

**研究助成 2019 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	昭和大学 医学部 内科学講座 糖尿病代謝内分泌内科学部門
<b>氏 名</b>	森 雄作
<b>研究テーマ</b>	糖尿病性心筋症の新たな治療法の探索：腸管ペプチドホルモン glucose-dependent insulintropic polypeptide の可能性

- 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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。（図表、写真などの貼付を含む）

【背景】現在、心不全が糖尿病患者の主要な死因の一つとなりつつある。糖尿病は、虚血性心疾患、心臓弁膜症、高血圧症などの既知の因子とは独立した心不全発症のリスク因子であるとともに、心不全の予後規定因子となりうることも示唆されている。この背景には、高血糖を始めとした種々の代謝障害に起因する糖尿病性心筋症が関与していることが明らかにされつつある。糖尿病性心筋症は、心肥大と間質線維化が組織学的特徴であり、心収縮機能及び拡張機能の障害を惹起する。しかしながら、糖尿病性心筋症に対する有効な治療手段は、未だに確立されていない。我々は、腸管ペプチドホルモンである glucose-dependent insulintropic polypeptide(GIP)の受容体が心筋細胞に発現しており、GIP がアンジオテンシン II による TGF-β の発現を低下させることを細胞実験系で明らかにした。さらに、高血圧モデルマウスに GIP を投与することで、心臓における TGF-β の発現が低下するとともに、心肥大と間質線維化が抑制されることを実証した。TGF-β は糖尿病性心筋症の病態への関与も示唆されていることから、我々は GIP が糖尿病性心筋症の新たな治療手段となるのではないかと着想するに至った。本研究は、GIP が糖尿病性心筋症の進展を抑制することが出来るかどうかを動物モデルで評価し、細胞実験系でその機序を明らかにすることを目的とした。

【方法】7週齢のオス db/db マウスを、食餌制限を行う non-DM 群と自由食餌摂取の DM 群に振り分けた。DM 群は、さらに vehicle 群(DM-vehicle)、GIP 群(DM-GIP)に振り分けた。GIP は、浸透圧ポンプを皮下に植え込むことで 50 nmol/kg/日となるように持続投与した。6 週間の治療後に心臓を摘出し、組織学的評価と real-time RT-PCR 法とウエスタンブロット法による解析を行った。細胞実験ではマウス心筋細胞を用い、分解抵抗性の D-Ala2-GIP (300 nM)、高グルコース (30 mM)、advanced glycation end products (AGEs) (100 μg/mL)で刺激を加え、real-time RT-PCR 法と luciferin assays で解析した。

【結果】DM 群では、実験終了時の体重、収縮期血圧、血糖値、HbA1c、総コレステロールが non-DM 群よりも有意に高値であったが、DM-vehicle 群と DM-GIP 群の間には差が見られなかった。DM-GIP 群における血中 GIP は、他の 2 群よりも有意に高値であった。DM-vehicle 群の心臓では、左室壁の肥厚、心筋細胞肥大、間質線維化が認められ、心肥大マーカーβ-MHC と TGF-β2 の遺伝子発現レベルが増加していたが、GIP を投与されたマウスの心臓ではこれらの変化が有意に抑制された。

単離培養したマウス心筋細胞において、高グルコース刺激は NADPH oxidase 由来の酸化ストレス産生を亢進させ、β-MHC と TGF-β2 の遺伝子発現レベルを増加させた。D-Ala2-GIP を投与することで、高グルコース刺激による酸化ストレス産生および β-MHC と TGF-β2 の遺伝子発現が抑制された。

さらに、高グルコース刺激は receptor for AGE の遺伝子発現を増加させ、AGEs 刺激による β-MHC の遺伝子発現を促進した。D-Ala2-GIP は、高グルコース刺激による RAGE の遺伝子発現を抑制し、AGEs 刺激による β-MHC の遺伝子発現を低下させた。

【結論】本研究から、GIP は糖尿病性心筋症の進展を抑制し、その作用には心筋細胞における TGF-β と RAGE の発現抑制が関与している可能性が示された。



2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2021年12月	脳心血管抗加齢研究会第17回学術大会. Glucose-dependent insulinotropic polypeptideの心筋細胞への作用—糖尿病性心筋症の新たな治療標的—. <b>森 雄作</b> , 寺崎 道重, 広村 宗範, 小原 信, 福井 智康, 山岸 昌一.
2	2021年6月	第21回日本抗加齢医学会総会. <b>森 雄作</b> , 寺崎 道重, 広村 宗範, 小原 信, 福井 智康, 山岸 昌一. Glucose-dependent insulinotropic polypeptideの心筋細胞への作用: 糖尿病性心筋症の新たな治療標的.
3	2021年4月	第94回日本内分泌学会学術総会. <b>森 雄作</b> , 広村 宗範, 寺崎 道重, 九島 秀樹, 斎藤 智美, 大阪 直也, 八島 広典, 小原 信, 福井 智康, 山岸 昌一. GIPの心保護作用: 肥満2型糖尿病モデルマウスでの検討.
4	2020年10月	第63回日本糖尿病学会年次学術集会. 広村 宗範, <b>森 雄作</b> , 斎藤 智美, 寺崎 道重, 九島 秀樹, 小洪 正和, 八島 広典, 小橋 京子, 小原 信, 福井 智康, 平野 勉, 山岸 昌一. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)は2型糖尿病 db/db マウスにおいて心肥大と心繊維化を抑制する.
5	2020年9月	56th annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Hiromura M, <b>Mori Y</b> , Kushima H, Saito T, Osaka N, Terasaki M, Yashima H, Ohara M, Fukui T, Hirano T, Yamagishi SI. GIP suppresses diabetic cardiomyopathy via attenuation of hyperglycaemia-induced oxidative stress generation.
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		