

循環器疾患における神経体液性因子の検討

吉村道博 南井孝介 小川和男
井上康憲 名越智古 川井真

東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

(受付 平成 29 年 2 月 1 日)

ANALYSIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES FROM A PERSPECTIVE OF ENDOCRINOLOGY

Michihiro YOSHIMURA, Kosuke MINAI, Kazuo OGAWA,
Yasunori INOUE, Tomohisa NAGOSHI, Makoto KAWAI

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

If cardiac function decreases, cardiac output decreases and blood pressure tends to decrease. To compensate for these decreases, the renin-angiotensin-aldosterone system and the sympathetic nervous system are endogenously activated. These systems augment peripheral vascular resistance and increase sodium retention and body fluid volume. However, the systems also increase both preload and afterload, which exacerbate cardiac dysfunction. The natriuretic peptide (NP) system (including A-type NP and B-type NP [BNP]) is activated against cardiac dysfunction. In this way, the endocrine system plays a major role in the pathophysiology of heart failure, and, thus, from an endocrinological perspective, many treatments might be possible. As described above, the plasma BNP level increases with the severity of heart failure and is, therefore, a sensitive biochemical marker. In contrast, if any condition causes BNP's production to be suppressed or its circulatory clearance to be increased despite cardiac dysfunction, heart failure will worsen. For example, obesity is an important cause, and the genetic factors of BNP are also listed as possibilities. We have recently described this condition as "low reactivity of BNP." This disadvantageous condition may further exacerbate heart failure, induce hypertension, and cause arteriosclerosis (ischemic heart disease).

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2017;132:57-64)

Key words; heart failure, renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system, natriuretic peptide system, obesity

I. はじめに

基礎心疾患の存在など何らかの理由により心臓機能が低下すると、心拍出量の減少や血圧の低下が生じやすくなる。それに対する代償機序として内因性にレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (renin-angiotensin-aldosterone system: RAAS) や交感神経が活性化する。これらは末梢血管抵抗を上げ、体液量やナトリウム貯留を増加させる。しかし、それがかえって心負荷の増大となり、前負荷および後負荷を上げ、心不全は益々悪化する。

そして、それに対抗してナトリウム利尿ペプチド (natriuretic peptide: NP) が活性化する。このように心不全の病態には内分泌系が大きな役割を果たしており、それ故に治療への介入も各種ホルモン関連からのアプローチが可能となる。

現在、NP研究は従来の心不全研究から新しい展開を迎えようとしている。血漿B型または脳性ナトリウム利尿ペプチド (B-type or brain natriuretic peptide: BNP) 濃度は心不全で上昇するが、BNPの反応性には個人差が存在する。実は、その個人差こそが様々な疾患の背景になりうると現在考え

られるようになってきている。また、NPはカテコラミンとともにエネルギー代謝に深くかかわっており、肥満との関連を含めて代謝研究へと発展しつつある。

II. 心不全と交感神経・RAA系

心不全では血中のノルアドレナリン (noradrenalin: NAd) 濃度が増加する¹⁾。その機序は多岐に亘るが、まず、心機能の低下に伴う血行動態の破綻から頸動脈洞や大動脈弓の圧受容器を介する求心性の交感神経抑制信号が低下する。また、心房や肺静脈壁からの交感神経求心路を介して交感神経が亢進する。体液のうっ滞が生じるとNAdのclearanceが低下し、血中のNAd濃度は増加する。交感神経の亢進は心不全時には重要な代償機転として働くが、亢進が過剰になり、また慢性化すると心臓の負荷は増えて心筋障害や心不全はさらに悪化する。

一方、心不全では以前よりカテコラミンと並ぶようにRAA系が賦活化するとされている。ところが、循環RAA系の各コンポーネントは、血中(循環)レベルにおいては必ずしも活性化してはいない。たとえば、重症心不全でも血漿レニン活性値が必ずしも上昇しているとは限らない。それにもかかわらず、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (angiotensin-converting-enzyme inhibitor: ACEI) が心不全症例の症状や生存率を改善することはよく知られている。このことは循環RAA系とは独立に組織RAA系が賦活化され、心臓のリモデリングや心不全の進展に関与していることを強く示唆している。ヒト不全心における組織ACEの発現はその根拠の一つとなる²⁾。

アルドステロン (aldosterone: Aldo) は副腎皮質球状層から分泌され腎臓に作用して、ナトリウム貯留、マグネシウムやカリウム喪失を惹起する他、交感神経亢進、副交感神経抑制、圧受容器の機能異常等を引き起こす。また、心筋の線維化、血管障害に関与している。Aldoの生体への悪影響は、実はそれ単独の作用ではなく、その基盤には高食塩摂取の状態があることが条件となる。また、不全心ではアンジオテンシンII (angiotensin II: A II) のみならずAldoも心臓局所で微量ながら

合成されることを我々は以前に報告しており、組織Aldoの病態生理への関与が示唆される³⁾。組織(心臓)Aldoと副腎Aldoとは独立した合成制御機構を受けていると想定されているが、詳細は未だ不明である。おそらく組織(心臓)Aldoは高食塩状態、高血糖、高脂血症、また組織のダメージを受けると亢進すると思われる^{4,5)}。心臓組織の中ではAldoはACEの遺伝子発現を上げ、従来は想定されていなかった複雑なRAA系のカスケードが形成されているようである⁶⁾。

III. 心不全とNPファミリー

NPファミリーはA型または心房性ナトリウム利尿ペプチド(A-type or atrial natriuretic peptide: ANP), BNP, C型ナトリウム利尿ペプチド(C-type natriuretic peptide: CNP)から構成される。ANPは主として心房で、BNPは主として心室で合成される^{7,8)}(図1)。ANPは心房の伸展刺激により、BNPは主として心室の負荷により分泌が亢進し、その血中濃度は上昇する。つまり、BNPは心室への負荷の程度を鋭敏に反映する生化学的マーカーとなる⁹⁾。CNPは神経ペプチドとして中枢神経系にも存在する他、血管内皮細胞や単球・マクロファージでもその発現が確認され、血管壁NP系の主たるリガンドである。現在までCNPの臨床応用は未だなされていない。

培養心筋細胞をエンドセリンやIL1-β等で刺

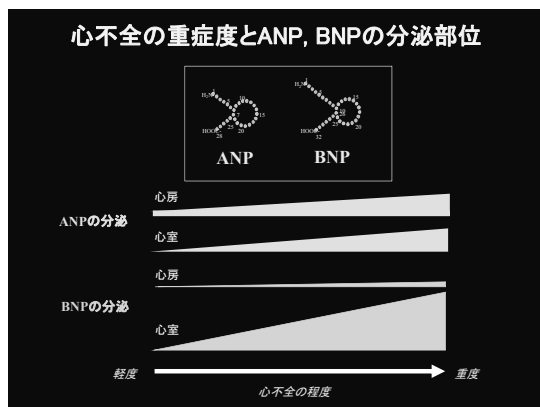


図1. 心不全の重症度とANP, BNPの分泌部位とその血漿中濃度の上昇

BNPの主たる分泌部位は心室であり、ANPは心房である。重症になれば血漿BNP濃度は著しく上昇する。

激するとBNP遺伝子発現は亢進する¹⁰⁻¹²⁾(図2)。よって、血漿BNP濃度の上昇には、心筋の伸展刺激に加えて神経体液性因子による刺激も加わっていると考えるべきである。また我々は、炎症とBNPの関連についても報告しており¹³⁾、全身で生じている炎症反応をBNPは鋭敏に察知しているとも言える。

ANP, BNPは、ナトリウム利尿、血管拡張、レニンやAldo分泌抑制作用、さらに心臓では心筋肥大抑制、心筋線維化抑制作用を有している。これらの作用はA IIやAldoとあらゆる部位で拮抗しており、ANP, BNPの心保護作用が伺える。

心不全では血中のANP, BNP濃度が上昇しているが、その理由として心臓からの分泌促進が考えられるが、一方で血中からのクリアランスが遅延していることも関与する。ANP, BNPはクリアランス受容体(natriuretic peptide receptor C: NPR-C)に結合した後に内部化されて分解される場合と、中性エンドペプチダーゼ(neutral endopeptidase: NEP)によって分解される場合がある。ただし、BNPの代謝と病態との関係は未解決の部分が多い。また、BNPの分子型に関する複雑な議論も残されている。重症心不全で見られる極端に高い血漿BNP濃度には、BNP-32(生理活性の強い本来のBNP)の他にBNPの前駆体(proBNP-108)が多く含まれており、それは糖鎖修飾によるProcessingの異常であることが示唆されている¹⁴⁾。

血漿ANPおよびBNP濃度は心不全の血行動態とよく相関するが、BNPの方が左室負荷をよく反映することから心不全の補助診断法として感受

性、特異度の双方でANPより優位である。BNPが心不全の補助診断法としてとくに優れている分野は、心不全の存在診断、心不全の重症度診断、心不全の予後診断である。BNP濃度(NT-proBNPも含む)と予後の関係については数々の報告があるが、我々も心筋梗塞後での予後を示している¹⁵⁾。一方で、心不全の治療効果の判定マーカーとしても一定の有用性はあるが、この場合、個人内での治療前後の変動を重要視すべきであり、他者との比較はあまり意味がない。なぜならば、血漿BNP濃度は肥満などの影響を受けやすいなど、もともと個人差が大きいからである。

日本心不全学会より「血中BNPやNT-proBNP値を用いた心不全診療の留意点について」と題してステートメントが出されている¹⁶⁾(図3)。この中で、血漿BNP濃度の最も厳格な基準値としては18.4 pg/mlが用いられているが、東京慈恵会医科大学が主体となり国内で行われた多施設共同研究Japan Abnormal BNP Standard (J-ABS)研究¹⁷⁾などの成果も参考に、心不全に陥りやすい血漿BNP濃度測定のカットオフ値として40 pg/mLが定められた。临床上、より現実的な(緩やかな)値として有用性が高いであろう。このステートメントには、先に述べた如く、血漿BNP濃度の個人差についても言及されている。とくに、肥満があると血漿BNP濃度は上昇しにくい傾向になるので心不全の程度を過小評価しないように注意が必要である。BNP測定は簡便で迅速な検査法であるが、血漿BNP濃度のみで心不全を判断せず、常に全身状態や他の検査を参考にすべきである。

BNPの分泌刺激

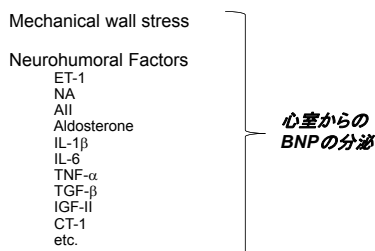


図2. BNPの分泌刺激

血行動態の悪化、つまり、心筋の機械的伸展は強い分泌刺激要因であるが、各種の神経体液性因子もBNP分泌を刺激する。

日本心不全学会からのお知らせ： 血中BNPやNT-proBNP値を用いた心不全診療の留意点について

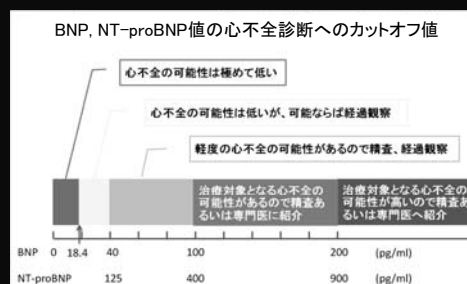


図3. 日本心不全学会からのお知らせ：「血中BNPやNT-proBNP値を用いた心不全診療の留意点について」

IV. NP 研究の新たな展開

1. NP のエネルギー代謝への関与

心不全では、NPは血行動態の改善に有利に作用していることを先に述べたが、最近、NPとエネルギー代謝の関係にも注目が集まっている。たとえば、NPの過剰発現マウスにおいて肥満およびインスリン抵抗性が改善することが報告され¹⁸⁾、その分子機構も徐々に解明されつつある¹⁹⁾。その内容を以下に簡潔にまとめる。以前より交感神経刺激、つまり β -adrenergic receptors (β -ARs)のシグナル活性化は褐色脂肪細胞の代謝に重要であることは知られていた。ところが、NPも β -AR agonist とほぼ同様に脂肪分解を起こすことが示された。NPがヒト脂肪細胞において peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 α) と uncoupling protein-1 (UCP1) の発現を増加させ、低下したミトコンドリアの機能を改善させた。また、そこに p38 が介入していた。さらに、低濃度 NP と β -AR agonist は相加的に作用した。また、NP を注入すると褐色脂肪細胞および白色脂肪組織で UCP1 と PGC-1 α の発現が増加し、ミトコンドリア機能の亢進が認められた。NP は白色脂肪の褐色化 (Browning) も促進させ、エネルギー消費を亢進させた。

不全心で NP の分泌は増えることから、単純に考えると心不全では NP にてエネルギー代謝は亢進している様にも思える。しかし心不全ではもともと血行動態の悪化が基盤にあり、前述の通り、RAAS や交感神経系が活性亢進している。つまり、血流の低下から種々の代謝系は悪化していると考えるのが自然であろう。その代謝を少しでも改善させるように NP は作用するが、エネルギー代謝への貢献は見え難く、それゆえ長い間注目されなかったものと思われる。

2. 'BNP 低反応性' と肥満の関係

血漿 BNP 濃度とその反応性は個人間でかなり異なる。同等の心機能低下があっても高齢者や腎不全例ではやや高く、炎症が存在すると高くなる。一方で、血漿 BNP 濃度を低下させる因子としては (女性よりも) 男性であり、それよりも肥満が際立った因子となる。我々は、肥満の程度が血漿

BNP 濃度に与える影響をさらに細かく検討した。その結果、肥満者における BNP の低値は '単なる傾向' ではなく、'肥満が高度になるに連れて BNP 濃度はより大きく低下する' ことを臨床データベースから見出した²⁰⁾。また、共分散構造分析を用いて肥満の血漿 BNP 濃度に与える影響の大きさを統計学的に示した²¹⁾ (図 4)。前述の如く、NP とエネルギー代謝の関係を考えると、'BNP 低反応性' は肥満の原因になる可能性があり、一方で肥満が 'BNP 低反応性' をもたらしめている可能性も示唆される。別途、血中の遊離脂肪酸濃度が血漿 BNP 濃度と逆相関していることが報告されており、一部それをサポートしている²²⁾。

3. 'BNP 低反応性' と虚血性心疾患 (ischemic heart disease: IHD) の関係

以前に、我々は急性心筋梗塞では血漿 BNP 濃度は急激に増加することを報告している²³⁾。心筋が急激に虚血に陥った場合は生体の防御機構の一つとして BNP は著しい合成・分泌シグナルを受けられるが、安定狭心症の段階においては、NP と IHD との関係はあまり検討されてこなかった。我々は、血漿 BNP 濃度と IHD (とくに安定狭心症) の関係において新しい知見を得た²⁴⁾ (図 5, 6)。この研究は、当科に入院した 2,088 名の症例を対象にした。基礎疾患の内訳は、IHD 群が 1,656 名、non-IHD 群が 432 名である。IHD 群は急性冠症候群 (ACS) の症例は除外しており、いわゆる安定

肥満が高度であるほど BNP 値は強く抑制される

心不全時の BNP 値: 水分貯留で上昇・脂肪で抑制

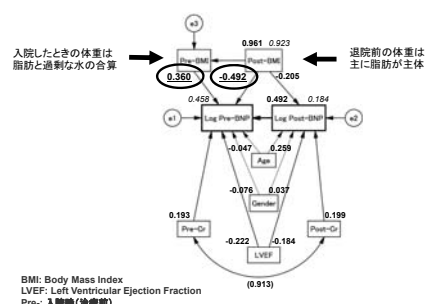


図 4. 肥満の血漿 BNP 濃度上昇への負の影響: 共分散構造分析による検討

急性心不全とその治療後における BMI と BNP の関係を検討した。治療後の BMI (真の肥満度に近い値) が急性期の BNP の増加を強く抑制している。

狭心症の症例群である。全例において心臓カテテル検査を実施し、各種血行動態の測定と採血を行った。その結果、全症例を対象にすると血漿BNP濃度はnon-IHD群よりもIHD群で有意に低値を示し、男性でより明確であった。多変量解析を行った結果、血漿BNP濃度は、年齢、男性、左室駆出率、クレアチニン値、body mass index (BMI)、心房細動、IHD (non-IHDに対してIHDであるということ) に有意な関連がみられた。その中で、BNP値はIHDと負の関連であることに注目したい。逆に、IHDに影響を与える因子の解析では、血漿BNP濃度が有意に負の影響を及ぼしていることが判明した。結論として、安定したIHD症例の血漿BNP濃度はnon-IHDに比べて低い傾向にあることが示された。今後の検討が必要

ではあるが、BNPの反応性が低いことが原因でIHDの発症に繋がった可能性があり、IHDの新しい危険因子になると我々は考えている。

4. 血漿BNP濃度の新しい捉え方

このように我々は、'BNP低反応性'と肥満および虚血性心疾患との関係を明らかにしてきた。従来は、BNP値が低いということは単に心不全の程度が軽いということであった。もちろん今後益々BNPが日常臨床で心不全のマーカーとして役立つことが期待されるが、一方で新しい考え方も生まれつつある。'BNP低反応性'という病態は心機能の低下に見合っただけのBNPの血中濃度を保てない状態と我々は考えているが、これは生体に不利になる可能性が高い。なぜなら、BNPのsecond messengerの環状グアノシンリン酸 (cyclic guanosine monophosphate: cGMP) の不足に繋がるからである。これは新しい概念であり、今後も詳細な検討を続ける必要がある (図7)。

5. NPを応用した心不全治療の展開

1) カルペリチド (hANP) の臓器保護効果への期待

世界に先駆けて日本では、現在、急性心不全にカルペリチド (hANP) を用いることができる。カルペリチドは、ナトリウム利尿作用、血管拡張作用など多彩な作用を有している。RAA系を抑

虚血性心疾患と非虚血性心疾患のBNP濃度の差

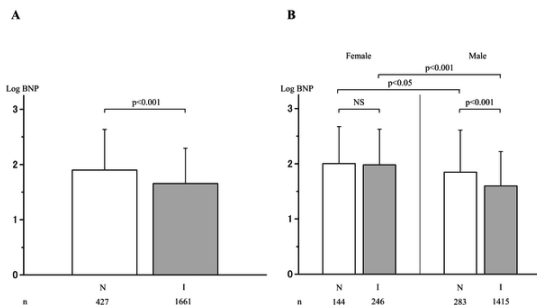


図5. 虚血性心疾患における血漿BNP濃度の検討
Non-IHD群に比べてIHD群の血漿BNP濃度は低い傾向を示す。特に男性で有意に低い。(本研究では急性冠症候群は除外している。)

虚血性心疾患と非虚血性心疾患のBNP濃度の差

The Forest Plot displaying the odds ratio about risk of IHD in a males.

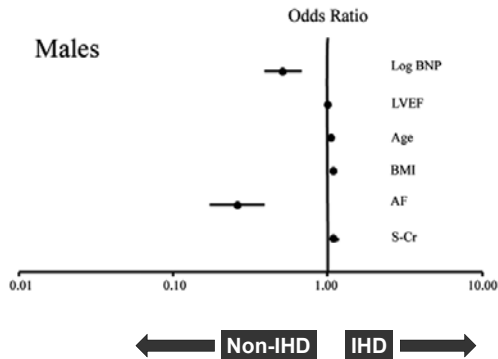


図6. IHDを規定している因子の検討 (図5の続き)
男性のIHDを規定する因子として'血漿BNP濃度が低い'ことが関連していた。'BNP低反応性'がIHDの原因となる可能性が示唆される。心房細動 (AF) はNon-IHDに多いことも付記する。

血漿BNP濃度: 二つの捉え方

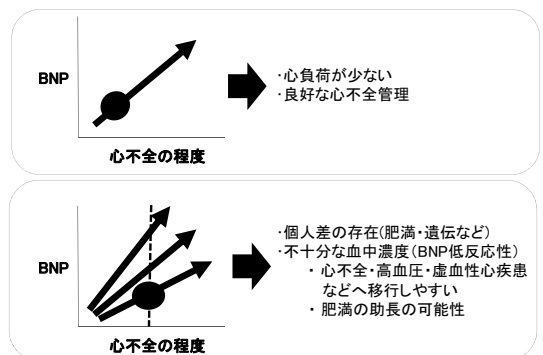


図7. 血漿BNP濃度の二つの考え方
上段: 従来の血漿BNP濃度の考え方である。心不全の重症度のマーカーとして有用である。
下段: 我々が提唱している新しい概念である。血漿BNP濃度の個人差が各種疾患の招きやすさと関係している。'BNP低反応性'は生体に不利に働く。

制するところなどRAA系抑制薬（ACEIや抗アルドステロン薬）に似ている。その観点から考えると「心保護薬」という範疇に入れることもできる。「心保護薬」の考え方は慢性心不全治療から始まったが、最近では急性期からできるだけ心保護を重要視すべきであるという流れになっており、カルペリチドはその代表格である。カルペリチドはアルドステロン合成を抑制することも重要な作用の一つと考えられる²⁵⁾。さらには、抗酸化作用を有していることも有効な理由の一つであろう²⁶⁾。

加えて、NPの作用に関しては、研究段階ながらNP投与が癌の転移抑制や抗がん剤による臓器障害の保護にも有効であることが最近報告されており、大きな期待が寄せられている^{27,28)}。

2) 内因性NPの分解阻害の効果

心不全治療においては、カルペリチドの様に外因性にNPを投与する方法に加えて、内因性NPを増やす事の意義も以前から唱えられてきた。そして幾つかのトライアルがなされた。かつてACEとNEPの同時阻害薬であるオマパトリラートが開発され、高血圧や心不全の治療薬として期待された。しかし、血管性浮腫の副作用が高率に起こり、臨床応用には至らなかった。それにはブラジキニンなどの関与が想定されていた。そこで今回は、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（angiotensinⅡ receptor blocker: ARB）とNEP阻害薬の組み合わせが検討された。それがLCZ696（新規クラスのアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI：ネプリライシン阻害薬 sacubitril [AHU377] とARBからなる）である。（ネプリライシンは、疎水性アミノ酸残基のアミノ末端側でペプチド結合を切断する膜結合型の中性エンドペプチダーゼ（NEP）である。基質としてはNPなどが知られている。）そして、心不全治療におけるLCZ696の優れた効果が発表された。LCZ696が、ACE阻害薬エナラプリルよりも駆出率低下の心不全を有する症例の死亡および入院リスクの抑制に優れることが、二重盲検無作為化試験のPARADIGM-HF研究として報告されたのである²⁹⁾。心不全におけるLCZ696の主たる作用がARBの効果とはあまり考え難く、やはりNEP阻害の有効性が結果として表現されたものである

う。これは、取りも直さず内因性NPの上昇の意義が裏付けられたと見て良いであろう。本研究は、内因性のNPを上昇させやすくする方法を考案すれば新しい治療法へと繋がることを示唆している。実は、もっとも簡単なNPを増加させやすくする方法は、肥満を改善し、適度な運動をすることである。つまり、インスリン抵抗性の議論と重なるところが多い³⁰⁾。

V. おわりに

一般的に、血漿BNP濃度は心不全の重症度の鋭敏な生化学的マーカーであり、広く臨床応用されている。ただし、肥満が存在すると心不全でも血漿BNP濃度は上がりにくいので心不全の程度を過小評価しないように注意が必要である。一方で、血漿BNP濃度には個人差が存在する。この個人差こそが種々の病態形成にかかわっている可能性が高い。おそらく‘BNP低反応性’という状態が存在し、原因と結果の双方で肥満と関連している。それ以外でも（女性より）男性、そして遺伝的素因なども低反応性の原因となりうるだろう。‘BNP低反応性’は、動脈硬化（虚血性心疾患）、高血圧、心不全のさらなる悪化を引き起こす可能性があり、今後詳細に検討する必要である。

NPはその発見以来、心不全における意義が明確になってきた。そして今や心不全にとどまらず、エネルギー代謝そして癌の領域にまで影響をおよぼしていることが判明し、心臓ホルモンとしての多彩な作用に驚かされる。

本論文に関するデータベースの入力作業にかかわった全てのスタッフに感謝申し上げます。

著者の利益相反（conflict of interest : COI）開示：

吉村道博；研究費・助成金（日本学術振興会，国立循環器病研究センター，日本医療研究開発機構），奨学寄附金（塩野義製薬，ファイザー），講演料（塩野義製薬，ファイザー，第一三共）

文 献

- 1) Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1984 Sep 27;311(13):819-23.
- 2) Hokimoto S, Yasue H, Fujimoto K, Yamamoto H, Nakao K, Kaikita K, Sakata R, Miyamoto E. Expression of angiotensin-converting enzyme in remaining viable myocytes of human ventricles after myocardial infarction. *Circulation*. 1996 Oct 1;94(7):1513-8.
- 3) Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, Sakamoto T, Ogawa H, Kugiyama K, Harada E, Nakayama M, Nakamura S, Ito T, Shimasaki Y, Saito Y, Nakao K. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation*. 2001 Jan 2;103(1):72-7.
- 4) Fujisaki M, Nagoshi T, Nishikawa T, Date T, Yoshimura M. Rapid induction of aldosterone synthesis in cultured neonatal rat cardiomyocytes under high glucose conditions. *Biomed Res Int*. 2013;2013:161396.
- 5) Nishikawa T, Suematsu S, Saito J, Soyama A, Ito H, Kino T, Chrousos G. Human renal mesangial cells produce aldosterone in response to low-density lipoprotein (LDL). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005 Aug;96(3-4):309-16.
- 6) Harada E, Yoshimura M, Yasue H, Nakagawa O, Nakagawa M, Harada M, Mizuno Y, Nakayama M, Shimasaki Y, Ito T, Nakamura S, Kuwahara K, Saito Y, Nakao K, Ogawa H. Aldosterone induces angiotensin-converting-enzyme gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circulation*. 2001 Jul 10;104(2):137-9.
- 7) Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332:78-81.
- 8) Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest*. 1991 Apr;87(4):1402-1412.
- 9) Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*. 1994 Jul;90(1):195-203.
- 10) Harada M, Itoh H, Nakagawa O, Ogawa Y, Miyamoto Y, Kuwahara K, Ogawa E, Igaki T, Yamashita J, Masuda I, Yoshimasa T, Tanaka I, Saito Y, Nakao K. Significance of ventricular myocytes and nonmyocytes interaction during cardiocyte hypertrophy: evidence for endothelin-1 as a paracrine hypertrophic factor from cardiac nonmyocytes. *Circulation*. 1997 Nov 18;96(10):3737-44.
- 11) Kuwahara K, Saito Y, Ogawa Y, Tamura N, Ishikawa M, Harada M, Ogawa E, Miyamoto Y, Hamanaka I, Kamitani S, Kajiyama N, Takahashi N, Nakagawa O, Masuda I, Nakao K. Endothelin-1 and cardiotrophin-1 induce brain natriuretic peptide gene expression by distinct transcriptional mechanisms. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;31 Suppl 1:S354-6.
- 12) Harada E, Nakagawa O, Yoshimura M, Harada M, Nakagawa M, Mizuno Y, Shimasaki Y, Nakayama M, Yasue H, Kuwahara K, Saito Y, Nakao K. Effect of interleukin-1 beta on cardiac hypertrophy and production of natriuretic peptides in rat cardiocyte culture. *J Mol Cell Cardiol*. 1999 Nov;31(11):1997-2006.
- 13) Inoue T, Kawai M, Nakane T, Nojiri A, Minai K, Komukai K, Ogawa T, Hongo K, Matsushima M, Yoshimura M. Influence of low-grade inflammation on plasma B-type natriuretic peptide levels. *Intern Med*. 2010;49(24):2659-68.
- 14) Nishikimi T, Nakagawa Y, Minamino N, Ikeda M, Tabei K, Fujishima A, Takayama K, Akimoto K, Yamada C, Nakao K, Minami T, Kuwabara Y, Kinoshita H, Tsutamoto T, Ishimitsu T, Kangawa K, Kuwahara K, Nakao K. Pro-B-type natriuretic peptide is cleaved intracellularly: impact of distance between O-glycosylation and cleavage sites. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015 Sep 15;309(6):R639-49. doi:10.1152/ajpregu.00074.2015. PubMed PMID: 26136529.
- 15) Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M, Mizuno Y, Harada E, Ito T, Nakamura S, Abe K, Yamamuro M, Sakamoto T, Saito Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H. Plasma level of B-type natriuretic peptide as a prognostic marker after acute myocardial infarction: a long-term follow-up analysis. *Circulation*. 2004 Sep 14;110(11):1387-91.
- 16) 日本心不全学会 [internet]. 血中BNPやNT-proBNP値を用いた心不全診療の留意点について. <http://www.asas.or.jp/jhfs/topics/bnp201300403.html>. [accessed 2017-02-01]
- 17) Kawai M, Yoshimura M, Harada M, Mizuno Y, Hiramitsu S, Shimizu M, Shoda T, Kuwahara K, Miyagishima K, Ueshima K, Nakao K. Determination of the B-type natriuretic peptide level as a criterion for abnormalities in Japanese individuals in routine clinical practice: the J-ABS Multi-Center Study (Japan Abnormal BNP Standard). *Intern Med* 2013; 52(2): 171-177.
- 18) Miyashita K, Itoh H, Tsujimoto H, Tamura N, Fukunaga Y, Sone M, Yamahara K, Taura D, Inuzuka M, Sonoyama T, Nakao K. Natriuretic peptides/cGMP/cGMP-dependent

- protein kinase cascades promote muscle mitochondrial biogenesis and prevent obesity. *Diabetes*. 2009 Dec;58(12):2880–92.
- 19) Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, Ailhaud G, Dessì-Fulgheri P, Zhang C, Takahashi N, Sarzani R, Collins S. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest*. 2012 Mar;122(3):1022–36. doi: 10.1172/JCI59701. Erratum in: *J Clin Invest*. 2012 Apr 2;122(4):1584.
 - 20) Arase S, Kawai M, Nakane T, Ito K, Ogawa K, Minai K, Komukai K, Ogawa T, Yoshimura M. The increasing impact of a higher body mass index on the decrease in plasma B-type natriuretic peptide levels. *IJC Metabolic & Endocrine*. 2014 Sep;4:39–46.
 - 21) Kinoshita K, Kawai M, Minai K, Ogawa K, Inoue Y, Yoshimura M. Potent influence of obesity on suppression of plasma B-type natriuretic peptide levels in patients with acute heart failure: An approach using covariance structure analysis. *Int J Cardiol*. 2016 Jul 15;215:283–90.
 - 22) Mizuno Y, Harada E, Katoh D, Kashiwagi Y, Morikawa Y, Nakagawa H, Yoshimura M, Saito Y, Yasue H. Cardiac production of B-type natriuretic peptide is inversely related to the plasma level of free fatty acids in obese individuals – possible involvement of the insulin resistance -. *Endocr J*. 2013;60(1):87–95.
 - 23) Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, Mukoyama M, Nakao K. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1993 Jul;88(1):82–91.
 - 24) Minai K, Ogawa T, Kawai M, Komukai K, Tanaka T, Ogawa K, Nagoshi T, Arase S, Morimoto S, Inoue Y, Sekiyama H, Urabe A, Matsuo S, Hongo K, Yoshimura M. The plasma B-type natriuretic peptide levels are low in males with stable ischemic heart disease (IHD) compared to those observed in patients with non-IHD: a retrospective study. *PLoS One*. 2014 Oct 31;9(10):e108983.
 - 25) Ito T, Yoshimura M, Nakamura S, Nakayama M, Shimasaki Y, Harada E, Mizuno Y, Yamamuro M, Harada M, Saito Y, Nakao K, Kurihara H, Yasue H, Ogawa H. Inhibitory effect of natriuretic peptides on aldosterone synthase gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circulation*. 2003 Feb 18;107(6):807–10.
 - 26) Shono M, Yoshimura M, Nakayama M, Yamamuro M, Abe K, Suzuki S, Mizuno Y, Sugiyama S, Saito Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H. Predominant effect of A-type natriuretic peptide on reduction of oxidative stress during the treatment of patients with heart failure. *Circ J*. 2007 Jul;71(7):1040–6.
 - 27) Nojiri T, Hosoda H, Tokudome T, Miura K, Ishikane S, Otani K, Kishimoto I, Shintani Y, Inoue M, Kimura T, Sawabata N, Minami M, Nakagiri T, Funaki S, Takeuchi Y, Maeda H, Kidoya H, Kiyonari H, Shioi G, Arai Y, Hasegawa T, Takakura N, Hori M, Ohno Y, Miyazato M, Mochizuki N, Okumura M, Kangawa K. Atrial natriuretic peptide prevents cancer metastasis through vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Mar 31;112(13):4086–91.
 - 28) Kimura T, Nojiri T, Hosoda H, Ishikane S, Shintani Y, Inoue M, Miyazato M, Okumura M, Kangawa K. Protective effects of C-type natriuretic peptide on cisplatin-induced nephrotoxicity in mice. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015 May;75(5):1057–63.
 - 29) McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993–1004.
 - 30) Inoue Y, Kawai M, Minai K, Ogawa K, Nagoshi T, Ogawa T, Yoshimura M. The impact of an inverse correlation between plasma B-type natriuretic peptide levels and insulin resistance on the diabetic condition in patients with heart failure. *Metabolism*. 2016 Mar;65(3):38–47.