

令和 6 年 5 月 7 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08024

研究課題名(和文)メタボロミクス解析を用いた高齢心不全終末期生命活動のモニタリング指標確立

研究課題名(英文)Identification of Metabolomic Profile in Early Mortality Patients with Heart Failure

研究代表者

元木 博彦 (Motoki, Hirohiko)

信州大学・学術研究院医学系・准教授

研究者番号：50532058

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：心不全患者について登録観察研究を構築し1036人の登録を得た。約2年の追跡期間で心血管イベントが調査された。3か月以内の短期死亡群、3～6か月以内の中期死亡群、2年以上生存した長期生存群をそれぞれ無作為に10例ずつ抽出し、残余血清のメタボロミクス解析をおこなった。PLS解析の結果、3群を区別する因子としてカルニチン、尿素、SDMAが抽出された。カルニチン低値は短期死亡と関連し、尿素やSDMA低値は長期生存に関連した。心不全終末期患者においては、腎機能の低下が先行しミトコンドリア機能の低下が認められることが明らかとなった。これらバイオマーカーが心不全患者の生命活動指標となることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全患者の緩和ケア、終末期ケアのニーズが高まっているが、死亡時期の予測が難しいためこれらの普及には困難がみられていた。本研究結果により患者の病みの軌跡がより明確となれば、患者・家族・医療者が同じ認識のもとにケアに当たることが可能となると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Identifying metabolomic profile in elderly patients with heart failure, especially in early mortality cases, would be useful biomarkers for indicating palliative/end-of-life care. We conducted a prospective observational study of patients with HF. Patients were candidates who met any one of following criteria; 1) cardiovascular death (CVD) within 3 months, 2) CVD within 3-6 months, 3) survival more than 2 years (Control). Randomly selected 10 patients in group 1-3 were enrolled. Metabolomic analysis was performed in total 28 patients. Partial least squares-discriminant analysis showed higher relative area of Urea and Symmetric dimethylarginine were associated with mortality, and lower relative area of Carnitine were associate with mortality within 3 months. Metabolome analysis could clarify clinical features of early mortality cases in elderly patients with HF. Carnitine, Urea, and SDMA would be useful biomarkers for monitoring the course to death.

研究分野：心不全

キーワード：心不全 終末期 メタボロミクス

## 1. 研究開始当初の背景

心不全パンデミックの時代にあって、多死社会を迎えた本邦で心不全終末期ケアのあり方が議論されているが、心不全患者の終末期はがん終末期とことなり、病みの軌跡が増悪と改善を繰り返すため死亡時期の予測が難しい場合がある。心不全患者の終末期生命活動のモニタリング指標が明らかとなれば、患者やその家族、医師やコメディカルが患者の病期を正確に把握することにつながり、適切な時期に最適なケアを提供することにつながる。

**Background:** Identifying metabolomic profile in elderly patients with heart failure (HF), especially in early mortality cases, would be useful biomarkers for indicating palliative/end-of-life care.

## 2. 研究の目的

心不全患者の生命が終末を迎えるまでに、体内における代謝活動が経時的にどのような特徴を示しながら変化するかを明らかにする。

**Aim:** To identify metabolomic profiles in patients with end-stage heart failure.

## 3. 研究の方法

心不全患者について、登録観察研究を構築した。平均2年の追跡期間で心血管イベントが調査された。3か月以内の短期死亡群、3 - 6か月以内の中期死亡群、2年以上生存した長期生存群をそれぞれ無作為に10例ずつ抽出し、残余血清のメタボロミクス解析をおこなった。

**Methods:** CURE-HF registry was a prospective observational study of patients with HF, and this study was a retrospective sub-analysis of the registry. From the database, patients were candidates who met any one of following criteria; 1) cardiovascular death (CVD) within 3 months, 2) CVD within 3-6 months, 3) survival more than 2 years (Control). Randomly selected 10 patients in group 1-3 were enrolled. Metabolomic analysis was performed in total 28 patients (Age: 80.7±12.8 years, Female: 11 (39%)) with available plasma samples using capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry.

## 4. 研究成果

PLS解析の結果、3群を区別する因子としてカルニチン、尿素、SDMAが抽出された。カルニチン低値は短期死亡と関連し、尿素やSDMA低値は長期生存に関連した。

心不全終末期患者においては、腎機能の低下が先行しミトコンドリア機能の低下が認められることが明らかとなった。これらバイオマーカーが心不全終末期患者の生命活動指標となることが示唆された。

**Results:** Partial least squares-discriminant analysis showed higher relative area of Urea ( $R=-0.597$ ,  $p=0.001$ ) and Symmetric dimethylarginine ( $R=-0.634$ ,  $p<0.001$ ) were associated with mortality, and lower relative area of Carnitine ( $R=-0.508$ ,  $p=0.006$ ) were associate with mortality within 3 months. (Figure)

**Conclusions:** Metabolome analysis could clarify clinical features of early mortality cases in elderly patients with HF. Carnitine, Urea, and SDMA would be useful biomarkers for monitoring the course to death. Prospective studies with larger sample size were warranted.

## 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 5件）

1. 著者名 Sakai Takahiro, Motoki Hirohiko, Suzuki Sho, Fuchida Aya, Takeuchi Takahiro, Otagiri Kyuhachi, Kanai Masafumi, Kimura Kazuhiro, Minamisawa Masatoshi, Yoshie Koji, Saigusa Tatsuya, Ebisawa Soichiro, Okada Ayako, Kitabayashi Hiroshi, Kuwahara Koichiro	4. 巻 37
2. 論文標題 Gender difference in heart failure with preserved ejection fraction: clinical profiles, examinations, and prognosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 1710 ~ 1718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-022-02067-2	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 Sakai Takahiro, Motoki Hirohiko, Fuchida Aya, Takeuchi Takahiro, Otagiri Kyuhachi, Kanai Masafumi, Kimura Kazuhiro, Minamisawa Masatoshi, Yoshie Koji, Saigusa Tatsuya, Ebisawa Soichiro, Okada Ayako, Kitabayashi Hiroshi, Kuwahara Koichiro	4. 巻 37
2. 論文標題 Comparison of prognostic impact of anticoagulants in heart failure patients with atrial fibrillation and renal dysfunction: direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 1232 ~ 1241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-022-02027-w	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 Itagaki T, Motoki H, Otagiri K, et al	4. 巻 11
2. 論文標題 Inflammation-based assessment for the risk stratification of mortality 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 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-94525-6	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 Sakai T, Motoki H, Fuchida A, et al	4. 巻 -
2. 論文標題 Comparison of prognostic impact of anticoagulants in heart failure with atrial fibrillation and renal dysfunction: direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart Vessels	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/s00380-022-02027-w	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 Sakai T, Motoki H, Suzuki S, et al	4. 巻 -
2. 論文標題 Gender difference in heart failure with preserved ejection fraction: clinical profiles, examinations, and prognosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart Vessels	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/s00380-022-02067-2	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 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Yukari Okuma, Hirohiko Motoki, Koji Yoshie, Masafumi Kanai, Kazuhiro Kimura, Masatoshi Minamisawa, Hideki Kobayashi, Daisuke Kashiwagi, Hiroaki Tabata, Takahiro Okano, Yasushi Ueki, Tamon Kato, Tatsuya Saigusa, Soichiro Ebisawa, Ayako Okada, Koichiro Kuwahara
2. 発表標題 Identification of Metabolomic Profile in Early Mortality Patients with Heart Failure
3. 学会等名 The 87th annual acientific meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2023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
---------	---------