

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08592

研究課題名(和文) 数理統計学を用いた新しい臨床医学研究の提案とナトリウム利尿ペプチド研究の展開

研究課題名(英文) Proposal of new clinical medical research using mathematical statistics and development of natriuretic peptide research

研究代表者

吉村 道博 (Yoshimura, Michihiro)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：30264295

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、臨床医学で出会う様々な未知の現象に対して、数理統計学的手法を駆使してその病態の解釈に挑むことである。さらに基礎研究にてより理論的な知見を得て、それを再び臨床研究にフィードバックして新たな展開を試みるものである。

研究テーマは、エネルギー代謝研究または臓器間ネットワーク解析である。つまり、心臓と腎臓・副腎・甲状腺・糖代謝・脂肪酸代謝・尿酸代謝・体温・酸化ストレスなどの関係性を解き明かす試みである。中でもナトリウム利尿ペプチドの未知の作用とその意義に関しては当該研究の中心に置き、詳細に検討した。複雑な循環器疾患の病態解析を心臓のみならず全身からアプローチすることで数々の新しい知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

循環器疾患、特に心不全は急激に増加しているが、その病態は複雑であり、謎が多い。従来は心行動態研究が中心であったが、循環器疾患の研究には心臓以外の様々な観点から、つまり他の臓器からもアプローチする必要がある。本研究は全身から循環器疾患をみるという点においてユニークであり、今回得られた様々な研究成果は臨床循環器病学に新たな知見をもたらしていると思われる。

研究成果の概要(英文)：This research aims to interpret the pathophysiology of various unknown phenomena encountered in clinical medicine by making full use of mathematical statistical methods. Furthermore, we will obtain more theoretical knowledge in basic research and feed it back to clinical research to try new developments.

Research themes are energy metabolism research or inter-organ network analysis. In other words, it is an attempt to clarify the relationship between the heart and kidney, adrenal gland, thyroid gland, glucose metabolism, fatty acid metabolism, uric acid metabolism, body temperature, oxidative stress, etc. Above all, the unknown action of natriuretic peptide and its significance were placed at the center of the research and examined in detail. A number of new findings were obtained by approaching the pathological analysis of complicated cardiovascular diseases not only from the heart but also from the whole body.

研究分野：内科学、循環器内科、内分泌代謝学、特に心不全および虚血性心疾患の病態と治療に関する研究を行っている。

キーワード：心不全 抵抗性 ナトリウム利尿ペプチド 肥満 臓器間ネットワーク 構造方程式モデリング ベイズ推定 エネルギー代謝 インスリン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

(1) 臨床医学研究の手法は大きな変革期を迎えている。その理由の一つは言うまでもなくコンピュータ技術の著しい発達である。今後は、臨床医学で出会う様々な事象を数理統計学を応用して解析することが可能になってくると思われるが、臨床医で積極的に数理統計学を医学研究に応用している医師は限られており、今後はその裾の広がりが期待される。一方で、臨床研究と基礎研究を同時に行うことのできる、いわゆる Physician Scientist も貴重であるが、その数は激減している。臨床現場での経験に基づく医師ならではの研究テーマをコンピュータ技術と基礎研究を合わせて総合的に解析していくことは困難を要するが、複雑な循環器病の病態解析においては、目標設定の妥当性および解析手法の幅の拡充と選択という意味において、その意義は極めて大きい。

(2) 循環器疾患、特に心不全研究では多彩な手法が必要とされる。従来の心行動態力学研究のみならず内分泌代謝学的研究も不可欠である。我々自身は、長年、ナトリウム利尿ペプチドの研究を行ってきたが、昨今、ナトリウム利尿ペプチドを応用した病態研究あるいは治療法の研究には益々大きな期待が寄せられている。さらには、ナトリウム利尿ペプチドには未知の作用が隠されているとも考えられており、その解明には期待が大きい。おそらくナトリウム利尿ペプチドとエネルギー代謝には密接な関係が存在し、臓器間ネットワーク解析という観点からも心不全研究を大きく推し進めると期待される。

2. 研究の目的

本研究は、コンピュータ技術を利用した高度な統計手法の応用、臨床データベースの構築、臨床医のアイデアの3つが相まってはじめて可能となる。そして見出された結果や概念を検証するために基礎的研究を実施する。そして、基礎研究の成果を再び臨床研究にフィードバックして双方向性の研究の流れを作ることを目指す。研究の対象は、循環器疾患、特に心不全や虚血性心疾患の病態解析であり、ナトリウム利尿ペプチドを中心に様々な未知の事象の解明に取り組む。本研究は、エネルギー代謝研究または臓器間ネットワーク解析と捉えることができる。

3. 研究の方法

(1) 臨床データベースを用いた数理統計学的研究

従来からよく用いられる回帰分析などに加えて、構造方程式モデリングを用いて解析する。さらには、ベイズ推定を導入した解析を実施する。以前より、臨床データの解析には交絡因子が多く、それが大きな課題であると言われているが、当該研究では様々なパス図を想起して、実臨床に近いイメージングで図式化し、構造方程式モデリングを用いて計算する。臨床研究の具体的なターゲットとして、エネルギー代謝、あるいは心臓を中心とした臓器間ネットワーク解析である。我々はナトリウム利尿ペプチドの心筋や脂肪への作用に注目しているが、さらには副腎や甲状腺ホルモンなどとの関連も検討する。

(2) 基礎研究での展開

我々は構造方程式モデリングを用いて数々の事象の解明に挑んでいるが、それらの裏付けの為に基礎研究が必要である。仔ラット心筋初代培養系、Langendorff 摘出心灌流システム、各種の分子生物学的手法、電子顕微鏡学を活用して解析する。臨床データから得られた数々の事象の中から段階的にポイントを絞って順次基礎検討を行うが、当該研究では、心不全におけるナトリウム利尿ペプチドと肥満・糖脂代謝(エネルギー代謝)の関係を中心に解析する。また、体温という観点からも詳細に検討を加える。そして、副腎や甲状腺ホルモンとの関連に関しても基礎研究を拡大していく。

4. 研究成果

当該臨床研究においては膨大なデータを正確に蓄積していく必要がある。毎年、症例数を積み重ね、現在はおおよそ約 8000 例に達した。統計学的手法としては、構造方程式モデリングにさらにベイズ推定を付加することで、新たな視点で詳細に解析した。当該研究に関連した成果報告として次のものがあり、研究計画年度毎に記載する。

(1) 1年目における成果

臨床研究の成果として、急性冠症候群における糖利用促進と血清カリウム値低下の関係性について検討し、インスリン抵抗性状態でも未知の機序で糖利用が亢進することを示した (Sci Rep. 2019 May;9(1):7822)。腎不全、貧血、そして B 型ナトリウム利尿ペプチド (BNP) の関係性について検討し、貧血の BNP に対する直接的な関係性を示した (BMJ Open. 2019 Mar;9(3):e024194.)。冠動脈の血管トーンと BNP の関係性について検討し、心不全の際には代償的に BNP が冠動脈のトーンを低下させていることを示した (Sci Rep. 2020 Feb;10(1):2403)。脂質酸化 (マロンジアルデヒド修飾 LDL) と高血糖の関係性について検討し、高インスリンよりも高血糖が脂質酸化に強く影響することを示した (Diabetes Res Clin Pract. 2020 Mar;161:108036)。基礎研究としては、マウス摘出灌流心を用いた実験系において、虚血再灌流障害におけるナトリウム依存性グルコース輸送体 1 (SGLT1) の機能の重要性を報告した (Cardiovasc Diabetol. 2019 Jul;18(1):85)。

(2) 2年目における成果

臨床研究の成果は次の通りである。心不全では脂質においても酸化ストレスが亢進しているが、それを BNP が強く抑制していることを統計学的に示した (Peptides. 2021 Jan;135:170421)。低体温時には血行動態とは独立して末梢血の BNP 値が顕著に上昇することを示した (Sci Rep. 2020 Sep 23;10(1):15545)。心不全では体温は低下傾向となるが、一方で BNP が体温保持に働くことを示した (図 1: 心機能低下が体温を下げるが、炎症の他、BNP が体温を上げていること (保温効果) をベイズ推定で示した。)(J Card Fail. 2021 Jan;27(1):75-82)。ケトン体はエネルギー効率が良いと考えられているが、BNP はそれに対して有利に働く可能性を示した (Sci Rep. 2021 Mar 22;11(1):6498)。冠動脈危険因子が心臓の形態に直接的に様々な影響を与えていることを統計学的に示した。(図 2: 各危険因子が収縮期と拡張期にそれぞれ特徴的な影響を与える。)(Sci Rep. 2021 Jan 15;11(1):1570)。冠攣縮の新しい診断法として、心機能から冠攣縮を類推する新たな手法を考案した。(Circ Rep. 2021 Mar 19;3(4):241-248)。一方で、基礎研究においても心臓におけるキサンチンオキシダーゼ活性の意義の研究を報告した (Free Radic Biol Med. 2021 Jan;162:298-308)。

(3) 3年目における成果

心不全症例群を用いた臨床研究として、遊離トリヨードチロニン (FT3) の低値は BNP の高値と関係することを示した (Sci Rep. 2021 Nov 8;11(1):21865)。基礎研究として、A 型ナトリウム利尿ペプチド (ANP) の持続投与が脂肪組織の褐色化を誘発し、in vivo で熱産生作用を発揮することを示した。低温環境下で ANP の投与で体温の低下を抑制した (図 3: normal fat diet では低温環境下で直腸温が低下するが ANP 投与で保温効果がみられた。)(Sci Rep. 2021 Aug 31;11(1):17466)。

Figure 1

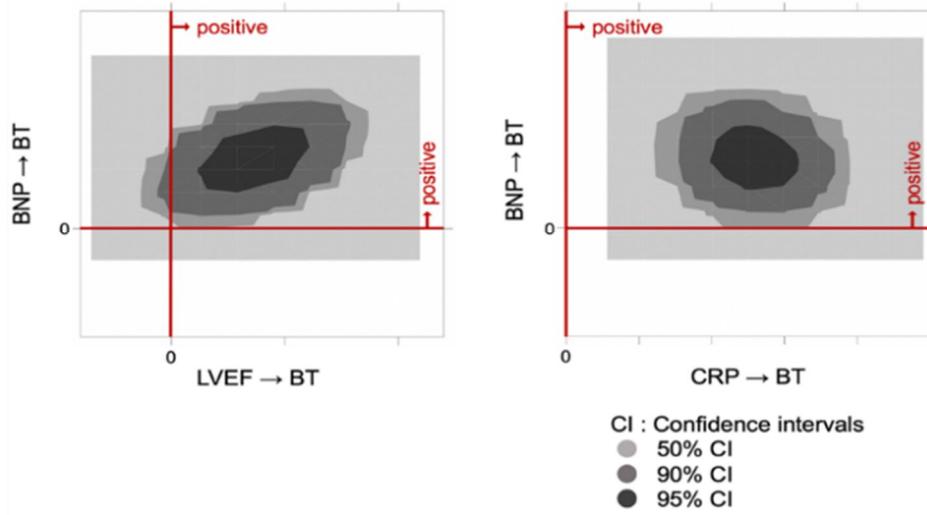


Figure 2

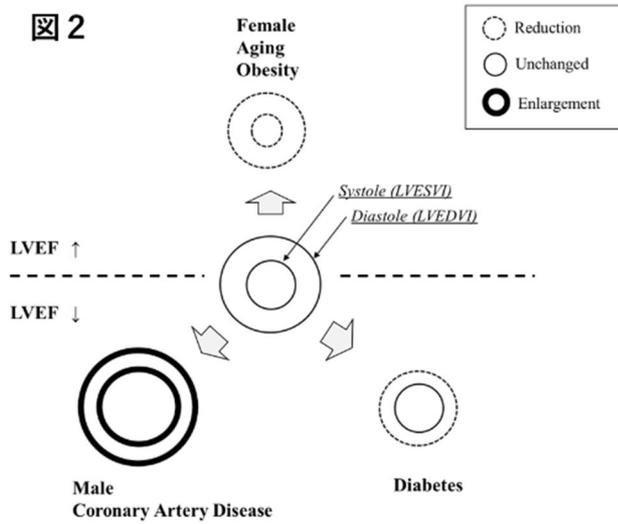
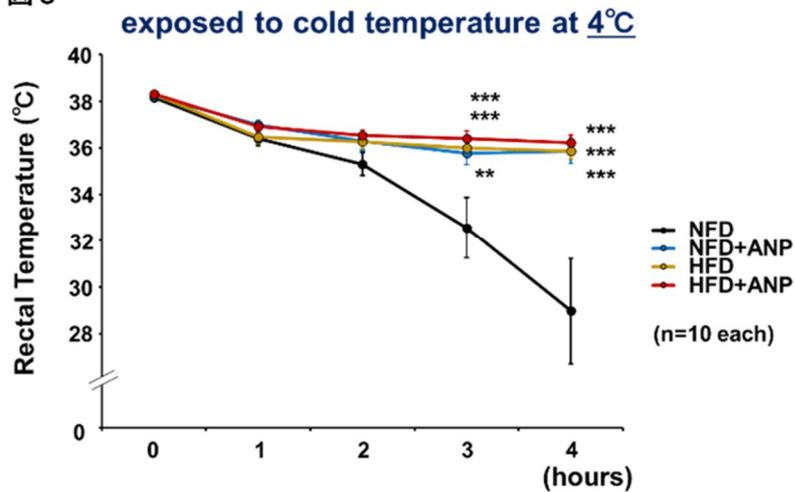


Figure 3



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Takahashi Hirotake, Kashiwagi Yusuke, Nagoshi Tomohisa, Tanaka Yoshiro, Oi Yuhei, Kimura Haruka, Minai Kousuke, Yoshimura Michihiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Low triiodothyronine levels correlate with high B-type natriuretic peptide levels in patients with heart failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-01454-5	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 Kimura Haruka, Nagoshi Tomohisa, Oi Yuhei, Yoshii Akira, Tanaka Yoshiro, Takahashi Hirotake, Kashiwagi Yusuke, Tanaka Toshikazu D., Yoshimura Michihiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Treatment with atrial natriuretic peptide induces adipose tissue browning and exerts thermogenic actions in vivo	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-96970-9	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 Hasegawa Jun, Ogawa Kazuo, Kawai Makoto, Tanaka Toshikazu D., Nagoshi Tomohisa, Minai Kosuke, Ogawa Takayuki, Yoshimura Michihiro	4. 巻 135
2. 論文標題 Evaluation of Enhanced Lipid Oxidation and Compensatory Suppression using Natriuretic Peptide in Patients with Cardiovascular Diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 170421 ~ 170421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2020.170421	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 Suzuki Kenichiro, Inoue Yasunori, Ogawa Kazuo, Nagoshi Tomohisa, Minai Kosuke, Ogawa Takayuki, Kawai Makoto, Yoshimura Michihiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Possible diverse contribution of coronary risk factors to left ventricular systolic and diastolic cavity sizes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-81341-1	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 Kashiwagi Yusuke, Komukai Kimiaki, Kimura Haruka, Okuyama Toraaki, Maehara Tomoki, Fukushima Keisuke, Kamba Takahito, Oki Yoshitsugu, Shirasaki Keisuke, Kubota Takeyuki, Miyanaga Satoru, Nagoshi Tomohisa, Yoshimura Michihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Therapeutic hypothermia after cardiac arrest increases the plasma level of B-type natriuretic peptide	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-72703-2	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 Kang Ryeonshi, Nagoshi Tomohisa, Kimura Haruka, Tanaka Toshikazu D., Yoshii Akira, Inoue Yasunori, Morimoto Satoshi, Ogawa Kazuo, Minai Kosuke, Ogawa Takayuki, Kawai Makoto, Yoshimura Michihiro	4. 巻 27
2. 論文標題 Possible Association Between Body Temperature and B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Cardiovascular Diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiac Failure	6. 最初と最後の頁 75 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cardfail.2020.08.012	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 Kashiwagi Yusuke, Nagoshi Tomohisa, Inoue Yasunori, Tanaka Yoshiro, Takahashi Hirotake, Oi Yuhei, Kimura Haruka, Minai Kousuke, Yoshimura Michihiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Close linkage between blood total ketone body levels and B-type natriuretic peptide levels in patients with cardiovascular disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86126-0	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 Minai Kosuke, Kawai Makoto, Ogawa Kazuo, Nagoshi Tomohisa, Morimoto Satoshi, Inoue Yasunori, Tanaka Toshikazu D., Komukai Kimiaki, Ogawa Takayuki, Yoshimura Michihiro	4. 巻 3
2. 論文標題 A Pilot Evaluation Study of Diffuse Coronary Arterial Contraction Causing Ischemia by Double Measurement of Left Ventriculography Before and After Intracoronary Administration of Nitrates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 241 ~ 248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-21-0015	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 Tanaka Yoshiro, Nagoshi Tomohisa, Yoshii Akira, Oi Yuhei, Takahashi Hirotake, Kimura Haruka, Ito Keiichi, Kashiwagi Yusuke, Tanaka Toshikazu D., Yoshimura Michihiro	4. 巻 162
2. 論文標題 Xanthine oxidase inhibition attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 298 ~ 308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.303	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 Tominaga Mitsutoshi, Kawai Makoto, Minai Kosuke, Ogawa Kazuo, Inoue Yasunori, Morimoto Satoshi, Tanaka Toshikazu, Nagoshi Tomohisa, Ogawa Takayuki, Yoshimura Michihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Association between plasma B-type natriuretic peptide and anaemia in heart failure with or without ischaemic heart disease: a retrospective study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e024194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2018-024194	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 Uno Goki, Nagoshi Tomohisa, Yoshii Akira, Inoue Yasunori, Tanaka Yoshiro, Kimura Haruka, Ito Satoshi, Ogawa Kazuo, Tanaka Toshikazu D., Minai Kosuke, Ogawa Takayuki, Kawai Makoto, Yoshimura Michihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Collaborative Activities of Noradrenaline and Natriuretic Peptide for Glucose Utilization in Patients with Acute Coronary Syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-44216-0	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 Itakura Ryosuke, Inoue Yasunori, Ogawa Kazuo, Nagoshi Tomohisa, Minai Kosuke, Ogawa Takayuki, Kawai Makoto, Yoshimura Michihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 A Highly-sensitized Response of B-type Natriuretic Peptide to Cardiac Ischaemia Quantified by Intracoronary Pressure Measurements	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-59309-4	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 Yamada Takayuki, Ogawa Kazuo, Tanaka Toshikazu D., Nagoshi Tomohisa, Minai Kosuke, Ogawa Takayuki, Kawai Makoto, Yoshimura Michihiro	4. 巻 161
2. 論文標題 Increase in oxidized low-density lipoprotein level according to hyperglycemia in patients with cardiovascular disease: A study by structure equation modeling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes Research and Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 108036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabres.2020.108036	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 Yoshii Akira, Nagoshi Tomohisa, Kashiwagi Yusuke, Kimura Haruka, Tanaka Yoshiro, Oi Yuhei, Ito Keiichi, Yoshino Takuya, Tanaka Toshikazu D., Yoshimura Michihiro	4. 巻 18
2. 論文標題 Cardiac ischemia?reperfusion injury under insulin-resistant conditions: SGLT1 but not SGLT2 plays a compensatory protective role in diet-induced obesity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiovascular Diabetology	6. 最初と最後の頁 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12933-019-0889-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 -

[学会発表] 計8件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 田中祥朗、名越智古、大井悠平、高橋弘武、吉井顕、木村悠、吉村道博
2. 発表標題 キサンチンオキシダーゼ阻害薬はドキシソルピシン心筋傷害を緩和する
3. 学会等名 第3回日本腫瘍循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長谷川潤、小川和男、田中寿一、名越智古、南井孝介、小川崇之、川井真、吉村道博
2. 発表標題 心血管疾患患者における脂質酸化と脳性ナトリウムペプチドとの関連
3. 学会等名 第6回日本心筋症研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tanaka Yoshiro, Nagoshi Tomohisa, Yoshimura Michihiro
2. 発表標題 Xanthine oxidase inhibition attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice
3. 学会等名 第4回日本循環器学会基礎フォーラム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柏木雄介、名越智古、井上康憲、田中祥朗、高橋弘武、大井悠平、木村 悠、南井孝介、吉村道博
2. 発表標題 Close linkage between blood total ketone body levels and B-type Natriuretic Peptide levels in patients with cardiovascular disorders
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 姜鍊偲、名越智古
2. 発表標題 Association between Body Temperature and B-type Natriuretic Peptide in Patients with Cardiovascular Diseases
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshii Akira, Nagoshi Tomohisa, Kashiwagi Yusuke, Kimura Haruka, Tanaka Yoshiro, Oi Yuhei, Ito Keiichi, Yoshino Takuya, Tanaka D Toshikazu, Yoshimura Michihiro.
2. 発表標題 SGLT1 is Essential for Cardioprotection During Ischemia-Reperfusion Injury via Enhanced Glucose Utilization in Diet-induced Obese Mice.
3. 学会等名 Basic Cardiovascular Sciences 2019 Scientific Session (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kimura Haruka, Nagoshi Tomohisa, Yoshii Akira, Tanaka Yoshiro, Oi Yuhei, Yoshimura Michihiro,
2. 発表標題 Adipose Tissue Browning Induced by Natriuretic Peptide Exerts Thermogenic Actions and Improves Insulin Resistance in an in vivo Model of Diet-Induced Obese Mice.
3. 学会等名 Basic Cardiovascular Sciences 2019 Scientific Session (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 名越智古、宇野剛輝、吉村道博
2. 発表標題 Collaborative Activities of Noradrenaline and Natriuretic Peptide for Glucose Utilization in Patients with Acute Coronary Syndrome.
3. 学会等名 第23回日本心不全学会
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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