

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461100

研究課題名(和文) 右心不全の発症進展における右室線維化/Rhoキナーゼ経路の関与の解明

研究課題名(英文) Right ventricular fibrosis/ Rho-kinase pathway in the development of right heart failure

研究代表者

福本 義弘 (Fukumoto, Yoshihiro)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：70363372

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、肺高血圧に伴う右室リモデリングを検討した。ヒトの右室剖検検体において、右心不全は右室肥大、右室間質および血管周囲の線維化、毛細血管の減少およびマクロファージの増加に関連していた。さらに血管周囲のMMP2とRhoキナーゼ活性が亢進していた。低酸素動物モデルでは、eNOS欠損およびコラーゲン融解酵素抵抗性はいずれも右室肥大、血管周囲リモデリング、マクロファージ浸潤を増悪させ、Rhoキナーゼ活性を亢進させていた。

右室リモデリングは肺高血圧の進展早期に生じ、右室線維化、血管周囲リモデリング、毛細血管減少が関与し、eNOS経路とコラーゲン代謝が新たな治療戦略となり得ることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Pulmonary hypertension (PH) finally causes right ventricular (RV) failure. We examined the mechanisms of RV remodeling in PH.

In human RV autopsy samples, RV failure was associated with RV hypertrophy, interstitial and perivascular fibrosis, decreased capillary density and increased macrophage recruitment. Further, perivascular MMP2 and Rho-kinase activity were increased in PH patients. In animals, both hypoxic endothelial nitric oxide synthase-deficient (eNOS^{-/-}) and collagenase-resistant knock-in (CoIR/R) mice developed greater extent of RV hypertrophy, perivascular remodeling and macrophage infiltration compared with WT mice. CoIR/R mice were able to increase their capillary density in the RV in response to hypoxia. Both mouse models showed increased Rho-kinase activation.

RV remodeling occurs early during PH development through fibrosis, perivascular remodeling, and capillary rarefaction, in which eNOS pathway and collagen metabolism can be new therapeutic targets.

研究分野：循環器内科学

キーワード：右心不全 右室線維化 Rhoキナーゼ 内皮型一酸化合成酵素 コラーゲン代謝

1. 研究開始当初の背景

右心不全は左心不全の末期に出現し、治療に難渋する病態である。また肺血管疾患・呼吸器疾患に伴う肺高血圧症を基礎疾患として右心室の肥大および拡張を来たす肺性心や先天性心疾患・左心疾患・三尖弁閉鎖不全症に伴う静脈系のうっ血症状(腹水や浮腫)を来すが、右心不全に着目した観察研究もほとんどなく、その実態は未だ不明である。

これまでの我々の研究などにより、肺高血圧症に伴う右心不全の有無が生命予後規定因子であることが明らかになっており、また肺動脈病変を有する左心不全が予後不良であることも明らかにした。

Rhoキナーゼは、1990年代半ばのほぼ同時期に、2つの日本の研究グループと1つのシンガポールのグループから、低分子量GTP結合タンパク質Rhoの標的タンパク質として同定された細胞内セリンスレオニンリン酸化酵素である。RhoキナーゼにはRho-kinase / ROCK / ROCK2とRho-kinase / ROK / ROCK1という2つのアイソフォームがあり、ROCK1およびROCK2は体内に広く発現しているが、ROCK2は特に脳と骨格筋に強く発現している。Rhoキナーゼの発現は、アンジオテンシンIIやインターロイキン-1などの炎症性刺激により、プロテインキナーゼC-NF- κ B依存性経路を介して、促進的に制御されている。

これまでの研究により、Rhoキナーゼが平滑筋細胞の収縮のみならず、各種細胞の形態制御、遊走、遺伝子発現制御などの生理機能に関与していることが明らかとなっている。

さらに我々の研究を含む近年の活発な研究により、心血管病の成因にRhoキナーゼが深く関与していることが示されており、Rhoキナーゼ阻害薬の開発と臨床応用が期待されているところである。

これまでに我々は、左室拡張不全型心不全における左室線維化にRhoキナーゼ経路が関与していることを明らかにした。これは、左室線維化にはコラーゲン産生系が重要な役割を果たしており、コラーゲン産生細胞である線維芽細胞が心室内に遊走しコラーゲンを産生することにより、左室線維化を惹起する経路が重要な役割を担っていると考えられ、我々はRhoキナーゼ阻害薬が左室線維化を抑制したことを報告した。

2. 研究の目的

本研究では、以上のような経過をふまえ、以下の動物モデルおよび右心不全患者において、3年間の研究期間内に、具体的に下記の点を明らかにする。

(1) 肺高血圧 / 右心不全動物モデルにおける右室線維化 / 内皮型一酸化窒素合成酵素経路 / Rhoキナーゼ経路の分子機構の解明

内皮型一酸化窒素合成酵素欠損による低酸素誘発性肺高血圧症 / 右心不全増悪の有無および組織学的検討

コラーゲン融解酵素抵抗性による低酸素誘発性肺高血圧症 / 右心不全増悪の有無および組織学的検討

(2) 以下の疾患患者を対象とし、右室剖検サンプルをもちいて、右室線維化 / Rhoキナーゼ活性を検討

肺高血圧症に伴う右心不全患者

右心不全を有しない慢性心不全患者 (コントロール)

3. 研究の方法

基礎研究では、血管周囲線維化を増加させる内皮型一酸化窒素合成酵素ノックアウト (eNOS-KO) マウスおよび心室線維化を増加させるコラーゲン融解酵素抵抗性 (Col1 R/R) マウスを用いて低酸素誘発性肺高血圧症を作成し、惹起される右心不全 / 右心機能の検討を行う。臨床研究に関しては倫理委員会に申請した後に開始する。

(1) 肺高血圧 / 右心不全動物モデルにおける右心室細胞外マトリックス / Rhoキナーゼ経路の分子機構の解明。

臓器線維化に伴う肺高血圧症 / 右心不全増悪の有無の検討
eNOS-KOマウスおよびCol1 R/Rマウスを用い、低酸素暴露による肺高血圧症モデルを作成する

肺循環動態の評価

肺の組織学的評価

(2) ヒト剖検組織を用い、下記項目を評価する。

右室線維化

炎症細胞浸潤

Rhoキナーゼ活性

4. 研究成果

肺高血圧による右心不全で死亡した患者からの剖検右室検体では、コントロールと比べ、右室心筋細胞肥大、右室心筋間質および血管周囲の線維化を認め、CD31陽性細胞で検出される毛細血管が減少していた。CD45陽性細胞は増加している傾向を示し、CD68陽性マクロファージの集簇増加が有意に増加していた。さらに血管周囲のMMP2とRhoキナーゼ活性が亢進していた。

動物モデルは、eNOS欠損マウスおよびコラーゲン融解酵素抵抗性マウスとワイルドタイプマウスを低酸素で飼育し、肺高血圧症を惹起し、右心負荷を作成した。

まず、eNOS欠損マウスは正常酸素状態では右室血行動態は異常なく、右室肥大の程度もワイルドタイプと同等であった。3週間の低酸素暴露により、ワイルドタイプと比べeNOS欠損マウスでは有意に右室収縮圧が上昇しており、拡張能の指標であるdP/dtmaxおよび

び dP/dtmin も有意に高値であった。右室肥大も増悪、肺重量も上昇していた。右室間質線維化に関しては、eNOS 欠損マウスとワイルドタイプで同等であったが、冠動脈周囲の細胞浸潤および線維化は eNOS 欠損マウスで有意に高度であった。毛細血管の増生は同等であったが、マクロファージの集簇は eNOS 欠損マウスで有意に増加していた。

次に、コラーゲン融解酵素抵抗性マウスも正常酸素状態では右室血行動態は異常なく、右室肥大の程度もワイルドタイプと同等であった。3週間の低酸素暴露では、コラーゲン融解酵素抵抗性マウスとワイルドタイプでは右室収縮圧および拡張能の指標である dP/dtmax および dP/dtmin は同等であった。右室血行動態は同等であったものの、低酸素暴露により、コラーゲン融解酵素抵抗性マウスでは、右室肥大が増悪、肺重量も上昇していた。右室間質線維化、冠動脈周囲の細胞浸潤および線維化は、コラーゲン融解酵素抵抗性マウスとワイルドタイプで同等であったが、毛細血管の増生はコラーゲン融解酵素抵抗性マウスで増悪していた。

Rho キナーゼ活性は、低酸素暴露の eNOS 欠損マウスおよびコラーゲン融解酵素抵抗性マウスで上昇していた。Rho キナーゼタンパクに関しては、ROCK1 は有意な上昇を認めなかったものの、ROCK2 はワイルドタイプに比べ、eNOS 欠損マウスで上昇していたが、コラーゲン融解酵素抵抗性マウスでは有意な上昇を認めなかった。またオートファジーを検討したが、いずれのマウスでも有意な変化を認めなかった。

以上より、肺高血圧に伴う右室リモデリングは、その進展早期に生じ、右室線維化、血管周囲リモデリング、毛細血管減少が関与しており、eNOS 経路とコラーゲン代謝に関連した Rho キナーゼ経路が新たな治療戦略となり得ることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 34 件)

1. Yaoita N, Satoh K, Satoh T, Sugimura K, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Aoki T, Miura M, Miyata S, Kawamura T, Horiuchi H, Fukumoto Y, Shimokawa H. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 2016; 36: 1293-1301. 査読有
2. Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Miura M, Nochioka K, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Yamamoto S, Satoh K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Multiple beneficial effects of balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **Circ J.** 2016; 80: 980-988. 査読有
3. Tadaki S, Sakata Y, Miura Y, Miyata S, Asakura M, Shimada K, Yamamoto T, Fukumoto Y, Kadokami T, Yasuda S, Miura T, Ando S, Yano M, Kitakaze M, Daida H, Shimokawa H. Prognostic impacts of metabolic syndrome in patients with chronic heart failure -A Multicenter Prospective Cohort Study-. **Circ J.** 2016; 80: 677-688. 査読有
4. Satake H, Sugimura K, Fukumoto Y, Fukuda K, Nakano M, Kondo M, Fukui S, Ogawa H, Shinozaki T, Shimokawa H. Effect of respiratory therapy on the prognosis of chronic heart failure patients complicated with sleep-disordered breathing - a pilot efficacy trial. **Circ J.** 2016; 80: 130-138. 査読有
5. Frost AE, Barst RJ, Hooper MM, Chang HJ, Frantz RP, Fukumoto Y, Galié N, Hassoun PM, Klose H, Matsubara H, Morrell NW, Peacock AJ, Pfeifer M, Simonneau G, Tapon VF, Torres F, Dario Vizza C, Lawrence D, Yang W, Felser JM, Quinn DA, Ghofrani HA. Long-term safety and efficacy of imatinib in pulmonary arterial hypertension. **J Heart Lung Transplant.** 2015; 34: 1366-1375. 査読有
6. Enomoto M, Adachi H, Fukami A, Yoshimura A, Obuchi A, Nakamura S, Nohara Y, Nakano E, Umeki Y, Hori K, Fukumoto Y. Circulating inflammatory and hemostatic biomarkers are associated with all-cause death and cancer death in a population of community-dwelling Japanese; the Tanushimaru Study. **Clinical Medicine Insights: Cardiology.** 2015; 8(Suppl 3): 43-48. doi: 10.4137/CMC.S17065. eCollection 2014. Review. 査読有
7. Adachi H, Enomoto M, Fukami A, Kumagai E, Nakamura S, Yoshimura A, Obuchi A, Hori K, Nohara Y, Nakao E, Fukumoto Y. Plasma renin activity and resting heart rate in a population of community-dwelling Japanese: The Tanushimaru Study. **Am J Hypertens.** 2015; 28: 894-899. doi: 10.1093/ajh/hpu235. Epub 2014 Dec 12. 査読有
8. Oba T, Yasukawa H, Nagata T, Kyogoku S, Minami T, Nishihara M, Ohshima H, Mawatari K, Nohara S, Takahashi J, Sugi Y, Igata S, Iwamoto Y, Kai H, Matsuoka H, Takano M, Aoki H, Fukumoto Y, Imaizumi T. Renal nerve-mediated erythropoietin release confers cardioprotection during

- remote ischemic preconditioning. **Circ J.** 2015; 79: 1557-1567. 査読有
9. Fukami A, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Otsuka M, Kumagai E, Nakamura S, Yoshimura A, Obuchi A, Nohara Y, Nakao E, Hori K, Fukumoto Y. Association of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid ratio with microalbuminuria in a population of community-dwelling Japanese. **Atherosclerosis.** 2015; 239: 577-582. 査読有
 10. Tahara N, Yamagishi SI, Kodama N, Tahara A, Honda A, Nitta Y, Igata S, Matsui T, Takeuchi M, Kaida H, Kurata S, Abe T, Fukumoto Y. Clinical and biochemical factors associated with area and metabolic activity in the visceral and subcutaneous adipose tissues by FDG-PET/CT. **J Clin Endocrinol Metab.** 2015; 100: E739-47. 査読有
 11. Tahara N, Tahara A, Honda A, Nitta Y, Igata S, Nakamura Y, Takeuchi Y, Akashi H, Tanaka H, Morioka M, Narula J, Yamagishi SI, Fukumoto Y. Noninvasive evaluation of bone-forming activity within the calcified atherosclerotic lesions by Tc 99m HMDP scintigraphy. **JACC Cardiovasc Imaging.** 2015; 8: 108-109. 査読有
 12. Kajimoto H, Kai H, Aoki H, Uchiwa H, Aoki Y, Yasuoka S, Anegawa T, Mishina Y, Suzuki A, Fukumoto Y, Imaizumi T. BMP type I receptor inhibition attenuates endothelial dysfunction in mice with chronic kidney disease. **Kidney Int.** 2015; 87: 128-136. 査読有
 13. Kaida H, Tahara N, Tahara A, Honda A, Nitta Y, Igata S, Ishibashi M, Yamagishi S, Fukumoto Y. Positive correlation between malondialdehyde-modified low-density lipoprotein cholesterol and vascular inflammation evaluated by ¹⁸F-FDG PET/CT. **Atherosclerosis.** 2014; 237: 404-409. 査読有
 14. Noda K, Nakajima S, Godo S, Saito H, Ikeda S, Shimizu T, Enkhjargal B, Fukumoto Y, Tsukita S, Yamada T, Katagiri H, Shimokawa H. Rho-kinase inhibition ameliorates metabolic disorders through activation of AMPK pathway in mice. **PLoS One.** 2014; 9: e110446. 査読有
 15. Yaoita N, Shirakawa R, Fukumoto Y, Sugimura K, Miyata S, Miura Y, Nochioka K, Miura M, Tatebe S, Aoki T, Yamamoto S, Satoh K, Kimura T, Shimokawa H, Horiuchi H. Platelets are highly activated in patients of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 2014; 34: 2486-2494. 査読有
 16. Satoh K, Sato T, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Suzuki K, Sugimura K, Aoki T, Nochioka K, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Miura M, Shimizu T, Ikeda S, Yaoita N, Fukumoto Y, Minami T, Miyata S, Nakamura K, Ito H, Kadomatsu K, Shimokawa H. Basigin mediates pulmonary hypertension by promoting inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation. **Circ Res.** 2014; 115: 738-750. 査読有
 17. Obuchi A, Adachi H, Enomoto M, Fukami A, Kumagai E, Nakamura S, Yoshimura A, Nohara Y, Nakao E, Umeki Y, Fukumoto Y, Imaizumi T. High plasma fetuin-A levels are associated with metabolic syndrome among males but not females in a Japanese general population. **Diabetes Res Clin Pract.** 2014; 106: 128-135. 査読有
 18. Dai Z, Fukumoto Y, Tatebe S, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Miyamichi-Yamamoto S, Yaoita N, Satoh K, Shimokawa H. OCT imaging for the management of pulmonary hypertension. **JACC Cardiovasc Imaging.** 2014; 7: 843-845. 査読有
 19. Aoki Y, Kai H, Kajimoto H, Kudo H, Takayama N, Yasuoka S, Anegawa T, Iwamoto Y, Uchiwa H, Fukuda K, Kage M, Kato S, Fukumoto Y, Imaizumi T. Large blood pressure variability aggravates arteriolosclerosis and cortical sclerotic changes in the kidney in hypertensive rats. **Circ J.** 2014; 78: 2284-2291. 査読有
 20. Nergui S, Fukumoto Y, Do E Z, Nakajima S, Shimizu T, Ikeda S, Elias-Al-Mamun M, Shimokawa H. Role of endothelial nitric oxide synthase and collagen metabolism in right ventricular remodeling due to pulmonary hypertension. **Circ J.** 2014; 78: 1465-1474. 査読有
 21. Ikeda S, Satoh K, Kikuchi N, Miyata S, Suzuki K, Omura J, Shimizu T, Kobayashi K, Kobayashi K, Fukumoto Y, Sakata Y, Shimokawa H. Crucial role of Rho-kinase in pressure overload-induced right ventricular hypertrophy and dysfunction in mice. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 2014; 34: 1260-1271. 査読有
 22. Tatebe S, Fukumoto Y, Oikawa-Wakayama M, Sugimura K, Satoh K, Miura Y, Aoki T, Nochioka K, Miura M, Yamamoto S, Tashiro M, Kagaya Y, Shimokawa H. Enhanced [¹⁸F]fluorodeoxyglucose accumulation in the right ventricular free wall predicts long-term prognosis of patients with pulmonary hypertension: a preliminary observational study. **Eur**

- Heart J Cardiovasc Imaging.** 2014; 15: 666-672. 査読有
23. Elias-Al-Mamun M, Satoh K, Tanaka SI, Shimizu T, Nergui S, Miyata S, Fukumoto Y, Shimokawa H. Combination therapy with fasudil and sildenafil ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension and survival in rats. **Circ J.** 2014; 78: 967-976. 査読有
 24. Esaki E, Adachi H, Hirai Y, Yamagishi S, Kakuma T, Enomoto M, Fukami A, Kumagai E, Ohbu K, Obuchi A, Yoshimura A, Nakamura S, Nohara Y, Fujiyama T, Fukumoto Y, Imaizumi T. Serum vaspin levels are positively associated with carotid atherosclerosis in a general population. **Atherosclerosis.** 2014; 233: 248-252. 査読有
 25. Yamaki S, Ando M, Fukumoto Y, Higuchi Y, Kaneko K, Maeda K, Shimokawa H. Histopathological examination by lung biopsy for the evaluation of operability and postoperative prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **Circ J.** 2014; 78: 476-482. 査読有
 26. Suzuki H, Matsumoto Y, Kaneta T, Sugimura K, Takahashi J, Fukumoto Y, Takahashi S, Shimokawa H. Evidence for brain activation in patients with takotsubo cardiomyopathy. **Circ J.** 2013; 78: 256-258. 査読有
 27. Shimizu T, Fukumoto Y, Tanaka SI, Satoh K, Ikeda S, Shimokawa H. Crucial role of ROCK2 in vascular smooth muscle cells for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 2013; 33: 2780-2791. 査読有
 28. Miura Y, Fukumoto Y, Miura T, Shimada K, Asakura M, Kadokami T, Ando SI, Miyata S, Sakata Y, Daida H, Matsuzaki M, Yasuda S, Kitakaze M, Shimokawa H. Impact of physical activity on cardiovascular events in patients with chronic heart failure. **Circ J.** 2013; 77: 2963-2972. 査読有
 29. Takahashi K, Matsumoto Y, Do E Z, Kanazawa M, Satoh K, Shimizu T, Sato A, Fukumoto Y, Shimokawa H. Combination therapy with atorvastatin and amlodipine suppresses angiotensin II-induced aortic aneurysm formation. **PLoS One.** 2013; 8: e72558. 査読有
 30. Fukumoto Y, Yamada N, Matsubara H, Mizoguchi M, Uchino K, Yao A, Kihara Y, Kawano M, Watanabe H, Takeda Y, Adachi T, Osanai S, Tanabe N, Inoue T, Nakano T, Shimokawa H. A double-blind, placebo-controlled clinical trial with a Rho-kinase inhibitor in pulmonary arterial hypertension; a pilot efficacy trial. **Circ J.** 2013 ;77: 2619-2625. 査読有
 31. Do E Z, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Tatebe S, Yamamoto S, Aoki T, Nochioka K, Nergui S, Yaoita N, Satoh K, Kondo M, Nakano M, Wakayama Y, Fukuda K, Nihei T, Kikuchi Y, Takahashi J, Shimokawa H. Rho-kinase activation in patients with heart failure. **Circ J.** 2013 ;77: 2542-2550. 査読有
 32. Tanaka S, Fukumoto Y, Nochioka K, Minami T, Kudo S, Shiba N, Takai Y, Williams CL, Liao JK, Shimokawa H. Statins exert the pleiotropic effects through small GTP-binding protein dissociation stimulator upregulation with a resultant Rac1 degradation. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 2013; 33: 1591-1600. 査読有
 33. Suzuki H, Sumiyoshi A, Taki Y, Matsumoto Y, Fukumoto Y, Kawashima R, Shimokawa H. Voxel-based morphometry and histological analysis for evaluating hippocampal damage in a rat model of cardiopulmonary resuscitation. **NeuroImage.** 2013; 77: 215-221. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.03.042. 査読有
 34. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, Miura M, Yamamoto S, Yaoita N, Satoh K, Shimokawa H. Optical coherence tomography is superior to intravascular ultrasound for diagnosis of distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **Circ J.** 2013; 77: 1081-1083. 査読有
- 〔学会発表〕(計 10 件)
1. 第 19 回日本心不全学会学術集会 グランフロント大阪(大阪府大阪市) 平成 27 年 10 月 23 日 肺高血圧症治療と右心不全 福本義弘(久留米大学医学部内科学講座 心臓・血管内科部門 主任教授)
 2. 第 2 回日本肺高血圧学会(JPHS)第 3 回日本肺循環学会(JPCS)学術集会 大手町サンケイプラザ(東京都千代田区) 平成 26 年 10 月 4 日(土) シンポジウム 1 日本から世界に向けて肺高血圧症の基礎研究をどう発信していくか? 肺高血圧治療における Rho キナーゼ阻害薬への期待:基礎～臨床 Rho-kinase inhibitor as a new PAH therapy -from bench to bedside- 福本義弘(久留米大学医学部内科学講座 心臓・血管内科部門 主任教授)
 3. 第 62 回日本心臓病学会学術集会 仙台国際センター(宮城県仙台市) 平成 26 年 9 月 27 日 肺高血圧症の新薬への期待 福本義弘(久留米大学医学部内科学講座

- 心臓・血管内科部門 主任教授)
4. 第 35 回日本循環制御医学会総会 九州大学医学部百年講堂(福岡県福岡市) 平成 26 年 7 月 4 日 慢性血栓性肺高血圧症の薬物治療 福本義弘(久留米大学医学部内科学講座 心臓・血管内科部門 主任教授)
 5. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 グランドプリンスホテル新高輪(東京都港区) 平成 26 年 4 月 24 日 膠原病における肺動脈性肺高血圧症の早期発見・早期治療 福本義弘(久留米大学医学部内科学講座 心臓・血管内科部門 主任教授)
 6. 第 78 回日本循環器学会学術集会 東京国際フォーラム(東京都千代田区) 平成 26 年 3 月 23 日 Optical Coherence Tomography Imaging in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension 福本義弘(久留米大学医学部内科学講座 心臓・血管内科部門 主任教授)
 7. 第 78 回日本循環器学会学術集会 東京国際フォーラム(東京都千代田区) 平成 26 年 3 月 22 日 慢性血栓性肺高血圧症の診断と治療について 福本義弘(久留米大学医学部内科学講座 心臓・血管内科部門 主任教授)
 8. 第 17 回日本心不全学会学術集会 ソニックシティビル(埼玉県大宮市) 平成 25 年 11 月 29 日(金) シンポジウム 10 肺高血圧診療の新しいガイドライン Pulmonary Hypertension due to Left Heart Disease 福本義弘(久留米大学医学部内科学講座 心臓・血管内科部門 主任教授)
 9. 第 61 回日本心臓病学会学術集会 鶴屋ホール(熊本県熊本市) 平成 25 年 9 月 21 日(土) 慢性血栓性肺高血圧症における経皮的肺動脈形成術前後の肺血行動態および光干渉断層法による肺動脈病変の評価 福本義弘(東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学)
 10. 第 2 回日本肺循環学会学術集会 東京ステーションコンファレンス(東京都千代田区) 平成 25 年 6 月 23 日(日) 肺動脈性肺高血圧症の病態における Rho キナーゼ経路に関する最近の知見 福本義弘(東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学 准教授)

〔図書〕(計 5 件)

1. 永田隆信、福本義弘。第 1 章 C 勉強の仕方 1. 研修医の到達目標。p39-41 循環器研修ノート シリーズ 総監修・責任編集 永井良三 編集 伊藤浩、今井靖、尾崎行男、筒井裕之、廣井透雄、福本義弘 2016 年 3 月 25 日 診断と治療社
2. 大場豊治、田原宣広、福本義弘。Q24 肺高血圧症患者の日常生活指導のポイントと QOL を低下させないための工夫を

教えてください。P149-152 田原宣広、
 杵山陽一、戸次宗久、中村知久、田原敦子、
 本田亮博、新田良和、井形幸代、福本義弘。
 Q30 可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬、
 および活性化薬の作用機序と治療の実際、
 今後の展開について教えてください。
 P180-185 編集者 福田恵一「～早期診断・治療のための～
 肺高血圧症 Q&A」 先端医学社 2015 年 10 月 1 日

3. Rho-kinase inhibitors. Fukumoto Y, Shimokawa H. Handb Exp Pharmacol. 2013; 218: 351-363. doi: 10.1007/978-3-642-38664-0_14. Editor-in-chief: Rosenthal, W. Series Editors: Barrett, J.E., Buckingham, J., Flockerzi, V., Geppetti, P., Hofmann, F.B., Michel, M.C., Moore, P., Page, C.P. Springer
4. 福本義弘。心臓リハビリテーション 上月正博編著 第 2 章 循環器疾患各論 5 . その他の心血管疾患 (1) 心筋・心膜疾患 (2) 肺動脈疾患。医歯薬出版株式会社 2013 年 7 月 15 日 p 91-97
5. 矢尾板信裕、福本義弘。変貌する心不全診療 伊藤浩編集 VII-8 慢性閉塞性肺疾患(COPD) 南江堂 2013 年 3 月 30 日 p151-153

〔産業財産権〕
 出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕
 ホームページ等
<http://www.kurume-shinzo.com>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福本義弘 (Fukumoto Yoshihiro)
 久留米大学・医学部・教授
 研究者番号：70363372

(2) 研究分担者

下川宏明 (Shimokawa Hiroaki)
 東北大学・大学院医学系研究科・教授
 研究者番号：00235681

佐藤公雄 (Satoh Kimio)
 東北大学・学内共同利用施設等・准教授
 研究者番号：80436120

(3) 連携研究者

なし ()