

令和 6 年 4 月 18 日現在

機関番号：72696

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2023

課題番号：18K16219

研究課題名(和文) 糖尿病・代謝疾患における病態解明及び克服のための探索的研究

研究課題名(英文) Exploratory research to elucidate pathophysiology in diabetes and metabolic diseases

研究代表者

辻本 哲郎 (Tsujimoto, Tetsuro)

(財) 冲中記念成人病研究所・その他部局等・研究員

研究者番号：60721743

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々は大規模データベースなどを利用し、HFrEF患者において硝酸薬の使用は逆に心血管イベントリスク増加と有意に関連していること(Tsujimoto et al. Mayo Clin Proc 2018)、非ステロイド性抗炎症薬を使用している心血管疾患既往の2型糖尿病患者にアスピリンの有効性は認めなかったこと(Tsujimoto et al. Diabetes Obes Metab 2019)、サイアザイドが比較的血圧の低い2型糖尿病患者においては心血管リスクを高める可能性があること(Tsujimoto et al. Hypertension 2019)、など複数の研究結果を報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病や肥満は心血管疾患やがんなど生命予後や生活の質に関連する様々な疾患のリスクを上昇させる。糖尿病や肥満は世界中のあらゆる世代で増加しており、日本を含め世界中でその対策を講じることが必要である。さらに、これからの高齢化社会における糖尿病や肥満対策は心血管疾患だけでなく、がん、心不全、認知症への対策としても重要な意味がある。我々は大規模データベースを用いて糖尿病や代謝疾患における心血管疾患、心不全などに関する数多くの新たな知見を獲得し、論文で報告した。これらの結果はこれからの創薬標的や新規バイオマーカーにつながる可能性があり、学術的・社会的に大きく貢献するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We reported the results of several studies using large databases: 1) In patients with HFrEF, nitrate use is inversely and significantly associated with increased risk of cardiovascular events (Tsujimoto et al. Mayo Clin Proc 2018), 2) No benefit of aspirin was found in type 2 diabetes patients with pre-existing cardiovascular disease using non-steroidal anti-inflammatory drugs (Tsujimoto et al. Diabetes Obes Metab 2019), 3) Thiazide may increase cardiovascular risk in type 2 diabetes patients with relatively low blood pressure (Tsujimoto et al. Hypertension 2019).

研究分野：糖尿病

キーワード：糖尿病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病や肥満は心血管疾患やがんなど生命予後や生活の質(QOL)に関連する様々な疾患のリスクを上昇させることが示されている。そして、糖尿病や肥満は世界中のあらゆる世代で増加しており、日本を含め世界中でその対策を講じることが急務である。さらに、これからの高齢化社会においても、糖尿病や肥満の対策は心血管疾患だけでなくがん、心不全、認知症へ大きな影響を与えることから、ますます重要性が高まると考えられる。

2. 研究の目的

糖尿病・代謝性疾患や肥満を有する患者の生命予後を改善し、生活の質を維持するため、大規模データベースを用いた新たな知見獲得も目指すことである。さらに、研究予算に応じて終末糖化産物などの専門的生体試料などを用いて糖尿病・代謝性疾患や肥満の病態を新たな観点から明らかにし、創薬標的や新規バイオマーカーの発見につなげることである。

3. 研究の方法

利用可能な大規模データベースとして全米の国民栄養調査である NHANES だけでなく、NIH のサポートを受け施行された複数の研究データがある。これらの大規模データベースは規模だけでなく詳細な患者背景と転帰を含めた臨床情報を含んでおり、新たな切り口で解析することで新規知見の獲得を目指す。また、当科に診断・治療目的で入院した患者を対象に入院直後と退院直後のペアで採血を行っており、終末糖化産物と糖尿病関連合併症などについて解析する。

4. 研究成果

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病や肥満は心血管疾患やがんなど生命予後や生活の質に関連する様々な疾患のリスクを上昇させる。糖尿病や肥満は世界中のあらゆる世代で増加しており、日本を含め世界中でその対策を講じることが必要である。さらに、これからの高齢化社会における糖尿病や肥満対策は心血管疾患だけでなく、がん、心不全、認知症への対策としても重要な意味がある。

我々は大規模データベースを用いて糖尿病や代謝疾患における心血管疾患、心不全などに関する数多くの新たな知見を獲得し、論文で報告した。これらの結果はこれからの創薬標的や新規バイオマーカーにつながる可能性があり、学術的・社会的に大きく貢献するものと考えられる。

概要_和文

我々は大規模データベースなどを利用し複数の研究結果を報告した：

- ・ HFpEF 患者において硝酸薬の使用は逆に心血管イベントリスク増加と有意に関連している(Tsujimoto et al. Mayo Clin Proc 2018)
- ・ 非ステロイド性抗炎症薬を使用している心血管疾患既往の 2 型糖尿病患者にアスピリンの有効性は認めなかった(Tsujimoto et al. Diabetes Obes Metab 2019)
- ・ サイアザイドが比較的血压の低い 2 型糖尿病患者においては心血管リスクを高める可能性がある(Tsujimoto et al. Hypertension 2019)。

概要_英文

We reported the results of several studies using large databases:

- ・ In patients with HFpEF, nitrate use is inversely and significantly associated with increased risk of cardiovascular events (Tsujimoto et al. Mayo Clin Proc 2018).
- ・ No benefit of aspirin was found in type 2 diabetes patients with pre-existing cardiovascular disease using non-steroidal anti-inflammatory drugs (Tsujimoto et al. Diabetes Obes Metab 2019)

. thiazide may increase cardiovascular risk in type 2 diabetes patients with relatively low blood pressure (Tsujimoto et al. Hypertension 2019).

研究成果

左室駆出率の保たれた心不全(HFpEF)の病態としてNO産生低下など血管内皮機能障害との関係が考えられていることから、我々はHFpEF患者に対し硝酸薬が有効かどうか検証した。その結果、HFpEF患者において硝酸薬の使用は逆に心血管イベントリスク増加と有意に関連していた(Tsujimoto et al. Mayo Clin Proc 2018)。また、2型糖尿病患者の冠動脈疾患の治療方針も重要な課題であるが、冠動脈疾患に対し、心筋梗塞の既往がない場合は冠動脈バイパス術の方が内科治療より主要冠動脈イベントのリスクが有意に低いこと、また、心筋梗塞の既往がある場合にはPCIは内科治療よりそのリスクが高いことを報告した(Tsujimoto et al. SciRep 2018)。さらに、2型糖尿病患者の冠動脈疾患において、PAI-1/tPA比が高い場合はPCI治療の方が内科治療より主要冠動脈イベントリスクが高いことを報告した(Tsujimoto et al. JAHA 2018)。2型糖尿病と冠動脈疾患を併存した非肥満患者に対してはインスリン感受性を高める治療がインスリンを追加する治療より有効であった(Tsujimoto et al. Int J Cardiol 2018)。また、非ステロイド性抗炎症薬を使用している心血管疾患既往の2型糖尿病患者にアスピリンの有効性は認めなかった(Tsujimoto et al. Diabetes Obes Metab 2019)。その他、サイアザイドが比較的血压の低い2型糖尿病患者においては心血管リスクを高める可能性(Tsujimoto et al. Hypertension 2019)など数多くの研究結果を報告した。また、終末糖化産物と糖尿病関連合併症との関係についても研究を開始し、調査を進めた。

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 0件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Tsujiimoto Tetsuro, Kajio Hiroshi	4. 巻 96
2. 論文標題 Four-Year Screening Interval and Vision-Threatening Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients With Good Glycemic Control	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mayo Clinic Proceedings	6. 最初と最後の頁 322 ~ 331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mayocp.2020.07.031	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 Tsujiimoto Tetsuro, Kajio Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Spironolactone Use and Improved Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction With Resistant Hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e018827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.120.018827	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 Tsujiimoto Tetsuro, Kajio Hiroshi	4. 巻 76
2. 論文標題 Thiazide Use and Decreased Risk of Heart Failure in Nondiabetic Patients Receiving Intensive Blood Pressure Treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 432 ~ 441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15154	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 Tsujiimoto Tetsuro, Kajio Hiroshi	4. 巻 94
2. 論文標題 Use of Nitrates and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mayo Clinic Proceedings	6. 最初と最後の頁 1210 ~ 1220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mayocp.2018.11.032	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 Tsujimoto Tetsuro, Kajio Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Optimal cardiac strategy based on the history of myocardial infarction in type 2 diabetic patients with coronary artery disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-39857-0	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 Tsujimoto Tetsuro, Kajio Hiroshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Thrombotic/Thrombolytic Balance as a Cardiac Treatment Determinant in Patients With Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e011207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.118.011207	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 Tsujimoto Tetsuro, Kajio Hiroshi	4. 巻 282
2. 論文標題 Strategies for glycemic control in nonobese and obese type 2 diabetic patients with coronary artery disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2019.02.008	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 Tsujimoto Tetsuro, Kajio Hiroshi	4. 巻 21
2. 論文標題 No beneficial effects of aspirin on secondary cardiovascular prevention in patients with type 2 diabetes using non steroidal anti inflammatory drugs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetes, Obesity and Metabolism	6. 最初と最後の頁 1978~1984
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dom.13737	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 Tsuji moto Tetsuro, Kajio Hiroshi	4. 巻 74
2. 論文標題 Thiazide Use and Cardiovascular Events in Type 2 Diabetic Patients With Well-Controlled Blood Pressure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 1541 ~ 1550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13886	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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------