

Banyu Foundation Research Grant 2012—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	熊本大学生命科学研究部 循環器内科学
氏 名	松原 純一
研究テーマ	ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤による macrophage phenotype の変化、AMPK 活性化による心血管系における効果の検討

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

糖尿病は心血管イベント発症の大きなリスクであり、糖尿病における心血管イベント抑制を目的とする治療を検討することは臨床的ニーズが高い。最近、我々研究グループはジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP4) 阻害剤を用いてマウスにおける動脈硬化発生抑制効果、抗炎症効果を発表した(J Am Coll Cardiol 2012; 59: 265-276)。また、内皮機能障害は動脈硬化の初期段階でも認められる現象であり内皮機能を保護することは早期からの動脈硬化抑制効果としても期待される。我々は動物モデルと細胞実験にて内皮機能改善効果を示したが、DPP4 阻害剤のヒトにおける内皮機能改善効果を示した研究はない。そこで、我々は糖尿病治療において DPP4 阻害剤を追加する群と従来治療群にて、心疾患患者の血管内皮機能改善への効果を末梢血管トノメトリーを用いて評価した。

<方法>

冠動脈疾患を合併し、コントロール不十分の2型糖尿病患者をスクリーニングした。冠動脈疾患は冠動脈造影にて主要冠動脈に50%以上の狭窄を認めるものとした。除外基準としてすでにインクレチン療法を受けている患者、心不全患者、炎症性疾患の患者、維持透析患者、肝機能障害のある患者、急性冠症候群発症3ヶ月以内の患者とした。状態の安定しているときに、後述する方法にて血管内皮機能を測定し、血管内皮機能障害のある患者を対象とし、最終的に40人が対象となった。通常治療強化群とDPP4阻害薬であるシタグリプチン投与群(シタグリプチン50mg/日)の2群として、開始前と約6ヶ月後に血管内皮機能を測定し比較検討した。血管内皮機能はEndo-PAT2000(Itamar Medical, イスラエル)を用いてRH-PAT(reactive hyperemia peripheral arterial tonometry)を測定し評価した。状態の安定している時に、早朝、空腹時の内服服用前に測定した。RH-PAT値は自動計算され、この値は正規分布しないため、Lnで対数変換し、RH indexとして比較した。今までの報告(J Am Coll Cardiol 2004; 44: 2137-2141)等からRH indexが0.560未満を血管内皮機能障害と定義した。

<結果>

Baselineの患者背景に2群間に有意差は認めなかった。経過中に追加、あるいは増量した薬物にも2群間に有意差を認めなかった。平均6ヶ月の治療にてHbA1cは両群とも同程度に改善し(シタグリプチン投与群: $-0.65 \pm 0.20\%$ 、通常治療強化群: $-0.67 \pm 0.20\%$, $P=0.95$)、空腹時血糖・インスリン、脂質に関する有意差を認めなかったが、収縮期血圧のみシタグリプチン群にて有意に低下していた。血管内皮機能は血糖改善効果により、両群とも有意に改善したが(Figure 1A: シタグリプチン群: $P<0.001$ 、Figure 1B: 通常治療強化群: $P<0.05$)、シタグリプチン投与群にてより有意に改善した(改善率; $62.4 \pm 59.2\%$ vs. $15.9 \pm 22.0\%$, $P<0.001$)。また、高感度CRPは通常治療強化群では治療前後で変化を認めなかったが($P=0.49$)、シタグリプチン投与群では有意に低下しており($P<0.01$)、RH-PAT indexと高感度CRPの変化量は有意に相関していた($r=-0.326$, $P<0.05$)。

<結論>

冠動脈疾患合併糖尿病患者において、DPP4阻害剤による血糖改善効果をこえた血管内皮機能改善効果が示され、DPP4阻害剤が心血管疾患への保護的な作用を示す可能性が示唆された。

Figure 1A

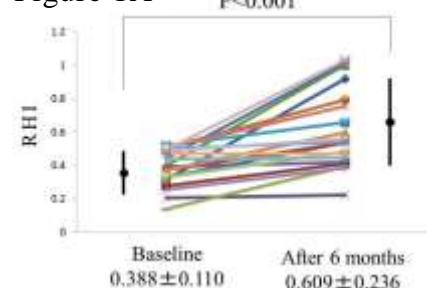
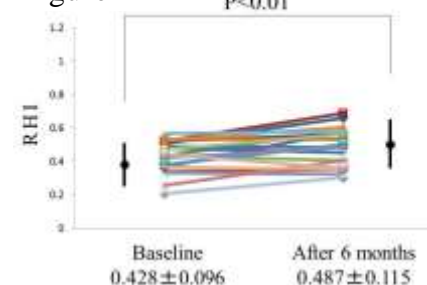


Figure 1B



Banyu Foundation Research Grant 2012—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <発表実績/予定一覧>

所 属	熊本大学生命科学研究部 循環器内科学
氏 名	松原 純一

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 国内外雑誌を問わない。 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	<p><u>Junichi Matsubara</u>, Seigo Sugiyama, Toshimitsu Nozaki, Eiichi Akiyama, Yasushi Matsuzawa, Hirofumi Kurokawa, Hirofumi Maeda, Koichiro Fujisue, Koichi Sugamura, Eiichiro Yamamoto, Kunihiko Matsui, Hideaki Jinnouchi, and Hisao Ogawa Incremental Prognostic Significance of the Elevated levels of Pentraxin 3 in Patients with Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction. <i>J Am Heart Assoc.</i> 2014;3:e000928 査読有</p>
2	<p>Yoshihiro Hirata, Seigo Sugiyama, Eiichiro Yamamoto, Yasushi Matsuzawa, Eiichi Akiyama, Hiroaki Kusaka, Koichiro Fujisue, Hirofumi Kurokawa, <u>Junichi Matsubara</u>, Koichi Sugamura, Hirofumi Maeda, Satomi Iwashita, Hideaki Jinnouchi, Kunihiko Matsui, Hisao Ogawa Endothelial function and Cardiovascular Events in Chronic Kidney Disease. <i>Int J Cardiol.</i> 15;173(3):481-6, 2014 査読有</p>
3	<p>Yasushi Matsuzawa, Seigo Sugiyama, Hitoshi Sumida, Koichi Sugamura, Toshimitsu Nozaki, Keisuke Ohba, <u>Junichi Matsubara</u>, Hirofumi Kurokawa, Koichiro Fujisue, Masaaki Konishi, Eiichi Akiyama, Hiroyuki Suzuki, Yasuhiro Nagayoshi, Megumi Yamamuro, Kenji Sakamoto, Satomi Iwashita, Hideaki Jinnouchi, Masataka Taguri, Satoshi Morita, Kunihiko Matsui, Kazuo Kimura, Satoshi Umemura and Hisao Ogawa Peripheral Endothelial Function and Cardiovascular Events in High-Risk Patients. <i>J Am Heart Assoc.</i> 25;2(6):e000426, 2013 査読有</p>
4	<p><u>Junichi Matsubara</u>, Seigo Sugiyama, Eiichi Akiyama, Satomi Iwashita, Hirofumi Kurokawa, Keisuke Ohba, Hirofumi Maeda, Koichiro Fujisue, Eiichiro Yamamoto, Koichi Kaikita, , Seiji Hokimoto, Hideaki Jinnouchi, Hisao Ogawa Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in uncontrolled diabetic patients with coronary artery disease. <i>Circ J.</i> 77(5):1337-44, 2013 査読有</p>
5	<p>Masaaki Konishi, Seigo Sugiyama, Koichi Sugamura, Toshimitsu Nozaki, Keisuke Ohba, <u>Junichi Matsubara</u>, Kenji Sakamoto, Yasuhiro Nagayoshi, Hitoshi Sumida, Eiichi Akiyama, Yasushi Matsuzawa, Kentaro Sakamaki, Satoshi Morita, Kazuo Kimura, Satoshi Umemura, Hisao Ogawa Basal and ischemia-induced transcardiac troponin release into the coronary circulation in patients with suspected coronary artery disease. <i>PLoS One.</i> 8(4):e60163. 2013 査読有</p>
6	<p>Koichiro Fujisue, Seigo Sugiyama, Takamichi Ono, Yasushi Matsuzawa, Eiichi Akiyama, Koichi Sugamura, <u>Junichi Matsubara</u>, Hirofumi Kurokawa, Koichi Kaikita, Satomi Iwashita, Hitoshi Sumida, Seiji Hokimoto, Kentaro Oniki, Kazuko Nakagawa, Hunihiko Matsui, Hisao Ogawa Effects of endothelial dysfunction on residual platelet aggregability after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. <i>Circ Cardiovasc Interv.</i> 6; 452-459, 2013 査読有</p>

7	<p>松原純一、杉山正悟、小川久雄 インクレチン関連薬と心血管イベント二次予防 <i>CARDIAC PRACTICE</i> 24(2): 125-130, 2013 査読無</p>
8	<p>松原純一、杉山正悟、小川久雄 DPP-4 阻害剤による心血管イベント抑制作用 <i>Angiology Frontier</i> 12(1): 33-38 査読無</p>

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2014年3月	第78回日本循環器学会学術集会 トピクス 松原純一 The Effects of DPP4 Inhibitors on Atherosclerosis and Vascular Functions
2	2013年11月	American Heart Association Scientific Sessions 2013 Junichi Matsubara Incremental Prognostic Significance of the Elevated Levels of Pentraxin 3 in Patients with Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction
3	2013年9月	第61回心臓病学会学術集会 シンポジウム 松原純一 新規炎症マーカーである Pentraxin 3 は拡張障害性心不全患者における将来の心血管疾患イベント予測因子である
4	2013年3月	第77回日本循環器学会学術集会 シンポジウム 松原純一 A Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Exhibited Beneficial Effects on Endothelial Functions and Atherogenesis -From Bench to Bedside-
5	2013年3月	第77回日本循環器学会学術集会 一般演題 松原純一 Pentraxin 3 is a Significant Inflammatory Marker Predicting Future Cardiovascular Events in Patients with Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		