

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K08484

研究課題名(和文) GLP-1の心機能への影響=心磁図を用いた刺激伝導系での解析を中心に =

研究課題名(英文) Effects of GLP-1 on cardiac function = analysis in the stimulated conduction system using magnetocardiography =

研究代表者

玉那覇 民子 (Tamanaha, Tamiko)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：50791844

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)：本研究は2型糖尿病患者でGLP-1製剤による治療での心血管イベントに対する有用性を刺激伝導系への作用を中心に検討した。心磁図はGLP-1製剤投与前、投与24週後で施行し、解析検討を行った。各種パラメーターの解析検討を行うも、GLP-1製剤投与前後で明らかな変化は認められなかった。今回の研究では、GLP-1製剤治療で、心磁図を用いて刺激伝導系への作用を検討したが、心血管イベント抑制に関する機序の解明には至らなかったが、糖尿病患者の心血管イベント抑制は重要な課題である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GLP-1製剤は膵細胞に発現するGLP-1受容体に作用してインスリン分泌を促進し血糖降下作用を示す。GLP-1には膵外作用があり、心保護作用も報告されている。一方、心不全のリスク因子である心拍数の上昇作用についても知られているが、その機序はまだ明らかにされていない。今回の研究では、GLP-1製剤治療で、心磁図を用いて刺激伝導系への作用を検討したが、心血管イベント抑制に関する機序の解明には至らなかったが、増加する糖尿病患者の心血管イベント抑制の機序の解明は医療および社会的意義を有する。

研究成果の概要(英文)： This study investigated the benefit of GLP-1 treatment on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus, focusing on its effects on the stimulatory conduction system. Magnetocardiograms were performed before and 24 weeks after administration of GLP-1. No obvious changes were observed in various parameters before and after administration of GLP-1. Although this study did not elucidate the mechanism regarding the suppression of cardiovascular events, the suppression of cardiovascular events in diabetic patients is an important issue.

研究分野：内分泌代謝

キーワード：2型糖尿病 心磁図 GLP-1 心血管疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病の治療目標は、健康な人と変わらない寿命と QOL の維持であり、細小血管合併症(網膜症、腎症、神経障害)および心血管疾患の発症、進展の阻止が課題である。最近 GLP-1 受容体作動薬であるリラグリチドが 2 型糖尿病患者の血糖改善効果に加え心血管イベントの発症を抑制することが報告された (NEJM 2016)。

GLP-1 は心保護効果が知られている。一方心不全のリスク因子である心拍数の上昇についても報告されている。心磁図での解析を中心に、心拍数および心臓への作用機序について解明する。

2. 研究の目的

インクレチンは消化管由来のインスリン分泌促進ホルモンであり、食物摂取により小腸の K 細胞から分泌される GIP と L 細胞から分泌される GLP-1 がある。GLP-1 は膵細胞に発現する GLP-1 受容体に作用してインスリン分泌を促進し血糖降下作用を示す。GLP-1 には膵外作用(肝からの糖放出抑制作用、中枢神経への食欲抑制作用、腎臓へのアルブミン排泄低下作用、免疫細胞に作用して慢性炎症是正など)があり、心保護作用も報告されている。一方、心不全のリスク因子である心拍数の上昇作用についても知られているが、その機序はまだ明らかにされていない。今回 GLP-1 の刺激伝導系への影響を心磁図を用いて解析すると共に、ANP3 分子型の測定、¹³NH₃ 心筋 PET 検査、病理での心筋細胞への影響も併せて検討し、糖尿病患者での GLP-1 治療の心血管イベントに対する有用性についてその機序を明らかにする。

3. 研究の方法

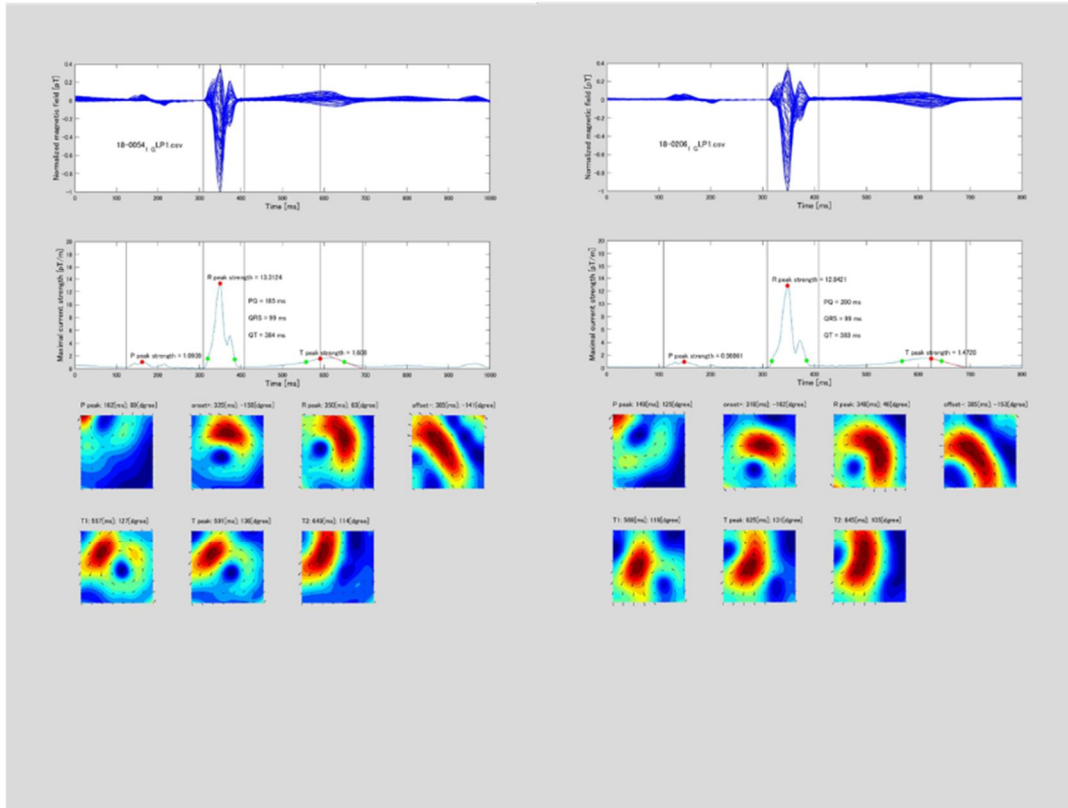
2 型糖尿病患者で心磁図は GLP-1 製剤投与前、投与 24 週後で施行。解析方法は、64 チャンネル信号ノイズ除去し加算平均。体格や計測距離への影響を除去するため、信号強度を正規化する。電流密度に変換し、各時相の最大電流を抽出する。7 時相を選択し、電流アロー図を作成。13 個のパラメーターを抽出し解析を行った。

4. 研究成果

GLP-1 製剤投与前後で、PQ 時間(ms)前:188.0 後:178.5、QRS 時間(ms)前:102.9 後:103.4、QT 時間(ms)前:394.2 後:382.6、P 波 peak 強度(pT/m)前:1.75 後:1.68、R 波 peak 強度(pT/m)前:13.68 後:13.27、T 波 peak 強度(pT/m)前:4.38 後:4.37、P 波角度(°)前:37.38 後:51.91、R 波角度(°)前:39.06 後:24.18、T 波角度(°)前:56.03 後:85.27 の結果であり、検討した解析結果では、GLP-1 製剤投与前後で明らかな変化は認められなかった。

1 回目 (GLP-1 投与 0W)

2 回目 (GLP-1 投与 24W)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Matsubara Masaki, Makino Hisashi, Washida Kazuo, Matsuo Miki, Koezuka Ryo, Ohata Yoko, Tamanaha Tamiko, Honda-Kohmo Kyoko, Noguchi Michio, Tomita Tsutomu, Son Cheol, Nakai Michikazu, Nishimura Kunihiro, Miyamoto Yoshihiro, Ihara Masafumi, Hosoda Kiminori	4. 巻 11
2. 論文標題 A Prospective Longitudinal Study on the Relationship Between Glucose Fluctuation and Cognitive Function in Type 2 Diabetes: PROPOSAL Study Protocol	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes Therapy	6. 最初と最後の頁 2729 ~ 2737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13300-020-00916-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tochiya Mayu, Makino Hisashi, Tamanaha Tamiko, Matsuo Miki, Hishida Ai, Koezuka Ryo, Ohata Yoko, Tomita Tsutomu, Son Cheol, Miyamoto Yoshihiro, Yasuda Satoshi, Hosoda Kiminori	4. 巻 11
2. 論文標題 Effect of tofogliflozin on cardiac and vascular endothelial function in patients with type2 diabetes and heart diseases: A pilot study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 400 ~ 404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13122	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kataoka Yu, Hosoda Kiminori, Makino Hisashi, Matsubara Masaki, Matsuo Miki, Ohata Yoko, Koezuka Ryo, Tamanaha Tamiko, Tomita Tsutomu, Honda-Kohmo Kyoko, Noguchi Michio, Son Cheol, Nishimura Kunihiro, Asaumi Yasuhide, Miyamoto Yoshihiro, Noguchi Teruo, Yasuda Satoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 The efficacy of glycemic control with continuous glucose monitoring on atheroma progression: rationale and design of the Observation of Coronary Atheroma Progression under Continuous Glucose Monitoring Guidance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (OPTIMAL)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiovascular Diagnosis and Therapy	6. 最初と最後の頁 431 ~ 438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/cdt.2019.09.02	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Omura-Ohata Yoko, Son Cheol, Makino Hisashi, Koezuka Ryo, Tochiya Mayu, Tamanaha Tamiko, Kishimoto Ichiro, Hosoda Kiminori	4. 巻 18
2. 論文標題 Efficacy of visceral fat estimation by dual bioelectrical impedance analysis in detecting cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiovascular Diabetology	6. 最初と最後の頁 137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12933-019-0941-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 6. Makino H, Tanaka A, Asakura K, Koezuka R, Tochiya M, Ohata Y, Tamanaha T, Son C, Shimabara Y, Fujita T, Miyamoto Y, Kobayashi J, Hosoda K.	4. 巻 36(12)
2. 論文標題 Addition of low-dose liraglutide to insulin therapy is useful for glycaemic control during the peri-operative period: effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy on glycaemic control in patients undergoing cardiac surgery (GLOLIA study).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabet Med.	6. 最初と最後の頁 1621-1628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dme.14084	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 8. H. Makino, M. Matsuo, A. Hishida, R. Koezuka, M. Tochiya, Y. Ohata, T. Tamanaha, C. Son, Y. Miyamoto, K. Hosoda.	4. 巻 10(2)
2. 論文標題 Effect of linagliptin on oxidative stress markers in patients with type 2 diabetes: a pilot study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetol Int	6. 最初と最後の頁 148-152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-018-0376-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tochiya, Mayu; Makino, Hisashi; Tamanaha, Tamiko; Matsuo, Miki; Hishida, Ai; Koezuka, Ryo; Ohata, Yoko; Tomita, Tsutomu; Son, Cheol; Miyamoto, Yoshihiro; Yasuda, Satoshi; Hosoda, Kiminori	4. 巻 in press
2. 論文標題 Effect of tofogliflozin on cardiac and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes and heart diseases: A pilot study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Makino H, Tamanaha T, Harada-Shiba M.	4. 巻 56
2. 論文標題 LDL apheresis in Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Transfus Apher Sci.	6. 最初と最後の頁 677-681.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transci.2017.08.014. Epub 2017 Aug 31. Review.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 榎野 久士、椽谷 真由、玉那覇 民子、松尾 実紀、河面 恭子、肥塚 諒、松原 正樹、大畑 洋子、野口 倫生、富田 努、孫 徹、安田 聡、細田 公則
2. 発表標題 心疾患合併糖尿病糖尿病患者におけるトホグリフロジンの心血管機能に及ぼす影響
3. 学会等名 糖尿病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 椽谷真由、松尾実紀、河面恭子、肥塚諒、大畑洋子、玉那覇民子、野口倫生、富田努、榎野久士、孫徹、細田公則
2. 発表標題 2型糖尿病患者における糖尿病網膜症の進行度と拡張不全型心不全の
3. 学会等名 2018年 日本糖尿病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 玉那覇民子、松尾実紀、肥塚諒、椽谷真由、大畑洋子、富田努、小倉正恒、榎野久士、孫徹、細田公則、斯波真理子
2. 発表標題 PCSK9抗体治療によりLDLアフェレシスを離脱し得た家族性高コレステロール血症の7例
3. 学会等名 2017年 動脈硬化学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 榎野久士、松尾実紀、肥塚諒、椽谷真由、大畑洋子、玉那覇民子、孫徹、島原祐介、藤田知之、小林順二郎、細田公則
2. 発表標題 心臓外科手術周術期血糖管理におけるリラグリチドの有用性の検討
3. 学会等名 2017年 糖尿病学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------