

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17511

研究課題名(和文)尿酸塩結晶による冠動脈の局所炎症を標的とした先進的診断・治療法開発

研究課題名(英文) Novel therapeutic and diagnostic approaches for monosodium urate crystal induced coronary vascular inflammation

研究代表者

西宮 健介 (Nishimiya, Kensuke)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：10734238

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：冠動脈に内在するコレステロール等の結晶成分は、局所にマクロファージを誘導し、インフラソーム活性化を介して血管炎症をもたらす。研究代表者はCP-uOCTの開発に携わり、尿酸塩の複屈折性結晶の生体組織内描出が可能であることを見出した。本研究の目的は、ブタ冠動脈尿酸塩結晶沈着モデルを開発し、CP-uOCT技術を生体イメージングとして活用可能か検証であった。ブタ冠動脈のバルーン傷害後人工合成した尿酸塩結晶を局注することで急性期モデルを開発し、複屈折特性をもつコレステロール結晶の析出モデルとして白色ウサギに高脂肪食とバルーン傷害を与え、腸骨動脈の血管壁にコレステロール結晶を誘導することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

尿酸やコレステロール結晶による血管炎症を実臨床、ヒト生体内で画像化する技術を確立することで、従来の概念とは異なるハイリスクの虚血性心疾患患者を抽出することが期待できる。また、好中球NETs/NETosisがマクロファージを主体とする結晶性炎症に支持的に作用することが動物実験レベルで証明できれば、これらに阻害的に作用する薬剤の開発につながることができ、将来的に結晶性炎症を標的とした新しい抗動脈硬化治療戦略に帰結させることができる。

研究成果の概要(英文)：Coronary crystalline components induce macrophage chemotaxis, helping them secreting inflammatory cytokines via inflammasome activation. Cross-polarized micro optical coherence tomography (CP-uOCT) is a novel diagnostic approach to pursue birefringent crystals, such as monosodium urate crystals (MSU), in situ. MSU is known to induce local inflammation at a site of gouty tophus. Aims of this study were 1) to develop a novel pig model with highly MSU depositions to their/her coronary arteries, and 2) to attest catheter-based CP-uOCT imaging in the model in vivo. Although we were successful to develop the pig model at acute phase, it was difficult to keep the pigs due to severe vascular injury made to the coronary artery. We then developed another animal model of atherosclerosis. Rabbits were fed with high-fat diet to receive balloon injury to their iliac arteries. The models exhibited cholesterol crystal depositions. The crystal deposition was increased over time from 1 month to 3 months.

研究分野：循環器内科学

キーワード：尿酸 炎症 結晶 OCT 痛風 高尿酸血症 インターロイキン 冠動脈

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

冠動脈に内在するコレステロール等の結晶成分は、局所にマクロファージを誘導し、インフラマソーム活性化を介して血管炎症をもたらすことが知られている。研究代表者は、米国留学中に cross-polarized micro optical coherence tomography (CP- $\mu$ OCT) の開発に携わり、本技術によって尿酸塩結晶に代表される複屈折性結晶の生体組織内描出が可能であることを見出した。尿酸塩結晶は、痛風結節において、やはりマクロファージ・インフラマソーム活性化を介する機序によって局所炎症を惹起することが報告されている。

### 2. 研究の目的

ブタ冠動脈尿酸塩結晶沈着モデルを開発し、CP- $\mu$ OCT 技術を生体イメージングとして発展的に活用できるか検証することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### CP- $\mu$ OCT カテーテル開発

当初、米国ハーバード大学との共同研究を計画していたが 2019 年 3 月より 2022 年 3 月末までのほとんどの期間、COVID-19 感染流行の影響で連携が停滞した。

#### 動物モデルの開発

ヒト以外の動物種は尿酸酸化酵素を有するため例えば尿酸注入による単純な高尿酸血症モデルの作製が不可能であることが知られていた。そこで本研究では独自のブタモデルの開発を試行した。バルーン傷害後人工合成した尿酸塩結晶を冠動脈局所に注入することに成功したが、慢性期飼育モデルの開発に難渋した。そのため、同じく複屈折特性をもつコレステロール結晶の生体内析出を簡便に確認できるモデルとして、白色ウサギにコレステロール食負荷とバルーン傷害を併行し、総腸骨動脈の血管壁にコレステロール結晶を誘導するモデル作製を行った。

#### 非侵襲的尿酸塩結晶・血管炎症画像化手法の確立

実臨床の現場で尿酸塩結晶の冠動脈蓄積を確認する方法として dual-energy computed tomography (DECT) の撮影方法の確立、冠動脈炎症を評価する方法として fat attenuation index CT (FAI-CT) のオフライン画像解析方法の確立を目指した。

#### 好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps, NETs/NETosis) に関する検討

ヒト血栓と末梢血単離好中球を用いて NETs を ex vivo/in vitro で評価した。

### 4. 研究成果

#### 成果の概要

本研究の当初の目的は、ブタ冠動脈尿酸塩結晶沈着モデルを開発し、CP- $\mu$ OCT 技術を生体イメージングとして発展的に活用できるか検証することであった。しかしながら、COVID-19 感染流行が原因で米国との研究連携が停滞し、CP- $\mu$ OCT 技術を用いた研究の継続が難しくなった。ヒト以外の動物種は尿酸酸化酵素 uricase を有するため例えば尿酸注入による単純な高尿酸血症モデルの作製が不可能であることが知られていた。そこで本研究では独自のブタモデルの開発を試行した。バルーン傷害後人工合成した尿酸塩結晶を冠動脈局所に注入することに成功したが、慢性期飼育モデルの開発に難渋した。そのため、同じく複屈折特性をもつコレステロール結晶の生体内析出を簡便に確認できるモデルとして、白色ウサギにコレステロール食負荷とバルーン傷害を併行し、総腸骨動脈の血管壁にコレステロール結晶を誘導するモデル作製を行った。1 ヶ月モデル、3 か月モデル (N=6) を作成し、動脈硬化の進展に合わせて偏光顕微鏡で観察される複屈折性コレステロール結晶の面積が増大し、それに伴って近赤外線分光法 (Near-infrared scopy, NIRS) で観察される脂質成分の信号値が経時的に上昇することを見出した。今後、CP- $\mu$ OCT カテーテルを用いて、ウサギ総腸骨動脈のコレステロール結晶を生体内描出できるか、検討していく。

他に、実臨床の現場で尿酸塩結晶の冠動脈蓄積を確認する方法として dual-energy computed tomography (DECT) の撮影方法を確立し、非痛風・高尿酸血症患者に比して痛風・高尿酸血症患者で冠動脈の DECT 信号地が有意に増強することを確認した。同時に実臨床の現場で冠動脈炎症を評価する方法として fat attenuation index CT (FAI-CT) のオフライン画像解析方法を確立した。好中球は細胞自死の一型として自身の核クロマチン網で外敵を捕捉する機構 (neutrophil extracellular traps, NETs/NETosis) を有するが、NETs が心筋梗塞患者のヒト冠動脈血栓内に生じていることを確認し、その程度が強い例で冠血行再建術後の血流再開の成功率が低くなっていることを見出した。NETs/NETosis による血栓自体の粘稠性の亢進や病変遠位部の炎症誘導や血管内皮機能障害が起こり、血流遅延の原因となっている可能性が示唆された。さらに、虚血性心疾患患者の末梢血より単離した生好中球に in vitro で ROS 刺激を加える NETs 刺激誘導の測定系を確立し、少数例ながら心筋梗塞患者ではより安定的な狭心症患者に比べて NETosis の

誘導性が高まることを見出した。NETs がマクロファージの活性化に関与することが既に知られていることから、今後結晶が NETs-マクロファージの炎症系にいかなる役割を持つか検討していきたい。

#### 成果の概要(英文)

Coronary crystalline components likely induce macrophage chemotaxis, helping them secreting inflammatory cytokines via inflammasome activation. Cross-polarized micro optical coherence tomography (CP- $\mu$ OCT) is a novel diagnostic approach to pursue birefringent crystals, such as monosodium urate crystals (MSU), in situ. MSU is known to induce local inflammation at a site of gouty tophus. Aims of this study were 1) to develop a novel pig model with highly MSU depositions to his/her coronary arteries, and 2) to attest catheter-based CP- $\mu$ OCT imaging in the model in vivo. Although we were successful to develop the pig model at acute phase, it was difficult to keep the pigs due to severe vascular injury made to the coronary artery. We then developed another animal model of atherosclerosis. Rabbits were fed with high-fat diet to receive balloon injury to their iliac arteries. The models exhibited cholesterol crystal depositions. The crystal deposition was increased over time from 1 month to 3 months.

#### 2019 年度

米国ハーバード大学で開発に携わった cross-polarized(CP)-micro optical coherence tomography (OCT)を用いて、冠動脈に内在する尿酸塩結晶の可能性と動脈硬化性病変との関連を見出した。尿酸塩結晶は、CP- $\mu$ OCT によって画像化可能であり、3次元構築することでその針状形態をも描出できるため、コレステロール結晶のような他の結晶成分と弁別できることを見出した。痛風患者において、非痛風患者と比べ尿酸塩結晶が増大していることを見出した。本結果は、2019年11月8日米国アトランタで開催された痛風・尿酸関連疾患学会(G-CAN)において、若手研究者賞最優秀賞を受賞した。同時に、米国心臓協会年次学術集会にて発表の機会を得た。本研究は、現在論文投稿、修正中である。所属機関においては、急性冠症候群の連続症例13例より、血栓を採集し、偏光顕微鏡と質量分析法を用いて、結晶成分が存在するか解析を進めている。同時に、臨床現場において痛風を合併する心血管疾患患者に対して、dual-energy source CT( DECT )を用いて連続的に冠動脈の撮影を行い、血管壁において尿酸塩結晶に特異的な信号が発生するか、検討を進めている。その準備段階として、尿酸塩結晶、ハイドロキシアパタイト、コレステロール結晶を用いたファントムを作成し、DECT の至適撮像条件の検討を行った。現在まで、同意を得られた痛風合併の心疾患患者4名に対して、心臓 DECT を施行した。

#### 2020 年度

年度内に所属機関である東北大学病院において基礎研究に関する倫理申請が承認され、ブタ動脈硬化モデルに対する尿酸異常症を局所的、あるいは全身性に誘導する取り組みを開始した。並行して、臨床研究として急性冠症候群(急性心筋梗塞)の連続23例の血栓を採集し終え、偏光顕微鏡と質量分析法を用いて、結晶成分が存在するか解析を開始した。また、痛風合併と非合併心血管疾患患者7例に対して、DECTを用いて冠動脈の撮影を行い、血管壁に尿酸塩結晶に特異的な信号強度が発生するか、検討を進め、痛風合併例で DECT が有意に高いこと、安定狭心症に比して急性冠症候群で有意に信号が高いことを見出した。一方で血管炎症の連関を検討する基本手法として、光干渉断層像(OCT)における炎症マーカー=プラーク内微小血管(intraplaque neovessels, IPN)と血管栄養血管(vasa vasorum, VV)が、器質狭窄が乏しい非閉塞性冠動脈疾患(ischemia with no obstructive coronary artery, INOCA)の予後に与える影響を検討した。本検討によって IPN と VV という2つの炎症マーカーが相互に交通をもち、いずれも強固な予後マーカーとなっていることを見出した(Nishimiya K, et al. J Am Coll Cardiol Intv. 2021 Mar, 14 (6) 606-618)。今後、尿酸塩結晶が惹起する冠動脈炎症の評価法の一つとして、OCTを用いた本法が有用であると考えられた。本成果を、欧州心臓病学会2020で公表し、Young investigator awardを受賞した。

#### 2021 年度

2021年度は、ブタモデルの開発を続けた。ブタ冠動脈壁にスコアリングバルーンで断面を作製し人工的に精製した尿酸塩結晶を局所に注入する方法を試みた(N=6)。急性期実験として、冠動脈局所に尿酸塩結晶が留まることを組織学的に確認し得た。当初米国ハーバード大学と連携し PS-microOCT を開発し動物モデルに応用する計画であったが、COVID-19の影響で中断を余儀なくされた。昨年度来継続中の DECT を用いた検討では、高尿酸血症合併例は非合併例に比較し、冠動脈の尿酸塩結晶の DECT 信号が有意に高度であった(N=12 vs. N=10)。重症冠動脈疾患例では適切に尿酸低下療法がなされていないながら、尿酸塩結晶が残存している例も多く、結晶が局所炎症に寄与している可能性が示唆された。本結果に関連して、血管炎症評価法として CT による fat attenuation index (FAI) の測定系を当施設内で確立した。冠動脈心筋内走行をもつ患者を対象に、異常走行部位周囲の炎症状態を評価した。その結果、特に近位部において動脈硬化形成性と関連して FAI が上昇していることを突き止めた。第二

に、心筋梗塞例の吸引血栓（25検体）を用いた ex vivo の好中球細胞外トラップ(neutrophil extracellular traps, NETs/NETosis)の研究に着手した。偏光顕微鏡下に結晶を多く認める血栓において、NETosis が高頻度に発生することを突き止めた。結晶成分を多く含む血栓では、炎症性と血栓性が亢進しており、再灌流後の完全な血流再開 (TIMI3) が得られにくいことを明らかにした。

#### 2022 年度

ブタモデルの開発では、冠動脈壁への尿酸塩結晶注入後飼育できる状態には至らず、慢性期実験に適したモデルではないと結論した。尿酸塩結晶と並びコレステロール結晶もまた複屈折特性を持つ結晶であり炎症のメディエーターとなることに注目し、今年度は、動物種をウサギに変更しコレステロール食負荷とバルーン傷害を併用し、総腸骨動脈の血管壁にコレステロール結晶を誘導するモデル作製を行った。1ヶ月モデル (N=3)、3ヶ月モデル (N=6) を作成し、動脈硬化巣の進展に合わせて偏光顕微鏡で観察される複屈折性コレステロール結晶の面積が増大することを見出した。昨年度来継続中の、ヒト血栓内における結晶と好中球細胞外トラップ (NETs) の関わりを調べ、NETs 高発現が心筋梗塞患者の PCI 後の血流遅延に関与していることを見出し、2023年3月に開催された日本循環器学会総会で学会発表を行った。また2023年8月開催予定の欧州心臓病学会で young investigator award (YIA) に選出され、招待講演を行う予定である。先述のウサギモデルや虚血性心疾患患者における循環血中の生好中球における NETs 誘導性評価手法 (in vitro) を確立し、結晶誘導により NETs 誘導性が高まることを確認した。最終年度となったが、当初は米国ハーバード大学と連携し CP- $\mu$ OCT を開発し動物モデルに応用する計画であったものの、COVID-19 の影響でこれを断念せざるを得なかった。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

尿酸やコレステロール結晶による血管炎症を実臨床、ヒト生体内で画像化する技術を確立することで、従来の概念とは異なるハイリスクの虚血性心疾患患者を抽出することが期待できる。例えば、CP- $\mu$ OCT の超高解像度がもたらす利点を活用し冠動脈局所の個々の結晶成分を同定することで、結晶性炎症による将来の動脈硬化の進展度合いを予測できるものと考えられる。DECT や FAI-CT のような、より低侵襲の結晶性炎症の画像化手法は汎用性が高く、実臨床への即時的な応用が可能であろう。また、好中球 NETs/NETosis がマクロファージを主体とする結晶性炎症に支持的に作用することを動物実験レベルで証明できれば、これらに阻害的に作用する薬剤の開発につながることができ、将来的に結晶性炎症を標的とした新しい抗動脈硬化治療戦略に帰結させることができる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 3件）

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Watanabe Tasuku, Matsumoto Yasuharu, Nishimiya Kensuke, Shindo Tomohiko, Amamizu Hirokazu, Sugisawa Jun, Tsuchiya Satoshi, Sato Koichi, Morosawa Susumu, Ohyama Kazuma, Watanabe-Asaka Tomomi, Hayashi Moyuru, Kawai Yoshiko, Takahashi Jun, Yasuda Satoshi, Shimokawa Hiroaki             | 4. 巻<br>16              |
| 2. 論文標題<br>Low-intensity pulsed ultrasound therapy suppresses coronary adventitial inflammatory changes and hyperconstricting responses after coronary stent implantation in pigs in vivo  | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>PLOS ONE   | 6. 最初と最後の頁<br>e0257175  |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1371/journal.pone.0257175   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Michaliek F, Nakamura S, Kurita T, Ota H, Nishimiya K, Ogawa R, Shizuka T, Nakashima H, Wang YN, Ito T, Sakuma H, Dewey M, Kitagawa K  | 4. 巻<br>In-press        |
| 2. 論文標題<br>Fractal analysis of dynamic stress CT-perfusion imaging for detection of hemodynamically relevant coronary artery disease   | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>J Am Coll Cardiol Img  | 6. 最初と最後の頁<br>In-press  |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |
| 1. 著者名<br>Kunio Mie, Gardecki Joseph A., Watanabe Kohei, Nishimiya Kensuke, Verma Sarika, Jaffer Farouc A., Tearney Guillermo J.   | 4. 巻<br>344             |
| 2. 論文標題<br>Histopathological correlation of near infrared autofluorescence in human cadaver coronary arteries  | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Atherosclerosis  | 6. 最初と最後の頁<br>31 ~ 39   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.atherosclerosis.2022.01.012  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |
| 1. 著者名<br>Nishimiya Kensuke, Suda Akira, Fukui Kento, Hao Kiyotaka, Takahashi Jun, Matsumoto Yasuharu, Mitsuishi Kiyoto, Watanabe Tasuku, Ohyama Kazuma, Sugisawa Jun, Tsuchiya Satoshi, Sato Koichi, Shindo Tomohiko, Godo Shigeo, Kikuchi Yoku, Shiroto Takashi, Yasuda Satoshi, Shimokawa Hiroaki | 4. 巻<br>14              |
| 2. 論文標題<br>Prognostic Links Between OCT-Delineated Coronary Morphologies and Coronary Functional Abnormalities in Patients With INOCA  | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>JACC: Cardiovascular Interventions   | 6. 最初と最後の頁<br>606 ~ 618 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jcin.2020.12.025   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>Nishimiya Kensuke, Tearney Guillermo                     | 4. 巻<br>8            |
| 2. 論文標題<br>Micro Optical Coherence Tomography for Coronary Imaging | 5. 発行年<br>2021年      |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Cardiovascular Medicine                     | 6. 最初と最後の頁<br>613400 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fcvm.2021.613400               | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Hao Kiyotaka, Takahashi Jun, Kikuchi Yoku, Suda Akira, Sato Koichi, Sugisawa Jun, Tsuchiya Satoshi, Shindo Tomohiko, Nishimiya Kensuke, Ikeda Shohei, Tsuburaya Ryuji, Shiroto Takashi, Matsumoto Yasuharu, Miyata Satoshi, Sakata Yasuhiko, Yasuda Satoshi, Shimokawa Hiroaki | 4. 巻<br>10            |
| 2. 論文標題<br>Prognostic Impacts of Comorbid Significant Coronary Stenosis and Coronary Artery Spasm in Patients With Stable Coronary Artery Disease  | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>Journal of the American Heart Association  | 6. 最初と最後の頁<br>e017831 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1161/JAHA.120.017831  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Sugisawa Jun, et al.   | 4. 巻<br>328           |
| 2. 論文標題<br>Beneficial effects of exercise training on physical performance in patients with vasospastic angina | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Cardiology  | 6. 最初と最後の頁<br>14 ~ 21 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.ijcard.2020.12.003   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Nishimiya Kensuke, Matsumoto Yasuharu, Shimokawa Hiroaki | 4. 巻<br>40              |
| 2. 論文標題<br>Recent Advances in Vascular Imaging                     | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology       | 6. 最初と最後の頁<br>e313-e321 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1161/ATVBAHA.120.313609             | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>西宮健介、松本泰治、天水宏和、大山宗馬、宇塚裕紀、下川宏明 | 4. 巻<br>43          |
| 2. 論文標題<br>血管生物学の研究領域におけるOCTの活用         | 5. 発行年<br>2020年     |
| 3. 雑誌名<br>日本心脈管作動物質学会 血管                | 6. 最初と最後の頁<br>11-21 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし          | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Nishimiya Kensuke, Yin Biwei, Piao Zhonglie, Ryu Jiheun, Osman Hany, Leung Hui Min, Sharma Gargi, Liang Chia Pin, Gardecki Joseph A., Zheng Hui, Shimokawa Hiroaki, Tearney Guillermo J. | 4. 巻<br>12                |
| 2. 論文標題<br>Micro-Optical Coherence Tomography for Endothelial Cell Visualization in the Coronary Arteries  | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>JACC: Cardiovascular Imaging   | 6. 最初と最後の頁<br>1878 ~ 1880 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jcmg.2019.01.021   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Kanazawa Masanori, Matsumoto Yasuharu, Takahashi Kikuyo, Suzuki Hideaki, Uzuka Hironori, Nishimiya Kensuke, Shimokawa Hiroaki | 4. 巻<br>27            |
| 2. 論文標題<br>Treadmill exercise prevents reduction of bone mineral density after myocardial infarction in apolipoprotein E-deficient mice | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>European Journal of Preventive Cardiology   | 6. 最初と最後の頁<br>28 ~ 35 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Nishimiya Kensuke, Tearney Guillermo J.                   | 4. 巻<br>9           |
| 2. 論文標題<br>Multimodality Intravascular Optical Coherence Tomography | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>Current Opinion in Biomedical Engineering                 | 6. 最初と最後の頁<br>57-65 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし                                      | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する        |

|   |                   |
|---|-------------------|
| 1. 著者名<br>Yin Biwei, Piao Zhonglie, Nishimiya Kensuke, Hyun Chulho, Gardecki Joseph A., Mauskapf Adam, Jaffer Farouc A., Tearney Guillermo J. | 4. 巻<br>8         |
| 2. 論文標題<br>3D cellular-resolution imaging in arteries using few-mode interferometry   | 5. 発行年<br>2019年   |
| 3. 雑誌名<br>Light: Science & Applications   | 6. 最初と最後の頁<br>104 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41377-019-0211-5   | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する      |

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 7件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Tasuku Watanabe, Kensuke Nishimiya, Hideaki Ota, Satoshi Higuchi, Erika Yamamoto, Satoshi Takeuchi, Kento Fukui, Akira Suda, Shigeo Godo, Tomohiko Shindo, Kiyotaka Hao, Yoku Kikuchi, Jun Takahashi and Satoshi Yasuda |
| 2. 発表標題<br>Coronary Atherosclerotic and Inflammatory Changes for Varying Lengths of Myocardial Bridge  |
| 3. 学会等名<br>AHA scientific session 2021 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Tasuku Watanabe, Kensuke Nishimiya, Hideaki Ota, Satoshi Higuchi, Erika Yamamoto, Satoshi Takeuchi, Kento Fukui, Akira Suda, Shigeo Godo, Tomohiko Shindo, Kiyotaka Hao, Yoku Kikuchi, Jun Takahashi and Satoshi Yasuda |
| 2. 発表標題<br>Association between Coronary Atherosclerotic and Inflammatory Changes and Magnitude of Myocardial Bridge  |
| 3. 学会等名<br>第86回日本循環器学会総会   |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>西宮健介、羽尾清貴、菊地翼、神戸茂雄、勝田祐子、大山宗馬、進藤智彦、白戸崇、高橋潤、安田聡 |
| 2. 発表標題<br>症例提示 : 重症大動脈狭窄症を合併した出血性大腸がんの一例                |
| 3. 学会等名<br>第86回日本循環器学会総会                                 |
| 4. 発表年<br>2022年  |



|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Kensuke Nishimiya, MD, PhD; Akira Suda, MD, PhD; Kiyotaka Hao, MD, PhD; Jun Takahashi, MD, PhD; Yasuharu Matsumoto, MD, PhD; Koichi Satoh, MD, PhD; Jun Sugisawa, MD, PhD; Tomohiko Shindo, MD, PhD; Shigeo Godo, MD, PhD; Yoku Kikuchi, MD, PhD; Takashi Shiroto, MD, PhD; Hiroaki Shimokawa, MD, PhD. |
| 2. 発表標題<br>Clinical implications of coronary artery morphology of patients with ischemia and non-obstructive coronary artery disease (INOCA) -An intracoronary OCT study-  |
| 3. 学会等名<br>European Society of Cardiology (招待講演)   |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kensuke Nishimiya, MD, PhD, Hiroaki Shimokawa, MD, PhD, Guillermo J. Tearney, MD, PhD. |
| 2. 発表標題<br>Next Generation Coronary Imaging 1 『Cross-Polarized microOCTを用いた冠動脈内 尿酸塩結晶の探索』         |
| 3. 学会等名<br>第84回 日本循環器学会総会 (招待講演)  |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>西宮健介、松本泰治、高橋潤、Guillermo J. Tearney、下川宏明 |
| 2. 発表標題<br>血管内OCTの最新知見と今後の展望                       |
| 3. 学会等名<br>日本脈管学会 (招待講演)                           |
| 4. 発表年<br>2020年                                    |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kensuke Nishimiya, Guillermo J. Tearney  |
| 2. 発表標題<br>A novel approach for uric acid crystal detection in human coronary plaques ex-vivo with cross-polarized micro-OCT. |
| 3. 学会等名<br>G-CAN (招待講演) (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1 . 発表者名  |
| Kiyoto Mitsuishi, Kensuke Nishimiya, Yasuharu Matsumoto, Tasuku Watanabe, Satoshi Tsuchiya, Jun Sugisawa, Koichi Satoh, Akira Suda, Tomohiko Shindo, Shigeo Godo, Shohei Ikeda, Kiyotaka Hao, Yoku Kikuchi, Jun Takahashi, Hiroaki Shimokawa. |
| 2 . 発表標題  |
| Beneficial Effects of Drug-Eluting Stents with Bioabsorbable Polymer Coating on Coronary Hyperconstricting Responses and Adventitial Vasa Vasorum Formation in Patients with Angina Pectoris -An Intracoronary OCT Study-                     |
| 3 . 学会等名  |
| American Heart Association Scientific Session 2019 ( 国際学会 )   |
| 4 . 発表年   |
| 2019年   |

|   |
|---|
| 1 . 発表者名  |
| Kensuke Nishimiya, Gargi Sharma, Kanwarpal Singh, Hany Osman, Joseph A. Gardecki, Guillermo J. Tearney.           |
| 2 . 発表標題  |
| A Novel Approach For Uric Acid Crystal Detection In Human Coronary Plaques Ex-Vivo With Cross-Polarized Micro-OCT |
| 3 . 学会等名  |
| American Heart Association Scientific Session 2019 ( 国際学会 )   |
| 4 . 発表年   |
| 2019年   |

|  |
|--|
| 1 . 発表者名   |
| Sugisawa J, Matsumoto Y, Suda A, Tsuchiya S, Ohyama K, Takeuchi M, Nishimiya K, Akizuki M, Sato K, Kajitani S, Ota H, Ikeda S, Shindo T, Kikuchi Y, Hao K, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Sakata Y, Takase K, Kohzuki M, Shimokawa H. |
| 2 . 発表標題   |
| Exercise Training Ameliorates Vasodilator Capacity of Coronary Microvessels in Patients with Vasospastic Angina A New Therapeutic Approach for the Coronary Functional Disorder.   |
| 3 . 学会等名   |
| American Heart Association Scientific Session 2019 ( 国際学会 )  |
| 4 . 発表年  |
| 2019年  |

|   |
|---|
| 1 . 発表者名  |
| Watanabe T, Matsumoto Y, Amamizu H, Morosawa S, Sugisawa J, Tsuchiya S, Ohyama K, Nishimiya K, Shimokawa H.   |
| 2 . 発表標題  |
| Low-intensity Pulsed Ultrasound (LIPUS) Therapy Ameliorates DES-induced Coronary Hyperconstricting Responses Through Its Anti-inflammatory Effects in Pigs in vivo -A Novel Non-invasive Therapy for Coronary Inflammation- |
| 3 . 学会等名  |
| American Heart Association Scientific Session 2019 ( 国際学会 )   |
| 4 . 発表年   |
| 2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Watanabe T, Matsumoto Y, Amamizu H, Morosawa S, Ohyama K, Nishimiya K, Shindo T, Suda A, Ikeda S, Kikuchi Y, Hao K, Shiroto T, Takahashi J, Shimokawa H.  |
| 2. 発表標題<br>Low-intensity pulsed ultrasound ameliorates DES-induced coronary adventitial inflammation and hyperconstricting responses in pigs in vivo -A novel non-invasive therapy for coronary inflammation |
| 3. 学会等名<br>European Society of Cardiology 2019 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

〔図書〕 計4件

|                       |                 |
|-----------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>西宮 健介, 安田 聡 | 4. 発行年<br>2021年 |
| 2. 出版社<br>日本内科学会      | 5. 総ページ数<br>7   |
| 3. 書名<br>日本内科学会雑誌     |                 |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Hiroaki Shimokawa                | 4. 発行年<br>2021年 |
| 2. 出版社<br>Springer                         | 5. 総ページ数<br>1   |
| 3. 書名<br>Coronary Vasomotion Abnormalities |                 |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>Kensuke Nishimiya, Guillermo J. Tearney | 4. 発行年<br>2019年 |
| 2. 出版社<br>Springer                                | 5. 総ページ数<br>11  |
| 3. 書名<br>Multimodality Intravascular OCT Imaging  |                 |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>西宮健介、松本泰治、天水宏和、大山宗馬、宇塚裕紀、下川宏明    | 4. 発行年<br>2019年 |
| 2. 出版社<br>科学評論社                            | 5. 総ページ数<br>7   |
| 3. 書名<br>解説4. 虚血性心疾患におけるVasa vasorumの臨床的意義 |                 |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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 |
|---------|---------|
|---------|---------|