

令和 2 年 6 月 30 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05115

研究課題名（和文）プレジジョン医療実践のための病態機序解明とコンパニオン診断薬開発

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of pathophysiology for precision medicine and development of companion diagnostics

研究代表者

鈴木 亨（SUZUKI, Toru）

自治医科大学・医学部・客員教授

研究者番号：90359620

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,800,000円

研究成果の概要（和文）：ポストゲノム時代を迎えた現在、研究対象は応用ゲノム、なかでもプロテオーム、メタボロームといったオミクスへと主眼が移りつつある。近年、腸内細菌叢由来の酸化代謝物トリメチルアミンN-オキシド（TMAO）が心疾患と関連することが欧米から相次いで報告されている。しかし、他の民族、特に日本人における意義は明らかでない。本研究では、血液中のTMAO値がイギリス人の急性心不全患者の死亡ないし心不全による再入院を予測できる一方、日本人ではTMAOが高値であり、その解釈には注意が必要なことを明らかにした。本研究はTMAOの生成メカニズムや心不全の病態解明および、新たな心不全治療薬の開発につながると期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プレジジョン医療はまだ日本ではほとんど行われていない。これは基盤技術となる疾患プロテオーム、メタボローム解析がまだ十分に進んでいないためである。本研究はTMAOの生成メカニズムや心不全の病態解明および、新たな心不全治療薬の開発につながると期待される。本検査法は、循環器領域におけるバイオマーカーの新規開発としてのインパクトは当然予想されるが、循環器領域のみならず、診断検査領域さらにプロテオーム、メタボローム領域全体における世界的なインパクトが期待される。特に、日本におけるプレジジョン医療の導入、実践のための橋渡しになると考えている。

研究成果の概要（英文）：Now that we are in the post-genome era, the focus of our research is on applied genomes, especially omics such as proteome and metabolome. In recent years, it has been reported that the oxidative metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) derived from the intestinal microflora is associated with heart disease in succession from Europe and the United States. However, its significance in other ethnic groups, especially the Japanese, is not clear. In this study, we found that blood TMAO levels can predict death or rehospitalization due to heart failure in British patients with acute heart failure, while TMAO levels are high in Japanese and caution should be taken in their interpretation. This study is expected to lead to the elucidation of the mechanism of TMAO generation, the pathophysiology of heart failure, and the development of new therapeutic agents for heart failure.

研究分野：内科系臨床医学

キーワード：個別医療

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ポストゲノム時代を迎えた現在、研究対象は応用ゲノム、なかでもプロテオーム、メタボロームといったオミクスへと主眼が移りつつある。国際ヒトゲノム計画が完了した2003年以降、医療のあり方を変える概念として個別化医療(personalized medicine)が提唱された。個別化医療は病名でなく、患者・個性を標的とする医療であり、個人や疾患の特性に合わせたテーラーメイド医療を目指す。一方、プレジジョン医療(precision medicine)はバイオマーカーを用いて患者のサブグループ分けを行い、それらのサブグループごとの最適な治療法の確立および予防医療の提供を行うものである。2015年1月の米国大統領の一般教書演説においてプレジジョン医療構想が発表され、今後の医薬品開発や医療の方向を示すものとして世界的にも注目を集めている。癌に関しては、個別化医療のためのバイオマーカーが開発・臨床応用されている。一方、心血管病態は多様であり、それらの解析が最も必要かつ期待できる領域でありながら、有用なバイオマーカーが少ないため、十分な解析が進んでいない。我々は、世界でも有数のプロテオーム、メタボローム解析法の先駆者として、同技術を心血管病態の解析にいち早く導入してきた実績を有する。本研究では、プレジジョン医療の実践を目的としたコンパニオン診断薬を開発し、臨床応用を目指す。バイオマーカーでリスク層別化するためには臨床情報の正確な反映が最重要なため、臨床データが揃った臨床教室で実施する利点は非常に大きい。また、必要な技術の開発と導入は予備検討で既に実施済みである。本研究は心血管疾患の病態制御の理解を目的としており、病態関連蛋白質の新規発見ないし病態メカニズムの解明ならびに臨床応用の実現可能性は高い。

心血管疾患は長年にわたる炎症や変性の過程を経て生じるため、多様な病態を示す。従来から分子機能の解析など個々の要素の研究は進められてきたが、全貌解明までは至っていない。ヒトゲノム配列の解読により、ヒトには遺伝子が2万個程度しか存在せず、ヒトの多様性においては蛋白質の制御が中心的な役割を果たすことが明らかになった。先述したように、現在におけるライフサイエンスの研究では、遺伝子研究からその応用・産物である蛋白質を対象とした研究へと主眼が移りつつある。実際、疾患病態の多くは疾患関連蛋白質による制御がその中心的な役割を果たすため、心血管疾患のように多様な病態は蛋白質の解析(オミクス解析)が最も成果が期待でき、また必要としている代表的な領域と考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究では、プロテオーム解析術を駆使し、疾患病態制御の理解を目的とした蛋白質解析を実施し、心血管疾患の病態制御の理解を目指す。最終的には、心血管疾患の病態関連蛋白質の新規発見ないし病態メカニズムの解明ならびに臨床応用を目的としている。新規の病態関連蛋白質を単離・同定するために我々が今までに開発してきた技術や手法を全て活用する。プロテオーム解析法はまだ十数年程度の歴史の浅い分野であるが、中心的な役割を果たす質量分析技術ならびにそれを駆使するためのノウハウは飛躍的に進歩しており、我々はそのフロントラインに立つ。従来は包括的なショットガン解析のスループットが十分でなかったため、我々は特定蛋白質に着目したフォーカストプロテオーム解析を実施してきた。その成果の一例として、島津製作所と共同で、世界で初めてとなる虚血性心疾患の予後予測を可能としたプロテオーム・バイオマーカーの開発に成功した。すなわち、本研究では、病態解析に特異的な変化ならびに制御を考慮した新しいプロテオーム解析を実施する計画である。研究期間中に開発した新しいバイオマーカーの検証および臨床実用化に加え、心血管疾患の病態関連蛋白質の新規発見ないし病態メカニズムの解明を目標としており、プレジジョン医療実践のためのバイオマーカーとして臨床応用(診断・治療)の糸口としたい。本検査法が開発されれば、循環器領域におけるバイオマーカーの新規開発としてのインパクトは当然予想されるが、全世界で開発が進められている次世代型のプロテオーム・バイオマーカーの中でも本法が内外において、癌領域を含めても最も進んでいるため、循環器領域のみならず、診断検査領域さらにプロテオーム領域全体における世界的なインパクトが期待される。特に、日本におけるプレジジョン医療の導入、実践のための橋渡しになると考えている。

酸化された腸の微生物叢由来の代謝物であるトリメチルアミン N-オキシド(TMAO)は、心不全患者の転帰と関連しており、循環 TMAO レベルが上昇すると、転帰不良(死亡率/再入院)との関連性が示されている。ただし、これまでの研究では主に白人患者が登録されており、TMAO と転帰との関連に対する民族の影響はまだ調査されてなかった。本研究の目的は、民族の違いが TMAO レベルと心不全アウトカムとの関連に影響を与えるかどうかを調査することである。

### 3. 研究の方法

#### 3 - 1 調査対象母集団

TMAO レベルは、2つのサイト(イギリスのレスター大学病院、英国のグレンフィールド病院、および日本の栃木県下野市の自治医科大学病院)において急性心不全患者で測定され、サンプル

収集、TMAO 測定、およびデータ管理のプロトコルは同じだった。英国レスターコホートは以前に公開されており(Heart 2016)、白人 (n = 842、87%) と南アジア人 (n = 129、13%) の 2 つの主要な民族グループで構成され、自治医科大学病院の急性心不全コホートの患者はすべて日本人だった。本調査は、各参加施設の倫理委員会によって承認され、ヘルシンキ宣言に準拠した。

### 3 - 2 統計分析

主要評価項目は、入院後 1 年以内の心不全による全死因死亡および心不全または再入院 (死亡/心不全) の複合でした。人口統計学、実験室、および臨床データは、連続変数のマンホイットニー U 検定とカテゴリー変数のカイ 2 乗検定を使用して、民族性と比較された。クラスカル・ウォリス検定を使用して、民族グループと TMAO レベルとのグループ差を比較した。B 型ナトリウム利尿ペプチド (BNP) および N 末端 (NT) -プロホルモン BNP (NT-proBNP) レベルは、2 つのコホートで異なるナトリウム利尿ペプチドアッセイを使用して測定されたため、ログ正規化され、z 変換されました (正規化された分析前の各コホートの TMAO レベルとともに 1 標準偏差とした)。Cox 比例ハザード回帰モデルを使用して、年齢、性別、心不全の既往歴、虚血性心疾患、高血圧、糖尿病、NYHA (ニューヨーク心臓協会) のクラス、収縮期の調整後  $\log_{10}$  TMAO レベルと各民族グループの結果を関連付けて分析した血圧、血中ナトリウムレベル、推定糸球体濾過率 (eGFR) による腎機能、ヘモグロビン、および標準化ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP または BNP)。TMAO レベルと死亡率/心不全の関連が、ベースラインの特性に従って層別化されたサブグループ間で異なるかどうかを評価するために、相互作用分析が行われました。 Kaplan-Meier 生存曲線が生成され、Mantel-Cox ログランク検定を使用して、人口中央値および民族中央値で層別化された場合の TMAO レベルの生存率との違いを比較した。

## 4 . 研究成果

### 4 - 1 TMAO に関連する患者の人口統計と臨床パラメーター

急性心不全患者計 1087 人の TMAO レベルが測定された。このうち、842 (77%) は白人、129 (12%) は南アジア、116 (11%) は日本人に分類された (表 1)。TMAO レベルは、白人の患

	Total (n = 1087)	Caucasian (n = 842)	South Asian (n = 129)	Japanese (n = 116)	P value
TMAO ( $\mu\text{mol/L}$ )	5.9 (3.5–11.4)	5.9 (3.6–10.8)	4.5 (3.1–8.4) <sup>b</sup>	9.9 (5.2–22.8) <sup>a</sup>	<0.001
Demographics					
Age	77 (69–83)	79 (71–85)	71 (62–78) <sup>b</sup>	74 (67–81) <sup>b</sup>	<0.001
Male	594 (61%)	508 (60%)	86 (67%)	87 (67%)	0.207
Prior HF	364 (35%)	282 (34%)	44 (34%)	38 (35%) <sup>a</sup>	0.962
Ischaemic heart disease	322 (30%)	225 (27%)	58 (45%) <sup>a</sup>	39 (34%)	<0.001
Hypertension	641 (59%)	480 (57%)	86 (67%) <sup>a</sup>	75 (65%)	0.039
Diabetes mellitus	328 (34%)	261 (31%)	67 (52%) <sup>a</sup>	42 (36%)	<0.001
Dyslipidaemia	274 (25%)	202 (24%)	35 (27%)	37 (32%)	0.156
Atrial fibrillation	491 (45%)	418 (50%)	23 (18%) <sup>b</sup>	50 (43%)	<0.001
NYHA class IV	534 (54%)	451 (54%)	73 (59%)	35 (30%) <sup>b</sup>	<0.001
LV ejection fraction (%)	35 (25–48)	35 (26–48)	34 (23–48)	34 (26–49)	0.782
Clinical signs					
Systolic blood pressure (mmHg)	132 (115–150)	133 (115–150)	135 (116–155)	126 (105–150)	0.240
Diastolic blood pressure (mmHg)	75 (65–85)	74 (65–85)	74 (65–85)	81 (66–94) <sup>a</sup>	0.023
Heart rate (beat/min)	90 (74–106)	88 (74–106)	90 (73–102)	92 (76–112)	0.310
Medication					
Aspirin	458 (42%)	363 (43%)	64 (50%)	31 (28%) <sup>b</sup>	0.001
Beta-blocker	445 (41%)	345 (41%)	57 (45%)	43 (38%)	0.617
ACE inhibitor or ARB	587 (54%)	457 (54%)	70 (54%)	60 (54%)	0.990
Diuretics	647 (60%)	505 (60%)	81 (63%)	61 (55%)	0.371
Laboratory					
Urea (mmol/L)	8.9 (6.5–12.6)	9.0 (6.6–12.7)	8.1 (6.2–12.5)	8.9 (6.4–11.6)	0.383
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>c</sup>	49 (36–66)	48 (35–64)	51 (37–68)	56 (36–82) <sup>a</sup>	0.026
Sodium (mmol/L)	138 (135–141)	138 (135–141)	137 (135–140)	140 (137–142) <sup>a</sup>	0.001
Haemoglobin (g/dL)	12.3 (10.8–13.7)	12.4 (10.9–13.8)	11.9 (10.5–13.0) <sup>b</sup>	11.9 (10.7–13.4)	0.012
NT proBNP (pg/mL)	–	2123 (996–3946)	2103 (833–3454)	–	–
BNP (pg/mL)	–	–	–	654 (355–1095)	–
z-transformed log natriuretic peptide	0.17 (–0.43–0.62)	0.18 (–0.40–0.66)	0.18 (–0.53–0.56)	0.05 (–0.59–0.59)	0.460
Outcomes					
Mortality at 1 year	281 (26%)	243 (29%)	25 (19%) <sup>b</sup>	13 (11%) <sup>b</sup>	<0.001
Mortality/HF at 1 year	418 (39%)	332 (39%)	52 (41%)	34 (29%)	0.096

ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF, heart failure; LV, left ventricular; NT-proBNP, N-terminal pro B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; TMAO, trimethylamine-N-oxide. Data are expressed as median (interquartile range) for continuous variables or n (%) for categorical values. Categorical variables were analyzed with  $\chi^2$  tests. Continuous variables were analysed with Mann-Whitney U tests.

<sup>a</sup>Significantly higher compared with Caucasian.

<sup>b</sup>Significantly lower compared with Caucasian pairwise analyses.

<sup>c</sup>Estimated by Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula.

表 1

者や南アジアの患者と比較して日本人の患者で有意に高かった (中央値[四分位範囲]: 9.9  $\mu\text{M}$  [5.2–22.8]、5.9  $\mu\text{M}$  [3.6–10.8]、および 4.5  $\mu\text{M}$  [3.1–8.4]、それぞれ、日本人、白人、南アジアの患者の場合、 $p < 0.001$ ) (図 1)。白人の患者は、日本人や南アジアの患者よりも有意に高齢だった。南アジアの患者は、虚血性心疾患、高血圧、および糖尿病の有病率は高かったが、心房細動の有病率は低かった。日本の患者の eGFR は、白人および南アジアの患者 (56 (ml / min / 1.73m<sup>2</sup>))

[36-82]、48 ( ml / min / 1.73m<sup>2</sup> ) [35-64]、および 51 ( ml /min/1.73m<sup>2</sup> ) [37-68]、それぞれ、 $p=0.026$  ) ;ただし、民族グループ間で正規化されたナトリウム利尿ペプチドの分布に違いなかった ( 表 1 )

#### 4 - 2 1 年後の死亡率/心不全の予測因子としての TMAO レベル

白人患者の 1 年死亡率は民族グループの中で最も高く ( $p < 0.001$  ) 1 年死亡率/心不全率の場合、民族グループ間に有意差は観察されませんでした ( $p = 0.096$ ; 表 1 )

高い TMAO レベルは、一変量[ハザード比 ( HR ) 95% 信頼区間 ( CI ) : 1.28 ( 1.17-1.40 )、 $p < 0.001$  ]の死亡率/心不全と有意に関連し、母集団全体での多変量解析 ( 未調整の  $p < 0.001$ 、調整済  $p = 0.002$  ) ( 表 2 )、民族性が一変量モデルと見なされた場合、白人と南アジアの患者 ( $p = 0.823$  ) の間に死亡率/心不全との関連について観察された差異はなかったが、日本人

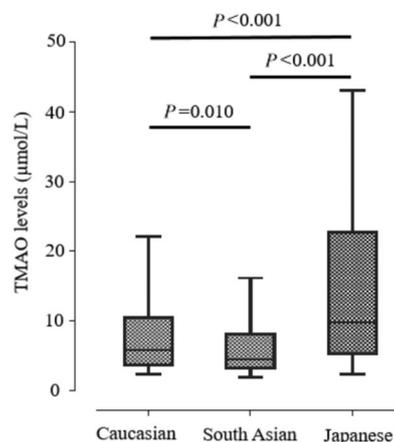


図 1

	Unadjusted		Adjusted <sup>a</sup>	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Univariate model				
logTMAO	1.28 (1.17-1.40)	<0.001		
Ethnic group				
Caucasian	Reference			
South Asian	1.03 (0.77-1.39)	0.823		
Japanese	0.69 (0.49-0.99)	0.042		
Multivariate model				
logTMAO		<0.001		0.002
Ethnicity group		0.057		0.311
Ethnic group*logTMAO		0.408		0.125
Caucasian*logTMAO	1.38 (1.24-1.53)		1.23 (1.08-1.40)	
South Asian*logTMAO	1.15 (0.86-1.55)		0.88 (0.61-1.25)	
Japanese*logTMAO	1.21 (0.93-1.57)		1.02 (0.77-1.35)	

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; TMAO, trimethylamine-N-oxide.

<sup>a</sup>Adjusted for age, sex, previous history of heart failure, ischaemic heart disease, hypertension, diabetes, systolic blood pressure, New York Heart Association class, sodium, haemoglobin, estimated glomerular filtration rate, and standardized natriuretic peptide.

表 2

の患者 ( $p = 0.042$  ) と、死亡/心不全のリスクが低い。ただし、多変量モデルとして、民族間で観察された差はなく、死亡率/心不全との関連も認められなかった ( 未調整  $p = 0.057$ 、調整済  $p = 0.311$  ) ( 表 2 )。 Kaplan-Meier 生存分析でも、南アジア人と日本人の患者間 ( $p = 0.068$  ) および白人と南アジアの患者間 ( $p = 0.822$  ) の結果に有意差はなかった。しかし、白人と日本人の患者の間で有意差が観察された ( $p = 0.041$  ) ( 図 2 )

民族グループと TMAO レベル間の相互作用を調査したところ、調整後の全人口 ( 民族グループ ) と TMAO レベルの間に有意な相互作用は見られなかった ( 未調整  $p = 0.408$ 、調整済  $p = 0.125$  )。各民族グループを考慮した場合、死亡率/心不全を伴う TMAO のハザード比は 3 つの民族グループ間で類似していた ( HR 未調整 1.15-1.38、調整済み 0.88-1.23 ) ( 表 2 )

生存分析では、全人口の TMAO レベルの中央値を考慮すると、白人の患者は循環レベルの上昇 ( $p < 0.001$  ) を伴う心不全による全死因および/または再入院の発生率の増加を示したが、日本

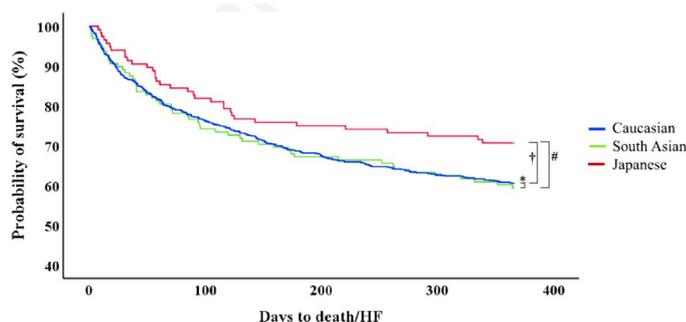
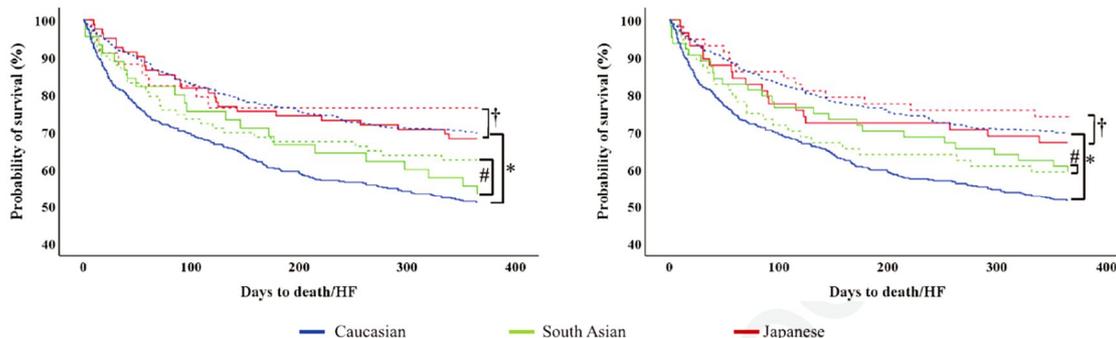


図 2



	Caucasian*		South Asian <sup>#</sup>		Japanese <sup>†</sup>	
	Chi-square	p Value	Chi-square	p Value	Chi-square	p Value
(A) Total cohort TMAO	33.295	<0.001	0.585	0.444	0.494	0.482
(B) Ethnicity-derived TMAO	31.046	<0.001	0.017	0.895	0.678	0.410

Solid lines represent above median and dashed lines represent below median.

Median TMAO levels for: total cohort 5.89  $\mu\text{mol/L}$ ; Caucasian 5.86  $\mu\text{mol/L}$ ; South Asian 4.53  $\mu\text{mol/L}$ ; Japanese 9.86  $\mu\text{mol/L}$

図 3

人および南アジア人患者は、TMAO と生存との関連を示さなかった ( $p \geq 0.444$ ) (図 3A)。さらに、TMAO が各民族グループの中央値で層別化された場合、白人の患者は循環レベルの上昇を伴うイベントの発生率の増加を示したが ( $p < 0.001$ )、日本人および南アジアの患者は TMAO と死亡率/心不全イベントとの関連を示さなかった ( $p \geq 0.410$ ) (図 3B)。死亡率 (補足図 1A および補足図 2) および心不全による再入院 (補足図 1B および補足図 3) についても、同様の結果が観察された。

### 考察

急性心不全患者の TMAO レベルは民族によって異なった。白人および非白人患者は、死亡率 / 心不全の生存確率が同じでした。ただし、TMAO の中央値で二分した場合、白人の患者のみが、TMAO レベルの上昇に基づいて層別化する能力を示したが、日本人および南アジアの患者ではそうではなかった。以前の調査結果と併せて、TMAO は白人患者に選択的リスクを調整した民族選択性の寄与を示し、少なくとも調査対象のコホートにおける TMAO の測定値は、白人の有害事象とのリスク関連に適用可能であるが、非白人患者には適用できないことを示している。

TMAO レベルは食事/生活習慣の影響を受けることが知られており、コリン/カルニチンが豊富な食品 (魚や赤身の肉など) の摂取は、TMAO レベルが高く、菜食主義者はそのレベルが低いことに関連している。現在のコホート、私たちの調査結果は、食事の貢献における文化的および民族的な違いを反映している可能性がある。白人とアジア人の間の心血管疾患の異なる関連性は以前に報告されており、私たちの調査結果はこれらと一致しています。以前の研究では、TMAO レベルと心血管リスクとの関連性は、血液透析患者の白人と黒人で異なり、白人患者では有害事象が直線的に増加したが、黒人ではそうではなかった。

制限として、本研究の制限である TMAO レベルへの影響を調査するための食事記録および腸内微生物叢の組成に関する情報はなかった。英国と日本のコホート間の標準的なケアの違いも貢献した可能性がある。

結論として、人種の違いは、急性心不全患者の TMAO レベルとその有害な結果を伴うリスク層別化に影響を与える。本調査結果は、TMAO を介した腸内微生物叢のこれまで未知の人種選択的寄与の特定を通じて、急性心不全に関連する転帰の現在の理解にさらなる知見を追加すると考えられる。すなわち、血液中の TMAO 値がイギリス人の急性心不全患者の死亡ないし心不全による再入院を予測できる一方、日本人では TMAO が高値であり、その解釈には注意が必要なが明らかになった。本研究は TMAO の生成メカニズムや心不全の病態解明および、新たな心不全治療薬の開発につながると期待される。

### <引用文献>

1. Suzuki T, et al. *Heart* 2016;102(11):841-848.
2. Tang WH, et al. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(18):1908-14.
3. Troseid M, et al. *Journal of Internal Medicine* 2015;277(6):717-726.
4. Schuett K, et al. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(25):3202-3204.
5. Salzano A, et al. *Eur J Prev Cardiol* 2019;2047487319870355.
6. Yazaki Y, et al. *Eur J Heart Fail* 2019.
7. Suzuki T, et al. *European journal of heart failure* 2019;21(7):877-886.
8. Salzano A, et al. *Heart Fail Clin* 2020;16(1):23-31.
9. Cho CE, et al. *Mol Nutr Food Res* 2017;61(1).
10. Cassambai S, et al. *Eur J Prev Cardiol* 2019;2047487319831372.
11. Wu WK, et al. *Gut* 2018;68(8):1439-1449.
12. Jaacks LM, et al. *Nutrition* 2016;32(9):975-84.
13. Zaman MJ, et al. *Heart* 2013;99(10):729-36.
14. Shafi T, et al. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(1):321-331.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yazaki Y, Aizawa K, Israr M, Negishi N, Salzano A, Saitoh Y, Kimura N, Kono K, Heaney L, Cassambai S, Bernieh D, Lai F, Imai Y, Kario K, Nagai R, Ng L, Suzuki T	4. 巻 -
2. 論文標題 1.Ethnic differences in association of outcomes with trimethylamine N-oxide in acute heart failure patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	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/ehf2.12777	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 Yazaki Y, Salzano A, Nelson CP, Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Lang CC, Metra M, Samani NJ, Ng LL, Suzuki T	4. 巻 -
2. 論文標題 Geographical location affects the levels and association of trimethylamine N-oxide with heart failure mortality in BIOSTAT-CHF: a post-hoc analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Heart Fail	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/ejhf.1550	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 Salzano, A., Israr, M. Z., Yazaki, Y., Heaney, L. M., Kanagala, P., Singh, A., Arnold, J. R., Gulsin, G. S., Squire, I. B., McCann, G. P., Ng, L. L., Suzuki T	4. 巻 -
2. 論文標題 Combined use of trimethylamine N-oxide with BNP for risk stratification in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the DIAMONDHFpEF study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Prev Cardiol	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） 10.1177/2047487319870355	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 Cassambai S, Salzano A, Yazaki Y, Bernieh D, Wong M, Israr MZ, Heaney LM, Suzuki T	4. 巻 -
2. 論文標題 Impact of acute choline loading on circulating trimethylamine N-oxide levels	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Prev Cardiol	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） 10.1177/2047487319831372	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 Suzuki T, Yazaki Y, Voors A, Jones D, Chan D, Anker S, Cleland J, Dickstein K, Filippatos G, Hillege H, Lang C, Ponikowski P, Samani N, Veldhuisen D, Zannad F, Zwinderman A, Metra M, Ng L	4. 巻 -
2. 論文標題 Association with outcomes and response to treatment of trimethylamine N-oxide in heart failure (from BIOSTAT-CHF)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Heart Fail	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/ejhf.1338	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 Suzuki T, Bossone E	4. 巻 -
2. 論文標題 Biomarkers of Heart Failure: Past, Present, and Future	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Heart Fail Clin	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) 10.1016/j.hfc.2017.08.012	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 Israr MZ, Heaney LM, Suzuki T	4. 巻 -
2. 論文標題 Proteomic Biomarkers of Heart Failure	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heart Fail Clin	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) 10.1016/j.hfc.2017.08.010	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 Heaney LM, Jones DJ, Suzuki T	4. 巻 -
2. 論文標題 Mass spectrometry in medicine: a technology for the future?	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Future Sci OA	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) 10.4155/fsoa-2017-0053	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 Heaney LM, Deighton K and Suzuki T	4. 巻 -
2. 論文標題 Non-targeted metabolomics in sport and exercise science	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Sports Sci	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) 10.1080/02640414.2017.1305122	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 Suzuki T, Israr MZ, Heaney LM, Takaoka M, Squire IB and Ng LL	4. 巻 -
2. 論文標題 Prognostic Role of Molecular Forms of B-Type Natriuretic Peptide in Acute Heart Failure	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Chem	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) 10.1373/clinchem.2016.265140	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 Suzuki T, Heaney LM, Jones DJ and Ng LL	4. 巻 -
2. 論文標題 Trimethylamine N-oxide and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Chem	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) 10.1373/clinchem.2016.264853	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 Suzuki T, Heaney LM, Bhandari SS, Jones DJ, Ng LL	4. 巻 -
2. 論文標題 Trimethylamine N-oxide and prognosis in acute heart failure	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Heart	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) 10.1136/heartjnl-2015-308826	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 Heaney L, Jones D, Mbasu R, Ng L, Suzuki T	4. 巻 -
2. 論文標題 High mass accuracy assay for trimethylamine N-oxide using stable-isotope dilution with liquid chromatography coupled to orthogonal acceleration time of flight mass spectrometry with multiple reaction monitoring	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Anal. Bioanal. Chem	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) 10.1136/heartjnl-2015-308826	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
研究分担者	相澤 健一  (AIZAWA Kenichi)  (70436484)	自治医科大学・医学部・准教授    (32202)	