

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：35303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19548

研究課題名(和文) SGLT2阻害薬が2型糖尿病病態に及ぼす影響 = 腎・消化管連関の解明 =

研究課題名(英文) Influence to type 2 diabetes by SGLT2 inhibitor ; Elucidation of link between kidney and intestine

研究代表者

下田 将司 (Shimoda, Masashi)

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：60388957

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：SGLT2阻害薬は尿糖排泄促進に伴い体重を減少させるが投与後に食欲亢進する例もあり、エネルギー恒常性維持のための防御機構の存在が示唆される。我々はSGLT2阻害薬を投与した際、糖体外排泄調節を担う「腎臓」と糖体内流入調節を担う「消化管」の間に、エネルギー恒常性維持機構として連関の有無を検討した。糖尿病モデルマウスをSGLT2阻害薬Luseogliflozin(L)群とControl(C)群に分け、消化管糖輸送能、糖輸送担体遺伝子発現および経口糖負荷試験の結果を比較した。L群で糖輸送担体発現が亢進し、消化管糖輸送能が増加、またGIP、GLP-1分泌が増加しており、腎消化管連関の存在が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Although SGLT2 inhibitor decreases body weight with promotion of urinary glucose excretion, there are cases in which appetite increases after administration. This fact suggests existence of protective mechanism for energy homeostasis maintenance. When SGLT2 inhibitor was administered, we examined whether there is an association between renal and gastrointestinal tract as energy homeostatic mechanism. Diabetes model mice were divided into SGLT2 inhibitor Luseogliflozin (L) group and control (C) group, and the results of gastrointestinal glucose transport ability, glucose transporters gene expression level and oral glucose tolerance test were compared. In L group, expression of glucose transporters, gastrointestinal glucose transport ability were increased, and GIP and GLP-1 secretion were also augmented, suggesting the presence of association between kidney and gastrointestinal tract.

研究分野：糖尿病

キーワード：SGLT2阻害薬 腎臓 消化管 インクレチン

1. 研究開始当初の背景

Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) 阻害薬は、尿糖排泄を促進し血糖を改善するとともにenergy lossにより体重を減少させ、血圧、脂質、尿酸に対しても好影響を及ぼす。申請者は、肥満2型糖尿病モデルdb/dbマウスに対しSGLT2阻害薬luseogliflozinを投与し、糖毒性およびインスリン抵抗性の改善により膵細胞保護効果を発揮することを報告しており(Okauchi S, Shimoda M *et al.* *Biochem Biophys Res Commun*, 2015)、SGLT2阻害薬が2型糖尿病の病態改善そして糖尿病管理目標達成の更なる向上に寄与することが期待される。2型糖尿病患者に対するSGLT2阻害薬投与は約70gのグルコースの体外排泄をもたらす、その尿糖排泄作用、体重減少効果は4年の投与期間中維持されている。しかし、SGLT2阻害薬の長期使用時の有効性と安全性については不明な点が多い。実臨床においてSGLT2阻害薬長期投与後に食欲亢進を訴える患者が非常に多くみられ、これはエネルギー恒常性維持のための防御機構の存在が示唆される。そこで、我々はそのエネルギー恒常性維持機構の一つとして、グルコースの体外排泄調節を担う『腎臓』とグルコースの体内流入調節を担う『消化管』の関係に着目した。

2. 研究の目的

エネルギー恒常性維持の観点から、SGLT2阻害薬慢性投与時の腎・消化管関連の有無について検討する。並行して、SGLT2阻害薬単回投与が消化管グルコース吸収に与える影響も検討する。

3. 研究の方法

(1) SGLT2 阻害薬の単回投与実験

肥満2型糖尿病モデルdb/dbマウスに対するSGLT2阻害薬の単回投与が小腸グルコース取り込みに与える影響

SGLT2阻害薬の選択性は薬剤濃度により決定されることが明らかとなっており、

SGLT2阻害薬が高濃度で存在する消化管内では消化管グルコース輸送の主たる役割を担うSGLT1活性に影響を及ぼすと想定される。こうした点をふまえて本検討においては、肥満2型糖尿病モデルdb/dbマウスに対しSGLT2阻害薬luseogliflozin0.0025%(臨床用量に近い濃度)を単回投与後、2-deoxy-d-glucose(2-DG)を投与し、15分後に十二指腸、小腸上部、中部、下部を採取し、非RI法により2-DG取り込み量を測定する。

肥満2型糖尿病モデルdb/dbマウスに対するSGLT2阻害薬の単回投与が消化管関連ホルモン(GIP、GLP-1)分泌に与える影響

肥満2型糖尿病モデルdb/dbマウスに対しluseogliflozin 0.0025%を単回投与後、経口糖負荷試験を行い、負荷前、負荷後30分、60分、90分、120分と採血を行い、各々のホルモンをELISA法にて測定する。

(2) SGLT2 阻害薬慢性投与実験

(慢性投与が消化管グルコース取り込みに与える影響をみるため、実験当日はluseogliflozinは投与しない)

肥満2型糖尿病モデルdb/dbマウスに対するSGLT2阻害薬の慢性投与が小腸グルコース取り込みに与える影響

肥満2型糖尿病モデルdb/dbマウスに対しluseogliflozin 0.0025%を2週間投与し、実験当日はluseogliflozinを投与せず2-DGを投与し、15分後に十二指腸、小腸上部、中部、下部を採取し、非RI法により2-DG取り込み量を測定する。

肥満2型糖尿病モデルdb/dbマウスに対するSGLT2阻害薬の慢性投与が消化管関連ホルモン(GIP、GLP-1)分泌に与える影響

肥満2型糖尿病モデルdb/dbマウスに対しluseogliflozin 0.0025%を4週間投与し、経口糖負荷試験当日は、luseogliflozin非投与条件下において経口糖負荷試験を行い、負荷前、負荷後30分、60分、90分、120分と採

血を行い、各々のホルモンをELISA 法にて測定する。

肥満2 型糖尿病モデルdb/db マウスに対するSGLT2 阻害薬の慢性投与が消化管の遺伝子発現に及ぼす影響

および で得られる結果のメカニズムを検討するために、real-time RT PCR 法にて消化管グルコース輸送に関連する遺伝子、および消化管関連ホルモン遺伝子の発現量について確認を行う。

検討項目：SGLT1, GLUT2, GIP, proglucagon

4. 研究成果

(1) SGLT2 阻害薬の単回投与実験

これまで SGLT2 選択性がより低い SGLT2 阻害薬にて投与直後に消化管における糖吸収が抑制されることが報告されている。しかし、治験段階において、SGLT2 選択性が高い SGLT2 阻害薬でも同様の現象が存在する可能性が示唆されていた。そこで、我々は SGLT2 選択性が高い luseogliflozin を用い、単回投与実験を行った。

Luseogliflozin 単回投与直後に行った、消化管における 2-DG 取り込み量の比較において、十二指腸では luseogliflozin 群で 2-DG 取り込み量が減少していたものの、以降の消化管での 2-DG 取り込み量は luseogliflozin 群で亢進していた。これは、luseogliflozin が十二指腸で吸収されることが原因と考えられる。それに対応するように、経口糖負荷試験中、15 分後の血中 GIP 濃度は luseogliflozin 群で低値であり、60 分後以降は luseogliflozin 群で高値であった。一方、血中 GLP-1 濃度は 15 分後以降、luseogliflozin 群で高値であった。

これらの結果は、SGLT2 選択性が高い SGLT2 阻害薬でも消化管における糖吸収に影響し得ることを示唆する。

(2) SGLT2 阻害薬慢性投与実験

Luseogliflozin 2 週間投与後に、消化管にお

ける 2-DG 取り込み量を比較したところ、control 群に比し、Luseogliflozin 群で十二指腸から下部小腸における 2-DG 取り込みが亢進し、グルコース輸送担体遺伝子 (SGLT1, GLUT2) およびインクレチン関連遺伝子 (GIP, GLP-1) の発現も luseogliflozin 群で有意に増加していた。さらに、経口糖負荷試験にて GIP および GLP-1 の血中濃度の推移を検討したところ、luseogliflozin 群で高値であった。

これらの結果は、SGLT2 阻害薬投与による腎消化管連関の存在の可能性を示唆する。

SGLT2 阻害薬は、現在の 2 型糖尿病治療における問題点である体重管理のほかに、血圧、脂質、尿酸に対し好影響を及ぼし、その多面的効果を介した、脂肪性肝疾患、動脈硬化性疾患の一次予防、二次予防に期待されているが、本研究により、SGLT2 阻害薬慢性投与時に小腸におけるグルコース吸収が亢進することが明らかとなれば、SGLT2 阻害薬投与時に起こるエネルギー恒常性維持のための生体反応の一端の解明に繋がると同時に、実臨床においては、SGLT2 阻害薬投与にて血糖管理不十分の場合の次の一手を考えるうえで示唆に富み、日常診療の一助となり、糖尿病患者の健康寿命延伸に寄与すると考える。

今後さらに、確認された現象を説明し得る機序を解明し、生体内エネルギー代謝制御の理解を深めるための一端を担うと同時に、実臨床におけるより有効な SGLT2 阻害薬の使用法を検討する。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0 件)

なし

[学会発表](計 3 件)

下田 将司, 他. SGLT2 阻害薬 Luseogliflozin の慢性投与は消化管糖輸送

担体発現増加を介し、消化管糖吸収を促進する。第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会，2018（東京）

Masashi Shimoda, et al. Effects of luseogliflozin on intestinal glucose absorption in diabetic mice:

- Upregulation of glucose transporter expression by chronic treatment with luseogliflozin - 77th Scientific Sessions , American Diabetes Association, June 9-13, 2017 San Diego, California

下田 将司，他 . SGLT2 阻害薬 Luseogliflozin の慢性投与は消化管糖輸送担体発現を増加させ、消化管糖吸収を促進する。第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会，2017（名古屋）

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

下田 将司 (SHIMODA, Masashi)

川崎医科大学 医学部 講師

研究者番号：60388957

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

池田 志織 (IKEDA, Shiori)

野上 裕加 (NOGAMI, Yuka)