

令和元年6月19日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09459

研究課題名(和文) 糖尿病性心筋症の心筋組織中の終末糖化産物と酸化ストレスの関係

研究課題名(英文) Glycer-AGEs is associated with the severity of cardiac function of diabetic cardiomyopathy

研究代表者

青木 洋文 (AOKI, hirofumi)

金沢医科大学・医学部・助教

研究者番号：10639206

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：Glycer-AGEsとニトロチロシン(nitrotyrosine: NT)および腫瘍壊死因子(tumor necrotic factor : TNF)は糖尿病性心筋症(DbCM)群において非糖尿病群と比較し有意に高値を示した。右室心筋のTAGE抗体による免疫染色では、非糖尿病群と比較しDbCM群において強く染色された。糖尿病性心筋症群において、Glycer-AGEsとTNF、LVEFおよびBNPと有意な相関を示した。さらにGlycer-AGEsとTNFは有意な相関を認めた。しかしNTとLVEF、BNPは相関を認めなかった。またGlycer-AGEsとNTも相関を認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病性心筋症(DbCM)の病態に、細胞障害性が強いグリセルアルデヒド由来のAGE(Glycer-AGEs)が関連している可能性が示唆された。これによりGlycer-AGEsは糖尿病性心筋症の病態解明の発展に関与する可能性があることが示唆された。Glycer-AGEsの発現を阻害もしくは減少させることが、糖尿病性心筋症の治療につながるという仮説が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Serum Glycer-AGEs, NT and TNF in the DbCM group was significantly higher than that in the control group, respectively. Immunohistochemical analysis showed that intensity of staining for Glycer-AGEs in the myocardium of the DbCM patients were stronger than those of the control patient. In the DbCM patients, serum Glycer-AGEs and TNF were closely associated with LVEF and BNP. Furthermore, there was significant association between Glycer-AGEs and TNF. However, there was no significant association between serum NT and LVEF or BNP, and between Glycer-AGEs and NT.

研究分野：糖尿病性心筋症

キーワード：糖尿病性心筋症 Glycer-AGEs 酸化ストレス ニトロチロシン TNF

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

未だ糖尿病性心筋症(DMCM)の機序は十分に明らかになっていないが、これまでDMCMの原因は、高血糖、インスリン抵抗性、高インスリン血症をトリガーとして、AGEs、酸化ストレス、心筋細胞死、レニンアンジオテンシン系の活性化など、一連の連鎖、伝達が原因と考えられている(Peter M et al, European Heart Journal (2015) 36, 17181727)。そのなかでも最近、ラットの心筋においてAGEsが、その受容体であるRAGE(receptor for AGEs)に結合し、窒素酸化物(NOx)を介して、細胞内酸化ストレスの発現を亢進させ、tumor necrotic factor (TNF)などの炎症性サイトカイン発現を惹起し、心筋障害および心筋線維化の原因になるとする報告がでている(Subramanian et al, Chemico-Biological Interactions.2014:208: 28-36, Fig 1a)。このAGEsとは、タンパク質の糖化反応(メイラード反応)に因って作られる生成物の総称であり(Goldin A et al. Circulation 114 (6): 597605)、身体の様々な老化に関与する物質と言える。現在判明しているだけでも、AGEsには数十種類の化合物があり、其々が多種多様な化学的性質を有すると言われる。その中でも研究代表者は、グリセルアルデヒド由来のAGE(Glycer-AGEs, Fig1b)がRAGEと強い親和性を持ち、細胞障害性をもっとも強いAGEであることを見出し、Toxic-AGE:TAGEと名付けた。研究代表者はTAGEの暴露により産生される酸化ストレスマーカーの一種であるNT(nitrocyrosin)とTAGEの関係、およびDMCM患者における心筋障害の機序の解明を検討する。

2. 研究の目的

DbCMは、糖尿病患者において高血圧、冠動脈病変、弁膜症を有さないにもかかわらず、心室リモデリングに引き続いて心不全に陥り、社会的にも極めて重要な疾患である。DbCMの原因の一つと考えられる、AGEsの中でも特に細胞障害性が高いグリセルアルデヒド由来のGlycer-AGEs(toxic-AGE)の心筋細胞中の発現および心筋での産生を評価すると共に、DbCMの進展にGlycer-AGEsがどのように関連しているのかを検討する事を目的とする。

3. 研究の方法

高血圧、冠動脈疾患、他の基礎心疾患を有さない15人の糖尿病を有する心不全患者(糖尿病性心筋症)の患者を本研究の対象とした。年齢、性別、左室機能障害の程度をマッチさせた、糖尿病を有さない15人の拡張型心筋症患者を対照群とした(表1)。すべての患者は冠動脈造影検査と右室中隔心内膜心筋生検を行い、血清Glycer-AGEs、酸化ストレスマーカーとしてニトロチロシン(NT)を、炎症マーカーとしてTNF、心不全のマーカーとしてBNPを測定した。心筋生検標本は

	DbCM (n=15)	control (n=15)	probavirity
age(y)	63±15	54±11	p = 0.11
male/female	7/8	10/5	
BMI	24.7±9.2	21.8±4.2	p < 0.05
TG(mg/dl)	196±109	111±66	p < 0.05
Tchol(mg/dl)	203±76	178±34	p = 0.37
LDL-C(mg/dl)	117±53	108±37	p = 0.89
Fasting BS(mg/dl)	131±32	112±24	p < 0.05
HbA1C(%)	8.4±1.6	5.6±0.4	p < 0.01
BNP(pg/ml)	286±112	296±107	p = 0.91
LVEF(%)	40±4.3	36±7.2	p = 0.32

表1 患者背景

Glycer-AGEsの免疫染色固定を行い、NIHイメージングを用いて半定量的評価を行った。左室機能の計測は心臓超音波検査にて評価を行った。

4. 研究成果

糖尿病性心筋症群において、血清Glycer-AGEs、NT、TNFは対照群に比して有意に高値であった(図1)。

	DbCM (n=15)	control (n=15)	probavirity
Glycer-AGEs(U/ml)	8.8±3.1*	6.7±0.8	p < 0.05
NT(μg/dl)	13.5±1.9*	6.6±2.5	p < 0.01
TNFα(pg/ml)	1.93±1.27*	0.96±0.19	p < 0.01

図1 DbCM群と対照群におけるGlycer-AGEs, NT, TNF 比較

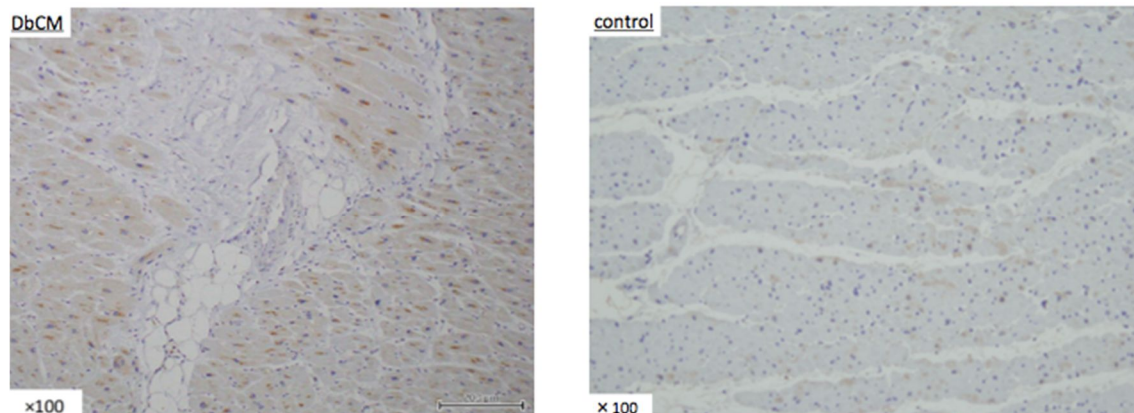


図2 DbCMと対照症例における免疫染色の比較

右室心筋の免疫組織化学的染色を行った結果、糖尿病性心筋症群の心筋は対照群に比して、

Glycer-AGEs が強く染まっている初見を認めた(図 2,3)。糖尿病性心筋症患者において、血清 Glycer-AGEs と TNF は LVEF および BNP と有意な相関を認めた (図 4,5)。さらには Glycer-AGEs と TNF の間には有意な相関が見られた(図 6)。一方で血清 NT と LVEF(Left ventricular ejection fraction)や BNP、また NT と Glycer-AGEs の間には有意な相関は認めなかった。糖尿病性心筋症において、Glycer-AGEs と TNF は心筋障害の程度と相関を認めた。

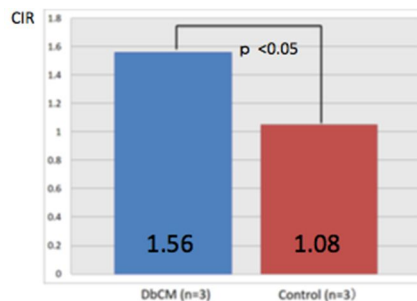


図 3 Glycer-AGEs の細胞質/間質染色比

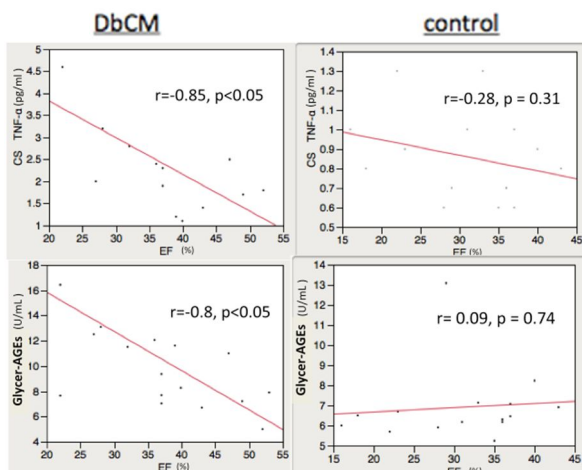


図 4DbCM と対照群の LVEF, TNF , Glycer-AGEs

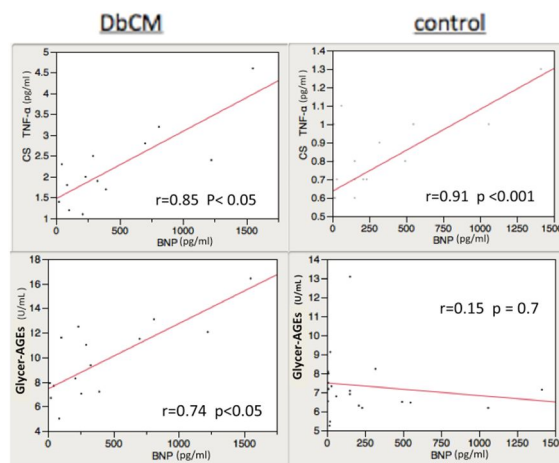


図 5DbCM と対照群の BNP, TNF , Glycer-AGEs

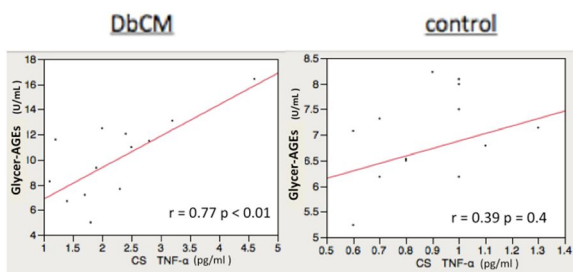


図 6 DbCM と対照群における Glycer-AGEs と TNF の相関関係

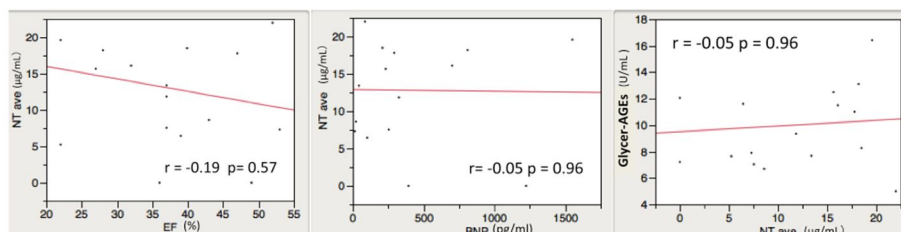


図 7 DbCM と対照群における NT and LVEF, BNP or Glycer-AGEs の相関関係

以上より Glycer-AGEs は糖尿病性心筋症の病態解明の発展に関係する可能性があることが示唆された。

< 引用文献 >

- 1) Peter M et al, European Heart Journal (2015) 36, 17181727)
- 2) Subramanian et al, Chemico-Biological Interactions.2014:208: 28-36
- 3) Goldin A et al. Circulation 114 (6): 597605)

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計1件)

AOKI,hirofumi. KAWAI,yasuyuki. NAKANISHI,hiroaki. KAJINAMI,kouji. Glycer-AGEs is associated with the severity of cardiac function of diabetic cardiomyopathy. European Society of Cardiology,2017.

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：河合 康幸

ローマ字氏名：(KAWAI,yasuyuki)

所属研究機関名：金沢医科大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号(8桁): 40324157

研究分担者氏名：中西 宏明

ローマ字氏名：(NAKANISHI,hiroaki)

所属研究機関名：順天堂大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号(8桁): 90392274

(2)研究協力者

研究協力者氏名:竹内 正義

ローマ字氏名：(TAKEUCHI,masayoshi)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。