

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

心不全の病態に関する内分泌代謝学的解析

研究分担者 吉村 道博 東京慈恵会医科大学 医学部・教授

研究要旨

本研究は難治性疾患等政策研究事業の一環として、心筋症の病態と治療の推進を目的としている。特に、本研究では心不全の病態を内分泌学的側面から検討した。心不全では、ナトリウム利尿ペプチドが不全心筋から分泌され、血行動態の改善をもたらすとされているが、その他にも未知の作用が多く存在すると考えられている。本研究では、急性虚血を契機とした心不全におけるナトリウム利尿ペプチドの作用を検討した。その結果、ナトリウム利尿ペプチドが副腎脂質刺激ホルモンの過剰な分泌を抑制することで保護的な作用をもたらすことが示唆された。この研究の成果は学会で発表され、論文として公表された。

A. 研究目的

ナトリウム利尿ペプチド (NP) は、既知の血行動態調節作用に加え、各種神経体液性因子と相互作用し、心血管疾患の病態生理において重要な役割を果たす。一方、ストレスなど様々なfactorにより活性化された視床下部-下垂体-副腎 (HPA) axisに対し、NPは抑制的に作用する可能性が動物やヒトを対象とした基礎研究で報告されている。しかし実臨床において、重症心疾患発症急性期の極めて高いストレス条件下でのHPA axisの挙動や、それに対し実際にNPが抑制効果を発揮しうるのか否かについては未だ十分には検討されていない。

本研究では、急性冠症候群(ACS)発症極期にB型NP(BNP)が副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) やcortisolに与える影響を検討する。更に、同じ研究集団で、至適治療後の緩解期に、この関係がどのように変化するかを比較し、ヒトにおけるNPの新たな生物学的役割を明らかにする。

B. 研究方法

対象はACSを発症し当院で緊急心臓カテーテル検査を施行した連続436例である。そのうち、急性期治療による虚血解除後の生化学的データが得られた320例をACS緩解期と定義した。急性期の血液検査および血行動態データは心臓カテーテル検査時に、緩解期データは主に退院時に収集した。各臨床parameterには複数の交絡因子が存在するため、重回帰分析に加えて偏相関分析や共分散構造分析を用いることでBNPとACTHの直接的な関係を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究対象は、通常の入院で検査を受けた症例であり、方法はカルテデータを後ろ向きに解析した。本研究は、東京慈恵会医科大学倫理委員会からの実施許可を得て行われている。

C. 研究結果

ACTH、cortisol両者とも、緩解期と比較し、ACS発作期に有意に上昇していた。重回帰分析の結果、BNPはACS発作期のみACTHと有意な負の相関を示したが ($P<0.001$)、ACS緩解期では有意な相関を認めなかった。一方、BNPはどの時点においてもcortisolと有意な相関を認めなかった。偏相関分析の結果、ACS発作期のBNPのACTH抑制効果は、ACTH-cortisolの関係性を凌ぐことが示された。各種交絡因子の影響を除外し、BNPのACTHへの直

接的な関与を明らかにするために行った共分散構造分析では、ACS発作期のみBNPがACTHと負の相関を持つことが示されたが ($\beta=-0.152$, $P=0.002$)、ACS緩解期ではBNPとACTHに有意な相関を認めなかった。

D. 考察

ACSではHAP axisの活性化が生じており、ストレスに対する適応と考えられるが、その反応は過剰になると想定される。それに対してNPはACTHを抑えることでストレス反応の軽減に寄与していると考えられる。NPには多彩な作用があるが、複数の機序を介して心不全やACS時における臓器保護に寄与していると想定される。

E. 結論

BNPは、HPA axisが活性化されうるACS虚血発作極期にのみACTHを負に制御した。NPは、急性ストレス状態への適応機構として、重症心血管疾患の急性期病態を緩和する重要な役割を担っている可能性が示された。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

G. 研究発表

1. 論文発表

Hiraki N, Nagoshi T, Okuyama T, Tanaka T, D, Oi Y, Kashiwagi Y, Inoue Y, Ogawa K, Minai K, Ogawa T, Kawai M, Yoshimura M. Inhibitory action of B-type natriuretic peptide on adrenocorticotrophic hormone in patients with acute coronary syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2023 Oct;325(4):H856-H865. doi: 10.1152/ajpheart.00315.2023.

2. 学会発表 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

日本循環器学会学術集会 Program P145 2024年 H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし