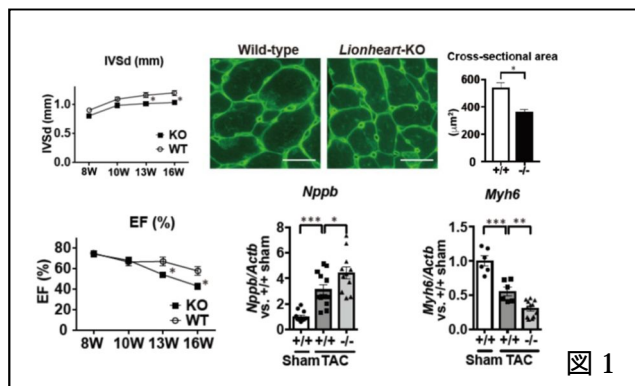


図 1

elementがあり、そこにPURが結合して-MHCの発現を減少させることが知られている。また、心肥大の際にはさらにこのPURの発現が上昇することも報告されている。electrophoretic mobility shift assay (EMSA)によって、LionheartとPURの結合は、PNR elementとPURの結合より強いことが示された(図2)ことから、Lionheartが欠損した場合には、圧負荷の際に、Lionheartと結合していたはずのPURが-MHCのPNR elementにさらに結合して、より-MHCを抑制する、という機序があると考えられた。

ヒトLIONHEARTの解析：ヒトiPS細胞(hiPSC)由来心筋細胞を用いて検討したところ、LIONHEARTは高発現しており、マウスと同様の機序がヒトでも存在する可能性が示唆された。さらに、ヒト心筋生検組織において、LIONHEART発現と左室駆出率、心拍出量、肺動脈楔入圧、BNP発現などのパラメータを比較した。すると、LIONHEARTの発現上昇は、心機能の改善と相関していることが明らかとなった(図3)。

(2)lncRNA-Mの生体での機能解析

lncRNA-M結合蛋白の解析：ビオチン化lncRNA-MとTHP-1マクロファージを用いて、lncRNA-M結合タンパク質をLC-TOF-MSを用いて網羅的に解析したところ、RNA結合蛋白hnRNPU, hnRNPM, hnRNPF/HなどがlncRNA-Mと結合することを確認できた。

lncRNA-M欠損マウスの作成：このマウスでは、近傍の遺伝子発現への影響を少なくするために、ゲノム領域を削らず、lncRNA-Mの途中にloxP配列ではさんだpolyA配列を挿入して作成した。さらにこのマウスでは、Creマウスと交配してpolyA配列を除去して表現型の回復を確認できる(図4)。

lncRNA-M欠損マウスの解析：lncRNA-Mの欠損マウスにおいて、高脂肪食のみの負荷の場合には、コントロールマウスと比較して、インスリン抵抗性の改善程度の変化であった。そこで、より強い刺激として、高コレステロール・高脂肪食(GAN diet)を8週齢から12週間負荷したところ、コントロールマウスと比較して、肝臓の線維化が有意に減少し、また血中肝逸脱酵素のレベルが低下した(図5)。

炎症性サイトカインの発現や線維化マーカー遺伝子発現も減少した(図6)。

また、大動脈を縮窄し、心肥大・心不全を呈するモデル(TACモデル)においても、心肥大の軽減と線維化の改善を認めた。今後、こうした表現型が生じる機序を解明し、さらにこのlncRNA-Mの結合蛋白および作動エレメントを利用した治療へ向けた研究を行う予定である。

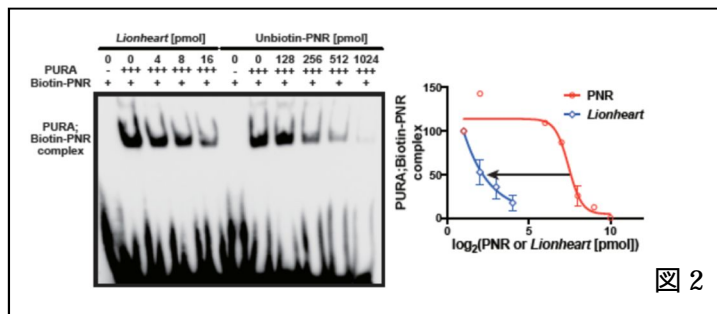


図 2

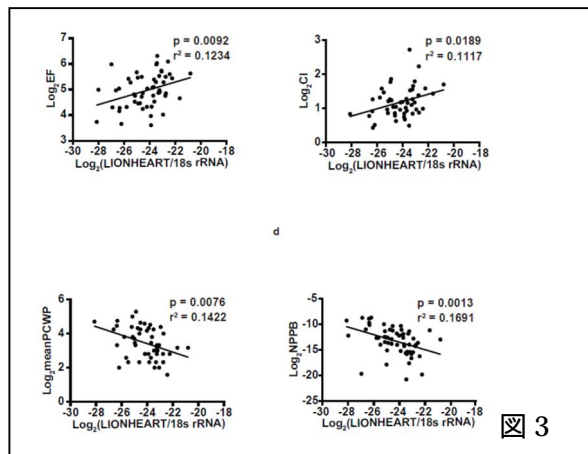


図 3

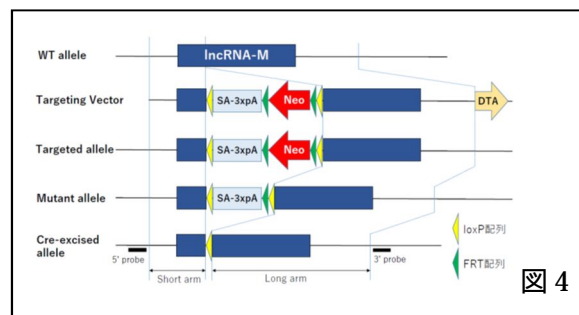


図 4

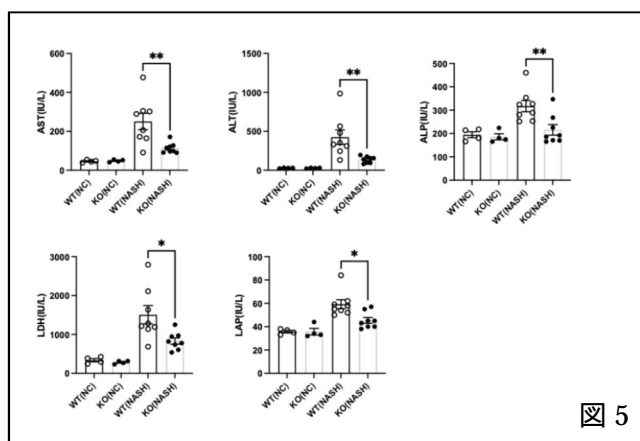


図 5

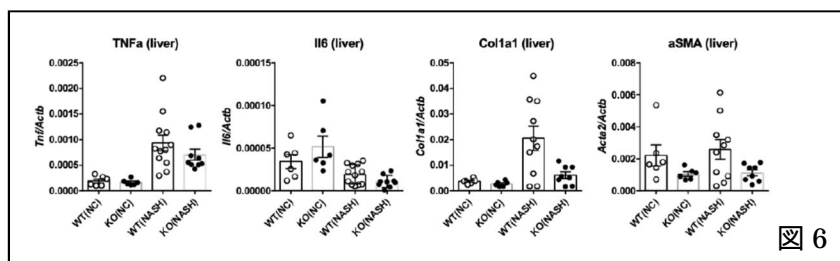


図 6

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計40件（うち査読付論文 35件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 29件）

1. 著者名 Nishimoto Yuji, Kato Takao, Ono Koh, Kuwahara Koichiro, Ozasa Neiko, Sato Yukihito, Kimura Takeshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Public assistance in patients with acute heart failure: a report from the KCHF registry	5. 発行年 2022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/ehf2.13898	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 Takeda Chikashi, Yamashita Yugo, Takeuchi Masato, Yonekura Hiroshi, Dong Li, Hamada Miho, Hirotsu Akiko, Ono Koh, Kawakami Koji, Fukuda Kazuhiko, Morimoto Takeshi, Kimura Takeshi, Mizota Toshiyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Incidence, clinical characteristics and long-term prognosis of postoperative symptomatic venous thromboembolism: a retrospective cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e055090 ~ e055090
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjopen-2021-055090	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 Kawaji Tetsuma, Shizuta Satoshi, Yamaji Kyohei, Tanaka Muneказу, Kitano Kazuki, Aizawa Takanori, Yamagami Shintaro, Komasa Akihiro, Yoshizawa Takashi, Kato Masashi, Yokomatsu Takafumi, Miki Shinji, Ono Koh, Morimoto Takeshi, Kimura Takeshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Matched comparison of catheter ablation versus conservative management for atrial fibrillation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	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） 10.1007/s00380-022-02023-0	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 Hata Reo, Yamashita Yugo, Nishimoto Yuji, Sasa Tomoki, Sakamoto Jiro, Kinoshita Minako, Togi Kiyonori, Mabuchi Hiroshi, Takabayashi Kensuke, Ono Koh, Kimura Takeshi, On behalf of COMMAND VTE Registry Investigators	4. 巻 53
2. 論文標題 Periprocedural management and clinical outcomes of invasive procedures after venous thromboembolism: from the COMMAND VTE registry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Thrombosis and Thrombolysis	6. 最初と最後の頁 540 ~ 549
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11239-021-02564-7	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 Nagao Kazuya, Kato Takao, Tamaki Yodo, Ono Koh, Jinnai Toshikazu, Ikeda Tomoyuki, Su Kanae, Kawato Mitsunori, Seko Yuta, Inada Tsukasa, Inoko Moriaki, Toyofuku Mamoru, Furukawa Yutaka, Nakagawa Yoshihisa, Ando Kenji, Kadota Kazushige, Shizuta Satoshi, Ono Koh, Sato Yukihito, Kuwahara Koichiro, Ozasa Neiko, Kimura Takeshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Current use of inotropes according to initial blood pressure and peripheral perfusion in the treatment of congestive heart failure: findings from a multicentre observational study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e053254 ~ e053254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2021-053254	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 Yamashita Yugo, Amano Hidewo, Tada Tomohisa, Chen Po-Min, Murata Koichiro, Tsuyuki Yoshiaki, Nishimoto Yuji, Sasa Tomoki, Sakamoto Jiro, Kinoshita Minako, Togi Kiyonori, Mabuchi Hiroshi, Takabayashi Kensuke, Kato Takao, Ono Koh, Kimura Takeshi, the COMMAND VTE Registry Investigators	4. 巻 53
2. 論文標題 Risk factors of thrombotic recurrence and major bleeding in patients with intermediate-risk for recurrence of venous thromboembolism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Thrombosis and Thrombolysis	6. 最初と最後の頁 182 ~ 190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11239-021-02520-5	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 Kawaji Tetsuma, Ono Koh, Sowa Naoya, Aizawa Takanori, Hojo Shun, Yaku Hidenori, Nakatsuma Kenji, Kaneda Kazuhisa, Kato Masashi, Yokomatsu Takafumi, Shizuta Satoshi, Miki Shinji, Kimura Takeshi	4. 巻 37
2. 論文標題 Association between serum inflammatory biomarkers and atrial low voltage in patients with atrial fibrillation: A phase 1 FIB-MARK study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IJC Heart & Vasculature	6. 最初と最後の頁 100904 ~ 100904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcha.2021.100904	査読の有無 無
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 Yamashita Yugo, Morimoto Takeshi, Kobayashi Yohei, Toyofuku Mamoru, Inoko Moriaki, Tada Tomohisa, Izumi Toshiaki, Chen Po-Min, Murata Koichiro, Tsuyuki Yoshiaki, Nishimoto Yuji, Sasa Tomoki, Sakamoto Jiro, Kinoshita Minako, Togi Kiyonori, Mabuchi Hiroshi, Takabayashi Kensuke, Kato Takao, Ono Koh, Kimura Takeshi	4. 巻 343
2. 論文標題 Severity of pulmonary embolism at initial diagnosis and long-term clinical outcomes: From the COMMAND VTE Registry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 107 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2021.08.052	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 Yamashita Yugo, Bikdeli Behnood, Monreal Manuel, Morimoto Takeshi, Kato Takao, Ono Koh, de Ancos Cristina, Lopez-N?ez Juan J., Braester Andrei, Mellado Meritzell, Kimura Takeshi	4. 巻 204
2. 論文標題 Difference between Japanese and White patients with acute pulmonary embolism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 52 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2021.06.008	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 Koseki Masahiro, Yamashita Shizuya, Ogura Masatsune, Ishigaki Yasushi, Ono Koh, Tsukamoto Kazuhisa, Hori Mika, Matsuki Kota, Yokoyama Shinji, Harada-Shiba Mariko	4. 巻 28
2. 論文標題 Current Diagnosis and Management of Tangier Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 802 ~ 810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.RV17053	査読の有無 無
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 Nohara Atsushi, Tada Hayato, Ono Koh, Minamino Tetsuo, Yokoyama Shinji, Harada-Shiba Mariko, on behalf of the Committee on Primary Dyslipidemia under the Research Program on Rare and Intractable Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan	4. 巻 -
2. 論文標題 Homozygous Familial Hypercholesterolemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	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) 10.5551/jat.RV17050	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 Nakamura Kazuki, Kojima Ryosuke, Uchino Eiichiro, Ono Koh, Yanagita Motoko, Murashita Koichi, Itoh Ken, Nakaji Shigeyuki, Okuno Yasushi	4. 巻 12
2. 論文標題 Health improvement framework for actionable treatment planning using a surrogate Bayesian model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-021-23319-1	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 Nishiwaki Shushi, Kobayashi Yohei, Toyofuku Mamoru, Makiyama Takeru, Ono Koh, Inoko Moriaki, Kimura Takeshi	4. 巻 77
2. 論文標題 Impact of no, distal, and proximal deep vein thrombosis on clinical outcomes in patients with acute pulmonary embolism: From the COMMAND VTE registry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 395 ~ 403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2020.10.019	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 Horie Takahiro, Nakao Tetsushi, Nishino Tomohiro, Kimura Masahiro, Tsuji Shuhei, Yamasaki Tomohiro, Xu Sijia, Otani Chiharu, Miyagawa Sawa, Matsushita Kazuki, Sowa Naoya, Nishiga Masataka, Kuwabara Yasuhide, Baba Osamu, Picciotto Marina R., Watanabe Dai, Nakamura Kazuhiro, Sasaki Tsutomu, Kimura Takeshi, Ono Koh	4. 巻 12
2. 論文標題 microRNA-33 maintains adaptive thermogenesis via enhanced sympathetic nerve activity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21107-5	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 該当する

1. 著者名 Ono Koh, Shizuta Satoshi, Yamamoto Erika, Saito Naritatsu, Ozasa Neiko, Kato Takao, Kato Eri, Horie Takahiro, Tazaki Junichi, Shiomi Hiroki, Watanabe Shin, Watanabe Hiroto, Yamashita Yugo, Yoshikawa Yusuke, Kinoshita Hideyuki, Makiyama Takeru, Yoshida Yoshinori, Ashida Noboru, Kimura Takeshi	4. 巻 85
2. 論文標題 Overview of the 84th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Change Practice!	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 323 ~ 329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-21-0041	査読の有無 無
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 Ono Koh, Horie Takahiro, Baba Osamu, Kimura Masahiro, Tsuji Shuhei, Rodriguez Randolph Ruiz, Miyagawa Sawa, Kimura Takeshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Functional non coding RNAs in vascular diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FEBS 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) 10.1111/febs.15678	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 Nishimoto Yuji, Kato Takao, Morimoto Takeshi, Komasa Akihiro, Nishikawa Ryusuke, Kawase Yuichi, Morinaga Takashi, Su Kanae, Kawato Mitsunori, Seko Yuta, Inoko Moriaki, Toyofuku Mamoru, Ono Koh, Kuwahara Koichiro, Ozasa Neiko, Sato Yukihiro, Kimura Takeshi	4. 巻 10
2. 論文標題 C-reactive protein at discharge and 1-year mortality in hospitalised patients with acute decompensated heart failure: an observational study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e041068 ~ e041068
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2020-041068	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 Kawaji Tetsuma, Shizuta Satoshi, Aizawa Takanori, Yamagami Shintaro, Kato Masashi, Yokomatsu Takafumi, Miki Shinji, Ono Koh, Kimura Takeshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Impact of catheter ablation for atrial fibrillation on cardiac disorders in patients with coexisting heart failure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 670 ~ 679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13160	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 Kawaji Tetsuma, Shizuta Satoshi, Aizawa Takanori, Yamagami Shintaro, Takeji Yasuaki, Yoshikawa Yusuke, Kato Masashi, Yokomatsu Takafumi, Miki Shinji, Ono Koh, Kimura Takeshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Renal function and outcomes in atrial fibrillation patients after catheter ablation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0241449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0241449	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 Yamashita Yugo, Morimoto Takeshi, Kadota Kazushige, Ono Koh, Kimura Takeshi	4. 巻 84
2. 論文標題 Autoimmune disorders and venous thromboembolism: An update from the COMMAND VTE registry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 106 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejim.2020.10.017	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 Nishimoto Yuji, Yamashita Yugo, Murata Koichiro, Tsuyuki Yoshiaki, Sasa Tomoki, Sakamoto Jiro, Kinoshita Minako, Togi Kiyonori, Mabuchi Hiroshi, Takabayashi Kensuke, Yoshikawa Yusuke, Shiomi Hiroki, Kato Takao, Makiyama Takeru, Ono Koh, Sato Yukihito, Kimura Takeshi, on behalf of the COMMAND VTE Registry Investigators	4. 巻 84
2. 論文標題 Risk Factors for Major Bleeding During Anticoagulation Therapy in Cancer-Associated Venous Thromboembolism From the COMMAND VTE Registry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2006 ~ 2014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-0223	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 Kuwabara Yasuhide, Tsuji Shuhei, Nishiga Masataka, Horie Takahiro, Baba Osamu, Nakao Tetsushi, Nishino Tomohiro, Sowa Naoya, Miyasaka Yui, Kimura Masahiro, Yoshida Yoshinori, Inada Tsukasa, Kimura Takeshi, Ono Koh	4. 巻 3
2. 論文標題 Lionheart LincRNA alleviates cardiac systolic dysfunction under pressure overload	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01164-0	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 Yamashita Yugo, on behalf of the COMMAND VTE Registry Investigators, Morimoto Takeshi, Izumi Toshiaki, Chen Po-Min, Murata Koichiro, Tsuyuki Yoshiaki, Saga Syunsuke, Nishimoto Yuji, Sasa Tomoki, Sakamoto Jiro, Ono Koh, Kimura Takeshi	4. 巻 51
2. 論文標題 Clinical characteristics and outcomes of patients with venous thromboembolism according to diagnosis on weekends versus on weekdays	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Thrombosis and Thrombolysis	6. 最初と最後の頁 779-788
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11239-020-02234-0	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 Yamamoto Erika, Kato Takao, Takahashi Mamoru, Jinnai Toshikazu, Ikeda Tomoyuki, Himura Yoshihiro, Nagao Kazuya, Kawai Takafumi, Komasa Akihiro, Nishikawa Ryusuke, Kawase Yuichi, Morinaga Takashi, Ono Koh, Sato Yukihito, Kuwahara Koichiro, Kimura Takeshi, KCHF Study Investigators	4. 巻 7
2. 論文標題 Sex differences in patients with acute decompensated heart failure in Japan: observation from the KCHF registry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 2485 ~ 2493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12815	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 Ono Koh	4. 巻 84
2. 論文標題 Prediction of Coronary Artery Disease by Measurement of Circulating MicroRNA-423-3p Levels	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1062 ~ 1063
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-0478	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 Nishimoto Yuji, Yamashita Yugo, Morimoto Takeshi, Saga Syunsuke, Amano Hidewo, Takase Toru, Hiramori Seiichi, Kim Kitae, Oi Maki, Akao Masaharu, Kobayashi Yohei, Toyofuku Mamoru, Izumi Toshiaki, Tada Tomohisa, Chen Po-Min, Murata Koichiro, Tsuyuki Yoshiaki, Sasa Tomoki, Ono Koh, Sato Yukihito, Kimura Takeshi	4. 巻 191
2. 論文標題 Predictive ability of modified Ottawa score for recurrence in patients with cancer-associated venous thromboembolism: From the COMMAND VTE Registry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 66 ~ 75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2020.04.047	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 Nagao Kazuya, Tamura Akinori, Sato Yukihito, Hata Reo, Kawase Yuichi, Kadota Kazushige, Horie Takahiro, Sowa Naoya, Nishiga Masataka, Ono Koh, Inada Tsukasa, Tanaka Masaru	4. 巻 7
2. 論文標題 Utility of collagen-derived peptides as markers of organ injury in patients with acute heart failure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Open Heart	6. 最初と最後の頁 e001041 ~ e001041
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/openhrt-2019-001041	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 Masahiro, Horie Takahiro, Baba Osamu, Ide Yuya, Tsuji Shuhei, Ruiz Rodriguez Randolph, Watanabe Toshimitsu, Yamasaki Tomohiro, Otani Chiharu, Xu Sijia, Miyasaka Yui, Nakashima Yasuhiro, Kimura Takeshi, Ono Koh	4. 巻 21
2. 論文標題 Homeobox A4 suppresses vascular remodeling by repressing YAP/TEAD transcriptional activity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e48389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201948389	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 Yamashita Yugo, Morimoto Takeshi, Klok Frederikus A., Barco Stefano, Nishimoto Yuji, Kato Takao, Ono Koh, Kimura Takeshi, the COMMAND VTE Registry Investigators	4. 巻 54
2. 論文標題 Anticoagulation strategies and clinical outcomes after bleeding events during anticoagulation therapy for venous thromboembolism in the practice-based Japanese registry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Thrombosis and Thrombolysis	6. 最初と最後の頁 524 ~ 534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11239-022-02665-x	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 Yamasaki Tomohiro, Horie Takahiro, Koyama Satoshi, Nakao Tetsushi, Baba Osamu, Kimura Masahiro, Sowa Naoya, Sakamoto Kazuhisa, Yamazaki Kazuhiro, Obika Satoshi, Kasahara Yuuya, Kotera Jun, Oka Kozo, Fujita Ryo, Sasaki Takashi, Takemiya Akihiro, Hasegawa Koji, Minatoya Kenji, Kimura Takeshi, Ono Koh	4. 巻 12
2. 論文標題 Inhibition of microRNA-33b specifically ameliorates abdominal aortic aneurysm formation via suppression of inflammatory pathways	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11984
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-16017-5	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 Kawaji Tetsuma, Yangami Shintaro, Shizuta Satoshi, Aizawa Takanori, Kato Masashi, Yokomatsu Takafumi, Miki Shinji, Ono Koh, Kimura Takeshi	4. 巻 180
2. 論文標題 Relation of a Filling Defect of Left Atrial Appendage by Contrast Computed Tomography Image With Subsequent Clinical Events in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Catheter Ablation Procedures	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The American Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 29 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjcard.2022.06.009	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 Hiramori Seiichi, Yamashita Yugo, Ono Koh, Kimura Takeshi	4. 巻 80
2. 論文標題 Optimal quality of vitamin K antagonist therapy in Japanese patients with venous thromboembolism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 487 ~ 494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2022.07.001	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 Yamashita Yugo, Ono Koh, Kimura Takeshi	4. 巻 219
2. 論文標題 Causes of long-term mortality in patients with venous thromboembolism in the real world: From the COMMAND VTE registry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 30 ~ 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2022.09.002	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 Ikeda Shinya, Yamashita Yugo, Morimoto Takeshi, Ono Koh, Kimura Takeshi	4. 巻 109
2. 論文標題 Impact of chronic lung disease on long-term clinical outcomes in patients with venous thromboembolism: From the COMMAND VTE registry	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 135 ~ 137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejim.2022.11.001	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 Yamashita Yugo, Morimoto Takeshi, Takase Toru, Hiramori Seiichi, Kim Kitae, Oi Maki, Akao Masaharu, Kobayashi Yohei, Chen Po-Min, Murata Koichiro, Tsuyuki Yoshiaki, Nishimoto Yuji, Sakamoto Jiro, Togi Kiyonori, Mabuchi Hiroshi, Takabayashi Kensuke, Kato Takao, Ono Koh, Kimura Takeshi	4. 巻 187
2. 論文標題 Impact of Heart Rate at Diagnosis on Clinical Outcomes in Patients With Acute Pulmonary Embolism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The American Journal of Cardiology	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) 10.1016/j.amjcard.2022.10.042	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 Kawaji Tetsuma, Shizuta Satoshi, Ono Koh, Kimura Takeshi	4. 巻 17
2. 論文標題 Prognostic impact of catheter ablation in patients with asymptomatic atrial fibrillation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0279178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0279178	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 Yamashita Yugo, Ono Koh, Kimura Takeshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Clinical characteristics, management strategies and outcomes of patients with recurrent venous thromboembolism in the real world	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 22437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-26947-9	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 AIDA KENJI, NAGAO KAZUYA, ONO KOH, SATO YUKIHITO, KIMURA TAKESHI	4. 巻 -
2. 論文標題 Prognostic Value of the Severity of Clinical Congestion in Patients Hospitalized for Decompensated Heart Failure: Findings From the Japanese KCHF Registry	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cardiac 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) 10.1016/j.cardfail.2023.01.003	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 Obayashi Yuki, Ono Koh, Sato Yukihito, Kimura Takeshi, the KCHF Study Investigators	4. 巻 -
2. 論文標題 Tricuspid regurgitation in elderly patients with acute heart failure: insights from the KCHF registry	5. 発行年 2023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/ehf2.14348	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 Yamamoto Ko, Shiomi Hiroki, Ono Koh, Kimura Takeshi, on behalf of the OPTIVUS-Complex PCI Investigators	4. 巻 -
2. 論文標題 Comparison of the OPTIVUS-Complex PCI Multivessel Cohort With the Historical CREDO-Kyoto Registry Cohort-3	5. 発行年 2023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-22-0837	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 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 11件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Koh Ono
2. 発表標題 Inhibition of MicroRNA-33b Ameliorates Abdominal Aortic Aneurysm Formation via Suppression of Inflammatory Pathways
3. 学会等名 第86回 日本循環器学会プレナリーセッション（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 尾野 亘
2. 発表標題 非アルコール性脂肪肝炎（NASH）に対する新規核酸医薬の開発
3. 学会等名 第53回日本動脈硬化学会 シンポジウム5（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾野 亘
2. 発表標題 Non-coding RNA research, from analysis to therapeutic applications
3. 学会等名 第54回 河口湖カンファレンス（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koh Ono
2. 発表標題 Function of microRNA-33a/b in atherosclerosis-related diseases and systemic metabolism
3. 学会等名 The Great Wall International Congress of Cardiology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koh Ono
2. 発表標題 Elucidation of the role of miR-33a/b in atherosclerosis and obesity. Contrast between central and peripheral roles
3. 学会等名 The 19th International Symposium on Atherosclerosis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koh Ono
2. 発表標題 Function of miR-33a/b in lipid and systemic metabolism
3. 学会等名 The 10th International Congress on Lipid & Atherosclerosis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahiro Kimura, Kazuki Matsushita, Takahiro Horie, Takeshi Kimura, Koh Ono
2. 発表標題 Elucidating the involvement and molecular functions of homeotic genes in the pathogenesis of pulmonary hypertension
3. 学会等名 第4回日本循環器学会基礎研究フォーラム (BCVR)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Koh Ono
2. 発表標題 Role of microRNAs in Cardiovascular Disease
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 Shuhei Tsuji, Yasuhide Kuwabara, Takahiro Horie, Takeshi Kimura, Koh Ono
2. 発表標題 Long Intergenic Noncoding RNA, Lionheart, Regulates Heart Size and Contributes to the Protection from Pressure Overload Induced Heart Failure
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 Takahiro Horie, Satoshi Koyama, Takeshi Kimura, Koh Ono
2. 発表標題 miR-33b has more impact on the formation of insulin resistance and atherosclerosis than miR-33a
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 尾野 亘
2. 発表標題 動脈硬化研究のためのマイクロRNA、長鎖非コードRNA 解析技術と核酸医薬開発への応用
3. 学会等名 第54回日本動脈硬化学会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 尾野 亘
2. 発表標題 microRNA-33a/bの生体における役割とそれを標的とした治療開発
3. 学会等名 第54回日本動脈硬化学会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koh Ono
2. 発表標題 Development of nucleic acid medicine targeting microRNA-33a/b
3. 学会等名 BCVRシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koh Ono
2. 発表標題 Inhibition of MicroRNA-33b Specifically Ameliorates Abdominal Aortic Aneurysm Formation via Suppression of Inflammatory Pathways
3. 学会等名 第87回 日本循環器学会 プレナリーセッション (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 尾野 亘	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 492
3. 書名 循環器疾患 最新の治療2020-2021	

1. 著者名 井村裕夫、足立壯一、稲垣暢也、尾野 亘、木下彩栄、妹尾 浩、長尾美紀、平井豊博、藤井康友、森信 曉雄、柳田素子	4. 発行年 2023年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 1016
3. 書名 わかりやすい内科学 第5版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

京都大学循環器内科 分子循環器グループ
<http://kyoto-u-cardio.jp/kisokenkyu/metabolic/>
分子循環器グループ
<http://kyoto-u-cardio.jp/kisokenkyu/metabolic/>

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	堀江 貴裕 (Horie Takahiro) (20565577)	京都大学・医学研究科・助教 (14301)	

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