

令和 3 年 5 月 26 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K07092

研究課題名(和文) 自律神経に着目したジストロフィン異常心筋症の治療法開発 - 最大死因の解決を目指す

研究課題名(英文) Investigating Dystrophinopathy-associated Cardiovascular Failure

研究代表者

木村 公一 (Kimura, Koichi)

東京大学・医科学研究所・特任助教

研究者番号：50596236

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はモデル動物2研究と臨床研究で構成した。【モデル犬】頻脈・自律神経異常の存在を確認した後、心拍抑制・自律神経抑制の効果を評価したが、自律神経指標は軽度抑制できるものの、期待されていた十分な心拍抑制を得られず、心エコー所見・病理所見においても期待された治療効果を達成できなかった。【モデルラット】頻脈・心機能障害を確認後、内服薬を投与したが、心臓のベネフィットが出現する前に食欲低下・活動量低下といった副作用が目立ち、期待されていた治療効果を得られなかった。【臨床研究】倫理委員会の承認、患者の同意書取得は順調に進んだが、研究後半における新型コロナウイルスの流行により一時中断を余儀なくされた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、筋ジストロフィーという難病、またそれにとまなう心筋症に対してより有効な治療法を開発するものである。現在、筋ジストロフィー患者にとって心不全が最も主要な死因であるため、動物モデルおよび臨床研究を通して、その治療法の検討を進める意義は非常に大きい。今回、自律神経の抑制を通じた心不全治療法の確立を試みたが、動物実験では十分な治療効果を得られる前に副作用の出現を認めた。また臨床研究は順調に進捗したものの研究年度後半における新型コロナウイルスの流行により一時中断を余儀なくされた。一方で、この研究によって得られた心不全に関する知見は学術的意義の大きいものであり、複数の成果論文として報告した。

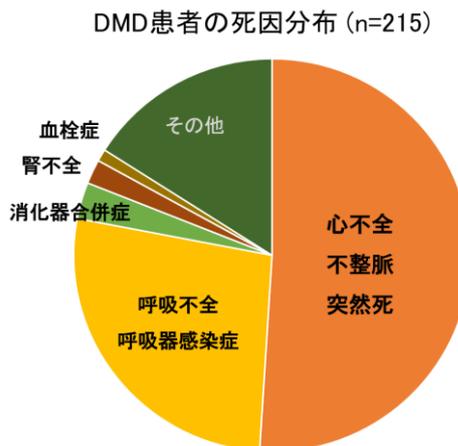
研究成果の概要(英文)：This project consists of 2 animal model studies and 1 clinical study. [Dog model experiments] After the presence of tachycardia and autonomic nerve abnormality was confirmed, the treatment effect of heart rate and autonomic nerve suppression was evaluated. Unfortunately, echocardiography and pathological findings did not show expected results. [Rat model experiments] After the presence of tachycardia and cardiac dysfunction was confirmed, the oral medication was administered. However, side effects of decreased appetite and decreased activity appeared before the treatment benefits achieved for their heart failure. [Multicenter clinical study] Although the approval of ethics committee in each facility and the acquisition of patients' consents proceeded smoothly, the clinical study was temporarily suspended due to COVID-19 pandemic.

研究分野：筋ジストロフィー心筋症

キーワード：筋ジストロフィー 心筋症 自律神経

1. 研究開始当初の背景

ジストロフィン異常症（筋ジストロフィー）は、細胞骨格ジストロフィン蛋白の先天異常により全身性の筋破壊が進行する難病である。かつては小児期に呼吸不全死する難病であったが、呼吸管理の進歩により平均寿命は40歳をこえるまでに改善した。しかしながら、寿命の延長にともない併発する心筋障害が重大な問題となっており、現在においてジストロフィン異常症患者の半数以上が心不全死する状況と（右図）、他疾患では類をみないほど心不全死の割合が高く、その治療法の確立が喫緊の課題となっている。



一方、ジストロフィン異常症は比較的にまれなX染色体連鎖性遺伝性疾患であるため、国内外の研究論文における検討数は30~100名程度にとどまることが多く、十分な患者数を研究対象とするのが難しい問題点が存在する。加えて、当患者を診療する神経難病拠点病院には循環器専門医が不在であることが多く、心不全に対する専門管理や臨床研究が遅れる一因となっている。

我々は全国における神経筋疾患の難病診療拠点病院と診療研究ネットワークを構築して臨床研究を始め、多くの診療経験から(心不全に対する第一選択薬である)ACE阻害薬をもちいた治療では、ジストロフィン異常心筋症患者における心不全の進行を抑制しきれないことを見だし(右図)、新たな治療アプローチを探する必要に迫られた。



さらに診療データの収集を進めると、幼少時から頻脈を合併する患者が多く、そのような患者は不整脈や突然死をきたしやすく、心不全死のリスクが高いことを発見した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ジストロフィン異常症の動物モデル（イヌ、ラット）における頻脈・自律神経異常の存在を確認すること、さらに頻脈・自律神経異常に対する介入が心不全の進行を抑制し、新たな治療選択肢になることを（臨床研究においても）明らかにすることである。

3. 研究の方法

我々は、ジストロフィン異常症のモデル動物（イヌ、ラット）をもちいた動物実験と、ジストロフィン異常症患者のデータ収集を通じた多施設臨床研究によって進める計画を立てた。

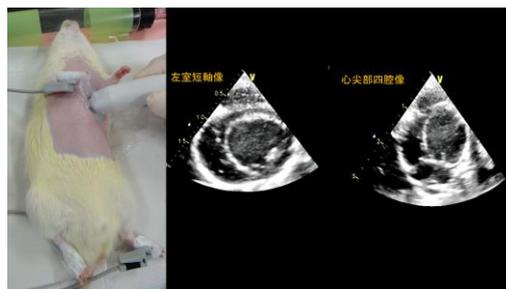
(1) イヌをもちいた動物実験（右図）

モデル犬をもちいた動物実験は、国立精神・神経医療研究センター研究所との共同研究として計画した。24時間ホルター心電図検査によって心拍数の記録、RR心拍変動解析をおこない、心臓超音波検査および心臓MRI検査によって、心機能を確認、遺伝子異常の有無（正常犬、保因犬、患犬）における心拍数、自律神経異常、心機能異常、心病理所見などを評価する。さらにこれらの犬にβ遮断薬等を内服投与することで、頻脈や自律神経異常の抑制を得られるか検証する計画とした。



(2) ラットをもちいた動物実験

モデルラットは CRISPR/Cas9 遺伝子編集技術を用いて確立され、東京大学農学生命科学研究科獣医生理学教室との共同研究として計画した。ラットの血圧・心拍数、心臓超音波検査による評価（右図）、心電図 RR 変動解析、心病理所見などを評価する。さらにこれらのラットに β 遮断薬等を内服投与することで、頻脈や自律神経異常の抑制を得られるか検証する計画とした。



(3) 多施設臨床研究

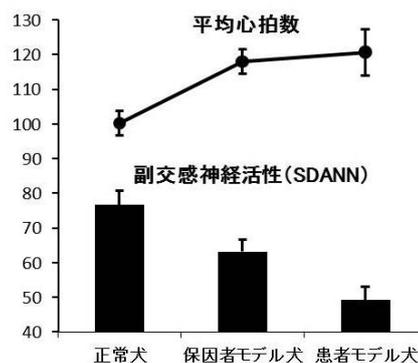
東京大学を中心に、筋ジストロフィーの診療拠点病院（国立病院機構仙台西多賀病院、国立病院機構新潟病院、国立病院機構下志津病院、国立病院機構箱根病院、厚生連三才山病院、国立病院機構広島西医療センター）の協力を得られることになり、多施設臨床研究を計画した。ジストロフィン異常症患者の心臓超音波検査、24時間ホルター心電図検査、内服薬や内服開始時期などの診療データを収集するとともに、生命予後や死因について追跡を行い、頻脈・自律神経異常が生命予後に与える影響、 β 遮断薬等を内服している患者と内服していない患者の心機能や生命予後の差について統計学的な解析を進める計画とした。

4. 研究成果

(1) イヌをもちいた動物実験

モデル犬において、心拍数や自律神経解析を進めたところ、正常犬（ジストロフィン遺伝子異常なし）と比較して、保因者モデル犬（ジストロフィン遺伝子異常を含むX染色体と、正常遺伝子を含むX染色体の両方をもつ雌犬）、患者モデル犬（遺伝子異常を含むX染色体をもつ雄犬）において、心拍数が高くなる傾向があり、かつ副交感神経活性が低くなることを明らかにした（右図）。

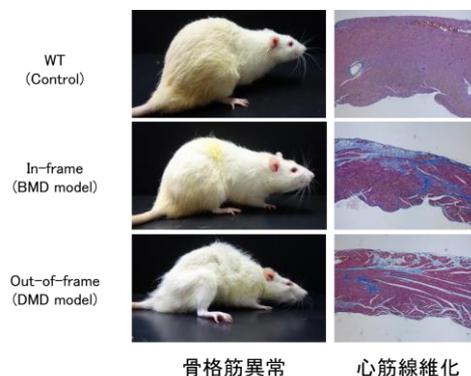
一方で、 β 遮断薬等を内服投与すると自律神経異常の改善傾向を認めるものの、頻脈傾向は十分に抑制されず、心機能や病理所見においても期待されていた有意かつ明確な治療効果を得ることができなかった。十分な有意差を得られなかったことについては、イヌの繁殖が容易ではないため実験に使用できる頭数の制限があることも影響したと考えられた。



(2) ラットをもちいた動物実験

モデルラットにおいて、心機能評価や心病理評価を進めたところ、正常モデルラット (Wild-Type) と比較して、ジストロフィン遺伝子に In-frame mutation が存在する BMD モデルラット、ジストロフィン遺伝子に Out-of-frame mutation が存在する DMD モデルラットにおいて、病理所見のいける心筋線維化、心臓超音波検査における心機能障害が有意に強いことが明らかにされた（右図）。

一方で、 β 遮断薬等の内服投与により心拍変動は改善傾向を認めるものの頻脈が十分に抑制されず、また投与量を増量したところ食欲低下、活動量低下といった副作用が出現するようになり、心機能や病理所見においても期待されていた有意かつ明確な治療効果を得ることができなかった。



(3) 多施設臨床研究

各施設における倫理委員会の承認、患者からの同意書取得、診療データ収集と予後追跡については概ね計画どおりに進捗したものの、研究後半において新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) が流行したため、緊急事態制限が発令され、県をまたぐ移動が制限され、また感染予防のため病院や病棟への研究目的の出入りが制限されたため、研究を中断せざるを得なくなった。日本におけるワクチン接種の普及、流行終息を待って研究再開したいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計32件（うち査読付論文 28件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Kimura Koichi, Sugihara Hidetoshi, Yamanouchi Keitaro, Teramoto Naomi, Okano Tomoko, Daimon Masao, Morita Hiroyuki, Takenaka Katsu, Shiga Takanori, Tanihata Jun, Aoki Yoshitsugu, Inoue-Nagamura Tokiko, Yotsuyanagi Hiroshi, Komuro Issei	4. 巻 61
2. 論文標題 Age-Dependent Echocardiographic and Pathologic Findings in a Rat Model with Duchenne Muscular Dystrophy Generated by CRISPR/Cas9 Genome Editing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 1279 ~ 1284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.20-372	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 K, Hirano M, Ishigaki T, Nojima M, Daimon M, Morita H, Takenaka K, Xu B, Sawada N, Hirokawa M, Komuro I, Morisaki T, Yotsuyanagi H, Kawamata T, Yokoyama K, Konuma T, Kato S, Yasui H, Nagamura-Inoue T, Uchimarui K, Takahashi S, Imai Y, Tojo A	4. 巻 84
2. 論文標題 High Prevalence of Left Ventricular Non-Compaction and Its Effect on Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction in Patients With Hematological Diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1957 ~ 1964
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-0344	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 Xu Boqing, Daimon Masao, Kawata Takayuki, Nakao Tomoko, Hirokawa Megumi, Sawada Naoko, Kimura Koichi, Yamanaka Yuko, Morita Hiroyuki, Komuro Issei, Yatomi Yutaka	4. 巻 62
2. 論文標題 Relationship Between Mitral Leaflet Size and Coaptation and Their Associated Factors in Patients with Normal Left Ventricular Size and Systolic Function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 95 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.20-148	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 Nitahara-Kasahara Yuko, Kuraoka Mutsuki, Guillermo Posadas Herrera, Hayashita-Kinoh Hiromi, Maruoka Yasunobu, Nakamura-Takahashi Aki, Kimura Koichi, Takeda Shin'ichi, Okada Takashi	4. 巻 12
2. 論文標題 Dental pulp stem cells can improve muscle dysfunction in animal models of Duchenne muscular dystrophy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 78 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13287-020-02099-3	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 Hirokawa Megumi, Daimon Masao, Kozuma Kayoko, Shinozaki Tomohiro, Kimura Koichi, Nakao Tomoko, Nakanishi Koki, Sawada Naoko, Ishiwata Jumpei, Yoshida Yuriko, Kato Tomoko S, Mizuno Yoshiko, Morita Hiroyuki, Yatomi Yutaka, Komuro Issei	4. 巻 37
2. 論文標題 Are there gender differences in the association between body mass index and left ventricular diastolic function? A clinical observational study in the Japanese general population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Echocardiography	6. 最初と最後の頁 1749 ~ 1756
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/echo.14866	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 Segawa Kazuhiko, Sugawara Norio, Maruo Kazushi, Kimura Koichi, Komaki Hirofumi, Takahashi Yuji, Sasaki Masayuki	4. 巻 Volume 16
2. 論文標題 Left Ventricular End-Diastolic Diameter and Cardiac Mortality in Duchenne Muscular Dystrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropsychiatric Disease and Treatment	6. 最初と最後の頁 171 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/NDT.S235166	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 Oba Nobuhiro, Sente Ayaka, Abe Megumi, Watanabe Fumiyuki, Tsutsumi Daisuke, Nakamura Kiminobu, Nakayama Toshimitsu, Kimura Koichi, Fukuoka Noriyasu	4. 巻 43
2. 論文標題 Frequency of Clinical Monitoring of Serum Concentrations of Digoxin, Potassium, and Creatinine, and Recording of Electrocardiograms in Digoxin-Treated Patients: A Japanese Claims Database Analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 913 ~ 916
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-01116	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 Teramoto Naomi, Sugihara Hidetoshi, Yamanouchi Keitaro, Nakamura Katsuyuki, Kimura Koichi, Okano Tomoko, Shiga Takanori, Shirakawa Taku, Matsuo Masafumi, Nagata Tetsuya, Daimon Masao, Matsuwaki Takashi, Nishihara Masugi	4. 巻 13
2. 論文標題 Pathological evaluation of rats carrying in-frame mutations in the dystrophin gene: a new model of Becker muscular dystrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Disease Models & Mechanisms	6. 最初と最後の頁 044701 ~ 044701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dmm.044701	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 Sawada Naoko, Nakanishi Koki, Daimon Masao, Yoshida Yuriko, Ishiwata Jumpei, Hirokawa Megumi, Nakao Tomoko, Morita Hiroyuki, Di Tullio Marco R., Homma Shunichi, Komuro Issei	4. 巻 27
2. 論文標題 Influence of visceral adiposity accumulation on adverse left and right ventricular mechanics in the community	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Preventive Cardiology	6. 最初と最後の頁 2006 ~ 2015
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 Yoshida Yuriko, Nakanishi Koki, Daimon Masao, Ishiwata Jumpei, Sawada Naoko, Hirokawa Megumi, Kaneko Hidehiro, Nakao Tomoko, Mizuno Yoshiko, Morita Hiroyuki, Di Tullio Marco R., Homma Shunichi, Komuro Issei	4. 巻 38
2. 論文標題 Association of arterial stiffness with left atrial structure and phasic function: a community-based cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 1140 ~ 1148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000002367	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 Kiriya Hiroyuki, Daimon Masao, Nakanishi Koki, Kaneko Hidehiro, Nakao Tomoko, Morimoto-Ichikawa Ryoko, Miyazaki Sakiko, Morita Hiroyuki, Daida Hiroyuki, Komuro Issei	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 Circulation Journal	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 Nakanishi Koki, Daimon Masao, Yoshida Yuriko, Ishiwata Jumpei, Sawada Naoko, Hirokawa Megumi, Kaneko Hidehiro, Nakao Tomoko, Mizuno Yoshiko, Morita Hiroyuki, Di Tullio Marco R., Homma Shunichi, Komuro Issei	4. 巻 7
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 Failure	6. 最初と最後の頁 1031 ~ 1038
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 Nakanishi Koki, Daimon Masao, Yoshida Yuriko, Ishiwata Jumpei, Sawada Naoko, Hirokawa Megumi, Kaneko Hidehiro, Nakao Tomoko, Mizuno Yoshiko, Morita Hiroyuki, Di Tullio Marco R., Homma Shunichi, Komuro Issei	4. 巻 305
2. 論文標題 Carotid intima-media thickness and subclinical left heart dysfunction in the general population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 42 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2020.05.019	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 Yoshida Yuriko, Nakanishi Koki, Daimon Masao, Ishiwata Jumpei, Sawada Naoko, Hirokawa Megumi, Kaneko Hidehiro, Nakao Tomoko, Mizuno Yoshiko, Morita Hiroyuki, Di Tullio Marco R, Homma Shunichi, Komuro Issei	4. 巻 28
2. 論文標題 Sex-specific difference in the association between arterial stiffness and subclinical left ventricular dysfunction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 jeaa156 ~ 156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjci/jeaa156	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 Xu Boqing, Daimon Masao, Kawata Takayuki, Nakao Tomoko, Hirokawa Megumi, Sawada Naoko, Kimura Koichi, Yamanaka Yuko, Morita Hiroyuki, Komuro Issei, Yatomi Yutaka	4. 巻 62
2. 論文標題 Relationship Between Mitral Leaflet Size and Coaptation and Their Associated Factors in Patients with Normal Left Ventricular Size and Systolic Function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 95 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.20-148	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 Koki, Daimon Masao, Yoshida Yuriko, Sawada Naoko, Hirose Kazutoshi, Iwama Kentaro, Yamamoto Yuko, Ishiwata Jumpei, Hirokawa Megumi, Kaneko Hidehiro, Nakao Tomoko, Mizuno Yoshiko, Morita Hiroyuki, Di Tullio Marco R, Homma Shunichi, Komuro Issei	4. 巻 106
2. 論文標題 Subclinical Hypothyroidism as an Independent Determinant of Left Atrial Dysfunction in the General Population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 e1859 ~ e1867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgaa730	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 Kazutoshi, Nakanishi Koki, Daimon Masao, Sawada Naoko, Yoshida Yuriko, Iwama Kentaro, Yamamoto Yuko, Ishiwata Jumpei, Hirokawa Megumi, Koyama Katsushi, Nakao Tomoko, Morita Hiroyuki, Di Tullio Marco R., Homma Shunichi, Komuro Issei	4. 巻 20
2. 論文標題 Impact of insulin resistance on subclinical left ventricular dysfunction in normal weight and overweight/obese japanese subjects in a general community	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiovascular Diabetology	6. 最初と最後の頁 22 ~ 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12933-020-01201-6	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 Nakanishi Koki, Daimon Masao, Yoshida Yuriko, Ishiwata Jumpei, Sawada Naoko, Hirokawa Megumi, Kaneko Hidehiro, Nakao Tomoko, Mizuno Yoshiko, Morita Hiroyuki, Di Tullio Marco R., Homma Shunichi, Komuro Issei	4. 巻 144
2. 論文標題 Relation of Body Mass Index to Adverse Right Ventricular Mechanics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The American Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 137 ~ 142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjcard.2020.12.069	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 Kiryama Hiroyuki, Kaneko Hidehiro, Itoh Hidetaka, Kamon Tatsuya, Morita Kojiro, Jo Taisuke, Fujiu Katsuhito, Daimon Masao, Takeda Norifumi, Morita Hiroyuki, Yasunaga Hideo, Komuro Issei	4. 巻 8
2. 論文標題 Surgical treatment for infective endocarditis in the ageing society: a nationwide retrospective study in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Open Heart	6. 最初と最後の頁 e001627 ~ e001627
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/openhrt-2021-001627	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 Tarao Kentaroh, Daimon Masao, Son Kyongsuk, Nakanishi Koki, Nakao Tomoko, Suwazono Yasushi, Isono Shiroh	4. 巻 21
2. 論文標題 Risk factors including preoperative echocardiographic parameters for post-induction hypotension in general anesthesia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 S0914 ~ 5087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2021.03.010	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 木村公一、大門雅夫、森田啓行、瀬口理、瀬川和彦、青木吉嗣	4. 巻 53
2. 論文標題 核酸治療薬の普及とBecker型筋ジストロフィー心筋症	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 心臓	6. 最初と最後の頁 69～70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 木村公一、大門雅夫、青木吉嗣	4. 巻 277
2. 論文標題 遺伝子治療時代の筋ジストロフィー心筋症	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 406～412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Sawada Naoko, Kawata Takayuki, Daimon Masao, Nakao Tomoko, Hatano Masaru, Maki Hisataka, Kimura Koichi, Hirokawa Megumi, Ishiwata Jumpei, Xu Boqing, Yatomi Yutaka, Komuro Issei	4. 巻 60
2. 論文標題 Detection of Pulmonary Hypertension with Systolic Pressure Estimated by Doppler Echocardiography	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 836～844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.18-453	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 Seguchi Osamu, Kuroda Kensuke, Fujita Tomoyuki, Kumai Yuto, Nakajima Seiko, Watanabe Takuya, Yanase Masanobu, Matsumoto Yorihiro, Fukushima Satsuki, Kimura Koichi, Fukushima Norihide	4. 巻 83
2. 論文標題 Heart Transplantation Ameliorates Ambulation Capacity in Patients With Muscular Dystrophy An Analysis of 9 Cases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 684～686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-1060	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 Sawada Naoko, Daimon Masao, Kawata Takayuki, Nakao Tomoko, Kimura Koichi, Nakanishi Koki, Kurano Makoto, Hirokawa Megumi, Xu Boqing, Yamanaka Yuko, Kato Tomoko S., Watanabe Masafumi, Yatomi Yutaka, Komuro Issei	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 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4435 ~ 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 Xu Boqing, Kawata Takayuki, Daimon Masao, Kimura Koichi, Nakao Tomoko, Lee Seitz C., Hirokawa Megumi, Yoshinaga Aya, Watanabe Masafumi, Yatomi Yutaka, Komuro Issei	4. 巻 59
2. 論文標題 Prognostic Value of a Simple Echocardiographic Parameter, the Right Ventricular Systolic to Diastolic Duration Ratio, in Patients with Advanced Heart Failure with Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 968 ~ 975
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.17-475	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 Ando Takashi, Ooba Nobuhiro, Mochizuki Mayumi, Koide Daisuke, Kimura Koichi, Lee Seitz L., Setoguchi Soko, Kubota Kiyoshi	4. 巻 18
2. 論文標題 Positive predictive value of ICD-10 codes for acute myocardial infarction in Japan: a validation study at a single center	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Health Services Research	6. 最初と最後の頁 895 ~ 895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12913-018-3727-0	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 Kawata Takayuki, Daimon Masao, Lee Seitz L., Kimura Koichi, Sawada Naoko, Chiang Shuo-Ju, Mahara Keitaro, Okubo Takeshi, Nakao Tomoko, Hirokawa Megumi, Xu Boqing, Kato Tomoko S., Watanabe Masafumi, Yatomi Yutaka, Komuro Issei	4. 巻 81
2. 論文標題 Reconsideration of Inferior Vena Cava Parameters for Estimating Right Atrial Pressure in an East Asian Population Comparative Simultaneous Ultrasound-Catheterization Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 346 ~ 352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-16-0916	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 Segawa Kazuhiko, Komaki Hirofumi, Mori-Yoshimura Madoka, Oya Yasushi, Kimura Koichi, Tachimori Hisateru, Kato Naohiro, Sasaki Masayuki, Takahashi Yuji	4. 巻 96
2. 論文標題 Cardiac conduction disturbances and aging in patients with Duchenne muscular dystrophy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e8335 ~ e8335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000008335	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 Kawata Takayuki, Daimon Masao, Kimura Koichi, Nakao Tomoko, Lee Seitetsu L., Hirokawa Megumi, Kato Tomoko S., Watanabe Masafumi, Yatomi Yutaka, Komuro Issei	4. 巻 70
2. 論文標題 Echocardiographic assessment of right ventricular function in routine practice: Which parameters are useful to predict one-year outcome in advanced heart failure patients with dilated cardiomyopathy?	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 316 ~ 322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2017.02.007	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 木村 公一	4. 巻 19
2. 論文標題 筋ジストロフィー	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 心エコー 二次性心筋症へのトータルアプローチ	6. 最初と最後の頁 174 ~ 180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 DAIMON Masao, NAKAO Tomoko, HIROKAWA Megumi, SAWADA Naoko, KIMURA Koichi	4. 巻 47
2. 論文標題 Differential diagnosis of cardiac mass: Thrombi? Or Tumor?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Choonpa Igaku	6. 最初と最後の頁 105 ~ 111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3179/jjmu.JJMU.R.173	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27件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 木村公一、大門雅夫、森田啓行、松村剛、岡田尚巳、青木吉嗣
2. 発表標題 筋ジストロフィー心筋症 - 遺伝子治療時代の心不全管理
3. 学会等名 第7回日本心筋症研究会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村公一、大門雅夫、森田啓行、赤澤宏、中尾倫子、中西弘毅、廣川愛美、澤田直子、石渡惇平、桐山皓行、吉田由理子、廣瀬和俊、岩間健太郎、山本裕子、小室一成
2. 発表標題 血液疾患患者における左室緻密化障害の合併が化学療法後の心毒性に与える影響
3. 学会等名 第255回日本循環器学会関東甲信越地方会（Clinical Research Award 最優秀賞受賞）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大門雅夫
2. 発表標題 Optimal Indication and Timing of Surgical Treatment of TR: From Cardiologists' Viewpoint
3. 学会等名 第84回日本循環器病学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大門雅夫
2. 発表標題 TRの手術適応決定に重要な心エコー図所見
3. 学会等名 第31回日本心エコー図学会学術集会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大門雅夫
2. 発表標題 日循環症ガイドライン：三尖弁逆流に関する改訂ポイント
3. 学会等名 第24回日本心不全学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Koichi Kimura, Masao Daimon, Hiroyuki Morita, Masaru Horio, Takayuki Kawata, Tomoko Nakao, Megumi Hirokawa, Naoko Sawada, NHO Investigators, Katsu Takenaka, and Issei Komuro
2. 発表標題 Prognostic Impact of Cardio-Renal Failure in Patients with Duchenne/Becker Muscular Dystrophy: A Prospective Multicenter Cohort Study
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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	大門 雅夫 (DAIMON MASAO) (80343094)	東京大学・医学部附属病院・講師 (12601)	

	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 協力者	寺元 奈保実 (TERAMOTO NAOMI)	東京大学	
研究 協力者	杉原 英俊 (SUGIHRA HIDETOSHI)	東京大学	

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
研究協力者	中島 孝 (NAKAJIMA TAKASHI)	国立病院機構新潟病院	
研究協力者	高橋 俊明 (TAKAHASHI TOSHIAKI)	国立病院機構仙台西多賀病院	
研究協力者	三方 孝 (MIKATA TAKASHI)	国立病院機構下志津病院	
研究協力者	北尾 るり子 (KITAO RURIKO)	国立病院機構箱根病院	
研究協力者	渡邊 千種 (WATANABE CHIGUSA)	国立病院機構広島西医療センター	
研究協力者	瀬川 和彦 (SEGAWA KAZUHIKO)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター	
連携研究者	山内 啓太郎 (YAMANOUCHI KEITAROU) (70272440)	東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授 (12601)	
連携研究者	青木 吉嗣 (AOKI YOSHITSUGU) (80534172)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・遺伝子疾患治療研究部・部長 (82611)	

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
連携研究者	中井 謙太 (Nakai Kenta) (60217643)	東京大学・医科学研究所・教授 (12601)	

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