

令和 6 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：2018～2023

課題番号：18K08024

研究課題名（和文）多層オミックス解析を用いた糖尿病性心筋障害の病態解明

研究課題名（英文）Multilayered Omics Approach for Diabetic Cardiomyopathy

研究代表者

坂田 泰彦（YASUHIKO, SAKATA）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長

研究者番号：90379206

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：糖尿病性心筋障害は糖尿病による代謝異常を起点として生じる心筋障害である。しかしながら糖尿病性心筋障害の発生機序は明らかではなく、虚血性心不全の発症予防と治療に対する糖尿病・代謝面からのアプローチが未だ困難である。そこで本研究では糖尿病を合併する虚血性心疾患症例においてオミックス解析を行い、虚血性心疾患における糖尿病性心筋障害の病態形成機序の解明を試みた。脂肪酸は生体脂質の主要な構成物質であり、様々な物質と結合及び代謝されることにより、エネルギー産生や細胞膜の構成等の生命の維持に関与する。本研究では遊離脂肪酸の心不全を含む心血管イベント発症での予後予測因子としての可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病性心筋障害は糖尿病による代謝異常により生じる心筋障害です。しかしながらこれまでその発生機序は明らかではありませんでした。そこで本研究では糖尿病を合併する虚血性心疾患症例においてオミックス解析を行い、虚血性心疾患における糖尿病性心筋障害の病態形成機序の解明を試みました。

研究成果の概要（英文）：Diabetic cardiomyopathy is a myocardial disorder that originates from metabolic abnormalities caused by diabetes. However, the mechanism of diabetic cardiomyopathy is unclear, and it is still difficult to approach the prevention and treatment of ischemic heart failure from the perspective of diabetes and metabolism. In this study, we performed omics analysis on cases of ischemic heart disease complicated with diabetes, and attempted to elucidate the pathogenesis mechanism of diabetic cardiomyopathy in ischemic heart disease. Fatty acids are the main components of biological lipids, and are involved in maintaining life, such as energy production and the formation of cell membranes. In this study, we demonstrated the possibility of free fatty acids as a prognostic predictor for the onset of cardiovascular events, including heart failure.

研究分野：Heart Failure, Omics Analysis

キーワード：Heart Failure Diabetes Omics analysis Diabetic Cardiomyopathy

1. 研究開始当初の背景

糖尿病性心筋障害は糖尿病による代謝異常を起点として生じる心筋障害であり、最終的には糖尿病性心筋症に至り生命予後を脅かす。近年、社会の産業化と生活習慣の欧米化に伴い、わが国でも虚血性心疾患を合併した心不全が増加しており、疫学的にはその発症と病態形成に糖尿病が大きく関与していることが示されている。しかしながら糖尿病性心筋障害の発生機序は明らかではなく、虚血性心不全の発症予防と治療に対する糖尿病・代謝面からのアプローチが未だ困難である。しかし近年、科学技術の進歩に伴いゲノムに加えて核酸や蛋白質、代謝産物などの生体内情報を網羅的に取得・解析するオミックス解析が可能となった。

東北大学では関連 23 施設と共に 2006 年より第二次東北慢性心不全登録 (CHART-2) 研究 (N=10,219) を行い、日本における心不全診療の実態を世界有数、国内最大の慢性心不全コホートとして世界に発信してきた (原著英文 38 編)。研究代表者の坂田はその事務局代表として研究を遂行し、基礎疾患として虚血性心疾患を有する心不全の頻度が近年 23% から 47% と欧米並までに増加し、大きな問題となっていることを明らかにした (Eur J Heart Fail. 2015; Circ J. 2013)。またその虚血性心不全の増加は主に左室駆出率 (EF) が 50% 以上に保たれないいわゆる HFpEF (Heart Failure with preserved Ejection Fraction) であり (Circ J. 2015)、実にその 52% に糖尿病の合併を認めること明らかにした。すなわち、現代社会における虚血性心不全の増加においては糖尿病性心筋障害の関与が大きいことを明らかにしてきた。そこで今回、虚血性心疾患における糖尿病性心筋障害の機序解明のため本研究を立案した。

2. 研究の目的

本研究では糖尿病を合併する虚血性心疾患症例においてオミックス解析を行い、虚血性心疾患における糖尿病性心筋障害の病態形成機序の解明を試みた。

3. 研究の方法

本研究では東北大学病院に通院する症例を対象として、血液サンプルを取得し、東北メディカル・メガバンク機構のオミックス解析基盤を活用して、血漿サンプルにおけるメタボローム解析とマイクロ RNA 解析を行った。すなわち測定濃度と糖尿病の有無、心不全の有無、BNP 値 (心不全の重症度)、他の研究で得られたエピゲノム・ゲノム情報との関連を検討し、虚血性心不全の病態形成における糖尿病性心筋障害の診断・予測マーカーの同定を行い、第一段階としては糖代謝・脂肪酸代謝・ミトコンドリア機能に関わる経路を中心に解析を進め、順次その解析対象範囲を拡大した。なお本研究は東北大学において倫理承認を受けている。

4. 研究成果

脂肪酸は生体脂質の主要な構成物質であり、様々な物質と結合及び代謝されることにより、エネルギー産生や細胞膜の構成等の生命の維持に関与する。また、心不全を含む心血管イベントでは、脂質の代謝異常との関連が報告されているが、遊離脂肪酸の意義については未だ不明な部分が多かった。本研究では、血漿中遊離脂肪酸 27 種を評価し、心血管イベントとの関連性を評価し、遊離脂肪酸の心不全を含む心血管イベント発症での予後予測因子としての可能性を示した。またエピゲノム、マイクロ RNA 情報との関連を確認できた (成果未発表)。

(業績)
論文

- 1) Williams SA, Ostroff R, Hinterberg M, Coresh J, Ballantyne CM, Matsushita K, Mueller CE, Walter J, Jonasson C, Holman RR, Shah SH, Sattar N, Taylor R, Lean ME, Kato S, Shimokawa H, Sakata Y, Nochioka K, Parikh CR, Coca SD, Omland T, Chadwick J, Astling D, Hagar Y, Kureshi N, Loupy K, Paterson C, Primus J, Simpson M, Trujillo NP, Ganz P. A Proteomic Predictor of Cardiovascular Outcomes Sensitive to Diverse Mechanisms of Change in Risk. Science Transl Med. 2022 Apr 6;14(639):eabj9625. doi: 10.1126/scitranslmed.abj9625.
- 2) 坂田泰彦. 心不全のオミクス解析. 生体の科学 74 巻 5 号 500-501P. DOI <https://doi.org/10.11477/mf.2425201773>

学会発表

- 1) Yasuhiko Sakata. New Insight from Recent Korean HF Trials. Keynote Lecture: Lessons from the CHART-2 Study. Heart Failure Seoul, Seoul, South Korea, Sept 21, 2023.
- 2) Yasuhiko Sakata. Considerations for the Diagnosis of HF in the Asia-Pacific Region - Present and Future - Heart Failure Seoul, Seoul, South Korea, Sept 21, 2023.
- 3) Yasuhiko Sakata. Classification of heart failure with LVEF - an emerging agenda to reconsider? - China International Heart Failure Congress 2022 (CIHFC 2022), Beijing, China, July 23, 2023.
- 4) Yasuhiko Sakata. LVEF in diagnosis and monitoring – JHFS: Population studies and epidemiology of LVEF. An International Consensus Conference of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC with the Heart Failure Society of America (HFSA) and the Japanese Heart Failure Society (JHFS), Prague, Czech republic, May 23, 2023.
- 5) Yasuhiko Sakata. Burden of Heart Failure in Japan and Asian Countries. AP Heart Failure Grand Round, Obstacles to Overcome Heart Failure in AP Regions. Heart Failure Seoul, Seoul, South Korea, Sept 15, 2022.
- 6) Yasuhiko Sakata. Emerging trends in heart failure management in Japan - Insights from the CHART Studies-. China International Heart Failure Congress 2022 (CIHFC 2022), Beijing, China, July 31, 2022.
- 7) Yasuhiko Sakata. HF pandemic along with the aging of society. 2023 1st Quarter KSC-Middle Chapter Scientific Conference, Cheongju, South Korea, Feb 7, 2023.
- 8) 坂田泰彦. 末梢血オミクス解析による循環器疾患の病態解明とその課題. 第 26 回日本心不全学会学術集会 会長特別企画 7. Big Data から読み解く心不全診療の実際. 奈良県コンベンションセンター. 奈良. 2022 年 10 月 22 日 (土)
- 9) 坂田泰彦. 末梢血オミクス解析による循環器疾患の病態解明とその課題. 第 45 回日本分子生物学会年会 バイオテクノロジーセミナー: オミクスデータ解釈の新展開. 幕張メッセ. 千葉. 2022 年 12 月 1 日 (木)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takada T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Abe R, Kasahara S, Sato M, Aoyanagi H, Fujihashi T, Yamanaka S, Suzuki K, Shirotto T, Sugimura K, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators.	4. 巻 307
2. 論文標題 Risk of de-novo heart failure and competing risk in asymptomatic patients with structural heart diseases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 87-93.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijcard.2020.02.015.	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 Williams SA, Ostroff R, Hinterberg M, Coresh J, Ballantyne CM, Matsushita K, Kato S, Shimokawa H, Sakata Y, Nochioka K, Ganz P.	4. 巻 14
2. 論文標題 A Proteomic Predictor of Cardiovascular Outcomes Sensitive to Diverse Mechanisms of Change in Risk.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Transl Med.	6. 最初と最後の頁 eabj9625.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/scitranslmed.abj9625.	査読の有無 無
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 坂田泰彦	4. 巻 74
2. 論文標題 心不全のオミクス解析	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 500-501
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11477/mf.2425201773	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	後岡 広太郎 (Kortaro Nochioka) (20598411)	東北大学・大学病院・特任准教授 (11301)	
研究分担者	宮田 敏 (Satoshi Miyata) (60360343)	東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師 (11301)	
研究分担者	澤田 正二郎 (Shojiro Sawada) (60509420)	東北大学・大学病院・講師 (11301)	

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