

内分泌器官としての心臓研究： ナトリウム利尿ペプチドとアルドステロンを中心に

吉村 道博

東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

Key words:

heart failure, natriuretic peptide,
aldosterone

The Heart as an Endocrine Organ: Significance of Natriuretic Peptides and Aldosterone

Michihiro Yoshimura

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

The concept of the heart has changed a lot in recent years. Although the heart was positioned only as a pump organ conventionally, it is now recognized also as one of the endocrine organs. The beginning of this concept was from discovery of natriuretic peptides. And after that, it has been shown that other hormones are also secreted from the heart. Although the pathophysiological implication of cardiac hormones is just going to be examined energetically, clinical practice of heart failure is changing along with progress of basic research. The diagnosis and treatment of heart failure in adults already changed with a central focus on natriuretic peptides; and endocrinology contributes to development of the study of heart failure.

要 旨

心臓の概念が近年大きく変わりつつある。従来は、心臓はポンプ器官としてのみの位置づけであったが、最近では内分泌器官の1つとしても認識されている。この概念の始まりはナトリウム利尿ペプチドの発見からである。そしてその後、複数のホルモンが心臓から分泌されていることが明らかにされている。それぞれの心臓ホルモンの病態生理学的意義が現在精力的に検討されているところであるが、基礎研究の進展に伴って心不全の臨床も大きく変わりつつある。少なくとも成人における心不全の診断と治療法はナトリウム利尿ペプチドを中心に既に大きく変化しており、内分泌病学が心不全病学の発展に大きく貢献している。

1. 心不全とは

心不全はこれまで次のようにとらえられてきた。心不全とは心臓のポンプ機能が不全に陥ったために、①体組織が必要とするだけの動脈血を送り出し得ない(収縮不全)か、②静脈血を十分に受け取ることができない(拡張不全)か、③あるいは両方の機能不全が出現したために生ずる臨床症候群を意味し、運動耐容能の低下やうっ血、不整脈の出現などを特徴とする。もちろん現在もこの概念に大きな変化はない。しかし、心不全の病態生理の理解はかなり変化した。

2. 心不全の病態生理のとらえ方の変遷

心臓はポンプ臓器であることから、心拍出量の低下がそのまま直接的に病態形成に結びつく。しかし一方で、そこに内分泌的要素が多分に関与していることも近年明らかにされてきた。心不全の病態のとらえ方は以前と比べて著しく変化している。

従来から知られていることであるが、心臓から全身へ送り出される1回拍出量は収縮性変力作用、前負荷および後負荷によって規定される。心筋の短縮は心筋細胞内の Ca^{2+} が上昇するほど、また Ca^{2+} に対する収縮蛋白の感受性が大きいほど亢進する。これが収縮性

平成23年1月11日受付 別刷請求先：〒105-8461 東京都港区新橋3-25-8

平成23年2月18日受理

東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科 吉村 道博

変力作用である。前負荷つまり収縮直前(拡張終期)に心筋が伸展される程度が大きいほど1回拍出量は増大する。逆に後負荷つまり収縮時の抵抗が大きいほど1回拍出量は低下する。心筋に急性に過剰の負荷ないし傷害が加わると心拍出量は減少し、血圧は低下するが、生体はこれに対して種々の代償機序を働かせて心臓や脳など生命の維持に不可欠な臓器の血流量を維持しようとする。その中で、心臓自体の内因性の機序として、心室の拡張終期容量(前負荷)が増大すると一回心拍出量が増加する方向に働く。これは Frank-Starling の機序で説明される。

さて、近年、心機能維持に種々のホルモンが関与していることも明らかにされてきた。全身的な反応としては血圧の低下に対して頸動脈洞、大動脈弓および腎臓の糸球体傍細胞に存在する動脈圧受容体を介して交感神経系およびレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)が活性化され、さらにエンドセリン-1(ET-1)の分泌が増える。交感神経はその末端からノルアドレナリンを放出して心筋の収縮性を亢進させると同時に心拍数を増加させ、さらに動脈や静脈、特に腎臓、皮膚、消化管などの動脈を収縮することにより動脈圧の低下を防ぐ。それと同時に心臓や脳などの生命の維持に不可欠な臓器への血流の再分布を促進する。また、 β 受容体を介して、腎糸球体輸入細動脈に存在する傍糸球体装置(juxtaglomerular apparatus: JGA)のマクラデンサ細胞(緻密斑細胞)からレニンの分泌は刺激される。アンジオテンシンII(AII)は末梢血管を収縮させて動脈圧の低下を防ぐ。同時に交感神経末端からのノルアドレナリンの放出やバソプレシン(AVP)およびET-1などの強力な血管収縮物質を分泌刺激する。AIIは特に糸球体輸出細動脈を収縮して腎尿細管における水とナトリウムの再吸収を促進し、副腎皮質からアルドステロンの分泌を強く刺激する。アルドステロンは強力なナトリウム貯留作用を有するホルモンであり、AVPと協調して腎臓においてナトリウムおよび水の再吸収を促進する。これにより循環血液量を含めた体液量は増加する。つまり前負荷が増加し、心拍出量は増大する。

このように心不全の病態にRAASが大きく関与していることが示されたが、それに拮抗するホルモンも明らかになってきた。前負荷の増加は心房圧ならびに静脈圧の上昇をもたらす、うっ血ならびに浮腫という生体にとって好ましくない病態を引き起こす。これに対して心臓から心房性Na利尿ペプチド(A-type または atrial natriuretic peptide: ANP)や脳性Na利尿ペプチド(B-type または brain natriuretic peptide: BNP)が分泌

され、ナトリウム利尿作用、血管拡張作用、交感神経系、RAAS および AVP 抑制作用を発揮する。以前より心臓からナトリウム利尿を示すホルモンが出ていることが de Bold らにより示されていたが¹⁾、ヒト ANP の正確な構造決定に関しては松尾・寒川両博士の偉大なる功績である²⁾。

心房内には低圧容量受容体(low pressure volume receptor)が存在し、これが刺激されると交感神経系、RAAS および AVP の活動を抑制する。しかし、これらの反対調節(counter-regulation)は交感神経系、RAAS、ET-1 および AVP の強力な作用には及ばず、心拍数の増加、末梢血管抵抗の増大および体液の貯留は結果として増大する。

心筋の負荷(ストレス)は心室内圧と心室容積の積に比例し、心室壁の厚さに反比例する。Laplace's law が示す通りである。後負荷は肥大により軽減されて心拍出量および動脈圧の低下が防御され、心臓のポンプ機能は維持される。これが心肥大による代償機序であるが、この代償機序自体にすでに心不全へ至るプログラムを内包している。心肥大が長期にわたるとやがて心拡張から心不全への坂道を転がっていく。肥大心臓の心筋細胞は単に心筋線維が増加して容積が大きくなっていくだけではなく、ANP などの胎児型遺伝子や RAAS や ET-1, IL-1 β , TNF- α 等の炎症性サイトカインや iNOS などの発現がみられ、心筋細胞の形質変換やアポトーシスが進む。また、線維芽細胞が増殖し、コラーゲンなどによる細胞外間質の線維化が増大する。これらは心筋のリモデリングと呼ばれており、互いに関連して作用し合い、心筋の傷害を増強し、心不全をさらに進行させる悪循環を形成する。

以上をまとめると、心不全の増悪期には交感神経系や RAAS などの代償機序が活性化し、生命の危機を脱するのに役立っている。しかし、これらの系が過剰に、そして長期にわたって活性化されると心不全への進行をむしろ促進させ、生命の予後を悪化させる。しかし、その行き過ぎを抑制するシステムも存在し、その1つがナトリウム利尿ペプチド系である³⁻¹⁴⁾ (Fig. 1)。内分泌病学からみることで心不全の病態が徐々に明らかになってきた。

3. 心不全の診断の変遷：広がる BNP の臨床応用

循環器系疾患は、病歴、診察所見、一般血液検査に加え、心電図、胸部X線、心エコー、心臓カテーテル検査などで診断することが多い。各種検査にて基礎疾患を見出すことと同時に心不全の程度を把握すべきであるが、心不全に特異的な項目がこれまで必ずしも

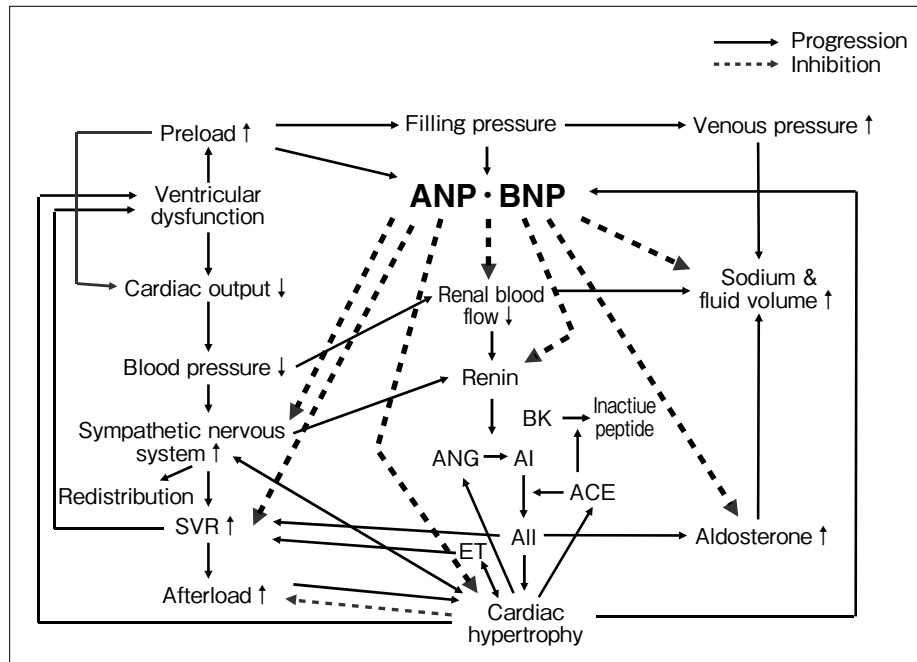


Fig. 1 Pathophysiology of left ventricular dysfunction
ACE: angiotensin converting enzyme, ANG: angiotensinogen, ANP: atrial natriuretic peptide,
AI: angiotensin I, AII: angiotensin II, BK: bradykinin, BNP: brain natriuretic peptide,
ET: endothelin

存在しなかった。

従来から、心ポンプの機能評価として簡便でかつ情報量の多いのは心エコー検査であろう。心収縮能の評価として最もよく用いられている左室駆出率は、容積変化から求められる指標である。最近では心エコー・ドブラ法を用いて血流速度波形から心機能の評価する指標も次々と考案され、拡張能の評価もかなりできるようになった。核医学検査に関しては、^{99m}Tc 標識血流製剤を用いた心プールシンチグラフィによる心ポンプ機能評価や、心筋細胞レベルでの脂肪酸ならびに糖代謝に注目した核種が使用され、心不全に対する核医学の評価も変容してきている。また、ノルアドレナリンのトレーサーである ¹²³I-metaiodo-benzylguanidine (MIBG) は、心不全患者の予後と相関する指標として用いられている。

そのようななか、心不全に対する生体の代償機構として働く神経体液性因子、特に BNP は近年、心不全の重症度の簡便な評価法として定着してきた。BNP は特に主に心室から分泌されており、心不全に対する感度と特異性が極めて高く、従来になかった心不全の生化学的指標として世界中で臨床応用されている。血漿 BNP 濃度は心不全の予後との強い相関が報告されているが、これは特筆すべきであろう。従来のマーカー

を凌駕するといっても良いであろう¹⁵⁻²³⁾。

ただし、血漿 BNP 濃度の測定だけでは心不全の基礎疾患はわからず、基礎疾患の判定には他の生理および生化学検査にその座を譲る。例えば、BNP 測定では虚血性心疾患の評価はできない。不安定狭心症ではわずかの増加に止まり、指標とはならない。一方、急性心筋梗塞における血漿 BNP 濃度の変化は著しく、発症直後から急激な変化を示し、病態によって経過が異なる。軽症の心筋梗塞の場合、血漿 BNP 濃度は発症から約 20 時間程度でピークを示す一峰性となる。重症の場合は、発症から数日目に再びピークを作る二峰性となる²⁴⁾。よって、BNP により急性心筋梗塞後の重症度を判断することは可能ではなるが、その採血のタイミングの問題があり、あまり実用的ではない。BNP は虚血や梗塞にて細胞外へ分泌されるというよりは、細胞傷害の結果、その周囲で合成・分泌されて臓器保護作用を示す急性相反応物質ととらえるべきである²⁵⁾。それゆえ、BNP は虚血性心疾患よりも一般の心不全の方でよく使われる。

4. 心不全治療の変遷：「心保護」の重要性

心不全治療の目的は、生命予後と QOL の改善である。薬物療法に関しては、心機能低下によるショック

時はカテコラミンにて心拍出量を上げ、血圧を維持することが肝要である。しかし、今と昔の治療の大きな違いは、「心保護」の概念であろう。ショックでない限り、また血圧低下が生じない状況においては、心不全においては積極的な RAAS 抑制薬や β 遮断薬の使用が勧められている。特に慢性心不全ではそのことが強調されているが、さらに最近では急性心不全においても心保護の重要性が認識されつつある。例えば、急性心不全における hANP(カルペリチド)がこれにあたるであろう。現在、hANP は急性心不全治療薬の第一選択薬の 1 つになっているが、これはごく最近の変化である。この分野においては、日本は世界をかなりリードしている^{26, 27)}。なぜなら、欧米では急性心不全における ANP または BNP の治療薬としての臨床応用はほとんど進んでいない。

5. 再び注目されているアルドステロン

前述のように、心不全では心拍出量低下や血圧低下に対する代償機序として RAAS が賦活化し、末梢血管抵抗を上昇させ、体液中の Na を貯留させる。その体液量の維持に関してアルドステロンの役割は大きい。一方では代償機構の破綻にも大きく関与している。アルドステロンの作用を阻害することは意義があると思われるが、RALES や EPHEBUS の大規模臨床研究にてそれが見事に証明された^{28, 29)}。そしてごく最近、EHPHISIS-HF にて抗アルドステロン薬の意義がさらに強調された³⁰⁾。

アルドステロンといえば原発性アルドステロン症 (PA) がすぐに思いつくと思われるが、心不全一般においても極めて重要なホルモンであることがわかりつつある。もちろん、心不全に重要なホルモンはたくさんあるが、特にアルドステロンの意義には注目する必要がある。なぜなら前述の EBM の結果が極めて優れているからである。心不全の軽症から重症例まで生命予後を改善している。ちなみにアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) は優れた高血圧の薬ではあるが、心不全治療薬としての位置付けは複数の大規模臨床研究からあまり上位にはあげられない。つまり、心不全の病態研究において A II はもちろん一定の意義はあるが、アルドステロンがより中心的であると考えてよいかもしれない。少なくとも筆者はそう考えている。

以下にアルドステロンに関する最近の概念の変化についてまとめる。アルドステロンの合成と作用のそれぞれにおける研究の展開である。この分野の研究の進展は心不全研究の進展を大きくサポートすると筆者は考えている。

5-1. アルドステロンの合成に関する話題：副腎外合成系の存在

まず、アルドステロンの合成に関する話題である。アルドステロンは副腎皮質球状層にて合成、そして分泌されるが、その機序に関してはいまだ十分に解明されているとはいえない。しかしながら、アンジオテンシン II がその強力な合成促進因子であることに疑いの余地はない。また、血中カリウム濃度の重要性を忘れてはならない。カリウムの上昇はアルドステロン分泌を強く促す。ほかには ET-1 がアルドステロン合成を刺激することが示されている。ACTH、ナトリウム利尿ペプチド、ドーパミン、アドレノメジュリン、ナトリウム濃度などもそれぞれアルドステロン合成の促進や抑制に関与があるとされるが、曖昧な点がかなり多い。

さて、副腎のみでなく心血管系の各組織における局所アルドステロン合成系が動物実験にて脚光を浴びた。われわれもヒト不全心にてアルドステロンが合成・分泌されていることを心臓カテーテル検査時の採血にて証明した³¹⁾。また、不全心でアルドステロン合成酵素 CYP11B2 の遺伝子発現がわずかながら亢進していることを剖検心にて確認した。しかしながら、循環中のアルドステロンの由来はそのほとんどが副腎由来であることは従来の概念と変わりはない。心血管系の局所における組織アルドステロンは autocrine/paracrine 的に作用しているものと想像している。さらに、われわれは心臓カテーテル検査により、ヒト心臓からのアルドステロンの分泌が、心機能がいまだほとんど低下していない高血圧症例の心臓からも早々に生じていることを示した³²⁾。この現象は高血圧の病態生理に心臓組織アルドステロンが絡んでいる可能性を示唆するものであり、今後の研究の展開が期待される。

5-2. 組織(副腎外)におけるアルドステロン合成制御について

組織におけるアルドステロンの合成の意義については、現在議論的になっており、コンセンサスに至るにはもう少しばかり時間がかかりそうである。現時点で、推察の域を出ないが、循環中アルドステロン(副腎由来のアルドステロン)と心血管系の組織アルドステロンは、それぞれ独立した制御機構があるようだ。例えば、Takeda らの報告では、高食塩飲水投与ラットで血中アルドステロン値の低下が認められたにもかかわらず、心臓での RAAS は逆に亢進しており、アルドステロン産生も増加していることはたいへん興味深い³³⁾。

局所アルドステロンの産生刺激因子としては、副腎と同様に A II が考えられる。心筋梗塞後のラットでは、非梗塞部位においてもアルドステロン合成酵素 mRNA

の発現とアルドステロン濃度の上昇が認められ、この局所アルドステロン濃度の上昇は、ARBにより抑制されることが観察されていることから推察できる。また、われわれは、心不全症例を対象に、ACE阻害薬の前投与の有無で同様の検討を行った。その結果、心不全症例において心臓からのアルドステロン分泌は消失した。つまり、ACE阻害薬投与により、AIIレベルが低下し、それに伴い心臓組織におけるアルドステロンの合成が低下したことが示唆された。この現象は、ACE阻害薬の新しい作用機序にあげられるかもしれない。心臓アルドステロンがAII以外の何の因子により合成刺激されるかは不明である。ACTHによる作用、ET-1による作用等々が予想されているが解析途上である。しかし、ここに極めて重要な知見が得られている。それは、心臓、特に高血圧症例の心臓からのACTHの分泌である³⁴⁾。心臓ACTHは心臓アルドステロンに対して合成促進的に作用していると考えられる。つまり、副腎と心臓ではアルドステロン合成制御系は若干異なる可能性がある。

一方、われわれは、アルドステロン合成の抑制系に関しても検討を行った。ANP、BNPは副腎においてアルドステロン合成を強力に抑制するが、仔ラット心臓でのアルドステロンの産生も副腎同様に抑制することが明らかとなった。長い間、心臓由来のアルドステロンが明らかにされなかった理由の1つは、このナトリウム利尿ペプチドによるアルドステロン合成抑制機序のためだったかもしれない³⁵⁾。心不全におけるアルドステロンとナトリウム利尿ペプチドのバランスは興味深い。

ただし、上記の組織アルドステロンに関する議論は一般的な話題とするにはあまりにも不確定な要素が多い。現段階では1つのトピックスとしてとらえるべきであり、今後の研究の進展を待ちたい。

5-3. アルドステロンの病態生理学的作用

アルドステロンによる心線維化に先立ち血管周囲に強い炎症応答が生じ、その応答は抗アルドステロン薬の投与によって減弱する。MRは尿管管だけではなく、全身の多くの細胞に発現していることがわかっており、血管壁にも存在する。結果はアルドステロンの直接の標的となり、血管の炎症をもたらす。そして線維化をもたらされると考えられる。血管の炎症は動脈硬化の第一段階であり、アルドステロンには血管内皮でのNO合成を低下させ、内皮機能の低下をもたらすことが報告されているので、動脈硬化研究においても重要な因子として認識されつつある。

5-4. 鉱質コルチコイド受容体(MR)を活性化させる因子はアルドステロンだけか？

アルドステロンの作用には、核に働いて蛋白合成を促し、ゆっくりとした時間経過で作用するゲノム作用と、おそらくは膜表面にある受容体を介して速い時間経過で作用する非ゲノム作用がある。ゲノム作用は、アルドステロンの標的受容体であり細胞質に存在する鉱質コルチコイド受容体(MR)にアルドステロンが結合し、それが核内に移行して蛋白合成を促進させて反応を生じさせると考えられている。

MRにはアルドステロン以外のグルココルチコイドも結合し、コルチゾールとアルドステロンのMRへの親和性は*in vitro*ではほぼ同等である。コルチゾールの血中濃度はアルドステロンの血中濃度より圧倒的に高いが、腎臓などの上皮組織においては、MR近傍にコルチゾールをコルチゾンに分解する11 β 水酸化ステロイド脱水素酵素 type II (11 β HSD2)が存在し、MRにアルドステロンへの選択性を保たせている。尿管細管においてアルドステロンはMRを介してNa⁺再吸収とK⁺排泄を促進させ、体内へのNa⁺とそれに引き続く水分貯留に働く。

MRは尿管管に存在することはわかっていたが、他の上皮組織、つまり消化管などにも存在する。さらには、心血管系にも存在していることが明らかとなり、アルドステロンの心血管への直接作用が注目されている。

しかしながら、極めて興味深いことに11 β HSD2に関しては、その存在部位がMRと異なる可能性がある。特に心臓では同酵素が存在しないという報告があり、もしそうになると心臓ではMRはコルチゾールにより飽和されているということになる。つまり、アルドステロンの関与はかなり低いということになり、議論的となっている。ただし、前述のように、高血圧や心不全例においてはアルドステロンが微量ながら心臓局所から産生される。つまり、血中アルドステロン濃度が必ずしも高くなくても、局所レベルでアルドステロン濃度が若干でも高くなると、paracrine/autocrineとしてMRに作用する可能性もあり、やはり心臓においてもMRのリガンドとしてのアルドステロンの役割は否定できない。

さらに現在の新しい考え方として、リガンド(つまりアルドステロンやコルチゾールが存在しなくとも)MRは活性化されるとの報告がある。その機構には酸化ストレスがかかっているようである。詳細な分子機序の解明にはもう少し時間を要するであろうが、新

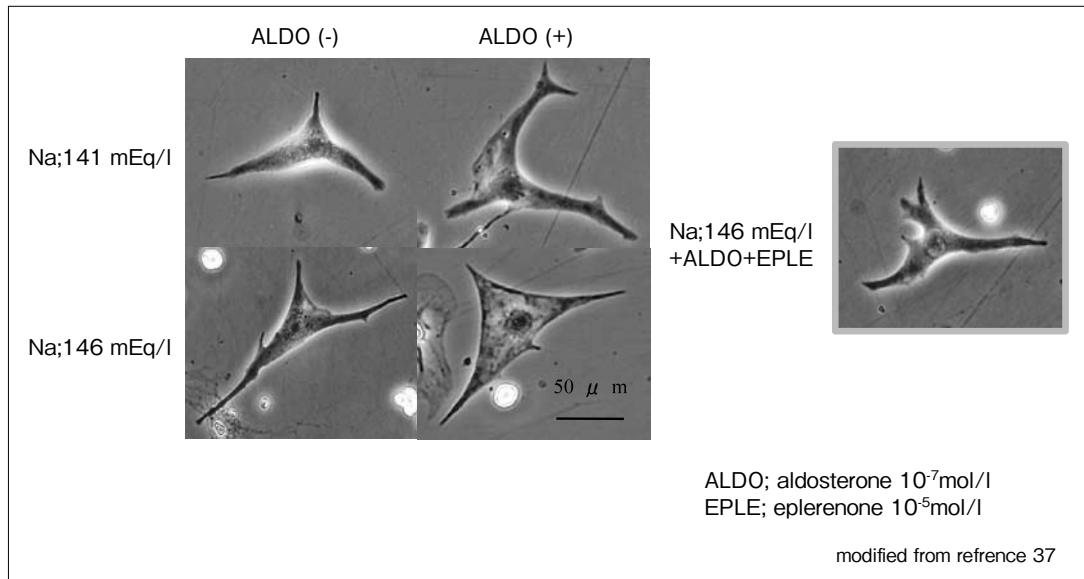


Fig. 2 Cardiac hypertrophy induced by high sodium and aldosterone ; and the blocking effect of eplerenone

しい考え方として注目されている³⁶⁾。

上記の MR の活性化の機序がどうであれ、その活性を抑制するには eplerenone などの MR 阻害薬が有効であると多くの研究者は考えているようである。

5-5. アルドステロンの心臓への作用

循環中のアルドステロン濃度と心肥大との関連性を示した論文は以前から散見される。しかし、心筋肥大とアルドステロンの直接的関係については議論の分かれるところであり、なかにはアルドステロンの心筋への影響はあまり強くないとする報告もあった。しかし、このようななか、われわれは、高ナトリウム状態の時はアルドステロンは直接的に心筋に強い傷害を与えることが示された。ほんのわずかのナトリウム濃度の上昇も影響していると考えている。しかしながら一方では、ほんの短時間の間では、アルドステロンは高いナトリウム濃度に対して心保護的な作用を示すことも示され、アルドステロンの持つ新たな生理作用が垣間見られる³⁷⁾ (Fig. 2)。

その概略をまとめると、①高食塩状態では細胞は脱水を起こすが、それに対してアルドステロンは抗脱水作用を示す。つまり、アルドステロンは細胞保護的に作用する (non-genomic effect による)。しかしながら、②この高食塩状態が長く続くと、アルドステロンは強い細胞肥大作用を引き起こす (genomic effect による)。また、この両者の作用に Na^+/H^+ exchanger 1 (NHE1) がその作用機序を時として変えながら常に深く関与して

いることが判明した。本実験系では、アルドステロンを外部から添加しているが、先に述べたように、生体では高いナトリウムを摂取すると循環中アルドステロン濃度は低下するが、組織のアルドステロン濃度は上昇するという報告がある。もしそうであるならば、アルドステロンと食塩に関する話は今後大きく展開するであろう。しかし、研究の方法論的な困難さも同時に存在するのも事実である。例えば、各組織にてアルドステロンは合成されているが、その量は極めて微量であるがゆえに、研究の改変を含めて地道な研究の展開が必要である。

6. まとめ

近年、臓器としての心臓の概念、そして心不全のとらえ方が大きく変わりつつある。もちろん心臓病学においては心機能や血行動態の理解がその基本であることに変わりはないが、それを合わせて内分泌学的な視点からも病態を考える必要がある。そうすることで心不全がさらに深く理解できるようになるであろう。特に ANP, BNP の研究から心臓の持つ内分泌器官としてのさまざまな役割が垣間見える。さらに、近年の大規模臨床研究からアルドステロンが再び注目されており、その研究は心不全の病態解明への 1 つの貴重な手がかりになるであろう。

【参考文献】

- 1) de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT et al: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; **28(1)**: 89-94
- 2) Kangawa K, Matsuo H: Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 1984; **118(1)**: 131-139
- 3) Laragh JH: Arterial natriuretic hormone, the renin aldosterone axis, and blood pressure electrolyte homeostasis. *N Engl J Med* 1985; **313**: 1330-1340
- 4) Needleman P, Greenwald JE: Atriopeptin: a cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte, and blood pressure homeostasis. *N Engl J Med* 1986; **314**: 828-834
- 5) Yasue H, Obata K, Okumura K, et al: Increased secretion of atrial natriuretic polypeptide from the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1989; **83**: 46-51
- 6) Saito Y, Nakao K, Arai H, et al: Augmented expression of atrial natriuretic polypeptide gene in ventricle of human failing heart. *J Clin Invest* 1989; **83**: 298-305
- 7) Floras JS: Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1990; **81**: 1860-1873
- 8) Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, 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; **87**: 1402-1412
- 9) Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al: Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; **87**: 464-469
- 10) Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al: 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; **90**: 195-203
- 11) Harada M, Itoh H, Nakagawa O, et al: Significance of ventricular myocytes and nonmyocytes interaction during cardiocyte hypertrophy: Evidence for endothelin- 1 as a paracrine hypertrophic factor from cardiac nonmyocytes. *Circulation* 1997; **96**: 3737-3744
- 12) Harada E, Nakagawa O, Yoshimura M, et al: Effect of interleukin- 1B on cardiac hypertrophy and production of natriuretic peptides in rat cardiocyte culture. *J Mol Cell Cardiol* 1999; **31**: 1997-2006
- 13) Kuwahara K, Saito Y, Harada M, et al: Involvement of cardiotrophin- 1 in cardiac myocyte-nonmyocyte interactions during hypertrophy of rat cardiac myocyte in vitro. *Circulation* 1999; **100**: 1116-1124
- 14) Mizuno Y, Yoshimura M, Harada E, et al: Secretion patterns of A-type and B-type natriuretic peptides in patients with hypertrophic cardiomyopathy or idiopathic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; **86(9)**: 1036-1040
- 15) Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M, et al: Plasma level of B-type natriuretic peptide as a prognostic marker after acute myocardial infarction: a long-term follow-up analysis. *Circulation* 2004; **110(11)**: 1387-1391
- 16) Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al: Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; **350(7)**: 655-63
- 17) Mizuno Y, Yoshimura M, Harada E, et al: Secretion patterns of A-type and B-type natriuretic peptides in patients with hypertrophic cardiomyopathy or idiopathic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; **86(9)**: 1036-1040
- 18) Inoue T, Kawai M, Nakane T, et al: Influence of low grade inflammation on plasma B-type natriuretic peptide levels. *Internal Med* 2010; **49(24)**: 2659-6268
- 19) Daniels LB, Clopton P, Jiang K, et al: Prognosis of stage A or B heart failure patients with elevated B-type natriuretic peptide levels. *J Card Fail* 2010; **16(2)**: 93-98.
- 20) Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al: B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; **105**: 2392-2397
- 21) Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al: Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996; **93**: 1963-1969
- 22) Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al: B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003; **107**: 2786-2792
- 23) Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, et al: B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation* 2009; **120(22)**: 2177-2187
- 24) Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al: Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; **88**: 82-91
- 25) Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al: Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy: Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995; **96**: 1280-1287
- 26) Saito Y, Nakao K, Nishimura K, et al: Clinical application of atrial natriuretic polypeptide in patients with congestive heart failure: beneficial effects on left ventricular function. *Circulation* 1987; **76**: 115-124
- 27) Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al: Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; **87**: 464-469
- 28) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study*

- Investigators. *N Engl J Med* 1999; **341(10)**: 709-717
- 29) Pitt B, Remme W, Zannad F, et al: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; **348(14)**: 1309-1321
- 30) Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al: EMPHASIS-HF Study Group: Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; **364(1)**: 11-21
- 31) Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, et al: Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation* 2001; **103(1)**: 72-77
- 32) Yamamoto N, Yasue H, Mizuno Y, et al: Aldosterone is produced from ventricles in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2002; **39(5)**: 958-962
- 33) Takeda Y, Yoneda T, Demura M, et al: Effects of high sodium intake on cardiovascular aldosterone synthesis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2001; **19(3 Pt 2)**: 635-639
- 34) Mizuno Y, Yasue H, Yoshimura M, et al: Adrenocorticotrophic hormone is produced in the ventricle of patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2005; **23(2)**: 411-416
- 35) Ito T, Yoshimura M, Nakamura S, et al: Inhibitory effect of natriuretic peptides on aldosterone synthase gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circulation* 2003; **107**: 807-810
- 36) Shibata S, Nagase M, Yoshida S, et al: Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase: implication in proteinuric kidney disease. *Nat Med* 2008; **14(12)**: 1370-1376
- 37) Yamamuro M, Yoshimura M, Nakayama M, et al: Direct effects of aldosterone on cardiomyocytes in the presence of normal and elevated extracellular sodium. *Endocrinology* 2006; **147(3)**: 1314-1321