

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：13201

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K20724

研究課題名（和文）尿中ナトリウム利尿ペプチドを用いた革新的心不全ホームモニタリングシステムの開発

研究課題名（英文）Development of heart failure home monitoring utilizing urinary natriuretic peptides

研究代表者

片岡 直也（Kataoka, Naoya）

富山大学・学術研究部医学系・助教

研究者番号：10791634

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、心不全を対象に、その重症度を反映するナトリウム利尿ペプチドを尿中で測定する機器を開発し、在宅で病状をモニタリングする事を目的として開始した。まずは尿中のナトリウム利尿ペプチドを安定して測定できる測定系の開発が必要であった。比較的分解されにくいNT-proBNPをターゲットとし、サンドイッチELISAを用いて測定した結果、脱糖鎖処理によって2～3倍の測定値変動がある事が分かった。また心不全増悪前後での挙動も明らかになっていなかったため、本研究で心不全増悪入院時と退院時の尿中濃度を測定した結果、心不全増悪時には上昇していた尿中NT-proBNPが退院時には確実に減少する事も判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、将来的な在宅モニタリングの機器開発へ向けて、基盤的研究成果が得られた。本研究で得られた尿中NT-proBNPの濃度分布や、脱糖鎖処理によって変動する濃度、また血行動態と共に尿中NT-proBNPも変動する事は、将来的な非侵襲的バイオマーカーの確立や在宅管理への応用に向けて有意義な結果となった。

研究成果の概要（英文）：The present study aimed to development a new monitoring system of heart failure utilizing urinary natriuretic peptides. Firstly, we tried to newly develop a sandwich ELISA for measuring urinary N-terminal pro-brain natriuretic peptides (NT-proBNP). Although a commercially available ELISA kit for NT-proBNP could be obtained, some urinary NT-proBNP levels were lower than the sensitivity. Therefore, we treated NT-proBNP with deglycosylation and the urinary levels were two to three folds compared with those without deglycosylation. Moreover, we found that urinary NT-proBNP fluctuates along with heart failure compensation.

研究分野：循環器病学

キーワード：心不全 ナトリウム利尿ペプチド 非侵襲的バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

近年、先進各国共通の課題として、高齢化に伴う心不全患者の急増が「心不全パンデミック」として問題視されるようになった。心不全は慢性化し、入院を必要とするような急性増悪を繰り返す事で予後が悪化し、最終的には退院困難となり死に至る事が知られている。そのため、在宅で病状悪化の予兆を把握し、早期に介入する事で急性増悪を食い止める事が求められている。そこで本研究では、血漿濃度が心不全の状態を反映する事が知られバイオマーカーとして確立されているナトリウム利尿ペプチドに着目し、心不全の非侵襲的バイオマーカーとして尿中ナトリウム利尿ペプチドを活用する事で、心不全の在宅モニタリングを可能とする事は出来ないか着想を得た。これまでに尿中にナトリウム利尿ペプチドが排泄され、血漿で測定する市販キットを用いる事である程度の濃度の推定が可能である事が論文報告されていたことから、ナトリウム利尿ペプチドの中でも比較的高濃度である事が分かっている N 末端 B 型ナトリウム利尿ペプチド前駆体(NT-proBNP)をターゲットとして、その尿中濃度測定系の確立を目指すことにした。

2. 研究の目的

尿中 NT-proBNP を安定して精密測定する系を開発し、心不全の非侵襲的バイオマーカーとして確立する事で、新しい心不全在宅モニタリングシステムを確立する。

3. 研究の方法

本研究は、以下の3つの段階を経て行われた。

1) 慢性心不全患者の尿試料収集

まず試料を得るため、国立循環器病研究センターにおいて倫理委員会の承認のもと、心不全患者の尿試料を集積した。心不全急性増悪から48時間以内に同意を得て尿試料を確保し、同一患者の退院前日に再度尿試料を集積した。

2) 尿中 NT-proBNP の直接測定と脱糖鎖処理の影響

尿中に排泄される過程で、ナトリウム利尿ペプチドは様々な酵素処理により消化された分解産物を多く含んだ状態で排泄されることが分かっていた。そのため、NT-proBNP と同様に血漿中バイオマーカーとして確立されている B 型ナトリウム利尿ペプチドでは、その環状構造が破壊されて排泄されるため安定した測定が困難だろうと推測した。よって糖鎖修飾により血中でも安定して存在(半減期が長い)することが知られている NT-proBNP をターゲットとし、まずは血漿中濃度を測定するために市販されているサンドイッチ ELISA キットを用いて尿中濃度の概算を把握する事にした。続いて、脱糖鎖処理を行い、同一の ELISA キットを用いて測定値がどれほど変化するのか調べる事にした。

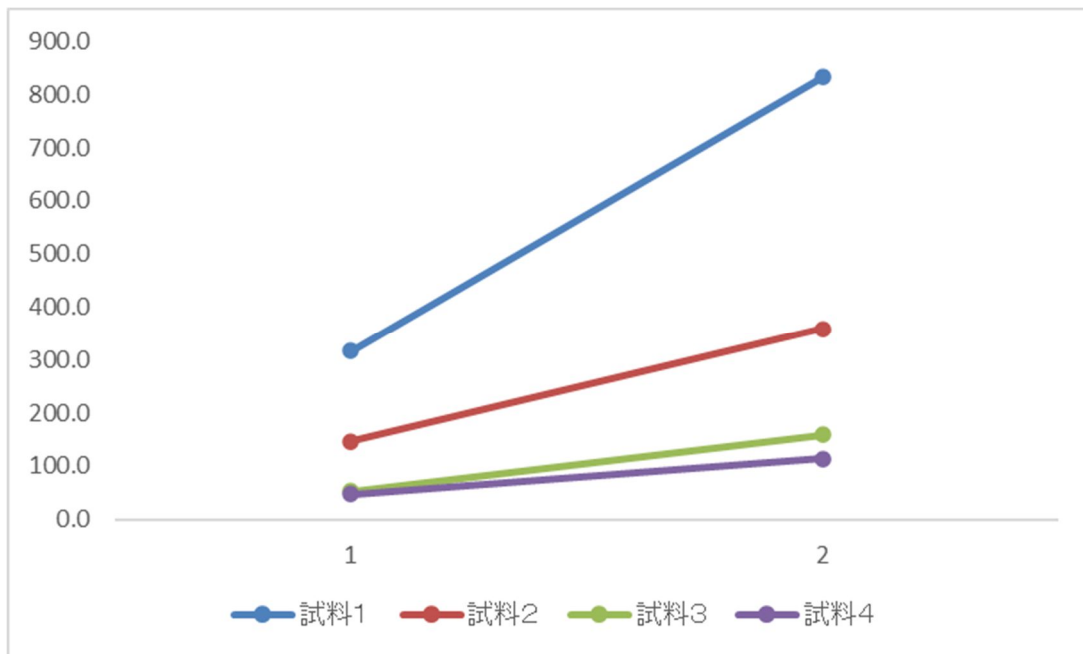
3) 尿中 NT-proBNP の変動

2) で測定可能である事が判明しても、尿中 NT-proBNP が血行動態(心不全重症度)と共に変動し、バイオマーカーになり得るのかは不明であった。そこで、心不全入院時と退院時の尿中 NT-proBNP を測定し、その変化を観察する事にした。

4. 研究成果

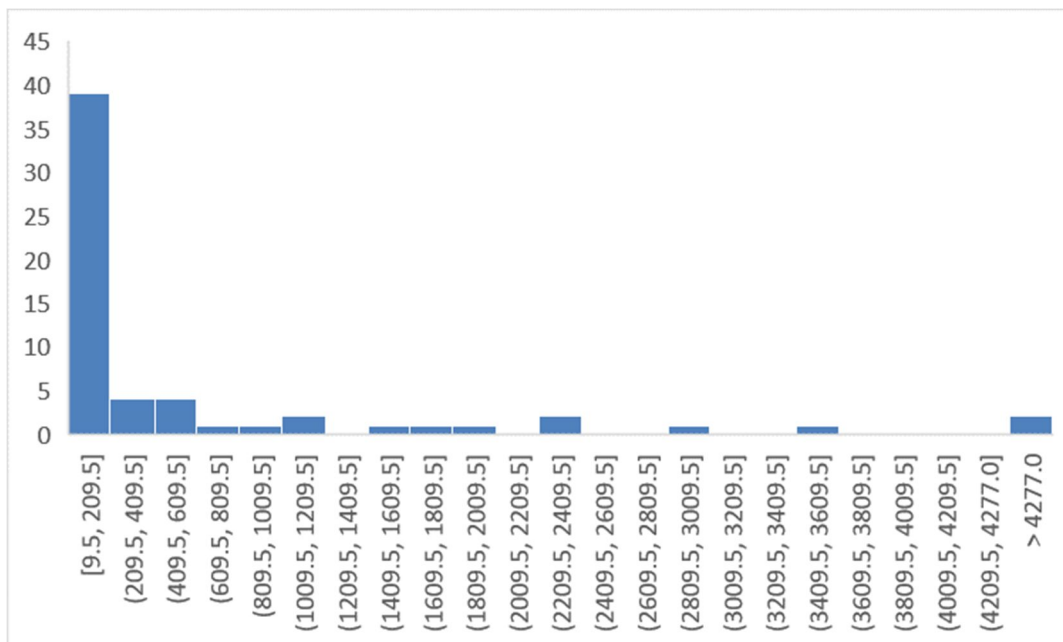
1) 国立循環器病研究センター心不全科に協力いただき、60名(120検体)が集積出来た。

2) そのうち4名に対し、脱糖鎖処理の有無で尿中 NT-proBNP 濃度を比較した。その結果、脱糖鎖処理を行った検体では、行っていない検体の約2～3倍濃度が高く測定できる事が判明した(図1)。



(図1: 脱糖鎖処理による尿中濃度の変化。1は処理前、2は処理後を表す。縦軸は NT-proBNP 濃度 (pg/ml) を示す。)

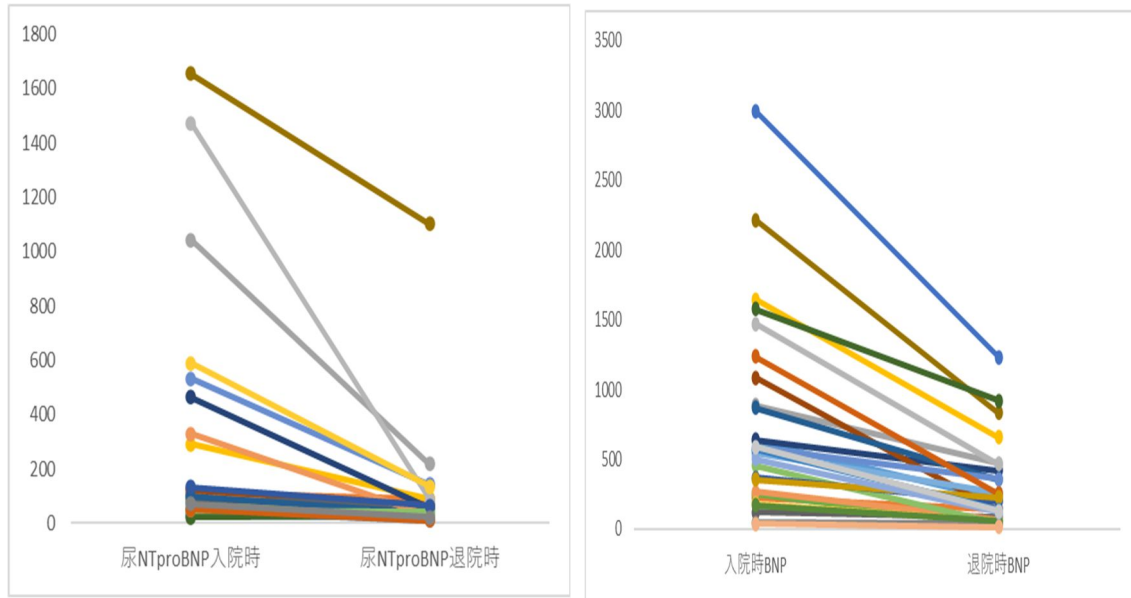
続いて60名(120検体)に対し行った測定では、尿中 NT-proBNP の濃度は中央値で108.0pg/ml であり、測定感度の下限に近く、一部の症例では測定感度以下であった(図2)。そのため、脱糖鎖処理で得られた結果は、今後尿中ナトリウム利尿ペプチドを測定するにあたり、脱糖鎖処理が必須である事が認識できる結果となった。



(図2: 尿中 NT-proBNP 濃度の分布、縦軸は人数、横軸は濃度 (pg/ml) を示す)

3) 最後に尿中 NT-proBNP が心不全の重症度を反映するか、心不全急性増悪入院時と退院前で比較した。その結果、下のように退院前は入院時に比べて明らかに尿中濃度が低下する事が分かっ

た（図3）。その変化は、すでにバイオマーカーとして確立されている血漿中 BNP 濃度の推移と同様であり、尿中 NT-proBNP を精密測定することで十分に心不全の状態の把握は可能である事が分かった。しかし一方で、尿中 NT-proBNP の大部分は心不全急性増悪時でも 200pg/ml 未満であり、その測定キットの高感度化は必須である事が分かった。



（図3：尿中 NT-proBNP 濃度の変動（左）と血漿中 BNP 濃度の変動（右）を示す。）

5.まとめ

このように本研究では、1)尿中ナトリウム利尿ペプチドのうち NT-proBNP は既存キットで測定可能である事、2)心不全増悪時でも多くが血漿中より低濃度で存在する事、3)脱糖鎖処理をする事で2~3倍の感度が得られる事が判明した。本研究期間内では新たな測定キットの開発までは至らなかったが、尿中 NT-proBNP 測定キット開発の基盤となる研究成果が得られた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yokoyama Yasuhiro, Kataoka Naoya, et, al.	4. 巻 79
2. 論文標題 A new biomarker of cardiac resynchronization therapy response: cGMP to mature BNP ratio	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 727 ~ 733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2021.12.015	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 Hori Masakazu, Imamura Teruhiko, Kataoka Naoya, Nakamura Makiko, Tanaka Shuhei, Onoda Hiroshi, Ushijima Ryuichi, Sobajima Mitsuo, Fukuda Nobuyuki, Ueno Hiroshi, Joho Shuji, Kinugawa Koichiro	4. 巻 3
2. 論文標題 Urinary Isoxanthopterin in Heart Failure Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 654 ~ 659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-21-0112	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 Kataoka Naoya, Imamura Teruhiko, Koi Takahisa, Uchida Keisuke, Kinugawa Koichiro	4. 巻 57
2. 論文標題 A Simple Predictive Marker in Cardiac Resynchronization Therapy Recipients: Prominent S-Wave in Right Precordial Leads	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 815 ~ 815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina57080815	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 Kataoka Naoya, Imamura Teruhiko, Kinugawa Koichiro	4. 巻 5
2. 論文標題 Cryoballoon ablation-induced J-ST elevation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Case Reports	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjcr/ytab275	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 Kataoka Naoya, Imamura Teruhiko, Koi Takahisa, Ueno Hiroshi, Kinugawa Koichiro	4. 巻 57
2. 論文標題 The Large Right Heart Is Associated with the Prolongation of the Procedure Time of Leadless Pacemaker Implantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 685 ~ 685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina57070685	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2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Yasuhiro Yokoyama; Naoya Kataoka; Michikazu Nakai; Akinori Wakamiya; Nobuhiko Ueda; Kenzaburo Nakajima; Mitsuru Wada; Kenichiro Yamagata; Kohei Ishibashi; Yuko Inoue; Koji Miyamoto; Satoshi Nagase; Takashi Noda; Takeshi Aiba; Naoto Minamino and Kengo Kusano
2. 発表標題 A new Predictor of Cardiac Resynchronization Therapy : cGMP to Mature BNP Ratio
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 Takahisa Koi; Naoya Kataoka; and Koichiro Kinugawa
2. 発表標題 Significance of QRS amplitude on the pre-implants for clinical outcomes in patients with CRT
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

〔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
---------	---------