

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08110

研究課題名（和文）非虚血性心不全における冠微小循環障害のメカニズム解明と治療戦略開発

研究課題名（英文）Coronary Microvascular Dysfunction Underlying Non-Ischemic Heart Failure and Development of Potential Therapeutic Strategies

研究代表者

辻田 賢一（Tsujita, Kenichi）

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・教授

研究者番号：60571263

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本邦の高齢化に伴い心不全患者が激増し心不全パンデミックの様相を呈している。高齢者心不全の病態には冠微小循環障害（Microvascular Dysfunction: MVD）が潜んでいることが想定されているが、その評価指標も確立しておらず、評価指標の確立と標準化が求められていた。本研究から、MVD評価指標の確立・標準化への道筋がつけられると同時に、高齢者心不全の主体である非虚血性心不全の多くのカテゴリーにMVDが潜んでいることが明らかにされた。また、これらのMVDへの治療戦略としていくつかのオプションの可能性が示唆され、これらの成果はガイドラインに記載された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から得られるデータは、そのまま高齢者心不全の基盤病態解明に直結し、治療戦略提示に繋がるものである。本研究から、MVD評価指標の確立・標準化への道筋がつけられ、今後本邦並びに海外においても一定の侵襲的診断手順IDPが標準的に行われ、MVD研究の共通言語となり得る。国内におけるMVD研究組織が構築され、更には国際共同研究が推進される事で、MVD研究のスピードアップが期待される。本研究からMVDへの治療戦略としていくつかのオプションの可能性が示唆され、これらの成果がガイドラインに記載されたことは社会的意義が大きい。

研究成果の概要（英文）：Microvascular Dysfunction (MVD) has been thought to be one of the potential mechanisms underlying the heart failure in elderly. However, established diagnostic procedures themselves have been lacking.

In this research project, the investigators have established an diagnostic scheme of MVD invasively and non-invasively in non-ischemic heart failure patients in the clinical setting and proposed several potential therapeutic options and added considerable description in the updated guideline published by the Japanese Circulation Society.

研究分野：虚血性・非虚血性心不全

キーワード：心不全 冠微小循環障害 心筋症 心筋虚血 冠内圧 冠血流 心筋エネルギー代謝

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎え、本格的な心不全パンデミックの到来が迫っている。高齢者に特徴的な拡張不全心不全、特に非虚血性心不全の病態において、微小循環障害(microvascular dysfunction: MVD)が関与する事が示唆されているが、臨床的には、in vivo におけるこの MVD 評価モダリティが確立していないため、詳細は不明である。

我々は近年、新規の MVD 評価モダリティ HMR の臨床的有用性を報告し、MVD にも異なる冠微小循環障害の血行動態パターンが存在する事を報告してきた。本研究ではいまだ治療法の確立していない非虚血性心不全の基礎心疾患の違いによる MVD パターンの違いを明らかにし、各々の基礎心疾患特異的な MVD 治療戦略の確立を目指す。本解析で、MVD 改善・増悪の予後規定因子(性差、年齢、各種臨床背景)が明らかになれば、非虚血性心不全患者における至適治療戦略の開発に資する重要な臨床データが得られると期待される。また心筋障害に関わる多因子の中における MVD の重要性を明確に示しうる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、非虚血性心不全の基礎心疾患の違いによる MVD パターンの違いを明らかにし、各々の基礎心疾患特異的な MVD 治療戦略の確立に資する事である。また、個々の症例における MVD 介入の適応を明らかにするための、MVD 増悪予測因子の解明である。

我々は今回、非虚血性心不全症例においてこの ComboWire®を使用し、HMR および CFVR を測定することで、様々な基礎疾患の心不全症例の in vivo における MVD 直接評価および病態メカニズム解析を行う。この結果をもとに、基礎心疾患の違いによる MVD の血行動態の特徴を明らかにし、心不全改善を念頭に置いた至適な MVD 治療戦略開発に資することを目的とする。

本研究の具体的な目的は、非虚血性心不全症例の冠血行動態を Combowire にて評価し、MVD の存在を診断・分類する事、基礎心疾患と MVD 存在・病態の関連を明らかにする事、各種薬剤や心内植込みデバイスの MVD 改善効果判定を行う事である。

3. 研究の方法

非虚血性心不全症例をリクルートし、以下の項目について評価を行うこととした。

一般的な至適薬物治療を行った非虚血性心不全症例に ComboWire®を挿入し、HMR および CFVR を算出、MVD の存在を診断・分類する。

上記非虚血性心不全の基礎心疾患毎の MVD の血行動態破綻メカニズムの違いをカテゴライズし、基礎心疾患と MVD 存在・病態の関連を明らかにする。

心不全増悪因子となる MVD 治療戦略開発に向け、各種薬剤や心内植込みデバイスの MVD 改善効果判定を行い、基礎心疾患別の至適な MVD 治療法を明らかにする。

4. 研究成果

(1) MVD 評価指標の確立

本研究で使用予定であった ComboWire®が市場から撤退したことで、本研究は改めて MVD 評価指標の選定が求められたが、当科が従来行ってきた侵襲的診断手順によって MVD 評価が標準的に施行可能であることを示した(図1)。日本循環器学会が2023年更新したガイドラインでも明記され、今後本邦においても、標準化された MVD 診断が広く施行されることが期待される。

(2) 異なる心不全基礎疾患にも MVD が存在する

近年、複数の冠血流評価モダリティが開発されてきた。非虚血性心不全症例において、MVD 評価を正確に定量化することは困難であったが、今回の研究で、大動脈弁狭窄症などの弁膜症や、心アミロイドーシスなどの心筋症など、非虚血性心不全症例においても、冠血流予備能 CFR や冠微小血管抵抗指標 IMR、瞬時血流予備量比 iFR が再現性良く MVD を定量化し得ることを示した。

(3) 非侵襲的評価法への期待

上記結果より様々な非虚血性心不全に MVD が潜むことが明らかになったが、侵襲的評価法にはその侵襲性が故に臨床的限界が存在した。そこで、

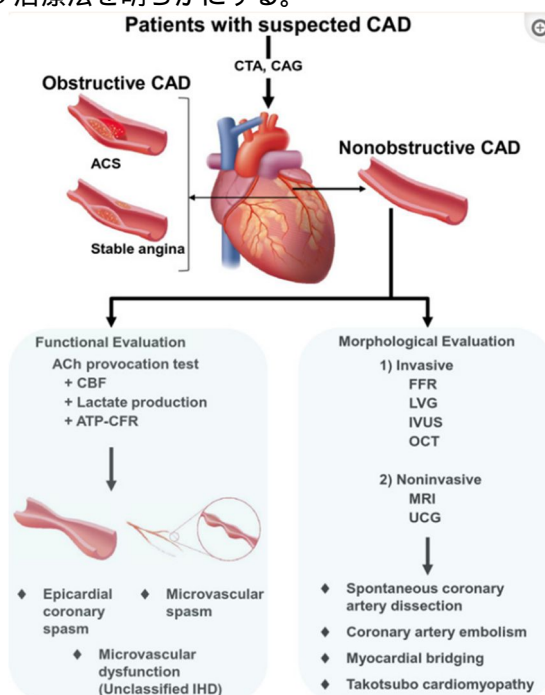


図1: MVD評価系の確立

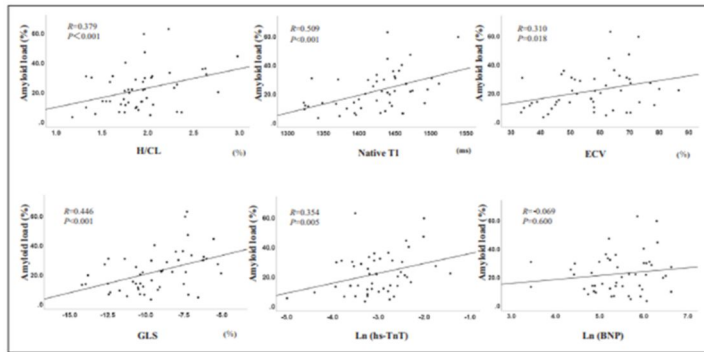


図2：アミロイド沈着と各種非侵襲的指標との相関

確な性差や人種差が存在し、予後も想定されていたよりもイベントが多いことが示された(図3)。

(5) MVD 治療戦略への提言

急性心筋梗塞に合併する再灌流障害にも MVD の関与が推定され、不安定ブランク内容物の遠位塞栓機序もその基盤メカニズムとして想定されてきた。そこで、新規脂質低下療法オプションである PCSK9 阻害薬による MVD 改善が評価されたが、有意差を見出すことはできなかった。しかしながら、対象は駆出率の低下していない急性心筋梗塞患者であるため、完全に MVD 治療戦略と外挿する事はできないが、遮断薬の予後改善効果も得られており、MVD 治療戦略の一つとして期待される結果と考えられる。今後の検証が期待される。

(6) ガイドラインへの反映

これまで、わが国の MVD を基盤とする血管機能異常に関する記述はガイドラインの中において十分には記載されてこなかった。本研究において得られた MVD に関する知見、特に非虚血性心不全においても、MVD がその病態の基盤に潜んでいる事、またそれを侵襲的、非侵襲的指標によって検出可能である事がガイドラインにおいてはじめて重点的に明記された。また、その MVD 検出において、侵襲的診断手順：interventional diagnostic procedure: IDP の標準化が求められることも記載された。

< 引用文献 >

1. Suzuki S, Tsujita K, et al. Role of acetylcholine spasm provocation test as a pathophysiological assessment in nonobstructive coronary artery disease. *Cardiovasc Interv Ther.* 2021 Jan;36(1):39-51
2. Morioka M, Tsujita K, et al. Correlation Between Cardiac Images, Biomarkers, and Amyloid Load in Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2022 Jun 21;11(12):e024717.
3. Ishihara M, Tsujita K, et al. Evolocumab for prevention of microvascular dysfunction in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the randomised, open-label EVOCATION trial. *EuroIntervention.* 2022 Oct 7;18(8):e647-e655.
4. Shimokawa H, Tsujita K, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group. *Eur Heart J.* 2021 Nov 21;42(44):4592-4600.
5. Hokimoto S, Tsujita K, et al. JCS/CVIT/JCC 2023 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) and Coronary Microvascular Dysfunction. *Circ J.* 2023 Mar 10. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0779.

MVD と相関すると考えられる心アミロイドシスにおける心筋アミロイド沈着と各種非侵襲的画像モダリティ指標との相関を見たところ、図2に示す通り有意な相関が認められた。

(4) MVD に関する国際共同研究組織

これまで MVD、特に微小血管狭窄症に関する血管機能評価を国際的に診断、予後追跡を行う枠組みが存在しなかったが、COVADIS グループが構築され、国際的に同様の診断基準・手順で、血管機能評価を行った上で、患者背景や治療、予後追跡がなされ、明

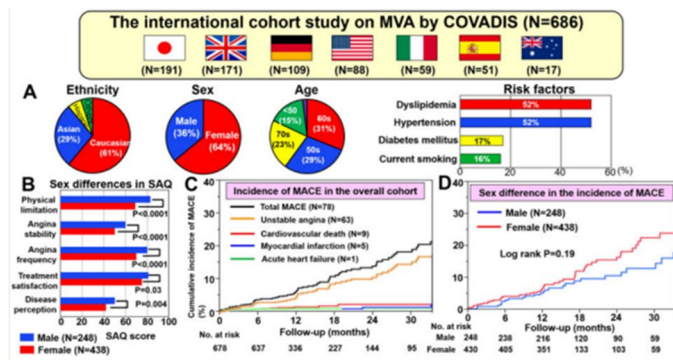


図3：MVD評価に関する国際共同研究組織

日本循環器学会 / 日本心臓血管インターベンション治療学会 / 日本心臓病学会 合同ガイドライン

2023年 JCS/CVIT/JCC ガイドライン
フォーカスアップデート版
冠縮性狭心症と冠微小循環障害の診断と治療
 JCS/CVIT/JCC 2023 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) and Coronary Microvascular Dysfunction

合同研究班参加学会
 日本循環器学会 日本心臓血管インターベンション治療学会 日本心臓病学会
 日本冠疾患学会 日本小児循環器学会
 日本心臓血管内視鏡学会 日本心臓リハビリテーション学会 日本不整脈心電学会

班長
 福本 誠治 北海道立旭本病院
 海北 幸一 宮崎大学医学部内科学講座 循環器・腎臓内科学分野 (副班長)

班員
 石原 正治 兵庫医科大学 循環器・腎臓内科学
 鈴木 洋 昭和大学豊洲病院 循環器内科
 高橋 潤 東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学
 田中 篤 和歌山県立医科大学 循環器内科
 田中 信大 東京医科大学八王子医療センター 循環器内科
 田辺 基彦 新潟県立新発田病院 循環器内科
 辻田 賢一 熊本大学大学院生命科学研究部 循環器内科学
 寺川 宏樹 J-RI 広島病院 循環器内科

図4：ガイドラインへの反映

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計39件（うち査読付論文 39件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 30件）

1. 著者名 Fujisue Koichiro, Yamamoto Eiichiro, Sueta Daisuke, Takae Masafumi, Nishihara Taiki, Komorita Takashi, Usuku Hiroki, Yamana Kenshi, Ito Miwa, Hoshiyama Tadashi, Kanazawa Hisanori, Takashio Seiji, Arima Yuichiro, Araki Satoshi, Soejima Hirofumi, Kaikita Koichi, Matsushita Kenichi, Tsujita Kenichi	4. 巻 349
2. 論文標題 Increased soluble programmed cell death-ligand 1 is associated with acute coronary syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2021.11.060	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 Takashio Seiji, Yamada Toshihiro, Nishi Masato, Morioka Mami, Fujiyama Akira, Nakashima Naoya, Hirakawa Kyoko, Hanatani Shinsuke, Usuku Hiroki, Yamamoto Eiichiro, Ueda Mitsuharu, Matsushita Kenichi, Tsujita Kenichi	4. 巻 79
2. 論文標題 Sex-related differences in the clinical characteristics of wild-type transthyretin amyloidosis cardiomyopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 50~57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2021.10.007	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 Tsujita Kenichi	4. 巻 344
2. 論文標題 Realistic detection of natural history of early coronary atherosclerosis: Best part of computed tomography-derived fractional flow reserve?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 34~35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2021.10.016	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 Fujisue Koichiro, Yamamoto Eiichiro, Sueta Daisuke, Arima Yuichiro, Hirakawa Kyoko, et al.	4. 巻 29
2. 論文標題 A Randomized, Double-Blind Comparison Study of Royal Jelly to Augment Vascular Endothelial Function in Healthy Volunteers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 1285~1294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.63044	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 Oike Fumi, Usuku Hiroki, Yamamoto Eiichiro, Yamada Toshihiro, Egashira Koichi, Morioka Mami, Nishi Masato, et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Prognostic value of left atrial strain in patients with wild type transthyretin amyloid cardiomyopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 5316 ~ 5326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13621	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 Kanazawa Hisanori, Kaikita Koichi, Ito Miwa, Kawahara Yusei, Hoshiyama Tadashi, Kanemaru Yusuke, Kiyama Takuya, Iwashita Satomi, Tabata Noriaki, Yamanaga Kenshi, Fujisue Koichiro, Sueta Daisuke, Takashio Seiji, Arima Yuichiro, Araki Satoshi, Usuku Hiroki, Nakamura Taishi, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Improvement of Vascular Endothelial Function Reflects Nonrecurrence After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e021551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.121.021551	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 Ishida Toshifumi, Arima Yuichiro, Mizuno Yuji, Harada Eisaku, Yamashita Takayoshi, Sueta Daisuke, Sakamoto Kenji, Suzuki Satoru, Kaikita Koichi, Yamada Yoshihiro, Shimomura Hideki, Oniki Kentaro, Saruwatari Junji, Hokimoto Seiji, Yasue Hirofumi, Tsujita Kenichi	4. 巻 37
2. 論文標題 East Asian variant aldehyde dehydrogenase type 2 genotype exacerbates ischemia/reperfusion injury with ST-elevation myocardial infarction in men: possible sex differences	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 184 ~ 193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-021-01907-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 Takae Masafumi, Fujisue Koichiro, Yamamoto Eiichiro, Egashira Koichi, Komorita Takashi, Oike Fumi, Nishihara Taiki, Yamamoto Masahiro, Hirakawa Kyoko, Tabata Noriaki, Tokitsu Takanori, Yamanaga Kenshi, Sueta Daisuke, Hanatani Shinsuke, Nakamura Taishi, Usuku Hiroki, Araki Satoshi, Arima Yuichiro, et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Prognostic significance of liver stiffness assessed by fibrosis 4 index in patients with heart failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 3809 ~ 3821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13351	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 Shimokawa Hiroaki, Suda Akira, Takahashi Jun, Berry Colin, Camici Paolo G, Crea Filippo, Escaned Javier, Ford Tom, Yii Eric, Kaski Juan Carlos, Kiyooka Takahiko, Mehta Puja K, Ong Peter, Ozaki Yukio, Pepine Carl, Rimoldi Ornella, Safdar Basmah, Sechtem Udo, Tsujita Kenichi, et al.	4. 巻 42
2. 論文標題 Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Heart Journal	6. 最初と最後の頁 4592 ~ 4600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/eurheartj/ehab282	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 Nishihara Taiki, Yamamoto Eiichiro, Sueta Daisuke, Fujisue Koichiro, Usuku Hiroki, Oike Fumi, Takae Masafumi, Tabata Noriaki, Ito Miwa, Yamanaga Kenshi, Kanazawa Hisanori, Arima Yuichiro, Araki Satoshi, Takashio Seiji, Nakamura Taishi, Suzuki Satoru, Sakamoto Kenji, Izumiya Yasuhiro, Kaikita Koichi, Tsujita Kenichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Impact of Reactive Oxidative Metabolites Among New Categories of Nonischemic Heart Failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e016765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.120.016765	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 Suzuki Satoru, Kaikita Koichi, Yamamoto Eiichiro, Jinnouchi Hideaki, Tsujita Kenichi	4. 巻 36
2. 論文標題 Role of acetylcholine spasm provocation test as a pathophysiological assessment in nonobstructive coronary artery disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cardiovascular Intervention and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 39 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12928-020-00720-z	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 Suda Akira, Takahashi Jun, Beltrame John F., Berry Colin, Camici Paolo G., Crea Filippo, Escaned Javier, Ford Tom, Carlos Kaski Juan, Kiyooka Takahiko, Metha Puja K., Ong Peter, Ozaki Yukio, Pepine Carl, Rimoldi Ornella, Safdar Basmah, Sechtem Udo, Tsujita Kenichi, Yii Eric, Noel Bairey Merz C., Shimokawa Hiroaki	4. 巻 31
2. 論文標題 International prospective cohort study of microvascular angina - Rationale and design	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IJC Heart & Vasculature	6. 最初と最後の頁 100630 ~ 100630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcha.2020.100630	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 Horie Kazunori, Kuramitsu Shoichi, Matsuo Hitoshi, Shinozaki Tomohiro, Takashima Hiroaki, Shiono Yasutsugu, Terai Hidenobu, Kikuta Yuetsu, Ishihara Takayuki, Saigusa Tatsuya, Sakamoto Tomohiro, Asano Taku, Tsujita Kenichi, et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Two-Year Outcomes of Asymptomatic vs. Symptomatic Patients After Deferral of Revascularization Based on Fractional Flow Reserve Insights From the J-CONFIRM Registry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 744 ~ 752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-20-0110	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 Usuku Hiroki, Yamamoto Eiichiro, Nishi Masato, Komorita Takashi, et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Temporal Change in Longitudinal Strain After Domino Liver Transplantation With Liver Grafts Explanted From Patients With Hereditary Amyloidogenic Transthyretin Amyloidosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 730 ~ 738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-20-0106	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 Tabata Noriaki, Weber Marcel, Sugiura Atsushi, Ozturk Can, Tsujita Kenichi, Nickenig Georg, Sinning Jan-Malte	4. 巻 110
2. 論文標題 Impact of cancer history on clinical outcome in patients undergoing transcatheter edge-to-edge mitral repair	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Research in Cardiology	6. 最初と最後の頁 440 ~ 450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00392-020-01770-2	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 Fujiki Shinya, Iijima Kenichi, Okabe Masaaki, Niwano Shinichi, Tsujita Kenichi, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Empagliflozin (EMPA) and Implantable Cardioverter-Defibrillator (EMPA-ICD) in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM): Rationale and Design	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes Therapy	6. 最初と最後の頁 2739 ~ 2755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13300-020-00924-9	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 Kitaoka Hiroaki, Izumi Chisato, Izumiya Yasuhiro, Inomata Takayuki, Ueda Mitsuharu, Kubo Toru, Koyama Jun, Sano Motoaki, Sekijima Yoshiki, Tahara Nobuhiro, Tsukada Nobuhiro, Tsujita Kenichi, et al.	4. 巻 84
2. 論文標題 JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1610 ~ 1671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-0110	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 Arima Yuichiro, Nakagawa Yoshiko, Takeo Toru, Ishida Toshifumi, Yamada Toshihiro, et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 Murine neonatal ketogenesis preserves mitochondrial energetics by preventing protein hyperacetylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Metabolism	6. 最初と最後の頁 196 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42255-021-00342-6	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 Ikebe So, Takashio Seiji, Nishi Masato, Morioka Mami, Tsujita Kenichi	4. 巻 84
2. 論文標題 Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Diagnosed on Incidental Myocardial Uptake During Bone Scintigraphy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 679 ~ 679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-1155	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 Takashio Seiji, Marume Kyohei, Nishi Masato, Kaikita Koichi, Tsujita Kenichi	4. 巻 84
2. 論文標題 Utility of Kumamoto Criteria in Diagnosing Transthyretin Cardiac Amyloidosis in Real-World Practice Reply	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 681 ~ 682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-0059	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 Nagamatsu Suguru, Sakamoto Kenji, Yamashita Takayoshi, Sato Ryota, Tabata Noriaki, Motozato Kota, Yamanaga Kenshi, et al.	4. 巻 76
2. 論文標題 Impact of hydrostatic pressure on fractional flow reserve: in vivo experimental study of anatomical height difference of coronary arteries	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 73 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2020.01.009	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 Ishii Masanobu, Seki Tomotsugu, Kaikita Koichi, Sakamoto Kenji, et al.	4. 巻 28
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 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Preventive Cardiology	6. 最初と最後の頁 1435 ~ 1444
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 Suzuki Satoru, Kaikita Koichi, Yamamoto Eiichiro, Sueta Daisuke, et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 H 2 FPEF score for predicting future heart failure in stable outpatients with cardiovascular risk factors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	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) 10.1002/ehf2.12570	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 Kuramitsu Shoichi, Matsuo Hitoshi, Shinozaki Tomohiro, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Two-Year Outcomes After Deferral of Revascularization Based on Fractional Flow Reserve	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation: Cardiovascular Interventions	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) 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008355	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 Shiraishi Shinya, Tsuda Noriko, Sakamoto Fumi, Ogasawara Kouji, Tomiguchi Seiji, Tsujita Kenichi, Yamashita Yasuyuki	4. 巻 75
2. 論文標題 Clinical usefulness of quantification of myocardial blood flow and flow reserve using CZT-SPECT for detecting coronary artery disease in patients with normal stress perfusion imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 400 ~ 409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2019.09.006	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 Masanobu, Kaikita Koichi, Sakamoto Kenji, Seki Tomotsugu, Kawakami Koji, Nakai Michikazu, Sumita Yoko, Nishimura Kunihiro, Miyamoto Yoshihiro, Noguchi Teruo, Yasuda Satoshi, Tsutsui Hiroyuki, Komuro Issei, Saito Yoshihiko, Ogawa Hisao, Tsujita Kenichi	4. 巻 301
2. 論文標題 Characteristics and in-hospital mortality of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease in super-aging society	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 108 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2019.09.037	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 Endo Jin, Sano Motoaki, Izumiya Yasuhiro, Tsujita Kenichi, Nakamura Kazufumi, Tahara Nobuhiro, Kuwahara Koichiro, Inomata Takayuki, Ueda Mitsuharu, Sekijima Yoshiki, Ando Yukio, Tsutsui Hiroyuki, Isobe Mitsuaki, Fukuda Keiichi	4. 巻 84
2. 論文標題 A Statement on the Appropriate Administration of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 15 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0811	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 Yamamura Satoru, Izumiya Yasuhiro, Araki Satoshi, Nakamura Taishi, et al.	4. 巻 75
2. 論文標題 Cardiomyocyte Sirt (Sirtuin) 7 Ameliorates Stress-Induced Cardiac Hypertrophy by Interacting With and Deacetylating GATA4	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 98 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13357	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 Nishihara Taiki, Yamamoto Eiichiro, Sueta Daisuke, Fujisue Koichiro, Usuku Hiroki, Oike Fumi, Takae Masafumi, Arima Yuichiro, Araki Satoshi, Takashio Seiji, Nakamura Taishi, Suzuki Satoru, Sakamoto Kenji, Soejima Hirofumi, Kawano Hiroaki, Kaikita Koichi, Tsujita Kenichi	4. 巻 98
2. 論文標題 Clinical significance of serum magnesium levels in patients with heart failure with preserved ejection fraction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e17069 ~ e17069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000017069	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 Sueta Daisuke, Yamamoto Eiichiro, Nishihara Taiki, Tokitsu Takanori, Fujisue Koichiro, Oike Fumi, Takae Masafumi, Usuku Hiroki, Takashio Seiji, Arima Yuichiro, Suzuki Satoru, Nakamura Taishi, Ito Miwa, Kanazawa Hisanori, Sakamoto Kenji, Kaikita Koichi, Tsujita Kenichi	4. 巻 32
2. 論文標題 H2FPEF Score as a Prognostic Value in HFpEF Patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 1082 ~ 1090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajh/hpz108	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 Yuki Hideaki, Arima Yuichiro, Utsunomiya Daisuke, Fujisue Koichiro, Kidoh Masafumi, Oda Seitaro, Nakaura Takeshi, Yamashita Yasuyuki, Tsujita Kenichi	4. 巻 26
2. 論文標題 Coronary arterial microfistulae with meandering dilated coronary arteries and noncompaction-like myocardium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiology Journal	6. 最初と最後の頁 95 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5603/CJ.2019.0013	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 Tabata Noriaki, Sinning Jan-Malte, Kaikita Koichi, Tsujita Kenichi, Nickenig Georg, Werner Nikos	4. 巻 74
2. 論文標題 Current status and future perspective of structural heart disease intervention	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2019.02.022	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 Kidoh Masafumi, Oda Seitaro, Utsunomiya Daisuke, Emoto Takafumi, Nakaura Takeshi, Nagayama Yasunori, Yamamoto Masahiro, Sakamoto Kenji, Yamamoto Eiichiro, Kaikita Koichi, Tsujita Kenichi, Yamashita Yasuyuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Basal septal perforator vein mimicking the “late iodine enhancement” in delayed phase cardiac CT for myocardial scar assessment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Radiology Case Reports	6. 最初と最後の頁 588 ~ 590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radcr.2019.02.016	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 Sueta Daisuke, Oda Seitaro, Yamamoto Eiichiro, Nishi Masato, Kaikita Koichi, Kidoh Masafumi, Utsunomiya Daisuke, Nakaura Takeshi, Yamashita Yasuyuki, Tsujita Kenichi	4. 巻 83
2. 論文標題 Takotsubo Cardiomyopathy Mimicking Acute Coronary Syndrome Extracellular Volume Quantification Using Cardiac Computed Tomography	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-1062	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 Shirahama Ryo, Ono Takamichi, Nagamatsu Suguru, Sueta Daisuke, Takashio Seiji, Chitose Tadasuke, Fujisue Koichiro, Sakamoto Kenji, Yamamoto Eiichiro, Izumiya Yasuhiro, Kaikita Koichi, Hokimoto Seiji, Horii Mika, Harada-Shiba Mariko, Kajiwara Ichiro, Ogawa Hisao, Tsujita Kenichi	4. 巻 57
2. 論文標題 Coronary Artery Plaque Regression by a PCSK9 Antibody and Rosuvastatin in Double-heterozygous Familial Hypercholesterolemia with an <i>LDL Receptor</i> Mutation and a <i>PCSK9</i> V4I Mutation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 3551 ~ 3557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1060-18	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 Arima Yuichiro, Izumiya Yasuhiro, Ishida Toshifumi, Takashio Seiji, Ishii Masanobu, Sueta Daisuke, Fujisue Koichiro, Sakamoto Kenji, Kaikita Koichi, Tsujita Kenichi	4. 巻 73
2. 論文標題 Myocardial Ischemia Suppresses Ketone Body Utilization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American College of Cardiology	6. 最初と最後の頁 246 ~ 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacc.2018.10.040	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 Hirakawa Kyoko, Takashio Seiji, Marume Kyohei, Yamamoto Masahiro, Hanatani Shinsuke, Yamamoto Eiichiro, Sakamoto Kenji, Izumiya Yasuhiro, Kaikita Koichi, Oda Seitaro, Utsunomiya Daisuke, Shiraishi Shinya, Ueda Mitsuharu, Yamashita Taro, Yamashita Yasuyuki, Ando Yukio, Tsujita Kenichi	4. 巻 6
2. 論文標題 Non-Val30Met mutation, septal hypertrophy, and cardiac denervation in patients with mutant transthyretin amyloidosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 122 ~ 130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12361	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 Takae Masafumi, Yamamoto Eiichiro, Fujisue Koichiro, et al	4. 巻 277
2. 論文標題 Coronary blood flow volume change is negatively associated with platelet aggregability in patients with non-obstructive ischemic heart disease who have no anti-platelet agents	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 3 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2018.08.068	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 Onoue Yoshiro, Izumiya Yasuhiro, Hanatani Shinsuke, Ishida Toshifumi, Arima Yuichiro, Yamamura Satoru, Kimura Yuichi, Araki Satoshi, Ishii Masanobu, Nakamura Taishi, Oimatsu Yu, Sakamoto Kenji, Yamamoto Eiichiro, Kojima Sunao, Kaikita Koichi, Tsujita Kenichi	4. 巻 82
2. 論文標題 Akt1-Mediated Muscle Growth Promotes Blood Flow Recovery After Hindlimb Ischemia by Enhancing Heme Oxygenase-1 in Neighboring Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2905 ~ 2912
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0135	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 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Takashio S, Morioka M, Nishi M, Nakashima N, Yamada T, Hirakawa K, Hanatani S, Usuku H, Yamamoto E, Matsushita K, Tsujita K
2. 発表標題 Gender Differences in Clinical Characteristics in Wild-Type Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy
3. 学会等名 European Society of Cardiology-ESC Congress 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Morioka M, Takashio S, Nakashima N, Nishi M, Hirakawa K, Hanatani S, Usuku H, YamamotoE, Matsushita K, Kaikita K, Tsujita K
2. 発表標題 Correlations between Pathological Deposition and Non-Invasive Diagnostic Modalities Like 99 mTc-PYP Scintigraphy, Cardiac Magnetic Resonance, GLS in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis
3. 学会等名 European Society of Cardiology-ESC Congress 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyazaki S, Fujisue K, Yamanaga K, Yamamoto E, Egashira K, Komorita T, Sueta D, Usuku H, Araki S, Takasiho S, Matsushita K, Tsujita K
2. 発表標題 Prognostic Significance of Soluble Programed Cell Death Ligand-1 on Cardiovascular Outcomes in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Dsease
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tsujita K
2. 発表標題 Comprehensive lipid management in Coronary Artery Disease with highly purified EPA.
3. 学会等名 The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA 2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ishii M, Otsuka Y, Tsujita K.
2. 発表標題 The Current Status of Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries in Japan: Report from a Nationwide Claims Database, JROAD-DPC database.
3. 学会等名 第86回日本循環器学会総会・学術集会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fujisue K, Tsujita K
2. 発表標題 A Randomized, Double-blind Comparison Study of Royal Jelly to Improve Endothelial Function in Healthy Volunteers
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kawahara Y, Ito M, Hoshiyama T, Kanazawa H, Tsujita K
2. 発表標題 Appropriate Timing of Pacemaker Implantation in Patients With Wild-Type and Variant Amyloidogenic Transthyretin Cardiac Amyloidosis
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辻田賢一
2. 発表標題 二次予防における脂質低下療法の意義
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 有馬勇一郎, 辻田賢一
2. 発表標題 非アルコール性脂肪肝/脂肪肝炎と心血管病をつなぐ分子メカニズム
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辻田賢一
2. 発表標題 熊本県における循環器救急の現状と課題
3. 学会等名 第23回日本心不全学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsujita K
2. 発表標題 In Vivo Optical Coherence Tomography Visualization of Intraplaque Neovascularization at the Site of Coronary Vasospasm
3. 学会等名 ASIAN PACIFIC SOCIETY of CARDIOLOGY CONGRESS（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuichiro Arima
2. 発表標題 Insufficient Neonatal Ketogenesis Triggers the Susceptible Trait for Hepatic Steatosis
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計9件

1. 著者名 山永健之, 辻田賢一	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本冠疾患学会誌	5. 総ページ数 24
3. 書名 冠疾患誌 3: 23-26, 2021 大規模データから見たMINOCAの実態	

1. 著者名 山本 英一郎、辻田 賢一	4. 発行年 2021年
2. 出版社 (株)ライフメディコム	5. 総ページ数 6
3. 書名 【治療抵抗性高血圧への対処-腎デナベーションを含めて】治療抵抗性高血圧への代替療法としての腎デナベーション	

1. 著者名 末田 大輔, 辻田 賢一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 3
3. 書名 消化器ナーシング2020年5月号	

1. 著者名 海北幸一、辻田賢一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 5
3. 書名 MINOCA 循環器内科	

1. 著者名 辻田賢一, 坂本憲治, 山本英一郎, 海北幸一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 1
3. 書名 2018 ESC / EACTS:心筋血行再建ガイドラインの概観 特集 虚血性心疾患治療の現在と未来 循環器内科	

1. 著者名 坂本憲治、辻田賢一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本臨床 別冊 循環器症候群1	5. 総ページ数 5
3. 書名 心筋疾患 褐色細胞腫に伴う心筋症	

1. 著者名 山本英一郎、中村太志、辻田賢一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本循環制御医学会	5. 総ページ数 3
3. 書名 腎神経デナベーションのトランスレーショナルリサーチ 循環制御	

1. 著者名 辻田賢一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 5
3. 書名 虚血性心疾患における慢性炎症と急性代謝変容 別冊Bio Clinica	

1. 著者名 高潮征爾, 辻田賢一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 The Japanese Society of Medical Imaging	5. 総ページ数 1
3. 書名 心アミロイドーシスの臨床・画像・病理 トランスサイレチン型心アミロイドーシスの診断のポイント	

〔産業財産権〕

〔その他〕

COVADIS
<https://covadis.online/publications/>

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

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