分子病態研究室　　室長　松原　広己（循環器内科　副院長）

● 活動目的

1. 臨床研究のサポート（臨床研究支援部門）
2. 難治性循環器疾患の病態解明と新たな治療法開発（基礎研究部門）

● 活動状況

1. 臨床研究支援部門
   1）支援体制：臨床研究看護師1名
   2）支援内容：肺高血圧症に関する臨床研究支援.

2. 基礎研究部門

   肺高血圧症の病態解明と新規治療法の開発.

   1）体制
      a）構成員：医師1名，客員研究員3名，技術補佐員1名
      b）共同研究機関：京都大学ゲノム医学センター，岡山大学大学院医歯薬学総合研究科薬理学分野

   2）研究内容と成果
      a）臨床研究部門　2023年度中は，バルーン肺動脈形成術後のリオシグアト中止の可否に関する新規のランダム化比較試験を当院が中心となって実施中（NCT04600492）. また，過去10年以上，共同研究機関である京都大学ゲノム医学センターと実施してきた，肺高血圧症の遺伝子解析研究を発展させ，新たに多施設の参加も得て新規のレジストリ研究として難病プラットフォームに合流させ，2023年7月より新規の登録を開始したこれまでに先行研究からの移行分を含め300例以上の登録を行った. 加えて，肺高血圧症に関する国内外の他施設主導の3つのレジストリ研究にも参加中である.

      b）基礎研究部門　肺高血圧症は，肺動脈壁の平滑筋細胞が異常に増殖することにより肺動脈の中膜が肥厚して動脈が狭窄することが原因で，最終的に心不全に至る稀な疾患である. 肺高血圧症は経験豊富な専門医でなければ診断に難渋することが多く，特異的なバイオマーカーの発見が望まれている. 近年、アクチビン受容体のリガンド阻害薬が肺動脈性肺高血圧症の治療に有望であることが報告され，また，治療開始前のアクチビンA血中濃度が予後と関連する可能性も示されてきた. 当研究室では，これまでに700名以上の肺高血圧症患者から血清を採取・保管してあるため，これを用いてアクチビン受容体の各種リガンドの計測を行ったが，治療前後の変化などから特異的なバイオマーカーの候補となるものの発見には至らなかった. そこで，アクチビンの血管平滑筋への作用を仲介する物質をターゲットとして再検討を行っている.

● 研究実績

論文発表

1） Tamura Y, Kumamaru H, Nishimura S, Nakajima Y, **Matsubara H**, Taniguchi Y, Tsujino I, Shigeta A, Kinugawa K, Kimura K, Tatsumi K. Initial Triple Combination Therapy Including Intravenous Prostaglandin I(2) for the Treatment of Patients with Severe Pulmonary Arterial Hypertension. Int Heart J. 2023;64:684-692. doi: 10.1536/ihj.23-047

2） Takatsuki S, Shimokawahara H, Shimizu Y, Kawai R, Matsuura H, **Matsubara H**. Clinical differences between children and adults with idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. Cardiol Young. 2023;33:1909-1912. doi: 10.1017/S1047951122003432

3） Tabuchi I, Ogawa A, Shigetoshi M, Shimokawahara H, Ito H, **Matsubara H**. Low incidence of restenosis after successful balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Cardiovasc Interv Ther. 2023;38:231-240. doi: 10.1007/s12928-022-00866-y

4） Simonneau G, Fadel E, Vonk Noordegraaf A, Toshner M, Lang IM, Klok FA, McInnis MC, Screaton N, Madani MM, Martinez G, Salaunkey K, Jenkins DP, **Matsubara H**, Brenot P, Hoeper MM, Ghofrani HA, Jais X, Wiedenroth CB, Guth S, Kim NH, Pepke-Zaba J, Delcroix M, Mayer E. Highlights from the International Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Congress 2021. Eur Respir Rev. 2023;32. doi: 10.1183/16000617.0132-2022

5） Shimokawahara H, Inami T, Kubota K, Taniguchi Y, Hashimoto H, Saito AM, Sekimizu M, **Matsubara H**. Protocol for a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of riociguat on peak cardiac index during exercise in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension after balloon pulmonary angioplasty (THERAPY-HYBRID-BPA trial). BMJ Open. 2023;13:e072241. doi: 10.1136/bmjopen-2023-072241

6） Nishihara T, Shimokawahara H, Ogawa A, Naito T, Une D, Mukai T, Niiya H, Ito H, **Matsubara H**. Comparison of the safety and efficacy of balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients with surgically accessible and inaccessible lesions. J Heart Lung Transplant. 2023;42:786-794. doi: 10.1016/j.healun.2023.01.003

7） Lang IM, Andreassen AK, Andersen A, Bouvaist H, Coghlan G, Escribano-Subias P, Jansa P, Kopec G, Kurzyna M, **Matsubara H**, Meyer BC, Palazzini M, Post MC, Pruszczyk P, Raber L, Roik M, Rosenkranz S, Wiedenroth CB, Redlin-Werle C, Brenot P. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical consensus statement of the ESC working group on pulmonary circulation and right ventricular function. Eur Heart J. 2023;44:2659-2671. doi: 10.1093/eurheartj/ehad413

8） Kuwana M, Abe K, Kinoshita H, **Matsubara H**, Minatsuki S, Murohara T, Sakao S, Shirai Y, Tahara N, Tsujino I, Takahashi K, Kanda S, Ogo T. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of inhaled treprostinil in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ. 2023;13:e12198. doi: 10.1002/pul2.12198

9） Kuramoto K, Ogawa A, Kiyama K, **Matsubara H**, Ohno Y, Fuchikami C, Hayashi K, Kosugi K, Kuwano K. Antiproliferative effect of selexipag active metabolite MRE-269 on pulmonary arterial smooth muscle cells from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Pulm Circ. 2023;13:e12231. doi: 10.1002/pul2.12231

10） Kanezawa M, Shimokawahara H, Tsuji M, Suruga K, Miyagi A, Marunaka M, Mukai T, Kawaguchi T, Yang TY, Yamaguchi I, Nagasaki M, Matsuda F, **Matsubara H**. The Results of Genetic Analysis and Clinical Outcomes after Stent Deployment in Adult Patients with Isolated Peripheral Pulmonary Artery Stenosis. Eur Respir J. 2023. doi: 10.1183/13993003.01511-2023

11） Kanezawa M, Naito T, Shimokawahara H, Ogawa A, **Matsubara H**. Rescue balloon pulmonary angioplasty for refractory heart failure in chronic thromboembolic pulmonary hypertension complicated with takotsubo cardiomyopathy. J Cardiol Cases. 2023;28:79-82. doi:

10.1016/j.jccase.2023.04.004

12） Hosokawa K, Abe K, Funakoshi K, Tamura Y, Nakashima N, Todaka K, Taniguchi Y, Inami T, Adachi S, Tsujino I, Yamashita J, Minatsuki S, Ikeda N, Shimokawahara H, Kawakami T, Ogo T, Hatano M, Ogino H, Fukumoto Y, Tanabe N, **Matsubara H**, Fukuda K, Tatsumi K, Tsutsui H. Long-term outcome of chronic thromboembolic pulmonary hypertension using direct oral anticoagulants and warfarin: a Japanese prospective cohort study. J Thromb Haemost. 2023;21:2151-2162. doi: 10.1016/j.jtha.2023.03.036

13） Fukuda Y, Shimokawahara H, Chikama S, Watanabe A, **Matsubara H**. Combination of rescue balloon pulmonary angioplasty and riociguat therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension with nonsustained polymorphic ventricular tachycardia: A case report. Pulm Circ. 2023;13:e12290. doi: 10.1002/pul2.12290

14） Delcroix M, de Perrot M, Jais X, Jenkins DP, Lang IM, **Matsubara H**, Meijboom LJ, Quarck R, Simonneau G, Wiedenroth CB, Kim NH. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: realising the potential of multimodal management. Lancet Respir Med. 2023;11:836-850. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00292-8

学会発表

1） 慢性血栓塞栓性肺高血圧に対するバルーン肺動脈形成術後の病変部自然拡張の機序
木山　和子
第 77 回　国立病院総合医学会　2023 年 10 月 21 日

2） ISHLT 2023 (Speaker); SESSION 18. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Decade of Progress, BPA: The Search for Equipoise with PEA, Denver, CO, USA, April 19, 2023.

3） Turkish Society of Cardiology, 5th International Pulmonary Vascular Diseases - PVD 2023 Meeting (Speaker & Panelist); LIVE-IN-BOX Session: CTEPH & BPA, Istanbul, TURKEY, May 5, 2023.

4） The 32nd Annual Scientific Meeting of The Indonesian Heart Association, - Regular Symposium 9 - Joint Session Japanese Circulation Society, “Current and Future Management of CTEPH” (Speaker); Balloon Pulmonary Angioplasty in CTEPH, Jakarta, INDONESIA, May 26, 2023.

5） Structural Cardiac Intervention (SCI) 2023 (Speaker); Key Lecture 8; Current update in CTEPH, (2nd operator); Live Case Transmission 5 (CTEPH), Seoul, KOREA, July 14, 2023.

6） EASOPH 2023 (Speaker); How to build strong CTEPH team? (Chair); Session A6: Issues in PH Treatment in EASOPH countries, Incheon, KOREA, July 15, 2023.

7） ENCORE SEOUL 2023 (Moderator); Vein I, Current practice in deep vein thrombosis and pulmonary embolism/CTEPH (Speaker); BPA: update guidelines and target goal for CTEPH patients, (Operator); Live session IV, Samsung Medical Center (CTEPH), (Panelist); Vein II, CTEPH - Paradigm shift from case to cure, (Speaker); Maximal medical therapy for CTEPH including anticoagulation, Complex BPA for CTEPH patients with severe pulmonary HTN, Seoul, KOREA, September 6-7, 2023.

8） International CTEPH Conference 2023 (Panelist); Session 3: The multidisciplinary CTEPH team: making treatment decisions (Chair); Session 5: Management of inoperable patients - medical, interventional, or multimodal? Part 1, (Speaker) Keynote: Balloon pulmonary angioplasty (Speaker); Deep dives, BPA management of complications, (Speaker); Session 6: Long-term outcomes, Japanese perspective, San Diego, USA, September 29-30, 2023.

9） The 27th Congress of Asia Pacific Society of Respirology (Speaker); Evolving spectrum of treatment of CTEPH, Singapore, SINGAPORE, November 18, 2023.

10） 2023 TPHA Autumn PH Forum (Speaker); Hybrid Symposium: Updates and implications for clinical care of CTEPH, Taichung, TAIWAN (Remote), November 18, 2023.

講演、研究会

1） ARTISAN Webinar (Speaker); The early and rapid up-titration of parenteral prostanoid dose to reduce mPAP and improve 20-year survival in PAH, USA (Remote), April 20, 2023.

2） Eighth Lee's Pharmaceutical Pulmonary Hypertension Summit Forum (Speaker); Is remission achievable in PAH? Chongqing, CHINA (Remote), May 13, 2023.

3） Kaohsiung Veterans General Hospital 33th Anniversary International Critical Care Congress (Speaker); Group 1 PAH in Japan, Kaohsiung, TAIWAN, July 8, 2023.

4） PTPA YOUTH CLUB (Speaker); Interventional therapy of CTEPH; key points and tips, CHINA (Remote), August 5, 2023

5） Asia Pacific PH forum 2023, (Moderator); Plenary 2: Asia-Pacific PH guidelines – today and tomorrow, (Speaker): Integrating guidelines into real-life PH care: Challenges and opportunities across AP, (Moderator); Symposium 1: Holistic PAH care: Improving persistence in treatment, Tokyo, JAPAN, September 22-23, 2023.

6） 15th European PH meeting (Speaker); Is treatment de-escalation possible in PAH? Vienna, AUSTRIA, December 2, 2023.

7） PVRI 2023/24 webinar series (Speaker); PRO: All patients should have balloon pulmonary angioplasty before being referred for pulmonary endarterectomy, Virtual, December 13, 2023.