

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08023

研究課題名(和文) マルファン症候群において血管内皮由来酸化ストレスに起因する大動脈瘤形成の分子病態

研究課題名(英文) Molecular pathogenesis of endothelial oxidative stress-triggered formation of aortic aneurysm in Marfan syndrome

研究代表者

赤澤 宏 (Akazawa, Hiroshi)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20396683

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)：マルファン症候群の大動脈組織では、組織脆弱性に起因するメカニカルストレスが増大し、酸化ストレスを産生するxanthine oxidase (XO)の発現が大動脈の血管内皮細胞で亢進する。血管内皮由来の酸化ストレスがトリガーとなり、酸化ストレスが内膜から中膜へと波及し、さらにマクロファージの浸潤により大動脈瘤形成が促進されるが、大動脈瘤形成は大動脈壁のメカニカルストレスを増加させることで血管内皮におけるXO発現を亢進されるという、悪性サイクルの形成が瘤形成の病態の本質であることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マルファン症候群はFBN1の遺伝子異常により全身の結合組織の構造・機能破綻を来す常染色体顕性の希少難治性疾患であるが、MFSの遺伝子変異による疾患発症の分子機序はいまだに不明な点が多く残されていた。本研究により血管内皮におけるxanthine oxidase由来の酸化ストレスが大動脈瘤形成を促進する分子病態の詳細が明らかとなった。分子病態に基づく安全で有効な新たな予防法や治療法の確立へと繋がる研究成果であり、難病を抱える患者や家族、社会にとってのアンメットニーズに応えるインパクトがあると言える。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated that aberrant activation of mechanosensitive signaling in vascular endothelial cells induced endothelial activation of xanthine oxidase (XO) and generation of reactive oxygen species (ROS), which triggered ROS propagation throughout the aortic wall and macrophage infiltration, leading to progression of aneurysm formation in ascending aorta of Marfan syndrome. An increase in the inner radius of aorta proportionally increases circumferential wall stress, and further activate mechanosensitive signaling in endothelial cells and XO-mediated ROS generation, forming a vicious cycle between endothelial ROS and aortic aneurysm progression.

研究分野：医歯薬学

キーワード：分子血管学 大動脈瘤 酸化ストレス 血管内皮細胞 マクロファージ

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

マルファン症候群 (MFS) は *FBN1* の遺伝子異常により全身の結合組織の構造・機能破綻を来す常染色体優性の希少難治性疾患である。とくに大動脈の組織脆弱性に起因する大動脈瘤、大動脈解離が患者の予後や QOL に関わり重要である。私たちは東京大学医学部附属病院において、MFS に対して複数の診療科横断的に包括的な診療を行う体制を整え、遺伝子解析を含む臨床診療・研究に従事している<<http://square.umin.ac.jp/marfan/>>。胸部大動脈瘤に対する降圧・外科治療により、MFS の生命予後は改善傾向にはあるが、新たな治療薬の開発は喫緊の課題である¹。モデルマウスを用いた研究により、transforming growth factor- β (TGF- β) シグナルの過剰な活性化が検出されるが²、多数の遺伝子変異を原因とする本症の病態発症・進展機序を一元的に説明できていない³。さらに、アンジオテンシン II (Ang II) タイプ 1 (AT₁) 受容体ブロッカー (ARB) であるロサルタンが TGF- β シグナルを抑制し病態進展を防ぐ可能性が示唆されたが、臨床試験では β 遮断薬を上回る効果を得られず⁴、病態の本質に迫る治療技法の探索が必須であると考えた。

これまでの研究活動により、組織脆弱性に起因するメカニカルストレスによる AT₁ 受容体の活性化が病態メカニズムの上流にあり⁵、血管内皮の xanthine oxidase 由来の酸化ストレスが大動脈瘤形成の key pathway であるという研究成果が得られている⁶。一方で、血管内皮細胞から産生される酸化ストレスが大動脈中膜・外膜における組織破壊や炎症へと繋がるのはどのような機序なのかという「問い」が生じた。大動脈組織は内膜、中膜、外膜の3層から成り、様々な細胞成分や細胞外基質によって構成されている。血管内皮由来の酸化ストレスをトリガーとして生じる複雑な機能的細胞応答を明らかにすることは、MFS の分子病態の全容解明のために必須であると考え、本研究の構想に至った。

2. 研究の目的

MFS において、大動脈の血管内皮で xanthine oxidase 活性が亢進し酸化ストレスが増大する機序と、大動脈瘤形成における血管内皮由来の酸化ストレスの役割を解明し、その研究成果を基盤として MFS に対する新たな治療ストラテジーの確立を目指す。

3. 研究の方法

(1) 血管内皮特異的 XOR ノックアウトマウスの作成

血管内皮特異的に Cre recombinase を発現する Tie2-Cre マウスと XOR をコードする *Xdh* 遺伝子の floxed マウス (*Xdh* floxed) を交配し、血管内皮特異的 XOR ノックアウトマウスを作成した。これらのマウスと MFS モデルマウスである *Fbn1*^{C1039G/+} マウスを交配し、血管内皮特異的 XOR ノックアウト MFS マウスを作成した。

(2) マクロファージ特異的 XOR ノックアウトマウスの作成

マクロファージ特異的に Cre recombinase を発現する LysM-Cre マウスと *Xdh* floxed マウスを交配し、マクロファージ特異的 XOR ノックアウトマウスを作成した。これらのマウスと MFS モデルマウスである *Fbn1*^{C1039G/+} マウスを交配し、血管内皮特異的 XOR ノックアウト MFS マウスを作成した。

(3) 大動脈瘤の評価と組織学的解析

イソフルラン吸入麻酔下に心エコー法 (Vevo2100 Imaging System, 30 MHz プローブ, FUJIFILM

Visualsonics)を用いて大動脈瘤の評価を行った。大動脈組織は、ホルマリン固定後にパラフィン包埋、薄切し、HE染色やelastica van Gieson染色、Masson trichrome染色、Alcian blue染色にて組織学的評価を行った。

(4) 活性酸素種 (ROS) の検出

大動脈組織をTissue-Tek OCT compound (Miles Laboratories)で包埋し、凍結切片を作成し、dihydroethidium (DHE) (5 μ M, FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation)を添加し、37 $^{\circ}$ Cで30分インキュベートし、ProLong Gold Antifade Reagent with DAPI (Thermo Fisher Scientific)でマウントし、蛍光顕微鏡 (BZ-9000; Keyence)で観察した。

(5) Matrix metalloproteinase (MMP)活性の測定

Zymographyにより大動脈組織におけるgelatinase (MMP-2/gelatinase-A, MMP-9/gelatinase-B)活性を測定した。Fluorescein-conjugated DQ Gelatin from Pig Skin (50 μ g/ml, Thermo Fisher Scientific)を凍結切片に添加し、37 $^{\circ}$ Cで24時間インキュベートし、ProLong Gold Antifade Reagent with DAPI (Thermo Fisher Scientific)でマウントし、蛍光顕微鏡 (BZ-9000; Keyence)で観察した。

(6) ウェスタンブロット

大動脈組織あるいは培養細胞から蛋白質を抽出し、SDS-PAGEを行い、以下の1次抗体を用いてウェスタンブロットを行った。ウサギ抗リン酸化Smad2 (Ser465/467)モノクローナル抗体 (Cell Signaling Technology, #3108), ウサギ抗 Smad2 モノクローナル抗体 (Cell Signaling Technology, #5339), ウサギ抗リン酸化 extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 (ERK1/2) (Thr202/Tyr204)ポリクローナル抗体 (Cell Signaling Technology, #9101), ウサギ抗 ERK1/2 ポリクローナル抗体 (Cell Signaling Technology, #9102),ウサギ抗リン酸化 p38 MAPK (Thr180/Tyr182)モノクローナル抗体 (Cell Signaling Technology, #4511), ウサギ抗 p38 MAPK 抗体 (Cell Signaling Technology, #9212), マウス抗リン酸化 FAK (Tyr397)モノクローナル抗体 (Abcam, #ab82198), ウサギ抗 FAK ポリクローナル抗体 (Cell Signaling Technology, #3285), マウス抗 X0 モノクローナル抗体 (Santa Cruz Biotechnology, Inc., #sc-398548), ウサギ抗 X0 ポリクローナル抗体 (Abcam, #ab176165), ウサギ抗 EGR1 モノクローナル抗体 (Cell Signaling Technology, #4154), マウス抗 β -actin モノクローナル抗体 (Sigma-Aldrich, #A2228), ウサギ抗 GAPDH モノクローナル抗体 (Cell Signaling Technology, #2118)。

(7) リアルタイム定量 PCR

大動脈組織あるいは培養細胞から Trizol Reagent (Thermo Fisher Scientific)を用いて RNA を抽出し、Prime Script RT Master Mix (Perfect Real Time) (Takara Bio Inc.)を用いて一本鎖 cDNA 合成 (逆転写) 反応を行い、LightCycler 480 system (Roche Diagnostics)を用いて PCR を行った。

4. 研究成果

(1) MFS の大動脈瘤形成におけるマクロファージ XOR の役割の検討

マクロファージにおける XOR の役割を明らかにするために、マクロファージ特異的に Cre recombinase を発現する LysM-Cre マウスと XOR をコードする *Xdh* 遺伝子の floxed マウス (*Xdh* floxed) を交配し、血管内皮特異的 XOR ノックアウトマウスを作成した。これらのマウスと MFS モデルマウスである *Fbn1*^{C1039G/+}マウスを交配したところ、大動脈組織での酸化ストレス、Smad2 や ERK1/2 のリン酸化、MMP 活性、さらに大動脈中膜の組織像の変化や大動脈瘤形成が抑制され

た。それにともなって、血管内皮における xanthine oxidase の発現増加も抑制されていた。

以上より、MFS の大動脈組織では、血管内皮における xanthine oxidase の発現増加がトリガーとなり炎症細胞浸潤や瘤形成が促進されるが、マクロファージにおける xanthine oxidase も瘤形成の促進因子として重要であることが明らかとなった。

(2) 血管内皮由来の酸化ストレスをトリガーとして生じる機能的細胞応答の検討

Fbn1^{C1039G/+}マウスでは大動脈の内膜だけでなく中膜でも酸化ストレスが増大していた。*Fbn1*^{C1039G/+}マウスの大動脈では NADPH オキシダーゼ Nox2 の遺伝子発現が亢進しているが、血管内皮特異的 X0 ノックアウトマウスと交配すると Nox2 遺伝子の発現増加が抑制されることを見出した。つまり、血管内皮 X0 由来の酸化ストレスの増加をトリガーとして、中膜組織では NADPH オキシダーゼ由来の酸化ストレスを増加させることで、大動脈瘤形成が促進する可能性が示唆された。また、*Fbn1*^{C1039G/+}マウスでは大動脈瘤形成とともに大動脈外膜に浸潤するマクロファージにおいて X0 の発現が増加する。マクロファージ X0 ノックアウトマウスと交配すると大動脈瘤形成が抑制されるとともに、血管内皮における X0 の発現増加も抑制された。

(3) マクロファージにおける炎症性サイトカイン産生の検討

Fbn1^{C1039G/+}マウスでは、雄マウスは雌マウスに比して大動脈瘤形成が進行していることを見出した。雌マウスに卵巣摘出しても大動脈瘤形成に影響なかったが、雄マウスに精巣摘出すると大動脈形成が軽減し、大動脈中膜の組織像の変化が軽減したことから、大動脈瘤形成にテストステロンが関与していることが示唆された。*Fbn1*^{C1039G/+}マウスとマウスマクロファージ RAW264.7 細胞を用いた解析から、テストステロンはマクロファージ浸潤と interleukin-6 (IL-6) の産生を増加させることで、MFS における大動脈瘤形成を促進させることが明らかとなった。

以上の研究成果から、MFS の大動脈組織では、血管内皮における X0 の発現増加がトリガーとなり、酸化ストレスの増加が内膜から中膜へと波及し、さらにマクロファージの浸潤から大動脈瘤形成が促進されるが、大動脈瘤形成は大動脈壁のメカニカルストレスを増加させることで血管内皮における X0 発現を亢進されるという、悪性サイクルの形成が瘤形成の病態の本質であることが明らかとなった。

<引用文献>

1. Milewicz, D.M., *et al.* Marfan syndrome. *Nat Rev Dis Primers* **7**, 64 (2021).
2. Neptune, E.R., *et al.* Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* **33**, 407-411 (2003).
3. Milewicz, D.M. & Ramirez, F. Therapies for Thoracic Aortic Aneurysms and Acute Aortic Dissections. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* **39**, 126-136 (2019).
4. Lacro, R.V., *et al.* Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *The New England journal of medicine* **371**, 2061-2071 (2014).
5. Yagi, H., *et al.* Inverse Agonist Activity of Angiotensin II Receptor Blocker Is Crucial for Prevention of Aortic Aneurysm Formation in Marfan Syndrome. *bioRxiv* 2022.12.21.521508.
6. Yagi, H., *et al.* Endothelial xanthine oxidoreductase-derived ROS promotes aortic aneurysm formation in Marfan syndrome. *bioRxiv* 2022.01.30.478356.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Kadowaki Hiroshi, Akazawa Hiroshi, Shindo Akito, Ueda Tomomi, Ishida Junichi, Komuro Issei	4. 巻 88
2. 論文標題 Shared and Reciprocal Mechanisms Between Heart Failure and Cancer An Emerging Concept of Heart-Cancer Axis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 182 ~ 188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-23-0838	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 M, Koderia S, Setoguchi N, Tanabe K, Kushida S, Kanda J, Saji M, Nanasato M, Maki H, Fujita Hi, Kato N, Watanabe H, Suzuki M, Takahashi M, Sawada N, Yamasaki M, Sawano S, Katsushika S, Shinohara H, Takeda N, Fujiu K, Daimon M, Akazawa H, Morita H, Komuro I	4. 巻 88
2. 論文標題 Deep Learning Models for Predicting Left Heart Abnormalities From Single-Lead Electrocardiogram for the Development of Wearable Devices	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 146 ~ 156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-23-0216	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 Jimba Takahiro, Hatano Masaru, Fujiwara Takayuki, Akazawa Hiroshi, Watanabe Masafumi, Kinugawa Koichiro, Ono Minoru, Komuro Issei	4. 巻 29
2. 論文標題 A case of progressive right ventricular failure with ventricular arrhythmia and aortic insufficiency after implantable left ventricular assist device implantation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology Cases	6. 最初と最後の頁 7 ~ 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jccase.2023.08.017	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 Fujiwara T, Takeda N, Hara H, Ishii S, Numata G, Tokiwa H, Katoh M, Maemura S, Suzuki T, Takiguchi H, Yanase T, Kubota Y, Nomura S, Hatano M, Ueda K, Harada M, Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Nishimura S, Komuro I	4. 巻 8
2. 論文標題 PGC-1alpha-mediated angiogenesis prevents pulmonary hypertension in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e162632
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.162632	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 Katsushika Susumu, Kodera Satoshi, Sawano Shinnosuke, Shinohara Hiroki, Setoguchi Naoto, Tanabe Kengo, Higashikuni Yasutomi, Takeda Norifumi, Fujiu Katsuhito, Daimon Masao, Akazawa Hiroshi, Morita Hiroyuki, Komuro Issei	4. 巻 4
2. 論文標題 An explainable artificial intelligence-enabled electrocardiogram analysis model for the classification of reduced left ventricular function	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Digital Health	6. 最初と最後の頁 254 ~ 264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjdh/ztd027	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 Shindo Akito, Ueda Kazutaka, Minatsuki Shun, Nakayama Yukiteru, Hatsuse Satoshi, Fujita Kanna, Nomura Seitaro, Hatano Masaru, Takeda Norifumi, Akazawa Hiroshi, Komuro Issei	4. 巻 14
2. 論文標題 Novel AGL variants in a patient with glycogen storage disease type IIb and pulmonary hypertension caused by pulmonary veno-occlusive disease: A case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 1148067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fgene.2023.1148067	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 Miyazawa K, Ito K, Ito M, Zou Z, Kubota M, Nomura S, Matsunaga H, Koyama S, Ieki H, Akiyama M, Koike Y, Kurosawa R, Yoshida H, Ozaki K, Onouchi Y, Matsuda K, Murakami Y, Kamatani Y, Takahashi A, Matsuda K, Murakami Y, Aburatani H, Kubo M, Momozawa Y, Terao C, Oki S, Akazawa H, Kamatani Y, Komuro I	4. 巻 55
2. 論文標題 Cross-ancestry genome-wide analysis of atrial fibrillation unveils disease biology and enables cardioembolic risk prediction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 187 ~ 197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-022-01284-9	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 Ieki H, Ito K, Saji M, Kawakami R, Nagatomo Y, Takada K, Kariyasu T, Machida H, Koyama S, Yoshida H, Kurosawa R, Matsunaga H, Miyazawa K, Ozaki K, Onouchi Y, Katsushika S, Matsuoka R, Shinohara H, Yamaguchi T, Kodera S, Higashikuni Y, Fujiu K, Akazawa H, Iguchi N, Isobe M, Yoshikawa T, Komuro I	4. 巻 2
2. 論文標題 Deep learning-based age estimation from chest X-rays indicates cardiovascular prognosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Medicine	6. 最初と最後の頁 159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s43856-022-00220-6	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 Sawano S, Kodera S, Sato M, Katsushika S, Sukeda I, Takeuchi H, Shinohara H, Kobayashi A, Takiguchi H, Hirose K, Kamon T, Saito A, Kiriya H, Miura M, Minatsuki S, Kikuchi H, Higashikuni Y, Takeda N, Fujii K, Ando J, Akazawa H, Morita H, Komuro I	4. 巻 17
2. 論文標題 Age prediction from coronary angiography using a deep neural network: Age as a potential label to extract prognosis-related imaging features	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0276928 ~ 0276928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0276928	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 Kokubo T, Kodera S, Sawano S, Katsushika S, Nakamoto M, Takeuchi Hi, Kimura N, Shinohara H, Matsuoka R, Nakanishi K, Nakao T, Higashikuni Y, Takeda N, Fujii K, Daimon M, Akazawa H, Morita H, Matsuyama Y, Komuro I	4. 巻 63
2. 論文標題 Automatic Detection of Left Ventricular Dilatation and Hypertrophy from Electrocardiograms Using Deep Learning	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 939 ~ 947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.22-132	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 Kidoguchi Satoshi, Sugano Naoki, Yokoo Takashi, Kaneko Hidehiro, Akazawa Hiroshi, Mukai Mikio, Node Koichi, Yano Yuichiro, Nishiyama Akira	4. 巻 35
2. 論文標題 Antihypertensive Drugs and Cancer Risk	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 767 ~ 783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajh/hpac066	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 Yagi Hiroki, Takeda Norifumi, Amiya Eisuke, Akiyama Nana, Chang Hyangri, Ishiura Hiroyuki, Sato Jiro, Akazawa Hiroshi, Morita Hiroyuki, Komuro Issei	4. 巻 188
2. 論文標題 Nonsyndromic arteriopathy and aortopathy and vascular Ehlers-Danlos syndrome causing COL3A1 variants	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Medical Genetics Part A	6. 最初と最後の頁 2777 ~ 2782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.62774	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 Kadowaki Hiroshi, Akazawa Hiroshi	4. 巻 61
2. 論文標題 Sick Sinus Syndrome: More Than a Needle-in-a-haystack Manifestation of Immune Checkpoint Inhibitor-associated Myocarditis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2101 ~ 2102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9033-21	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 Kadowaki H, Akazawa H, Ishida J, Komuro I	4. 巻 4
2. 論文標題 Mechanisms and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cardiac Adverse Events.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JMA J	6. 最初と最後の頁 91-98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31662/jmaj.2021-0001	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 Katsushika S, Kodera S, Nakamoto M, Ninomiya K, Kakuda N, Shinohara H, Matsuoka R, Ieki H, Uehara M, Higashikuni Y, Nakanishi K, Nakao T, Takeda N, Fujiu K, Daimon M, Ando J, Akazawa H, Morita H, Komuro I	4. 巻 86
2. 論文標題 Deep Learning Algorithm to Detect Cardiac Sarcoidosis From Echocardiographic Movies.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 87-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-21-0265	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 Shinohara H, Kodera S, Ninomiya K, Nakamoto M, Katsushika S, Saito A, Minatsuki S, Kikuchi H, Kiyosue A, Higashikuni Y, Takeda N, Fujiu K, Ando J, Akazawa H, Morita H, Komuro I	4. 巻 16
2. 論文標題 Automatic detection of vessel structure by deep learning using intravascular ultrasound images of the coronary arteries.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0255577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0255577	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 Sawano S, Koder S, Katsushika S, Nakamoto M, Ninomiya K, Shinohara H, Higashikuni Y, Nakanishi K, Nakao T, Seki T, Takeda N, Fujiu K, Daimon M, Akazawa H, Morita H, Komuro I	4. 巻 79
2. 論文標題 Deep learning model to detect significant aortic regurgitation using electrocardiography.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cardiol	6. 最初と最後の頁 334-341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2021.08.029	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 Fujiwara T, Takeda N, Hara H, Ishii S, Numata G, Tokiwa H, Maemura S, Suzuki T, Takiguchi H, Kubota Y, Seo K, Sakata A, Nomura S, Hatano M, Ueda K, Harada M, Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Nishimura S, Komuro I.	4. 巻 144
2. 論文標題 Three-Dimensional Visualization of Hypoxia-Induced Pulmonary Vascular Remodeling in Mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 1452-1455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056219	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 Koder S, Akazawa H, Morita H, Komuro I	4. 巻 79
2. 論文標題 Prospects for cardiovascular medicine using artificial intelligence.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cardiol	6. 最初と最後の頁 319-325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2021.10.016	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 Katsushika S, Koder S, Nakamoto M, Ninomiya K, Inoue S, Sawano S, Kakuda N, Takiguchi H, Shinohara H, Matsuoka R, Ieki H, Higashikuni Y, Nakanishi K, Nakao T, Seki T, Takeda N, Fujiu K, Daimon M, Akazawa H, Morita H, Komuro I	4. 巻 62
2. 論文標題 The Effectiveness of a Deep Learning Model to Detect Left Ventricular Systolic Dysfunction from Electrocardiograms.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int Heart J	6. 最初と最後の頁 1332-1341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.21-407	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 Kadowaki H, Ishida J, Uehara M, Ishizuka M, Kiyosue A, Hatano M, Shimada S, Ono M, Akazawa H, Komuro I.	4. 巻 62
2. 論文標題 Detection of Profound Myocardial Damage by Cardiac MRI in a Patient with Severe Cardiotoxicity Induced by Anti-HER2 Therapy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int Heart J	6. 最初と最後の頁 1436-1441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.21-388	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 Lin L, Zhou N, Kang L, Wang Q, Wu J, Wang X, Yang C, Zhang G, Chen Y, Jiang H, Chen R, Yang X, Sun A, Gong H, Ren J, Akazawa H, Issei K, Ge J, Yang C, Zou Y	4. 巻 162
2. 論文標題 Oxidized LDL but not angiotensin II induces cardiomyocyte hypertrophic responses through the interaction between LOX-1 and AT1 receptors.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Mol Cell Cardiol	6. 最初と最後の頁 110-118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yjmcc.2021.09.006	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 Umei M, Akazawa H, Saga-Kamo A, Yagi H, Liu Q, Matsuoka R, Kadowaki H, Shindo A, Nakashima A, Yasuda K, Suzuki K, Komuro I	4. 巻 4
2. 論文標題 Oral Administration of Euglena gracilis Z Alleviates Constipation and Cardiac Dysfunction in a Mouse Model of Isoproterenol-induced Heart Failure.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circ Rep	6. 最初と最後の頁 83-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-21-0094	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49件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 赤澤 宏
2. 発表標題 CTRCDから考える二次性心筋症のパラダイム
3. 学会等名 第9回日本心筋症研究会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 赤澤 宏
2. 発表標題 骨髄腫患者のマネージメント:腫瘍循環器の視点から
3. 学会等名 第48回日本骨髄腫学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 赤澤 宏
2. 発表標題 アンチエイジングの視点で考える血栓症と抗凝固療法
3. 学会等名 第22回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松井楓子、進藤彰人、石田純一、赤澤 宏、本田 晃、黒川峰夫、小室一成
2. 発表標題 集学的治療により自宅退院を達成した、急性白血病を合併したカテコラミン依存重症心不全の一例
3. 学会等名 第268回日本循環器学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 赤澤 宏
2. 発表標題 血管新生阻害薬投与中の患者に対し、血圧管理が必要か
3. 学会等名 第6回日本腫瘍循環器学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiroshi Akazawa
2. 発表標題 Onco-Cardiology: Where Do We Come From? What Are We? Where Are We Going?
3. 学会等名 第6回日本腫瘍循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 赤澤 宏
2. 発表標題 骨髄腫患者の腫瘍循環器マネジメント
3. 学会等名 第6回日本腫瘍循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 進藤彰人、赤澤 宏、石田純一、植田智美、門脇 裕、小室一成
2. 発表標題 小児がんサバイバーの心エコー図所見の特徴
3. 学会等名 第6回日本腫瘍循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石田純一、波多野 将、辻 正樹、網谷英介、植田智美、進藤彰人、門脇 裕、赤澤 宏、小室一成
2. 発表標題 腫瘍循環器診療における重症心不全治療
3. 学会等名 第6回日本腫瘍循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 早道奏喜、佐藤将敬、小寺 聡、藤井恵美、岸川理紗、澤野晋之介、篠原宏樹、東邦康智、藤生克仁、赤澤 宏、小室一成
2. 発表標題 大動脈弁閉鎖不全症診断における胸部レントゲン画像と心電図を統合したバイモーダルAIの可能性
3. 学会等名 第271回日本循環器学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 赤澤 宏
2. 発表標題 循環器学と腫瘍学と腫瘍循環器学
3. 学会等名 第21回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Hiroshi Akazawa
2. 発表標題 Comment to “ Early Detection and Prediction of Cancer Therapy-Induced Cardiac Dysfunction in Patients Receiving Anthracycline Chemotherapy ”.
3. 学会等名 第88回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Takashi Hiruma, Shunsuke Inoue, Seitaro Nomura, Zehao Dai, Manami Katoh, Toshiyuki Ko, Junichi Ishida, Eisuke Amiya, Masaru Hatano, Norifumi Takeda, Eiki Takimoto, Hiroshi Akazawa, Hiroyuki Morita, Toru Kubo, Hiroaki Kitaoka, Issei Komuro
2. 発表標題 End-Stage Hypertrophic Cardiomyopathy is caused by Multiple Variants in Genes Associated with Various Cardiomyopathies.
3. 学会等名 第88回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Akito Shindo, Hiroshi Akazawa, Tomomi Ueda, Hiroshi Kadowaki, Junichi Ishida, Issei Komuro
2. 発表標題 Clinical Characteristics and Prognosis of Chronic Myeloid Leukemia Patients with Ischemic Heart Disease: Insight from the JROAD-DPC Registry.
3. 学会等名 第88回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 赤澤 宏
2. 発表標題 心不全における心腸関連
3. 学会等名 第51回日本集中治療医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 仁宮洸太、篠原宏樹、小寺 聡、勝然 進、澤野晋之介、中本光彦、竹内博俊、赤澤 宏、小室一成
2. 発表標題 主観的評価指標に基づく医療動画に適するノイズ除去手法の探索
3. 学会等名 第36回人工知能学会全国大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中本光彦、小寺 聡、竹内博俊、澤野晋之介、勝然 進、仁宮洸太、赤澤 宏、小室一成
2. 発表標題 自己教師あり対照学習を活用した心電図から左室収縮機能低下を判読する深層学習手法の提案
3. 学会等名 第36回人工知能学会全国大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤澤 宏
2. 発表標題 Young at HEART 若々しい心臓であり続けるために
3. 学会等名 第22回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤澤 宏
2. 発表標題 がん関連血栓症を“ 識る、診る、治す ”
3. 学会等名 第44回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤澤 宏
2. 発表標題 心脈管作動物質から学ぶ心不全の病態と治療
3. 学会等名 第51回日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊佐碩恭、小寺 聡、佐藤将敏、澤野晋之介、勝然 進、篠原宏樹、藤生克仁、大門雅夫、安東治郎、赤澤 宏、小室一成
2. 発表標題 深層学習を用いた虚血性心疾患の検出
3. 学会等名 第265回日本循環器学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroshi Akazawa
2. 発表標題 Cardiac dysfunction related to cancer therapy: can we predict who will develop it?
3. 学会等名 ・ ESC Congress 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤澤 宏
2. 発表標題 免疫関連有害事象 (irAE) の腫瘍循環器マネジメント
3. 学会等名 第5回日本腫瘍循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 門脇 裕、赤澤 宏、梅井正彦、嵯峨亜希子、八木宏樹、柳 青、松岡 良、進藤彰人、岡村 駿、石田純一、小室一成
2. 発表標題 がん由来因子によるアントラサイクリン心筋症の増悪機構
3. 学会等名 第5回日本腫瘍循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroshi Akazawa
2. 発表標題 Management of Hypertension in Cancer Patients and Survivors
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiroki Yagi, Hiroshi Akazawa, Norifumi Takeda, Issei Komuro
2. 発表標題 A Molecular targeted therapy for prevention of aortic aneurysm in Marfan syndrome
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Akito Shindo, Hiroshi Akazawa, Junichi Ishida, Hiroshi Kadowaki, Issei Komuro
2. 発表標題 The role of Cardiologists in the Management of Late Complications in Childhood Cancer Survivors
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiroki Shinohara, Satoshi Kodera, Masataka Sato, Shinnosuke Sawano, Susumu Katsushika, Hiroyuki Kiriyama, Akihito Saito, Mizuki Miura, Shun Minatsuki, Hironobu Kikuchi, Yasutomi Higashikuni, Jiro Ando, Hiroshi Akazawa, Issei Komuro
2. 発表標題 Survival time analysis using machine learning methods in patients with ischemic heart disease
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 赤澤 宏
2. 発表標題 なぜ、いま、CTRCDなのか？
3. 学会等名 第7回日本心筋症研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中本光彦、勝然 進、小寺 聡、篠原宏樹、仁宮洸太、東邦康智、藤生克仁、赤澤 宏、小室一成
2. 発表標題 心エコーの小規模データセットを用いた深層学習による心疾患診断手法の提案
3. 学会等名 第35回日本人工知能学会全国大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仁宮洸太、篠原宏樹、小寺 聡、勝然 聡、中本光彦、東邦康智、藤生克仁、赤澤 宏、小室一成
2. 発表標題 医療画像のsemantic segmentationにおけるactive learning時の不確実性サンプリング基準の検討
3. 学会等名 第35回日本人工知能学会全国大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 赤澤 宏
2. 発表標題 がんから学ぶ心不全の病態と新たな治療法開発
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 梅井正彦、赤澤 宏、嵯峨亜希子、八木宏樹、柳 青、門脇 裕、松岡 良、野村征太郎、小室一成
2. 発表標題 腸内細菌代謝物「酪酸」によるエピジェネティクスを介した心肥大抑制作用
3. 学会等名 第50回日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八木宏樹、武田憲文、秋山奈々、張 香理、網谷英介、赤澤 宏、小室一成
2. 発表標題 遺伝性大動脈瘤解離症の遺伝子パネル検査によって診断に至った非典型的な臨床像を呈する血管型エーラスダンロス症候群の報告
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第66回大会・第28回日本遺伝子診療学会大会合同開催
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八木宏樹、赤澤 宏、柳 青、武田憲文、小室 一成
2. 発表標題 メカニカルストレスによるアンジオテンシン受容体の活性化を標的とした遺伝性大動脈瘤の新たな治療戦略への挑戦
3. 学会等名 第62回日本脈管学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 赤澤 宏
2. 発表標題 腫瘍循環器診療のエッセンスとは？
3. 学会等名 第58回日本臨床生理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 赤澤 宏
2. 発表標題 Heart-Cancer Axis: 心不全とがん・がん治療の新たな機能連関
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 赤澤 宏
2. 発表標題 がん・がん治療と血管の新たな接点
3. 学会等名 Cardiovascular and Metabolic Week 2021 心血管代謝週間（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梅井正彦、赤澤 宏、嵯峨亜希子、八木宏樹、柳 青、門脇 裕、松岡 良、野村征太郎、小室一成
2. 発表標題 腸内細菌代謝物 ” 酪酸 ” のHDACを介した心肥大抑制作用機構
3. 学会等名 Cardiovascular and Metabolic Week 2021 心血管代謝週間
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroschi Akazawa, Ryo Matsuoka, Issei Komuro
2. 発表標題 Deep Learning-based Approach for Screening Early Stage of Atrial Septal Defect on Chest Radiographs.
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akito Shiondo, Hiroshi Akazawa, Junichi Ishida, Hiroshi Kadowaki, Issei Komuro
2. 発表標題 Long-term Follow-up Care of Childhood Cancer Survivors from the Viewpoint of Onco-cardiology.
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Qing Liu, Hiroshi Akazawa, Hiroki Yagi, Akiko Saga-Kamo, Masahiko Umei, Hiroshi Kadowaki, Ryo Matsuoka, Akito Shindo, Kazutaka Ueda, Norifumi Takeda, Issei Komuro
2. 発表標題 Androgen increases inflammatory cytokine production in macrophages and exacerbates the formation of aortic aneurysm in Marfan syndrome.
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masahiko Umei, Hiroshi Akazawa, Akiko Saga-Kamo, Hiroki Yagi, Qing Liu, Hiroshi Kadowaki, Ryo Matsuoka, Akito Shindo, Masato Ishizuka, Satoshi Bujo, Seitaro Nomura, Issei Komuro
2. 発表標題 The gut microbial metabolite butyrate suppresses cardiac hypertrophy via HDAC2-Akt-GSK3 axis.
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroshi Kadowaki, Hiroshi Akazawa, Masahiko Umei, Akiko Saga-Kamo, Hiroki Yagi, Qing Liu, Ryo Matsuoka, Akito Shindo, Junichi Ishida, Issei Komuro
2. 発表標題 Deleterious Effect of Cancer-derived Exosomes on Anthracycline Cardiomyopathy.
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 窪田雅之、小寺 聡、仁宮洸太、勝然 進、篠原宏樹、皆月 隼、菊池宏信、安東治郎、赤澤 宏、小室一成
2. 発表標題 カテーテルレポートを用いた自然言語処理：人工知能による心血管イベント発症予測の試み
3. 学会等名 第57回日本心血管インターベンション治療学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 篠原宏樹、小寺 聡、澤野晋之介、勝然 進、齊藤暁人、三浦瑞樹、皆月 隼、菊池宏信、安東治郎、赤澤 宏、小室一成
2. 発表標題 ディープラーニングを用いた冠動脈の血管内超音波画像における血管構造の自動検出と冠動脈血管画像の自動分類
3. 学会等名 第58回日本心血管インターベンション治療学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中西一貴、小寺 聡、澤野晋之介、勝然 進、篠原宏樹、松岡 良、東邦康智、藤生克仁、安東治郎、赤澤 宏、小室一成
2. 発表標題 深層学習を用いた心電図老化検出の試み
3. 学会等名 第263回日本循環器学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masahiko Umei, Hiroshi Akazawa, Akiko Saga-Kamo, Hiroki Yagi, Qing Liu, Hiroshi Kadowaki, Ryo Matsuoka, Akito Shindo, Seitaro Nomura, Issei Komuro
2. 発表標題 The gut microbial metabolite butyrate suppresses cardiac hypertrophy via an epigenetic mechanism.
3. 学会等名 Basic Cardiovascular Sciences Scientific Sessions 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahiko Umei, Hiroshi Akazawa, Akiko Saga-Kamo, Hiroki Yagi, Qing Liu, Hiroshi Kadowaki, Ryo Matsuoka, Akito Shindo, Seitaro Nomura, Issei Komuro
2. 発表標題 The gut microbial metabolite butyrate suppresses cardiac hypertrophy via an epigenetic mechanism.
3. 学会等名 The 3rd Asian Cardiovascular Symposium at BCVS-2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 日本抗加齢医学会 認定テキスト改訂版編纂委員会	4. 発行年 2023年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 444
3. 書名 アンチエイジング医学の基礎と臨床	

1. 著者名 小室一成(監修)、日本腫瘍循環器学会(編集)	4. 発行年 2024年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 240
3. 書名 腫瘍循環器診療 実践トレーニング	

1. 著者名 明石嘉浩(編集), 木田圭亮(編集), 鈴木規雄(編集)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 404
3. 書名 心不全栄養バイブル	

1. 著者名 日本臨床腫瘍学会、日本腫瘍循環器学会	4. 発行年 2023年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 96
3. 書名 Onco-cardiologyガイドライン	

〔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
---------	---------