

<特集「高齢糖尿病患者の管理」>

## 糖尿病患者における動脈硬化診療

的 場 聖 明\*

京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学

### Current Diagnosis and Therapy for Atherosclerosis in Diabetic Patients

Satoaki Matoba

*Department of Cardiovascular Medicine,  
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

#### 抄 録

糖尿病により、心血管病による死亡リスクが<sup>1)</sup> 1.8~2.5倍高まる。約70年前に始まった米国のコホート研究であるフラミンガム研究により、糖尿病は、高血圧、脂質異常症、喫煙と並んで循環器疾患の危険因子であることが明らかにされている<sup>2)</sup>。糖尿病は動脈硬化を促進することにより冠動脈疾患、脳卒中、動脈瘤、閉塞性動脈硬化症を惹起するのみでなく心不全の原因としても注目されている。血管疾患に対して薬物療法、運動療法に加え、侵襲的治療として経皮的血管形成術や外科的バイパス治療が、近年目覚ましく進歩したものの、動脈硬化関連疾患の患者数は年々増加している。これまでの研究の成果からみた最新の動脈硬化診療について考察する。

キーワード：糖尿病、動脈硬化、冠動脈疾患、閉塞性動脈硬化症。

#### Abstract

Patients with diabetes have an estimated 1.8 to 2.5-fold increase risk of death by cardiovascular disease. Diabetes has been reported one of the major factors of ischemic heart disease in the Framingham Heart Study which started almost 70 years ago. Diabetes accelerates the development of not only coronary heart disease, stroke, aortic aneurysm, and peripheral artery disease but heart failure. In spite of the remarkable progress of therapies by drug, exercise, and vascular intervention, the number of patients with atherosclerosis has been increasing. This article describes the findings of recent studies and provides the management of the patients and our challenges.

**Key Words:** Diabetes mellitus, Atherosclerosis, Coronary artery disease, Peripheral artery disease.

#### はじめに

症例(図1)は、仕事中に心肺停止で救急搬入された患者さんのモニター心電図、冠動脈造

影と臨床経過である。50代男性で、糖尿病性腎症のため10年前から透析治療中であった。AEDにて心室細動を除細動後、冠動脈3枝病変を伴う急性心筋梗塞に対して迅速な診断のも

令和2年6月5日受付 令和2年6月8日受理

\*連絡先 的場聖明 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

matoba@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.129.08.567

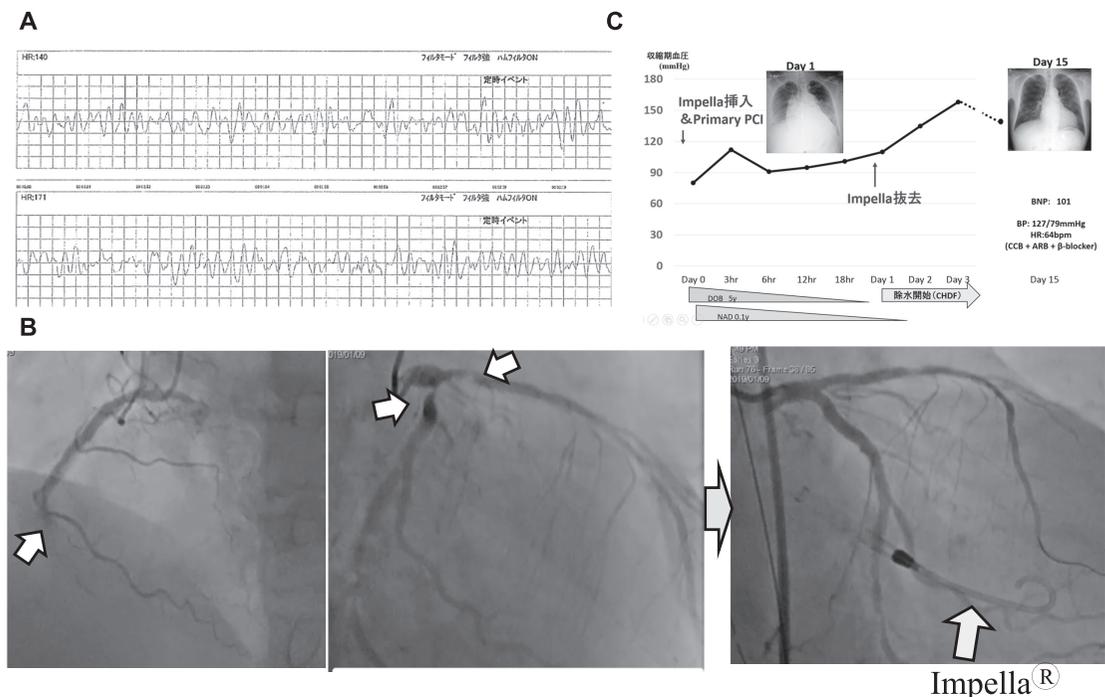


図1 A AED装着時の心電図モニターにて心室細動を認め心肺蘇生を続けながら除細動をおこなった。  
B 冠動脈造影にて右冠動脈#2の完全閉塞と左冠動脈前下行枝#6、回旋枝#11の高度狭窄を認め(矢印)左室循環補助のためImpella®(矢印)を挿入し冠動脈形成術を実施し、再灌流に成功した。  
C 臨床経過: Impella®とカテコラミンで血行動態を維持して加療し、翌日にはImpella®を抜去し、血圧も安定し、術後22日目には心不全も認めず、軽快退院され現在元通りの仕事を継続されている。

と、左室補助循環機器のImpella®を使用し、救急医療部、放射線科、看護部と循環器内科のチームワークで救命できた1例である。

私達、循環器内科医にとっては、大変やりがいのある治療例であり、以前に比べて多くの患者さんを救命できるようになった一方、このような症例が減らない事への危機感もいつも持ち合わせている。今回糖尿病における動脈硬化の機序、診療について最近の進歩について延べ、今後の展望について考えてみたい。

### 動脈硬化の兆しは、糖尿病発症のかなり前から始まっている

図2<sup>3)</sup>に示すように、インスリン抵抗性は、糖尿病発症の10年以上も前から認められるが、この期間は、インスリン分泌が亢進しているため血糖やHbA1cは正常である。しかし、血管

内皮は、既に障害を受けており血管内皮細胞の機能として血管拡張物質(一酸化窒素(NO)など)の分泌能力や抗酸化能が低下し始めている。やがて膵臓 $\beta$ 細胞からのインスリンの分泌能力が低下すると血糖値が上昇し、糖尿病を発症する。高血糖や遊離脂肪酸の増加により血管の内皮機能が更に低下するとともに血管の緊張性が増して血圧が上昇する。糖尿病の罹病期間が長くなると血管内にアテロームが形成され、心血管リスクがさらに上昇することになる。

### 冠動脈内における動脈硬化の進展

動脈硬化の進行から血栓形成への過程を図3に示す。冠動脈プラークの形成は、肥厚した内膜に酸化LDLコレステロールを取り込んだ泡沫化マクロファージが蓄積することで、進行する。泡沫化マクロファージは、泡沫細胞と呼ばれ脂

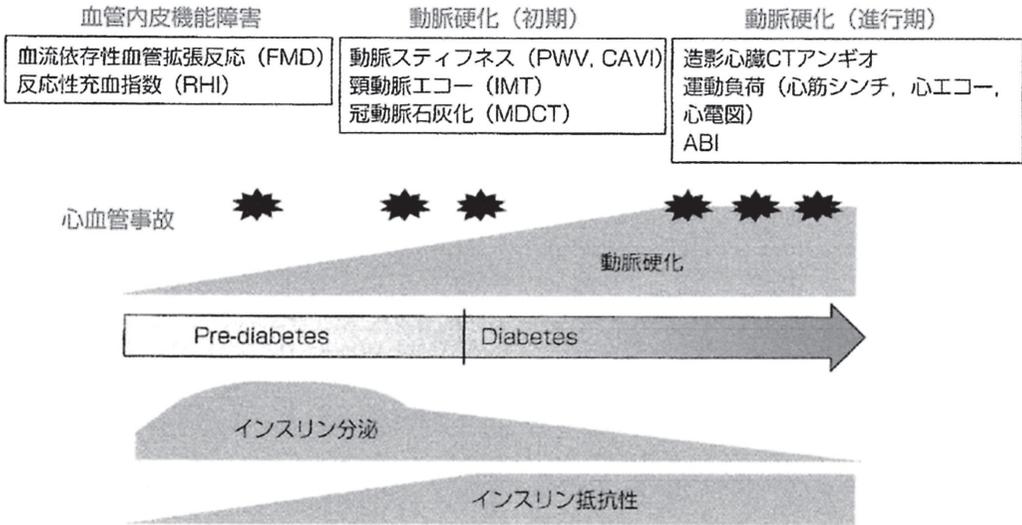


図2 動脈硬化検査の意義と糖尿病ステージの関係

前糖尿病 prediabetes の段階から血管内皮機能の低下、そして血管スティフネスの増加（硬化）が生じる。そして糖尿病になるとアテローム形成による血管閉塞が出現しやすくなる。心血管イベントは前糖尿病段階から生じ、糖尿病罹病期間が長くなるほどリスクが高くなる。ABI: ankle-brachial blood pressure index, CAVI: cardio-ankle vascular index FMD: flow-mediated dilatation IMT: intima-media thickness MDCT: multidetector raw computed tomography PWV: pulse wave velocity RHI: reactive hyperemic index (文献3より許可を得て引用)

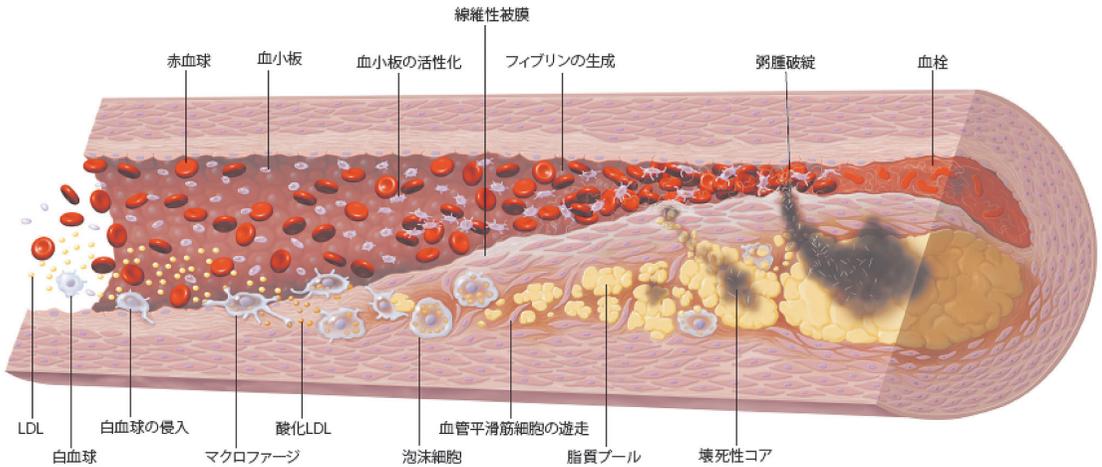


図3 動脈硬化の進展と血栓形成

\*オンライン版はカラー掲載

質プール内へ浸潤し、細胞死を起し壊死性コアが形成される。早期にはプロテオグリカンを主体とする細胞外マトリックスが比較的保たれているが、進行すると細胞外マトリックスが消失し、微細なコレステロール結晶（コレステ

ロールクリスタル）が顕著な状態になる。完全に解明されたとは言えないが、冠動脈プラークの表面を覆っていた膜（線維性被膜）は、泡沫細胞が産生するマトリックスメタプロテアーゼによって分解されると考えられている<sup>4)</sup>。線

維性被膜が破裂すると壊死性コアと血管内腔の血液が接触し、血栓が形成される。急性心筋梗塞の4分の3がこのような経緯で、冠動脈のアテローム（粥状硬化巣）の破綻から血栓ができ動脈を閉塞して生じる。

重要な点は、ここにいたるまでの血管内皮の異常と炎症に関わる長い時間は、私達が予防に関与できる期間でもあるということである。

### 診療現場で注意すべき 3つのポイント

私達が、患者さんに説明し、情報を共有する上で重要な3点として、①HbA1cが正常範囲であっても心血管イベント（心筋梗塞・脳梗塞等）が起きること②糖尿病治療によりHbA1cを低下させても心血管イベントは減らないこと<sup>5)</sup>③糖尿病に伴う心臓自律神経障害のため糖尿病患者の心筋虚血では、古典的な胸痛の代わりに息切れ、嘔気、倦怠感などの非特異的症狀を呈することがあげられる<sup>6)7)</sup>。HbA1cの低下のみにとられすぎず、常に図2および図3の経過を意識することが重要である。たとえ血管をカテーテルで治療したとしても、それは特に狭窄の強い一部分を治療しただけで、全身の動脈硬化進展を遅らせるために、何ができるかを“医師—患者—患者の家族”で考えて、外来診療時に再確認できる環境作りが肝心である。

### 糖尿病患者の1/4が、 症状無しに急性心筋梗塞を起こす

糖尿病患者が糖尿病性神経症を合併すると死亡率が2.1~2.6倍になる<sup>6)</sup>。糖尿病性神経障害は、高血糖、サイトカイン、活性酸素などにより起こるが<sup>7)</sup>、日本人1825人のアスピリンを内服中の糖尿病患者を前向きに検討した結果、平均10.3年の観察期間中に症状を伴う心筋梗塞が65名、無症候性心筋梗塞が22名発症したと報告された。すなわち糖尿病患者では、心筋梗塞が見つかる心電図検査の4回に1回は、無症候性に起こっている心筋梗塞であると報告されている<sup>8)</sup>。この試験では、症例数の関係で、無症候性心筋梗塞と関係する有意なリスクは見

いだせなかったものの、10251人のACCORD studyから抽出した約5400人の検討では、男性の方が無症候性心筋梗塞の頻度が高いと報告されている（男性6% vs 女性4%）<sup>9)</sup>。

### 冠動脈リスク管理と考慮すべき検査

患者さんと向きあい、ともに病気と闘う時、最も重要なことは、『今の己（患者）の状態と敵（病気）の全体像を理解する』ことである。特に高齢者で認知症のある方の場合、たとえ遠くに住まれていても、親戚やヘルパーなどの介護者による協力がないと、日々の治療はおろか緊急時の対応が手遅れになることを説明し、本人の動脈硬化所見のある写真（頸動脈エコー、冠動脈CTや冠動脈撮影）や一般的な動脈硬化の進展の図などを渡して、危機感を共有しつつ糖尿病コントロールをすることが肝要と考えている。昨今の冠動脈CTは、画像が大変わかりやすく冠動脈疾患のみならず無症候性肺病変の早期発見にも役立つことがある。しかし、無症候性の糖尿病の患者さんに実施しても効果が無いことが、Factor-64 trial<sup>10)</sup>で明らかとなり、現在、症状や他の検査で冠動脈疾患が疑われたときのみ冠動脈CTは、勧められている。造影剤使用のため腎機能検査やビッグアナイド系糖尿病薬（メトホルミン塩酸塩）の休薬にも注意すべきである。

図4に示されるような冠動脈疾患の診断とリスク層別化のためのフローチャートを、医師のみならず医療従事者がチームで利用して、動脈硬化伸展の兆しを見落とさないことが重要である。

高齢者の場合、運動負荷試験が困難であることが多いが、日頃から運動を心がけてもらうことで、症状が早期にわかることが多く、健康のモチベーションを保つとともにフレイル予防に気をつけてもらうことが大切である。

### 冠動脈疾患の治療指針： PCIかCABGか

昨今、一般の方は、冠動脈疾患の治療は、カテーテルを用いて循環器内科医が実施するPCI

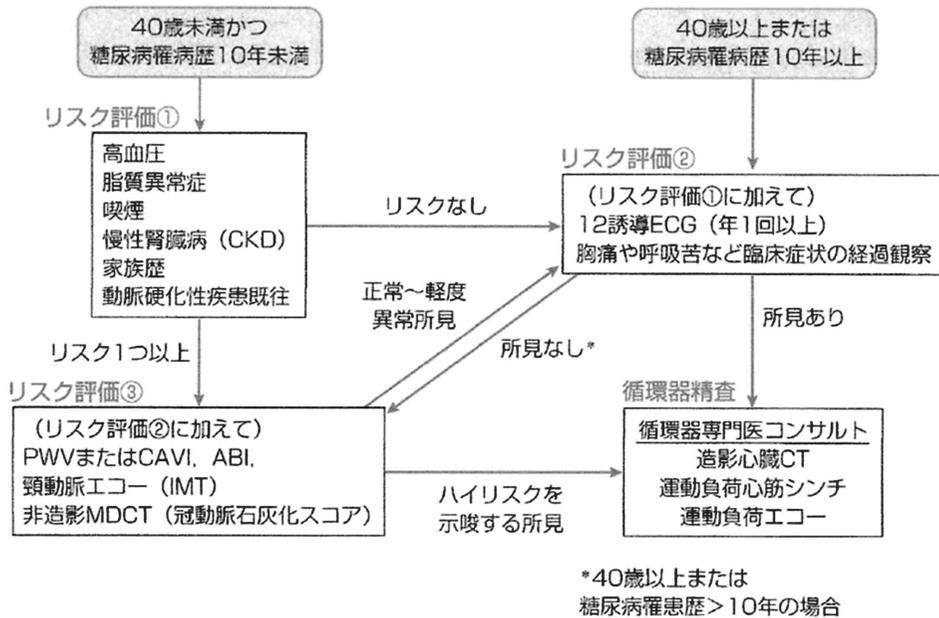


図4 糖尿病患者における冠動脈疾患の診断とリスク層別化のためのフローチャート（文献3より許可を得て引用）

（経皮的冠動脈形成術）が普通のように考えられている。しかし糖尿病患者や病変によっては、治療方針が予後を左右するため手術について考える必要がある。2018年に発表された11518例のプール解析において非糖尿病患者や冠動脈主幹部病変では、PCIとCABG（冠動脈バイパス術）において予後に差が無かった<sup>11)</sup>。1枝病変や2枝病変、3枝病変の場合でも非糖尿病患者で病変が複雑でない場合（SYNTAXスコア $\leq$ 22：SYNTAXスコアは、病変の解剖、石灰化や血栓の有無、分岐病変、屈曲などで計算される複雑さのスコア）は、PCIが選ばれる事が多いが、CABGは、糖尿病症例や複雑な冠動脈病変（高SYNTAXスコア）症例での生命予後改善効果が強い事が示された。特に糖尿病の多枝病変に関しては、CABGと薬剤溶出性ステントによる治療を比較したFREEDOM試験での5年を越えた検討においてもCABGが、全死亡率を有意に低下させることが示された<sup>12)</sup>。そのため2018年欧州心臓病学会ならびに欧州心臓・胸部外科学会（ESC/EACT）の

ガイドラインでは、糖尿病患者では、手術リスクが低い場合はSYNTAXスコアに関わらずCABGがclass Iの推奨となっている<sup>13)</sup>。ハートチームカンファレンスで個々の症例に応じた総合的方針を立てることがガイドライン上も重要とされている。本邦では、高齢患者さんも多く特に個々の症例に応じた検討が望まれる。

### 閉塞性動脈硬化症の早期発見が、他の血管疾患発見につながる

閉塞性動脈硬化症 ASO（arteriosclerosis obliterans）は、下肢以外の血管も含んで、末梢動脈閉塞症 PAD（peripheral arterial disease）と呼ばれることが一般的になっているが、日常臨床では、下肢血管の疾患頻度が多いためほぼ同義として用いられることが多い。

PADの危険因子の中で糖尿病と喫煙は、重症下肢虚血のリスクであり、特に注意が必要である。REACHレジストリー研究<sup>14)</sup>では、PAD患者のうち61.4%が、冠動脈疾患もしくは脳血管疾患を合併している多血管疾患（polyvascular

disease) であると報告されている。生命予後は、主に心血管死によるため、下肢動脈のみならず polyvascular disease としての介入が必要である。図4のリスク評価③にあるようにABI (足関節上腕血圧比, ankle-brachial index) は、簡便かつ非侵襲的な検査であり、PAD を疑った時に下肢触診とともに中心となる検査である。PAD と診断した場合は、下肢虚血の改善と心血管イベント予防の2点から、リスク管理、運動、薬物が中心であるが、安静時虚血痛や潰瘍壊疽を伴う場合(重症虚血下肢)は、至急血管内治療を考えるべきである。糖尿病の患者さんは、神経症併発のため下肢痛を感じにくくなっていることが多く、外来診療時に注意すべき点の一つでもある。

重症下肢虚血に対する自家骨髄単核球細胞による血管再生医療<sup>15)</sup>は、当大学が世界に先駆けて開始し、今も多くの患者さんが治療を受けておられ今後の保健医療化を目指しているとともにより低侵襲で効果のある治療の研究を続けている<sup>16)</sup>。また現在AMED研究として血管再生医療後の至適運動療法の検討を実施してい

る<sup>17)</sup>(図5)。適切な運動療法処方により血管再生促進とともに動脈硬化進展予防が認められることを期待している。

### 基礎研究による病態克服を目指して

動脈硬化の形成過程、予防、画像診断、カテーテル治療の進歩や血管再生医療の進歩に伴い、注意すればその進展を遅らせ、致命的合併症を防ぐことが可能になりつつある。

しかし、動脈硬化の克服にはまだ時間を要する。これまで、私達は老化に伴い膵臓β細胞のミトコンドリアの質が低下し、糖尿病の発症・悪化につながる<sup>18)</sup>、膵臓β細胞のDNAダメージを抑制する薬物治療(投稿準備中)や新たな細胞治療(投稿準備中)などの基礎研究を続けているが、今後臨床応用には、まだまだ努力を要する。

最近私達は、血管の老化に伴う代謝を研究するために、テロメア結合タンパクであるTERF2の優性阻害変異体(ドミナントネガティブ)を発現するトランスジェニックマウスを作出した。その血管内皮細胞だけが特異的に老化する

## 重症虚血下肢の血管再生医療:臨床試験概要

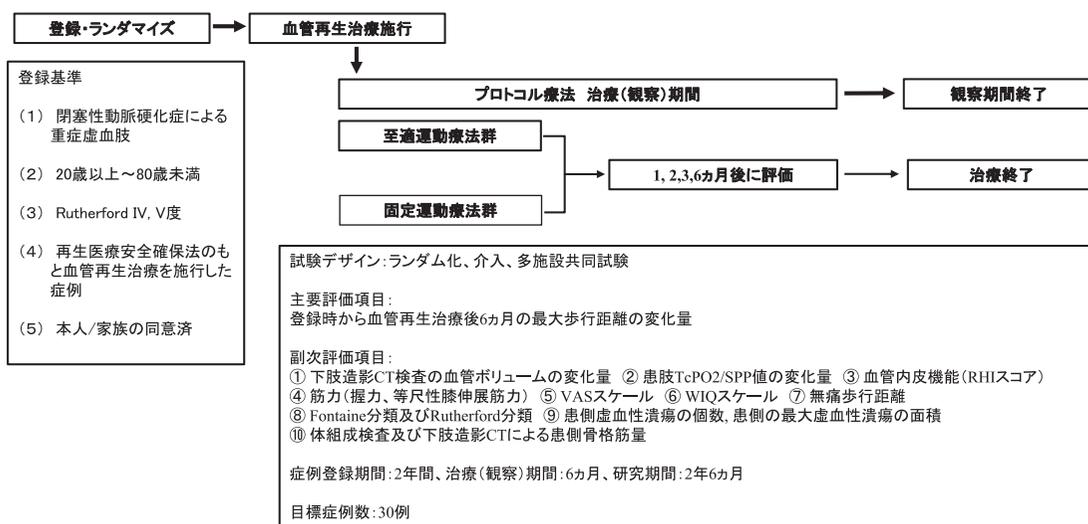


図5 重症虚血下肢に対する自己骨髄単核球による血管再生医療の臨床試験

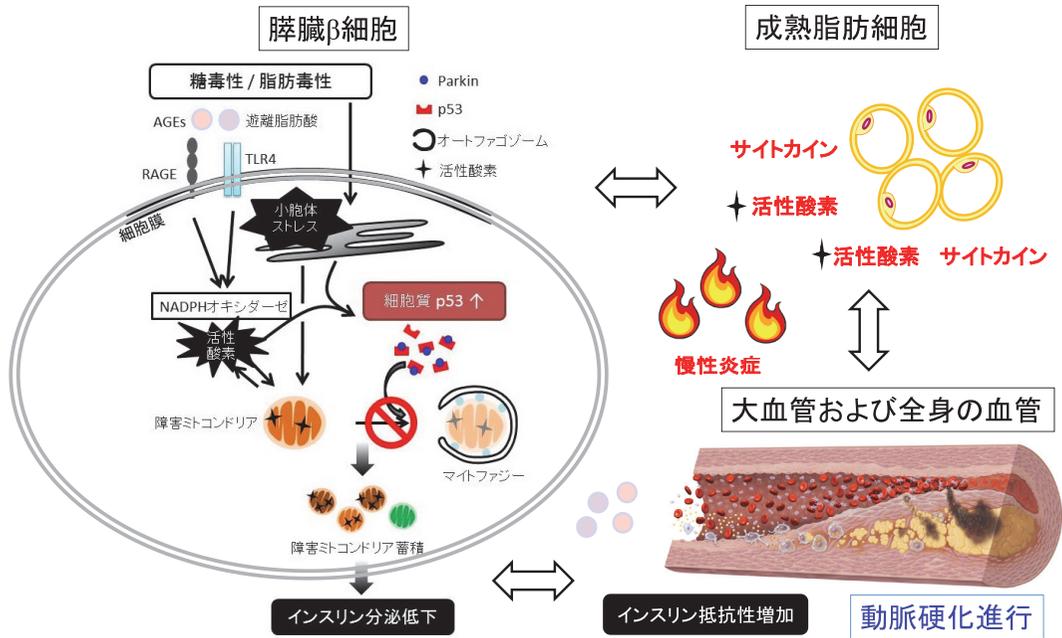


図6 糖尿病における慢性炎症と血管内皮障害による臓器機能低下  
血管と各臓器の機能低下が、糖尿病と動脈硬化をさらに進行させる

\* オンライン版はカラー掲載

マウスでは、脂肪組織が早期老化に陥り、Insulin receptor substrate 1 (IRS-1) の発現が低下して脂肪のインスリンシグナル伝達が障害されていることがわかった<sup>19)</sup>。さらに血管内皮特異的の老化マウスに抗酸化剤を投与しておくことで脂肪の早期老化が起こらず、全身のインスリン感受性低下が予防できることもわかり、血液循環を共有するパラビオーシスモデルを用いた研究の結果、血管内皮特異的の老化マウスで認める糖代謝異常は血液中に存在する分泌因子(群)によって引き起こされることが判明した。加齢により血管の内皮機能が低下すると、酸化ストレスによって脂肪細胞の早期老化を引き起こし、その結果、全身のインスリン感受性を低下させ、老化に伴う糖尿病発症の原因となることがわかった。

このように糖尿病における動脈硬化は、血管内皮障害、慢性炎症、酸化ストレスが原因となり結果となって悪性サイクルを形成している(図6)。基礎研究や臨床研究を進める上で、このサイクルを断ち切ったり、発見しにくい糖尿

病患者さんの動脈硬化指標を早期にみつけたりして、進行を予防できるようにすることが望まれる。

### おわりに

紙面の都合上、ライフスタイル介入、薬物療法、運動療法については、他稿を参考にさせていただければ幸いです。現代病である糖尿病における動脈硬化は、幅広く奥深いテーマである。これまで明らかになってきた最新の知見を診療に駆使しつつ新たな一歩を踏み出すべく医学者が力を合わせて克服できるよう努力する必要があります。

### 謝辞

これらの診療や研究は、当大学の関係の方々、循環器内科スタッフの協力のおかげで実施、継続できている事に深謝致します。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Kato M, Noda M, Mizoue T, Goto A, Takahashi Y, Matsushita Y, Nanri A, Iso H, Inoue M, Sawada N, Tsugane S; JPHC Study Group. I. Diagnosed diabetes and premature death among middle-age Japanese: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *BMJ Open* 5: e007736, 2015.
- 2) Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Disease: A Historical Perspective. *Lancet*, 383: 999-1008, 2014.
- 3) 日本循環器学会・日本糖尿病学会合同委員会 糖代謝異常者における循環器病の診断予防治療に関するコンセンサスステートメント 東京 南江堂, 11-18, 2020.
- 4) Libby P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *N Engl J Med*, 368: 2004-2013, 2013.
- 5) Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 358: 2545-2559, 2008.
- 6) Dimitropoulos G, Tahrani A, Stevens M. Cardiac Autonomic Neuropathy in Patients With Diabetes Mellitus. *World J Diabetes Actions*, 5: 17-39, 2014.
- 7) Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Deakey Cardiovasc J*, 14: 251-256, 2018.
- 8) Soejima H, Ogawa H, Morimoto T, Okada S, Sakuma M, Nakayama M, Masuda I, Doi N, Uemura S, Jinnouchi H, Sugiyama S, Waki M, Saito Y; JPAD Trial Investigators. One quarter of total myocardial infarctions are silent manifestation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Cardiol*, 73: 33-37, 2019.
- 9) Stiles MC, Seaquist ER, Yale JF, Green JB, Katz LA, Kempainen S, Light LS, Pepper PV, Zhang ZM, Soliman EZ. Is silent myocardial infarction more common in women with type 2 diabetes than in men? *J Diabetes Complications*, 26: 118-122, 2012.
- 10) Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, Bluemke DA, Towner SR, Le V, Bair TL, Vavere AL, Anderson JL. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA*, 312: 2234-2243, 2014.
- 11) Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, Domanski MJ, Farkouh ME, Flather M, Fuster V, Hlatky MA, Holm NR, Hueb WA, Kamalesh M, Kim YH, Mäkikallio T, Mohr FW, Papageorgiou G, Park SJ, Rodriguez AE, Sabik JF 3rd, Stables RH, Stone GW, Serruys PW, Kappetein AP. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*, 391: 939-948, 2018.
- 12) Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, Godoy LC, Mack MJ, Siami FS, Hamza TH, Shah B, Stefanini GG, Sidhu MS, Tanguay JF, Ramanathan K, Sharma SK, French J, Hueb W, Cohen DJ, Fuster V; FREEDOM Follow-On Study Investigators. Long-Term Survival Following Multivessel Revascularization in Patients With Diabetes: The FREEDOM Follow-On Study. *J Am Coll Cardiol*, 73: 629-638, 2019.
- 13) Sousa-Uva M, Neumann FJ, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg*, 55: 4-90, 2019.
- 14) Cacoub PP, Abola MT, Baumgartner I, Bhatt DL, Creager MA, Liao CS, Goto S, Röther J, Steg PG, Hirsch AT; REACH Registry Investigators. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis*, 204: e86-92, 2009.
- 15) Kondo K, Yanishi K, Hayashida R, Shintani S, Shibata R, Murotani K, Ando M, Mizuno M, Fujiwara T, Murohara T, Matoba S; TACT Follow-up Study Investigators. Long-Term Clinical Outcomes Survey of Bone Marrow-Derived Cell Therapy in Critical Limb Ischemia in Japan. *Circ J*, 82: 1168-1178, 2018.
- 16) Ono K, Yanishi K, Ariyoshi M, Kaimoto S, Uchihashi M, Shoji K, Matoba S. First-in-Man Clinical Pilot Study Showing the Safety and Efficacy of

- Intramuscular Injection of Basic Fibroblast Growth Factor With Atelocollagen Solution for Critical Limb Ischemia. *Circ J*, 83: 217-223, 2018.
- 17) Shoji K, Shoji K, Yanishi K, Shiraishi H, Yamabata S, Yukawa A, Teramukai S, Imai K, Ito-Ihara T, Tao M, Higashi Y, Ishigami T, Fukumoto Y, Kuwahara K, Matoba S. Establishment of Optimal Exercise Therapy Using Near-Infrared Spectroscopy Monitoring of Tissue Muscle Oxygenation After Therapeutic Angiogenesis for Patients With Critical Limb Ischemia: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Contemp Clin Trials Commun*, 17: 100542, 2020.
- 18) Hoshino A, Ariyoshi M, Okawa Y, Kaimoto S, Uchihashi M, Fukai K, Iwai-Kanai E, Ikeda K, Ueyama T, Ogata T, Matoba S. Inhibition of p53 Preserves Parkin-mediated Mitophagy and Pancreatic  $\beta$ -Cell Function in Diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 111: 3116-3121, 2014.
- 19) Barinda AJ, Ikeda K, Nugroho DB, Wardhana DA, Sasaki N, Honda S, Urata R, Matoba S, Hirata KI, Emoto N. Endothelial progeria induces adipose tissue senescence and impairs insulin sensitivity through senescence associated secretory phenotype. *Nat Commun*, 11: 481, 2020.

## 著者プロフィール



的場 聖明 Satoaki Matoba

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学・教授

略 歴：1990年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

1990年4月 京都府立医科大学第二内科学 研修医

1992年4月 京都第二赤十字病院循環器内科 医員

1994年4月 京都府立医科大学大学院（第二内科学）

1998年4月 京都府立洛東病院循環器内科 医員

京都府立医科大学第二内科学 併任助手

2003年4月～2006年7月 アメリカ国立衛生研究所 心臓肺血液研究所  
Cardiovascular Branch 研究員

2006年7月 京都府立医科大学大学院医学研究科循環器病態制御学 医員

2007年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学 助教

2007年5月 京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学 学内講師

2015年8月～現職 京都府立医科大学大学院医学研究科循環器腎臓内科学  
教授

2016年10月～現職 京都府立医科大学長寿・地域疫学 教授（併任）

2018年3月～現職 京都府立医科大学不整脈先進医療学 教授（併任）

専門分野：心臓病学、再生医学、長寿研究

最近興味のあること：動脈硬化、心不全、心筋梗塞、老化、再生医療、肺高血圧、心臓エネルギー代謝、ミトコンドリア、脂肪細胞、細胞膜タンパクなどの基礎研究。新たなステントの開発や大動脈弁狭窄症に対するカテーテル治療の効果判定や心血管再生医療、急性心筋梗塞の予後改善を目指す臨床研究、健康長寿社会実現のための疫学研究など

主な業績：1. Matoba S, Kang JG, Patino WD, Wragg A, Boehm M, Gavrilova O, Hurley PJ, Bunz F, Hwang PM. p53 regulates mitochondrial respiration. *Science* 312: 1650-1653, 2006.

2. Matoba S, Tatsumi T, Murohara T, Imaizumi T, Katsuda Y, Ito M, Saito Y, Uemura S, Suzuki H, Fukumoto S, Yamamoto Y, Onodera R, Teramukai S, Fukushima M, Matsubara H, TACT Follow-Up Study Investigators. Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (TACT Trial) in patients with chronic limb ischemia. *Am Heart J*. 156: 1010-1018, 2008.

3. Hoshino A, Mita Y, Okawa Y, Ariyoshi Y, Iwai-Kanai E, Ueyama T, Ikeda K, Ogata T, Matoba S. Cytosolic p53 inhibits Parkin-mediated mitophagy and promotes mitochondrial dysfunction in the mouse heart. *Nat Commun*. 4: 2308, 2013.

4. Akakabe Y, Koide M, Kitamura Y, Matsuo K, Ueyama T, Matoba S, Yamada H, Miyata K, Oike Y. Ecsr regulates insulin sensitivity and predisposition to obesity by modulating endothelial cell functions. *Nat Commun*. 4: 2389, 2013.

5. Hoshino A, Ariyoshi M, Okawa Y, Kaimoto S, Uchihashi M, Fukai K, Iwai-Kanai E, Ueyama T, Ikeda K, Ogata T, Matoba S. Inhibition of p53 preserves Parkin-mediated mitophagy and pancreatic  $\beta$  cell function in diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 111: 3116-3121, 2014.

6. Nakanishi N, Ogata T, Naito D, Miyagawa K, Taniguchi T, Hamaoka T, Maruyama N, Kasahara T, Nishi M, Matoba S, Ueyama T. MURC deficiency in smooth muscle attenuates pulmonary hypertension. *Nat Commun*. 7: 12417, 2016.

7. Ariyoshi M, Katane M, Hamase K, Miyoshi Y, Nakane M, Hoshino A, Okawa Y, Mita Y, Kaimoto S, Uchihashi M, Fukai K, Ono K, Tateishi S, Hato D, Yamanaka R, Honda S, Fushimura Y, Iwai-Kanai E, Ishihara N, Mita M, Homma H, Matoba S. D-Glutamate is metabolized in the heart mitochondria. *Sci Rep*. 7: 43911, 2017.

8. Uchihashi M, Hoshino A, Okawa Y, Ariyoshi M, Kaimoto S, Tateishi S, Ono K, Yamanaka R, Hato D, Fushimura Y, Honda S, Fukai K, Higuchi Y, Ogata T, Iwai-Kanai E, Matoba S. Cardiac-Specific Bdh1 Overexpression Ameliorates Oxidative Stress and Cardiac Remodeling in Pressure Overload-Induced Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 10: e004417, 2017.

9. Kondo K, Yanishi K, Hayashida R, Shintani S, Shibata R, Murotani K, Ando M, Mizuno M, Fujiwara T, Murohara T, Matoba S; TACT Follow-up Study Investigators. Long-Term Clinical Outcomes Survey of Bone Marrow-Derived Cell Therapy in Critical Limb Ischemia in Japan. *Circ J*. 82: 1168-1178, 2018.

10. Nishi M, Ogata T, Cannistraci CV, Ciucci S, Nakanishi N, Higuchi Y, Sakamoto A, Tsuji Y, Mizushima K, Matoba S. Systems Network Genomic Analysis Reveals Cardioprotective Effect of MURC/Cavin-4 Deletion Against Ischemia/Reperfusion Injury. *J Am Heart Assoc*. 8: e012047, 2019.

11. Kadoya Y, Zen K, Tamaki N, Ito N, Kuwabara K, Yamano M, Yamano T, Nakamura T, Matsushima S, Oka K, Numata S, Yaku H, Matoba S. Early effects of transcatheter aortic valve replacement on cardiac sympathetic nervous function assessed by 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in patients with severe aortic valve stenosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 in press.

12. Barinda AJ, Ikeda K, Nugroho DB, Wardhana DA, Sasaki N, Honda S, Urata R, Matoba S, Hirata KI, Emoto N. Endothelial progeria induces adipose tissue senescence and impairs insulin sensitivity through senescence associated secretory phenotype. *Nat Commun*. 11: 481, 2020.