

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：32620

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19455

研究課題名（和文）主要な心血管疾患に共通する中心的病態、加齢・老化に関する新たな治療標的の同定

研究課題名（英文）Identification of common therapeutic targets for major cardiovascular disease

研究代表者

岩田 洋（Iwata, Hiroshi）

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：00451807

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究計画では、これまで症候学上全く異なるとされていた、動脈硬化性疾患、不整脈、大動脈弁疾患を一つの疾患概念で捉え、横断的にその進行メカニズムを探る、というテーマで開始された。基礎的な検討が十分に行えず、メカニズムの同定や治療標的や治療法の開発までは至らなかったものの、臨床データや症例の末梢血の解析からさまざまな重要な知見が得られ、今後の発展が期待される。特に日本人における慢性炎症の重要性や弁と血管の石灰化メカニズムの違いなど、今回得られた知見をもとに、今後は介入研究や基礎的な研究を進め、高齢化が進行するわが国において重要度を増す、老化に伴う心血管疾患の新たな治療法の開発につなげたい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、高齢化社会において重要性を増す、加齢性心血管疾患に共通する疾患メカニズムを検討し、新たな治療アプローチを開発して日本の社会に還元することを目指している。研究は道半ばであり、今後も継続して研究を行い、全く新たな治療法を開発することで医療のパラダイムシフトを目指したい。

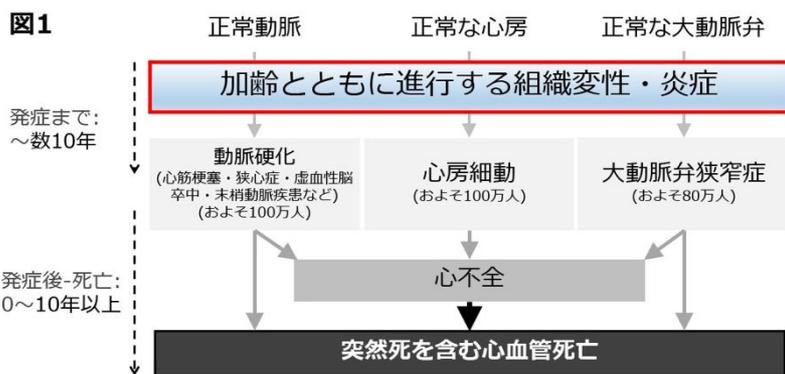
研究成果の概要（英文）：In this project, we aimed to assess the common pathological pathway among clinically different major cardiovascular disorders, such as atherosclerotic coronary artery disease, rhythm disorder (atrial fibrillation) and valvular heart disease (aortic stenosis). While the project is going behind the originally planned schedule due to the lack of manpower, it demonstrated the significant and clinically relevant findings via analysis of clinical data registry, as well as the biological assessment of serum from actual patients. In particular, most significant finding might be the importance of persistent inflammation in Japanese patients with chronic coronary syndrome and the significant difference in the mechanism of valvular and vascular (mid-size and large) calcification. Based on these insightful findings of the present project, our team would like to continue this project to find a novel mechanism/therapeutic targets/ actual therapies in these common diseases in aged society like Japan.

研究分野：心血管リモデリング

キーワード：動脈硬化 不整脈 弁疾患 石灰化 炎症

1. 研究開始当初の背景

加齢とともに進行し、老化と深く関係する心臓血管疾患は、高齢化するわが国の死因の第二位を占め、社会・経済的にきわめて重要である。特に罹患率が高く、進行して心不全・ついには突然死を含む死亡へと至る、狭心症や心筋梗塞(冠動脈疾患)、虚血性脳卒中(脳梗塞)などの動脈硬化性疾患、最も頻度の高い病的な不整脈である心房細動、そして大動脈弁の変性が進行して発症する大動脈弁狭窄症は、悪性腫瘍と並ぶ致死性疾患である。これらの3疾患はいずれも、進行する組織変性(組織リモデリング)を伴い、加齢とともにその頻度・重症度を増



し、慢性持続性炎症がその進行に関与する、という共通点を有している。にもかかわらず、臨床医学ではその症状や兆候の違いのため、完全に別個の疾患とされ、共通する病態メカニズムや治療的・治療法の検討はほとんどなく、確立された治療法もない。したがって、共通するメカニズム

を見出し、その進行を抑制する介入方法を見出せば、循環器病学における大きなパラダイムシフトとなり、そのインパクトは大きい。(図1)

申請者は、臨床医として動脈硬化性疾患(冠動脈疾患)を専門とし、同時に循環器救急医療を担当してさまざまな疾患に接してきた。その過程で、非代償性心不全はあらゆる循環器疾患の最終形で、心不全の背景疾患として動脈硬化性疾患・心房細動・弁狭窄症の頻度が高いことを実感しており、それらの疾患は、兆候や症状が異なるため、臨床循環器病学ではまったく別の疾患として扱われており、それに従って、それらの病態進展メカニズムも別個に検討されてきた。しかしながら、動脈硬化・心房細動・大動脈弁狭窄症のいずれも、時間・年齢とともに進行する組織構造変化(例えば動脈硬化で見られるpositive remodelingや心房細動で見られる左心房の拡大など)がその病態の中心であり、どの疾患でも、局所の細胞(血管平滑筋細胞や心筋細胞など)に加え、マクロファージと線維芽細胞がその進行に重要な働きをすることを実感し、これまでにまったく想定されていなかった新たなメカニズム解析と治療法の開発研究、という着想に至った。

2. 研究の目的

本研究計画は、これまで別の疾患とされてきた動脈硬化・心房細動・大動脈弁狭窄症の病態メカニズムを包括的に捉え、横断的なメカニズムの中核を「加齢・老化」による「組織リモデリング」とし、そのメカニズムに介入するための「新たな治療標的の発見」を目的とする。本研究計画の挑戦的研究としての意義は、これまで临床上まったく異なる疾患と考えられてきた、冠動脈疾患をはじめとする動脈硬化・最も頻度が高く心不全や脳塞栓の原因となる心房細動・さらに心不全や突然死の原因となる大動脈弁狭窄症の進行メカニズムを、横断的に解析することである。本研究計画では、最終的には動脈硬化・心房細動・大動脈弁狭窄症の進行を同時に抑制しうる共通した病態の解明と治療標的の同定から新たな治療法の開発を目標としている。

3. 研究の方法

本研究の対象は、動脈硬化性の冠動脈疾患に対して血管内治療を施行された症例・心房細動に対してカテーテルアブレーションを施行された症例・大動脈弁狭窄症に対して経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVI)を施行された症例とし、それぞれの症例に対する治療手技直前に血清と血球をサンプリングする。それぞれの疾患ごとに前向きレジストリデータベースを作成して予後調査を行うことで、予後に影響を及ぼすさまざまな因子の同定と解析を行うことが可能となる。さらに、本来の計画では血清のエクソソーム内から micro RNA(miRNA)、non-coding RNA(ncRNA)を同定し、骨髄細胞における後天的な体細胞遺伝子変異: Clonal Hematopoiesis of Indeterminate

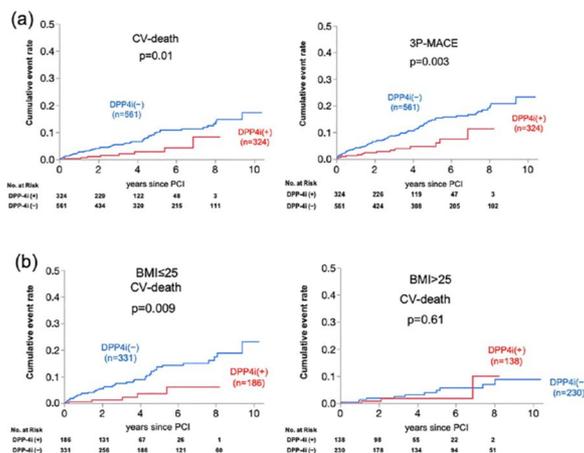


図2 DPP4阻害薬は、日本人糖尿病症例、特に肥満がない冠動脈疾患症例において、心血管死亡を抑制する (Sci Rep 2022 Vol. 12 Issue 1 Pages 5129)

Potential (CHIP)の有無を評価する。その上で、3疾患に共通して発現しているエクソソーム miRNA・ncRNAのうち、測定された老化関連因子の多寡、CHIPの有無で層別化して、明らかなる差を持つものを選び出し、心血管死亡のあり・なし群で有意差を認めるものを同定することで、加齢・老化メカニズムにより進行する3疾患共通の予後関連 miRNA/ncRNAを見出すことが可能との仮説であった。ところが主にマンパワーの問題で特にCHIPとmiRNA/ncRNAを十分には測定することが出来ず、残念ながら当初の計画通りには研究は進行しなかった。ただし、冠動脈硬化と大動脈弁狭窄症に関しては予後を含んだ臨床情報のデータベース化が計画よりも早く進んだため、本研究計画により臨床的に有用なさまざまな考察を得ることができた。

4. 研究成果

(1) 糖尿病合併冠動脈疾患症例における予後に影響を及ぼす因子の検討

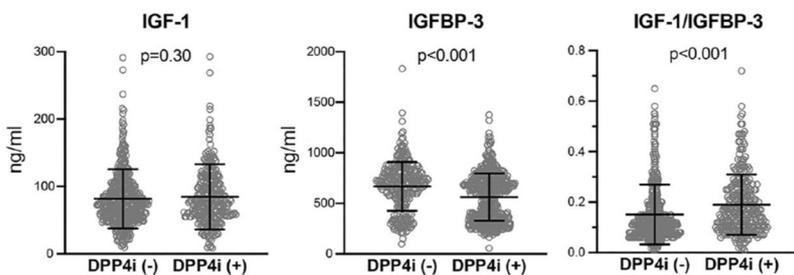


図3 DPP4阻害薬は、IGF-1を活性化することで予後改善効果を発揮する可能性がある。(Sci Rep 2022 Vol. 12 Issue 1 Pages 5129)

糖尿病症例では心血管死亡を含む心血管イベントリスク、特に血管イベントリスク(心筋梗塞・脳卒中・末梢動脈疾患)が非糖尿病症例に比しておよそ2倍になることがよく知られている。特に冠動脈にインターベンションを施行された症例は二次予防となるため、そのリスクは更に

高くなる。研究者らのチームは糖尿病合併冠動脈疾患症例のリスク因子に特に注目し、臨床デー

タと冠動脈インターベンション手技直前に採取した血清の解析を行うことで、多くの検討を行い、さまざまな興味深い知見を得た。まず、最近注目を集めているSGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬に比して、これまでの臨床試験の結果から予後改善効果がまったくないとされているDPP4阻害薬が日本人の糖尿病合併冠動脈疾患症例、特にBMIの大きくない症例に有効である可能性を示した(図2)。その有効性は、DPP4阻害薬のメインターゲットであるGLP-1以外に、IGF-1である可能性を示した(図3)。さらにDPP4阻害薬のアジア

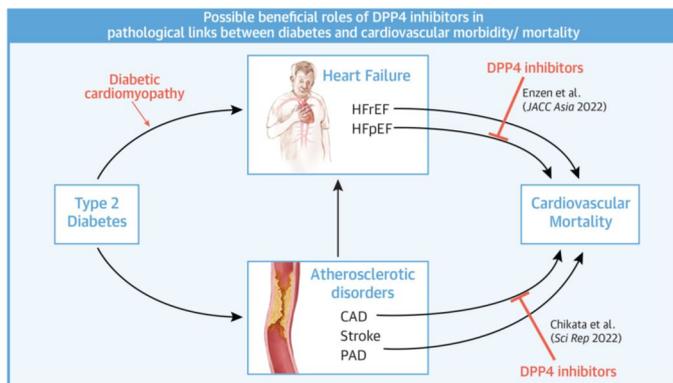


図4 日本人の糖尿病合併心血管疾患症例におけるDPP4阻害薬はリスク低下に関与する可能性がある (JACC Asia 2023 Vol. 3 Issue 1 Pages 105-107)

人に残された可能性について editorial comment を作成した。(図4)。研究者等の報告を端緒に、日本人をはじめとするアジア人におけるDPP4阻害薬の有用性を明らかにする続報が出ており、今後特に心血管疾患を有する糖尿病症例へのDPP4阻害薬が見直される可能性が出てきた。さらに最近では、糖尿病合併冠動脈疾患症例の血清を解析し、GLP-1やIGF-1以外のDPP4の基質であるSDF-1aのうち非活性化タイプが全死亡の予測に有用であることも明らかにしており(図5)、今後本研究結果を継続して発展させ、糖尿病合併冠動脈疾患症例に特化した治療標的と新たな治療法の開発につなげていく予定である。

(2) 冠動脈疾患症例に残存するリスクについての考察

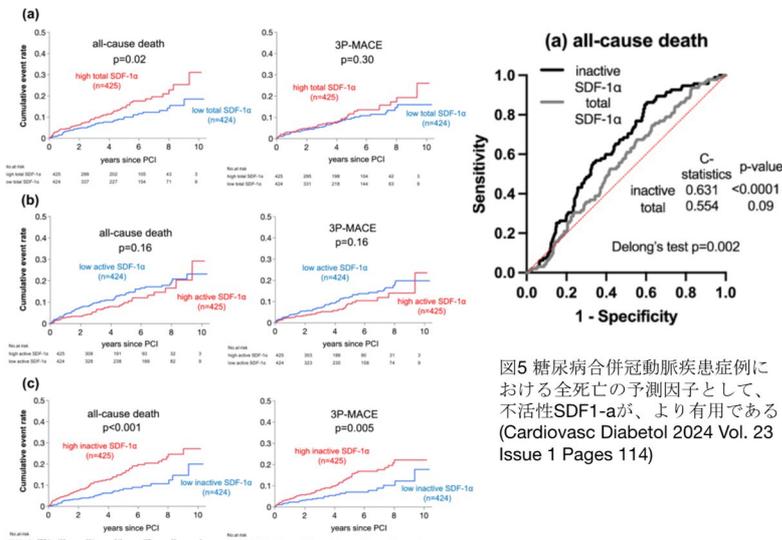


図5 糖尿病合併冠動脈疾患例における全死亡の予測因子として、不活性SDF1-aが、より有用である (Cardiovasc Diabetol 2024 Vol. 23 Issue 1 Pages 114)

冠動脈疾患症例の二次予防に関してはさまざまなエビデンスがある。中でもスタチンをはじめとする LDL コレステロール低下療法は、欧米あるいは我が国におけるガイドラインにおいても基礎的な薬剤としてきわめて強く推奨されている。しかし、スタチンあるいは他の LDL コレステロール低下療法を行ってもリスクは残存しており、そのリスクをどのように、あるいはどの指標を元にコントロールするかについての議論は、未だ結論が出ていない。研究者のグループは、わが国最大規模の前向きラ

ンダム化介入試験である REAL-CAD のデータを用い、さまざまな角度から、スタチン治療後の残余リスクに関する検討を行った。その最大のものとして 2024 年に publish された炎症をターゲットにした解析では、わが国の冠動脈疾患症例では、炎症の指標として世界的に広く用いられている高感度 CRP (hs-CRP) が欧米の冠動脈疾患症例に比べてかなり低いこと (中間値で 0.5mg/L: 欧米では 2-3mg/L) が明らかとなり、それでも、中間値よりも hs-CRP が高いこと (欧米では当然リスクとしてはカウントされない) はその後の予後に悪影響を及ぼすこと、さらには炎症が持続すること (6ヶ月以上) は明らかに予後悪化因子であることを示し、動脈硬化炎症仮説に新たな知見を加えることとなった (図 6)。さらに同じ REAL-CAD 研究のサブ解析では、スタチンで治療されている冠動脈疾患症例では、血中の HDL コレステロール値は予後予測因子とならないこと (J Atheroscler Thromb 2022 Vol. 29 Issue 1 Pages 50-68) や、LDL コレステロールは下げれば低いほどよい、とされているものの、LDL コレステロールを <70mg/dl にコントロールすることで予後改善効果は増加せず、100mg/dl を下回ることが重要である (図 7)、といった興味深い結果が得られている。さらに、REAL-CAD 研究の nested case control 研究では、血中の動脈硬化促進因子として知られている AGPTL-8 が高値であれば、心血管イベントは有意に増加する、という所見が観察され (図 8)、スタチンで治療を行った後、どのようなパラメータに臨床医は注意する必要があるのか、あるいは何に介入すべきなのかについてさまざまな示唆が得られた。さらに、研究者らのグループでは、オメ

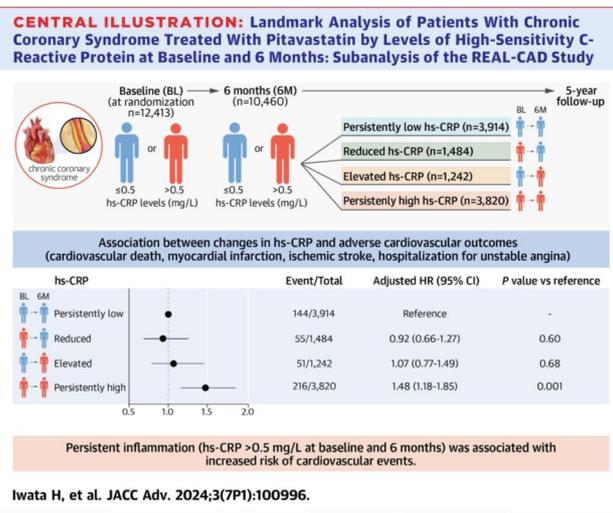


図6 炎症のレベルの低い日本人冠動脈疾患症例でも、半年以上持続する炎症反応高値は予後悪化予測因子である (JACC Adv. 2024 Jul, 3 (7_Part_1) 100996)

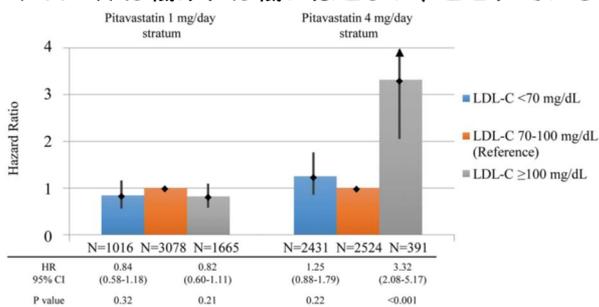


図7 LDL-Cが<70mg/dlと、70-100mg/dlと、予後に大きな差はない (Circ J 2023 Vol. 87 Issue 2 Pages 360-367)

ガ 3 系不飽和脂肪酸の一種であるエイコサペンタエン酸 (EPA) による介入の有効性を検討する前向きランダム化研究、RESPECT-EPA 研究を行い、その結果を公表した。研究デザインは、まず、慢性冠動脈疾患症例をリクルートし、血中の EPA/AA (アラキドン酸) を測定、動脈硬化リスクが高いとされる EPA/AA<0.4 の症例を介入アームに組み入れる。そのうえで介入アーム

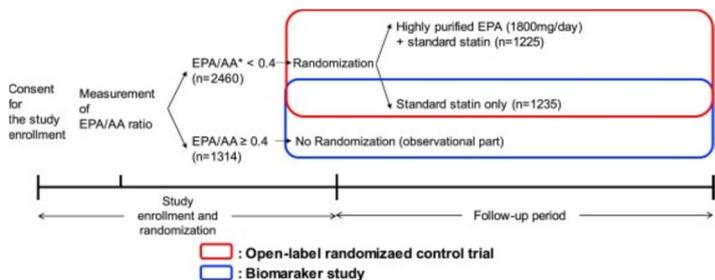
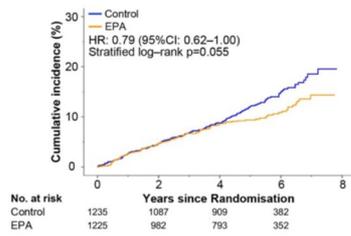


図8 EPAが冠動脈疾患症例の予後に影響を及ぼすかについて検討した RESPECT-EPA研究のデザイン (Am Heart J 2023 Vol. 257 Pages 1-8)

A Primary endpoint



B Composite coronary event

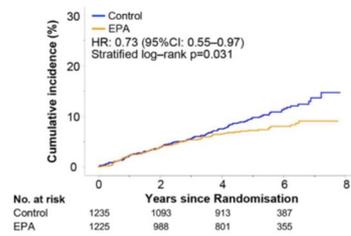


図9 安定冠動脈疾患症例に対する1.8g/日のEPAは、Primary endpointは傾向はあるが有意差無し、secondary endpointは有意に抑制した(Circulation 2024)

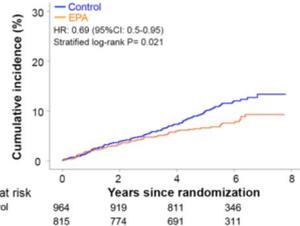


図10 中断症例、プロトコール違反症例を除外すると、Primary endpointも有意に抑制された(Circulation 2024)

灰化も並行しないことがしばしばある(図 11)。そのことは、両者の進行メカニズムが同一でないことを示唆する。本研究では、TAVI 症例から得られた血清、胸部 CT 画像と予後データを組み合わせて解析することでそのメカニズムを解明する。順天堂医院で TAVI を施行された症例の血清の HDL 機能(組織からコレステロールを回収する能力: コレステロール引き抜き能)を測定すると、興味深いことに男性でのみ、HDL によるコレステロール引き抜き能が高いほど、大動脈弁石灰化が少ないことが明らかとなった(図 12)。さらに、研究者等のグループでは、

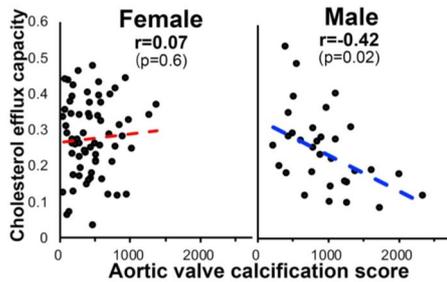
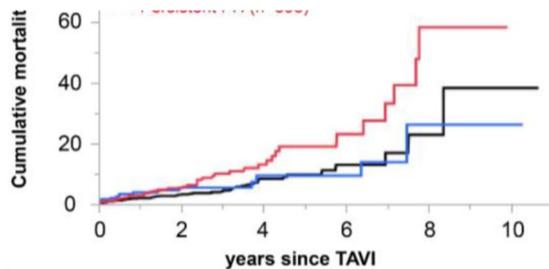


図12: TAVI症例における大動脈弁の石灰化は男性では、HDLによるコレステロール引き抜き能と逆相関する(未公開データ)

を施行しても肺高血圧を改善させることができなかった症例では予後が不良であることが明らかとなった。この知見は、TAVI による TRPG の改善の有無が TAVI 後の予後予測に対する有用な



	1407	660	220	45	7
sd PH	253	111	43	23	4
it PH	396	187	70	19	4

図13: TAVI後の心血管死亡+心不全入院: 肺高血圧(PH)改善すれば有意に発症頻度が低い(J Clin Med 2023 Vol. 12 Issue 2)

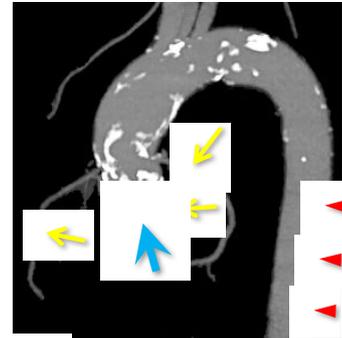
あることを示した。

の症例を EPA1.8g/日摂取群とコントロール群にランダム割り付けを行い、経過を観察した(図 8)。その結果、EPA は、一次エンドポイント(心血管死亡・心筋梗塞・脳卒中・冠血行再建)は減少させる傾向はあるものの有意差無し、二次エンドポイント((心臓突然死・心筋梗塞・不安定狭心症・冠血行再建)は有意に抑制した(図 9)。さらに、試験を中断した症例やプロト

コール違反症例を除いた解析では一次エンドポイントでも有意にリスクを低下させた(図 10)。

(3) 大動脈弁狭窄症のメカニズムと、経カテーテル大動脈弁置換術(TAVI)施行症例のリスク評価

臨床現場で大動脈弁狭窄症の症例に接していると、大動脈弁の石灰化は強いが、冠動脈や大動脈の石灰化はほとんど認めない症例、あるいはその逆の症例にもしばしば遭遇し、動脈と大動脈弁の石灰化は一致しないことが多い。さらに冠動脈と大動脈弁の石



→ 大動脈弁: 石灰化(+++)
→ 冠動脈: 石灰化(-) → 大動脈: 石灰化(-)

図11: AS症例の大動脈弁石灰化は大動脈・冠動脈の石灰化と平行しない

TAVI 症例の多施設レジストリデータベース (LAPLACE TAVI registry) を構築し、TAVI 後のリスク因子

に関する臨床的な解析を行っている。TAVI 術後に肺高血圧(PH)が解消されるか否か、に着目し、その長期予後に対する影響を検討した。その結果心エコーで経三尖弁圧較差(transtricuspid pressure gradient: TRPG)を測定することにより推定することが可能な肺動脈圧が、TAVI 術後減少した症例(=AS を解除することにより肺高血圧が改善した症例)では予後が良好であり、逆に TAVI マーカーであるということだけでなく、いつ AS に介入すべきか、つまり肺高血圧が不可逆になる前に弁置換を行う必要があることを示唆している(図 13)。さらに、研究者らのグループでは、これまでに様々な循環器疾患における栄養状態が予後に影響を与えることを、新たな栄養指標を考案し、示してきた。その指標は今や海外を含む様々な施設、疾患で検討され、簡便で有用な新たな栄養指標としてその地位を確立されつつある。(ChinaStroke registry の論文)。今回 LAPLACE-TAVI レジストリデータベースデータを用い、その新たな栄養指標が TAVI 症例でも有用であり、予後予測因子として有用であることに加え、フレイルの指標とも相関が

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 31件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Chikata Yuichi, Iwata Hiroshi, Minamino Tohru	4. 巻 3
2. 論文標題 The Prognostic Efficacy of DPP-4 Inhibitors in Asian HFpEF	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JACC: Asia	6. 最初と最後の頁 105 ~ 107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacasi.2022.11.008	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 Koike Takuma, Iwata Hiroshi, Chikata Yuichi, Doi Shinichiro, Naito Ryo, Yasuda Hidetoshi, Funamizu Takehiro, Endo Hirohisa, Miyazaki Sakiko, Okazaki Shinya, Higuchi Ryosuke, Takamisawa Itaru, Sato Kei, Tamura Harutoshi, Yokoyama Hiroaki, Tobaru Tetsuya, Takanashi Shuichiro, Tabata Minoru, Minamino Tohru	4. 巻 12
2. 論文標題 Favorable Prognosis in Patients with Recovered Pulmonary Hypertension after TAVI: An Analysis of the LAPLACE-TAVI Registry	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 729 ~ 729
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm12020729	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 Nishizaki Yuji, Miyauchi Katsumi, Iwata Hiroshi, Inoue Teruo, Hirayama Atsushi, Kimura Kazuo, Ozaki Yukio, Murohara Toyooki, Ueshima Kenji, Kuwabara Yoshihiro, Tanaka-Mizuno Sachiko, Yanagisawa Naotake, Sato Tosiya, Daida Hiroyuki	4. 巻 257
2. 論文標題 Study protocol and baseline characteristics of Randomized trial for Evaluation in Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy Statin and Eicosapentaenoic Acid: RESPECT-EPA, the combination of a randomized control trial and an observational biomarker study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Heart Journal	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ahj.2022.11.008	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 Iwata Hiroshi, Minamino Tohru	4. 巻 43
2. 論文標題 Identification of a novel therapeutic target in vascular dysfunction: a showcase of reverse and forward translational research linking bench to bedside	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Heart Journal	6. 最初と最後の頁 501 ~ 503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/eurheartj/ehab263	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 Moriya Soshi, Wada Hideki, Iwata Hiroshi, Endo Hirohisa, Doi Shinichiro, Ogita Manabu, Dohi Tomotaka, Okazaki Shinya, Suwa Satoru, Miyauchi Katsumi, Daida Hiroyuki, Minamino Tohru	4. 巻 63
2. 論文標題 Red Cell Distribution Width Predicts Long-Term Cardiovascular Outcomes in Patients with Chronic Coronary Syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 1041 ~ 1047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.22-304	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 Funamizu Takehiro, Iwata Hiroshi, Chikata Yuichi, Doi Shinichiro, Endo Hirohisa, Wada Hideki, Naito Ryo, Ogita Manabu, Kato Yoshiteru, Okai Iwao, Dohi Tomotaka, Kasai Takatoshi, Isoda Kikuo, Okazaki Shinya, Miyauchi Katsumi, Minamino Tohru	4. 巻 11
2. 論文標題 A Prognostic Merit of Statins in Patients with Chronic Hemodialysis after Percutaneous Coronary Intervention A 10-Year Follow-Up Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 390 ~ 390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11020390	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 Chikata Yuichi, Iwata Hiroshi, Miyosawa Katsutoshi, Koike Takuma, Yasuda Hidetoshi, Funamizu Takehiro, Doi Shinichiro, Endo Hirohisa, Wada Hideki, Naito Ryo, Ogita Manabu, Dohi Tomotaka, Kasai Takatoshi, Isoda Kikuo, Okazaki Shinya, Miyauchi Katsumi, Minamino Tohru	4. 巻 12
2. 論文標題 Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors reduced long-term cardiovascular risk in diabetic patients after percutaneous coronary intervention via insulin-like growth factor-1 axis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-09059-2	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 Fukase Tatsuya, Dohi Tomotaka, Koike Takuma, Yasuda Hidetoshi, Takeuchi Mitsuhiro, Takahashi Norihito, Chikata Yuichi, Endo Hirohisa, Doi Shinichiro, Nishiyama Hiroki, Okai Iwao, Iwata Hiroshi, Okazaki Shinya, Miyauchi Katsumi, Daida Hiroyuki, Minamino Tohru	4. 巻 9
2. 論文標題 Long term impact of blocker in elderly patients without myocardial infarction after percutaneous coronary intervention	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 545 ~ 554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.13715	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 Ishii Junnichi, Kashiwabara Kosuke, Ozaki Yukio, Takahashi Hiroshi, Kitagawa Fumihiko, Nishimura Hideto, Ishii Hideki, Iimuro Satoshi, Kawai Hideki, Muramatsu Takashi, Naruse Hiroyuki, Iwata Hiroshi, Nagai Ryozo	4. 巻 29
2. 論文標題 Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients with Coronary Artery Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 1458 ~ 1474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.63229	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 Iwata Akira, Sano Yuki, Wanaka Hideyuki, Kobayashi Shingo, Okamoto Kensuke, Yamahara Jun, Inaba Masaki, Konishi Yuya, Inoue Junji, Kanayama Atsuki, Yamamoto Saki, Iwata Hiroshi	4. 巻 17
2. 論文標題 Maximum knee extension velocity without external load is a stronger determinant of gait function than quadriceps strength in the early postoperative period following total knee arthroplasty	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0276219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0276219	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 Natsuaki Masahiro, Morimoto Takeshi, Iimuro Satoshi, Fujita Retsu, Iwata Hiroshi, Nagai Ryozo, Kimura Takeshi, on behalf of the REAL-CAD Investigators	4. 巻 86
2. 論文標題 Thrombotic Risk Stratification and Intensive Statin Therapy for Secondary Prevention of Coronary Artery Disease Insights From the REAL-CAD Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1416 ~ 1427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-22-0315	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 Nishio Ryota, Dohi Tomotaka, Takeuchi Mitsuhiro, Takahashi Norihito, Endo Hirohisa, Doi Shinichiro, Okai Iwao, Iwata Hiroshi, Okazaki Shinya, Miyauchi Katsumi, Daida Hiroyuki, Minamino Tohru	4. 巻 79
2. 論文標題 Combined impact of residual inflammatory risk and chronic kidney disease on long-term clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 509 ~ 514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2021.10.023	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 Nishiyama Hiroki, Funamizu Takehiro, Iwata Hiroshi, Endo Hirohisa, Chikata Yuichi, Doi Shinichiro, Wada Hideki, Naito Ryo, Ogita Manabu, Kato Yoshiteru, Okai Iwao, Dohi Tomotaka, Kasai Takatoshi, Isoda Kikuo, Okazaki Shinya, Miyauchi Katsumi, Minamino Tohru	4. 巻 151
2. 論文標題 Low apolipoprotein <sc>A1</sc> was associated with increased risk of cancer mortality in patients following percutaneous coronary intervention: A 10 year follow up study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1482 ~ 1490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.34164	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 Omote Kazunori, Yokota Isao, Nagai Toshiyuki, Sakuma Ichiro, Nakagawa Yoshihisa, Kamiya Kiwamu, Iwata Hiroshi, Nagai Ryozo, Anzai Toshihisa	4. 巻 29
2. 論文標題 High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Events in Patients with Stable Coronary Artery Disease Treated with Statins: An Observation from the REAL-CAD Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 50 ~ 68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.59881	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 Sakuma Masashi, Iimuro Satoshi, Shinozaki Tomohiro, Kimura Takeshi, Nakagawa Yoshihisa, Ozaki Yukio, Iwata Hiroshi, Miyauchi Katsumi, Daida Hiroyuki, Suwa Satoru, Sakuma Ichiro, Nishihata Yosuke, Saito Yasushi, Ogawa Hisao, Matsuzaki Masunori, Ohashi Yasuo, Taguchi Isao, Toyoda Shigeru, Inoue Teruo, Nagai Ryozo	4. 巻 20
2. 論文標題 Optimal target of LDL cholesterol level for statin treatment: challenges to monotonic relationship with cardiovascular events	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Medicine	6. 最初と最後の頁 441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12916-022-02633-5	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 Takeuchi Mitsuhiro, Dohi Tomotaka, Fukase Tatsuya, Nishio Ryota, Takahashi Norihito, Endo Hirohisa, Doi Shinichiro, Kato Yoshiteru, Okai Iwao, Iwata Hiroshi, Okazaki Shinya, Isoda Kikuo, Miyauchi Katsumi, Minamino Tohru	4. 巻 37
2. 論文標題 Comparison of clinical outcomes between percutaneous coronary intervention for de novo lesions versus in-stent restenosis lesions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiovascular Intervention and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 324 ~ 332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12928-021-00792-5	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 Takeuchi Mitsuhiro, Dohi Tomotaka, Matsumura Mitsuaki, Fukase Tatsuya, Nishio Ryota, Takahashi Norihito, Endo Hirohisa, Nishiyama Hiroki, Doi Shinichiro, Okai Iwao, Iwata Hiroshi, Okazaki Shinya, Miyauchi Katsumi, Daida Hiroyuki, Minamino Tohru	4. 巻 11
2. 論文標題 Relationship Between Optical Coherence Tomography-Derived In Stent Neointima and the Extent of Lipid Rich Neointima by Near Infrared Spectroscopy and Intravascular Ultrasound: A Multimodal Imaging Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e026569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.122.026569	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 Abe Hiroshi, Miyazaki Tetsuro, Iwata Hiroshi, Yokoyama Ken, Tokano Takashi, Minamino Tohru	4. 巻 15
2. 論文標題 Poor Nutritional Status during Recovery from Acute Myocardial Infarction in Patients without an Early Nutritional Intervention Predicts a Poor Prognosis: A Single-Center Retrospective Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 4748 ~ 4748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu15224748	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 Chikata Yuichi, Iwata Hiroshi, Minamino Tohru	4. 巻 3
2. 論文標題 The Prognostic Efficacy of DPP-4 Inhibitors in Asian HFpEF	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JACC: Asia	6. 最初と最後の頁 105 ~ 107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacasi.2022.11.008	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 Fukase Tatsuya, Dohi Tomotaka, Fujimoto Shinichiro, Nishio Ryota, Nozaki Yui O., Kudo Ayako, Takeuchi Mitsuhiro, Takahashi Norihito, Okai Iwao, Iwata Hiroshi, Li Debiao, Xie Yibin, Minamino Tohru	4. 巻 25
2. 論文標題 Relationship between coronary high-intensity plaques on T1-weighted imaging by cardiovascular magnetic resonance and vulnerable plaque features by near-infrared spectroscopy and intravascular ultrasound: a prospective cohort study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance	6. 最初と最後の頁 4~4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12968-023-00916-1	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 Fukase Tatsuya, Dohi Tomotaka, Nishio Ryota, Takeuchi Mitsuhiro, Takahashi Norihito, Chikata Yuichi, Endo Hirohisa, Doi Shinichiro, Nishiyama Hiroki, Okai Iwao, Iwata Hiroshi, Okazaki Shinya, Miyachi Katsumi, Daida Hiroyuki, Minamino Tohru	4. 巻 30
2. 論文標題 Paradoxical Long-Term Impact Between Serum Apolipoprotein E and High-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 611~623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.63535	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 Kanai Akira, Chikata Yuichi, Iwata Hiroshi, Ajima Tomohi, Kaneko Tomohiro, Murata Azusa, Kagiya Nobuyuki, Fukushima Yoshifumi, Miyazaki Sakiko, Minamino Tohru	4. 巻 11
2. 論文標題 A case of adult patent ductus arteriosus associated infective endarteritis who was successfully treated with only antibiotics	5. 発行年 2023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/ccr3.7016	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 Koike Takuma, Iwata Hiroshi, Chikata Yuichi, Doi Shinichiro, Naito Ryo, Yasuda Hidetoshi, Funamizu Takehiro, Endo Hirohisa, Miyazaki Sakiko, Okazaki Shinya, Higuchi Ryosuke, Takamisawa Itaru, Sato Kei, Tamura Harutoshi, Yokoyama Hiroaki, Tobaru Tetsuya, Takanashi Shuichiro, Tabata Minoru, Minamino Tohru	4. 巻 12
2. 論文標題 Favorable Prognosis in Patients with Recovered Pulmonary Hypertension after TAVI: An Analysis of the LAPLACE-TAVI Registry	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 729~729
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm12020729	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 Koike Takuma, Iwata Hiroshi, Hirose Kuniaki, Minamino Tohru	4. 巻 7
2. 論文標題 A case report of pulmonary artery intimal sarcoma negative for 18F-FDG mimicking pulmonary thromboembolism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Heart Journal - 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) 10.1093/ehjcr/ytad140	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 Morinaga Jun, Kashiwabara Kosuke, Torigoe Daisuke, Okadome Yusuke, Aizawa Kenichi, Uemura Kohei, Kurashima Ai, Matsunaga Eiji, Fukami Hiroataka, Horiguchi Haruki, Sato Michio, Sugizaki Taichi, Miyata Keishi, Kadomatsu Tsuyoshi, Mukoyama Masashi, Iwata Hiroshi, Matsuyama Yutaka, Nagai Ryoza, Oike Yuichi	4. 巻 43
2. 論文標題 Plasma ANGPTL8 Levels and Risk for Secondary Cardiovascular Events in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease Receiving Statin Therapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 1549 ~ 1559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.122.318880	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 Nishio Ryota, Dohi Tomotaka, Fukase Tatsuya, Takeuchi Mitsuhiro, Takahashi Norihito, Endo Hirohisa, Doi Shinichiro, Okai Iwao, Iwata Hiroshi, Okazaki Shinya, Miyauchi Katsumi, Daida Hiroyuki, Minamino Tohru	4. 巻 44
2. 論文標題 Impact of simple equation for estimating appendicular skeletal muscle mass in patients with stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 IJC Heart & Vasculature	6. 最初と最後の頁 101163 ~ 101163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcha.2022.101163	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 Nishizaki Yuji, Miyauchi Katsumi, Iwata Hiroshi, Inoue Teruo, Hirayama Atsushi, Kimura Kazuo, Ozaki Yukio, Murohara Toyooki, Ueshima Kenji, Kuwabara Yoshihiro, Tanaka-Mizuno Sachiko, Yanagisawa Naotake, Sato Tosiya, Daida Hiroyuki	4. 巻 257
2. 論文標題 Study protocol and baseline characteristics of Randomized trial for Evaluation in Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy?Statin and Eicosapentaenoic Acid: RESPECT-EPA, the combination of a randomized control trial and an observational biomarker study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Heart Journal	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ahj.2022.11.008	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 Toyota Toshiaki, Iwata Hiroshi, Nagai Ryozo, Kimura Takeshi	4. 巻 87
2. 論文標題 Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels on Statins and Cardiovascular Event Risk in Stable Coronary Artery Disease An Observation From the REAL-CAD Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 360 ~ 367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-22-0168	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 Chikata Yuichi, Iwata Hiroshi, Miyosawa Katsutoshi, Naito Ryo, Koike Takuma, Moriya Soshi, Yasuda Hidetoshi, Funamizu Takehiro, Doi Shinichiro, Endo Hirohisa, Wada Hideki, Ogita Manabu, Dohi Tomotaka, Kasai Takatoshi, Isoda Kikuo, Okazaki Shinya, Miyauchi Katsumi, Minamino Tohru	4. 巻 23
2. 論文標題 Elevated levels of plasma inactive stromal cell derived factor-1 predict poor long-term outcomes in diabetic patients following percutaneous coronary intervention	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cardiovascular Diabetology	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) 10.1186/s12933-024-02197-z	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 Fukase Tatsuya, Dohi Tomotaka, Nishio Ryota, Takeuchi Mitsuhiro, Takahashi Norihito, Chikata Yuichi, Endo Hirohisa, Doi Shinichiro, Nishiyama Hiroki, Okai Iwao, Iwata Hiroshi, Okazaki Shinya, Miyauchi Katsumi, Daida Hiroyuki, Minamino Tohru	4. 巻 10
2. 論文標題 Long-Term Impact of Renin-Angiotensin System Inhibitors for Secondary Prevention in Patients with Chronic Kidney Disease Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Kidney Diseases	6. 最初と最後の頁 39 ~ 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000532055	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 Miyauchi Katsumi, Iwata Hiroshi, Nishizaki Yuji, Inoue Teruo, Hirayama Atsushi, Kimura Kazuo, Ozaki Yukio, Murohara Toyooki, Ueshima Kenji, Kuwabara Yoshihiro, Tanaka-Mizuno Sachiko, Yanagisawa Naotake, Sato Tosiya, Daida Hiroyuki, RESPECT-EPA Investigators	4. 巻 -
2. 論文標題 Randomized Trial for Evaluation in Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy?Statin and Eicosapentaenoic Acid (RESPECT-EPA)	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Circulation	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) 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065520	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 -

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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