

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08126

研究課題名(和文)BNP分子型を用いたトランスレーショナルリサーチ

研究課題名(英文)Translational research using molecular form of B-type natriuretic peptide

研究代表者

錦見 俊雄(Nishikimi, Toshio)

京都大学・医学研究科・非常勤講師

研究者番号：80291946

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)：現行の心不全のバイオマーカーであるBNPの測定系は前駆体proBNPを交差し、proBNP+mature BNP (= total BNP)を示すことを指摘してきた。申請者は proBNP、total BNPの測定系を新たに作成した。急性心不全で入院時のmature BNP/total BNP比が高いと、退院後の心機能の改善が良いことを示した。ARNI投与時のNa利尿ペプチド分子種の変化も検討した。responder群ではnonresponder群に比べてmature BNP、proBNP、total BNP、NT-proBNP、ANP、BNPが2週から12週まで有意に低い事示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性心不全が改善した後に左室駆出率が回復する群では入院時のmature BNP/total BNP比率が高いことを見出した。このことは急性心不全に罹患した患者の予後の予測や薬物治療を強化する群の予測に役立つ可能性がある。ARNI治療でナトリウム利尿ペプチド分子種の変化を見ることで、この薬剤のresponder群を2週、4週の早期に検出できる可能性を見出した。このことは、心不全患者の予後予測に役立つだけでなく、nonresponder群に対して早期の新しい介入が可能となり、心不全患者の予後の改善に役立つ可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We have pointed out that the current immunoassay for BNP, a biomarker of heart failure, cross-reacts precursor proBNP and that immunoreactive BNP means proBNP+mature BNP (= total BNP). We have developed a new measurement system for proBNP, mature BNP, and total BNP. We found that patients with acute heart failure and higher mature BNP/total BNP ratio at admission had better improvement in subsequent left ventricular ejection fraction. We also examined changes in natriuretic peptide-related molecules during ARNI treatment. We found that mature BNP, proBNP, total BNP, NT-proBNP, ANP, and BNP were significantly lower in the responder group than in the nonresponder group from 2 to 12 weeks.

研究分野：循環器内科学

キーワード：BNP 心不全 mature BNP proBNP total BNP ANP N-terminal proBNP 心臓リモデリング

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19(共通)

### 1. 研究開始当初の背景

B型ナトリウム利尿ペプチド (BNP) は心不全の診断、病態把握、予後予測の生化学マーカーとして世界的に普及し、ガイドラインでも心不全患者においてその測定が推奨され、臨床の現場で必須の検査になった。申請者も約30年基礎的・臨床的にBNP研究を行い、約70編の英文論文として発表してきた。血漿BNP測定は有用な検査であるが問題点もあり、その1つは、血中にはBNPの前駆体であるproBNPがBNPを凌駕するほど存在し、現在のBNP測定系はproBNPを交差するため、現在の測定系でのBNP値はBNP+proBNPを示している。

このようにBNP値の中にはproBNPが含まれており、申請者はこの比率が高い患者さんでは心室負荷や重症例を多く含むことをゲル濾過法と免疫アッセイ法を組み合わせで示した。さらに測定系を簡便化するために、proBNPと従来のtotal BNPを抽出なしで測定する免疫測定法を作成し、これを用いて慢性心不全患者や急性心不全患者のproBNP/total BNP比率の意義について報告してきた。さらにラット新生仔の培養心筋細胞にヒトproBNPや変異体のヒトproBNPを遺伝子導入し、培養液中に分泌されるproBNP/total BNP比率をプロセシングの指標として測定することで、proBNPに7箇所が付着する糖鎖修飾のプロセシングに対する影響を検討し、Th48とTh71に結合するO型糖鎖がプロセシングに重要であることを示した。

### 2. 研究の目的

(1) 前回の科学研究費から支援を受けた研究でproBNP/total BNP比率の急性心不全における臨床的意義を国立循環器病研究センターの高濱博士(現東北大学)らと共同研究を行い、proBNP/total BNP比率の高い群は急性心不全が重症であることを報告した(*Int J Cardiol* 2018)。さらに研究を継続し、入院時にproBNP/total BNP比率を測定し、退院後の心機能回復に対する効果について検討した。

(2) アンギオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI)は心不全患者の予後を改善することが示されたが、その機序の1つとしてナトリウム利尿ペプチドの分解阻害も関係していると考えられている。そのため、ARNI投与時にBNPやANPの増加が考えられるため、BNPは心不全のマーカーとならないとする報告もある。しかしながら以前の研究ではANPに比べてBNPではネプリライシンの器質特異性が低いとされている。我々は、BNPはネプリライシンに対する器質特異性が低いので、ARNI投与時に大きな影響は受けずに、心不全の生化学指標として、使用可能と仮説を立てた。また前述したようにBNP値はproBNPを測り込んでおり、proBNP自体はネプリライシンで分解されないため、臨床で測定するBNP値はARNI投与時にも影響を受けにくいと考えられる。そこで心不全患者でARNI投与後2、4、8、12週後にmature BNP、proBNP、total BNP、N-terminal proBNP、ANP、BNPを測定し、その変化について検討し、我々の仮説を検証した。

### 3. 研究の方法

(1) 前回検討した急性心不全患者で、退院時の左室駆出率が40%以下の93名を対象に、退院後外来で心エコーを用いて左室駆出率の変化を追跡し、入院時に測定したmature BNP/total BNP比率との関係について検討した。追跡期間中(中央値、545日)にEFが10%以上増加した患者をHFrecEF群、改善しなかった群をHFcrEFと定義し、2群間で患者の臨床的特徴、入院時mature BNP/total BNP比率、その他のバイオマーカーを比較した。

( 2 ) 心不全患者を対象に ARNI 投与前、投与後 2、4、8、12 週後に採血を行い、mature BNP、proBNP、total BNP、N-terminal proBNP、ANP、BNP 測定を行った。また投与前後で臨床データ取得並びに心エコーを行い、BNP 分子種と臨床データ、心エコーデータとの関係について検討を行った。さらに ARNI 投与後 responder を最終 12 週目の N-terminal poBNP が投与前の 30%以上低下と定義し、responder 群、nonresponder 群の 2 群の比較検討を行った。

#### 4 . 研究成果

( 1 ) HFrecEF ( n=32 ) と HFcrEF ( n=61 ) の患者のうち、入院時、mature BNP/total BNP 比率は HFcrEF より HFrecEF で有意に高かった ( 44% 対 37% ;  $P < 0.05$  ) 。入院時の左室 EF には両群間に有意差はなかった。単変量解析の結果、入院時の mature BNP/total BNP 比率は HFrecEF 発生と関連していた (  $P < 0.05$  ) が、一方、total BNP と高感度心筋トロポニン-T 値はともに HFrecEF 発生率とは関連していなかった。以上の結果から入院時の血漿中の mature BNP/total BNP 比率は左室収縮力の回復を予測する可能性がある。proBNP を成熟 BNP に変換する能力の維持は、心筋傷害そのものではなく、将来の心室収縮力の回復と関連していることが示唆された。

( 2 ) 心不全 54 名で検討すると、時間経過とともに ANP は有意に増加、一方 N-terminal proBNP と proBNP は有意に低下、mature BNP、total BNP、BNP に有意な変化はなかった。N-terminal proBNP が 12 週で 30% 以上低下する群を responder 群 ( n=31 )、それ以外を nonresponder 群 ( n=23 ) と定義し、2 群に分けて解析すると、responder 群では mature BNP、proBNP、total BNP、N-terminal poBNP、ANP、BNP 共に nonresponder 群に比べて 2 週から 12 週まで有意に低かった。すなわち、先行研究で BNP が上昇したり、変化がなかったり報告により差が生じていたのは、responder、nonresponder の含まれる比率で結果が変わることが示唆された。2 週、4 週でのそれぞれの値が、12 週に判定する responder を予知できるのかを ROC curve を用いて検討すると、2 週における mature BNP、proBNP、total BNP、N-terminal proBNP、ANP、BNP の AUC はそれぞれ 0.68、0.74、0.71、0.80、0.68、0.69 で、カットオフ値はそれぞれ、前値の 1.54 倍、0.90 倍、1.13 倍、0.78 倍、2.28 倍、1.10 倍であった。4 週においても同様の検討を行うと、AUC はそれぞれ 0.75、0.81、0.78、0.89、0.79、0.79 で、カットオフ値はそれぞれ、1.80 倍、0.90 倍、1.19 倍、0.70 倍、2.45 倍、1.09 倍であった。すなわち、2W で N-terminal proBNP で 80%、BNP で約 70% responder が予測できることが判明した。4W ではその予測能は増加し、N-terminal proBNP で約 90%、BNP では responder を約 80% の確率で予測できることがわかった。2W、4W、8W、12W におけるそれぞれの分子種間の相関では多くは  $r=0.60\sim 0.90$  台といずれも良好な相関を認めた。これらの結果から ARNI 投与時のナトリウム利尿ペプチド分子はネプリライシン阻害薬で多少の影響を受ける分子や受けない分子があるものの、総じて同じ方向で、産生調節を主に変動していることが示唆された。BNP 値では、投与 2-4 週後の値が前値の 1.1 倍以下であれば、7-8 割の確率で responder を予知できることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8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 Nishikimi T, Nakagawa Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 B-Type Natriuretic Peptide (BNP) Revisited - Is BNP Still a Biomarker for Heart Failure in the Angiotensin Receptor/Neprilysin Inhibitor Era?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biology (Basel)	6. 最初と最後の頁 1034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biology11071034	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 Nakagawa Y, Nishikimi T	4. 巻 11
2. 論文標題 CNP, the Third Natriuretic Peptide: Its Biology and Significance to the cardiovascular System	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biology (Basel)	6. 最初と最後の頁 986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biology/11070986	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 Nishikimi T, Kato J	4. 巻 11
2. 論文標題 Cardiac Peptides-Current Physiology, Pathophysiology, Biochemistry, Molecular Biology, and Clinical Application	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biology (Basel)	6. 最初と最後の頁 330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biology11020330	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 Inazumi H, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kuwabara Y, Numaga-Tomita T, Kashihara T, Nakada T, Kurebayashi N, Oya M, Nonaka M, Sugihara M, Kinoshita H, Yanagisawa H, Nishikimi T, Motoki H, Yamada M, Morimoto S, Otsu K, Mortensen RM, Nakao K, Kimura T.	4. 巻 130
2. 論文標題 NRSF-GNAO1 pathway contributes to the regulation of Cardiac Ca <sup>2+</sup> homeostatis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circ Res	6. 最初と最後の頁 234-248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCRESAHA.121.318898	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 Nishikimi T, Nakagawa Y.	4. 巻 74
2. 論文標題 Potential pitfalls when interpreting plasma BNP levels in heart failure practice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 269-274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2021.05.003.	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 Kimura A, Takahama H, Nishikimi T, Takashio S, Hayashi T, Nagai-Okatani C, Nakagawa Y, Yasuda S, Anzai T, Minamino N, Izumi C.	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 Fail.	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 Tamamura Y, Matsuura M, Shiba S, Nishikimi T.	4. 巻 44
2. 論文標題 Effect of heart failure and malnutrition, alone and in combination, on rehabilitation effectiveness in patients with hip fracture.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Nutr ESPEN.	6. 最初と最後の頁 356-366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clnesp.2021.05.014.	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 錦見俊雄.	4. 巻 89
2. 論文標題 アンジオテンシン受容体、ネプリライシン阻害薬(ARNI)と BNP, NT-proBNP の関係とは?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 1-6
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 Tamamura Y, Matsuura M, Shiba S, Nishikimi T.	4. 巻 15
2. 論文標題 Effect of comorbid heart failure assessed by plasma B-type natriuretic peptide level on the activities of daily living in patients with hospitalization-associated disability after aspiration pneumonia.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Eur Geriatr Med	6. 最初と最後の頁 67-72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s41999-023-00907-6.	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12件(うち招待講演 5件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 中川靖章、錦見俊雄、桑原宏一郎、柳澤洋、木下秀之、森内健史、金森敬彦、植田洋平、八十田明宏、高濱博幸、南野直人、中尾一和
2. 発表標題 心血管病におけるナトリウム利尿ペプチドの病態生理学的意義
3. 学会等名 第26回日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 稲住英明、桑原宏一郎、中川靖章、大矢未来、木下秀之、森内健司、柳澤洋、金森敬彦、錦見俊雄、中尾一和
2. 発表標題 転写調節因子NRSFを介した心不全進展の分子メカニズム
3. 学会等名 第26回日本心血管内分泌代謝学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森内健史、中川靖章、木下秀之、西田基宏、森泰生、永田龍、中村一文、錦見俊雄、稲住英明、柳澤洋、金森敬彦、大矢未来、中尾一和、桑原宏一郎、木村剛
2. 発表標題 肺高血圧症の新規治療ターゲットとしてのTRPC3/C6 ( Classic transient receptor potential channels 3 and 6 (TRPC3/C6) are novel therapeutic target of PAH.)
3. 学会等名 第26回日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森内健史、中川靖章、木下秀之、西田基宏、森泰生、永田龍、中村一文、錦見俊雄、稲住英明、柳澤洋、金森 敬彦、大矢未来、中尾一和、桑原宏一郎、木村剛
2. 発表標題 Genetic and pharmacological inhibition of TRPC3/6 ameliorates pulmonary arterial hypertension in rodent models.
3. 学会等名 第39回国際心臓研究学会 日本部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 錦見俊雄
2. 発表標題 新しい心不全診療におけるBNP検査の意義についての最新の話題ー来るべき心不全パンデミックに備えてー
3. 学会等名 第87回日本循環器学会総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yanagisawa H, Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K.
2. 発表標題 ENDOTHELIAL CNP-GC-B SYSTEM PLAYS A PROTECTIVE ROLE IN THE DEVELOPMENT OF PULMONARY HYPERTENSION
3. 学会等名 the 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 錦見俊雄、中川靖章、高濱博幸、南野直人
2. 発表標題 BNP分子型の新しい病態生理学的意義
3. 学会等名 第20回日本心血管内分泌代謝学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中川靖章、柳澤洋、錦見俊雄、桑原宏一郎、八十田明宏、中尾一和、木村剛
2. 発表標題 心血管病におけるナトリウム利尿ペプチドの病態生理学的意義
3. 学会等名 第31回日本循環薬理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasuaki Nakagawa, Toshio Nishikimi, Koichiro Kuwahara, Hiromu Yanagisawa, Kenji Moriuchi, Hideaki Inazumi, Naoto Minamino, Kazuwa Nakao, Takeshi Kimura
2. 発表標題 BNP and CNP: new cardiovascular roles and potential as a therapeutic target
3. 学会等名 The 85th ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE JAPANESE CIRCULATION SOCIETY
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 錦見俊雄、中川靖章、木下秀之、稲住英明、柳澤洋、金森敬彦、森内健史、高濱博幸、南野直人
2. 発表標題 心不全におけるBNP分子型の変化と病態生理学的意義
3. 学会等名 第27回日本心不全学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 錦見俊雄
2. 発表標題 ヒト脳性(もしくはB型)ナトリウム利尿ペプチド(BNP)の生体内挙動と臨床的意義に関する最近の話題
3. 学会等名 2023年度(第59回)日臨技首都圏支部・関甲信支部 医学検査学会（招待講演）
4. 発表年 2023年



1. 発表者名 錦見俊雄
2. 発表標題 回復期病棟における潜在性心不全の意義－ARNI使用時のBNPの解釈を含めて－
3. 学会等名 第89回日本循環器学会（招待講演）
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>京都大学医学部附属病院循環器内科 心血管内分泌代謝グループ  <a href="http://kyoto-u-cardio.jp/kisokenkyu/endocrine/">http://kyoto-u-cardio.jp/kisokenkyu/endocrine/</a></p>
---

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	高濱 博幸  (Takahama Hiroyuki)  (10570301)	東北大学・大学病院・講師   (11301)	
研究分担者	南野 直人  (Minamino Naoto)  (50124839)	(財)蛋白質研究奨励会・その他部局等・研究員(移行)   (74409)	
研究分担者	中川 靖章  (Nakagawa Yasuaki)  (70452357)	京都大学・医学研究科・助教   (14301)	

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