

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03673

研究課題名（和文）心不全の分子機序解明と新規治療法開発を目指したエピゲノム・転写制御回路の解明

研究課題名（英文）Elucidation of transcriptional and epigenomic circuit to reveal molecular mechanisms underlying heart failure and identify novel therapeutic targets

研究代表者

桑原 宏一郎（Kawahara, Koichiro）

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：30402887

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、自身の先行研究により見出した、心不全、病的な心筋リモデリング進展での転写・エピゲノム制御に関わる2つの病的カルシウムシグナル回路の治療標的としての意義の研究を行うとともに、さらにこれら経路にかかわるエピゲノム制御因子として見出した、ヒストン修飾酵素であるHDAC1/2、LSD1、G9aの心筋恒常性維持における意義を、その心筋特異的ノックアウトマウスの解析を中心に行った。その結果、NRSF-CaMK-GNAO1経路の心不全進行における意義とその詳細な機序を明らかにし、新たな心不全治療標的としての意義を見出した。また他の分子や経路についてもその心不全進展における意義を明らかにしつつある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

予後不良の疾患症候群である心不全の増加に伴い、その病態解明に基づく新規予防・治療法開発が求められている。本研究では、我々が今まで明らかにしてきた心臓の恒常性維持とその破綻としての心不全発症・進展に関わる、転写・エピゲノム制御ネットワークの研究から得られた知見をさらに展開し、心不全発症・進展および心収縮能低下にかかわる新規分子機序の解明と、それに基づく新規治療標的の同定に関する複数の成果を得た。本研究の成果は、将来的な新規慢性心不全予防・治療薬開発を可能とし、心不全有病率の減少、予後改善に寄与することが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we studied the significance of two pathological calcium signaling circuits related to transcriptional and epigenomic regulation in the progress of heart failure and pathological myocardial remodeling as therapeutic targets based on results of our previous research, and also investigated the significance of histone-modifying enzymes HDAC1/2, LSD1, and G9a in maintaining myocardial homeostasis, which were discovered as epigenomic regulatory factors involved in pathways described above, by mainly using myocardium-specific knockout mice. As a result, we clarified the significance of the NRSF-CaMKII-GNAO1 pathway in heart failure progression and its detailed mechanism, and found its significance as a new therapeutic target for heart failure. Other molecules and pathways are also being clarified for their significance in the progression of heart failure.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心不全 転写 シグナル経路 エピゲノム 心筋 カルシウムシグナル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性心不全はいまだ予後不良の症候群であり、高齢化および生活環境の変化に伴い患者数の増加が問題となっており、その病態解明に基づく新規予防・治療法開発が望まれている。不全心に至る過程では、心負荷に反応してさまざまな遺伝子発現の変化が起こり、病的心筋リモデリングが進行していく。これら遺伝子発現変化には、胎児期の心室に認められるが、生後心臓の成熟と共に低下する遺伝子発現プログラムが再誘導される心筋胎児型遺伝子再活性化をはじめ、ミトコンドリア-核連関を介した代謝リプログラミングや、炎症・線維化プログラムの活性化が含まれる。こうした病的プロセスにおける遺伝子発現変化に介在する転写、エピゲノム制御機構、およびその上流シグナルや下流の標的遺伝子も含めた転写・エピゲノム制御回路の解明は慢性心不全の発症・進展の分子機序解明、さらには心不全に対する新規予防・治療標的の可視化を可能とするものと考えられる。

我々は、病的心筋におけるナトリウム利尿ペプチド (ANP・BNP) 遺伝子発現調節の分子機構解明からスタートし、不全心において特徴的に認められる収縮蛋白やイオンチャネル、エネルギー代謝・ミトコンドリア機能関連遺伝子、線維化関連遺伝子などの遺伝子発現変化に関わる分子経路の研究を行ってきた。その結果、現在まで、心不全に至る病的心筋リモデリングに関与する、CaMK-NRSF/HDAC 経路、Rho-MRTF-A-SRF 経路、TRPC3/6-calcineurin-NFAT 経路、p300-PGC-1 経路、ナトリウム利尿ペプチド受容体 (NPR-A) - NF- κ B 経路、miR-30-GALNT1/2 経路など複数の転写・エピゲノム制御経路を明らかにし、これら経路活性化にかかわる細胞内シグナルや、転写因子と転写共役因子やヒストン修飾因子との複合体形成によるエピゲノム制御機構、microRNA 発現制御を介した遺伝子産物発現調節機構などの病的意義を明らかにしてきた (図 1)。加えてこれら制御経路の下流の標的遺伝子の同定とその機能的意義も明らかにし、転写・エピゲノム制御回路形成の心不全進展における意義を示すとともに、これらの解析の中から TRPC6 チャネル、T 型カルシウムチャネル、HCN チャネル、MRTF-A、miR-30 などの新規心血管病治療標的としての可能性を提示してきた。さらに近年我々はこれら経路に関わる複数の転写・エピゲノム制御因子である NRSF、HDAC1/2、G9a、LSD1 の心筋特異的ノックアウトマウスなどの遺伝子改変動物の作成と解析から、それら心筋恒常性維持に関する複数の新たな知見を得ている。

2. 研究の目的

いまだ予後不良の疾患症候群である心不全の増加に伴い、その病態解明に基づくさらなる新規予防・治療法開発が求められる。そのためには心不全進展における病的シグナルから遺伝子発現変化に至る分子機序を解明し、新規治療標的を同定することが重要である。このような研究アプローチは慢性心不全病態解明の中心的アプローチであり、我々は一貫して当該アプローチから慢性心不全の病態解明および新規治療法までを見据えた包括的かつ連続性のある研究を行い、一定の成果を挙げてきた。本研究では、特に我々自身が明らかにしてきた心不全発症・進展に関わる転写・エピゲノム制御ネットワークを形成する転写・エピゲノム制御因子の遺伝子改変動物の解析を中心とした研究から新規に得られた独自の知見を展開し、心不全発症・進展にかかわる新規分子機序の解明と、それに基づく新規治療標的の同定を目的とする、創造性・独自性の高い複合的プロジェクトである。本研究の成果は、将来的な新規慢性心不全予防・治療薬開発を可能とし、心不全の有病率の減少、予後改善に寄与することが期待できる。

3. 研究の方法

本申請研究では、上記のように近年独自に得た新規知見を基に、複合的プロジェクトとして以下の研究を行う。

(1) 心筋機能低下における CaMK-NRSF-G α_0 circuit の役割と新規心不全治療標的としての意義の解明。

我々は心臓機能維持における NRSF-HDAC 転写抑制複体の意義と CaMK シグナルによるその機能抑制の心機能低下、致死性不整脈発症における役割を明らかにし、その下流のイオンチャネルの新規致死性不整脈治療標的としての可能性を提示してきた。しかし、NRSF 機能低下による心筋収縮能機能低下の分子機序は不明であった。近年我々が作成した NRSF 心筋特異的ノックアウトマウス(NRSF CKO)も、以前報告した優性抑制変異 NRSF 過剰発現マウス(dnNRSF-Tg)と同様に拡張型心筋症様の心機能低下と突然死を示した。両マウスの遺伝子発現解析と引き続き ChIP-seq および生化学的解析により NRSF 機能低下による心筋収縮能低下での G 蛋白 G α_0 発現亢進の重要性を見出した。本研究では上記マウスに加えて、G α_0 をコードする GNAO1 の心筋特異的過剰発現マウス及びノックアウトマウスを用いて、G α_0 発現亢進が心機能低下に関わるさらに詳細な機序とその心不全治療標的としての意義の解明を目指す。

(2) ヒストン脱アセチル化酵素 HDAC1/2 を介した CaMK-NRSF 転写経路と Notch-Hrt2 転写経路のクロストークとその心筋リモデリングにおける意義の解明。

カルシウムシグナルによりその機能が制御される NRSF はヒストン脱アセチル化酵素 HDAC1/2 と複合体を形成する。HDAC1/2 は発生過程において正常な心筋の機能的成熟に必須であることが心筋特異的ノックアウトの解析により知られているが、その成熟心筋の恒常性維持における役割に関しては明らかではない。我々は心筋特異的誘導性 HDAC1/2 ダブルノックアウト(HDAC1/2 icKO)の作成と解析を行い、成獣マウスにおける HDAC1/2 の欠失が心機能低下と早期死亡を引き起こすことを見出した。遺伝子発現解析の結果、HDAC1/2 icKO の心室筋では NRSF により制御される心筋胎児型遺伝子に加え、心臓の形態形成に重要で Notch シグナルで活性化する転写抑制因子 Hrt2 により制御される心房特異的遺伝子が発現亢進していることを見出した。本研究では HDAC1/2 icKO に加え、NRSF 心筋特異的誘導性ノックアウトマウス、Hrt2 心筋特異的誘導性ノックアウトマウスの心臓の表現型および遺伝子発現解析、エピゲノム解析を行い比較検討することにより、CaMK-NRSF 転写経路と Notch-Hrt2 転写経路の HDAC1/2 を介したクロストークの成熟心筋恒常性維持と破綻における意義を明らかにし、新規心不全治療標的の同定を目指す。

(3) Calcineurin-NFAT circuit を形成する受容体活性化型カルシウムチャネル TRPC3/6 の新規病的な心筋リモデリング予防・治療標的としての意義の解明。

我々は受容体活性化型イオンチャネルである TRPC6 が心筋において病的なカルシウムシグナル活性化の上流に存在し、calcineurin-NFAT 経路活性化を介して病的な心筋リモデリング関連遺伝子発現を促すとともに TRPC6 自身の発現を NFAT 依存性に亢進させ病的なシグナル回路 (circuit) を形成していることを見出し、心不全予防・治療標的としての TRPC6 の意義を提示した。TRPC3/6 阻害薬の心血管病治療薬としての可能性を考え、臨床展開可能な阻害薬開発研究を進めていたが、最近 TRPC3/6 選択的阻害薬 L862 (特許申出願済) がその選択制と阻害活性に加えて、薬物動態、毒性の面からも臨床展開が可能な TRPC3/6 阻害薬であることを見出し、実際に L862 が肺高血圧症モデル動物にて肺高血圧進展を強く抑制することを確認した。そこで本研究では、複数の心不全モデル (dnNRSF-Tg、圧負荷心不全モデル、troponinI 変異 DCM モデル) に L862 を投与し、TRPC3/6 阻害薬の心不全治療薬としての前臨床 proof of concept 取得を目指す。

(4) 心筋特異的コンディショナルノックアウトマウスを用いたエピゲノム制御因子 LSD1、G9a の心筋恒常性維持における意義の解明。

NRSF は HDAC に加え、ヒストン脱メチル化酵素 LSD1、ヒストンメチル化酵素 G9a とも複合

体を形成するが、これら分子の心筋遺伝子発現制御や心機能維持における役割は明らかでない。我々はLSD1 および G9a の心筋特異的ノックアウトマウスを作製しその表現型解析を進めている。本研究ではこれらマウスの表現型解析、遺伝子発現解析、エピゲノム解析などを継続して行い、LSD1 および G9a の心筋恒常性維持とその破綻における役割を解析し、上記研究と合わせ心不全発症・進展におけるより包括的なエピゲノム制御回路のさらなる解明と、新規心不全治療標的の同定を目指す。

4. 研究成果

(1) 心筋機能低下におけるCaMK-NRSF-G α_0 circuitの役割と新規心不全治療標的としての意義の解明。

G α_0 はマウスの圧負荷モデルでも発現が増加しており、またヒトの不全心においても発現が亢進していることが報告されている。実際にdnNRSF-Tg、NRSF cKOのみならず圧負荷心不全モデル、トロポニンI変異拡張型心筋症モデルいずれにおいてもG α_0 発現は亢進していた。またG α_0 をコードする遺伝子GNAO1のヘテロノックアウトはこれら心不全モデルマウスの心機能低下を改善し、生存を延長させた(図1)。さらにその分子機序として、G α_0 の発現亢進がL型カルシウムチャンネル(LTCC)活性のトポグラフィカルな再構築を引き起こしT-tubuleでのLTCC活性の低下と筋細胞膜表面のLTCC活性を亢進させることによりcalcium-induced calcium release(CICR)の効率低下とCaMKなど病的カルシウムシグナル活性化が起こり、SR機能低下を引き起こすことをGNAO1ノックアウトマウスおよび新規作成したGNAO1心筋特異的過剰発現

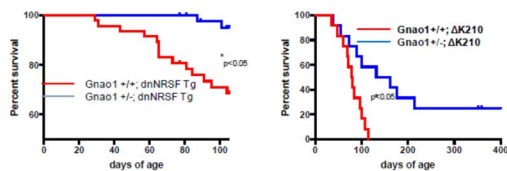


図1、GNAO1ヘテロノックアウトはdnNRSF-TgマウスおよびトロポニンI変異マウス(ΔK210)の生存率を改善する。

マウスの解析より見出した。このことは病的な心筋リモデリング進行における病的なCaMK-NRSF-GNAO1 circuitの存在を世界で初めて示したものである。本研究の成果はCirculation Research誌に掲載された(Inazumi, et al. Circ Res. 130:234-248, 2022)。

(2) ヒストン脱アセチル化酵素HDAC1/2を介したCaMK-NRSF転写経路とNotch-Hrt2転写経路のクロストークとその心筋リモデリングにおける意義の解明。

本研究ではHDAC1/2 icKOに加え、NRSF 心筋特異的誘導性ノックアウトマウス、Hrt2心筋特異的誘導性ノックアウトマウスそれぞれの心臓の表現型および遺伝子発現解析、エピゲノム解析を継続して行った。そこで得られた結果をさらに詳細に検討するために、それぞれの遺伝子改変マウスの心臓を用いたシングルセル解析を行う準備を開始した。

(3) Calcineurin-NFAT circuitを形成する受容体活性化型カルシウムチャンネルTRPC3/6の新規病的な心筋リモデリング予防・治療標的としての意義の解明。

本研究では、複数の心不全モデルマウスにおいてTRPC6/3ノックアウトマウス(dnNRSF-Tg、圧負荷心不全モデル、troponin I変異DCMモデル)との交配を行い、その心不全進行におけるTRPC6/3の意義を探ると共に、これら心不全モデルラットおよび新規に開発したヒトラミン

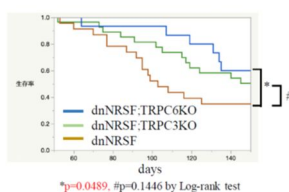


図2、心不全・突然死モデルマウス(dnNRSF-Tg)におけるTRPC3 or 6 KOの生存率への影響。

心筋症モデルラットであるLMNA変異ラットにL862を投与し、TRPC3/6阻害薬の心不全治療薬としての前臨床proof of concept取得を目指す研究を行った。その結果、TRPC6の遺伝子欠損がdnNRSF-Tgの生命予後を改善する知見を得、その分子機序のさらなる解析を行っている(図2)。また上記心不全モデルに対するL862投与効果の解析では、L862がマウ

ス心不全モデルにおいて心不全進行を抑制する可能性を示すデータが得られ、特許出願につながった。現在L862の心不全進行抑制効果に関してさらなる解析を継続中である。

(4) 心筋特異的コンディショナルノックアウトマウスを用いたエピゲノム制御因子LSD1、G9aの心筋恒常性維持における意義の解明。

本研究では、LSD1およびG9aの心筋特異的ノックアウトマウスを作製しその表現型解析を進め、G9aの心筋特異的ノックアウトマウスの心室におけるANP、BNP遺伝子発現亢進などのpreliminaryなデータを得た。引き続きこれらマウスの表現型解析、遺伝子発現解析、エピゲノム解析などを継続して行い、またこれらマウスの心臓におけるシングルセル解析なども行い、LSD1およびG9aの心筋恒常性維持とその破綻における役割のさらなる解明と、新規心不全治療標的の同定を目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 24件）

1. 著者名 Inazumi H, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kuwabara Y, Numaga-Tomita T, Kashihara T, Nakada T, Kurebayashi N, Oya M, Nonaka M, Sugihara M, Kinoshita H, Moriuchi K, Yanagisawa H, Nishikimi T, Motoki H, Yamada M, Morimoto S, Otsu K, Mortensen RM, Nakao K, Kimura T.	4. 巻 130
2. 論文標題 NRSF-GNAO1 Pathway Contributes to the Regulation of Cardiac Ca ²⁺ Homeostasis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circ Res	6. 最初と最後の頁 234-248
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/CIRCRESAHA.121.318898.	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 Nagao K, Kato T, Yaku H, Morimoto T, Inuzuka Y, Tamaki Y, Kuwahara K, Ozasa N, Kimura T, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Current use of inotropes according to initial blood pressure and peripheral perfusion in the treatment of congestive heart failure: findings from a multicentre observational study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e053254
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjopen-2021-053254.	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 Seko Y, Kishimori T, Kato T, Morimoto T, Yaku H, Inuzuka Y, Tamaki Y, Ozasa N, Shiba M, Yamamoto E, Yoshikawa Y, Yamashita Y, Kitai T, Taniguchi R, Iguchi M, Nagao K, Kawai T, Komasa A, Nishikawa R, Kawase Y, Morinaga T, Toyofuku M, Furukawa Y, Ando K, Kadota K, Sato Y, Kuwahara K, Kimura T	4. 巻 9
2. 論文標題 Coronary angiography in patients with acute heart failure: from the KCHF registry.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ESC Heart Fail.	6. 最初と最後の頁 531-544
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ehf2.13716.	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 Seko Y, Kato T, Morimoto T, Yaku H, Inuzuka Y, Tamaki Y, Ozasa N, Shiba M, Yamamoto E, Yoshikawa Y, Yamashita Y, Kitai T, Taniguchi R, Iguchi M, Nagao K, Jinnai T, Komasa A, Nishikawa R, Kawase Y, Morinaga T, Toyofuku M, Furukawa Y, Ando K, Kadota K, Sato Y, Kuwahara K, Kimura T	4. 巻 10
2. 論文標題 Newly Diagnosed Infection After Admission for Acute Heart Failure: From the KCHF Registry.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc	6. 最初と最後の頁 e023256
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.121.023256.	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 Iguchi M, Kato T, Yaku H, Morimoto T, Inuzuka Y, Kuwahara K, Kimura T, et al	4. 巻 10
2. 論文標題 Ischemic Stroke in Acute Decompensated Heart Failure: From the KCHF Registry. .	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc	6. 最初と最後の頁 e022525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.121.022525.	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 Seko Y, Kato T, Morimoto T, Yaku H, Inuzuka Y, Tamaki Y, Ozasa N, Shiba M, Yamamoto E, Yoshikawa Y, Kitai T, Yamashita Y, Iguchi M, Nagao K, Kawase Y, Morinaga T, Toyofuku M, Furukawa Y, Ando K, Kadota K, Sato Y, Kuwahara K, Kimura T;	4. 巻 100
2. 論文標題 Improved and new-onset anemia during follow-up in patients with acute decompensated heart failure: Characteristics and outcomes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e26892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000026892.	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 Washida K, Kato T, Ozasa N, Morimoto T, Yaku H, Inuzuka Y, Tamaki Y, Seko Y, Yamamoto E, Yoshikawa Y, Kitai T, Yamashita Y, Iguchi M, Nagao K, Kawase Y, Morinaga T, Toyofuku M, Furukawa Y, Ando K, Kadota K, Sato Y, Kuwahara K, Kimura T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Risk Factors and Clinical Outcomes of Nonhome Discharge in Patients With Acute Decompensated Heart Failure: An Observational Study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc.	6. 最初と最後の頁 e020292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.120.020292.	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 Itagaki T, Motoki H, Otagiri K, Machida K, Takeuchi T, Kanai M, Kimura K, Higuchi S, Minamisawa M, Kitabayashi H, Kuwahara K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Inflammation-based assessment for the risk stratification of mortality in patients with heart failure.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 14989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-94525-6	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 Tamaki Y, Yaku H, Morimoto T, Inuzuka Y, Ozasa N, Yamamoto E, Yoshikawa Y, Miyake M, Kondo H, Tamura T, Kitai T, Iguchi M, Nagao K, Nishikawa R, Kawase Y, Morinaga T, Kawato M, Toyofuku M, Sato Y, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kato T, Kimura T	4. 巻 10
2. 論文標題 Lower In-Hospital Mortality With Beta-Blocker Use at Admission in Patients With Acute Decompensated Heart Failure.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc	6. 最初と最後の頁 e020012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.120.020012.	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 Seko Y, Kato T, Morimoto T, Yaku H, Inuzuka Y, Tamaki Y, Ozasa N, Shiba M, Yamamoto E, Yoshikawa Y, Kitai T, Yamashita Y, Iguchi M, Nagao K, Kawase Y, Morinaga T, Toyofuku M, Furukawa Y, Ando K, Kadota K, Sato Y, Kuwahara K, Kimura T	4. 巻 8
2. 論文標題 A decrease in tricuspid regurgitation pressure gradient associates with favorable outcome in patients with heart failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESC Heart Fail	6. 最初と最後の頁 2826-2836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13355	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 Kuwahara K	4. 巻 227
2. 論文標題 The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmacol Ther.	6. 最初と最後の頁 107863
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pharmthera.2021.107863	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 Motoki H, Masuda I, Yasuno S, Oba K, Shoin W, Usami S, Saito Y, Waki M, Komatsu M, Ueshima K, Nakagawa Y, Son C, Yonemitsu S, Hiramitsu S, Konda M, Onishi K, Kuwahara K.	4. 巻 7
2. 論文標題 Rationale and Design of the EMPYREAN Study: Investigation on the Effect of Empagliflozin on Cardiac Sympathetic and Parasympathetic Nerve Activity in Japanese Patients with Type 2 Diabetes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 3134-3141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12825	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 S, Motoki H, Kanzaki Y, Maruyama T, Hashizume N, Kozuka A, Yahikozawa K, Kuwahara K.	4. 巻 7
2. 論文標題 Prognostic impact of mineralocorticoid receptor antagonist in patients with heart failure with preserved ejection fraction.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ESC Heart Fail	6. 最初と最後の頁 :2752-2761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12867	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 Ichimura H, Kadota S, Kashihara T, Yamada M, Ito K, Kobayashi H, Tanaka Y, Shiba N, Chuma S, Tohyama S, Seto T, Okada K, Kuwahara K, Shiba Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Increased predominance of the matured ventricular subtype in embryonic stem cell-derived cardiomyocytes in vivo.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 11883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-68373-9	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 Yamamoto E, Kato T, Yaku H, Morimoto T, Inuzuka Y, Tamaki Y, Ozasa N, Komasa A, Nishikawa R, Kawase Y, Morinaga T, Kawato M, Seko Y, Toyofuku M, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ando K, Kadota K, Shizuta S, Ono K, Sato Y, Kuwahara K, Kimura T, et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 Sex differences in patients with acute decompensated heart failure in Japan: observation from the KCHF registry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ESC Heart Fail.	6. 最初と最後の頁 2485-2493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12815	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 Yoshikawa Y, Tamaki Y, Morimoto T, Yaku H, Yamamoto E, Inuzuka Y, Ozasa N, Kitai T, Nagao K, Sato Y, Kondo H, Tamura T, Nakagawa Y, Kuwahara K, Kato T, Kimura T.	4. 巻 15
2. 論文標題 Impact of left ventricular ejection fraction on the effect of renin-angiotensin system blockers after an episode of acute heart failure: From the KCHF Registry.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0239100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0239100.	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 Seko Y, Kato T, Morimoto T, Yaku H, Inuzuka Y, Tamaki Y, Ozasa N, Shiba M, Yamamoto E, Yoshikawa Y, Yamashita Y, Kitai T, Taniguchi R, Iguchi M, Nagao K, Kawai T, Komasa A, Nishikawa R, Kawase Y, Morinaga T, Toyofuku M, Furukawa Y, Ando K, Kadota K, Sato Y, Kuwahara K, Kimura T	4. 巻 10
2. 論文標題 Association between body mass index and prognosis of patients hospitalized with heart failure.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 16663
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-73640-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okano T, Motoki H, Minamisawa M, Kimura K, Kanai M, Yoshie K, Higuchi S, Saigusa T, Ebisawa S, Okada A, Shoda M, Kuwahara K.	4. 巻 15
2. 論文標題 Cardio-renal and cardio-hepatic interactions predict cardiovascular events in elderly patients with heart failure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0241003.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0241003.	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 Kato T, Yaku H, Morimoto T, Inuzuka Y, Tamaki Y, Ozasa N, Yamamoto E, Yoshikawa Y, Kitai T, Taniguchi R, Iguchi M, Kato M, Takahashi M, Jinnai T, Ikeda T, Nagao K, Kawai T, Komasa A, Nishikawa R, Kawase Y, Morinaga T, Kawato M, Seko Y, Shiba M, Toyofuku M, Furukawa Y, Ando K, Kadota K, Sato Y, Kuwahara K, Kimura T.	4. 巻 15
2. 論文標題 Association of an increase in serum albumin levels with positive 1-year outcomes in acute decompensated heart failure: A cohort study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0243818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0243818.	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 Nishimoto Y, Kato T, Morimoto T, Yaku H, Inuzuka Y, Tamaki Y, Yamamoto E, Kuwahara K, Ozasa N, Sato Y, Kimura T, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 C-reactive protein at discharge and 1-year mortality in hospitalised patients with acute decompensated heart failure: an observational study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open.	6. 最初と最後の頁 e041068.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2020-041068.	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 Imanishi A, Ichise H, Fan C, Nakagawa Y, Kuwahara K, Sumiyama K, Matsuda M, Terai K.	4. 巻 191
2. 論文標題 Visualization of Spatially-Controlled Vasospasm by Sympathetic Nerve-Mediated ROCK Activation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am J Pathol.	6. 最初と最後の頁 194-203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2020.09.012	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 Fuchida A, Suzuki S, Motoki H, Kanzaki Y, Maruyama T, Hashizume N, Kozuka A, Yahikozawa K, Kuwahara K.	4. 巻 36
2. 論文標題 Prognostic significance of diastolic blood pressure in patients with heart failure with preserved ejection fraction.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart Vessels	6. 最初と最後の頁 1159-1165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-021-01788-0.	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 Shiba M, Kato T, Morimoto T, Yaku H, Inuzuka Y, Tamaki Y, Ozasa N, Seko Y, Yamamoto E, Yoshikawa Y, Kitai T, Yamashita Y, Iguchi M, Nagao K, Kawase Y, Morinaga T, Toyofuku M, Furukawa Y, Ando K, Kadota K, Sato Y, Kuwahara K, Kimura T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Serum cholinesterase as a prognostic biomarker for acute heart failure.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.	6. 最初と最後の頁 335-342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjacc/zuaa043.	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 Shiba M, Kato T, Morimoto T, Yaku H, Inuzuka Y, Tamaki Y, Ozasa N, Seko Y, Yamamoto E, Yoshikawa Y, Kitai T, Yamashita Y, Iguchi M, Nagao K, Kawase Y, Morinaga T, Toyofuku M, Furukawa Y, Ando K, Kadota K, Sato Y, Kuwahara K, Kimura T; KCHF Study Investigators	4. 巻 11
2. 論文標題 Prognostic value of reduction in left atrial size during a follow-up of heart failure: an observational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e044409.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2020-044409	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 Aida K, Yamamoto E, Kato M, Kuwahara K, Ozasa N, Kimura T, et al.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Prognostic Value of the Severity of Clinical Congestion in Patients Hospitalized for Decompensated Heart Failure: Findings From the Japanese KCHF Registry.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Card Fail.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cardfail.2023.01.003.	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 Hamatani Y, Kato T, Kuwahara K, et al.	4. 巻 370
2. 論文標題 Association of intravenous heparin administration with in-hospital clinical outcomes among hospitalized patients with acute heart failure.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 229-235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2022.11.018.	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 Kobayashi H, Kuwahara K, et al.	4. 巻 174
2. 論文標題 Intracoronary transplantation of pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes Inefficient procedure for cardiac regeneration.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Mol Cell Cardiol.	6. 最初と最後の頁 77-87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yjmcc.2022.11.004.	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 Oda S, Nishiyama K, Nakagawa Y, Kuwahara K, Nagata R, Iribe G, Mori Y, Nishida M., et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Myocardial TRPC6-mediated Zn ²⁺ influx induces beneficial positive inotropy through α -adrenoceptors.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 6374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-34194-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 14件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 桑原宏一郎
2. 発表標題 高血圧治療ガイドライン2019からみる心血管病予防を見据えた血圧管理
3. 学会等名 第94回日本産業衛生学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 桑原宏一郎
2. 発表標題 心血管病におけるナトリウム利尿ペプチドの意義
3. 学会等名 第50回日本心脈管作動物質学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 桑原宏一郎
2. 発表標題 心不全診療におけるARNIの意義
3. 学会等名 第25回日本心不全学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 桑原宏一郎
2. 発表標題 心腎連関におけるARNIの意義
3. 学会等名 第51回日本腎臓学会西部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 桑原宏一郎
2. 発表標題 NRSF-GNAQ1 Transcriptional Circuit Plays a Pivotal Role in Regulating Cardiac Ca ²⁺ Homeostasis and Function.
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 桑原宏一郎
2. 発表標題 Natriuretic Peptides Revisited.
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Motoki H, Yamaguchi R, Okano T, Kimura K, Minamisawa M, Yoshie K, Kato T, Saigusa T, Ebisawa S, Okada A, Kuwahara K.
2. 発表標題 Impact of Polypharmacy on Adherence and Prognosis in Patients with Acute Decompensated Heart Failure: From CURE-HF Registry
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 Kuwahara K.
2. 発表標題 糖尿病と心不全予防を兼ねるSGLT2阻害薬
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	Ozasa N, Kato T, Morimoto T, Yaku H, Yamamoto E, Inuzuka Y, Tamaki Y, Yoshikawa Y, Sato Y, Kuwahara K, Kimura T
2. 発表標題	The Impact of Multiple Medications on Long-term Prognosis in Patients with Acute Decompensated HF-insights from the KCHF Registry
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	桑原宏一郎
2. 発表標題	心不全診療の現状と課題
3. 学会等名	第147回日本内科学会信越地方会（招待講演）
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	桑原宏一郎
2. 発表標題	新しい心不全治療薬(SGLT2i、ARNI、Ivabradin)は何をよりどころにして処方すべきか。
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	桑原宏一郎
2. 発表標題	Novel players in Ca ²⁺ -dependent signaling pathway
3. 学会等名	CVMM2020（招待講演）
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 Kawahara K
2. 発表標題 TRPC6/3 are Potential Therapeutic Targets for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension
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 Kawahara K
2. 発表標題 Why are They Effective?: Mechanisms Underlying Novel Therapeutic Agents for Heart Failure
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kawahara K
2. 発表標題 Heart Failure and Diabetes: Clinical Relevance and Perspectives in the Prevention and Treatment.
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kawahara K
2. 発表標題 Implication of Natriuretic Peptides in Cardio-Renal Interactions
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kuwahara K
2. 発表標題 Sacubitril Valsartan in the Treatment of Heart Failure: From the Basic to the Clinical Perspectives
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kanai M, Motoki H, Okano T, Kimura K, Minamisawa M, Yoshie K, Kato T, Saigusa T, Ebisawa S, Okada A, Kuwahara K.
2. 発表標題 Impact of Polypharmacy on Adherence and Prognosis in Patients with Acute Decompensated Heart Failure: From CURE-HF Registry
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 Sakai T, Motoki H, Minamisawa M, Kimura K, kanai M, Saigusa T, Ebisawa S, Yoshie K, Okada A, Kuwahara K
2. 発表標題 Gender Difference in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Clinical Profiles, Examinations, and Prognosis
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

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Yasuaki Nakagawa, Koichiro Kuwahara	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 1510
3. 書名 Encyclopedia of Molecular Pharmacology (Editors: Stefan Offermanns and Walter Rosenthal)	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 特許権	発明者 桑原宏一郎	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-001547	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

信州大学医学部循環器内科
<https://shinshu-junkanki.jp/>
 信州大学医学部循環器内科 ホームページ
<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/department/doctor/zouki/i-oreg/cardiovascular/>

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	中川 靖章 (Nakagawa Yasuaki) (70452357)	京都大学・医学研究科・助教 (14301)	
研究 分担者	木下 秀之 (Kinoshita Hideyuki) (30467477)	京都大学・医学研究科・特定准教授 (14301)	
研究 分担者	元木 博彦 (Motoki Hirohiko) (50532058)	信州大学・学術研究院医学系・准教授 (13601)	

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			
米国	University of Texas	Michigan State University	University of Michigan	
英国	King 's College London			
ドイツ	Max-Planck-Institute			