

平成26年度寄附講座活動実績報告書

寄附講座名：先進循環器病治療学

所属長：谷脇雅史

1 寄附講座の目的

循環器領域における拡張型心筋症・重症心不全などの難治性疾患や虚血性心疾患に対する診断、治療、予防における先進的医療を提供、開発すること。

2 報告年度に係る取組状況

1. ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド(hANP)の虚血心における血管拡張作用と心筋梗塞サイズ縮小効果の検討

hANP は、心臓で産生される内在性ペプチドであり、利尿作用に加えて、動静脈の血管拡張作用、交感神経系抑制作用、レニン・アンジオテンシン系抑制作用、酸化ストレス軽減作用など多岐にわたる作用を有し、心不全治療薬として使用されている。そこで、hANP の多岐にわたる作用が虚血心に対して保護的にはたらくか否かを検討した。その結果、hANP 投与は冠動脈低灌流モデルにおいて冠動脈血流量を増加させ、心筋収縮・代謝不全を改善させた。さらに、hANP 投与は虚血・再灌流モデルにおいて心筋梗塞サイズを縮小させた。これらの効果は、一酸化窒素(NO)の供給と投与によって抑制されたことから、虚血心において hANP は、NO を介して保護的に作用することが示唆された(英文原著(1))。

2. 心不全におけるストレスエンハンサーの同定

内因性ペプチドである心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)および脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は、心不全診断における重要なマーカーであると同時に心不全治療薬として使用されている。しかし、不全心における ANP および BNP の制御メカニズムについては不明であった。我々は、生体内での転写活性を評価できるライブイメージング技術を開発し、心不全の病態生理的・臨床的に重要な ANP、BNP 遺伝子を誘導するエンハンサー領域を同定した(英文原著(2))。

3. 非虚血性心不全患者における血中 Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) の意義の検討

FGF23 は腎尿細管でリンの再吸収抑制作用を有し、慢性腎臓病(CKD)患者

において増加した FGF23 は心臓リモデリングを促進することが知られている。しかし、非虚血性心不全患者における FGF23 の意義については不明であった。我々は非虚血性心不全で入院した 156 症例の血中 FGF23 レベルを測定し、FGF23 高値群(78 例)と FGF23 低値群(78 例)の 2 群に分類し、臨床諸指標を検討した。その結果、FGF23 高値群は FGF23 低値群に比し、年齢、心不全重症度(NYHA および BNP)が高く、心不全入院歴が多く、収縮期血圧が低かった。また、FGF23 は左室駆出率を負に制御していることが明らかとなった(英文原著(3))。

4. 一般住民における冠動脈疾患発症リスクと血中 BNP との関係

我々は、2002 年より国立循環器病研究センター・伊万里有田共立病院の共同研究において、住民健診データ解析を開始しており、詳細な生活習慣の調査の施行と動脈硬化性疾患の各指標測定を行っている。明らかな心疾患および慢性腎臓病(CKD)を有さない一般住民 1530 名(男性 569 名、女性 961 名)の冠動脈疾患発症リスクを Framingham Risk Score (FRS) により算出し、低リスク群、中リスク群、高リスク群の 3 群に分類し、血中 BNP 値を比較した。その結果、一般住民において男女ともに冠動脈疾患リスク度と血中 BNP 値が相関することが明らかとなった。ROC 曲線(Receiver Operating Characteristic curve)による中リスク群と高リスク群の閾値は、12.0 および 22.0 pg/ml であった(英文原著(4))。

5. 抗糖尿病薬の心筋梗塞サイズ縮小効果の検討

抗糖尿病薬である dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)阻害薬は、消化管ホルモンである glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 分解抑制によるインスリン分泌促進作用に加え、多彩な膾外作用により心保護作用を有することが報告されている。そこで、詳細な血行動態の解析が可能な大動物急性心筋梗塞モデルにおいて、DPP-4 阻害薬の心筋梗塞サイズ縮小効果の検討を行った。その結果、DPP-4 阻害薬投与群では対照群に比し、心筋梗塞サイズ縮小効果を認めた。DPP-4 阻害薬の心筋梗塞サイズ縮小効果のメカニズムを得られた心筋サンプルのマイクロアレイ解析および培養心筋細胞で明らかにした(論文投稿中)。

3 報告年度における著書、論文、学会発表、講演、研究助成等の実績

英文原著

1) **Asanuma H**, Sanada S, Asakura M, Asano Y, Kim J, Shinozaki Y, Mori H, Minamino T, Takashima S, Kitakaze M. Carperitide induces coronary vasodilation and limits infarct size in canine ischemic hearts: role of NO. *Hypertens Res.* 2014

Aug;37(8):716-23.

2) Matsuoka K, Asano Y, Higo S, Tsukamoto O, Yan Y, Yamazaki S, Matsuzaki T, Kioka H, Kato H, Uno Y, Asakura M, Asanuma H, Minamino T, Aburatani H, Kitakaze M, Komuro I, Takashima S. Noninvasive and quantitative live imaging reveals a potential stress-responsive enhancer in the failing heart. *FASEB J.* 2014 Apr;28(4):1870-9.

3) Imazu M, Takahama H, Asanuma H, Funada A, Sugano Y, Ohara T, Hasegawa T, Asakura M, Kanzaki H, Anzai T, Kitakaze M. Pathophysiological impact of serum fibroblast growth factor 23 in patients with nonischemic cardiac disease and early chronic kidney disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014 Nov 15;307(10):H1504-11.

4) Hasegawa T, Asakura M, Eguchi K, Asanuma H, Ohara T, Kanzaki H, Hashimura K, Tomoike H, Kim J, Kitakaze M. Plasma B-type natriuretic peptide is a useful tool for assessing coronary heart disease risk in a Japanese general population. *Hypertens Res.* (In Press)

和文総説

1) 浅沼博司、伊原まどか、北風政史 再灌流障害と心筋保護 救急医学. 2014;38(5):508-514. へるす出版

単行本

1) 浅沼博司、北風政史 なぜ浮腫が起こるかー心臓の関与 ここが知りたい利尿薬の選び方, 使い方 19-24, 2014. 中外医学社

2) 浅沼博司、北風政史 心筋梗塞後の心不全と利尿薬 ここが知りたい 利尿薬の選び方, 使い方 199-207, 2014. 中外医学社

3) 浅沼博司、北風政史 高血圧性心不全における利尿薬の使い方 ここが知りたい 利尿薬の選び方, 使い方 208-218, 2014. 中外医学社

4) 浅沼博司、北風政史 肥大型心筋症 (拡張相を含む) における利尿薬の使い方 ここが知りたい 利尿薬の選び方, 使い方 219-228, 2014. 中外医学社

学会発表

第 18 回日本心不全学会総会 (2014 年 10 月 12 日, 10- 12 日・大阪)

-Symposium-

1) Asanuma H, Takahama H, Imazu M, Sasaki H, Ihara M, Minamino T, Takashima S, Sugimachi M, Asakura M, Kitakaze M. Development of New

Heart Failure Treatment in Consideration of Cardiorenal Syndrome. *J Card Fail.* 2014;20:10S:141.

2) Ihara M, Yamazaki S, Asanuma H, Kitakaze M. Dipeptidyl- Peptidase 4 Inhibitor Alogliptin Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Infury Via an Adenosine- dependent Mechanism. *J Card Fail.* 2014;20:10S:197.

3) Imazu M, Asakura M, Takahama H, Asanuma H, Funada A, Sugano Y, Ohara T, Hasegawa T, Kanzaki H, Anzai T, Kitakaze M. Relationship between Indoxyl Sulfate and Fibroblast Growth Factor 23 in Heart Failure Patients with Preserved Renal Function. *J Card Fail.* 2014;20:10S:207.

第 62 回日本心臓病学会学術集会 (2014 年 9 月 26 日- 28 日・仙台)

-Visual workshop-

4) 長谷川拓也、神崎秀明、朝倉正紀、浅沼博司、舟田晃、大原貴裕、菅野康夫、安田聡、小川久雄、安齊俊久、北風政史 心エコードプラ法を用いた左室拡張機能障害評価の問題点 分類不能例の存在とその重症度評価について 第 62 回日本心臓病学会学術集会・プログラム集 Page98.

ESC Congress 2014 (30Aug-03Sep 2014, Barcelona, Spain)

5) Ito S, Asakura M, Min K, Imazu M, Shindo K, Asanuma H, Kitakaze M. Mtus1 splice variant inhibits cardiac hypertrophy and exacerbates heart failure. **ESC Congress 2014. Final Programme:334.**

6) Min K, Asakura M, Ito S, Shindo K, Imazu M, Asanuma H, Kitakaze M. Pressure overload to the heart induces pulmonary up-regulation of genes coding secretory proteins involved in the cardiovascular diseases. **ESC Congress 2014. Final Programme:335.**

第 59 回 日本透析医学会学術集会・総会 (2014 年 6 月 12 日- 15 日・兵庫)

7) 松原博、岡藤博、松原弘和、田中正己、浅沼博司 2 型糖尿病透析患者における糖質制限の有効性の検討 第 59 回日本透析医学会学術集会・総会プログラム・抄録集 Page339.