

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08466

研究課題名（和文）心臓突然死、心不全における新規発生機序解明とその分子機能解析

研究課題名（英文）Elucidation of Novel Pathogenic Mechanisms and Molecular Functional Analysis in Sudden Cardiac Death and Heart Failure

研究代表者

荷見 映理子（Hasumi, Eriko）

東京大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：70599547

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）：近年の研究で、心臓組織における慢性炎症や線維化が不整脈の発症原因であることが明らかになってきた。特に心臓周囲の脂肪組織の炎症や全身の炎症が不整脈の発症要因である可能性を示す知見が報告されてきている。また、S100A8は脂肪以外にも心臓血管・腎臓・肺・肝臓にも発現し、各臓器への炎症を惹起することが我々の行った研究であきらかとなっており、これらの結果を基に、本研究ではS100A8シグナルを介して心血管に生ずる慢性炎症や各臓器での炎症がお相互に関連し、心房細動や心室細動などの不整脈に寄与する可能性について検討する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の臨床研究において、肥満が心不全発症や、心房細動といった不整脈発症に関連していると報告されており、基礎研究では局所臓器での炎症が心不全や心房細動発症の原因となっていることも報告されるようになってきている。しかし、いまだ詳細な機序や多臓器との相関については明らかとなっていない。そこで、S100A8のシグナルを介した、心臓への影響を解明することで、心不全や不整脈の発症機序解明に非常に有用である。このような研究の報告は今までになく、特にS100A8が上昇する肥満と心疾患に関連を解析する本研究は新規性が高く、将来的に不整脈領域における新規治療法や創薬が実現すれば、社会的意義は非常に高い。

研究成果の概要（英文）：Recent studies have revealed that chronic inflammation and fibrosis in cardiac tissue are causes of arrhythmia. Particularly, findings have been reported suggesting that inflammation of adipose tissue around the heart and systemic inflammation could be factors in the development of arrhythmias. Additionally, our research has shown that S100A8 is expressed not only in adipose tissue but also in the cardiovascular system, kidneys, lungs, and liver, and that it induces inflammation in these organs. Based on these results, this study will investigate the possibility that chronic inflammation induced by S100A8 signaling in the cardiovascular system and inflammation in various organs are interrelated and contribute to arrhythmias such as atrial fibrillation and ventricular fibrillation.

研究分野：循環器内科、予防医学

キーワード：S100A8 肥満 糖尿病 マクロファージ 慢性炎症 突然死 心室細動 脂肪組織

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

臓器局所での慢性的な炎症が糖尿病や心不全、動脈硬化の基盤病態であることが明らかとなってきた。我々のグループでは、肥満組織で脂肪細胞の間質に CD8 陽性 T 細胞が現れた後、マクロファージが集簇し、炎症が惹起されることを明らかにした (*Nat Med* 15:914)。最近の報告では、自然免疫において中心的な受容体である Toll-like receptor 4 (TLR4) を介したシグナルがメタボリック症候群や動脈硬化の病態に重要であることが示されている。また、臨床研究においても近年患者数が増加し続けている **心房細動や心不全発症と肥満の関連が報告されている。しかし、その病態は未だ明らかとなっていない。**そこで我々は、TLR4 の内因性リガンドとして報告されている S100A8 蛋白

に着目した。S100A8 は好中球から分泌され、マクロファージの遊走を惹起することが膠原病などの炎症性疾患において報告されている。申請者は、現在までの研究において、高脂肪食食餌による肥満マウスの内臓脂肪で S100A8 の発現が上昇し、特に脂肪細胞で選択的に発現し、**S100A8 がアディポカイン(脂肪由来生理活性分子)としてマクロファージの遊走を刺激することを見いだした** (図 1、図 2)。さらには、脂肪細胞特異的な aP2 プロモーターで S100a8 を発現するトランスジェニックマウスで、通常食下でも脂肪組織においてより炎症細胞 (M1 マクロファージ) の遊走抑制と炎症性サイトカインの発現抑制を確認し (図 3)、さらには S100a8 floxed マウスと Adiponectin-Cre マウスを交配し、脂肪細胞特異的 S100a8 ノックアウトマウスの作製し、これらへの高脂肪食負荷により脂肪組織への M1 マクロファージの抑制、炎症性サイトカインの上昇、インスリン抵抗性悪化を確認した (図 4)。このことから、S100A8 は炎症細胞の遊走を惹起させ、慢性期には炎症細胞を抑制し、**炎症性サイトカインの発現を抑制することで、脂肪組織において保護的な作用をする**可能性が示唆された。また、肥満マウス (ob/ob) の肝臓・肺においても、S100A8 は RNA の高発現であることが確認できており、肥満により S100A8 は脂肪組織だけでなく、遠隔臓器でも炎症を惹起する可能性が示唆される。さらには、665 人を対象としたヒト血清を用いた臨床研究において、肥満患者 (BMI>25)、糖尿病合併患者で血清中の S100A8 が有意に高値となる

ことが明らかとなった (図 5)。このことから、肥満により上昇した S100a8 が各臓器の炎症惹起に関与している可能性があり、このような慢性炎症が心不全発症にどのように病態発生に関与しているかを検討していく。とくに、マウスの心臓圧負荷モデルで S100A8 シグナルを介した組織学的な変化や、心筋細胞 - マクロファージ相互作用を仲介するメディエータの同定を行うことで、S100A8 が惹起する慢性炎症を基盤とする病態解明を行う。

## 2. 研究の目的

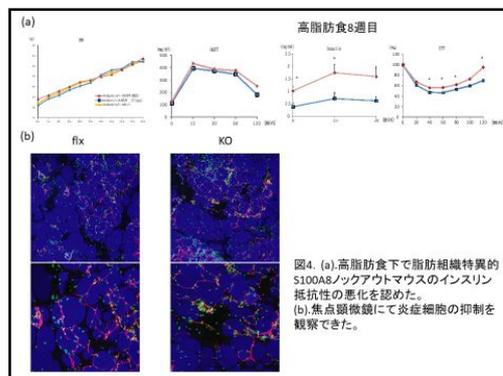


図4. (a)高脂肪食下で脂肪組織特異的 S100A8ノックアウトマウスのインスリン抵抗性の悪化を認めた。(b)焦点顕微鏡にて炎症細胞の抑制を観察できた。

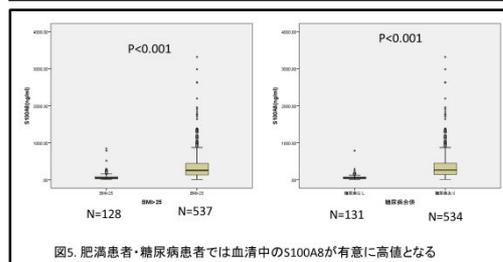


図5. 肥満患者・糖尿病患者では血清中のS100A8が有意に高値となる

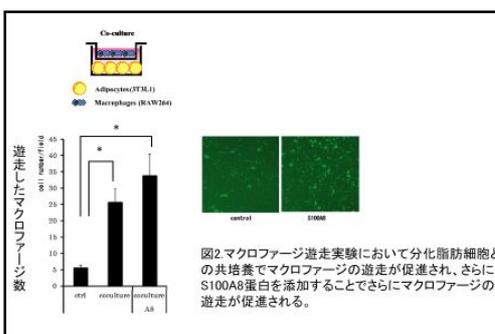


図2 マクロファージ遊走実験において分化脂肪細胞との共培養でマクロファージの遊走が促進され、さらに S100A8 蛋白を添加することでさらにマクロファージの遊走が促進される。

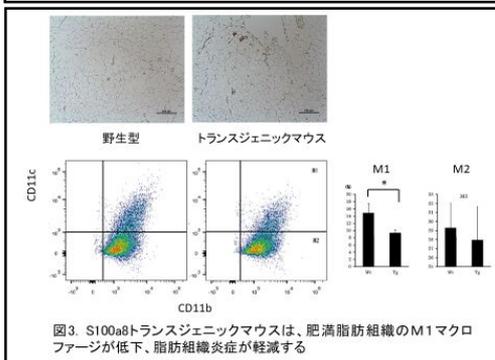
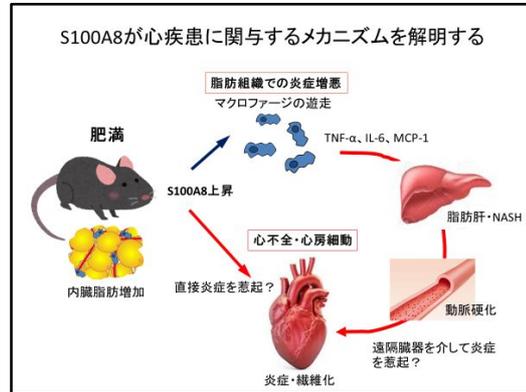


図3. S100a8トランスジェニックマウスは、肥満脂肪組織のM1マクロファージが低下、脂肪組織炎症が軽減する

本研究では S100A8 による炎症惹起機能の全身代謝、心疾患病態への影響の検討を行っていく。また、心臓内では S100a8 はストレス下においては、複数の細胞主に誘導されることが報告されているため、心筋細胞特異的、線維芽細胞特異的、マクロファージ特異的、血管内皮細胞特異的 S100a8 ノックアウトマウスを作成し、大動脈縮窄モデルを用いて圧負荷心への応答を検討する。すでに我々は、マクロファージ特異的 S100a8 ノック



アウトマウスは圧負荷時に完全房室ブロックが生じ野生型マウスに比較して有意に高率に死亡する予備的知見を得ており、ノックアウトマウスの繁殖を行い、心臓内のどの細胞の S100a8 が圧負荷に対してのストレス応答に重要であるか検討する。SM-MHC-Cre を用いる予定であり、S100a8 floxed マウスとの交配も現在行っているところである。これらの結果を総合し、S100A8 がメタボリックシンドロームと心不全病態において果たす役割を *in vivo* で明確にする。また、心房では TLR4 の発現が高いことが報告されており、心房細動モデルを用いて S100A8 の関与につて、ノックアウトマウスを用いて解析を平行して行っていく。メタボリック症候群の基盤となる脂肪組織の慢性炎症や遠隔臓器の炎症惹起における S100A8 の機能を明らかにするため、以下の項目を検討する。1) S100A8 の肥満脂肪組織での炎症惹起機能と全身代謝・心疾患病態への影響の検討。

S100a8 遺伝子を脂肪細胞で特異的に発現するトランスジェニック (Tg) マウス (*Ap2-S100a8*) を作製した。高脂肪食を食餌させた Tg マウスの脂肪組織を野生型マウスと比較すると、Tg マウスでは M1 マクロファージの集積低下を認め (図 7)、炎症性サイトカインの発現 (MCP-1) が低下した。肥満により S100a8 が脂肪組織にマクロファージの遊走を促すものの、炎症反応は改善が見られた。また、我々は脂肪細胞特異的 S100a8 ノックアウトマウスを作製に成功しており、高脂肪食負荷で脂肪組織での M1 マクロファージが野生型と比較して増加していること、マクロファージの炎症性サイトカイン (IL-1、TNF-) の抑制されることを確認した。さらには、インスリン抵抗性の改善も認めた。このことから、S100A8 蛋白は脂肪組織炎症の保護的に作用し、これによりインスリン抵抗性改善させる可能性が示された。また、我々は肥満患者の血清 S100A8 濃度を測定したところ、S100A8 血中濃度が高くなり、さらには冠動脈疾患が重症化するほど高濃度になることを明らかとした。このことから、S100A8 が脂肪組織だけではなく、血管でも組織炎症に寄与し、動脈硬化疾患に関与する可能性を有することを示唆する。また、最近では心不全の予後と血中 S100a8 濃度の関係も報告されており、そこで、マクロファージ特異的 S100a8 ノックアウトマウスを用いて、大動脈縮窄モデルや心房細動モデルを用いて圧負荷心への応答も検討する。

2) S100A8 の発現制御機構の解析。脂肪組織炎症において脂肪細胞で S100a8 の発現を誘導する刺激の分子の探索を行う。すでに脂肪細胞とマクロファージの共培養で遊離脂肪酸やサイトカイン刺激が脂肪細胞からの S100a8 の発現を上昇させることを明らかとしており、さらに S100a8 の発現を制御するシグナル経路の解析を進める。特に、マクロファージでの S100a8 受容体の同定を行う。従来の報告で TLR4 が S100a8 の受容体となる可能性が指摘されているが、マクロファージにおける受容体として機能しているかどうかは明確ではない。この点を検討する。

3) S100a8 シグナルへの介入による新規治療法開発。1) 項の解析から不整脈・心不全病態での S100a8 の重要性が確認できた場合には、治療の観点から、S100a8 ノックアウトマウスを用いるとともに、S100a8 中和抗体の作用を検討する。ナノ粒子を用いて S100a8 に対する siRNA を投与し、S100a8 発現抑制による不整脈・心疾患治療法の可能性について検討する。

また、現在臨床研究として心電図から心不全を人工知能(AI)で予測をするための研究を行っており、肥満患者での心電図でより心不全の予想が正確となるか、また S100A8 のデータを説明変数として加えることでより予想精度が向上するかについても解析を行う予定である。

### 3. 研究の方法

これまで行ってきた研究で、脂肪組織から肥満に伴って S100a8 が分泌され、新規のアディポサイトカインあることが示唆された。脂肪組織特異的 S100a8 トランスジェニックマウスを作成し、S100a8 の強発現を行うと高脂肪食下にも耐糖能が低下しないことを突き止め、S100a8 はアディポネクチンのようにいわゆる善玉のアディポサイトカインであると予想された。この研究に立脚し、脂肪組織特異的 S100a8 ノックアウトマウス(*S100a8<sup>fl/fl</sup>; Adiponctin-Cre*)を用いて新規アディポネクチンの機能解析、さらに心臓や血管との臓器間連携を介して、脂肪組織がどのように心血管系に影響を与えるかを検討する本研究計画に直接的な発想を提供した。また、集合管上皮細胞特異的 KLF5 ノックアウトマウスを作成すると、腎障害が軽度であった。通常集合管上皮細胞では KLF5 はカドヘリン 1 遺伝子などの構造蛋白の発現を行っているが、腎ストレス時には、カドヘリン 1 遺伝子プロモーター上から解離し、*S100a8*, *S100a9* プロモーター上に結合し、S100A8、S100A9 を分泌することを *in vivo* 免疫沈降法で明らかとした。また、S100A8/S100A9 はヘテロダイマーを形成し、骨髄から炎症性マクロファージを呼び込み、腎障害を進めることを明らかとした(Fujiu, *JCI*; 121:3425-3441, 2011)。以上から、転写因子 KLF5 は、下流遺伝子 S100A8、S100A9 を介して、炎症細胞との細胞間相互作用を介して、細胞非自律的にストレス応答を行い、恒常性維持やその破綻が生じる点に関与することが明らかとなり、今回の研究計画の根幹にある炎症細胞を含む間質細胞と脂肪細胞の細胞間相互作用が疾患研究重要であるという着想につながった。

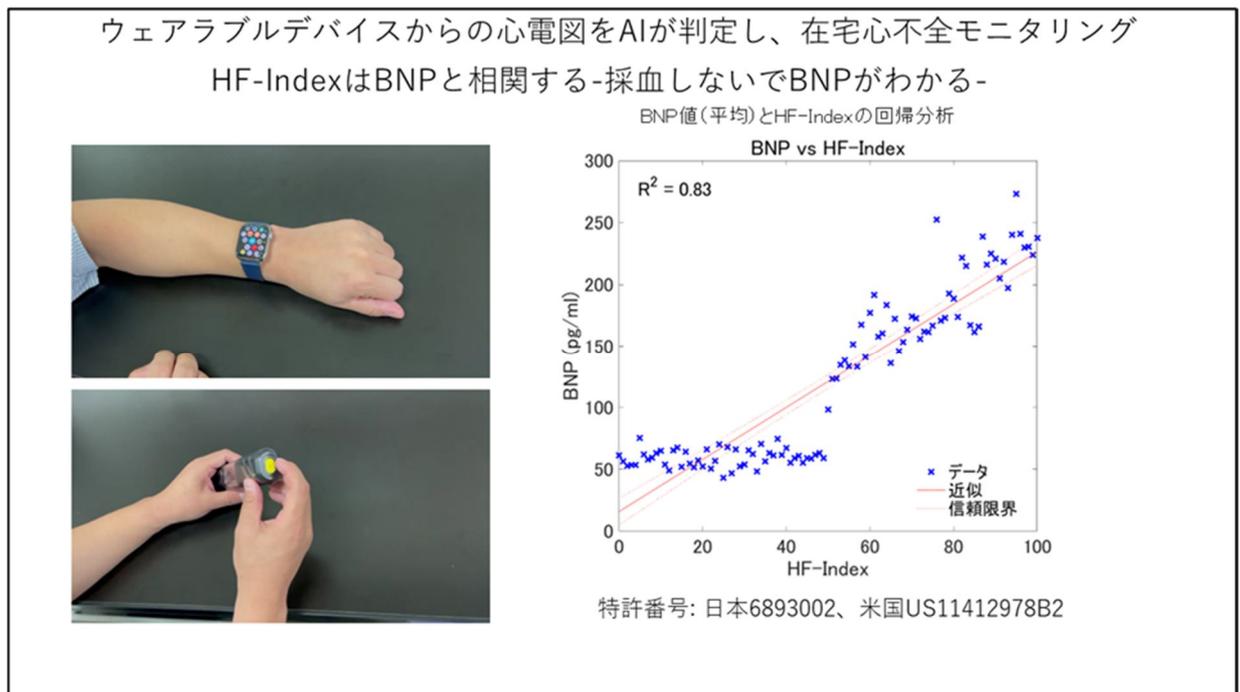
さらに、腎臓のストレス応答を低下させた腎臓特異的 KLF5 ノックアウトマウスに心臓圧負荷心肥大モデルを作成し、腎臓のストレス応答の心臓への影響を検討したところ、通常は代償性心肥大のみ生じるマウスが、腎臓特異的ノックアウトマウスでは、代償性心肥大が生じずに低心機能となり死亡することが明らかとなった。その機序としては、心ストレス時に腎臓由来の CSF2 が心臓マクロファージを増加させ、心臓マクロファージ由来の分泌蛋白であるアンフィレギュリンが心筋細胞の ATP を増加させ、心筋保護的であると同等した(Fujiu, *Nat Med.* 23(5):611-622.)、この研究を通じて、組織マクロファージによる一つの臓器の非自律的ストレス応答が、サイトカイン・免疫細胞・神経系を介して、他の臓器のストレス応答を行うというコンセプトを提供し、今回の研究計画着想に直接的につながっている。現在ノックアウトマウスの育成を行っており、実験を行うために必要な頭数が確保出来次第、圧負荷モデルや心房細動モデルでの解析や肥満マウスでの解析も同時に行っていく。

### 4. 研究成果

本研究はメタボリックシンドローム及び心血管疾患における S100A8 の機能を明確にし、さらには S100A8 が組織炎症を惹起する分子機構、S100A8 を介するシグナルを明らかにすることで新規治療を開発することを目的としている。脂肪細胞特異的 S100A8 ノックアウト(KO)マウスを用いて、高脂肪食負荷を行い、野生型マウスと比較してインスリン抵抗性に差が認められた。また、両者の脂肪組織から採取した非成熟脂肪細胞分画の FACAS 解析を行ったところ、M2 マクロファージに有意差が認められた。脂肪細胞から分泌される S100A8 蛋白が脂肪組織の炎症を制御し、インスリン抵抗性に関与している可能性が示唆された。さらに、KO マウスと野生型マウスの脂肪組織から 離した脂肪細胞から RNA を抽出し、RNA sequence を行ったところ、S100A8 のシグナ

ル下流に位置すると考えられる因子が同定された。この因子は脂肪細胞の分化に関する因子として報告されており、S100A8 が脂肪細胞の分化を制御することでも、インスリン抵抗性に関与する可能性も示された。脂肪細胞特異的 S100A8KO マウスの作成 繁殖に成功し、KO マウスの脂肪組織の解析を RNA の発現やファックス解析等行うことで、S100A8 の脂肪細胞やマクロファージへのシグナルに関与する因子を同定することができた。S100A8 が心臓マクロファージに作用し、AREG 分泌が亢進することが、我々の先行研究で明らかとされていたが、この AREG がマウスの右室圧負荷モデル下で、完全房室ブロックによる突然死を抑制することを見出し、論文発表を行った (Nature Com.2021.12:1910)。また、大規模な多施設共同研究に参加し、血中 S 1 0 0 A 8 濃度を測定し、生活習慣病 (糖尿病・高脂血症) の重症度との関連を解析し、有意な結果が得られたため、現在論文投稿準備中である。

また、心電図から心不全を人工知能 (AI) で予測をするための研究を行い、1 誘導心電図情報のみに基づき、心不全を検出し、それと同時に心不全の重症度を判定する AI モデルを開発した。当院に受診した 7,865 人の健常者と心不全患者を対象として検証したところ、心不全を高精度で判定することができ (AUC 0.966)、NYHA による重症度分類判定も高い精度を得ることができた。また、継続的に在宅で携帯心電計による心電図を測定し、心不全の早期検出が可能かを検討したところ、CNN が判定した心不全増悪は心不全入院に関しては感度 89.7%、特異度 87.8% 陽性的中率 (PPV) 49.3%であった。また、CNN で得られた重症度判定をもとに心不全増悪の指標として独自に HFindex を開発し、在宅での心不全増悪との臨床所見や採血での BNP 値との相関を確認し、良好な相関が得られた。



研究成果は報告済みである (medRxiv, doi.org/10.1101/2020.10.08.20209700、2023 年循環器学会 (シンポジウム))。本事業で開発した心不全検出 AI モデルと AI 判定に基づく HFindex は特許申請し、知的財産権の取得を獲得している (特願 2020-145822、特願 2021-176730)。現在、血中 S100A8 が高値である肥満を含む生活習慣病 (高血圧、高脂血症、糖尿病、肥満、喫煙など) の要因を加えると、より早期の段階 (心不全ステージ A または B) で心電図により診断が可能となるか、検証を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 18件 / うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Matsubara Takumi J, Fujiu Katsuhito, Kodera Satoshi, Kani Kunihiro, Goto Kohsaku, Shimizu Yu, Oguri Gaku, Hasumi Eriko, Kojima Toshiya, Komuro Issei	4. 巻 63
2. 論文標題 Prediction of Atrial Fibrillation Being Asymptomatic at First Onset by Cardiac Pacing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 486 ~ 491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.21-594	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 Hasumi Eriko, Fujiu Katsuhito, Komuro Issei	4. 巻 9
2. 論文標題 Multiple recurrent episodes of pacemaker-associated postcardiac injury syndrome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 HeartRhythm Case Reports	6. 最初と最後の頁 244 ~ 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrcre.2023.01.006	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 該当する
1. 著者名 Yokota Jun, Fujiu Katsuhito, Oshima Tsukasa, Matsubara Takumi J, Matsuda Jun, Shimizu Yu, Hasumi Eriko, Kojima Toshiya, Doi Kent, Komuro Issei	4. 巻 32
2. 論文標題 Pseudo elevation of conduction system pacing threshold through parallel connection of an intracardiac electrogram recording system	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 2329 ~ 2332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.15129	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 Oshima Tsukasa, Fujiu Katsuhito, Matsunaga Hiroshi, Matsuda Jun, Matsubara Takumi, Saga Akiko, Yoshida Yuriko, Shimizu Yu, Hasumi Eriko, Oguri Gaku, Kojima Toshiya, Komuro Issei	4. 巻 3
2. 論文標題 Uninterrupted Direct Oral Anticoagulants Without a Change in Regimen for Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Is an Acceptable Protocol	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 481 ~ 487
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-20-0139	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 Sugita Junichi, Fujiu Katsuhito, Nakayama Yukiteru, Matsubara Takumi, Matsuda Jun, Oshima Tsukasa, Liu Yuxiang, Maru Yujin, Hasumi Eriko, Kojima Toshiya, Seno Hiroshi, Asano Keisuke, Ishijima Ayumu, Tomii Naoki, Yamazaki Masatoshi, Kudo Fujimi, Sakuma Ichiro, Nagai Ryoza, Manabe Ichiro, Komuro Issei	4. 巻 12
2. 論文標題 Cardiac macrophages prevent sudden death during heart stress	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1910
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22178-0	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 該当する

1. 著者名 Hasumi E, Fujiu K.	4. 巻 61(5)
2. 論文標題 Device-Collected Heart Rate Variability Predicts Ventricular Arrhythmia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int Heart J	6. 最初と最後の頁 861-862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.20-577	査読の有無 無
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 Hasumi E, Fujiu K.	4. 巻 62(1)
2. 論文標題 Tripartite Left Bundle Branch Area Pacing.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int Heart J	6. 最初と最後の頁 1-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.20-771.	査読の有無 無
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 Sugita J, Fujiu K, Nakayama Y, Matsubara T, Matsuda J, Oshima T, Liu Y, Maru Y, Hasumi E, Kojima T, Seno H, Asano K, Ishijima A, Tomii N, Yamazaki M, Kudo F, Sakuma I, Nagai R, Manabe I, Komuro I.	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 Cardiac macrophages prevent sudden death during heart stress.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 1910
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22178-0	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 該当する

1. 著者名 Matsubara TJ, Fujiu K, Shimizu Y, Oshima T, Matsuda J, Matsunaga H, Oguri G, Hasumi E, Kojima T, Komuro I.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Fluoroleless and contrast-free catheter ablation without a lead apron in routine clinical practice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 17096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-74165-y	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 Yamada S, Hasumi E, Fujiu K, Yamauchi H, Komuro I.	4. 巻 2(9)
2. 論文標題 Rapid Dilatation of False Lumen in a Patient With Chronic Aortic Dissection Under Suspicion of Anticoagulation Therapy-Induced Recanalization.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circ Rep.	6. 最初と最後の頁 542-543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-20-0075.	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 Mukai Yasuhiro, Nakanishi Koki, Daimon Masao, Iwama Kentaro, Yoshida Yuriko, Hirose Kazutoshi, Yamamoto Yuko, Seki Hikari, Nakao Tomoko, Oshima Tsukasa, Matsubara Takumi, Shimizu Yu, Oguri Gaku, Kojima Toshiya, Hasumi Eriko, Fujiu Katsuhito, Morita Hiroyuki, Komuro Issei	4. 巻 12
2. 論文標題 Prevalence, Associated Factors, and Echocardiographic Estimation of Left Atrial Hypertension in Patients With Atrial Fibrillation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e030325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.123.030325	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 Nakanishi Koki, Daimon Masao, Fujiu Katsuhito, Iwama Kentaro, Yoshida Yuriko, Hirose Kazutoshi, Mukai Yasuhiro, Yamamoto Yuko, Nakao Tomoko, Oshima Tsukasa, Matsubara Takumi, Shimizu Yu, Oguri Gaku, Kojima Toshiya, Hasumi Eriko, Morita Hiroyuki, Komuro Issei	4. 巻 25
2. 論文標題 Prevalence of glucose metabolism disorders and its association with left atrial remodelling before and after catheter ablation in patients with atrial fibrillation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Europace	6. 最初と最後の頁 euad119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/europace/euad119	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 Oida Mitsunori, Hasumi Eriko, Kohsaku Goto, Kunihiro Kani, Oshima Tsukasa, Matsubara Takumi J., Matsuda Jun, Shimizu Yu, Oguri Gaku, Kojima Toshiya, Fujiu Katsuhito, Komuro Issei	4. 巻 13
2. 論文標題 The estimated glomerular filtration rate predicts pacemaker-induced cardiomyopathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-43953-7	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 Hasumi Eriko, Fujiu Katsuhito, Nakamura Kentaro, Yumino Dai, Nishii Nobuhiro, Imai Yasushi, Shoda Morio, Komuro Issei	4. 巻 47
2. 論文標題 A mutually communicable external system resource in remote monitoring for cardiovascular implantable electronic devices	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pacing and Clinical Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 127 ~ 130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pace.14882	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 Hirose Kazutoshi, Nakanishi Koki, Daimon Masao, Iwama Kentaro, Yoshida Yuriko, Mukai Yasuhiro, Yamamoto Yuko, Nakao Tomoko, Oshima Tsukasa, Matsubara Takumi, Shimizu Yu, Oguri Gaku, Kojima Toshiya, Hasumi Eriko, Fujiu Katsuhito, Morita Hiroyuki, Komuro Issei	4. 巻 13
2. 論文標題 Association of Atrial Fibrillation Progression With Left Atrial Functional Reserve and Its Reversibility	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e032215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/jaha.123.032215	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 Cai Chun, Imai Takeshi, Hasumi Eriko, Fujiu Katsuhito	4. 巻 247
2. 論文標題 One-shot screening: Utilization of a two-dimensional convolutional neural network for automatic detection of left ventricular hypertrophy using electrocardiograms	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Computer Methods and Programs in Biomedicine	6. 最初と最後の頁 108097 ~ 108097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmpb.2024.108097	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 Takamizawa Koichi, Hasumi Eriko, Fujiu Katsuhito, Inuzuka Ryo	4. 巻 6
2. 論文標題 Removal of central venous catheter using Evolutio Rotating Dilator	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cardiology in the Young	6. 最初と最後の頁 1~3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/s1047951124000209	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 Oida Mitsunori, Mizutani Takuya, Hasumi Eriko, Fujiu Katsuhito, Goto Kosaku, Kani Kunihiro, Oshima Tsukasa, Matsubara Takumi J., Shimizu Yu, Oguri Gaku, Kojima Toshiya, Komuro Issei	4. 巻 14
2. 論文標題 Prediction of pacemaker-induced cardiomyopathy using a convolutional neural network based on clinical findings prior to pacemaker implantation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6916
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-024-57418-y	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

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 荷見映理子
2. 発表標題 「持続可能なリード抜去術」を目指した取り組み
3. 学会等名 植込みデバイス関連冬季大会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Eriko Hasu
2. 発表標題 Remote monitoring of single-lead electrocardiography enables detection of heart failure status
3. 学会等名 The 87th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Eriko Hasumi
2. 発表標題 Convolutional Neural Network(CNN)を用いた1誘導心電図による心不全重症度分類と心不全増悪の判定Convolutional Neural Network(CNN)を用いた1誘導心電図による心不全重症度分類と心不全増悪の判定
3. 学会等名 第69回日本心臓病学会(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Eriko Hasumi
2. 発表標題 New attempt to resolve the problems of arrhythmia therapy using remote monitoring
3. 学会等名 The 84 rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society(国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荷見映理子
2. 発表標題 Convolutional Neural Network(CNN)を用いた1誘導心電図による心不全重症度分類
3. 学会等名 心電学関連研究会2020(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荷見映理子
2. 発表標題 HIS束ペーシング、左脚領域ペーシング
3. 学会等名 第13回植込みデバイス関連冬季大会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Eriko Hasumi Takuya Mizutani, Takahiro Iwasaki, Katsuhito Fujiu, Hiroyuki Morita, Norihiko Takeda
2. 発表標題 Centralized Remote Monitoring of Cardiac Implantable Electronic Devices: Development and Implementation of a MultiInstitutional System
3. 学会等名 The 88th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society 2024 (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Eriko Hasumi, Katsuhito Fujiu, Ying Chen, Minoru Shiratsuchi, Issei Komuro
2. 発表標題 Remote Monitoring of Single-lead Electrocardiography Enables Detection of Heart Failure Status
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions ( (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 荷見映理子、藤生克仁	4. 発行年 2020年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 3
3. 書名 プレジジョン・メディシンを目指した不整脈研究 Arrhythmia research for precision medicine 本邦での不整脈診断デバイスの現状 The Arrhythmia-detection Devices in Japan	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計3件

産業財産権の名称 情報処理装置、プログラム及び情報処理方法	発明者 藤生 克仁、清水 悠、 小室 一成、荷見 映 理子、陳瑩	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特許第7075611号	取得年 2022年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 情報処理システム及びプログラム	発明者 荷見映理子、藤生克 仁、清水悠、小室一 成	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-145822号	取得年 2021年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 特許	発明者 荷見映理子、藤生克 仁、清水悠、小室一 成	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-145822号	取得年 2020年	国内・外国の別 国内

〔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	藤生 克仁  (Fujiu Katsuhito)  (30422306)	東京大学・医学部附属病院・特任准教授    (12601)	

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