

令和 5 年 6 月 30 日現在

機関番号：74409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08414

研究課題名(和文)心房性ナトリウム利尿ペプチドの異常生合成機序解明に基づく高精度心不全診断法の開発

研究課題名(英文) Development of a high-precision diagnostic method for heart failure utilizing abnormal biosynthesis of beta-atrial natriuretic peptide in the failing heart

研究代表者

南野 直人 (Minamino, Naoto)

(財)蛋白質研究奨励会・その他部局等・研究員(移行)

研究者番号：50124839

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)：心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)には、前駆体proANP、活性型 -ANP、 -ANPの二量体 -ANPが存在するが、 -ANPとproANPは心不全発症により出現する。心不全患者の心房/心室組織のRNA-seq解析やHPLC解析より、 -ANPは心房心筋細胞のタンパク質の品質管理機構が破綻し、誤形成されたジスルフィド結合が修復されずに生成すると考えられた。proANPは心室心筋細胞で変換酵素Corinの発現が低下し、切断されずに分泌されると推定された。 -ANPやproANPの血中濃度や割合より、心不全時の心筋細胞の状態をより正確に評価する技術基盤を確立できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全は様々な要因により心機能が低下した状態で、5年生存率は約50%と極めて低い。超高齢化社会を迎えた我が国では、近い将来に心不全患者が急増し心不全パンデミックに陥る恐れが出ている。しかし、心筋細胞機能を直接回復させる治療薬は無いため、発症予防、重症化阻止が主要な対策である。このため、心エコーなどの画像診断法に加えて、心筋細胞の生化学・生理学的な状態を評価可能な診断法の開発が強く求められている。このような診断法が開発できれば、心不全の発症予防や病態評価、治療法や薬剤の選択、新薬開発にも応用でき、学術的のみならず社会的にも大きな意義があり、健康長寿社会の実現にも不可欠である。

研究成果の概要(英文)：Atrial natriuretic peptide (ANP) is a prominent diagnostic biomarker for heart failure (HF). ANP in the circulation consists of -ANP, -ANP, and proANP in HF patients, while only -ANP in healthy controls. However, little is known about biosynthesis and regulation of -ANP and proANP in the cardiac atrium (CA) and ventricle (CV). We have established ELISAs for -ANP, proANP, and total ANP. Tissue levels of three ANP forms in CA and CV were measured in 46 HF patients, and they were divided into three groups according to their levels. By RNA-seq and chromatographic analyses of CA and CV tissues of the three groups, abnormal gene expression in the protein quality control was observed in the CA, while reduced processing enzyme expression in the CV. Pathophysiological conditions of CA and CV cardiomyocytes characterized by RNA-seq analysis probably induce -ANP production in CA and proANP secretion from CV, which will provide more detailed diagnosis methods for HF.

研究分野：物質生物化学、タンパク質/ペプチド化学、オミックス解析

キーワード：心房性ナトリウム利尿ペプチド ANP分子型測定法 -ANP proANP 生合成機序 心不全診断法 心筋細胞変性

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 哺乳類には3種のナトリウム利尿ペプチドが存在し、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)は心房から、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は心室から主に分泌される。これらは同じ受容体に作用し、利尿・ナトリウム利用、血管弛緩・降圧作用、レニン・アンジオテンシン系への拮抗作用などを協奏的に発現し、血圧・体液量を低下して心臓への負荷を減少させる。また、心筋組織内でも心筋細胞の肥大、心筋組織の線維化やリモデリングを抑制する内在性の優れたペプチドホルモンである。このため、急性心不全の治療薬として幅広く使用されている。

(2) ANPとBNPは心不全や他の心疾患の発症重症化に伴い血中濃度が大きく増加することから、心不全の診断薬として使用されているが、BNPが汎用されるのに対して、ANPの使用は限定的である。これは、血中ANP濃度の変動幅がやや狭いだけでなく、健常時には β -ANPのみが存在するのに対して、心不全時には β -ANP、 α -ANP、proANPの3分子型が存在し、その変動と測定意義が不明であった点大きい。研究代表者は、 β -ANP(β -ANPの逆平行二量体)の特異的測定法を世界で初めて開発し、proANPとtotal ANP(β -ANP、 α -ANP、proANPの総和)の高感度測定法も併せて開発した。その結果、 β -ANP(total BNP濃度より β -ANPとproANP濃度を差引き算出)、 β -ANP、proANPの3分子型の濃度が測定可能となった()。急性心不全非代償期～代償期の3分子型の経時変化は異なり、治療により β -ANPが最も早く減少し、proANPは最も減少が遅く、心不全病態や組織内の産生部位との関連が示唆された()。血中 β -ANP濃度は心房の、proANP濃度は心室の心筋細胞機能異常などを反映する可能性が高いが、各分子型の生合成機序や産生異常の原因が不明で、心筋細胞が提示する貴重な分子情報を活用できていないのが現状である。

(3) 超高齢化社会を迎えた我が国では、近い将来に心不全患者が急増し心不全パンデミックに陥る可能性がある。心不全の5年生存率は約50%と極めて低く、心筋細胞機能を直接回復させる治療薬は無いため、発症予防、重症化阻止が主要な対策である。このため、心エコーなどの画像診断法に加えて、心筋細胞の生化学・生理学的な状態を評価可能な診断法の開発が強く求められている。上述のように心筋細胞自身の機能異常やリモデリングにより血中の分子型や濃度が変動するANPは、まさしく細胞に組み込まれたプローブであり、各分子型の生成機序と変動原因を明らかにすることにより、血中の各分子型濃度測定の意義を明確にでき、高度な心不全診断法として刷新、活用が可能と考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、3つのANP分子型の血中濃度変動の原因を探るため、剖検時の摘出心組織、心臓移植時のレシピエント心組織より心房、心室組織の一部を提供頂き、(i)各組織のANP3分子型の濃度を測定し、解析群に分類する。3種のANP分子型測定法で検出される免疫活性物質を精査、確認する。(ii)心房組織のRNA-seq解析を行い、遺伝子ごとの網羅的な発現変動を解析することにより、不全心の心房に出現する β -ANPの生合成機序を推定する。また β -ANPの組織内での出現原因についても検討する。(iii)不全心の心室組織のより分泌されるproANPの産生・分泌機序を推定する。(iv) β -ANPあるいはproANPを多量に産生、分泌する心房、心室の心筋細胞の状態を、RNA-seq解析データと臨床情報より推定する。(v)以上の結果を総合して、ANP3分子型の心筋組織内での産生亢進の原因を推定し、各分子型の血中濃度測定により心不全病態を高精度に評価する診断法を開発可能とする。

3. 研究の方法

(1) 心房・心室組織のANP分子型濃度に基づく群別と検出される分子型の確認

剖検時並びに心臓移植時の摘出心より心房、心室組織を収集、分割し、液体窒素で凍結する。各組織を分割後、熱処理、酸抽出し、ANPの3分子型の濃度を測定する。各ANP分子型濃度や割合に基づき疾患組織を分類し、オミックス解析などに用いる解析群を設定する。

各解析群内で特徴的な分子型濃度や比率を示す組織について、その抽出物をゲルろ過や逆相高速液体クロマト(HPLC)で分離し、3種のCLEIAで測定される分子種を明確にする。もし未同定の分子種があれば、分析・同定する。

(2) β -ANPやproANPの生合成変動機序と関連酵素群の推定

各解析群の性質を反映する症例組織を選出し、RNA-seq解析やプロテオーム解析を実施する。これらの解析データのGO解析、pathway解析、GSEA解析、PCA解析などより各解析群の症例組織で特徴的な遺伝子発現変動を明らかにすると共に、プロセッシング酵素、ジスルフィド結合イソメラーゼ(PDI)、シャペロン、タンパク質分泌系などの発現変動にも着目して解析を行う。

オミックス解析などにより明確となったmRNAやタンパク質の変動情報と各分子型の組織濃度に基づき、心房組織での β -ANPの生合成機序、心室組織でのproANPの産生・分泌機序、心房組織内での β -ANPの産生機序について検討し、それに関わる酵素やタンパク質などを推定する。

(3) 各解析群のオミックス解析情報、臨床情報に基づく疾患特性と各分子型の測定意義

各解析群の心房・心室組織のmRNAやタンパク質の解析情報に基づき心筋細胞の機能異常や変

性状態を推定する。臨床情報に基づく心不全病態の情報を総合して、 α -ANP や proANP の産生・分泌が亢進する条件を推定し、血中濃度測定の意味を明確にする。

(4) α -ANP と proANP CLEIA 法の改善と血中濃度測定手技の改良

低濃度の血中 α -ANP や proANP を安定して測定するため、測定法の改善を進めると共に、ANP 各分子型の安定性を評価し、採血、保管、測定作業の精度や再現性を上昇させ、診断法としての技術的基盤を確立する。

4. 研究成果

(1) 心房・心室組織の ANP 分子型濃度の測定と症例組織の群別

軽症から重症までの心不全症例 46 症例より、心房・心室組織並びに臨床情報を収集した。組織を凍結下で分割し、熱処理・抽出後、各分子型濃度を測定した。心房組織の total ANP 濃度は 100~20000pmol/g で、proANP 主体の組織が約 70% を占め、14 症例で α -ANP が 200pmol/g 以上の濃度で存在した。15 症例では α -ANP が 50% 以上を占め、 α -ANP 高濃度/ α -ANP 高率群が大半であった。この結果に基づき、心房組織を(A)ANP 高濃度/ α -ANP 高濃度/ α -ANP 高率群、(B)ANP 中濃度/ α -ANP 低濃度/proANP 主体群、(C)全分子型低濃度群 (proANP 主体) に分類した。心室組織については α -ANP は実質的に認められず、(D)ANP 高濃度/ α -ANP + 群、(E)ANP 低濃度/ α -ANP + 群、(F)total ANP 低濃度/ α -ANP - 群に分類した。各解析群の特徴を示す 5~7 組織を選択した。

(2) 3 種の ANP CLEIA で検出される分子型の確認と解析

A 群と D 群を中心に、各解析群で特徴的な症例組織の抽出物をゲルろ過や逆相 HPLC で分離し、3 種の CLEIA 法で測定した。心房抽出物の total ANP CLEIA では、proANP、 α -ANP、 β -ANP が明確なピークを形成し、proANP、 α -ANP の CLEIA では当該分子型に一致した免疫活性が確認された (図 1)。逆相 HPLC 系でも各分子型と免疫活性の挙動が一致していた。心室抽出物については、proANP と α -ANP の 2 分子型が明確にピークを形成し、逆相 HPLC 系でも各分子型と挙動が一致し、各測定法で観測される免疫活性の大半が当該分子型に由来することが確認された。

α -ANP については、proANP 領域とさらに高分子量領域に 2 つの小ピークが観測された。特に高分子量領域のピークは、total ANP、proANP、 α -ANP が同等に検出され、二量体 proANP の可能性が示唆されたが、微量で構造確認が難しく同定に至っていない。低分子領域の免疫活性は、ジスルフィド (DS) 結合構造の維持された分解分子の混合物と推定された。

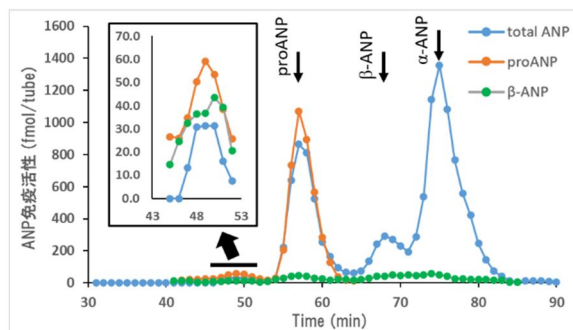


図1. 心不全心房組織抽出物のゲルろ過クロマトの結果

(3) 心房における α -ANP の生合成機序、心室における proANP の産生・分泌機序の推定

各解析群の特徴を示す症例組織について RNA 抽出と品質チェック (RIN) を行い、解析基準を満たす 24 試料 (心房 13、心室 11) について RNA-seq 解析を行った。先ずクラスター解析により解析群内での相違を確認し、群から外れる一部試料については解析から除外した。

心房組織の RNA-seq 解析から、解析群 C B A 順に心筋細胞の収縮機能、細胞構造維持に関わる遺伝子、心筋症、電導系異常などの心疾患関連遺伝子やその基盤となる筋小胞体、細胞内情報伝達関連遺伝子、またエネルギー産生系の遺伝子発現で変動 (大部分が減少) が認められたが、心不全重症度の群別に比して変動程度は小さかった。プロテオーム解析においては、上記以外の明確な変動分子は限られていた。

α -ANP 生合成に関わると考えられるプロセシング酵素では corin の発現が 7.5 倍に増加し、PCSK 類や分解系 MMP など大半が減少した。protein DS isomerase (PDI) 類も PDIA を中心に大きく減少するものが多く、ER01 なども 1/2 以下に減少した。シャペロンでも HSPA1 などの主要遺伝子が減少し、FKBP 類も大きく減少した。ER やゴルジ装置からのタンパク質分泌系でも、大半が明確な減少を示した。

正常時には、翻訳後 ER に導入された proANP の N 末端側にシャペロンが結合し、会合を防ぎつつ PDI により分子内 DS 結合が形成されて顆粒内に移行し、分泌時に corin に切断を受けて活性型 α -ANP に変換、分泌されると考えられる。心不全時には ANP の合成が亢進し、シャペロン

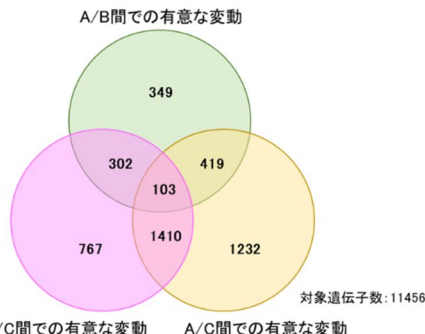


図2. 心不全心房組織の RNA-seq 解析結果: 各群の変動遺伝子の比較

結合の減少した proANP 分子間で誤った DS の形成される割合が増え、PDI 類の減少により正常な分子内 DS へ変換できず、二量体 proANP が蓄積する。更にゴルジ装置などで発現量の増加した corin により切断を受けて -ANP が生成、分泌されると推定した。同様に、増加した corin が正常な一量体 proANP を切断して細胞内で -ANP を大量生成し、解析群 A の状態が出現すると推定された。

心室では、解析群 F E D の順に心筋細胞のシグナル伝達、細胞や組織形成や構造維持、イオンチャネルや電導系などに関わる遺伝子発現の減少が明確であった。ANP 生合成系では心房とは対照的に corin の遺伝子発現が大きく減少したが、他のプロセシング酵素、PDI、シャペロン、タンパク質分泌系などで顕著な変動は認められなかった。以上より、心室では ER ストレスによる影響は軽微で、proANP 分泌の主因は産生亢進と corin 減少に依る不完全切断と推定された。

(4) 解析群のオミックス解析情報、臨床情報に基づく疾患組織の特性解析

3 種の ANP 分子型濃度に基づき群別した心房、心室の各 3 解析群について、臨床情報に基づく特性の解析を行った。心房 C B A、心室 F E D の解析群順に重症度が増す傾向にあった。心エコーデータなどの検査データ、NYHA クラスなどの臨床指標との解析を行ったが、各解析群の症例数が 3~5 であり、3 群間あるいは 2 群間でそれらの群別を示唆する情報は得られなかった。これは、拡張型心筋症を主とする主疾患以外に、重症度の高い併存疾患や既往症を有するものが症例の大部分であることにも起因すると考えられた。

RNA-seq 解析情報に基づく検討では、心房組織の B A 群間で、心筋細胞構造形成・維持、タンパク質合成系と修復に関わる遺伝子群に発現減少を示すものが多く、これらは C B 群間では明確な変動を認めなかった。C B 群間では、心筋症や収縮機能の低下に関連する遺伝子の変動が多く認められた。この他に B A 群間では、ウイルス感染関連の遺伝子変動が顕著であった。免疫応答関連遺伝子に加えて、ウイルスは自己タンパク質の大量複製のためにタンパク質合成系を強く亢進する。解析群 A はウイルス感染後の細胞機能が疲弊した状態に近く、ER ストレスなどによりタンパク質の修復や品質管理機能が低下した心房心筋細胞が -ANP を産生すると推定された。

心室における F E D 解析群の変動は、心不全の重症化に伴う心筋細胞肥大を含むリモデリング関連遺伝子の発現変動が主体と推定された。その過程で、proANP 変換酵素 corin の発現・産生が強く抑制され、ANP の発現・産生が亢進した心室心筋細胞から未変換のまま proANP が分泌されると考えられた。ANP 類や BNP 類の血中濃度は、心不全の非代償期に増加し治療により減少するが、その中で proANP 濃度の減少が最も遅い。corin の遺伝子発現抑制は、心室心筋細胞のリモデリングより発現誘導される遺伝子群と同様の機序で制御されており、それらが正常化するまで発現量が回復しないと推定された。これらの心房・心室の遺伝子発現を誘導する心筋細胞状態とその原因を更に解析する予定である。

(5) -ANP と proANP の CLEIA 法の測定精度の向上と血中濃度測定法の改良

血中の -ANP や proANP 濃度は低いため、CLEIA 法の改良を進めた。proANP に関しては 2 次抗体の反応条件改良などにより、再現性の高いデータ取得が可能となった。-ANP についても改善を進めたが、血漿濃度が低い上に特殊な特異抗体の親和力がやや低く、血漿による干渉効果を排除できなかった。このため、より正確な濃度測定には Sep-pak 濃縮が推奨される。

一方、SH 基をブロックしない BSA を含む緩衝液をゲル口過試料の溶解に使用したところ、保管中に -ANP 濃度が減少したが、total ANP や proANP では変動を認めなかった。これは -ANP の 2 つの分子内 DS の不安定さを示すもので、アルブミンなどの還元型 SH 基含有タンパク質を多く含む血漿試料でも DS 組換えは起こり、グルタチオンの存在下で急速に進行した。DS 組換えは、BSA の SH 基を N-ethyl maleimide (NEM) でブロックし、最終 1mM 程度の NEM を凍結保管前の血漿試料に添加することで防止できることが分かり、血漿の作業マニュアルを改訂した。-ANP 測定系については濃縮などの問題が残るが、改良した CLEIA 測定法と作業マニュアルの使用により、精度の高い測定が可能となった。

参考文献

- Nagai-Okatani C, Kangawa K, Takashio S, Minamino N, et al. J Appl Lab Med. 1:47-59, 2016.
- Matsuo A, Nagai-Okatani C, Nishigori M, Kangawa K, Minamino N. Peptides. 111:3-17, 2019.
- Takashio S, Takahama H, Nishikimi T, Minamino N, Izumi C, et al. Open Heart. 6:e001072, 2019.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Tokudome Takeshi, Otani Kentaro, Mao Yuanjie, Jensen Lars Jorn, Arai Yuji, Miyazaki Takahiro, Sonobe Takashi, Pearson James T., Osaki Tsukasa, Minamino Naoto, Ishida Junji, Fukamizu Akiyoshi, Kawakami Hayato, Onozuka Daisuke, Nishimura Kunihiro, Miyazato Mikiya, Nishimura Hirohito	4. 巻 79
2. 論文標題 Endothelial Natriuretic Peptide Receptor 1 Play Crucial Role for Acute and Chronic Blood Pressure Regulation by Atrial Natriuretic Peptide	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 1409 ~ 1422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18114	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 Miyoshi Takekazu, Hosoda Hiroshi, Miyake Akira, Sakaguchi Heima, Kitano Masataka, Kurosaki Ken-ichi, Shiraishi Isao, Nakai Michikazu, Nishimura Kunihiro, Miyazato Mikiya, Kangawa Kenji, Yoshimatsu Jun, Minamino Naoto	4. 巻 64
2. 論文標題 Utility of perinatal natriuretic peptide for predicting neonatal heart failure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 e15231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.15231	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 Hitoshi, Kumazawa Takuya, Onoue Kenji, Nakada Yasuki, Nakano Tomoya, Ishihara Satomi, Minamino Naoto, Hosoda Hiroshi, Iwata Nobuhisa, Ueda Tomoya, Seno Ayako, Nishida Taku, Soeda Tsunenari, Okayama Satoshi, Watanabe Makoto, Kawakami Rika, Saito Yoshihiko	4. 巻 77
2. 論文標題 Local Action of Nephilysin Exacerbates Pressure Overload Induced Cardiac Remodeling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 1931 ~ 1939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16445	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 Akihisa, Takahama Hiroyuki, Nishikimi Toshio, Takashio Seiji, Hayashi Tomohiro, Nagai Okatani Chiaki, Nakagawa Yasuaki, Yasuda Satoshi, Anzai Toshihisa, Minamino Naoto, Izumi Chisato	4. 巻 8
2. 論文標題 Molecular ratio 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 Failure	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/ehf2.13684	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 Yokoyama Yasuhiro, Kataoka Naoya, Nakai Michikazu, Matsuo Ayaka, Fujiwara Akihiro, Wakamiya Akinori, Ueda Nobuhiko, Nakajima Kenzaburo, Kamakura Tsukasa, Wada Mitsuru, Kinugawa Koichiro, Minamino Naoto, Kusano Kengo, 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 高濱博幸、南野直人	4. 巻 89
2. 論文標題 心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) の分子形態について: ARNI時代における高精度ANP測定 of 臨床的意義	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 循環器科	6. 最初と最後の頁 490 ~ 496
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 -

1. 著者名 Miyoshi Takekazu, Hosoda Hiroshi, Minamino Naoto	4. 巻 12
2. 論文標題 Significance of Atrial and Brain Natriuretic Peptide Measurements in Fetuses With Heart Failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 65435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2021.654356	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 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 南野直人
2. 発表標題 ナトリウム利尿ペプチドとその分子型：生理機能と測定意義
3. 学会等名 第25回日本心血管内分泌代謝学会学術総会（CVEM2021）関連4学会合同学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 太田光熙、南野直人、松山誠、寒川賢治、中尾一和
2. 発表標題 CNPのトランスレーショナルリサーチ 高感度無抽出CNP-53測定法の開発
3. 学会等名 第25回日本心血管内分泌代謝学会学術総会（CVEM2021）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroyuki Takahama, Kenji Moriuchi, Kengo Kusano, Teruo Noguchi, Satoshi Yasuda, Naoto Minamino, Chisato Izumi.
2. 発表標題 A New Therapeutic Paradigm of cGMP Modulation in Heart Failure.
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会, シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroyuki Takahama, Naoto Minamino, Chisato Izumi
2. 発表標題 Reduced effectiveness of natriuretic peptide in patients with severe heart failure: Is neurohormonal imbalance the key for therapy?
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会シンポジウム
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 南野直人（編集、一部執筆）	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Medical Do/丸善雄松堂	5. 総ページ数 545
3. 書名 ヒトを中心とした生理活性ペプチドハンドブック	

〔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	海谷 啓之 (KAIYA Hiroyuki) (40300975)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長 (84404)	2021年12月まで
研究分担者	白井 学 (SHIRAI Manabu) (70294121)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・オープンイノベーションセンター・室長 (84404)	
研究分担者	若林 真樹 (WAKABAYASHI Masaki) (70552024)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・オープンイノベーションセンター・室長 (84404)	

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