

令和 5 年 5 月 21 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08435

研究課題名（和文）ナトリウム利尿ペプチドによる心臓エネルギー代謝制御機構の解明と治療応用

研究課題名（英文）New role of natriuretic peptide in energy metabolism regulation and its therapeutic potential through interorgan metabolic crosstalk

研究代表者

名越 智古（Nagoshi, Tomohisa）

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60408432

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）：ナトリウム利尿ペプチド（NP）の脂肪組織を介した、インスリン抵抗性（IR）改善や生体における保温効果を明らかにした。ANP投与は高脂肪食負荷（HFD）マウスの脂肪肝改善や褐色脂肪活性化を介し、全身IRを改善した。心組織では脂肪滴形成を促進し、余剰な脂肪をtrapすることで、組織IRが改善した。一方、低温環境下でのNPの保温効果をin vivo寒冷刺激試験及び心臓カテーテルデータベース解析で示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NPが特に低温環境下において保温効果を発揮したり、肥満/IR病態においてIRを改善し、心不全の病態生理の根幹であるエネルギー代謝障害に対して有利に働くことを、基礎と臨床の両面から示した。肥満や重症心不全時などIR病態では、本来ならNPが必要な病態であるにもかかわらず、実際には量的にも質的にも十分な効果を発揮していないことが示されており、こうした病態でNP補充療法の重要性・意義がより一層増すと考えられた。反対に、重症心不全に伴うcachexia状態においては、NPが作用し効を奏するために必要な脂肪組織や骨格筋量が低下し、IR改善や保温効果を十分に発揮できない可能性も明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：Growing evidence suggests natriuretic peptides (NPs) regulate energy metabolism and exert thermogenic actions via interorgan metabolic crosstalk with adipose tissues. In vivo experiments using mice fed a high fat diet (HFD) showed ANP-treatment ameliorated HFD-induced systemic insulin resistance (IR) by activating brown adipose tissue. ANP also ameliorated myocardial IR. Ultrastructural analyses showed increased peri-mitochondrial lipid droplets in ANP-treated HFD hearts, indicating ANP protects mitochondria from lipid overload by trapping lipids. Meanwhile, we found ANP-treated mice were tolerant to cold exposure. Accordingly, our clinical study showed impaired cardiac function is associated with body temperature (BT) decrease, whereas plasma BNP elevation is associated with BT increase. In summary, exogenous ANP administration ameliorates HFD-induced systemic and myocardial IR by coordinating with adipose tissues, leading to in vivo thermogenesis during cold exposure.

研究分野：循環器内科学

キーワード：ナトリウム利尿ペプチド 心臓エネルギー代謝 インスリン抵抗性 生体温度制御 心臓脂肪連関

1. 研究開始当初の背景

インスリン抵抗性(IR)を主体とした心筋エネルギー代謝障害は重症心不全の病態生理の根幹ともいえる。近年、不全心から産生・分泌されるNa利尿ペプチド(NP)の骨格筋や脂肪組織におけるエネルギー代謝制御が報告され注目されている。一方、肥満などIR状態においては、NP分泌抑制や分解促進により、心疾患重症度に比して、血中NP濃度が低値であることが明らかになりつつあり、NP handicap という概念が提唱されている。つまり、IR状態では、本来ならNPが必要な病態であるにもかかわらず、実際には量的にも質的にも充分な効果を発揮しておらず、結果的に“NP欠乏状態”にあると考えられる。これが逆にIRを増大し、心不全や動脈硬化の病態形成を促進している可能性もある。このような病態においては、NP補充療法の重要性・意義がより一層増すと考えられる。

2. 研究の目的

NPが不全心における心臓エネルギー代謝障害、それをつかさどるミトコンドリア機能を改善する可能性を見出し、その詳細なメカニズムを明らかにする。特に、**IR・ミトコンドリア機能の改善**、**熱産生作用(保温効果)**に焦点を当て、脂肪組織(心筋内脂肪滴を含む)との臓器間ネットワークを介した代謝制御について、基礎と臨床の両面からアプローチする。これらを通じて、

様々な心血管疾患において心臓から分泌されるNPの病態生理学的意義を、既知の血行動態制御とは独立した新たな観点から明らかにする。並行して、生理活性のあるNP補充が有効である病態(NP療法responder)を追究することで、新規心不全治療薬のネプリライシン阻害薬やhNPを用いた重症心不全に対する新たな治療戦略概念を提示できると考える。

3. 研究の方法

(1) IRモデルにおけるNPの臓器間ネットワークを介した全身エネルギー代謝改善効果の検討

IRモデルとして、主に高脂肪食負荷(HFD)マウスを作成し、皮下に植え込んだosmotic pumpよりANPを持続的に投与するモデルを用いた(図1左上)。ANP投与により、HFDにおける白色脂肪(WAT)のbrowning、褐色脂肪(BAT)活性化、肝臓のsteatosis(NAFLD)改善があるのか組織学的に評価し、それに伴い、全身のIRが改善するのかを糖負荷試験で検討した。

(2) IRモデルにおけるNPの心臓エネルギー代謝改善効果の検討

上述(1)のHFDにANP持続投与するモデルの心組織微細構造変化を電子顕微鏡を用いて観察した。また、インスリン投与に対する心組織インスリンシグナル(Akt)の反応を見ることで、心組織IRを評価した。これらの結果が虚血再灌流傷害に及ぼす影響をLangendorff摘出心灌流モデルを用いて検討した。

(3) 寒冷刺激に対するNPの保温効果に関する検討

上述のANP持続投与が寒冷環境下で全身の保温効果を発揮するのか、寒冷刺激試験(4、4時間)を施行し、マウスの直腸温を測定して評価した。また心臓カテーテルデータベースに記録されている各種臨床パラメーターを、交絡因子を考慮したpath図を作成し、共分散構造解析を用いて、心機能とBNP値がそれぞれ体温(スワンガンツカテーテルによる心内温度を含む)に及ぼす影響について検討した。

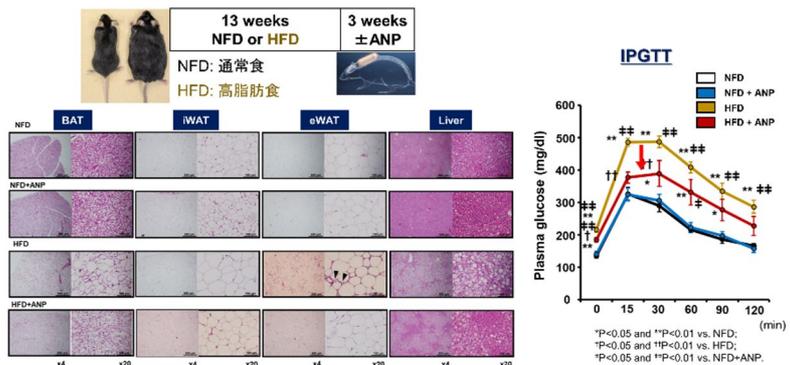
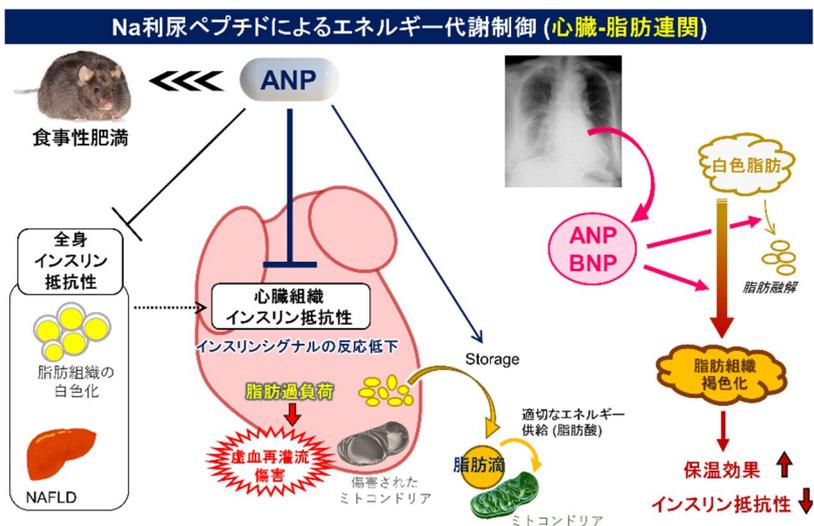


図1. ANPの全身投与はNAFLD・褐色脂肪白色化を軽減し、全身のインスリン抵抗性を改善する

4. 研究成果

(1) IR モデルにおける NP の臓器間ネットワークを介した全身エネルギー代謝改善効果の検討
 HFD により、褐色脂肪の白色脂肪化や、脂肪組織の膨化、さらには肝臓においては NAFLD が形成されたが、これら一連の組織学的所見が ANP 投与により、改善されることがわかった(図1左下)。さらに、ANP が HFD の白色脂肪における UCP1 発現を上昇させ、褐色化(browning)を誘導することも示した。これに伴い、糖負荷試験ならびにインスリン耐性試験の結果、ANP が肥満マウスの全身の IR を改善することがわかった(図1右)¹。

(2) IR モデルにおける NP の心臓エネルギー代謝改善効果の検討

まず、HFD マウス心において、BNP の mRNA 発現が抑制されていることがわかった²。肥満/IR 状態における NP handicap の原因として、全身の脂肪組織における BNP 分解促進が挙げられているが、それだけでなく、産生自体も抑制されている可能性が新たにわかった。従って、BNP 産生が低下している肥満の心臓組織だからこそ、外から投与した ANP が、より顕著に効果を発揮する可能性も考えられた。

続いて、インスリン投与に対する心臓組織インスリンシグナル(Akt)の反応を評価したところ、HFD 心で抑制されている Akt 活性化反応が ANP 投与により有意に改善した²。つまり、ANP の全身投与が、肥満の心臓における組織 IR を有意に改善したことがわかった。心臓組織の微細構造を観察したところ、HFD に ANP を投与した群では、ミトコンドリアに隣接した脂肪滴(lipid droplet)が顕著に増加していた(図2)。実際、lipid droplet 形成にかかわる各種 molecule(ATGL, HSL)の心臓組織での発現・活性化レベルを評価したところ、ANP が HFD 心において lipid droplet 形成を促進していることが裏付けされた。HFD 心における脂肪の過負荷に対し、ANP が余剰の脂肪を脂肪滴として trap することで、mitochondria に対する脂肪毒性を緩和し、結果的に心臓組織 IR を改善している可能性が示唆された。これに伴い、HFD マウス心における虚血再灌流傷害が ANP 投与により軽減されることも示された(図3)。

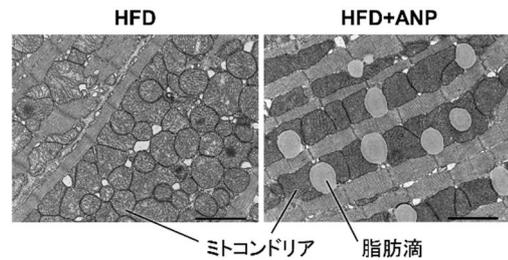


図2. 心筋の電顕組織像 (HFDによる変化とANP投与効果)

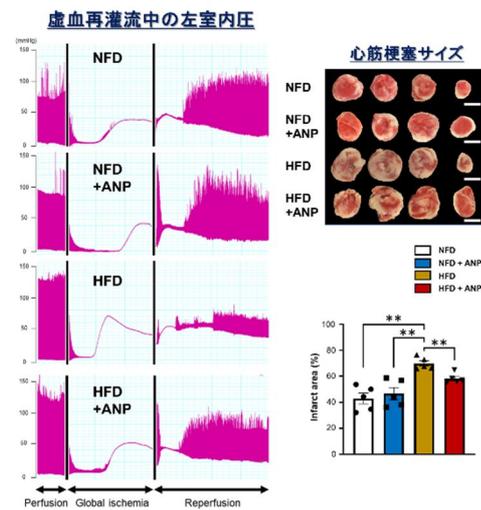


図3. ANPはHFD心の虚血再灌流傷害を緩和する

(3) 寒冷刺激に対する NP の保温効果に関する検討

マウスに ANP を持続皮下注したところ、特に皮下白色脂肪において、UCP1 発現が顕著に上昇し、browning が誘導されることがわかり、NP が保温効果を発揮しうる可能性が示唆された。実際、寒冷刺激試験(4 , 4 時間)を施行したところ、ANP 投与により、体温低下(28)が防がれ、36 台に維持できることがわかった(図4左上)¹。

NP の低温感受性に発揮される保温効果については、臨床データ解析からも示唆された。自施設の心臓カテーテルデータベースに登録されている各種パラメーターを用い、交絡因子を考慮した path 図を作成し解析した結果、左心機能(EF)が低いほど体温が低い一方で、血漿 BNP 値が高いほど体温が高くなることがわかった(図4右)³。EF 低下に伴う組織低灌流により体温が低くなることにに対し、不全心から分泌される NP が、炎症反応とは独立して、代償的に保温効果を発揮している可能性が考えられた(図4左下)。

重症心不全症例において、体温が低いほど予後が悪いことが複数の臨床試験で示されており、NP の保温効果は、この観点からも心不全の病態に対して保護的に働いている可能性が考えられた。

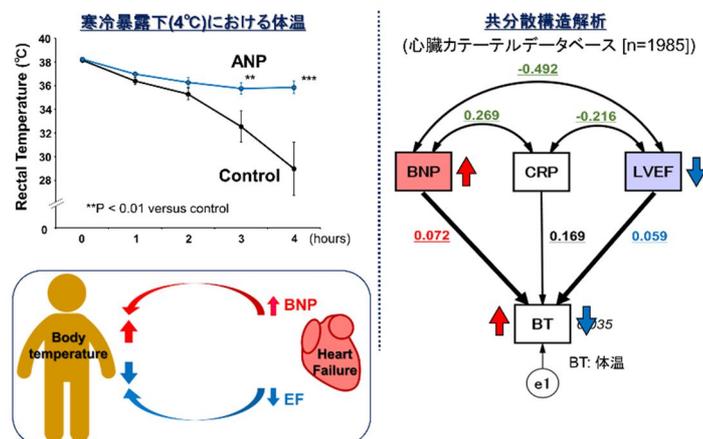


図4. Na利尿ペプチドは低温環境下において保温効果を発揮する

<引用文献>

1. Kimura H, Nagoshi T, Oi Y, Yoshii A, Tanaka Y, Takahashi H, Kashiwagi Y, Tanaka TD and Yoshimura M. Treatment with atrial natriuretic peptide induces adipose tissue browning and exerts thermogenic actions in vivo. *Sci Rep.* 2021;11:17466.
2. Oi Y, Nagoshi T, Kimura H, Tanaka Y, Yoshii A, Yasutake R, Takahashi H, Kashiwagi Y, Tanaka TD, Tachibana T and Yoshimura M. Exogenous ANP Treatment Ameliorates Myocardial Insulin Resistance and Protects against Ischemia-Reperfusion Injury in Diet-Induced Obesity. *Int J Mol Sci.* 2022;23.
3. Kang R, Nagoshi T, Kimura H, Tanaka TD, Yoshii A, Inoue Y, Morimoto S, Ogawa K, Minai K, Ogawa T, Kawai M and Yoshimura M. Possible association between body temperature and B-type natriuretic peptide in patients with cardiovascular diseases. *J Card Fail.* 2021;27:75-82.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Ogawa Takayuki, Yamashita Seigo, Oseto Hirotsuna, Yokoyama Masaaki, Itakura Ryosuke, Kang Ryeonshi, Tokutake Kenichi, Aizawa Takatoku, Inoue Yasunori, Morimoto Satoshi, Ogawa Kazuo, Nagoshi Tomohisa, Kawai Makoto, Yamane Teiichi, Yoshimura Michihiro	4. 巻 86
2. 論文標題 Pulmonary Vein Angioplasty for Pulmonary Vein Stenosis After Ablation Therapy for Atrial Fibrillation A Report of 7 Cases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1229 ~ 1236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-22-0162	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 Takahashi Hirotake, Nagoshi Tomohisa, Kimura Haruka, Tanaka Yoshiro, Yasutake Rei, Oi Yuhei, Yoshii Akira, Tanaka Toshikazu D., Kashiwagi Yusuke, Yoshimura Michihiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Substantial impact of 3-iodothyronamine (T1AM) on the regulations of fluorescent thermoprobe-measured cellular temperature and natriuretic peptide expression in cardiomyocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-022-17086-2	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 Oi Yuhei, Nagoshi Tomohisa, Kimura Haruka, Tanaka Yoshiro, Yoshii Akira, Yasutake Rei, Takahashi Hirotake, Kashiwagi Yusuke, Tanaka Toshikazu D., Tachibana Toshiaki, Yoshimura Michihiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Exogenous ANP Treatment Ameliorates Myocardial Insulin Resistance and Protects against Ischemia/Reperfusion Injury in Diet-Induced Obesity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	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) 10.3390/ijms23158373	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 Shirasaki Keisuke, Minai Kosuke, Kawai Makoto, Tanaka Toshikazu D., Ogawa Kazuo, Inoue Yasunori, Morimoto Satoshi, Nagoshi Tomohisa, Ogawa Takayuki, Komukai Kimiaki, Yoshimura Michihiro	4. 巻 101
2. 論文標題 Unique crosstalk between platelet and leukocyte counts during treatment for acute coronary syndrome: A retrospective observational study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medicine	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) 10.1097/MD.0000000000032439	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 Oh Takuya, Ogawa Kazuo, Nagoshi Tomohisa, Minai Kosuke, Ogawa Takayuki, Kawai Makoto, Yoshimura Michihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Relationship between haemodynamic indicators and haemogram in patients with heart failure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 955 ~ 964
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.14258	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 Narui Ryohsuke, Yamashita Seigo, Yoshitake Michio, Nagoshi Tomohisa, Kuniyama Takashi, Yoshimura Michihiro, Yamane Teiichi	4. 巻 27
2. 論文標題 Right-to-left shunt via iatrogenic atrial septal defect requiring emergency surgical repair following cryoballoon atrial fibrillation ablation in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology Cases	6. 最初と最後の頁 16 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jccase.2022.09.008	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 Ogawa Takayuki, Inoue Yasunori, Aizawa Takatoku, Morimoto Satoshi, Ogawa Kazuo, Nagoshi Tomohisa, Minai Kosuke, Kawai Makoto, Yoshimura Michihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Investigation of the small-balloon technique as a method for retrieving dislodged stents	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cardiovascular Intervention and Therapeutics	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) 10.1007/s12928-023-00917-y	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 Kashiwagi Yusuke, Nagoshi Tomohisa, Kimura Haruka, Tanaka Yoshiro, Oi Yuhei, Inoue Yasunori, Ogawa Kazuo, Kawai Makoto, Yoshimura Michihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of angiotensin receptor neprilysin inhibitor on insulin resistance in patients with heart failure	5. 発行年 2023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/ehf2.14352	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 名越智古	4. 巻 38
2. 論文標題 神経体液性因子から考える心不全治療	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 東京内科医会会誌	6. 最初と最後の頁 47～50
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 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 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 Kashiwagi Yusuke, Yoshida Jun, Nagoshi Tomohisa, Hoshino Satoshi, Yoshitake Michio, Hongo Kenichi, Kunihara Takashi, Yoshimura Michihiro	4. 巻 in press
2. 論文標題 Constrictive Pericarditis with Cardiac Ascites Caused Spontaneous Bacterial Peritonitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8332-21	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, Yoshida Jun, Itakura Ryosuke, Nagoshi Tomohisa, Hoshino Satoshi, Ito Toshiaki, Kunihara Takashi, Yoshimura Michihiro	4. 巻 24
2. 論文標題 Lung ventilation/perfusion scintigraphy shows the efficacy of anticoagulant therapy and surgical treatment for papillary fibroelastoma originating from the tricuspid valve	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology Cases	6. 最初と最後の頁 280 ~ 283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jccase.2021.04.022	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 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 Tanaka Yoshiro, Nagoshi Tomohisa, Takahashi Hirotake, Oi Yuhei, Yoshii Akira, Kimura Haruka, Ito Keiichi, Kashiwagi Yusuke, Tanaka Toshikazu D., Yoshimura Michihiro	4. 巻 55
2. 論文標題 URAT1-selective inhibition ameliorates insulin resistance by attenuating diet-induced hepatic steatosis and brown adipose tissue whitening in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Metabolism	6. 最初と最後の頁 101411 ~ 101411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molmet.2021.101411	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, Ogawa Kazuo, Kawai Makoto, Yoshimura Michihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Heart Failure Treatments Such As Angiotensin Receptor/Neprilysin Inhibitor Improve Heart Failure Status and Glucose Metabolism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cureus	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) 10.7759/cureus.22762	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 名越智古	4. 巻 53
2. 論文標題 エネルギー代謝から考える心不全の病態と治療	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 心臓	6. 最初と最後の頁 919 ~ 926
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 名越智古	4. 巻 70
2. 論文標題 ミネラルコルチコイド受容体阻害薬(MRA)をどう使う？	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 循環器ジャーナル	6. 最初と最後の頁 225 ~ 231
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 Yamada Takayuki, Ogawa Kazuo, Tanaka Toshikazu, 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 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 Hasegawa Jun, Ogawa Kazuo, Kawai Makoto, Tanaka Toshikazu, 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
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 Kang Ryeonshi, Nagoshi Tomohisa, Kimura Haruka, Tanaka Toshikazu, 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 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 Tanaka Yoshiro, Nagoshi Tomohisa, Yoshii Akira, Oi Yuhei, Takahashi Hirotake, Kimura Haruka, Ito Keiichi, Kashiwagi Yusuke, Tanaka Toshikazu, 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 Nagoshi Tomohisa	4. 巻 85
2. 論文標題 Close Linkage Between Natriuretic Peptides and Obesity Impact of Sex on the Interorgan Metabolic Crosstalk	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 655 ~ 656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-21-0202	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 Nagoshi Tomohisa, Yoshimura Michihiro	4. 巻 60
2. 論文標題 New Insight into the Regulation of Glucose Metabolism in the Pathophysiology of Ischemic Heart Diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Japanese College of Angiology	6. 最初と最後の頁 127 ~ 134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7133/jca.20-00018	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 名越智古、吉村道博	4. 巻 88
2. 論文標題 アルドステロンと心血管疾患	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 249 ~ 254
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 名越智古、吉村道博	4. 巻 89
2. 論文標題 ナトリウム利尿ペプチドと代謝：塩から糖そして脂肪へ	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 379 ~ 385
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18件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 名越智古
2. 発表標題 PCI前に必要な虚血評価
3. 学会等名 TOPIC (Tokyo Percutaneous Cardiovascular Intervention Conference) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nagoshi Tomohisa, Oi Yuhei, Kimura Haruka, Yoshimura Michihiro.
2. 発表標題 New Role of Natriuretic Peptide in the Pathophysiology of Heart Failure and its Therapeutic Potential through Interorgan Metabolic Crosstalk.
3. 学会等名 日本心血管内分泌代謝学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 名越智古
2. 発表標題 尿酸と心血管疾患の関わり
3. 学会等名 日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 名越智古
2. 発表標題 ナトリウム利尿ペプチドの新たな可能性: 心臓-脂肪連関を中心に
3. 学会等名 日本臨床薬理学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nagoshi Tomohisa, Oi Yuhei, Kimura Haruka, Yoshimura Michihiro.
2. 発表標題 Novel insight into the potential role of natriuretic peptides in energy metabolism regulation.
3. 学会等名 International Society for Heart Research (ISHR)（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nagoshi Tomohisa, Yoshimura Michihiro.
2. 発表標題 Various Biological Roles of Natriuretic Peptides and its Therapeutic Potential through Multi-Organ Network.
3. 学会等名 日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 名越智古
2. 発表標題 心不全の病態 神経体液性因子
3. 学会等名 日本心不全学会 e-learning (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tanaka Yoshiro, Nagoshi Tomohisa, Yoshii Akira, Oi Yuhei, Takahashi Hirotake, Kimura Haruka, Kashiwagi Yusuke, Tanaka Toshikazu, Yoshimura Michihiro
2. 発表標題 URAT1-selective inhibition ameliorates insulin resistance by attenuating diet-induced hepatic steatosis and BAT whitening in mice.
3. 学会等名 European Society of Cardiology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nagoshi Tomohisa, Yoshimura Michihiro
2. 発表標題 The pathophysiological role of mineralocorticoid receptor in heart failure.
3. 学会等名 International Symposium on Atherosclerosis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Oi Yuhei, Nagoshi Tomohisa, Kimura Haruka, Tanaka Yoshiro, Yasutake Rei, Takahashi Hirotake, Kashiwagi Yusuke, Tanaka Toshikazu, Yoshii Akira, Yoshimura Michihiro.
2. 発表標題 Treatment with exogenous atrial natriuretic peptide ameliorates myocardial insulin resistance and protects against ischemia-reperfusion injury in diet-induced obesity.
3. 学会等名 American Heart Association (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村悠、名越智古、大井悠平、田中祥朗、高橋弘武、柏木雄介、吉村道博.
2. 発表標題 肥満マウスにおけるANP投与はNAFLD改善・脂肪組織browningを介してインスリン抵抗性改善と保温効果を示す.
3. 学会等名 日本循環器学会関東甲信越地方会 (Basic・Translational Research Award Finalist)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村悠、名越智古、吉村道博.
2. 発表標題 ANP 投与はNAFLD 改善と脂肪組織褐色化を介して肥満マウスのインスリン抵抗性改善と寒冷暴露に対する体温保持効果を示す.
3. 学会等名 日本心血管内分泌代謝学会総会 (YIA finalist)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Oi Yuhei, Nagoshi Tomohisa, Yoshimura Michihiro.
2. 発表標題 Treatment with exogenous atrial natriuretic peptide ameliorates myocardial insulin resistance and protects against ischemia-reperfusion injury in diet-induced obesity.
3. 学会等名 International Society for Heart Research (Featured Research Session) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nagoshi Tomohisa, Ogawa Kazuo, Inoue Yasunori, Minai Kosuke, Morimoto Satoshi, Tanaka Toshikazu, Ogawa Takayuki, Kawai Makoto, Yoshimura Michihiro
2. 発表標題 Blunted B-type natriuretic peptide (BNP) Reactivity to Ischemic Attack of Acute Coronary Syndrome (ACS) in Obese Subjects.
3. 学会等名 Japanese Circulation Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tanaka Yoshiro, Nagoshi Tomohisa, Yoshii Akira, Oi Yuhei, Takahashi Hirotake, Kimura Haruka, Ito Keiichi, Kashiwagi Yusuke, Tanaka Toshikazu, Yoshimura Michihiro
2. 発表標題 Xanthine oxidase inhibition attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice.
3. 学会等名 European Society of Cardiology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nagoshi Tomohisa, Yoshimura Michihiro
2. 発表標題 New insights into the role of Natriuretic Peptides in the regulation of metabolism and body temperature.
3. 学会等名 日本心血管内分泌代謝学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tanaka Yoshiro, Nagoshi Tomohisa, Yoshimura Michihiro
2. 発表標題 New Aspect on the Role of Cardiac Tissue Xanthine Oxidase Activity in Doxorubicin-induced Cardiotoxicity.
3. 学会等名 Japanese Circulation Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nagoshi Tomohisa, Yoshimura Michihiro
2. 発表標題 Novel Role for Natriuretic Peptides in Coordinating Inter-organ Metabolic Cross-talk.
3. 学会等名 Japanese Circulation Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 名越智古	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 404
3. 書名 心不全の栄養バイブル	

1. 著者名 名越智古、吉村道博	4. 発行年 2023年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 154
3. 書名 SGLT2阻害薬による心不全治療の新たなストラテジー	

1. 著者名 野村 征太郎、YIBC	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 204
3. 書名 もっとよくわかる！循環器学と精密医療	

〔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
---------	---------