

1. Yanagawa T

Is an Increase in Serum Magnesium One of the Causes of Cardiovascular Events Reduction in the EMPA-REG OUTCOME Study? J Clin Med Res. 2017 May;9(5):449-450.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5380180/>

(解説) SGLT2 阻害剤であるエンパグリフロジンが対照糖尿病剤と比較して心血管事故を減少させることが 2015 年に報告されました。心血管事故を減少させる機序に関して様々な仮説が提唱されていますが、いまだ定説はありません。

我々は血清 Mg 濃度に注目しました。肥満糖尿病患者では低 Mg 血症をきたしていることが多く SGLT2 阻害剤では是正されます。一方低 Mg 血症は心血管事故の危険因子であり、その是正によりリスク減少されます。すなわち SGLT2 阻害剤による低 Mg 血症の是正が心血管事故の減少につながる、という仮説を提唱しました。

2. Yanagawa T

Strong Association Between Weight Reduction and Suppression of Cardiovascular Events in Recent Clinical Trials of DPP4 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and SGLT2 Inhibitors. J Clin Med Res. 2018 Oct;10(10):796-797.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6135005/>

(解説) 上記の研究後、複数の糖尿病新薬の試験が発表されました。心血管事故を抑制させた試験、させなかった試験がありますが、抑制の理由に関して議論となっています。

我々は体重減少が重要ではないかと考えました。9つの試験のハザード比を縦軸に、体重変化を横軸にプロットすると強い相関関係を認めました。体重を減らすことが心血管イベント抑制に極めて重要であることがわかりました。

3. Sasaki, Y, Koyano, K, Iida, S. and Yanagawa, T. (2017)

Mechanism Underlying Increase of the Serum Magnesium Concentration Observed Following Treatment with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. Journal of Diabetes Mellitus,7, 241-248.

<https://doi.org/10.4236/jdm.2017.74019>

https://file.scirp.org/Html/2-4300445_79271.htm###

(解説) SGLT 2 阻害剤では低 Mg 血症が是正され、心血管事故が減少させる可能性が考えられます。したがって SGLT 2 阻害剤による低 Mg 血症是正の機序解明は重要ですがほと

んど検討されていません。我々の外来患者さんのデータを分析すると肥満の方は低 Mg 血症を呈しております。すなわちやせれば低 Mg 血症は是正されるのではないかと考えました。SGLT2 阻害剤治療後のデータを分析すると、治療開始前の血清 Mg 濃度が低く、また体重減少すれば低 Mg 血症が是正されることがわかりました。

4. Yanagawa T (2017)

Is the Renoprotective Effect of SGLT2 Inhibitors due to their Beneficial Effect on Hypomagnesemia?. J Diabetes Metab 8: 772.

<https://www.omicsonline.org/open-access/is-the-renoprotective-effect-of-sgl2-inhibitors-due-to-their-beneficial-effect-on-hypomagnesemia-2155-6156-1000772.pdf>

(解説)「SGLT2 阻害剤」では腎保護効果も明らかになってきました。が血清マグネシウム濃度を是正させることによる腎保護効果の可能性を提唱しました。

この論文はMg 研究会で紹介されました

<http://mag21.jp/contents/526>

5. Akiyama T, Eto Y, Matsuda H, Kimura Y, Yanagawa T

Albuminuria and left ventricular mass index are associated with left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients
Diabetol Int (2014) 5:129–133

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13340-013-0146-7>

(解説) 糖尿病患者さんは心不全になりやすいと言われていました。アルブミン尿が早期心機能低下指標であることがわかりました。

6. Suzuki K, Yanagawa T, Shibasaki T, Kaniwa N, Hasegawa R,

Tohkin M. Effect of CYP2C9 genetic polymorphisms on the efficacy and pharmacokinetics of glimepiride in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2006;72(2):148-54

<http://www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/diab/article/PIIS0168822705003803/abstract>

(解説) 糖尿病薬グリメピリドを代謝酵素の遺伝子型のタイプによっては代謝が悪く血中濃度が高くなりやすく、効果が出やすい反面低血糖をきたすリスクが高くなります。

7. Yanagawa T, Araki A, Sasamoto K, Shirabe S, Yamanouchi T.
Effect of antidiabetic medications on microalbuminuria in type 2
diabetic patients. *Metabolism* 53, Issue 3, 2004, 353-357.

<http://www.metabolismjournal.com/article/PIIS0026049503005201/abstract>

(解説) 近隣の糖尿病専門医の先生方との共同研究です。降圧剤ではその降圧降下とは別に、薬剤によっては蛋白尿の抑制効果の強い薬剤があることが知られていますが、糖尿病薬で血糖降下作用と別に、薬剤ごとで、蛋白尿の抑制効果の相違に関する研究がほとんどないので、検討してみました。

8. Yamada S, Yanagawa T, Sasamoto K, Araki A, Miyao M,
Yamanouchi T. Atorvastatin lowers plasma low-density
lipoprotein cholesterol and C-reactive protein in Japanese type 2
diabetic patients. *Metabolism*. 2006 Jan;55(1):67-71.

<http://www.metabolismjournal.com/article/PIIS0026049505002969/abstract>

(解説) アトロバスタチンは、コレステロールを低下させることにより動脈硬化を抑える薬剤です。コレステロール低下作用とともに、動脈硬化のもとになる炎症反応もおさえるかもしれないという論文です。慶應の後輩の山田先生（北里研究所病院）と近隣の糖尿病専門医の先生方との共同研究です。

9. Motohashi Y, Yamada S, Yanagawa T, Maruyama T, Suzuki R,
Niino M, Fukazawa T, Kasuga A, Hirose H, Matsubara K,
Shimada A, Saruta T. Vitamin D receptor gene polymorphism
affects onset pattern of type 1 diabetes.
J Clin Endocrinol Metab. 2003 Jul;88(7):3137-40.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12843155>

(解説) VitDはVitDレセプターに結合することにより、T細胞の活性化を抑制することから、自己免疫疾患の発症に関与する可能性が報告されています。この研究では急性発症のI型糖尿病の発症に関与する可能性が示唆されました。

10. Kikuoka N, Sugihara S, Yanagawa T, Ikezaki A, Kim HS,
Matsuoka H, Kobayashi Y, Wataki K, Konda S, Sato H, Miyamoto
S, Sasaki T, Sakamaki T, Niimi H, Murata M.

Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene polymorphism confers susceptibility to type 1 diabetes in Japanese children: analysis of association with HLA genotypes and autoantibodies.

Clinical Endocrinology 2001 55, 597-603.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11894970>

(解説) 東京女子医科大学第二病院小児科、杉原教授との共同研究です。小児1型糖尿病患者ではHLAとは無関係にCTLA-4遺伝子の遺伝子型の組み合わせで、GAD抗体価が異なるというデータです。

1 1 . Yamada S, Motohashi Y, Yanagawa T, Maruyama T, Kasuga A, Hirose H, Matsubara K, Shimada A, Saruta T.

NeuroD/beta2 gene G→A polymorphism may affect onset pattern of type 1 diabetes in Japanese. Diabetes Care. 2001 ;24:1438-41.

<http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/24/8/1438>

1 2 . Yanagawa T, Maruyama T, Gomi K, Taniyama M, Kasuga A, Ozawa Y, Terauchi M, Hirose H, Maruyama H, Saruta T. Lack of association between CTLA -4 gene polymorphism and IDDM in Japanese subjects. Autoimmunity 29:53-56, 1999. (解説) 練馬総合病院で行った研究です。当時欧米ではバセドウ病ばかりでなく、IDDM等の自己免疫疾患で、CTLA-4遺伝子の関与が数多く報告されていました。日本人のIDDMで調べた所、明らかな相関はみられませんでした。

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_ui

ds=10052685&query_hl=2&itool=pubmed_DocSum

1 3 . Yanagawa T, Yoshida Y, Wada N, E Nakao, Ogiwara H, Uyama I, Takahara T, Nomura T, Gomi K, Saruta T.

Blood pressure, insulin, and haematocrit values in Japanese subjects over 60 years of age. J Hum Hypertens 11, 355-359, 1997.

<http://www.nature.com/jhh/journal/v11/n6/abs/1000456a.html>

(解説) 練馬総合病院で行った研究です。健診のデータをまとめました。60歳以上の健常な男性では血圧は収縮期、拡張期ともインスリンと相関し、拡張期血圧はヘマトクリットと相

関があるが、女性ではインスリンとの相関は認めず、拡張期血圧はヘマトクリットと相関を認めました。