

令和 6 年 5 月 20 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03927

研究課題名(和文) 分子疫学的コホート研究による遺伝性心血管疾患のリスク層別化・病態解明・治療薬探索

研究課題名(英文) Research in molecular and epidemiological cohort study of hereditary cardiovascular diseases

研究代表者

藤野 陽 (Fujino, Noboru)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：40361993

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：拡張型心筋症149家系の遺伝学的検査(次世代シーケンサー)を施行し、1家系において心筋型ミオシン軽鎖キナーゼ(cMLCK)をコードするMYLK3遺伝子の変異p.Pro639Valfs*15を検出した。cMLCK活性が心不全の病態発症に及ぼす機序を解明すること、及び新たな治療標的分子を同定することを目的として本変異をノックインしたマウスやiPS由来心筋細胞を作製し、心不全病態発症機構を解析した。心筋においてcMLCK活性が低下すると、心筋型ミオシン調節軽鎖のリン酸化が阻害されsuper relax stateと呼ばれる心筋ミオシンII分子の割合が増加し、心筋収縮性が低下することを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

拡張型心筋症の1家系に、心筋型ミオシン軽鎖キナーゼ(cMLCK)をコードするMYLK3遺伝子変異p.Pro639Valfs*15を検出した。本変異が拡張型心筋症を発症させる分子機構を解明するため、ノックインマウスとiPS由来心筋細胞を作製し、心不全病態発症の分子機構を解析した。結果、心筋においてcMLCK活性が低下すると心筋型ミオシン調節軽鎖のリン酸化が阻害され、super relax stateと呼ばれる心筋ミオシンII分子の割合が増加し、心筋収縮性が低下することが明らかになった。さらに、開発したcMLCK活性化剤は、安全に血行動態を改善できる新たな心不全治療薬となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Cardiac myosin light chain kinase (cMLCK) phosphorylates ventricular myosin regulatory light chain 2 (MLC2v) and regulates sarcomere and cardiomyocyte organization. However, few data exist regarding the relationship between cMLCK mutations and MLC2v phosphorylation, in terms of developing familial dilated cardiomyopathy (DCM) in whom cMLCK gene mutations were identified. The purpose of the present study was to investigate functional consequences of cMLCK mutations. By mutation screening of unrelated 149 DCM probands, a truncation variant of c1915-1 g>t (p.Pro639Valfs*15) was identified. We generated the knock-in mice with the familial DCM-associated MYLK3 frameshift mutation and the human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from the carrier of the mutation. The knock-in mice showed reduced cMLCK expression due to nonsense-mediated messenger RNA decay, reduced MLC2v phosphorylation in the myocardium, and systolic dysfunction in a cMLCK dose-dependent manner.

研究分野：心筋症

キーワード：拡張型心筋症 遺伝学的検査 次世代シーケンサー 肥大型心筋症 心不全 不整脈

1. 研究開始当初の背景

- (1) 肥大型心筋症は、幼小児期より心臓突然死を発症する特発性心疾患であり、若年者の突然死の原因として最も頻度が高い。従って、その早期発見は突然死を予防する上で重要な課題である。1990年に肥大型心筋症の原因遺伝子：心筋ベータミオシン重鎖遺伝子を世界に先駆けて報告したハーバード大学医学部遺伝学部門サイドマン研究室をはじめとして、世界中で肥大型心筋症の原因遺伝子が検索され、心筋サルコメア構成蛋白をコードする10種類以上の遺伝子の変異が病因として報告されてきた。研究代表者らも心筋トロポニンI遺伝子変異による肥大型心筋症の大家系を見出し、詳細な臨床像を世界で初めて明らかにした(Fujino N, et al. *Circulation*. 2000)。また心筋トロポニンT遺伝子変異による肥大型心筋症は、中年以降に収縮不全をきたして拡張型心筋症と類似の病態をとり、心不全に陥りやすいことを解明した(Fujino N, et al. *Am J Cardiol*. 2002)。
- (2) 研究代表者は2000年から2003年まで米国ハーバード大学サイドマン研究室に留学して帰国後、研究課題「肥大型、及び拡張型心筋症におけるフォスフォランパン、FKBP12.6遺伝子解析」(若手研究B、平成16～18年度)、「肥大型及び拡張型心筋症の病態解明：分子遺伝学的、臨床機能解析的、両アプローチから」(基盤研究C、平成19～21年度)を遂行し、刺激伝導系障害を伴う心筋症の原因遺伝子変異を特定し、変異保因者に早期にペースメーカーまたは植込型除細動器(ICD)にて治療を行うことにより、心臓突然死を予防できる可能性を示した(Fujino N, et al. *Circulation*. 2005)。研究課題「肥大型及び拡張型心筋症の網羅的遺伝子解析によるテーラーメイド治療の確立」(基盤研究C、平成22～24年度)では、レニン・アンジオテンシン系遺伝子多型と肥大型心筋症の収縮不全進行との関連を示した。更に、157例の遺伝子変異確定肥大型心筋症例の解析にて、非ミオシン結合蛋白C遺伝子変異保因者(Non-MYBPC3)は「収縮不全合併の危険性」が高いことを示した(Fujino N, et al. *Clin Cardiol*. 2013)。これらの研究成果から肥大型心筋症の収縮不全に関する遺伝学的要因が見え始めてきたものの、従来の遺伝学的検査の手法では遺伝子変異検出に多くの労力がかかり、遺伝子変異検出率の向上が大きな課題であることが判明した。そこで包括的な前向き研究の遂行と同時に遺伝子変異検出率を向上させる目的で、研究課題「肥大型心筋症全例登録による発症と予後に関与する要因および治療法解明に関する研究」(基盤研究C、平成26～28年度)を遂行した。全エクソーム解析(次世代シーケンサー)を開始して、2家系においてミオシン必須軽鎖遺伝子の変異p.Arg94Hisを検出した(Fujino N, et al. *J Cardiol*. 2016)。この実績から次世代シーケンス解析は、第1に網羅的候補遺伝子解析(パネル解析)を遂行し、本解析で遺伝子変異が未検出の大家系に対して、第2に全エクソーム解析を施行するのが最も効率の良い解析法であることが判明した。
- (3) 続けて「肥大型心筋症および類縁疾患の発症・進展・予後に関する分子遺伝疫学的研究」(基盤研究C、平成29～令和元年度)、そして本研究課題「分子疫学的コホート研究による遺伝性心血管疾患のリスク層別化・病態解明・治療薬探索」(基盤研究B、令和2～令和5年度)を立案し、遂行した。これにより、肥大型心筋症のみならず、拡張型心筋症や二次性心筋症を含めた心筋症、および家族性高コレステロール血症の遺伝学的検査を開始・継続し、その臨床病型を明らかにすることとした。

2. 研究の目的

- (1) 今回の研究の目的は、以下の3つである。遺伝性心血管疾患の登録観察研究を遂行し、臨床的・遺伝学的パラメーターの記録と経過追跡により将来の心血管イベントリスクを層別化すること。次世代シーケンサーにより迅速かつ広範に遺伝学的検査を施行し、変異未検出例において病因遺伝子変異を検出すること。特に重要と思われる遺伝子変異について、疾患特異的iPS細胞や遺伝子改変ゼブラフィッシュを用いた機能解析を行い、病態解明と治療薬探索の基盤とする。
- (2) 本研究グループでは、互いに血縁関係のない149の拡張型心筋症家系において遺伝学的検査を施行した。その結果、1家系において、心筋型ミオシン軽鎖キナーゼ(cardiac-specific myosin regulatory light chain kinase, cMLCK)をコードするMYLK3遺伝子の変異c.1915-1 g>t(p.Pro639Valfs*15)を検出した(Fujino N, et al. *ESC Heart Fail*. 2019)。本遺伝子変異は、健常者200名の400クロモソームにおいて検出されず特に重要と思われた。理由として、cMLCKは心筋細胞にのみ特異的に発現するキナーゼで、心筋型のミオシン調節軽鎖をリン酸化することで心筋収縮性を生理的に制御することが知られていたが、ヒト心不全への関与は不明だったからである。そこでcMLCK活性が心不全の病態発症に及ぼす分

子機序を解明すること、及び新たな治療標的分子を同定することを目的として、研究を遂行した。本研究は、金沢大学医学倫理委員会、および大阪大学医学倫理委員会により承認された。全ての対象者に対して文書を用いて説明し、同意を得た。

3. 研究の方法

cMLCK をコードする MYLK3 遺伝子のフレームシフト変異である c.1915-1 g>t (p.Pro639Valfs*15)をノックインしたマウスや iPS 由来心筋細胞を作製し、心不全病態の発症機構を解析した。

4. 研究成果

心筋において cMLCK 活性が低下すると、心筋型ミオシン調節軽鎖のリン酸化が阻害され super relax state と呼ばれる心筋ミオシン II 分子の割合が増加して、心筋収縮性が低下することが明らかになった。super relax state とは弛緩期の心筋ミオシン II 分子のクロスブリッジの状態の1つである。2つのミオシン分子の ATP 加水分解活性部位とアクチン結合部位が阻害された状態で互いに折り畳まれた状態であるため、張力の発生に関与できない。さらに、異なる原因遺伝子変異による重症心不全患者の心筋組織で検討した結果、原因遺伝子によらず多くの重症心不全患者の心筋組織で cMLCK 活性化が低下していることを発見し、cMLCK 活性化剤が多くの重症心不全患者に有効である可能性を明らかにした。従来の強心薬では、細胞内カルシウム濃度の増加を介した強心作用 (calci trope) による副作用 (虚血、不整脈、突然死) が臨床的に問題とされてきた。しかしながら、本研究グループが開発した cMLCK 活性化剤は、このような従来の強心薬の副作用を回避しながら、安全に血行動態を改善できる新たな心不全治療薬となることが期待される。また早期からの投与を行うことで、心不全病態の発症や進展の予防に繋がることが期待される。

<引用文献>

Circulation, 2023 Jun 20; 147(25): 1902-1918. Restoration of Cardiac Myosin Light Chain Kinase Ameliorates Systolic Dysfunction by Reducing Superrelaxed Myosin. Hitsumoto T, Tsukamoto O, Fujino N, Sakata Y, et al.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 9件）

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Tada Hayato, Kojima Nobuko, Yamagami Kan, Nomura Akihiro, Nohara Atsushi, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Fujino Noboru, Takamura Masayuki, Kawashiri Masa-Aki | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Effects of Different Types of Pathogenic Variants on Phenotypes of Familial Hypercholesterolemia | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Genetics | 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) 10.3389/fgene.2022.872056 | 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 Tada Hayato, Kojima Nobuko, Yamagami Kan, Nomura Akihiro, Nohara Atsushi, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Hayashi Kenshi, Fujino Noboru, Takamura Masayuki, Kawashiri Masa-aki | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 Impact of variants of uncertain significance of LDL receptor on phenotypes of familial hypercholesterolemia | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Clinical Lipidology | 6. 最初と最後の頁 863 ~ 869 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacl.2022.09.007 | 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 Tada Hayato, Kojima Nobuko, Yamagami Kan, Nomura Akihiro, Nohara Atsushi, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Fujino Noboru, Takamura Masayuki, Kawashiri Masa-aki | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Synergistic effect of lipoprotein (a) and C-reactive protein on prognosis of familial hypercholesterolemia | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 American Journal of Preventive Cardiology | 6. 最初と最後の頁 100428 ~ 100428 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpc.2022.100428 | 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 Tsuda Toyonobu, Hayashi Kenshi, Kato Takeshi, Usuda Keisuke, Kusayama Takashi, Nomura Akihiro, Tada Hayato, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Kawashiri Masa-aki, Fujino Noboru, Yamagishi Masakazu, Takamura Masayuki, for the Hokuriku-Plus AF Registry Investigators | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 Clinical Characteristics, Outcomes, and Risk Factors for Adverse Events in Elderly and Non-Elderly Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation Competing Risk Analysis From the Hokuriku-Plus AF Registry | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Circulation Reports | 6. 最初と最後の頁 298 ~ 307 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-22-0012 | 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 Tada Hayato, Kojima Nobuko, Yamagami Kan, Nomura Akihiro, Nohara Atsushi, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Hayashi Kenshi, Fujino Noboru, Takamura Masayuki, Kawashiri Masa-aki | 4. 巻 3 |
| 2. 論文標題 Impact of Healthy Lifestyle in Patients With Familial Hypercholesterolemia | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 JACC: Asia | 6. 最初と最後の頁 152 ~ 160 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacasi.2022.10.012 | 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 Hayashi Kenshi, Tanaka Yoshihiro, Tsuda Toyonobu, Nomura Akihiro, Fujino Noboru, Furusho Hiroshi, Sakai Norihiko, Iwata Yasunori, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Kato Takeshi, Tada Hayato, Kusayama Takashi, Usuda Keisuke, Kawashiri Masa-aki, Passman Rod S., Wada Takashi, Yamagishi Masakazu, Takamura Masayuki | 4. 巻 38 |
| 2. 論文標題 Characterization of baseline clinical factors associated with incident worsening kidney function in patients with non-valvular atrial fibrillation: the Hokuriku-Plus AF Registry | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Heart and Vessels | 6. 最初と最後の頁 402 ~ 411 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-022-02178-w | 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 Tada Hayato, Fujino Noboru, Hayashi Kenshi, Kawashiri Masa-aki, Takamura Masayuki | 4. 巻 79 |
| 2. 論文標題 Human genetics and its impact on cardiovascular disease | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Cardiology | 6. 最初と最後の頁 233 ~ 239 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2021.09.005 | 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 Kitaoka Hiroaki, Tsutsui Hiroyuki, Kubo Toru, Ide Tomomi, Chikamori Taishiro, Fukuda Keiichi, Fujino Noboru, Higo Taiki, Isobe Mitsuaki, Kamiya Chizuko, Kato Seiya, Kihara Yasuki, Kinugawa Koichiro, Kinugawa Shintaro, Kogaki Shigetoyo, Komuro Issei, Hagiwara Nobuhisa | 4. 巻 85 |
| 2. 論文標題 JCS/JHFS 2018 Guideline on the Diagnosis and Treatment of Cardiomyopathies | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Circulation Journal | 6. 最初と最後の頁 1590 ~ 1689 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-0910 | 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 Terakami Takako, Nagaya Satomi, Hayashi Kenshi, Furusho Hiroshi, Fujino Noboru, Kato Takeshi, Asakura Hidesaku, Morishita Eriko | 4. 巻 28 |
| 2. 論文標題 Effect on Plasma Protein S Activity in Patients Receiving the Factor Xa Inhibitors | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis | 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) 10.5551/jat.62951 | 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 Fujino Noboru, Hayashi Kenshi, Sakata Kenji, Tada Hayato, Nakanishi Chiaki, Tsuda Toyonobu, Nomura Akihiro, Yoshida Shohei, Sakamoto Yuichiro, Kato Takeshi, Furusho Hiroshi, Kawashiri Masa-aki, Takamura Masayuki | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Transient swallowing induced atrial tachycardia in a patient with genotyped hypertrophic cardiomyopathy | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Case Reports | 6. 最初と最後の頁 1809 ~ 1813 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.3015 | 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 Tada Hayato, Okada Hirofumi, Yoshida Shohei, Shimojima Masaya, Nomura Akihiro, Tsuda Toyonobu, Mori Mika, Takashima Shin-ichiro, Kato Takeshi, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Hayashi Kenshi, Fujino Noboru, Inazu Akihiro, Takahara Shizuko, Imai Yasuhito, et al. | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Hokuriku-plus familial hypercholesterolaemia registry study: rationale and study design | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 BMJ Open | 6. 最初と最後の頁 e038623 ~ e038623 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2020-038623 | 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 Tada Hayato, Fujino Noboru, Nomura Akihiro, Nakanishi Chiaki, Hayashi Kenshi, Takamura Masayuki, Kawashiri Masa-aki | 4. 巻 66 |
| 2. 論文標題 Personalized medicine for cardiovascular diseases | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Human Genetics | 6. 最初と最後の頁 67 ~ 74 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-0818-7 | 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 Hitsumoto Tatsuro, Tsukamoto Osamu, Matsuoka Ken, Li Junjun, Liu Li, Kuramoto Yuki, Higo Shuichiro, Ogawa Shou, Fujino Noboru, Yoshida Shohei, Kioka Hidetaka, Kato Hisakazu, Hakui Hideyuki, Saito Yuki, Okamoto Chisato, Inoue Hijiri, Asano Yoshihiro, Takamura Masayuki, Sakata Yasushi, Takashima Seiji, et al. | 4. 巻 147 |
| 2. 論文標題 Restoration of Cardiac Myosin Light Chain Kinase Ameliorates Systolic Dysfunction by Reducing Superrelaxed Myosin | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Circulation | 6. 最初と最後の頁 1902 ~ 1918 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062885 | 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 Tada Hayato, Nomura Akihiro, Nohara Atsushi, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Hayashi Kenshi, Fujino Noboru, Takamura Masayuki, Kawashiri Masa-aki | 4. 巻 371 |
| 2. 論文標題 Attainment of the low-density lipoprotein cholesterol treatment target and prognosis of heterozygous familial hypercholesterolemia | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Atherosclerosis | 6. 最初と最後の頁 61 ~ 66 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2023.03.005 | 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 Cui Shihe, Hayashi Kenshi, Kobayashi Isao, Hosomichi Kazuyoshi, Nomura Akihiro, Teramoto Ryota, Usuda Keisuke, Okada Hirofumi, Deng Yaowen, Kobayashi-Sun Jingjing, Nishikawa Tetsuo, Furusho Hiroshi, Saito Takekatsu, Tsuda Toyonobu, Tada Hayato, Fujino Noboru, Yamagishi Masakazu, Takamura Masayuki, et al. | 4. 巻 177 |
| 2. 論文標題 The utility of zebrafish cardiac arrhythmia model to predict the pathogenicity of KCNQ1 variants | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Molecular and Cellular Cardiology | 6. 最初と最後の頁 50 ~ 61 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yjmcc.2023.03.001 | 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 Usuda Keisuke, Hayashi Kenshi, Nakajima Tadashi, Kurata Yasutaka, Cui Shihe, Kusayama Takashi, Tsuda Toyonobu, Tada Hayato, Kato Takeshi, Sakata Kenji, Usui Soichiro, Fujino Noboru, Tanaka Yoshihiro, Kaneko Yoshiaki, Kurabayashi Masahiko, Tange Shoichi, Saito Takekatsu, Ohta Kunio, Yamagishi Masakazu, Takamura Masayuki | 4. 巻 25 |
| 2. 論文標題 Mechanisms of fever-induced QT prolongation and torsades de pointes in patients with <i>KCNH2</i> mutation | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Europace | 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) 10.1093/europace/euad161 | 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 Tada Hayato, Kojima Nobuko, Yamagami Kan, Nomura Akihiro, Nohara Atsushi, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Hayashi Kenshi, Fujino Noboru, Takamura Masayuki, Kawashiri Masa-aki | 4. 巻 3 |
| 2. 論文標題 Coronary artery calcium among patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 European Heart Journal Open | 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) 10.1093/ehjopen/oead046 | 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 Tsuda Toyonobu, Hayashi Kenshi, Kato Takeshi, Kusayama Takashi, Nakagawa Yoichiro, Nomura Akihiro, Tada Hayato, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Kawashiri Masa-aki, Fujino Noboru, Yamagishi Masakazu, Takamura Masayuki, on behalf of the Hokuriku-Plus AF Registry Investigators | 4. 巻 87 |
| 2. 論文標題 Hypertrophic Cardiomyopathy Predicts Thromboembolism and Heart Failure in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation A Prospective Analysis From the Hokuriku-Plus AF Registry | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Circulation Journal | 6. 最初と最後の頁 1790 ~ 1797 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-23-0418 | 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 Ikawa Yasuhiro, Nakamura Taichi, Fujino Noboru, Uchiyama Toru, Ishiguro Akira, Takenaka Mika, Sakai Yuta, Noguchi Kazuhiro, Fujiki Toshihiro, Wada Taizo | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 A case of <i>MYH7</i> and <i>MYH9</i> genes variants with cardiomyopathy and macrothrombocytopenia | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Case Reports | 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) 10.1002/ccr3.8304 | 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0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--|---|----|
| 研究分担者 | 林 研至 (Hayashi Kenshi) (00422642) | 金沢大学・保健学系・准教授 (13301) | |
| 研究分担者 | 野村 章洋 (Nomura Akihiro) (30707542) | 金沢大学・附属病院・特任准教授 (13301) | |
| 研究分担者 | 高村 雅之 (Takamura Masayuki) (60362000) | 金沢大学・医学系・教授 (13301) | |
| 研究分担者 | 朝野 仁裕 (Asano Yoshihiro) (60527670) | 大阪大学・大学院医学系研究科・特任准教授(常勤) (14401) | |
| 研究分担者 | 塚本 蔵 (Tsukamoto Osamu) (80589151) | 大阪大学・大学院生命機能研究科・准教授 (14401) | |
| 研究分担者 | 中西 千明 (Nakanishi Chiaki) (80623660) | 金沢大学・医学系・協力研究員 (13301) | |
| 研究分担者 | 多田 隼人 (Tada Hayato) (90623653) | 金沢大学・附属病院・助教 (13301) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|