

令和 6 年 6 月 8 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08529

研究課題名（和文）冠動脈壁・心筋・膵へ異所性脂肪蓄積を来す2型糖尿病臨床像の同定-多施設共同研究-

研究課題名（英文）Clinical Characteristics of Type 2 Diabetes Mellitus Causing Ectopic Fat Accumulation in Coronary Artery Wall, Myocardium and Pancreas - A Multicenter Study

研究代表者

小澤 純二 (Kozawa, Junji)

大阪大学・大学院医学系研究科・寄附講座准教授

研究者番号：80513001

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：2型糖尿病患者における心筋脂肪蓄積はBMI、内臓脂肪蓄積、肝脂肪化と関連し、心収縮能低下との関連、ならびに特に高齢者、女性では心拡張能低下との関連も認められた。さらに同蓄積は冠動脈プラーク体積と関連し、冠動脈硬化の進展を示唆した。膵脂肪蓄積を来しやすい生活習慣として早食い、夜食、早朝覚醒を見出した。膵切除術施行患者において、細胞内脂肪蓄積が年齢、血糖、インスリン抵抗性、インスリン分泌能低下と関連し、オートファジーの増加ならびに成熟インスリン分泌顆粒数の低下を伴うことを示した。2型糖尿病患者におけるリラグルチド投与は、膵脂肪の強い症例における膵脂肪蓄積の減少と関連し、膵保護作用が期待された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新たな異所性脂肪蓄積臓器として、心、膵への異所性脂肪蓄積が、心筋障害、インスリン分泌不全といったこれら臓器の機能不全の一因となっていることを示した。さらに、これまでに示したSGLT2阻害薬による膵脂肪蓄積減少効果、今回明らかにしたGLP-1受容体作動薬による脂肪蓄積減少効果は、同薬剤の持つ臓器保護作用のメカニズムの一端を示している可能性がある。今回の研究成果は、異所性脂肪蓄積学における新たな広がりをもたらす、異所性脂肪蓄積の軽減による臓器保護を目指した新たな治療の開発に繋がる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Myocardial fat accumulation in type 2 diabetes patients was associated with BMI, visceral fat accumulation, and hepatic steatosis. The accumulation was associated with cardiac systolic dysfunction as well as with diastolic dysfunction, especially in elderly or female patients. In addition, the accumulation was associated with coronary plaque volume, suggesting the development of coronary atherosclerosis. Lifestyle habits that predisposed to pancreatic fat accumulation included eating early, eating at night, and waking up early in the morning. In patients undergoing pancreatectomy, intracellular fat accumulation in beta cells was associated with age, blood glucose level, insulin resistance, and decreased insulin secretory capacity, and was accompanied by increased autophagy and decreased number of mature insulin granules. In type 2 diabetes patients, administration of liraglutide was associated with decreased pancreatic fat accumulation in patients with high fat accumulation.

研究分野：糖尿病

キーワード：2型糖尿病 異所性脂肪蓄積 心筋 膵臓 機能不全 治療

1. 研究開始当初の背景

過栄養や身体活動低下に伴う内臓脂肪型肥満は、過剰な脂肪分解による高脂肪酸血症に加え、酸化ストレスの上昇、慢性炎症、アディポサイトカインの分泌障害を惹起し、肝臓、腎臓、筋に異所性脂肪蓄積を来し、これら臓器の機能不全に繋がることが示されている。一方、糖尿病患者において、冠動脈疾患は枯れ枝状かつ広範囲の病変、治療後の高い再狭窄率を特徴とし、心筋障害は左室拡張障害を特徴とする。しかし、これら心病変の病態、これら病変を来す患者臨床像は未だ明らかではない。申請者は難治性冠動脈疾患・心不全を有し、冠動脈形成術・バイパス術後に死亡した2型糖尿病症例を経験、冠動脈 CT 検査の CT 値による冠動脈壁解析から中膜領域を中心とする冠動脈壁への中性脂肪蓄積が示された。糖尿病患者特有の冠動脈病変の本態がコレステロール蓄積を基盤とする粥状動脈硬化と異なり、中性脂肪蓄積による異所性脂肪蓄積状態の可能性を世界で初めて示した。さらに脂肪酸代謝障害による心筋の脂肪蓄積も認め、冠動脈壁、心筋が新たな異所性脂肪蓄積臓器であることを提唱した (Diabetes Care, 2019)。さらに申請者らは、ヒト膵組織の検討から膵臓に脂肪細胞浸潤を認め膵臓が新たな異所性脂肪蓄積臓器であり、脂肪細胞浸潤が強いほど膵切除術後の血糖コントロール悪化がみられること (Pancreas, 2018)、膵 CT 値による膵脂肪化の検討から膵脂肪化が経年的インスリン分泌能の低下に寄与すること (Journal of Diabetes Investigation, 2020) を示し、膵脂肪化の糖尿病病態への関与を明らかにした。さらに、2型糖尿病患者の膵島ではマクロファージ浸潤による炎症が正常耐糖能者に比し強くみられ、膵脂肪化は膵島の炎症に関与していることを示した (BMJ Open Diabetes Research & Care, 2020)。一方、糖尿病治療薬である SGLT-2 阻害薬は、肝臓のみならず膵臓における脂肪蓄積軽作用を有することも見出している (Obesity Science & Practice, 2021)。以上より、各臓器へ異所性脂肪蓄積を来す患者臨床像を明らかにすることは、脂肪蓄積軽減による臓器保護を目指した新たな治療の創出に将来繋がる可能性があると考えた。

2. 研究の目的

本研究は多施設共同研究により2型糖尿病患者多数の網羅的解析を行い、冠動脈壁、心筋、膵臓へ脂肪蓄積を来す患者臨床像を同定し、これら臓器の脂肪蓄積と心血管病変、糖尿病病態との関連、薬剤、特に SGLT-2 阻害薬や GLP-1 受容体作動薬、PPAR アゴニスト等の脂肪蓄積軽減作用の有無、を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

2021 年度 (対象患者の選定)

大阪大学関連の以下の4施設 (住友病院、市立豊中病院、市立池田病院、箕面市立病院) において、2000 年以降に冠動脈 CT および前後 1 年以内に腹部 CT 検査を施行された2型糖尿病患者を対象患者とする。

2021、2022 年度 (臨床データおよび CT 値を含む画像データ収集)

- (1) 臨床背景: 年齢、性別、体格指数 (BMI)、糖尿病罹病期間、糖尿病・心血管疾患家族歴
- (2) 糖尿病病態指標: インスリン分泌能 (糖負荷試験、グルカゴン負荷試験、C-peptide)

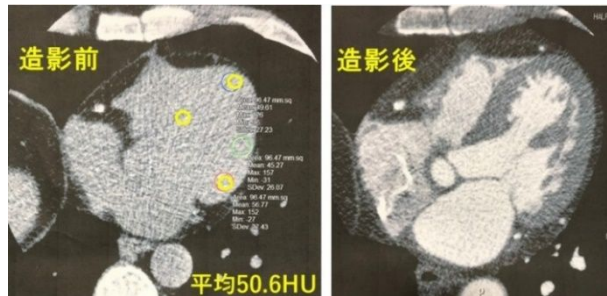
Index)、インスリン抵抗性 (HOMA-R、Matsuda Index)

(3) 検査: 血糖コントロール指標 (HbA1c)、脂質値、肝酵素、腎機能、尿生化学 (蛋白、アルブミン)、心電図、心臓エコー (E/A、駆出能)、頸動脈エコー

(4) 合併症: 網膜症、腎症、神経障害、心血管合併症など

(5) 治療内容: 食事・運動療法、糖尿病治療薬、抗脂質薬

(6) CT 値、内臓脂肪量: 冠動脈 CT 検査における冠動脈壁 CT 値、造影前単純相 (下図) における3点心筋 CT 値、冠動脈病変、前後1年以内の腹部 CT における膵臓、肝臓、腎臓、腸腰筋 CT 値、内臓脂肪面積を求める。冠動脈壁以外の CT 値は通常の画像解析システムで解析可能であり、心筋 CT 値による脂肪化評価は確立 (Int J Cardiol, 2015) 冠動脈壁の評価は保管 DICOM データを用い画像解析専門家へ共同研究委託する。情報は REDCap システムにて匿名化する。



図; 心筋 CT 値測定法 冠動脈 CT 検査の造影前後の画像から心筋壁を同定、造影前3点 CT 値 (左図円) の平均を求める。

2022、2023 年度

(1) 患者臨床像の同定: 各臓器 CT 値、内臓脂肪面積と年齢、罹病期間、BMI との相関、性別、糖脂質代謝、肝酵素、尿生化学 (蛋白、アルブミン) との関連、糖尿病・心血管疾患家族歴有無による各臓器 CT 値の違いを検討する。今回注目している冠動脈壁、心筋、膵臓に脂肪蓄積を来す臨床背景と他臓器に脂肪蓄積を来す臨床背景の共通点・相違点を見出す。

(2) 冠動脈硬化、心機能、糖尿病病態との関連の検討: 冠動脈壁 CT 値と冠動脈狭窄率・病変数、心筋 CT 値と心筋拡張能 (E/A)・駆出率、膵 CT 値とインスリン分泌能・抵抗性の関連を検討する。これら臓器への脂肪蓄積の及ぼす臓器障害・病態を明らかにする。

(3) 異所性脂肪蓄積軽減効果の検討: 投与薬剤別 (特に SGLT-2 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬、PPAR アゴニスト等) に各 CT 値を交絡因子で補正し比較、脂肪蓄積軽減効果の有無を示す。

(4) 大動脈壁への異所性脂肪蓄積の検討: 大動脈瘤患者の人工血管置換術施行時の手術標本を用いて、大動脈壁異所性脂肪蓄積について組織学的に検討する。異所性脂肪蓄積の部位、中膜部分を中心とする組織変化、炎症細胞浸潤を検討する。その上で大動脈壁へ脂肪蓄積を来す患者臨床像、糖尿病患者と非糖尿病患者の違いを明らかにする。

4. 研究成果

大阪大学関連の4施設において2000年以降に冠動脈 CT 検査および腹部 CT 検査を施行された2型糖尿病患者を対象患者として予定し、研究開始となった。SARS-CoV-2 感染拡大により症例登録が進まず、住友病院の59症例登録後に当院循環器内科にて冠動脈 CT を施行された65症例を追加、計124症例を対象とした。対象者の臨床背景は、男性72名、女性52名、年齢 66.6 ± 10.1 歳、罹病期間 14.8 ± 11.3 年、BMI $26.2 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$ 、HbA1c $8.0 \pm 1.8\%$ 、内臓脂肪面積 $131.9 \pm 68.0 \text{ cm}^2$ であった。冠動脈 CT 検査において有意狭窄を認めた患者は75名、CT後に冠動脈治療を受けた患者は41名であった。心機能については EF $67.6 \pm 6.2\%$ 、E/e' 12.0 ± 4.5 、側壁 E/e' 7.4 ± 1.7 、BNP $35.8 \pm 42.5 \text{ pg/ml}$ であった。心筋 CT 値と各臨床指標との関連については、BMI ($r = -0.19$, $p = 0.032$)、内臓脂肪面積 ($r = -0.26$, $p = 0.0065$) と負の相関を認め、BMI、内臓脂肪蓄積と

大きいほど心筋脂肪蓄積を来すことが示された。さらに肝脂肪化を示す L-S ($r=0.19$, $p=0.035$) と正の相関を認め、肝脂肪化が強いほど心筋脂肪蓄積がみられた。心機能の指標に関しては EF ($r=0.36$, $p=0.0004$) と正相関し、心筋脂肪蓄積が強いほど心収縮能低下を認めた。さらに年齢、性別で検討すると、65 歳以上、女性において、EF と正相関するだけでなく側壁 E/e' と正相関を示していた (65 歳以上; $r=0.51$, $p=0.014$, 女性; $r=0.54$, $p=0.027$)。高齢および女性患者においては心筋脂肪蓄積が強いほど、心収縮能の低下のみならず心拡張能障害を伴うと考えられた。以上の結果から、心筋 CT 値の低い 2 型糖尿病患者、特に高齢者や女性は心臓脂肪蓄積を伴い心不全発症のリスクが高く、SGLT2 阻害薬のような心保護効果が示された薬剤を早期から投与することが望ましい可能性が考えられた。以上の成果を論文報告した (Kashiwagi-Takayama R. Cardiovasc Diabetol, 2023)。

さらに冠動脈壁の脂肪蓄積について、キャンノンメディカルシステムのワークステーション Vitrea を用いて CT 値による解析を当院症例 65 症例について解析を行った。その結果、年齢、頸動脈エコー検査における max IMT、腹囲が、冠動脈プラーク体積 (脂質性 + 石灰化、石灰化) と関連した (全て $p<0.05$)。さらに年齢、性別、BMI、HbA1c 等で調整すると、心筋脂肪蓄積が多いほど冠動脈プラーク (脂質性 + 石灰化、石灰化) を多く認めた。以上、冠動脈 CT 検査にて心筋 CT 値が低い場合には、冠動脈硬化が進展しており、注意深い観察が必要であると考えられた。以上の成果について 第 66 回日本糖尿病学会年次学術集会にて報告、現在、論文作成を進めている。

膵脂肪蓄積については、当科入院患者 99 名を対象に生活習慣との関連を検討、早食い、夜食、早朝覚醒との関連を認め、第 66 回日本糖尿病学会年次学術集会にて発表、論文報告した (Mitsushio K. Front Endocrinol, 2023)。膵切除術施行患者 42 名を対象とした検討では、細胞内脂肪蓄積が年齢、血糖、インスリン抵抗性、インスリン分泌能低下と関連した。電子顕微鏡を用いた検討で、細胞内脂肪蓄積がオートファジーならびに成熟インスリン分泌顆粒数の低下を伴うことを示し、インスリン分泌低下のメカニズムの一端を明らかにして、第 65 回ならびに第 66 回日本糖尿病学会年次学術集会にて発表した。さらに当院および関連施設通院 2 型糖尿病患者 13 名におけるリラグルチド投与による膵脂肪に対する後向きを検討で、膵脂肪の強い群では膵脂肪の減少を認め、論文報告した (Kuriyama T. Clinical Nutrition ESPEN, 2024)。

現在、大動脈瘤患者の大動脈壁を用いた組織学的検討を行い、内膜を中心に、一部中膜側の脂肪蓄積と弾性線維の破壊、炎症細胞浸潤を確認している。2 型糖尿病患者における大動脈壁の異所性脂肪蓄積が動脈壁の組織構築の破壊、機能障害に繋がっている可能性を考えて、質量顕微鏡、電子顕微鏡による観察を含めて検討を進めている。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Kashiwagi-Takayama R, Kozawa J, Hosokawa Y, Kato S, Kawata S, Ozawa H, Mineo R, Ishibashi C, Baden MY, Iwamoto R, Saisho K, Fujita Y, Tamba S, Sugiyama T, Nishizawa H, Maeda N, Yamamoto K, Higashi M, Yamada Y, Sakata Y, Matsuzawa Y, Shimomura I	4. 巻 22
2. 論文標題 Myocardial fat accumulation is associated with cardiac dysfunction in patients with type 2 diabetes, especially in elderly or female patients: a retrospective observational study.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cardiovascular Diabetology	6. 最初と最後の頁 48
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12933-023-01782-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 Mitsushio K, Baden MY, Kato S, Niki A, Ozawa H, Motoda S, Ishibashi C, Hosokawa Y, Fujita Y, Tokunaga A, Nammo T, Kozawa J, Shimomura I	4. 巻 14
2. 論文標題 Relationships between intra-pancreatic fat deposition and lifestyle factors: a cross-sectional study.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1219579
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fendo.2023.1219579	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 Kuriyama T, Ishibashi C, Kozawa J, Baden MY, Horii T, Niki A, Ozawa H, Hosokawa Y, Fujita Y, Sadahiro K, Satoh T, Hamaguchi T, Shimomura I	4. 巻 59
2. 論文標題 Effects of liraglutide on intrapancreatic fat deposition in patients with type 2 diabetes	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Clinical Nutrition ESPEN	6. 最初と最後の頁 208-213
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clnesp.2023.12.005	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5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 堀井知美、藤田有可里、仁木暁子、川田哲史、小澤栄稔、石橋千咲、馬殿恵、米田祥、南茂隆生、小澤純二、江口英利、下村伊一郎
2. 発表標題 細胞内の脂肪滴蓄積はインスリン抵抗性や高血糖、内因性インスリン分泌能の低下と関連する
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高山理佐、小澤純二、満塩研人、仁木暁子、堀井知美、石橋千咲、馬殿恵、藤田真吾、木村武量、藤田有可里、徳永あゆみ、南茂隆生、嶺尾良平、丹波祥子、杉山拓也、東 将浩、山本浩司、山田祐也、坂田泰史、下村伊一郎
2. 発表標題 心筋に異所性脂肪蓄積をきたす2型糖尿病患者の臨床像の同定
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 満塩 研人、馬殿 恵、加藤 更紗、仁木 暁子、川田 哲史、堀井 知美、石橋 千咲、細川 吉弥、藤田 有可里、徳永 あゆみ、南茂 隆生、小澤 純二、下村 伊一郎
2. 発表標題 臍異所性脂肪蓄積と関連する生活習慣因子の検討
3. 学会等名 第回66日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 堀井 知美、藤田 有可里、仁木 暁子、小澤 栄稔、石橋 千咲、馬殿 恵、米田 祥、南茂 隆生、小澤 純二、宮川 潤一郎、江口 英利、下村 伊一郎
2. 発表標題 2型糖尿病患者における成熟インスリン顆粒の減少は臍 細胞内の脂肪滴蓄積やオートリソソームの増加と関連する
3. 学会等名 第回66日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤 更、高山 理佐、満塩 研人、仁木 暁子、小澤 栄稔、細川 吉弥、馬殿 恵、藤田 有可里、小澤 純二、東 将浩、坂田 泰史、下村 伊一郎
2. 発表標題 2型糖尿病患者における心筋脂肪蓄積と冠動脈プラーク性状との関連
3. 学会等名 第回66日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2023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
研究 分担者	藤田 真吾 (Fujita Shingo) (40865979)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	
研究 分担者	木村 武量 (Kimura Takekazu) (70770171)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	

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