

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17574

研究課題名（和文）免疫チェックポイント阻害剤による心不全発症機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the Mechanism of Heart Failure Induced by Immune Checkpoint Inhibitors

研究代表者

清水 竹史（Shimizu, Takeshi）

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：30722524

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）：本研究では、免疫チェックポイント阻害剤の治療が開始されたがん患者において、免疫関連有害事象としての心血管合併症の頻度や重症度を前向きに観察・解析を行い、心筋細胞の障害を反映する新たなバイオマーカーの探索を行った。セルフリーDNAを含めたバイオマーカーの有用性が示唆され、引き続き検討が必要である。また、心血管合併症を有するヒト臨床像に合わせてマウス心不全モデルを作成し、免疫関連蛋白質Aのmutantマウスでは、SMA陽性活性化線維芽細胞の増加、CD68陽性マクロファージの増加が認められ、免疫炎症細胞の関連性が示唆され、さらなる解析を行う方針である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、がん治療において分子標的薬が広く臨床応用され予後改善に寄与する一方で、治療を受ける患者の高齢化も進み、免疫関連有害事象の報告も増加し、その病態と発生機序の解明が課題となっている。本研究により、免疫関連有害事象の詳細が明らかになるとともに、心不全における新規バイオマーカーの探索からその臨床応用の可能性が示唆された。また、特定の分子が心臓における免疫反応の増悪に関与していることが示唆され、本研究成果からがん治療における最善の医療への貢献が期待されるとともに、新たな心不全へのメカニズムの解明に発展することが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we prospectively observed and analyzed the frequency and severity of cardiovascular complications as immune-related adverse events in cancer patients initiated on immune checkpoint inhibitor therapy to search for new biomarkers that reflect cardiomyocyte damage. The usefulness of biomarkers, including cell-free DNA, was suggested and should continue to be investigated. In addition, a mouse heart failure model was generated according to the human clinical picture with cardiovascular complications, and in mice mutant for immune-related protein A, an increase in SMA-positive activated fibroblasts and CD68-positive macrophages were observed, suggesting an association with immune inflammatory cells, and further analysis is needed.

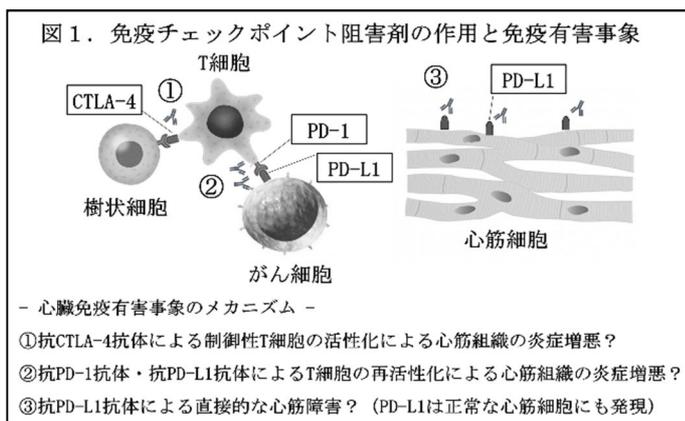
研究分野：心不全

キーワード：腫瘍循環器 免疫チェックポイント阻害剤 免疫関連有害事象 心血管イベント 心不全

1. 研究開始当初の背景

近年、がん治療において分子標的薬が広く臨床応用され予後改善に寄与する一方で、治療を受ける患者の高齢化が進んでいる。そのため、抗がん剤治療により寛解したがんサバイバーが潜在する薬剤性心筋障害による心不全を発症したり、逆に心血管疾患を併存するハイリスク患者が抗がん剤治療を受けて心不全などの心血管合併症を高率に発症することが問題となっている。アントラサイクリンや抗 HER2 抗体による薬剤性心筋障害は知られているが、次々に登場する新規抗がん剤は未知の心血管合併症を来す可能性がある。

免疫チェックポイント阻害剤と呼ばれる画期的な新薬が登場し、進行がんに対する標準治療が大きく変わりつつある。現在、わが国では、抗 CTLA-4 抗体 (イピリムマブ)、抗 PD-1 抗体 (ニボルマブ、ペムブロリズマブ)、抗 PD-L1 抗体 (アテゾリズマブ) の 3 種類が保険適応となり、適応となるがん種は拡大して急速に普及している。T 細胞上に存在する CTLA-4 および PD-1 は、免疫チェックポイントと称され、自己組織に対して過剰な免疫反応が生じないようにブレーキをかける。がん細胞の中には PD-L1 というリガンドを発現して生体の免疫反応から攻撃をかわしている。免疫チェックポイント阻害剤はそれらリガンドに対する抗体医薬であり、そのシグナルを遮断することで免疫応答を高めて抗腫瘍効果を発揮する (図 1)。その一方で、従来の抗がん剤とはメカニズムが異なる有害事象、いわゆる、免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAEs) の報告も増加し、その病態と発生機序の解明が課題となっている。心臓障害の発生は極めて稀とされたが、2016 年、抗 CTLA-4 抗体および抗 PD-1 抗体を投与されたがん患者が劇症型心筋炎を発症し死亡した 2 例が報告された (N Engl J Med 2016; 375: 1749-1755)。CTLA-4 欠損マウスは重篤な自己免疫性心筋炎を発症し (Immunity 1995; 3: 541-547)、PD-1 欠損マウスはトロポニンに対する自己抗体産生により拡張型心筋症を発症して死亡する (Science 2001; 291: 319-322)。PD-L1 欠損マウスと自己免疫疾患を呈する Fas 欠損 MRL マウスとのダブルノックアウトマウスでは、重症の心筋炎を発症して死亡する (J Immunol 2008; 181: 2513-2521)。心筋炎は、易疲労感など非特異的な症状で現れる場合が多く軽症 irAEs は見逃されている可能性がある。また、治療を中断しても一定の期間、その事象は生じ得る。さらに各免疫チェックポイント阻害剤による irAEs は、それぞれメカニズムや重症度が異なり、さらに併用療法ではそのリスクは増加すると考えられる。



がん免疫において T 細胞が主たる役割を果たし、CTLA-4、PD-1、PD-L1 はいずれも T 細胞をターゲットとする分子標的薬である。一方で、心血管病の背景には、慢性炎症が関与しており、心不全の病態においてマクロファージのみでなく T 細胞の関与が報告されている (Circulation 2014; 129: 2111-212、Circ Heart Fail 2017; 10: e0036884)。T 細胞の中には、制御性 T 細胞が存在し、自己応答性 T 細胞の活性化・増殖を抑制して自己免疫疾患の発症を防いでいるが、アンジオテンシン II 投与後心筋組織で制御性 T 細胞の増加を認めている (J Clin Invest 2018; 128: 3088-3101)。心不全の病態や免疫恒常性維持に、これらの T 細胞が関与しているが、irAEs との

関連性は未解明でありこれを明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

免疫チェックポイント阻害剤の治療が開始されたがん患者において、免疫関連有害事象 irAEs としての心血管合併症の頻度や重症度を前向きに観察・解析し、マウスモデルを用いてそのメカニズムを明らかにする。実際の臨床では、免疫チェックポイント阻害剤を投与される症例は高齢者が多く、高血圧などの既往歴を有する心不全の「ステージ B」の症例だけではなく、慢性心不全や心筋梗塞後など心不全の「ステージ C」の症例も多く含まれる。本研究では、単なる免疫チェックポイント阻害剤の副作用としての irAEs ではなく、心肥大、慢性心不全や心筋梗塞後といった心血管合併症を有するヒト臨床像に合わせて、マウスモデルを用いて検討する。

3. 研究の方法

1. 免疫チェックポイント阻害剤を投与されたがん患者の前向き観察研究と新たなバイオマーカーの探索

投与開始前に血圧、心電図、胸部レントゲン、心エコー、血液バイオマーカー（高感度トロポニン I、CK、CK-MB、BNP、CRP など）などについて検査を行い、投与後 1 か月、3 か月、6 か月、1 年後、その後は 1 年毎に、検査を行いフォローアップし、心血管有害事象について解析を行う。採血時に、血清サンプルを -80 度に凍結保存しておき、ELISA 法により炎症性サイトカインなどを測定する。各データと臨床病態像との関連性について検討する。また、心筋細胞の障害を反映する新たなバイオマーカーの探索を行う。

2. 心不全、心筋梗塞モデルマウスの作成と、心筋組織における免疫関連遺伝子 A における意義の検討と免疫細胞の役割

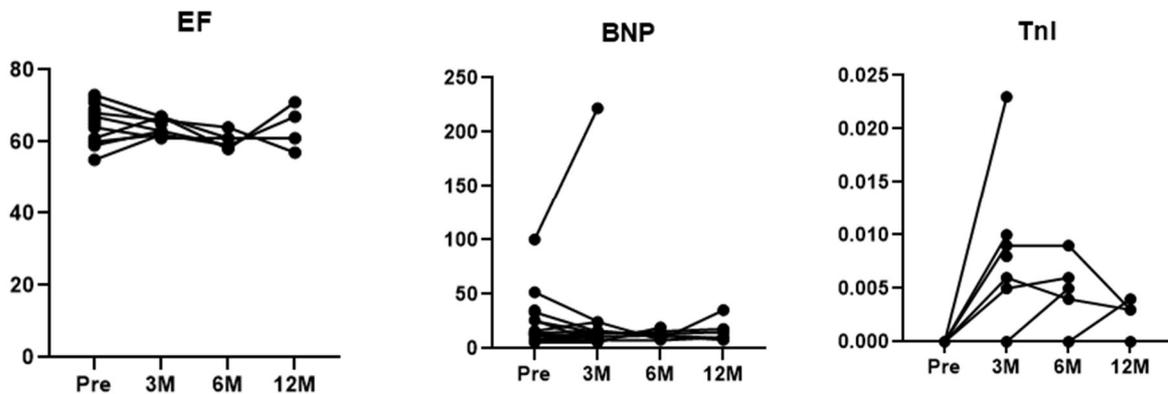
マウスに大動脈縮窄術を行い圧負荷モデルを作成し、4 週後の不全心を用いて解析を進める。また、冠動脈左前下行枝を結紮して心筋梗塞モデルを作成し、4 週後左室リモデリングが進行したモデルを用いる。必要に応じて浸透圧ポンプをマウスの皮下に植え込みアンジオテンシン II を 2 週間持続投与した心肥大モデルも用いる。各病態モデルにおいて、マウスをサクリファイス後、心筋組織から RNA および蛋白質を抽出し、CTLA-4、PD-1 および PD-L1 の発現について、RT-qPCR 法とウエスタンブロットングにより解析する。心筋組織の凍結切片を用いた免疫染色によりそれらの局在を解析する。免疫染色およびフローサイトメトリーで T 細胞の解析を行い、心疾患病態マウスでの免疫細胞の動態や免疫関連遺伝子 A の意義について明らかにする。

4. 研究成果

1. 免疫チェックポイント阻害剤を投与されたがん患者の前向き観察研究

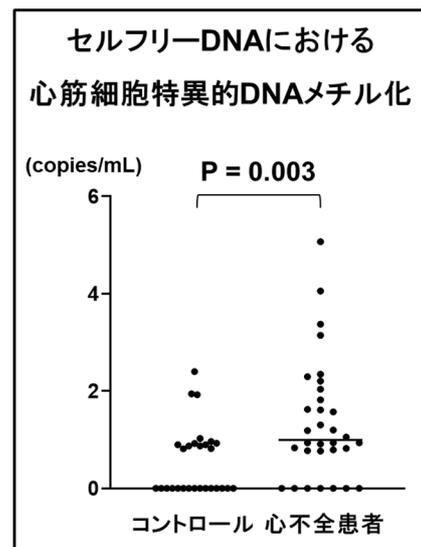
臨床研究プロトコールについては、福島県立医科大学倫理委員会で承認を受けた。全症例において十分説明した上で同意を取得し、データベースに登録した。本学附属病院に入院・外来通院中の免疫チェックポイント阻害剤の投与が開始されるがん患者を対象とした。投与開始前に血圧、心電図、胸部レントゲン、心エコー、血液バイオマーカー（高感度トロポニン I、CK、CK-MB、BNP、CRP など）の検査を行い、投与後 3 か月、6 か月、1 年後フォローアップし、心血管有害事象について解析を行った。

ニボルマブ投与が 68%、ペムプロリズマブ投与が 32%であった。心エコーでの EF、BNP、トロポニン I の経過を示す。免疫チェックポイント阻害剤投与後、BNP 増加を認める例があったが、まだ N 数が十分でないことから、統計学的な差異を認めず、今後も引き続き症例数を増やす予定である。



免疫チェックポイント阻害剤投与後、採血時に、血清サンプルを-80 度に凍結保存した。ELISA 法により T 細胞と関連する炎症性サイトカイン (TNF、IL-17、IL-10、IFN) を測定を行い、各データと臨床病態像との関連性について検討を行う方針である。

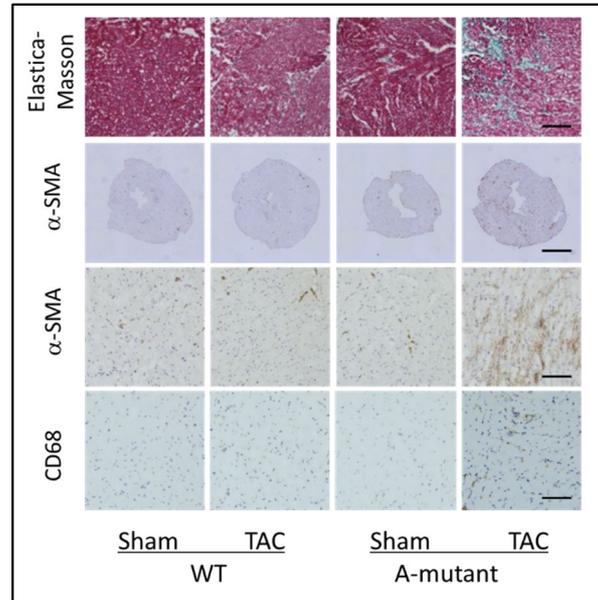
セルフリーDNA セルフリーDNA は、循環血漿中に存在する断片化した DNA である。細胞死を反映してゲノム DNA が血中に漏出してセルフリーDNA として検出され、近年がんの分子解析などで注目されており、心不全患者と 28 名の対照者からセルフリーDNA を抽出して解析を行った。セルフリーDNA 総量は、対照者と心不全患者の両群で差を認めなかった ($P=0.343$)。心筋細胞特異的な DNA メチル化/非メチル化を応用して、心筋細胞で特異的な非メチル化 FAM101A 部位をバイサルファイト処理したセルフリーDNA を用いてデジタル PCR で定量して解析した。心不全患者における心筋細胞特異的セルフリーDNA は対照群と比較して有意に高値であった ($P=0.003$)。心筋細胞特異的セルフリーDNA の測定により、心不全患者と対照群から鑑別が可能であった ($AUC, 0.716, P=0.003$)。また、心筋細胞特異的セルフリーDNA は高感度トロポニン値と有意な正の相関を示したが ($r=0.438, P=0.003$)、B 型ナトリウム利尿ペプチドとは相関を認めなかった ($r=0.275, P=0.058$)。これらの結果から、セルフリーDNA は心不全における細胞死を評価する新たなバイオマーカーとなる可能性が示唆された (Canadian Journal of Cardiology 2020)。



2. 心不全モデルマウスの作成と免疫関連遺伝子 A における意義

マウスの大動脈縮窄術 (TAC) による圧負荷モデルを作成した。手術 1 週間後、シャム手術 (Sham) 群と比較して、心エコーでの心室中隔壁厚の有意な増加および心重量/体重比の増加を認める免疫に関連した A の遺伝子組み換えマウスを用いて、圧負荷モデルを作成して検討を行った。A マ

ウスでは大動脈縮窄術 4 週後、野生型マウスと比較して心エコー上左室収縮短縮率の低下を認め、大動脈縮窄術後心不全の増悪を来することが示唆された。組織学的検討では、大動脈縮窄術後 A マウスでは、SMA 陽性活性化線維芽細胞の増加、CD68 陽性マクロファージの増加といった免疫炎症細胞の増加を認め、さらなる解析を継続している。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Sato Yu, Yoshihisa Akiomi, Kimishima Yusuke, Yokokawa Tetsuro, Abe Satoshi, Shimizu Takeshi, Misaka Tomofumi, Yamada Shinya, Sato Takamasa, Kaneshiro Takashi, Oikawa Masayoshi, Kobayashi Atsushi, Yamaki Takayoshi, Kunii Hiroyuki, Takeishi Yasuchika	4. 巻 27
2. 論文標題 Atrial fibrillation is associated with impaired exercise capacity and adverse prognosis in patients with heart failure with mid-range ejection fraction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Preventive Cardiology	6. 最初と最後の頁 2322 ~ 2325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2047487319894106	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 Yokokawa Tetsuro, Misaka Tomofumi, Kimishima Yusuke, Shimizu Takeshi, Kaneshiro Takashi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 36
2. 論文標題 Clinical Significance of Circulating Cardiomyocyte-Specific Cell-Free DNA in Patients With Heart Failure: A Proof-of-Concept Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 931 ~ 935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cjca.2019.10.016	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 Shimizu T, Sato A, Sakamoto K, Seino Y, Kijima M, Matsumoto T, Takeishi Y	4. 巻 20
2. 論文標題 Intravascular ultrasound imaging of isolated and non aorto-ostial coronary Takayasu arteritis: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cardiovascular Disorders	6. 最初と最後の頁 260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12872-020-01541-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 Ando Takuya, Yoshihisa Akiomi, Kimishima Yusuke, Kiko Takatoyo, Shimizu Takeshi, Yamaki Takayoshi, Kunii Hiroyuki, Nakazato Kazuhiko, Takeishi Yasuchika	4. 巻 27
2. 論文標題 Prognostic impacts of nutritional status on long-term outcome in patients with acute myocardial infarction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Preventive Cardiology	6. 最初と最後の頁 2229 ~ 2231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2047487319883723	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 Ando Takuya, Nakazato Kazuhiko, Kimishima Yusuke, Kiko Takatoyo, Shimizu Takeshi, Misaka Tomofumi, Yamada Shinya, Kaneshiro Takashi, Yoshihisa Akiomi, Yamaki Takayoshi, Kunii Hiroyuki, Takeishi Yasuchika	4. 巻 29
2. 論文標題 The clinical value of the PRECISE-DAPT score in predicting long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IJC Heart & Vasculature	6. 最初と最後の頁 100552 ~ 100552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcha.2020.100552	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 A, Kijima M, Ichimura S, Yaegashi D, Anzai F, Shimizu T, Matsui Y, Kaneko H, Sakamoto K, Seino Y, Maruyama Y, Takeishi Y	4. 巻 34
2. 論文標題 Short-term outcome of percutaneous coronary intervention with directional coronary atherectomy followed by drug-coated balloon: a preliminary report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiovasc Intervent Ther	6. 最初と最後の頁 149-154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12928-018-0537-6.	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 Sato Y, Yoshihisa A, Kimishima Y, Yokokawa T, Abe S, Shimizu T, Misaka T, Yamada S, Sato T, Kaneshiro T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Takeishi Y	4. 巻 17
2. 論文標題 Prognostic factors in heart failure patients with cardiac cachexia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Geriatric Cardiology	6. 最初と最後の頁 26-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.01.008.	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 Nagashima K, Hiro T, Sato A, Aonuma K, Murohara T, Shimizu T, et al.	4. 巻 21
2. 論文標題 Anomalous origin of the coronary artery coursing between the great vessels presenting with a cardiovascular event (J-CONOMALY Registry)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur Heart J Cardiovasc Imaging	6. 最初と最後の頁 222-230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjci/jez076.	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 Yokokawa T, Yoshihisa A, Kiko T, Shimizu T, Misaka T, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y	4. 巻 2
2. 論文標題 Residual Gensini score is associated with long-term cardiac mortality in patients with heart failure after percutaneous coronary intervention	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circ Rep	6. 最初と最後の頁 89-94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-19-0121	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 Tomita Yusuke, Yamada Shinya, Kaneshiro Takashi, Hijioka Naoko, Shimizu Takeshi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 37
2. 論文標題 A sudden rise in pacing threshold of left ventricular lead associated with myocardial ischemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Arrhythmia	6. 最初と最後の頁 693 ~ 695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/joa3.12536	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 Akama Joh, Shimizu Takeshi, Ando Takuya, Anzai Fumiya, Muto Yuuki, Kimishima Yusuke, Kiko Takatoyo, Yoshihisa Akiomi, Yamaki Takayoshi, Kunii Hiroyuki, Nakazato Kazuhiko, Ishida Takafumi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 63
2. 論文標題 Prognostic Value of the Pattern of Non-Adherence to Anti-Platelet Regimen in Stented Patients (PARIS) Bleeding Risk Score for Long-Term Mortality After Percutaneous Coronary Intervention	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 15 ~ 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.21-440	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 Shimizu Takeshi, Sakuma Yuya, Kurosawa Yuta, Muto Yuuki, Sato Akihiko, Abe Satoshi, Misaka Tomofumi, Oikawa Masayoshi, Yoshihisa Akiomi, Yamaki Takayoshi, Nakazato Kazuhiko, Ishida Takafumi, Takeishi Yasuchika	4. 巻 4
2. 論文標題 Validation of Japanese Bleeding Risk Criteria in Patients After Percutaneous Coronary Intervention and Comparison With Contemporary Bleeding Risk Criteria	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 230 ~ 238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-22-0023	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39件(うち招待講演 0件/うち国際学会 14件)

1. 発表者名 Shimizu T, Ando T, Akama J, Anzai F, Muto Y, Kimishima Y, Kiko T, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y
2. 発表標題 Validation of paris risk score to predict long-term bleeding events after percutaneous coronary intervention in Japanese population
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Akama J, Shimizu T, Ando T, Anzai F, Muto Y, Kimishima Y, Kiko T, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y
2. 発表標題 Prognostic value of the patterns of non-adherence to anti-platelet regimen in stented patients (PARIS) bleeding risk score for long term all-cause and cardiac mortalities after percutaneous coronary intervention
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ando T, Shimizu T, Akama J, Anzai F, Muto Y, Kimishima Y, Kiko T, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y
2. 発表標題 The clinical value of serum albumin in predicting long-term bleeding events in patients who underwent percutaneous coronary intervention
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Misaka T, Yokokawa T, Kimishima Y, Shimizu T, Kaneshiro T, Takeishi Y
2. 発表標題 An increase in circulating cardiomyocyte-specific cell-free DNA in heart failure
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nakazato K, Ando T, Kiko T, Shimizu T, Yamaki T, Kunii H, Yoshihisa A, Takeishi Y.
2. 発表標題 Impact of chronic total occlusion in non-culprit vessels on long-term survival of patients with acute myocardial infarction
3. 学会等名 ESC Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ando T, Shimizu T, Kurosawa Y, Akama J, Anzai F, Muto Y, Kimishima Y, Kiko T, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y
2. 発表標題 Impact of body mass index on long-term bleeding events in patients who underwent percutaneous coronary intervention
3. 学会等名 第85回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kurosawa Y, Shimizu T, Akama J, Ando T, Anzai F, Muto Y, Kimishima Y, Kiko T, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y
2. 発表標題 Impact of the academic research consortium high bleeding risk criteria on dual antiplatelet therapy regimen after percutaneous coronary intervention
3. 学会等名 第85回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akama J, Shimizu T, Ando T, Anzai F, Muto Y, Kimishima Y, Kiko T, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y
2. 発表標題 Prognostic value of the PARIS bleeding risk score for all-cause and cardiac mortalities after percutaneous coronary intervention
3. 学会等名 第85回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akama J, Shimizu T, Ando T, Anzai F, Muto Y, Kimishima Y, Kiko T, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y
2. 発表標題 Prognostic value of the PARIS thrombotic risk score for all-cause and cardiac mortalities after percutaneous coronary intervention
3. 学会等名 第85回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kurosawa Y, Shimizu T, Akama J, Ando T, Anzai F, Muto Y, Kimishima Y, Kiko T, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y
2. 発表標題 The prognostic impact of D-dimer on long-term mortality in patients underwent percutaneous coronary intervention
3. 学会等名 第85回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三阪智史, 横川哲朗, 君島勇輔, 清水竹史, 金城貴士, 義久精臣, 竹石恭知
2. 発表標題 Increases in circulating cardiomyocyte-specific cell-free DNA in heart failure
3. 学会等名 第24回 日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 君島勇輔, 義久精臣, 横川哲朗, 喜古崇豊, 清水竹史, 三阪智史, 八巻尚洋, 國井浩行, 中里和彦, 石田隆史, 竹石恭知
2. 発表標題 Residual Gensini score is associated with long-term cardiac mortality in patients with heart failure after percutaneous coronary intervention
3. 学会等名 第24回 日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sato Y, Yoshihisa A, Kimishima Y, Yokokawa T, Abe S, Shimizu T, Misaka T, Yamada S, Sato T, Kaneshiro T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Takeishi Y
2. 発表標題 Atrial fibrillation is associated with impaired exercise capacity and adverse prognosis in heart failure patients with mid-range ejection fraction
3. 学会等名 第84回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ando T, Nakazato K, Kiko T, Shimizu T, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Ishida T, Takeishi Y
2. 発表標題 Impact of PRECISE-DAPT score on long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction
3. 学会等名 第84回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ando T, Nakazato K, Kiko T, Shimizu T, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Ishida T, Takeishi Y
2. 発表標題 Impact of prognostic nutritional index on patients with acute myocardial infarction
3. 学会等名 第84回 日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武藤雄紀, 國井浩行, 谷 哲矢, 菅原由紀子, 赤間 淨, 安齋文弥, 清水竹史, 及川雅啓, 小林 淳, 中里和彦, 石田隆史, 竹石恭知, 藤宮 剛, 高瀬信弥, 横山 斉
2. 発表標題 狭小弁輪で左室流出路の石灰化がありデバイス選択に苦慮したTAVI の一例
3. 学会等名 第49回 日本心血管インターベンション治療学会 東北地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 遠藤圭一郎, 國井浩行, 佐藤勇太郎, 谷 哲矢, 武藤雄紀, 清水竹史, 及川雅啓, 八巻尚洋, 中里和彦, 石田隆史, 竹石恭知
2. 発表標題 高度石灰化病変に対するPCI中にガイドエクステンション断裂を来した1例
3. 学会等名 第49回 日本心血管インターベンション治療学会 東北地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤勇太郎, 及川雅啓, 五十嵐崇, 富田湧介, 武藤雄紀, 清水竹史, 國井浩行, 中里和彦, 石田隆史, 竹石恭知
2. 発表標題 経時的左室拡大を呈し開心術を行なった右冠動脈-左房瘻の1例
3. 学会等名 第171回 日本循環器学会東北地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒沢雄太, 清水竹史, 安藤卓也, 赤間 淨, 安齋文弥, 武藤雄紀, 君島勇輔, 喜古崇豊, 義久精臣, 八巻尚洋, 國井浩行, 中里和彦, 石田隆史, 竹石恭知
2. 発表標題 経皮的冠動脈形成術を施行した患者の出血イベントに対する血清アルブミン値の影響についての検討
3. 学会等名 第171回 日本循環器学会東北地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武藤雄紀, 小林 淳, 清水竹史, 五十嵐崇, 及川雅啓, 義久精臣, 八巻尚洋, 國井浩行, 中里和彦, 石田隆史, 横山 斉, 竹石恭知
2. 発表標題 糸球体腎炎を併発したBartnella henselae による血液培養陰性の感染性心内膜炎の一例
3. 学会等名 第171回 日本循環器学会東北地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 富田湧介, 山田慎哉, 金城貴士, 室田定洋, 脇岡奈保子, 清水竹史, 竹石恭知
2. 発表標題 心筋虚血による左室リード閾値の上昇に対して血行再建後に改善が得られたCRT-D植え込み患者の一例
3. 学会等名 第171回 日本循環器学会東北地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芳賀文香, 清水竹史, 武藤雄紀, 小林 淳, 八巻尚洋, 國井浩行, 中里和彦, 石田隆史, 竹石恭知
2. 発表標題 若年発症の冠攣縮性狭心症の一例
3. 学会等名 第170回 日本循環器学会東北地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三阪智史, 横川哲朗, 君島勇輔, 清水竹史, 金城貴士, 義久 精臣, 竹石 恭知
2. 発表標題 心不全における心筋細胞特異的セルフリーDNA の臨床的意義
3. 学会等名 第6回 日本心筋症研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水竹史, 佐藤勇太郎, 富田湧介, 武藤雄紀, 及川雅啓, 八巻尚洋, 國井浩行, 中里和彦, 竹石恭知
2. 発表標題 Impella補助下にPCIを施行した低心機能虚血性心筋症の一例
3. 学会等名 第53回 Cardiovascular Intervention Conference (CIC)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yokokawa T, Yoshihisa A, Ando T, Kiko T, Shimizu T, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y
2. 発表標題 Residual gensini score is associated with long term cardiac mortality in patients with ischemic heart failure
3. 学会等名 Scientific Sessions of American Heart Association 2019 (2019.11.16-11.18, Philadelphia, USA) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ando T, Nakazato K, Kiko T, Shimizu T, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Ishida T, Takeishi Y
2. 発表標題 Impact of geriatric nutrition risk index on long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction
3. 学会等名 Scientific Sessions of American Heart Association 2019 (2019.11.16-11.18, Philadelphia, USA) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ando T, Nakazato K, Kiko T, Shimizu T, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Ishida T, Takeishi Y
2. 発表標題 Impact of PRECISE-DAPT score on long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction
3. 学会等名 Scientific Sessions of American Heart Association 2019 (2019.11.16-11.18, Philadelphia, USA) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ando T, Nakazato K, Kiko T, Shimizu T, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Ishida T, Takeishi Y
2. 発表標題 Impact of prognostic nutritional index on patients with acute myocardial infarction
3. 学会等名 Scientific Sessions of American Heart Association 2019 (2019.11.16-11.18, Philadelphia, USA) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水竹史, 佐藤彰彦, 坂本圭司, 清野義胤, 木島幹博, 竹石恭知
2. 発表標題 冠動脈孤発性かつ非入口部病変を呈した高安動脈炎の血管内超音波所見
3. 学会等名 第28回日本心血管インターベンション治療学会学術集会 (CVIT2019) (2019.9.19-9.21, 名古屋)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 磯松大介, 及川雅啓, 武藤雄紀, 菅野優紀, 清水竹史, 小林 淳, 國井浩行, 高瀬信弥, 中里和彦, 石田隆史, 竹石恭知
2. 発表標題 大動脈四尖弁に経カテーテル大動脈弁留置術を施行した一例
3. 学会等名 第169回 日本循環器学会東北地方会 (2019.12.7, 仙台)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 磯松大介, 及川雅啓, 國井浩行, 武藤雄紀, 菅野優紀, 清水竹史, 小林 淳, 高瀬信弥, 中里和彦, 竹石恭知
2. 発表標題 大動脈四尖弁に経カテーテル大動脈弁留置術を施行した一例
3. 学会等名 第47回 日本心血管インターベンション治療学会 東北地方会 (2020.2.1, いわき)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐久間真悠, 國井浩行, 磯松大介, 和田健斗, 清水竹史, 及川雅啓, 八巻尚洋, 中里和彦, 石田隆史, 竹石恭知
2. 発表標題 LMT分岐部を責任病変とした若年不安定狭心症症例に対しDCA+DCBでPCIを施行した一例
3. 学会等名 第47回 日本心血管インターベンション治療学会 東北地方会 (2020.2.1, いわき)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武藤雄紀, 國井浩行, 西浦司人, 清水竹史, 阿部諭史, 小林淳, 石田隆史, 竹石恭知
2. 発表標題 Bald aortaを伴うlarge ASDに対する経カテーテル的心房中隔欠損閉鎖術において、閉鎖栓留置によりP波が消失しjunctional rhythmとなった一例
3. 学会等名 第47回 日本心血管インターベンション治療学会 東北地方会 (2020.2.1, いわき)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ando T, Yamaki T, Kiko T, Shimizu T, Kunii H, Nakazato K, Komatsu N, Takeda H, Yokoyama H, Takeishi Y
2. 発表標題 Two cases of coronary ostial stenosis after aortic valve replacement
3. 学会等名 Complex Cardiovascular Therapeutics (CCT) 2019 (2019.10.24-10.26, 神戸) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片平正隆, 八巻尚洋, 大河内諭, 八重樫大輝, 清水竹史, 佐藤崇匡, 國井浩行, 中里和彦, 石田隆史, 竹石恭知
2. 発表標題 8ヶ月間のスタチン療法後に、DCAを施行した一例
3. 学会等名 第52回 Cardiovascular Intervention Conference (CIC) (2020.2.22, 郡山)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sakuma Y, Shimizu T, Kurosawa Y, Ohara H, Sugawara Y, Watanabe K, Muto Y, Kimishima Y, Misaka T, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y.
2. 発表標題 Impact of bleeding event for new cancer diagnosis in patients with coronary artery disease who underwent percutaneous coronary intervention.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2021 (2021.11.13-11.15, Web) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Endo K, Kiko T, Shimizu T, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Takeishi Y.
2. 発表標題 Prognostic value of relative flow reserve by hybrid 13N-ammonia positron emission tomography/magnetic resonance imaging in coronary artery disease.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2021 (2021.11.13-11.15, Web) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kurosawa Y, Shimizu T, Muto Y, Kimishima Y, Misaka T, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y.
2. 発表標題 The prognostic impact of d-dimer on long-term mortality in patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2021 (2021.11.13-11.15, Web) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shimizu T, Kimishima Y, Misaka T, Yoshihisa A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y.
2. 発表標題 Validation of Japanese high bleeding risk criteria in patients undergoing percutaneous coronary intervention and comparisons with contemporary bleeding risk scores.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2021 (2021.11.13-11.15, Web) (国際学会)
4. 発表年 2021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

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