

令和 4 年 6 月 5 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08580

研究課題名(和文) proBNPの糖鎖修飾制御機構の解明に基づく心疾患の新規診断法・治療法の開発

研究課題名(英文) Development of novel diagnostic and therapeutic methods for cardiac diseases based on the elucidation of the regulatory mechanism of glycosylation of proBNP

研究代表者

中川 靖章 (NAKAGAWA, YASUAKI)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：70452357

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：BNPは心臓から分泌される心保護作用を持つペプチドであるが、我々はBNPと比べ非常に生理活性の弱い前駆体proBNPが血中に存在し、その分泌メカニズムにproBNPの糖鎖修飾が関与していることを報告してきた。本申請研究では糖鎖構造の解明による新たな診断法の創出に向けて糖鎖構造解析を試み、非心筋細胞で産生されたproBNPでは糖鎖構造が多様である可能性が明らかとなり、心筋細胞からのより生理的な状況での解析を今後も進める。一方、miR30やGALNT以外の分子の糖鎖修飾への関与や、病態によって関わる分子が変化するなどの可能性が考えられる結果が得られ、新規治療法の創出に向けての研究も更に進めていく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、低活性のproBNP分泌メカニズムの一端が明らかとなり、これらの分子メカニズムを修飾することで、心不全の新たな診断法や、活性の強いBNPの分泌が促進されるような新たな心不全治療の開発につながる可能性が有る意義のある研究成果が得られたと考える。

研究成果の概要(英文)：BNP is a cardioprotective peptide secreted from the heart. We have reported that the precursor proBNP, which is much less bioactive than BNP, exists in the blood and that glycosylation of proBNP is involved in its secretion mechanism. In this study, we attempted to analyze glycan structures to create a new diagnostic method by elucidating glycan structures. It became clear the possibility that the glycan structures may be diverse in proBNP produced in non-cardiac myocytes, and we will continue to analyze them in more physiological situations from cardiac myocytes. On the other hand, the involvement of molecules other than miR30 and GALNT in glycosylation and the possibility that the molecules involved may change depending on the pathological condition were found, and we will continue further research in order to create new treatment methods.

研究分野：分子心臓病学

キーワード：proBNP 糖鎖修飾

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心不全はあらゆる心疾患の最終像で予後不良の症候群であるが、その患者数は我が国のみならず世界的にも増加傾向にあり心不全パンデミックとして大きな問題となっている。また、心疾患は日本人の死亡原因としてガンに続いて第2位であるが、80歳以上の高齢者においては心不全が死亡原因の第1位であり、高齢化社会を迎えた我が国において、心疾患の征圧は極めて重要な課題である。そのためには、心筋の病的状態をより早期にかつ詳細に評価・診断する方法の開発や新たな治療法の開発が急務である。脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は心不全のバイオマーカーとして広く臨床応用され、世界中の心不全ガイドラインにもその使用が推奨されているが、原因となる疾患や病態の鑑別はできないこと、BNPを指標とした治療には大規模なエビデンスが証明されていないことを含め未だ不十分な点も多く、補完する検査法・診断法が必要である。

またBNPは、同じくナトリウム利尿ペプチドファミリーに属する心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)と共に急性心不全治療薬として臨床応用されているが、これらは経静脈投与に限られるため長期の継続投与が困難な点や、過量投与では血圧低下を招くなどの問題もあり、現時点では大規模臨床試験での心不全予後改善効果のevidenceは得られていない。しかしながら、ANPやBNPの分解酵素(nepriylisin)の阻害薬とangiotensin II受容体拮抗薬との化合物(LCZ696)は、心不全治療の重要な標準薬であるACE阻害薬に優る心不全予後改善効果を示すことが報告された(PARADIGM-HF試験)。このことは長期に内因性ナトリウム利尿ペプチド活性を増加させる治療法は心不全の予後改善につながる可能性を示している。

BNPは心筋細胞内でproBNPから生成され全てBNP₁₋₃₂として血中に分泌されると考えられていたが、申請者はこれまで、proBNP自体の心臓からの分泌、proBNPがBNP₁₋₃₂と比べて極めて生理活性が低いこと、重症心不全患者ではBNP₁₋₃₂分泌に対する相対的proBNP分泌が増加(proBNPからBNP₁₋₃₂へのプロセッシングが抑制)することなどを明らかにしてきた(Nakagawa *J Am Heart Assoc.* 2017など)。

以上のことから、BNPは心筋への負荷に応じて心臓から分泌されるホルモンであるため、BNPに関連した分子やその分子メカニズムを応用することにより、BNPを補完するような、心筋の病的状態をより詳細に評価する検査法・診断法の開発につながる可能性がある、また一方で、生理活性の弱いproBNPから生理活性の強いBNP₁₋₃₂への変換を促進し内因性のBNP活性をより強くすることで新規の心不全治療の開発につながる可能性があると考えられる。

2. 研究の目的

申請者はこれまで、BNPと同様に前駆体proBNPも血中に分泌され、心不全状態においてはその分泌が亢進し、この分泌制御に、proBNPのN端部分にある7箇所のO型糖鎖結合部位への糖鎖修飾が心不全状態で亢進することでproBNPのプロセッシングが抑制されることが関与していることを明らかにしてきた。糖鎖修飾は細胞内の重要な翻訳後修飾で種々の細胞機能に関わることが知られているため、逆に心筋細胞の病的状態が糖鎖修飾に反映される可能性があり、心不全状態でのproBNP分泌亢進は、心負荷に応じて絶えず心筋細胞内で産生されるproBNPの糖鎖構造が心筋の病態によって変化した結果であるとも考えられる。従って糖鎖構造そのものを評価することが心筋細胞機能のより詳細な評価につながる可能性がある。本申請研究では、種々の心不全の病態や病的な心筋におけるproBNPの糖鎖構造の詳細を明らかとし、その解析によって心筋細胞の負荷、病態をより詳細に特異的に評価できる新しい評価法・診断法を開発を目的とする。

また、proBNPはBNP₁₋₃₂と比べて生理活性が極めて弱いため、心筋細胞の負荷に応じてBNP遺伝子発現が亢進しても、結果として生理活性の弱いproBNPの分泌がされればBNP遺伝子発現に見合わない生理活性の減弱となる。我々は、O型糖鎖転移酵素GALNTファミリー(約20種)のうちGALNT1、GALNT2及び、microRNAのmiR30による糖鎖修飾制御を介したproBNP分泌制御機構を報告した(Nakagawa *J Am Heart Assoc.* 2017)が、それに加えて、他のmicroRNAによるO型糖鎖修飾制御や、糖鎖修飾に重要な構成要素であるシアル酸転移酵素なども制御に関与している可能性も考えられる。これらの糖鎖修飾関連proBNP分泌制御機構を修飾することにより、生理活性の弱いproBNP分泌から生理活性の強いBNP₁₋₃₂への転換が可能となれば、BNPの心保護作用を増進させる新たな心不全治療となり得ると考えられる。proBNP分泌に関わる糖鎖修飾制御機構の詳細を明らかにし新たな心不全治療法を開発を目的とする。

3. 研究の方法

(1)proBNPの糖鎖構造についての解析

proBNPを、proBNPに対する抗体を用いて、ビーズやprotein Gカラムなどを駆使して精製し、質量分析計を用いて解析を試みた。

(2)ヒトproBNP遺伝子を過剰発現するマウスの作製

上記の様に我々はproBNPの分泌制御メカニズムについて、前駆体であるproBNPのN端部分に結合する糖鎖、特に71番目と48番目に結合する糖鎖がそのプロセッシングに大きく関与していることを報告してきた。しかしながら、BNP遺伝子には種差が大きく、動物実験などに使用されるマウスやラットでは糖鎖の結合する部位がヒトと大きく異なるため、proBNPのプロセッシングへの関与もヒトとは異なる。従って、ヒトで生じているproBNPの分泌機序をin vivoでも解

析するためには、心筋内でヒト proBNP が産生され、そこで糖鎖修飾を受け、BNP への furin によるプロセッシングを受ける過程が必要である。従って、in vivo での proBNP の分泌制御を評価するために、ヒト proBNP を心臓で発現する遺伝子改変マウスの作製を行うこととした。当初、マウスの BNP 遺伝子領域にヒト BNP 遺伝子をノックインしたノックインマウスの作製を考えていたが、ノックインマウスの作製には非常に大きな費用がかかること、またノックインマウスでは、遺伝子発現そのものも病態によって大きく影響されうるため、プロセッシング調節機序についてのみ評価するためには、自律的にヒト BNP 分泌がなされる系で、プロセッシングに関わる分子が病態によってどのように影響をうけるかについて検討することがまず必要であろうと考え、心筋特異的にヒト BNP が過剰発現するトランスジェニックマウスの作製を試みた。

(3) シアル酸転移酵素による proBNP の糖鎖修飾への関与についての検討

一般に糖鎖修飾には O 型糖転移酵素以外にも種々の酵素の関与が知られており、その中にシアル酸転移酵素も知られているが、野生型の CHO 細胞、及び、シアル酸転移が生じない変異型の CHO 細胞を用いた検討で proBNP の糖鎖修飾にシアル酸転移酵素が関与について検討した。またシアル酸転移酵素について siRNA を用いてノックダウンすることによる影響について、ヒト proBNP をレンチウィルスを用いて導入した新生仔ラット培養心筋細胞の培養上清で検討した。

(4) miR30 以外の microRNA の proBNP 分泌への関与についての検討

申請者は microRNA の miR30 が O 型糖転移酵素である GALNT1,2 遺伝子発現を制御することを明らかにしたが、更に他の microRNA についても GALNT1, 2 遺伝子に作用する可能性を見だしている。この microRNA による糖鎖修飾を介した新しい proBNP 分泌制御機構について検討する。

4. 研究成果

(1) proBNP の糖鎖構造を解析するためには大量の proBNP の抽出、精製が必要と考えられたため、まず市販の CHO 細胞で産生された recombinant glycosylated proBNP を用いて質量分析計を用いて糖鎖構造解析を試みた。トリプシン処理で断片化を行った後、質量分析計での計測を行ったところ、ある程度のデータを得ることが出来たが、可能性のある糖鎖構造が非常に多様で、それらから有る特定の糖鎖構造に至ることは困難であると考えられ得るデータであった。また、proBNP には 7 カ所の糖鎖結合部位が報告されているが、トリプシン処理だけでは 7 カ所全てを分離できる断片化が出来ないことも分かった。既報でも CHO 細胞から得られた proBNP は分子量がかなり大きく、糖鎖修飾が高度に行われている可能性が示唆されていたため、心筋細胞で産生された proBNP で評価することが必要であると考えられた。また、酵素処理についても検討した結果、トリプシンに加えて、もう一種類の酵素処理を行うことで 7 カ所全てを分離することが分かった。proBNP の精製について、ヒト BNP を新生仔ラット培養心筋細胞にレンチウィルスを用いて導入し、培養上清中にヒト proBNP 及びヒト BNP を検出できる系を用いてプロセッシングの評価を行ってきていたため、その系を用いて得られた培養上清中の proBNP を精製することを試みた。ビーズに proBNP を特異的に認識する抗体を結合させ、それを前記の培養上清と incubation し、ビーズを遠心沈降した後、pH を変化させる事によってビーズから proBNP を分離させることで精製を行った。しかしながら、この手法を用いても、得られる proBNP の量がかなり少なく、質量分析計で分析できる量を得ることが出来なかった。次に大量の培養上清を抗体とインキュベーションしたのち、protein G カラムを用いて処理、酸性化でカラムから分離し、アルカリで中和する方法で、大量の培養上清を処理することも行ったが、途中のチューブへの吸着、酸やアルカリで処理することによる影響のためか、質量分析計での分析は困難であった。proBNP 高値の患者由来の血漿での評価も含めて、今後も糖鎖構造解析を指標とした診断法の確立に向けて更に研究を進めていく。

(2) まず、心筋特異的な構造蛋白遺伝子のプロモーター領域にヒト BNP (proBNP) 遺伝子をつなげたコンストラクトの作製を試みた。トランスジェニックマウス作成用のベクターへの挿入に必要な制限酵素部位を目的の導入遺伝子の両端に PCR で新たに作製することで組み込みを行っていたが、組み込まれる効率が非常に悪く断念。クローンテックの infusion cloning の手法を用いたところ、ベクターへの組み込みが可能となった。DNA シークエンスで目的の遺伝子が導入されていることを確認し、制限酵素処理によって直線化したトランスジーンを導入した。プレリミナリーに、得られた F0 のトランスジェニックマウスから血液を採取し、我々が独自に作製したヒト proBNP 及び BNP の特異的測定系で測定したところ、ヒト proBNP 及び、BNP をマウス血漿で検出することが出来た。この手法を用いてトランスジェニックマウスを作製し、より高濃度の安定した BNP 発現が得られるマウスを確立していき、このマウスを用いて心筋梗塞や、圧負荷不全モデルなど種々の心疾患病態モデルや、また心不全の病態に影響する糖尿病や腎不全など種々の病態モデルを作製することで、その影響を検討するなど、今後も研究を進めてく予定である。

(3) 一般に、糖鎖修飾ではシアル酸転移酵素の関与も重要である。我々は野生型の CHO 細胞にヒト proBNP (wild proBNP) を導入し、培養上清中の proBNP と BNP の割合について、我々の開発した特異的 proBNP 測定系を用いて評価したところ、ほとんどが proBNP であった。しかしながら糖鎖が全く結合しない変異体の proBNP (non-glyco proBNP mutant) を同様に CHO 細胞に導入したが、培養上清中には mature BNP はほぼなく、ほとんどが proBNP であったことから、CHO 細胞には proBNP から BNP のプロセッシングに係る酵素が欠如、或いは活性が低下している可能性が考えられた。これらの細胞に furin の発現ベクターを導入し同様の検討を行ったところ、non-glyco proBNP mutant を導入した培養上清では proBNP の割合が有意に低下し、furin 導入下に

おいては CHO 細胞においても proBNP の糖鎖修飾依存性プロセシング制御機構の解析が可能であることが分かった。シアル酸による糖鎖修飾が出来ない変異体の CHO 細胞に furin と wild proBNP を導入したところ、野生型の CHO 細胞に furin と wild proBNP を導入した培養上清と比較して有意に proBNP の割合が低値であることがわかり、シアル酸による糖鎖修飾が proBNP のプロセシングに関与している可能性が示唆された。

心筋細胞ではエンドセリンなどの肥大刺激で proBNP の割合が変化し、その機序に糖鎖修飾が関係していることについて既に報告しているが(Nakagawa Y et al. JAHA2017)、エンドセリン刺激でその発現が変化していたシアル酸転移酵素 X(仮名)及び Y(仮名)について、新生仔ラット培養心筋細胞で siRNA を用いてノックダウンし、レンチウイルスベクターを用いてヒト proBNP を導入したのち培養上清中の proBNP と BNP の割合について評価したが、proBNP の割合は有意な変化を示さなかった。siRNA でのノックダウン効率や培養条件について更に検討しつつ、他のシアル酸転移酵素についても検討していく予定である。

(4)前述のように、我々は micro RNA の miR-30 が O 型糖転移酵素 GALNT1 と GALNT2 の遺伝子発現を抑制的に制御し、不全心筋では miR-30 の発現が低下することで GALNT1、GALNT2 の発現が亢進し、proBNP の糖鎖修飾が亢進することで proBNP から BNP へのプロセシング効率が低下することにより proBNP 分泌の割合が増加するメカニズムを報告した(Nakagawa Y JAHA2017)が、miR-30 以外の他の microRNA が関与する可能性を見いだしている。この microRNA の複数有る isoform について、不全心筋における遺伝子発現について検討したところ、コントロールに比べて有意に増加、或いは減少しているものが認められ、また虚血と非虚血でその傾向が異なるものが認められた。またエンドセリンなどによる肥大刺激下でも一部の isoform については変化が認められた。今後この microRNA の proBNP の分泌機序への関与についてさらに検討を進めていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 15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 Inazumi H, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kuwabara Y, Numaga-Tomita T, Kashihara T, Nakada T, Kurebayashi N, Oya M, Nonaka M, Sugihara M, Kinoshita H, Yanagisawa H, Nishikimi T, Motoki H, Yamada M, Morimoto S, Otsu K, Mortensen RM, Nakao K, Kimura T.	4. 巻 130
2. 論文標題 NRSF-GNAO1 pathway contributes to the regulation of Cardiac Ca ²⁺ homeostatis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circ Res	6. 最初と最後の頁 234-248
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/CIRCRESAHA.121.318898.	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 Nishikimi T, Nakagawa Y.	4. 巻 74
2. 論文標題 Potential pitfalls when interpreting plasma BNP levels in heart failure practice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cardial.	6. 最初と最後の頁 269-274
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jjcc.2021.05.003.	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 Kimura A, Takahama H, Nishikimi T, Takashio S, Hayashi T, Nagai-Okatani C, Nakagawa Y, Yasuda S, Anzai T, Minamino N, Izumi C.	4. 巻 8
2. 論文標題 Molecular ration of mature B-type natriuretic peptide in acute heart failure: an indicator for ventricular contractile recovery.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESC Heart Fail.	6. 最初と最後の頁 5617-5621
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ehf2.12684.	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 Ono K, Shizuta S, Yamamoto E, Saito N, Ozasa N, Kato T, Kato E, Horie T, Tazaki J, Shiomi H, Watanabe S, Watanabe H, Yamashita Y, Yoshikawa Y, Kinoshita H, Makiyama T, Yoshida Y, Ashida N, Nakagawa Y, Nakashima Y, Baba O, Kohjitani H, Kimura M, Inazumi H, Yoshizawa T, Komasa A, Kimura T.	4. 巻 85
2. 論文標題 Overview of the 84th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society - Change Practice!-	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 323-329
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-21-0041.	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 Imanishi A, Ichise H, Fan C, Nakagawa Y, Kuwahara K, Sumiyama K, Matsuda M, Terai K.	4. 巻 191
2. 論文標題 Visualization of Spatially-Controlled Vasospasm by Sympathetic Nerve-Mediated ROCK Activation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am J Pathol	6. 最初と最後の頁 194-203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2020.09.012.	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 Motoki H, Masuda I, Yasuno S, Oba K, Shoin W, Usami S, Saito Y, Waki M, Komatsu M, Ueshima K, Nakagawa Y, Son C, Yonemitsu S, Hiramitsu S, Konda M, Onishi K, Kuwahara K.	4. 巻 7
2. 論文標題 Rationale and design of the EMPEREAN study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ESC heart Fail.	6. 最初と最後の頁 3134-3141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12825. Online ahead of print.	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 Nakagawa Y, Kuwahara K.	4. 巻 76(2)
2. 論文標題 Sodium-Glucose Cotransporter-2 inhibitors are potential therapeutic agents for treatment of non-diabetic heart failure patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cardiol	6. 最初と最後の頁 123-131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2020.03.009.Epub 2020 Apr 24.	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 Sato G, Matsuo Y, Kanemitsu H, Monatoya K, Nakajima D, Date H, Nakagawa Y, Mizowaki T.	4. 巻 2(1)
2. 論文標題 Safe Delivery of Postoperative Radiotherapy for Thymic Carcinoma Located on the Outflow Graft of a Left Ventricular Assist Device	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JTO Clinical and Research Reports	6. 最初と最後の頁 100101-100103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Taura D, Nakao K, Nakagawa Y, Kinoshita H, Sone M, Nakao K.	4. 巻 98(9)
2. 論文標題 C-type natriuretic peptide (CNP)/guanylate cyclase B(GC-B) system and endothelin-1(ET-1)/ET receptor A and B system in human vasculature.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Physiology and pharmacology	6. 最初と最後の頁 611-617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1139/cjpp-2019-0686	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 Ayako Imanishi, Hiroshi Ichise, Chuyun Fan, Yasuaki Nakagawa, Koichiro Kuwahara, Kenta Sumiyama, Michiyuki Matsuda, Kenta Terai.	4. 巻 191(1)
2. 論文標題 Visualization of Spatially-Controlled Vasospasm by Sympathetic Nerve-Mediated ROCK Activation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am J Pathol	6. 最初と最後の頁 194-203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2020.09.012	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 Masuta K, Funatsuki K, Inoue Y, Masud I, Nishikimi T, Nakagawa Y, Horii K, Nishi H, Irgarashi M, Ota N.	4. 巻 9
2. 論文標題 A Mixture of Glycosylated proBNP and BNP-32 Is a Suitable Calibrator for BNP Immunoassays	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Open Journal of Clinical Diagnostics	6. 最初と最後の頁 51-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4236/ojcd.2019.92004	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 Nishikimi T, Nakagawa Y.	4. 巻 7
2. 論文標題 Dose impaired processing of pro-B-type (or brain) natriuretic peptide cause decreased plasma BNP levels in obese heart failure patients?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 An Transl Med	6. 最初と最後の頁 S221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/atm.2019.08.56	査読の有無 無
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 Takashio S, Takahama H, Nishikimi T, Hyashi T, Nagai-Okatani C, Matuso A, Nakagawa Y, Amano M, Hamatani Y, Okada A, Amaki M, Hasegawa T, Kanzaki H, Yaduda S, Kangawa K, Anzai T, Minamino N, Izumi C.	4. 巻 6
2. 論文標題 Superiority of proatrial natriuretic peptide in the prognostic power in patients with acute decompensated heart failure on hospital admission: compareson With B-type natriureteic peptide and other natriuretic peptide forms.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Open Heart	6. 最初と最後の頁 e001072.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/openhrt-2019-001072. eCollection 2019	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 Oshita K, Kozasa Y, Nakagawa Y, Kuwabara Y, Kuwahara K, Nakagawa T, Nakashima N, Hiraki T, Takano M.	4. 巻 69
2. 論文標題 Overexpression of the HCN2 channel increases the arrhythmogenicity induced by hypokalemia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Physiol Sci.	6. 最初と最後の頁 656-660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-019-00684-7	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 Takahama H, Nishikimi T, Takashio S, Hayashi T, Nagai-Okatani C, Asada T, Fujiwara A, Nakagawa Y, Amano M, Hamatani Y, Okada A, Amaki M, Hasegawa T, Kanzaki H, Nishimura K, Yasuda S, Kangawa K, Anzai T, Minamino N, Izumi C.	4. 巻 6
2. 論文標題 Change in the NT-proBNP/Mature BNP Molar Ratio Precedes Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure: A Novel Predictor Candidate for Cardiorenal Syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc	6. 最初と最後の頁 e011468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.118.011468.	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 An J, Naruse K T, Hinohara K, Soejima Y, Sawabe M, Nakagawa Y, Kuwahara K, Kimura A.	4. 巻 133
2. 論文標題 MRTF-A regulates proliferation and survival properties of pro-atherogenic macrophages	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Molecular and cellular cardiology	6. 最初と最後の頁 26-35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yjmcc.2019.05.015.	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 中川靖章	4. 巻 66
2. 論文標題 心臓とCKD	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 京都医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 31-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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32件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 中川靖章
2. 発表標題 Structure of glycosylation attached to N-terminal region of proBNP ~ Importance of processing of proBNP in heart failure ~
3. 学会等名 第 84回 日本循環器学会学術集会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 嶋本光兵、木下秀之、田中宗和、柳澤洋、森内健史、稲住英明、加藤貴雄、中川靖章、桑原宏一郎、木村剛
2. 発表標題 心エコーを用いた肺動脈性肺高血圧症患者に対するイロプロスト吸入薬の急性効果の検討
3. 学会等名 日本心エコー図学会第31回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 米田史哉、木下秀之、田中宗和、柳澤洋、稲住英明、森内健史、加藤貴雄、中川靖章、桑原宏一郎、木村剛
2. 発表標題 血行動態の推定に心エコーが非常に有用であった心房中隔欠損症に合併した重症肺動脈性肺高血圧症の1症例
3. 学会等名 日本心エコー図学会第31回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 謝策, 山本丈史、木下秀之, 嶋本光兵、米田史哉, 柳澤洋、稲住英明、堀江貴裕、加藤貴雄, 中川靖章, 木村剛
2. 発表標題 肺動静脈シャントを合併した肺動脈性肺高血圧症の1症例
3. 学会等名 第129回日本循環器学会近畿地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武林里沙, 布木誠之, 木下秀之, 米田史哉, 山下侑吾, 渡部宏俊, 加藤貴雄, 中川靖章, 尾野亘, 木村剛
2. 発表標題 重症三尖弁閉鎖不全症と両心室収縮能低下により両心不全を発症した結節性硬化症の1症例
3. 学会等名 第129回日本循環器学会近畿地方
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中川靖章
2. 発表標題 心不全診療におけるBNP値の解釈
3. 学会等名 日本医療検査科学会第52回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 濱崎真希, 木下秀之, 嶋本光兵、柳澤洋、森内健史、稲住英明、堀江貴裕、中川靖章, 尾野亘、桑原宏一郎、木村剛
2. 発表標題 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症に対する肺血管拡張薬治療効果の効果
3. 学会等名 第130回日本循環器学会近畿地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中川靖章
2. 発表標題 BNP and CNP: new cardiovascular roles and potential as a therapeutic target
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Hideaki Inazumi, Koichiro Kuwahara, Yoshihiro Kuwabara, Yasuaki Nakagawa, Hideyuki Kinoshita, Kenji Moriuchi, Hiromu Yanagisawa, Toshio Nishikimi, Kazuwa Nakao, Takeshi Kimura
2. 発表標題 Increased G _o expression plays a pivotal role in the progression of heart failure by impairing Ca ²⁺ handling
3. 学会等名 BCVS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideyuki Kinoshita, Hiromu Yanagisawa, Kenji Moriuchi, Hideaki Inazumi, Yasuaki Nakagawa, Koichiro Kuwahara, Takeshi Kimura
2. 発表標題 Macitentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension with Lung Disease
3. 学会等名 16th International Conference of Endothelin, Kobe (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inazumi H, Kuwahara K, Kuwabara Y, Nakagawa Y, Kinoshita H, Moriuchi K, Yanagisawa H, Nishikimi T, Oya M, Yamada M, Kashihara T, Kurebayashi N, Sugihara M, Nakao K, Kimura T.
2. 発表標題 Increased G _o expression underlies cardiac dysfunction and lethal arrhythmias accompanied with abnormal Ca ²⁺ handling.
3. 学会等名 European Society of Cardiology2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田雅晴, 木下秀之, 柳澤洋, 森内健史, 稲住英明, 米田智也, 陳豊史, 伊達洋至, 中川靖章, 木村剛
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧症における肺移植術後の右室機能の推移
3. 学会等名 第124回UCG談話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲住英明 桑原宏一郎 柴原佳宏 中川靖章 木下秀之 森内健史 柳澤洋 錦見俊雄 大矢未来 山田充彦 柏原俊英 呉林なごみ 中尾一和 木村剛
2. 発表標題 抑制性G蛋白サブユニットG _o の発現亢進はCa ²⁺ handlingの異常を介して心不全進展にかかわる
3. 学会等名 第56回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森内健史 木下秀之 中川靖章 西田基宏 森泰生 中村一文 錦見俊雄 稲住英明 柳澤洋 大矢未来 中尾一和 桑原宏一郎 木村剛
2. 発表標題 TRPC3/TRPC6チャネルを標的とした新規肺高血圧症治療の検討
3. 学会等名 第4回J-ISCN年次学術集会 国際心血管薬物療法学会日本部会 (J-ISCN)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森内健史 中川靖章 金光ひでお 木下秀之 牧山武 加藤貴雄 山崎和裕 桑原宏一郎 湊谷謙司 木村剛
2. 発表標題 補助人工心臓装着患者の治療方針決定にNO負荷試験を施行した一例
3. 学会等名 第4回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山木妙夏 木下秀之 辻村朗 柳澤洋 森内健史 稲住英明 加藤貴雄 大村浩一郎 中川靖章 桑原宏一郎 木村剛
2. 発表標題 肺静脈病変を合併した抗中心体抗体陽性PAHの1症例
3. 学会等名 第4回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 勝又美柚 木下秀之 吉田雅晴 柳澤洋 森内健史 稲住英明 秋月修治 吉藤元 中川靖章 桑原宏一郎 木村剛
2. 発表標題 SLE-PAHにおけるPAH発症から診断にいたる経過の検討
3. 学会等名 第4回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田雅晴 木下秀之 柳澤洋 森内健史 稲住英明 吉藤元 中川靖章 桑原宏一郎 木村剛
2. 発表標題 高齢者における強皮症関連肺動脈性肺高血圧症の臨床的特徴
3. 学会等名 第4回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳澤洋 木下秀之 吉田雅晴 岡野嘉明 森内健史 稲住英明 加藤貴雄 中川靖章 桑原宏一郎 木村剛
2. 発表標題 トレプロスチニルからエポプロステロールに変更したIPAHの一例
3. 学会等名 第4回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川靖章
2. 発表標題 ナトリウム利尿ペプチドを識る ~BNPの話題を中心に~
3. 学会等名 第19回日本内分泌学会九州支部学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H Inazumi, K Kuwahara, Y Kuwabara, Y Nakagawa, H Kinoshita, K Moriuchi, H Yanagisawa, T Nishikimi, M Oya, M Yamada, T Kashiwara, N Kurebayashi, M Sugihara, K Nakao, T Kimura
2. 発表標題 Increased expression of G α plays a pivotal role in the progression of heart failure by impairing Ca $^{2+}$ homeostasis
3. 学会等名 第36回国際心臓研究学会日本部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川靖章
2. 発表標題 生体内におけるナトリウム利尿ペプチドの役割
3. 学会等名 第23回日本心不全学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川靖章、柳澤洋、錦見俊雄、桑原宏一郎、八十田明宏、中尾一和、木村剛
2. 発表標題 心血管病におけるナトリウム利尿ペプチドの病態生理学的意義
3. 学会等名 第31回日本循環薬理学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲住英明 桑原宏一郎 中川 靖章 富田拓郎 中田勉 呉林なごみ 大矢未来 木下秀之 森内健史 柳澤洋 錦見俊雄 山田充彦 中尾一和 木村剛
2. 発表標題 NRSF-GNAO1-CaMKII 転写制御回路の心筋リモデリング、Ca ²⁺ 恒常性における意義
3. 学会等名 第31回日本循環薬理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森内健史 木下秀之 中川靖章 西田基宏 森泰生 永田龍 中村一文 錦見俊雄 稲住英明 柳澤洋 大矢未来 中尾一和 桑原宏一郎 木村剛
2. 発表標題 新規肺高血圧治療ターゲットとしてのTRPC3/C6と新規TRPC3/C6阻害剤であるL862の潜在性
3. 学会等名 第50回心脈管作動物質学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 濱崎真希, 木下秀之, 嶋本光兵、柳澤洋、森内健史、稲住英明、堀江貴裕、中川靖章, 桑原宏一郎、木村剛
2. 発表標題 Porto-pulmonary Hypertensionに対する肺高血圧薬治療薬の効果
3. 学会等名 第6回肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 嶋本光兵、木下秀之、柳澤洋、森内健史、稲住英明、堀江貴裕、中川靖章, 桑原宏一郎、木村剛
2. 発表標題 肺高血圧治療薬開始後に消化器合併症を認めたSSc合併PAHの2症例
3. 学会等名 第6回肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 嶋本光兵、木下秀之、柳澤洋、森内健史、稲住英明、堀江貴裕、中川靖章、桑原宏一郎、木村剛
2. 発表標題 成人期に診断された動脈管開存症に伴う肺動脈性肺高血圧症の1例
3. 学会等名 第6回肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳澤洋、中川靖章、森内健史、稲住英明、木下秀之、錦見俊雄、大矢未来、中尾一和、桑原宏一郎、木村剛
2. 発表標題 C型ナトリウム利尿ペプチド/GC-B系の肺高血圧症における役割
3. 学会等名 第6回肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀見暢、鮑炳元、木下秀之、伊藤大樹、中井久登、柳澤洋、稲住英明、渡邊真、田崎淳一、堀江貴裕、中川靖章、尾野亘、木村剛
2. 発表標題 末梢性肺動脈狭窄症に冠動脈肺動脈瘻を合併した1症例
3. 学会等名 第131回日本循環器学会 近畿地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中美咲、三浦優人、木下秀之、中川靖章、渡部宏俊、柳澤洋、稲住英明、堀江貴裕、半田知宏、吉藤元、尾野亘、木村剛
2. 発表標題 大腿骨頸部骨折を契機に脂肪塞栓症を来した全身性強皮症の一例
3. 学会等名 第132回日本循環器学会 近畿地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 崎山智基1 三浦優人2 木下秀之、中川靖章、堀江貴裕、尾野亘、木村剛
2. 発表標題 von Recklinghausen病に合併した肺高血圧症の一例
3. 学会等名 第132回日本循環器学会 近畿地方会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>京都大学医学部附属病院 循環器内科 心血管内分泌代謝グループ http://kyoto-u-cardio.jp/kisokenkyu/cat236/</p>
--

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	桑原 宏一郎 (KUWAHARA KOICHIRO) (30402887)	信州大学・学術研究院医学系・教授 (13601)	
研究分担者	錦見 俊雄 (NISHIKIMI TOSHIO) (80291946)	京都大学・医学研究科・非常勤講師 (14301)	

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