

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09297

研究課題名(和文)血管老化と糖尿病性血管合併症の関連 -ヒトバイオマーカーの可能性-

研究課題名(英文)The Finding of Biomarker through the Study of Vascular Senescence and Diabetic Angiopathy

研究代表者

林 登志雄 (Hayashi, Toshio)

名古屋大学・医学系研究科(保健)・教授

研究者番号：80303634

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：1動脈硬化症は細胞老化を介し血管壁代謝組織変化をもたらす事を、1型糖尿病モデルSTZラット,脂質異常症随伴2型糖尿病モデルZDFラット等で検討した。細胞老化はreplicative/stress induced senescence双方を検討した。糖尿病は血圧等の日内変動をなくす事を報告(2000,Int.Med.等)しており,内皮細胞老化の日内変動との差を検討した。  
2.surrogate markerによるヒトでの治験。老化マーカー,関連NO代謝物や各種サイトカインを外来糖尿病患者及び基本的ADL自立高齢者100名にて検討した。1、2双方論文化、学会発表を進めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動脈硬化症は高齢者に多く認められ、その発症進展に老化が関与していることをラットモデル等を用いて検討した。また老化に関しては全身の老化と細胞レベルでの老化があること、各々の測定が可能であることを示し、ラットモデル等にて比較検討した。糖尿病ラットでは加齢に伴い動脈硬化症の程度が強くなった。ヒトにおいても老化度を示す指標を検討し、これと動脈硬化症の進展度に比例傾向を認めることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：1 Atherosclerosis cause the change of vascular metabolism through endothelial senescence. We identified it through the experiments of type 1 diabetes model rat (STZ rat) and type 2 diabetes model rat(ZDF rat). We investigated their replicative/stress induced senescence. Diabetes mellitus abolish the diurnal profile of blood pressrure. We found its relation to endothelial diurnal profile.  
2 We also investigated the relation between atherosclerosis and senescence in human by using senescence blood marker and cytokines in diabetic elderly etc.  
We presented the results in international meeting and published them in international journal.

研究分野：老化、老年病、動脈硬化、血管生物学、糖尿病

キーワード：細胞老化 一酸化窒素 高齢者 動脈硬化症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

動脈硬化症は高齢者に多く認められ、その発症進展に老化が関与している可能性、すなわち動脈硬化症の危険因子として老化が挙げられていた。しかしながら老化がどのように動脈コカ症発症進展に寄与するかについての実験的研究はわずかであった。加えてヒトにおける動脈硬化症と老化に関する研究もほとんど認められなかった。

#### 2. 研究の目的

動脈硬化症は高齢者に多く認められ、その発症進展に老化が関与していることが示唆されるがその機序については不明な点が多い。本研究ではこれを *in vitro*, *in vivo* で証明することを目標にする。特に早期老化をきたすとされる糖尿病モデルでの検討を進め機序をより明解にできる様に努力する。

#### 3. 研究の方法

1 動脈硬化症は細胞老化を介し血管壁代謝組織変化をもたらす事を、1型糖尿病モデルSTZラット,脂質異常症随伴2型糖尿病モデルZDFラット等で検討した。細胞老化はreplicative/stress induced senescence双方を検討した。糖尿病は血圧等の日内変動をなくす事を報告(2000,Int.Med.等)しており,内皮細胞老化の日内変動との差を検討した。

2. surrogate marker によるヒトでの治験。老化マーカー,関連 NO 代謝物や各種サイトカインを外來糖尿病患者及び基本的 ADL 自立高齢者 100 名にて検討した。

#### 4. 研究成果

1 動脈硬化症と細胞老化の関連を血管壁代謝組織変化から検討した。1型糖尿病モデル STZラット,脂質異常症随伴 2型糖尿病モデル ZDFラットを用いた。細胞老化はreplicative/stress induced senescence 双方を検討した。1型、2型糖尿病モデルラットにて老化モデルはより血管病変を生じやすく病変も進行病変に近くなることを認めた。糖尿病は血圧等の日内変動をなくす事を報告しており,内皮細胞老化の日内変動との差を検討し、これが明らかになった。

2. surrogate marker によるヒトでの治験。老化マーカー,関連 NO 代謝物や各種サイトカインを外來糖尿病患者及び基本的 ADL 自立高齢者 100 名にて検討した。ヒト糖尿病患者にては非糖尿病患者より老化マーカーをより多く認め、それは動脈硬化症の進展度と比例する傾向にあることを認めた。上記 1、2 双方を論文化及び国際学会発表を進めた。

すなわち、動脈硬化症は高齢者に多く認められ、その発症進展に老化が関与していることをラットモデル等を用いて検討した。全身の老化と細胞レベルでの老化の測定を可能にし比較検討した。結果として糖尿病ラットでは加齢に伴い動脈硬化症の程度が強くなった。ヒトにおいても老化度を示す指標と動脈硬化症の進展度に比例傾向を認めることを明らかにした。従来動脈硬化モデルは脂質異常症によるものを中心に、高血圧性の際動脈硬化モデルが明らかになっていたが、糖尿病(+老化)での動脈硬化モデルが提唱されたことによりこの方面の研究はさらに進展するものと記載される。

研究成果は主として以下の論文にて報告した

- 1 Cho KI, Yu J, Hayashi T, Han SH, Koh KK.  
Strategies to Overcome Residual Risk During Statins Era  
Circulation Journal 2019;83:1973-1979
2. Nakayama N, Hayashi T, Miyachi M, Negi K, Watanabe K, Hirai M.  
Napping Improves HRV in Older Patients with Cardiovascular Risk Factors.  
Western Journal of Nursing Research 2019;41:1241-1253
3. Maeda M, Tsuboi T, Hayashi T  
An inhibitor of activated blood coagulation factor X shows anti-endothelial function  
J Vascular Research 2019;56:181-190
5. Cho Kyoung Im, Sakuma Ichiro, Sohn Il Suk, Hayashi Toshio et al.  
Best Treatment Strategies With Statins to Maximize the Cardiometabolic Benefit  
Circulation Journal 2018;82:937-943
- 6 Umegaki H., Makino T., Shimada H., Hayashi T., Cheng X. Wu, Kuzuya M.  
Cognitive Dysfunction in Urban-Community Dwelling Pre frail Older Subjects  
JOURNAL OF NUTRITION HEALTH & AGING 2018;22:549-554.
7. Tsuboi T, Maeda M, Hayashi T. Administration of L-arginine plus L-citrulline or L-citrulline alone successfully retarded endothelial senescence.  
Plos One 2018;82:937-9438. Koh KK, Sakuma I, Shimada K, Hayashi T  
Combining Potent Statin Therapy with Other Drugs to Optimize Simultaneous Cardiovascular and Metabolic Benefits while Minimizing Adverse Events.  
Korean Circulation J. 2017;47:432-439

- 8 Suzuki T, Morita M, Hayashi T, Kamimura A.  
The effects on plasma L-arginine levels of combined oral L-citrulline and L-arginine supplementation in healthy males.  
Biosci Biotechnol Biochem.  
2017;81:372-375

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Strategies to Overcome Residual Risk During Statins Era	4. 巻 83
2. 論文標題 Cho KI, Yu J, Hayashi T, Han SH, Koh KK.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1973-1979
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0624	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 該当する
1. 著者名 Nakayama N, Hayashi T, Miyachi M, Negi K, Watanabe K, Hirai M.	4. 巻 41
2. 論文標題 Napping Improves HRV in Older Patients wiith Cardiovascular Risk Factors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Western Journal of Nursing Research	6. 最初と最後の頁 1241-1253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0193945918824603	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 Maeda M, Tsuboi T, Hayashi T	4. 巻 56
2. 論文標題 An inhibitor of activated blood coagulation factor X shows anti-endothelial senescence and anti-atherosclerotic effects	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Vascular Research	6. 最初と最後の頁 181-190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) not yet	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 Tsuboi T, Maeda M, Hayashi T.	4. 巻 13
2. 論文標題 Administration of L-arginine plus L-citrulline or L-citrulline alone successfully retarded endothelial senescence.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0192252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0192252.	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 Cho KI, Sakuma I, Sohn IS, Hayashi T, Koh KK.	4. 巻 82
2. 論文標題 Best Treatment Strategies With Statins to Maximize the Cardiometabolic Benefits.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 937-943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-17-1445.	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 該当する

1. 著者名 Cho Kyoung Im, Sakuma Ichiro, Sohn Il Suk, Hayashi Toshio, Shimada Kazunori, Koh Kwang Kon	4. 巻 82
2. 論文標題 Best Treatment Strategies With Statins to Maximize the Cardiometabolic Benefit	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 937-943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-17-1445	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 該当する

1. 著者名 Umegaki H., Makino T., Shimada H., Hayashi T., Cheng X. Wu, Kuzuya M.	4. 巻 22
2. 論文標題 Cognitive Dysfunction in Urban-Community Dwelling Prefrail Older Subjects	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JOURNAL OF NUTRITION HEALTH & AGING	6. 最初と最後の頁 549-554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/s12603-018-1017-5	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 Koh KK, Sakuma I, Shimada K, Hayashi T	4. 巻 47
2. 論文標題 Combining Potent Statin Therapy with Other Drugs to Optimize Simultaneous Cardiovascular and Metabolic Benefits while Minimizing Adverse Events.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Korean Circ. J.	6. 最初と最後の頁 432-439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 0.4070/kcj.	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 該当する

1. 著者名 Suzuki T, Morita M, Hayashi T, Kamimura A.	4. 巻 81
2. 論文標題 The effects on plasma L-arginine levels of combined oral L-citrulline and L-arginine supplementation in healthy males.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biosci Biotechnol Biochem.	6. 最初と最後の頁 372-375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451	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 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Hayashi T, Maeda M, Tsuboi C.
2. 発表標題 How to manage elderly patients- focused on Cardiometabolic Syndrome
3. 学会等名 2nd Asia-Pacific Cardiometabolic Syndrome (Plenary Lecture) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Maeda M, Tsuboi C. Hayashi T,
2. 発表標題 High Glucose Alters Circadian Rhythm in Vascular Endothelial Cells
3. 学会等名 2nd Asia-Pacific Cardiometabolic Syndrome (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsuboi C, Maeda M, Hayashi T
2. 発表標題 Administration of L-arginine plus L-citrulline or L-citrulline alone retarded endothelial senescence
3. 学会等名 2nd Asia-Pacific Cardiometabolic Syndrome (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayashi T
2. 発表標題 第92回日本薬理学会総会(シンポジウム)
3. 学会等名 NOを介した血管内皮細胞老化制御と動脈硬化症について
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 登志雄, 前田守彦, 坪井知恵
2. 発表標題 高齢者糖尿病-合併症予防を中心とした在宅管理とガイドラインのあり方
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田守彦, 林 登志雄
2. 発表標題 Influences of high glucose on circadian rhythm in human and mouse endothelial cell
3. 学会等名 第41回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 登志雄, 前田守彦, 坪井知恵
2. 発表標題 日本人在宅高齢者の栄養管理について(教育講演)
3. 学会等名 第60回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshio Hayashi, Mitsuhiko Noda 他4名
2. 発表標題 Effects of Inpatient Diabetic Education on Glycemic Control, Prevention of Diabetic Complications, and Economic Effect: A Nationwide Survey of 1,200 Japanese Diabetologists
3. 学会等名 第77回米国糖尿病学会(国際学会)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toshio Hayashi, Morihiko Maeda, Yoshimi Niwa, Tsuyoshi Hirota
2. 発表標題 The influences of hyperglycemia and senescent cell to the circadian rhythm of the endothelial cell
3. 学会等名 第40回基礎老化学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林 登志雄、野田光彦、佐久間一郎、能登 洋、松久宗英
2. 発表標題 簡便な導入を目指した高齢者糖尿病血糖管理基準の提唱
3. 学会等名 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 林 登志雄	4. 発行年 2017年
2. 出版社 金芳堂	5. 総ページ数 226(担当4)
3. 書名 内分泌・脂質・尿酸コンサルタント「高コレステロール血症の診断と指導 家族性高脂血症の診断と治療はどのように行うか？」	



1. 著者名 林 登志雄	4. 発行年 2017年
2. 出版社 日本臨床社	5. 総ページ数 248(担当 8)
3. 書名 高齢者糖尿病 -病態・臨床の最新知見- IV. 高齢者糖尿病患者の合併症の管理 大血管合併症	

〔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	葛谷 雅文  (Kuzuya Masafumi)  (10283441)	名古屋大学・未来社会創造機構(医)・教授   (13901)	
研究 分担者	渡邊 裕司  (Watanabe Hiroshi)  (50262803)	浜松医科大学・医学部・理事   (13802)	