

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01560

研究課題名(和文)心不全発症における心筋細胞不均一性の意義

研究課題名(英文)Cardiomyocyte heterogeneity in heart failure

研究代表者

小室 一成 (Komuro, Issei)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：30260483

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,000,000円

研究成果の概要(和文)：心不全は心臓のメカニカルストレス応答機構の破綻により発症するが、個々の心筋の応答不均一性について明らかでない。我々は、シングルセルRNA-seq・1分子RNA ISH・遺伝子改変技術・分子病理解析を統合して、マウス圧負荷心不全モデル・ヒト心不全患者の心筋細胞の不均一性を解析した。その結果、圧負荷で誘導される肥大型心筋は代償型・不全型心筋に分岐し、不全型心筋は心臓の中間層に多いことがわかった。また不全型心筋の誘導にはDNA損傷・p53シグナルの活性化が必要であり、心筋DNA損傷の程度により心不全患者の治療応答性が規定されていることを実証した。これらは、心不全の精密医療に繋がる基盤的成果と言える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、心臓細胞のシングルセルレベルの遺伝子発現を空間情報と連結して解析する手法が開発され、心筋細胞のDNA損傷・p53シグナルの病的意義を解明するという学術的に大きな成果が得られた。また、メカニカルストレスの結果として心筋細胞に生じる心筋DNA損傷を定量評価することで、心不全患者の「治療応答性の事前予測」を可能にするという社会的にも待望されてきた心不全層別化手法を確立した。本手法は、臨床現場にて日常的に診断目的で採取する心臓生検組織の検体を有効利用するため患者への追加侵襲が存在しないという大きな利点を有しており、精密医療を心不全臨床において実践する上での基盤的技術となると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Heart failure is caused by dysregulation of mechanical stress response, but the molecular mechanisms underlying cardiomyocyte heterogeneity remain elusive. By integrating single-cell RNA-seq, single-molecule RNA in situ hybridization, genetic perturbation, and molecular pathology, we analyzed molecular heterogeneities in cardiomyocytes from mouse pressure-overload-induced heart failure model and human patients with heart failure. We found that hypertrophied cardiomyocytes, induced by pressure overload, are divided into adaptive and failing cardiomyocytes and that failing cardiomyocytes, which express fetal-type myosin, emerge specifically in the middle layer of the heart. We also demonstrated that DNA damage and p53 signaling are critical for the induction of failing cardiomyocytes and that the content of DNA damage in cardiomyocytes determines the response to medical treatment in patients with heart failure. These findings provide a basis for cardiovascular precision medicine.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心不全 シングルセル解析 不均一性

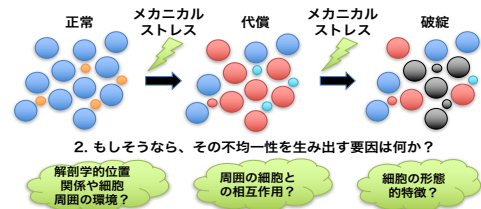
## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

生活習慣の欧米化と高齢化により世界中で心不全の罹患者数、死亡者数が急増している。心不全はあらゆる心臓疾患の終末像であるが、高血圧や心筋梗塞、弁膜症などが主な原因疾患であり、圧負荷、容量負荷といったメカニカルストレスが原因である。機械的な負荷が心臓に加わると、心臓は、心拍出量を保つために、壁ストレスを減少させるように代償的に心肥大を形成する。当初肥大した心臓の収縮機能は正常であるが、心筋細胞内には既に様々な変化が起こっており、最終的にその代償機序が破綻することによって、収縮機能が低下し心不全を発症する。つまり、心不全は心肥大といった心臓のメカニカルストレス応答機構の破綻と捉えることができる。

心臓のメカニカルストレスへの応答機構に関する研究は、*in vitro*に関して、我々が独自に培養心筋細胞に伸展というメカニカルストレスを与えるシステムを開発し、世界で最初に研究を展開した (Komuro et al. *J Biol Chem* 1990, 1991; *Annu Rev Physiol* 1993)。その後多くのグループが我々と同様のシステムを用いて研究を行い、細胞の伸展により活性化されるシグナルや遺伝子が明らかにされ、心筋細胞のメカニカルストレス応答に関する理解が飛躍的に進んだ。また我々は、文科省の特定研究において、マウスの心疾患モデル作成法、解析法の普及にも努めた。それにより我々を含む国内外の多くのグループが、*in vivo*において、マウスの心臓に圧負荷による心肥大・心不全の形成機序に関して多くの知見を報告してきた。例えば、心臓に圧負荷を加えると単に心臓の重量が増えるばかりでなく、多くの遺伝子発現が変化する (Komuro et al. *Circ Res* 1988; *J Clin Invest* 1989)。さらに詳細な検討により、胎児期に発現していた遺伝子が再発現することを世界で初めて明らかにした (Komuro et al. *Circ Res* 1990)。この胎児型遺伝子の再発現が心肥大時の遺伝子発現の特徴であると現在では世界的なコンセンサスとなっている。また心臓に長期間圧負荷が加わると、心筋細胞は相対的虚血にさらされメカニカルストレスに対する代償機構が破綻すること (Sano, Komuro et al. *Nature* 2007)、心臓へのメカニカルストレスがミトコンドリアへの影響や老化関連の液性因子の分泌を促進し、組織老化を誘導すること (Oka, Komuro et al. *Nature* 2012; Naito, Komuro et al. *Cell* 2012; Nakagawa, Komuro et al. *Sci Rep* 2016)などを明らかにしてきた。

この30年余り、心肥大・心不全に関する研究は、遺伝子改変マウスの応用をはじめとして、研究手法の進歩により大きく発展したものの、いくつかの難しい課題が残されていた。*in vitro*の研究に用いる細胞は、培養可能な新生仔心筋細胞であり成体の心筋細胞ではないこと、心臓内には心筋細胞以外にも多くの非心筋細胞が存在するにもかかわらず、心筋細胞のみを培養して伸展していることなどの問題があった。一方 *in vivo*の研究は、成体の心臓に圧負荷を加えてはいるものの、その後の解析は、多種類の細胞が混在した状態で行われており、シグナルや遺伝子発現等に関して、どの細胞の応答を見ているのか必ずしも明らかでないといった問題があった。そのため、心不全発症によって、細胞応答の違いが生じ、細胞間に不均一性が生み出されるか？もしそうなら、その不均一性を生み出す要因は何か？といった生体臓器を扱う上での本質的な疑問に答えられずにいた。世界的に大きな問題となっている心不全の発症機序を解明し、待望されている新しい治療法を確立するためには、成体の心臓にストレスを与えた上で、各細胞の応答機構を詳細に解析する手法の確立が求められていた。



2. もしそうなら、その不均一性を生み出す要因は何か？

### 2. 研究の目的

本研究の目的は以下の4つにまとめられる。

(1) 1細胞メカニカルストレス応答定量解析法 (生体1細胞 RNA-seq 解析法) の確立と応用  
我々は、生体内における心臓のメカニカルストレスに対する遺伝子発現応答を1細胞ごとに網羅的に解析する手法を開発した。その結果、これまで圧負荷により心臓全体で生じると考えられていた胎児型遺伝子の再発現を示す細胞は全体の一部であり、メカニカルストレス応答に大きな不均一性があることを発見した。本研究課題において、この不均一性の起こる機序およびその意義について明らかにすることを目指した。

(2) 1細胞メカニカルストレス応答 *in situ* 定量解析法の確立と応用  
心筋細胞の遺伝子発現を心臓切片上において定量的に解析するために、1分子 RNA FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) 法を確立する。この *in vivo* 1分子 RNA FISH によってメカニカルストレス応答の不均一性を再確認するとともに、この手法により心臓内の遺伝子発現細胞の位置情報をも明らかにすることが可能である。

3) メカニカルストレス応答不均一性による心筋細胞の機能的な分類  
メカニカルストレス応答に不均一性があるということは、これまで均一と考えられていた心筋細胞を遺伝子発現によっていくつかの細胞集団に分類できると考えられる。細胞を機能的に分類し、心不全特有の細胞がどのように出現するかを明らかにできれば、心不全発症のメカニズムに迫ることができる。本質的な分子を同定し、遺伝子改変マウスで機能を検証する。

4) ヒト心不全患者の1細胞遺伝子発現解析  
移植時のレシピエント心臓や補助人工心臓植え込み時心臓片を採取し1細胞解析を行い、ヒト心筋細胞における遺伝子発現を網羅的に解析する。また患者の臨床情報と合わせて解析することで、それぞれの患者の予後予測、新規治療法の開発を行う。

### 3. 研究の方法

本研究は、上記4つの目的を達成するために、マウス圧負荷心不全モデルおよびヒト心不全患者の心臓組織を用いて、以下の手法による解析を実施した。

- ・ シングルセル RNA-seq
- ・ 1分子 RNA FISH
- ・ 遺伝子改変マウス解析
- ・ 分子病理解析
- ・ 臨床情報との統合解析

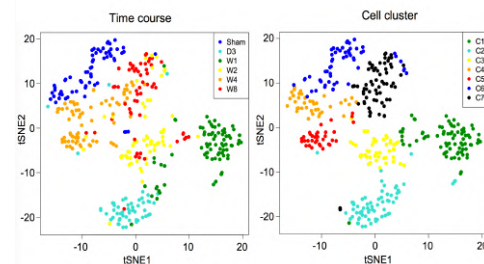
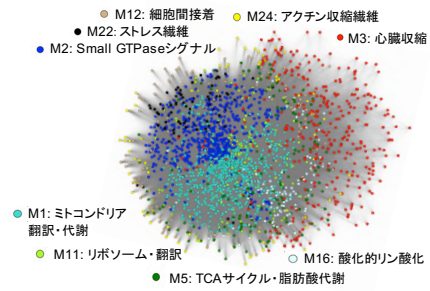
### 4. 研究成果

#### 4-1. シングルセル RNA-seq による心筋細胞の分類

横行大動脈を縮窄して心臓に圧負荷を加えると、心筋細胞に *in vivo* でメカニカルストレスを導入することができ、心肥大（術後1-2週）、心不全（術後4-8週）を誘導することができる。我々は、この圧負荷心不全モデルマウスを用いて、心筋細胞の形態的特徴・分子的特徴が心臓機能といかに関連するかを解明することを目指した。

心筋細胞の細胞レベルの分子情報を包括的に得るために、シングルセル RNA-seq 解析を単離心筋に適用する基盤技術を構築した。近年、微小流体装置（フリューダイン社 C1 など）・ドロップレット作成装置（10x Genomics 社 Chromium など）・マイクロウェルなどの市販機器を用いてシングルセル cDNA ライブラリを作成することが容易になってきているが、心筋細胞は長径 150  $\mu\text{m}$  程度、短径 50  $\mu\text{m}$  程度と非常に大きいため、いずれのプラットフォームでも解析できない。そこで我々はマニュアルピックアップと Smart-seq2 法 (Picelli et al. *Nat. Protoc.* 2014) による cDNA ライブラリ作成技術を統合した心筋シングルセル RNA-seq 解析技術を構築した。

圧負荷心不全モデルの圧負荷3日後、1・2・4・8週後および偽手術後にランゲンドルフ法にて心筋細胞を効率良く単離し、紡錘状の形態を保った生きた心筋細胞 (N=396) をマニュアルピックアップにて回収して、個々の心筋細胞のトランスクリプトームを Smart-seq2 法により取得した。重み付け遺伝子共発現ネットワーク解析 (Weighted Gene Co-expression Network Analysis, WGCNA) にて心筋細胞において共発現する 55 個の遺伝子ネットワークモジュールを同定し、機械学習アルゴリズム Random Forests により全 55 モジュールのうち心筋細胞の分類に大きく寄与する 9 モジュールを抽出した。この 9 モジュールを用いて心筋細胞の階層的クラスタリングを行ったところ、心筋細胞を 7 つの細胞クラスターに分類できた。偽手術後の心筋の多くは C6 に含まれる一方で、圧負荷 4・8 週後の心筋の多くは C7 に含まれ、C7 は不全心筋細胞に特徴的なクラスターと考えられた。

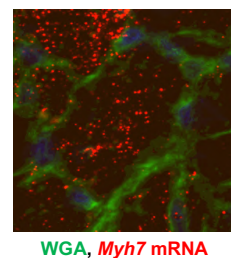


#### 4-2. 心筋細胞肥大と関連する転写ネットワークの同定

圧負荷刺激により心筋細胞は肥大することが知られているが、その細胞肥大はどのような遺伝子発現制御と関係しているか明らかでない。そこで我々は、圧負荷1週後の心肥大期にマウスから心筋細胞を単離し、細胞サイズを測定した後にその細胞のシングルセル RNA-seq 解析を行った。この細胞形態とトランスクリプトームの統合解析により、心筋細胞の肥大の程度はミトコンドリアのタンパク合成（翻訳）・代謝を制御する遺伝子群の発現量と相関することを見出した。また圧負荷1週後の肥大期的心筋細胞においてヒストン H3K27ac のエピゲノム解析を行って上記の遺伝子群を制御する制御領域を検索したところ、Extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2) によりリン酸化される ETS domain-containing protein Elk-1、ミトコンドリア生合成を制御する Nuclear respiratory factor 1/2 (NRF1/2) の認識配列が濃縮していることがわかった。すなわち、圧負荷により活性化される ERK1/2・NRF1/2 シグナルによる転写ネットワークは、心筋細胞の肥大とミトコンドリア生合成を同時に制御していることが明らかとなった。

#### 4-3. メカノシグナルにより誘導される心筋胎児化の空間的不均一性

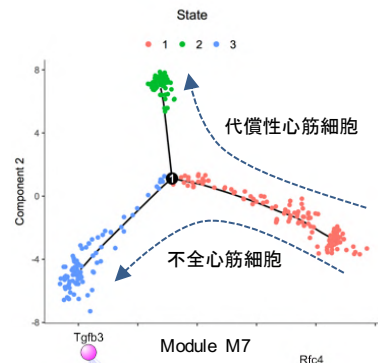
心筋細胞に機械的刺激が加わると、胎児型遺伝子が再活性化することが知られている。しかしながら、心臓に存在するどの心筋が胎児化を生じているか（空間的な不均一性）明らかでない。そこで、我々は 1 分子 RNA *in situ* hybridization により胎児型ミオシン (*Myh7*) 遺伝子の mRNA を 1 分子レベルで捉えて、空間情報を保ったまま、ひとつの心筋細胞の *Myh7* 遺伝子の発現量を解析した。すると、圧負荷後早期に *Myh7* 遺伝子を発現する細胞は心臓の内層や外層と比較して、中間層に多いことがわかった。また心筋細胞のサイズと *Myh7* 遺伝子の発現量をシングルセルレベルで比較したところ、*Myh7* 遺伝子発現心筋細胞のサイズは小さく、心筋肥大を起こしていないことがわかった。実際にシングルセル RNA-seq 解析により、*Myh7* 遺伝子の発現量は 4. で示したミトコンドリア翻訳・代謝遺伝子と逆相関にあることを確認した。すなわち我々は、機械的刺激によって誘導される心筋胎児化には空間的な不均一性が存在し、それは細胞の形態的特徴（小さい）や代謝的特徴（ミトコンドリア代謝が不活発）と関係していることを明らかにした (Sato, Komuro et al. *J Mol Cell Cardiol.* 2019)。





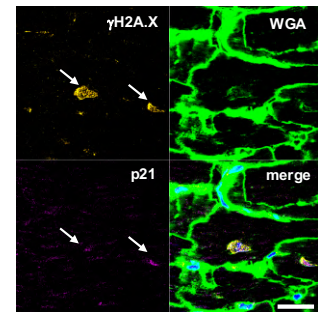
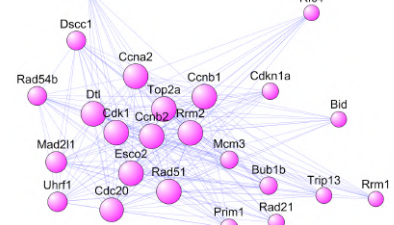
#### 4-4. 心筋リモデリングにおける系譜追跡解析

続いて Monocle (Qiu, X. *et al.* *Nat Methods.* 2017) という機械学習アルゴリズムにより系譜追跡解析を行ったところ、慢性的な圧負荷により肥大心筋細胞が代償性心筋細胞と不全心筋細胞へと分岐して心筋リモデリングが進むことを明らかにし、この代償性心筋細胞と不全心筋細胞を分ける遺伝子発現プロファイルを同定した。代償性心筋細胞では圧負荷により上昇したミトコンドリア翻訳・代謝制御遺伝子群の発現レベルが保たれているにも関わらず、不全心筋細胞ではこの遺伝子群の発現レベルが顕著に低下しており、アクチン結合分子・収縮線維遺伝子群の発現レベルが上昇していた。



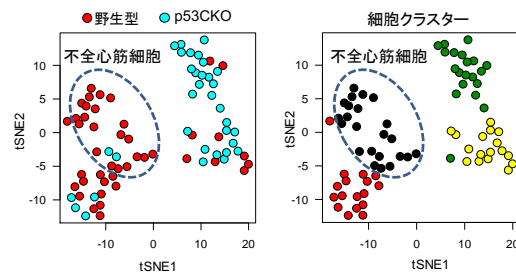
#### 4-5. 肥大心筋における不全心筋細胞誘導シグナルの同定

そこで代償性心筋細胞と不全心筋細胞の分岐に関わる遺伝子群・シグナル経路を同定するために、分岐のタイミング（肥大型後半）に属する心筋細胞に特異的に見られる遺伝子ネットワークを抽出したところ、DNA 損傷・p53 シグナルに関連する遺伝子ネットワークが同定された。p53 シグナルの下流遺伝子である *Cdkn1a* (p21) 遺伝子の発現を 1 分子 RNA *in situ* hybridization 法により詳細に解析し、肥大型後半に時期特異的にこの遺伝子を強発現する細胞が出現することを確認した。また免疫染色により p21 陽性細胞は  $\gamma$ -H2A.X (DNA 損傷マーカー) 陽性細胞であることがわかり、DNA 損傷応答に伴う p53 シグナル活性化が圧負荷後の肥大型後半に時期特異的に現れることを明らかにした。



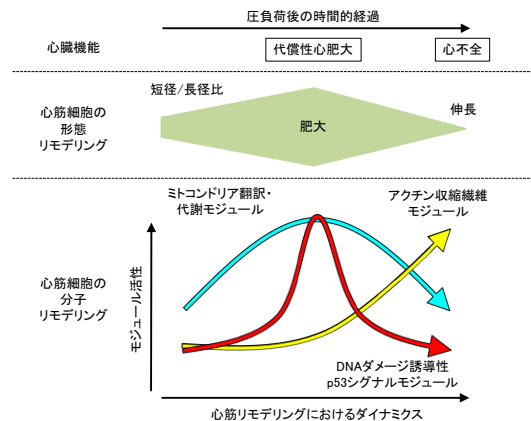
#### 4-6. 心筋特異的 p53 ノックアウトマウスの解析

そこで我々は心筋細胞特異的 p53 ノックアウトマウス (p53CKO マウス) を作成して圧負荷後の心機能解析を行ったところ、このマウスでは心肥大は呈するものの心不全を生じないことがわかった。また圧負荷 2 週後（野生型では肥大から不全への移行期）に p53CKO・野生型マウスの心筋細胞を単離してシングルセル RNA-seq 解析を行ったところ、野生型マウスの心筋細胞は肥大心筋細胞から代償性心筋細胞だけでなく不全心筋細胞へリモデリングを起こしている一方で、p53CKO マウスの心筋細胞は肥大心筋細胞の状態からほぼ代償性心筋細胞のみへ移行していた。また圧負荷 2 週後において、ミトコンドリア翻訳・代謝制御遺伝子群の発現低下やアクチン結合分子・収縮線維遺伝子群の発現上昇といった不全心筋の特徴的な変化が野生型マウスの心筋細胞では見られる一方で、p53CKO マウスの心筋細胞では見られなかった。すなわち、圧負荷後の肥大型後半に一過性にみられる p53 シグナル活性化は不全心筋細胞誘導において必要である。圧負荷心不全モデルでは心肥大期には心筋細胞の短径が長くなり（肥大）心不全期には長径が長くなる（伸長）が、p53CKO マウスに圧負荷手術を施した後に単離した心筋細胞では野生型マウスの不全期心筋細胞で見られる心筋伸長が生じない。つまり、p53 シグナル活性化は不全心筋細胞で特徴的な心筋伸長をも制御していることがわかる。



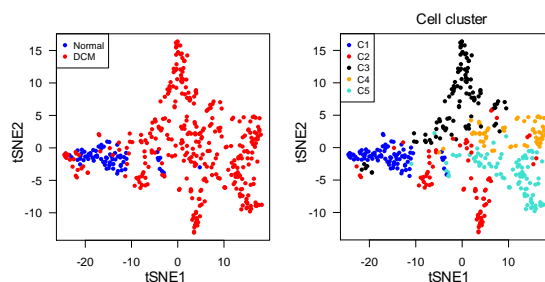
#### 4-7. 分子・形態・機能の相関とダイナミクス

これまでをまとめると、心筋細胞は圧負荷に応じて、分子・形態・機能、それぞれのレベルが連動してリモデリングを起こしている。圧負荷直後に生じるミトコンドリア翻訳・代謝制御遺伝子群の発現は細胞肥大と直接関係しており、それは ERK1/2・NRF1/2 シグナルの転写ネットワークにより制御されている。また肥大心筋細胞から代償性心筋細胞と不全心筋細胞への分岐の際に活性化する DNA 損傷・p53 シグナルは肥大心筋細胞から不全心筋細胞へと分子・形態・機能において変化する上で必要である。

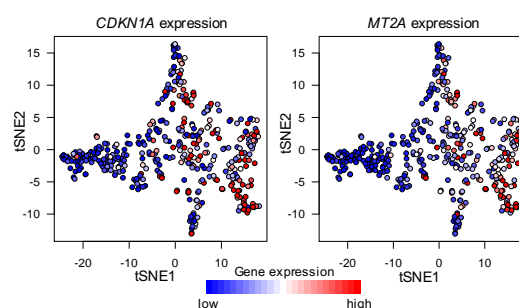


#### 4-8. シングルセル解析の臨床応用

続いて、これまで構築してきた心筋シングルセル解析技術を心不全患者の病態解析に応用した。我々は拡張型心筋症 (Dilated cardiomyopathy, DCM) 患者が左室補助人工心臓 (Left Ventricular Assist Device, LVAD) の植込み術を受ける際に得られる心臓組織から心筋細胞を単離して Smart-seq2 法によるシングルセル RNA-seq 解析を行った。WGCNA により 17 の遺伝子モジュールを抽出し、Random Forests により細胞分類に寄与する 5 つのモジュールを同定し、階層的クラスタリングにより心筋細胞は 5 つの細胞集団に分類された。健常者の心筋細胞はひとつのクラスターに濃縮している一方で、DCM 患者の心筋細胞は複数のクラスターに分類され、DCM 心筋細胞は転写不均一性が大きいことがわかった。



さらにマウスの解析で得られた遺伝子モジュールとヒトの解析で得られた遺伝子モジュールの間のオーバーラップを解析したところ、ヒトの解析で得られた 5 つのモジュールのうち M1 (翻訳・細胞間接着・タンパク分解・細胞周期・DNA ダメージ応答遺伝子群) と M2 (ミトコンドリア・心筋収縮遺伝子群) によってマウスにおけるモジュール遺伝子の大半が説明可能であることがわかった。そこで DCM 患者の LVAD 植込み術後の心機能の改善の程度と M1/M2 の心筋遺伝子発現プロファイルの関係性を解析したところ、M1 遺伝子発現が高い心筋細胞を有する患者では LVAD 植込み術後の心機能の改善がみられない一方、M1 遺伝子発現が低い心筋細胞を有する患者は健常者と同様の遺伝子発現パターンであり心機能の改善を起こす可能性があることを見出した。すなわち、心筋遺伝子発現パターンにより心筋細胞の可逆性を評価できる可能性がある。また M1 遺伝子群に含まれる DNA 損傷応答遺伝子 *CDKN1A* (p21) は酸化ストレス応答により発現上昇する Metallothionein ファミリーの遺伝子と相関が高く、M1 遺伝子の発現上昇という心筋細胞の機能不可逆性は酸化ストレス応答・DNA 損傷応答と関係することが示唆された。以上より同定された心筋 DNA 損傷は、圧負荷心不全モデルでも見出された病的な心筋の特徴であり、心不全患者の病態を反映する分子機序であると推測された (Nomura, Komuro et al. *Nat Commun.* 2018)。

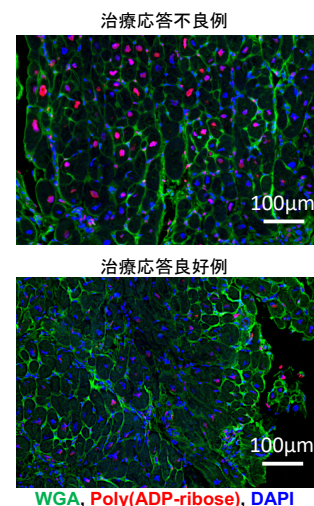


#### 4-9. DNA 損傷応答による心不全患者の予後予測法の開発

心不全において、病状の経過や治療に対する応答性 (治療による効果) は非常に多様であり、治療薬に反応して心臓の機能が回復する患者がいる一方で、あらゆる治療を尽くしても心機能が回復せずに早い段階で心臓移植をしなければ命を救うことができない患者もいる。治療に対する応答性や予後 (病状の経過) を治療前に評価できれば、患者ひとり一人に合った適切な治療を施すことが可能になる (個別化医療・精密医療) と考えられるが、現段階ではまだ簡便かつ正確に治療応答性を予測することが難しいため、全ての患者に画一的な治療を施すしかない。

そこで我々は、心筋 DNA 損傷により心不全患者の予後を予測できると仮説を立てた。東京大学病院に 2009 年から 2017 年まで DCM により心不全として入院して心筋生検を受けた 82 例の患者のうち、生検時に既に治療介入がなされていた 24 例を除いた 58 例を対象として、心臓組織の DNA 損傷応答を免疫染色により評価し、治療応答性や予後との関係性を解析した。DNA に切断が生じると、poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) という分子がリクルートされて同部位の DNA・修復酵素などに poly (ADP-ribose) という化学修飾を入れる。また同部位のヒストンは  $\gamma$ -H2A.X というリン酸化ヒストンに置き換えられる。我々は、本免疫染色において poly (ADP-ribose) と  $\gamma$ -H2A.X に対する抗体を用いて DNA 損傷応答を評価した。すると、治療に対して効果が見られない DCM 心不全患者では、治療前に行った生検検体における心筋 DNA 損傷の程度が有意に強いことが明らかとなった。さらに解析を進めることで、poly (ADP-ribose) 陽性の DNA 損傷核の存在確率が 5.7% 以上の患者を DNA 損傷強陽性症例、5.7% 未満の患者を弱陽性症例と分類することで、高い精度 (77.8% の感度・88.7% の特異度) で、前者を治療応答不良・後者を治療応答良好と予測することが可能であることを明らかにした (Ko, Komuro et al. *JACC Basic Transl Sci.* 2019)。

これらより、我々は、心筋細胞に生じる心筋 DNA 損傷を定量評価することで、心不全患者の「治療応答性の事前予測」を可能にするという待望されてきた手法を確立した。本手法は、臨床現場において日常的に診断目的で採取する心臓生検組織の検体を有効利用するため患者への追加侵襲が存在しないという非常に大きな利点を有しており、近年叫ばれている個別化医療・精密医療を心不全臨床において実践する上での基盤的技術となると考えられる。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計40件（うち査読付論文 40件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 25件）

1. 著者名 Ko T, Fujita K, Nomura S, Uemura Y, Yamada S, Tobita T, Katoh M, Satoh M, Ito M, Domoto Y, Hosoya Y, Amiya E, Hatano M, Morita H, Fukayama M, Aburatani H, Komuro I.	4. 巻 4
2. 論文標題 Quantification of DNA Damage in Heart Tissue as a Novel Prediction Tool for Therapeutic Prognosis of Patients With Dilated Cardiomyopathy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JACC Basic Transl Sci.	6. 最初と最後の頁 670-680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacbts.2019.05.010.	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 Ito M, Hara H, Takeda N, Naito AT, Nomura S, Kondo M, Hata Y, Uchiyama M, Morita H, Komuro I.	4. 巻 128
2. 論文標題 Characterization of a small molecule that promotes cell cycle activation of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Mol Cell Cardiol.	6. 最初と最後の頁 90-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yjmcc.2019.01.020.	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 Satoh M, Nomura S, Harada M, Yamaguchi T, Ko T, Sumida T, Toko H, Naito AT, Takeda N, Tobita T, Fujita T, Ito M, Fujita K, Ishizuka M, Kariya T, Akazawa H, Kobayashi Y, Morita H, Takimoto E, Aburatani H, Komuro I.	4. 巻 128
2. 論文標題 High-throughput single-molecule RNA imaging analysis reveals heterogeneous responses of cardiomyocytes to hemodynamic overload.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Mol Cell Cardiol.	6. 最初と最後の頁 77-89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yjmcc.2018.12.018.	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 Nakanishi K, Daimon M, Yoshida Y, Ishiwata J, Sawada N, Hirokawa M, Kaneko H, Nakao T, Mizuno Y, Morita H, Di Tullio MR, Homma S, Komuro I.	4. 巻 -
2. 論文標題 Serum uric acid level and subclinical left ventricular dysfunction: a community-based cohort study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ESC Heart Fail.	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/ehf2.12691.	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 Fukuma N, Takimoto E, Ueda K, Liu P, Tajima M, Otsu Y, Kariya T, Harada M, Toko H, Koga K, Blanton RM Jr, Karas RH, Komuro I.	4. 巻 5
2. 論文標題 Estrogen Receptor- Non-Nuclear Signaling Confers Cardioprotection and Is Essential to cGMP-PDE5 Inhibition Efficacy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JACC Basic Transl Sci.	6. 最初と最後の頁 282-295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacbts.2019.12.009.	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 Kiryama H, Daimon M, Nakanishi K, Kaneko H, Nakao T, Morimoto-Ichikawa R, Miyazaki S, Morita H, Daida H, Komuro I.	4. 巻 84
2. 論文標題 Comparison Between Healthcare-Associated and Community-Acquired Infective Endocarditis at Tertiary Care Hospitals in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 670-676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0887.	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 Ishii M, Seki T, Kaikita K, Sakamoto K, Nakai M, Sumita Y, Nishimura K, Miyamoto Y, Noguchi T, Yasuda S, Kanaoka K, Terasaki S, Saito Y, Tsutsui H, Komuro I, Ogawa H, Tsujita K, Kawakami K; on the behalf of the JROAD Investigators.	4. 巻 -
2. 論文標題 Association of short-term exposure to air pollution with myocardial infarction with and without obstructive coronary artery disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Prev Cardiol.	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) 10.1177/2047487320904641.	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 Kamon T, Kaneko H, Itoh H, Kiriyama H, Mizuno Y, Morita H, Yamamichi N, Komuro I. Gender-specific association between the blood pressure category according to the updated ACC/AHA guidelines for hypertension and cardio-ankle vascular index: a community-based cohort study.	4. 巻 75
2. 論文標題 Gender-specific association between the blood pressure category according to the updated ACC/AHA guidelines for hypertension and cardio-ankle vascular index: a community-based cohort study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 578-582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2019.10.007.	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 Sawada N, Nakanishi K, Daimon M, Yoshida Y, Ishiwata J, Hirokawa M, Nakao T, Morita H, Di Tullio MR, Homma S, Komuro I.	4. 巻 -
2. 論文標題 Influence of visceral adiposity accumulation on adverse left and right ventricular mechanics in the community.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Prev Cardiol.	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) 10.1177/2047487319891286.	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 Yoshida Y, Nakanishi K, Daimon M, Ishiwata J, Sawada N, Hirokawa M, Kaneko H, Nakao T, Mizuno Y, Morita H, Di Tullio MR, Homma S, Komuro I.	4. 巻 74
2. 論文標題 Alteration of Cardiac Performance and Serum B-Type Natriuretic Peptide Level in Healthy Aging.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Am Coll Cardiol.	6. 最初と最後の頁 1789-1800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacc.2019.07.080.	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 Kanaoka K, Okayama S, Nakai M, Sumita Y, Onoue K, Soeda T, Nishimura K, Kawakami R, Okura H, Miyamoto Y, Yasuda S, Tsutsui H, Komuro I, Ogawa H, Saito Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 Number of Cardiologists per Cardiovascular Beds and In-Hospital Mortality for Acute Heart Failure: A Nationwide Study in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc.	6. 最初と最後の頁 e012282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.119.012282.	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 Komuro I, Kaneko H, Morita H, Isobe M, Nakayama H, Minematsu K, Yamaguchi T, Yazaki Y.	4. 巻 83
2. 論文標題 Nationwide Actions Against Heart Failure Pandemic in Japan - What Should We Do From Academia?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 1819-1821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0562.	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 Akazawa H, Toko H, Harada M, Ueda K, Kodera S, Kiyosue A, Fujiu K, Hatano M, Daimon M, Ando J, Takimoto E, Morita H, Komuro I.	4. 巻 83
2. 論文標題 Overview of the 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society - Renaissance of Cardiology for the Creation of Future Medicine.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 1829-1835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0587.	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 Nakayama A, Morita H, Fujiwara T, Komuro I.	4. 巻 83
2. 論文標題 Effect of Treatment by Female Cardiologists on Short-Term Readmission Rates of Patients Hospitalized With Cardiovascular Diseases.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 1937-1943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0357.	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 Hasumi E, Fujiu K, Nakanishi K, Komuro I.	4. 巻 83
2. 論文標題 Impacts of Left Bundle/Peri-Left Bundle Pacing on Left Ventricular Contraction.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 1965-1967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0399.	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 Watanabe A, Amiya E, Hatano M, Watanabe M, Ozeki A, Nitta D, Maki H, Hosoya Y, Tsuji M, Bujo C, Saito A, Endo M, Kagami Y, Nemoto M, Nawata K, Kinoshita O, Kimura M, Ono M, Komuro I.	4. 巻 35
2. 論文標題 Significant impact of left ventricular assist device models on the value of flow-mediated dilation: effects of LVAD on endothelial function.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart Vessels.	6. 最初と最後の頁 207-213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-019-01474-2.	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 Abe H, Takeda N, Isagawa T, Semba H, Nishimura S, Morioka MS, Nakagama Y, Sato T, Soma K, Koyama K, Wake M, Kato M, Asagiri M, Neugent ML, Kim JW, Stockmann C, Yonezawa T, Inuzuka R, Hirota Y, Maemura K, Yamashita T, Otsu K, Manabe I, Nagai R, Komuro I.	4. 巻 10
2. 論文標題 Macrophage hypoxia signaling regulates cardiac fibrosis via Oncostatin M.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 2824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-10859-w.	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 Bujo C, Amiya E, Hatano M, Tsuji M, Maki H, Hosoya Y, Fujii E, Kamon T, Kojima T, Nawata K, Kinoshita O, Kimura M, Ono M, Komuro I.	4. 巻 19
2. 論文標題 Clinical impact of newly developed atrial fibrillation complicated with longstanding ventricular fibrillation during left ventricular assist device support: A case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Cardiovasc Disord.	6. 最初と最後の頁 151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12872-019-1132-1.	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 Kiriya H, Kaneko H, Itoh H, Uehara M, Koder S, Kiyosue A, Yamauchi H, Daimon M, Ando J, Morita H, Ono M, Komuro I.	4. 巻 12
2. 論文標題 Left Main Coronary Artery Obstruction by Huge Noncoronary Cusp Calcification After Transcatheter Aortic Valve Replacement.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JACC Cardiovasc Interv.	6. 最初と最後の頁 1285-1287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcin.2019.01.243.	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 Itoh H, Kaneko H, Kiriya H, Yoshida Y, Nakanishi K, Mizuno Y, Daimon M, Morita H, Yatomi Y, Komuro I.	4. 巻 124
2. 論文標題 Relation between the Updated Blood Pressure Classification according to the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines and Carotid Intima-Media Thickness.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 396-401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjcard.2019.04.054.	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 Kodera S, Morita H, Kiyosue A, Ando J, Komuro I.	4. 巻 83
2. 論文標題 Cost-Effectiveness of Percutaneous Coronary Intervention Compared With Medical Therapy for Ischemic Heart Disease in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 1498-1505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0148.	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 Nakayama A, Amiya E, Morita H, Hyodo K, Takayama N, Konishi Y, Taya M, Fujiwara T, Hosoya Y, Hoshina K, Komuro I.	4. 巻 34
2. 論文標題 The potential of cardiac rehabilitation as a method of suppressing abdominal aortic aneurysm expansion: a pilot study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heart Vessels.	6. 最初と最後の頁 2031-2039
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-019-01441-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 Ueda K, Toko H, Komuro I.	4. 巻 139
2. 論文標題 Endothelial Cell-Derived Angiocrines Elicit Physiological Cardiomyocyte Hypertrophy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation.	6. 最初と最後の頁 2585-2587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040632.	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 Takeda N, Komuro I.	4. 巻 74
2. 論文標題 Genetic basis of hereditary thoracic aortic aneurysms and dissections.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 136-143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2019.03.014.	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 Hirose K, Amiya E, Ishizuka M, Uehara M, Komuro I.	4. 巻 27
2. 論文標題 Progressive Right Ventricular Aneurysm in a Patient with Systemic Sarcoidosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cardiovasc Imaging.	6. 最初と最後の頁 158-161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4250/jcvi.2019.27.e18.	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 Tsuji M, Amiya E, Hatano M, Nitta D, Maki H, Bujo C, Saito A, Hosoya Y, Minatsuki S, Hara T, Nemoto M, Kagami Y, Endo M, Kimura M, Kinoshita O, Nawata K, Morita H, Ono M, Komuro I.	4. 巻 6
2. 論文標題 Abdominal skeletal muscle mass as a predictor of mortality in Japanese patients undergoing left ventricular assist device implantation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ESC Heart Fail.	6. 最初と最後の頁 526-535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12429.	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 Kanaoka K, Okayama S, Nakai M, Sumita Y, Nishimura K, Kawakami R, Okura H, Miyamoto Y, Yasuda S, Tsutsui H, Komuro I, Ogawa H, Saito Y.	4. 巻 83
2. 論文標題 Hospitalization Costs for Patients With Acute Congestive Heart Failure in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 1025-1031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-1212.	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 Saito A, Amiya E, Hatano M, Shiraishi Y, Nitta D, Minatsuki S, Maki H, Hosoya Y, Tsuji M, Bujo C, Nawata K, Kinoshita O, Kimura M, Endo M, Kagami Y, Nemoto M, Ikeda Y, Morita H, Ono M, Komuro I.	4. 巻 66
2. 論文標題 Controlling Nutritional Status Score As a Predictive Marker for Patients With Implantable Left Ventricular Assist Device.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ASAIO J.	6. 最初と最後の頁 166-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MAT.0000000000000972.	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 Sawada N, Daimon M, Kawata T, Nakao T, Kimura K, Nakanishi K, Kurano M, Hirokawa M, Xu B, Yamanaka Y, Kato TS, Watanabe M, Yatomi Y, Komuro I.	4. 巻 9
2. 論文標題 The Significance of the Effect of Visceral Adiposity on Left Ventricular Diastolic Function in the General Population.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 4435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-37137-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 Tsuji M, Nitta D, Minatsuki S, Maki H, Hosoya Y, Amiya E, Hatano M, Takimoto E, Kinoshita O, Nawata K, Ono M, Komuro I.	4. 巻 6
2. 論文標題 Emergency percutaneous coronary intervention for left main trunk thrombus following orthotopic heart transplantation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ESC Heart Fail.	6. 最初と最後の頁 575-578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12422.	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 Yamada N, Asano Y, Komuro I, Yamagishi M, Horie M, Kawakami K, Furukawa T, Koizumi A, Kurachi Y, Sakata Y, Minamino T, Kitakaze M, Takashima S.	4. 巻 139
2. 論文標題 Mutant KCNJ3 and KCNJ5 Potassium Channels as Novel Molecular Targets in Bradyarrhythmias and Atrial Fibrillation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation.	6. 最初と最後の頁 2157-2169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036761.	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 Ito M, Hara H, Takeda N, Naito AT, Nomura S, Kondo M, Hata Y, Uchiyama M, Morita H, Komuro I.	4. 巻 128
2. 論文標題 Characterization of a small molecule that promotes cell cycle activation of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Mol Cell Cardiol.	6. 最初と最後の頁 90-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yjmcc.2019.01.020.	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 M, Nomura S, Harada M, Yamaguchi T, Ko T, Sumida T, Toko H, Naito AT, Takeda N, Tobita T, Fujita T, Ito M, Fujita K, Ishizuka M, Kariya T, Akazawa H, Kobayashi Y, Morita H, Takimoto E, Aburatani H, Komuro I.	4. 巻 128
2. 論文標題 High-throughput single-molecule RNA imaging analysis reveals heterogeneous responses of cardiomyocytes to hemodynamic overload.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Mol Cell Cardiol.	6. 最初と最後の頁 77-89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yjmcc.2018.12.018.	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 Nomura S, Sato M, Fujita T, Higo T, Sumida T, Ko T, Yamaguchi T, Tobita T, Naito AT, Ito M, Fujita K, Harada M, Toko H, Kobayashi Y, Ito K, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Aburatani H, Komuro I.	4. 巻 9
2. 論文標題 Cardiomyocyte gene programs encoding morphological and functional signatures in cardiac hypertrophy and failure.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 4435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-06639-7.	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 Woo AY, Komuro I, Xiao RP.	4. 巻 135
2. 論文標題 Biased Agonism at the Angiotensin Receptor: Blocker and Calcium Sensitizer at the Same Time.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 1071-1074
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027276.	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 Kamo T, Akazawa H, Suda W, Saga-Kamo A, Shimizu Y, Yagi H, Liu Q, Nomura S, Naito AT, Takeda N, Harada M, Toko H, Kumagai H, Ikeda Y, Takimoto E, Suzuki JI, Honda K, Morita H, Hattori M, Komuro I.	4. 巻 12
2. 論文標題 Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0174099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0174099.	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 Fujiu K, Shibata M, Nakayama Y, Ogata F, Matsumoto S, Noshita K, Iwami S, Nakae S, Komuro I, Nagai R, Manabe I.	4. 巻 23
2. 論文標題 A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Medicine	6. 最初と最後の頁 611-622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nm.4326.	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 Higo T, Naito AT, Sumida T, Shibamoto M, Okada K, Nomura S, Nakagawa A, Yamaguchi T, Sakai T, Hashimoto A, Kuramoto Y, Ito M, Hikoso S, Akazawa H, Lee JK, Shiojima I, McKinnon PJ, Sakata Y, Komuro I.	4. 巻 8
2. 論文標題 DNA single-strand break-induced DNA damage response causes heart failure.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 15104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms15104.	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 Tobita T, Nomura S, Morita H, Ko T, Fujita T, Toko H, Uto K, Hagiwara N, Aburatani H, Komuro I.	4. 巻 7
2. 論文標題 Identification of MYLK3 mutations in familial dilated cardiomyopathy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-17769-1.	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 Tobita T, Nomura S, Fujita T, Morita H, Asano Y, Onoue K, Ito M, Imai Y, Suzuki A, Ko T, Satoh M, Fujita K, Naito AT, Furutani Y, Toko H, Harada M, Amiya E, Hatano M, Takimoto E, Shiga T, Nakanishi T, Sakata Y, Ono M, Saito Y, Takashima S, Hagiwara N, Aburatani H, Komuro I.	4. 巻 8
2. 論文標題 Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-20114-9.	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 -

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 18件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Issei Komuro
2. 発表標題 Epigenetic Regulation of Cardiovascular Disease
3. 学会等名 Gordon Research Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Issei Komuro
2. 発表標題 Molecular Mechanisms of Heart Failure Dissected by Single Cell RNA Saquence Analysis
3. 学会等名 2019 XXIII ISHR WORLD CONGRESS (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Issei Komuro
2. 発表標題 Inflammageing
3. 学会等名 European Society of Cardiology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小室一成
2. 発表標題 心不全パンデミック時代における研究の重要性
3. 学会等名 第29回日本心臓核医学会総会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 小室一成
2. 発表標題 日本腫瘍循環器学会の活動 個から組織へ
3. 学会等名 第2回日本腫瘍循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小室一成
2. 発表標題 基礎研究はどこまで循環器病の謎を解いたか -新しい循環器病学の時代へ
3. 学会等名 第23回日本心不全学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小室一成
2. 発表標題 循環器学会の基本法への期待と学会会員諸氏への要望
3. 学会等名 第253回日本循環器学会関東甲信越地方会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Issei Komuro
2. 発表標題 Emerging Role of Cell Regeneration in Cardiac Dysfunction
3. 学会等名 Asian Pacific Society of Cardiology Congress 2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小室 一成
2. 発表標題 会長講演・心不全研究の過去、現在、未来
3. 学会等名 第22回日本心不全学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小室 一成
2. 発表標題 Task and Future Outlook of Cardiology - History of 30 Years as a Physician Scientist
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Seitaro Nomura
2. 発表標題 Comprehensive targeted sequencing of cardiomyopathy and its relation to phenotype
3. 学会等名 European Society of Cardiology 2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Seitaro Nomura
2. 発表標題 Cardiomyocyte gene programs encoding morphological and functional signatures in cardiac hypertrophy and failure
3. 学会等名 Scientific Sessions of the American Heart Association 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小室一成
2. 発表標題 教育講演 心不全の予防と新しい治療
3. 学会等名 第114回日本内科学会総会・講演会（招待講演）
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 小室一成
2. 発表標題 Hypertension Summit: 未来を創る高血圧学 - 高血圧関連学会知事長からの提言
3. 学会等名 第40回日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Issei Komuro
2. 発表標題 Regeneration of the Heart
3. 学会等名 47th Annual Convention and Scientific Session of the Taiwan Society of Cardiology（招待講演）
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Issei Komuro
2. 発表標題 Personal Insights and Perspectives
3. 学会等名 47th Annual Convention and Scientific Session of the Taiwan Society of Cardiology（招待講演）
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Issei Komuro
2. 発表標題 Novel Mechanisms of heart Failure
3. 学会等名 The 11th Oriental Cardiology Conference (招待講演)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Issei Komuro
2. 発表標題 Molecular Cardiology in Clinical Practice
3. 学会等名 Asian Pacific Society of Cardiology Congress 2017 (招待講演)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Issei Komuro
2. 発表標題 The Role of Macrophage in the Heart
3. 学会等名 Korean Society of Cardiometabolic Syndrome 2017 Scientific Session (招待講演)
4. 発表年 2017年～2018年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 小室一成	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 210
3. 書名 Cutting Edge of Molecular Cardiology 新しい臨床を開拓するための分子循環器病学	



1. 著者名 小室一成	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 136
3. 書名 別冊医学のあゆみ 遺伝性心血管疾患のすべて	

1. 著者名 小室 一成	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 302
3. 書名 医学のあゆみ 心不全のすべて 分子生物学から緩和ケアまで:beyondガイドライン 2018年 266巻13号	

1. 著者名 小室 一成	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 210
3. 書名 Cutting Edge of Molecular Cardiology 新しい臨床を開拓するための分子循環器病学	

1. 著者名 小室 一成	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 120
3. 書名 医学のあゆみ 遺伝性心血管疾患のすべて 2019年 268巻9号	

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 心不全患者の心機能回復可能性の評価方法	発明者 野村征太郎、候聡志、油谷浩幸、小室一成	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/49960	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 虚血性心疾患発症と予後を予測するゲノムリスクスコア	発明者 伊藤薫、野村征太郎、赤澤宏、小室一成	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、62935697	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 DNA損傷応答を指標にした心不全層別化バイオマーカーの開発	発明者 野村征太郎・小室一成・候聡志・油谷浩幸	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、62/781927	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

〔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	野村 征太郎  (Nomura Seitaro)  (10722118)	東京大学・医学部附属病院・特任助教    (12601)	
研究分担者	波多野 将  (Hatano Masaru)  (20456130)	東京大学・医学部附属病院・特任准教授    (12601)	
研究分担者	東口 治弘  (Toko Haruhiro)  (40436358)	東京大学・医学部附属病院・特任准教授    (12601)	