

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K08054

研究課題名（和文）多層オミックス解析データから心不全診断における新たな層別化への展開

研究課題名（英文）Development of new stratification in heart failure diagnosis from multilayered omics analysis data

研究代表者

朝倉 正紀（Asakura, Masanori）

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：80443505

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：高齢化社会での心不全患者増加を前に、心不全克服は急務である。本研究では、基礎と臨床の多面的研究を通して心不全の層別化を目指した。新たな心不全モデルマウスを作成し、不全心筋における遺伝子発現とメタボローム解析を行った。臨床的には急性心不全入院患者の尿中アルブミンの重要性を示した。急性心不全入院においては82%においてアルブミン尿が認められることを示し、アルブミン尿は慢性期予後と相関し、NT-proBNPと組み合わせることで予後の層別化が可能であることが分かった。また心不全急性期においては尿細管障害がアルブミン尿形成に関与することを示唆するデータを示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全患者は増加の一途をたどっており、多臓器関連疾患である心不全をより多角的・立体的に捉え直す必要がある。本研究は我々が開発した心不全モデルマウスの解析から、コハク酸代謝が心不全治療の新たな標的となりうることを明らかにした。また心不全患者サンプルの解析から、心不全急性期のアルブミン尿がその病態と予後に深く関与していることを示すことができた。これらは学術的意義が高い成果と考える。また非侵襲的・かつ安価に測定可能なアルブミン尿のバイオマーカーとしての価値が確立できれば、医療経済的にも優れた効果をあげると期待され、社会的意義が大きいと考える。

研究成果の概要（英文）：In the aging society, overcoming heart failure is crucial. To better stratify the pathophysiology of heart failure, we conducted basic and clinical research. From a basic research perspective, a new heart failure model mouse was created, and comprehensive gene expression and metabolome analyses were conducted. Clinically, the study highlighted the significance of urinary albumin in acute heart failure patients, showing that the degree of albuminuria during the acute phase correlates with chronic phase prognosis. It was observed that 82% of acute heart failure patients exhibited albuminuria. Albuminuria showed a strong correlation with prognosis, similar to the classic biomarker NT-proBNP, and combining both biomarkers improved prognosis stratification. Furthermore, the study investigated how urinary albumin changes during acute heart failure treatment, suggesting that tubular damage, not renal function, contributes to albuminuria formation.

研究分野：心不全

キーワード：心不全 心腎関連 アルブミン尿

## 1. 研究開始当初の背景

日本社会が超高齢化するに伴い心不全患者数が増加し、80歳を超える高齢心不全患者が占める比率が極めて高くなっている。高齢者心不全の特徴の一つに、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、貧血、高脂血症などの多くの併存疾患を有しているために心不全の病態が複雑化し、診断、治療方針に難渋することが挙げられる。心不全の病態が複雑化しているにもかかわらず、心不全の主たる診断は、心臓超音波検査が主で、必要時に心臓カテーテル検査による心行動態評価を追加することで行われる。一方、血液サンプルによる心不全のバイオマーカー診断としては、BNPしか臨床応用されていない現状がある。高齢者心不全が今後さらに増加する我が国において、簡便かつ非侵襲的な検査による心不全診断の新たな層別化は喫緊の課題となっている。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、ヘテロな集合体である心不全という症候群を、多層的オミックス解析データから得られた結果をもとに、新たな血液バイオマーカーを用いた心不全の層別化を試みることを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 心不全モデル動物を用いた検討

従来用いられてきた大動脈縮窄による心不全モデル (TACモデル) では心不全への移行に要する期間が7-12週程度と長いこと、心機能低下の再現性が高くないなどの問題があった。我々はTACに受容体作動薬 (イソプロテレノール) を投与することで肥大心から不全心へ移行する新たな動物モデル (T3Iモデル) を確立し、これにSGLT2阻害薬を投与した際の心機能への影響、心筋代謝への影響を検討した。

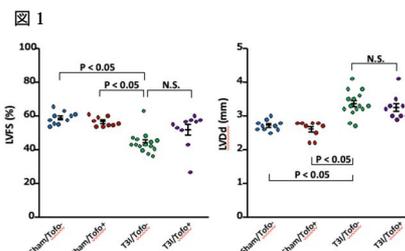
### (2) 心不全患者サンプルを用いた検討

実際のひとでのバイオマーカーを検討するため、急性心不全患者における尿サンプルを解析し、解析した。特に簡便かつ非侵襲的に測定でき、心不全の病態に深く関与すると考えられるアルブミン尿に注目し、新規心不全バイオマーカーとしての有用性を検討した。

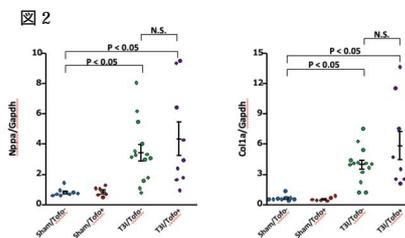
## 4. 研究成果

### (1) 心不全モデル動物を用いた検討

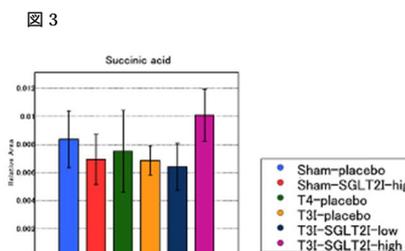
我々が樹立した圧負荷心不全モデルであるT3Iモデルを用いて、心不全標準治療薬となっているSGLT2阻害薬トホグリフロジンが圧負荷心不全形成過程における病態に関与しているかを検討した。結果、T3Iモデルでは心不全が効率よく再現されたが、左室ジオメトリーや収縮能の差は認められなかった (図1)。またNppaやCol1といった遺伝子発現にも差は認められなかった (図2)。



T3Iモデルにおいてトホグリフロジンが心筋代謝に与える影響をメタボローム解析を用いて検討した。トホグリフロジンには低用量群と高用量群を設けて検討したところ、TCAサイクルの構成代謝物であるコハク酸がマウス不全心で低下しており、トホグリフロジン通常用量群で回復していたことが判明した。



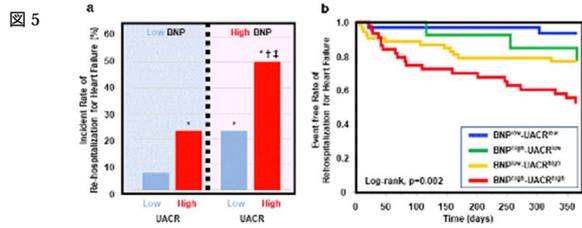
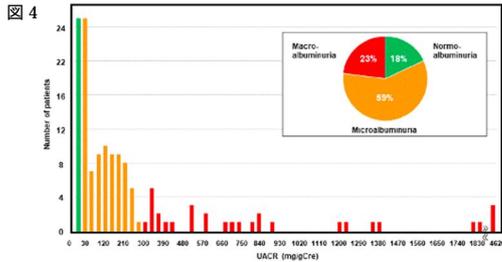
上記を併せた考察から、トホグリフロジンは圧負荷による肥大心形成と心不全への進展というプロセスにおいて、コハク酸代謝へ影響することで心不全へ何らかの修飾を与えている可能性があるが、表現型としての心機能悪化の抑制や遺伝子発現変化をもたらすには至っていない可能性が考えられた。



## (2) 心不全患者サンプルを用いた検討

### 心不全急性期におけるアルブミン尿のバイオマーカーとしての有用性の検討

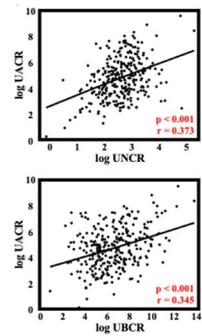
心不全急性期におけるアルブミン尿のバイオマーカーとしての有用性の検討  
 ヒトにおける心不全バイオマーカーを確立するため、非侵襲的かつ簡便に測定できるアルブミン尿に着目して解析を行った。心不全にて入院となった患者の入院時 UACR (Urine Albumin-to-Creatinine Ratio) を測定したところ、従来報告されていた一般コホートにおける頻度を大きく上回る 82% においてアルブミン尿が観察されることがわかった (図 4)。さらに、この入院時のアルブミン尿は、心不全患者の 1 年以内の再入院および死亡の複合エンドポイントの発生率と相関していることが示された (図 5)。このリスク層別化は、NT-proBNP と組み合わせることでより効率化されることも同時に示唆された。



### 心不全急性期におけるアルブミン尿の病態生理に関する検討

心不全急性期におけるアルブミン尿の病態生理に関する検討  
 アルブミン尿の生成には、糸球体障害、尿細管障害、腎うっ血など多彩な病理学的変化が関与することを文献的にまとめて報告したが、急性期アルブミン尿にいかなるメカニズムが関与しているのかについてはよくわかっていなかったため検討を行った。我々の検討では、心不全急性期における UACR は腎機能 (eGFR) とは相関せず、尿細管障害のマーカーである 2 ミクログロブリンや NAG との相関が示された (図 6) このことは、心不全急性期においては尿細管障害がアルブミン尿に寄与する割合が相応に大きいものであることが示唆された。

図 6



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Matsumoto Yuki, Orihara Yoshiyuki, Asakura Masanori, Min Kyung-Duk, Okuhara Yoshitaka, Azuma Kohei, Nishimura Koichi, Sunayama Isamu, Kashiwase Kazunori, Naito Yoshiro, Goda Akiko, Ishihara Masaharu	4. 巻 37
2. 論文標題 Urine albumin-to-creatinine ratio on admission predicts early rehospitalization in patients with acute decompensated heart failure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 1184 ~ 1194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-022-02025-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 -

1. 著者名 Nishimura Koichi, Asakura Masanori, Hirotsu Shinichi, Okuhara Yoshitaka, Shirai Manabu, Orihara Yoshiyuki, Matsumoto Yuki, Naito Yoshiro, Minamino Naoto, Masuyama Tohru, Ishihara Masaharu	4. 巻 527
2. 論文標題 Manipulation of beta-adrenergic receptor in pressure-overloaded murine hearts mimics adverse and reverse cardiac remodeling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 960 ~ 967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.04.148	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 Min Kyung Duk, Matsumoto Yuki, Asakura Masanori, Ishihara Masaharu	4. 巻 -
2. 論文標題 Rediscovery of the implication of albuminuria in heart failure: emerging classic index for cardiorenal interaction	5. 発行年 2024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/ehf2.14811	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7件（うち招待講演 0件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Matsumoto Y, Kyung-Duk Min, Masanori Asakura
2. 発表標題 The usefulness of the rate of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations between on admission and discharge in acute heart failure patients
3. 学会等名 第26回心不全学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Matsumoto Y, Kyung-Duk Min, Masanori Asakura
2. 発表標題 Urine Albumin to Creatinine Ratio on Admission Predicts Early Rehospitalization in Patients With Acute Decompensated Heart Failure
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Matsumoto Y, Kyung-Duk Min, Masanori Asakura
2. 発表標題 Urine Albumin-to-Creatinine Ratio on Admission Predicts Early Cardiovascular Death and Heart Failure Rehospitalization in Patients with Acute Decompensated Heart Failure
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koichi Nishimura, Masanori Asakura, et al.
2. 発表標題 Manipulation of beta adrenergic receptor in pressure-overloaded murine hearts mimics adverse cardiac remodeling and reverse remodeling.
3. 学会等名 BCVS Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsumoto Y, Kyung-Duk Min, Masanori Asakura
2. 発表標題 The urine albumin/creatinine ratio in acute decompensated heart failure indicates the complication of renal tubular dysfunction
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 Min, KD
2. 発表標題 Urine albumin-to-creatinine ratio predicts deterioration of diastolic function at remote phase in the patients at risk for cardiovascular disease
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 Min, KD
2. 発表標題 Albuminuria predicts progression of diastolic dysfunction in patients at risk for cardiovascular disease
3. 学会等名 Heart Failure 2024 (国際学会)
4. 発表年 2024年

〔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	内藤 由朗 (Naito Yoshiro)  (10446049)	兵庫医科大学・医学部・講師  (34519)	
研究分担者	奥原 祥貴 (Okuhara Shoki)  (20648232)	兵庫医科大学・医学部・講師  (34519)	
研究分担者	西村 晃一 (Nishimura Koichi)  (30724116)	兵庫医科大学・医学部・講師  (34519)	

6. 研究組織（つづき）

	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	織原 良行  (Orihara Yoshiyuki)  (60767424)	兵庫医科大学・医学部・助教    (34519)	
研究分担者	関 庚徳  (Min Kyung-Duk)  (00909004)	兵庫医科大学・医学部・講師    (34519)	

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