

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：16101  
研究種目：奨励研究  
研究期間：2023～2023  
課題番号：23H05257  
研究課題名 糖尿病薬による大動脈解離発症予防効果の検討

## 研究代表者

近藤 正輝 (KONDOU, Masateru)

徳島大学・病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 470,000円

研究成果の概要：大動脈解離は動脈硬化や高血圧を背景に引き起こされ、高い確率で死に至る临床上重要な疾患である。研究代表者はアメリカ食品医薬品局に集積された有害事象自発報告データベース（FAERS）解析から大動脈解離を抑制し得る既存承認薬を探索した結果、糖尿病薬の DPP-4 阻害薬を見出した。培養ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた検討から DPP-4 阻害薬であるシタグリプチンにはマクロファージの血管壁への接着・浸潤を抑制することで抗炎症効果を示す可能性が示唆された。また、別の FAERS 解析から大動脈解離を抑制し得る既存承認薬として糖尿病薬である SGLT-2 阻害薬のエンパグリフロジンについても見出した。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

大動脈解離は動脈硬化や高血圧を背景に引き起こされ、高い確率で死に至る临床上重要な疾患である。本疾患は極めて急速に発症・進展し突然死の原因となるため、発症予防策を確立することが喫緊の課題である。本研究で着目した大動脈解離発症予防薬候補である DPP-4 阻害薬と SGLT-2 阻害薬であるエンパグリフロジンは、薬物動態・安全性などの製剤情報が熟知されている既存薬であることから、基礎研究で得られた成果を迅速に臨床応用に繋げることが可能となるという点で、臨床的に非常に有意義である。

研究分野：循環器

キーワード：大動脈解離 糖尿病薬

1. 研究の目的

大動脈解離は動脈硬化や高血圧を背景に引き起こされ、高い確率で死に至る臨床上重要な疾患である。本疾患は極めて急速に発症・進展し突然死の原因となるため、発症予防策を確立することが喫緊の課題である。心血管疾患予後における主要な危険因子である糖尿病は大動脈疾患について疫学・観察研究で負の相関が確認されており、その理由の一つとして糖尿病薬が関与しているとの報告がある。そこで、研究代表者は、アメリカ食品医薬品局 (FDA) に集積された有害事象自発報告データベース (FAERS) 解析から大動脈解離を抑制し得る既存薬を探索した結果、スタチン群と糖尿病薬である DPP-4 阻害薬を見出した。すでに申請者は先行研究において、ピタバスタチンが内皮機能の保護作用を介して大動脈解離発症を予防することを明らかにしている (J.Hypertens.2019;37(1):73-83.)。このことから DPP-4 阻害薬も大動脈解離発症予防に有効である可能性が示唆された。そこで本研究では、FAERS 解析により大動脈解離予防薬候補として見出された糖尿病薬の DPP-4 阻害薬の解離発症予防効果及びその作用機序を基礎研究の手法を用いて明らかにすることを目的とする。

2. 研究成果

(1) 基礎研究(培養ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた in vitro 評価)

DPP-4 阻害薬であるシタグリプチンの大動脈解離発症予防効果に対する作用機序について検討した。培養ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた検討から、炎症性サイトカインである TNF $\alpha$  の添加によりマクロファージの血管壁への接着および浸潤に關与する VCAM-1 の発現が上昇し、その発現上昇はシタグリプチンの前投与により抑制する傾向を示した。この結果から、DPP-4 阻害薬であるシタグリプチンにはマクロファージの血管壁への接着および浸潤を抑制することで抗炎症効果を示す可能性が示唆された。

(2) ビッグデータ解析(新たな大動脈解離発症予防候補薬の発見)

研究代表者は、アメリカ食品医薬品局 (FDA) に集積された有害事象自発報告データベース (FAERS) を解析し、各医薬品における大動脈解離とその関連疾患発症の報告オッズ比 (ROR) を算出した。

その結果、大動脈解離とその関連疾患の発症が報告された各医薬品に対し、図 1 に示す通り、糖尿病薬である SGLT-2 阻害薬のエンパグリフロジンでも ROR が有意に低いことが分かった。

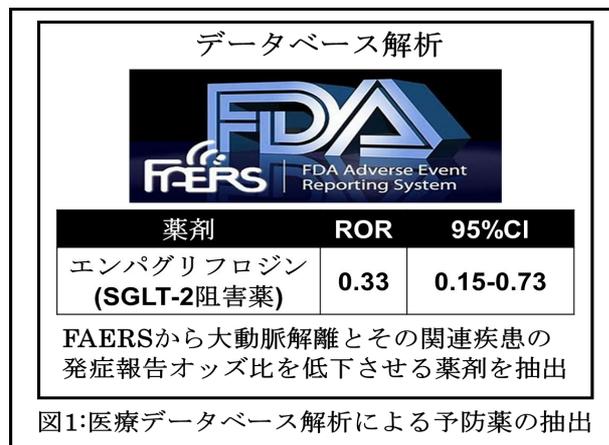


図1:医療データベース解析による予防薬の抽出

(1) の結果から糖尿病薬である DPP-4 阻害薬が抗炎症効果により大動脈解離発症予防に貢献する可能性が示唆された。また、(2) の結果から DPP-4 阻害薬だけでなく、SGLT-2 阻害薬のエンパグリフロジンでも大動脈解離発症予防に有効である可能性が示唆された。そこで、今後の研究としては、DPP-4 阻害薬と同様に SGLT-2 阻害薬であるエンパグリフロジンについても解離発症予防効果及びその作用機序に対して検討を進める計画である。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1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 Tsujinaka Kaito, Izawa-Ishizawa Yuki, Miyata Koji, Yoshioka Toshihiko, Oomine Kohei, Nishi Honoka, Kondo Masateru, Itokazu Syuto, Miyata Tatsumi, Niimura Takahiro, Sato Maki, Aizawa Fuka, Yagi Kenta, Chuma Masayuki, Zamami Yoshito, Goda Mitsuhiro, Ishizawa Keisuke	4. 巻 167
2. 論文標題 Angiogenesis inhibitor-specific hypertension increases the risk of developing aortic dissection	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 115504 - 115504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2023.115504	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9件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Koji Miyata, Yuki Izawa-Ishizawa, Honoka Nishi, Shuto Itokazu, Tatsumi Miyata, Kaito Tsujinaka, Masateru Kondo, Takahiro Niimura, Fuka Aizawa, Kenta Yagi, Kei Kawada, Mitsuhiro Goda, Keisuke Ishizawa
2. 発表標題 Fluoroquinolones attribute aortic diseases through endothelial dysfunction.
3. 学会等名 ASCPT 2024 Annual Meeting Colorado Springs
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 石澤 有紀, 宮田 晃志, 辻中 海斗, 糸数 柊人, 宮田 辰巳, 近藤 正輝, 新村 貴博, 吉岡 俊彦, 相澤 風花, 八木 健太, 川田 敬, 合田 光寛, 石澤 啓介
2. 発表標題 フルオロキノロン系抗菌薬による大動脈疾患リスクに関する2つの矛盾
3. 学会等名 第144回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 糸数 柊人, 石澤 有紀, 宮田 晃志, 宮田 辰巳, 近藤 正輝, 相澤 風花, 新村 貴博, 八木 健太, 川田 敬, 合田 光寛, 石澤 啓介
2. 発表標題 杜仲葉エキスによる大動脈疾患発症抑制効果の検討
3. 学会等名 第268回徳島医学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Masayuki Chuma, Mitsuhiro Goda, Yoshito Zamami, Kenshi Takechi, Hirofumi Hamano, Shunsuke Ishida, Takahiro Niimura, Masateru Kondo, Takashi Bando, Yuki Izawa-Ishizawa, Yoshikazu Tasaki, Keisuke Ishizawa
2. 発表標題 Identification of prophylactic drug for vancomycin- associated nephrotoxicity using big data analysis
3. 学会等名 19th World Congress of Basic & Clinical Pharmacology (WCP2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中馬 真幸, 合田 光寛, 座間味 義人, 濱野 裕章, 武智 研志, 石田 俊介, 坂東 貴司, 新村 貴博, 近藤 正輝, 石澤 有紀, 田崎 嘉一, 石澤 啓介
2. 発表標題 ステロイドはバンコマイシン関連腎障害を予防する ビッグデータ解析・基礎研究・臨床研究の統合による検討
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会 第44回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮田 晃志, 石澤 有紀, 西 穂香, 系数 柊人, 宮田 辰巳, 辻中 海斗, 近藤 正輝, 新村 貴博, 相澤 風花, 八木 健太, 川田 敬, 合田 光寛, 石澤 啓介
2. 発表標題 フルオロキノロン系抗菌薬に関連した大動脈瘤解離には内皮障害が関与する
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会 第44回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋 志門, 相澤 風花, 八木 健太, 濱野 裕章, 神田 将哉, 近藤 正輝, 座間味 義人, 新村 貴博, 櫻田 巧, 桐野 靖, 合田 光寛, 石澤 啓介
2. 発表標題 徳島大学病院における積極的処方提案に向けた薬学生への教育効果の検討
3. 学会等名 第33回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西 穂香, 石澤 有紀, 宮田 晃志, 辻中 海斗, 近藤 正輝, 糸数 柊人, 宮田 辰巳, 新村 貴博, 相澤 風花, 八木 健太, 座間味 義人, 合田 光寛, 石澤 啓介
2. 発表標題 フルオロキノロン系抗菌薬と動脈瘤・解離発症の連関に関する検討
3. 学会等名 第62回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西 穂香, 石澤 有紀, 辻中 海斗, 宮田 晃志, 吉岡 俊彦, 近藤 正輝, 糸数 柊人, 宮田 辰巳, 新村 貴博, 相澤 風花, 八木 健太, 座間味 義人, 合田 光寛, 石澤 啓介
2. 発表標題 血管新生阻害剤による大動脈解離発症のリスク因子解明
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2023
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------