

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K16148

研究課題名(和文) SGLT2阻害による非生理的尿糖排泄下の糖代謝制御に関する新規数理モデルの構築

研究課題名(英文) Making the new mathematical model of the regulation of glucose homeostasis under the condition of non-physiological urinary glucose excretion after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition

研究代表者

中村 友昭 (Nakamura, Tomoaki)

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：60784006

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：以前に報告した血糖・インスリンモデルに尿糖排泄フラックスを加えた新規モデルを構築し、SGLT2阻害薬服用2型糖尿病患者68名の高インスリン正常血糖クランプ試験における血糖値・インスリン値の時系列データを用いて、被験者ごとにモデルパラメータを学習した。以前の報告と同様、インスリンクリアランスとインスリン感受性×分泌能に強い相関関係が観察された。さらに、SGLT2阻害薬非服用2型糖尿病患者のデータを含めてパラメータの主成分分析を行ったところ、SGLT2阻害薬服用群と非服用群を最も強く区別するパラメータは糖新生の強さであることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SGLT2阻害による非生理的尿糖排泄という要因を含んだ新規な糖代謝制御に関する数理モデルを構築し、モデルの構造やデータの母集団が異なるにも関わらず、先行研究で報告した糖代謝恒常性制御における法則が同様に観察されたことは、この法則が広く応用できる可能性が示されたという点で学術的意義があるといえる。また数理モデル解析により、SGLT2阻害薬で糖新生が亢進し、その強さはグルカゴンと関連しないという結果は、広く臨床使用されているSGLT2阻害薬の代謝・ホルモン環境への影響の一端を明らかにしたという点で学術的かつ社会的意義があるといえる。

研究成果の概要(英文)：We made a new mathematical model by adding a urinary glucose excretion flux to the feedback loop between glucose and insulin, which was previously reported. In this new model, parameters were calculated for each subject using time-dependent data (for example, blood glucose level, insulin level, etc.) in 68 patients with type 2 diabetes who took SGLT2 inhibitors in the hyperinsulinemic-euglycemic clamp examination. As same as previously report, there was the strong positive correlation between insulin clearance and insulin sensitivity × secretory index. Furthermore, when the principal component analysis of the parameters was performed in both the SGLT2 inhibitor group and the control group, the parameter, that was the most strongly distinguishable between two groups, is the glucose production from the liver.

研究分野：糖代謝

キーワード：2型糖尿病 数理モデル SGLT2阻害薬

1. 研究開始当初の背景

インスリン分泌能とインスリン感受性は個体の糖処理能の重要な決定要因であり、実際、IVGTTにより算出したインスリン感受性 (ISI) とインスリン分泌能 (AIR) の積として算出される Disposition index が、「インスリン感受性と分泌能を加味した糖処理能の総合的指標」として有用であることが示されている (Eur J Clin Invest. 32 Suppl 3: 35, 2002)。しかし、血糖とインスリンの間には negative feedback による制御機構が存在するため、IVGTT で当時測定した血糖値とインスリン値、これらにより算出される ISI や AIR には negative feedback により規定される関係性が内在する可能性が否定できない。

このような観点から、negative feedback を断ち切ってインスリン分泌能と感受性を測定できる高血糖クランプ法及び正常血糖高インスリンクランプ法を用い、インスリン分泌能と感受性及び耐糖能の関係性について検討してきた。その結果、グルコースクランプ法で測定したインスリン分泌能と感受性の積が耐糖能の悪化につれ連続的に低下すること、またインスリン分泌能と感受性の積が OGTT における 2 時間血糖値を強く規定することを初めて明らかとした (Metabolism. 62: 1470, 2013)。

さらに、糖代謝制御における新規な法則性を明らかとするため、高血糖クランプ法及び正常血糖高インスリンクランプ法で得られた実測データを用いて、新規な糖代謝恒常性制御の数理モデルを開発した。この数理モデルの解析の結果、「生体からのインスリン消失速度 (インスリンクリアランス) が糖処理能の決定要因となる」という全く新規な法則の存在を明らかとしている (PLoS One. 10: e0143880, 2015)。

SGLT2 阻害薬は尿細管におけるブドウ糖再吸収を阻害することにより血糖降下をもたらす薬剤である。一方で、グルカゴン分泌増強と肝糖産生亢進を始め、様々な代謝代償機転が惹起されることなども示されており (J Clin Invest. 124: 499, 2014; J Clin Invest. 124: 509, 2014; Diabetologia. 59: 700, 2016)。SGLT2 阻害薬のホルモン環境や代謝への影響については不明な点が多い。また、代表者らのグループが開発したモデルを含め、糖代謝恒常性制御の数理モデルは多く報告されているが、SGLT2 阻害薬がもたらす「非生理的範囲の尿糖排泄」という流束を含んだモデルの報告はない。

2. 研究の目的

我々はこれまで、グルコースクランプ法により得られたパラメータを基に糖代謝恒常性制御の数理モデルを開発し、糖代謝恒常性維持に関わる新たな法則の同定を目指して研究を行ってきた。SGLT2 阻害薬は、肝糖産生亢進など様々な代謝代償機転を惹起するとされるが、そのホルモン環境や代謝変化への影響の全貌は明らかではない。本研究は、SGLT2 阻害薬服用者の正常血糖高インスリンクランプ法での解析データを基に、「SGLT2 阻害薬による非生理的範囲の尿糖排泄という要因を含んだ新規な糖代謝制御に関する数理モデル」を構築することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 対象

適格基準として、1)2 型糖尿病患者、2)主治医により Dapagliflozin の投与が必要と判断された者、3)直近 1 か月以内に他の SGLT2 阻害薬を使用していない者、4)20 歳 ~ 75 歳、5)本研究の服薬方法に理解を示した者、6)本人から文書による同意の得られた者、7)空腹時血糖が 130mg/dl 以下にコントロールされている者、とした。

(2) プロトコル治療

被験者は、SGLT2 阻害薬 (Dapagliflozin) を常用量 (5mg/日、朝食前または後) 服用する。服用開始後 3 ~ 6 日目までに経口ブドウ糖負荷試験と正常血糖高インスリンクランプ法をそれぞれ別日に実施する。

(3) 評価項目

Primary endpoint : 数理モデルにより算出される流束に関わるパラメータ ($k_1 \sim k_8$)

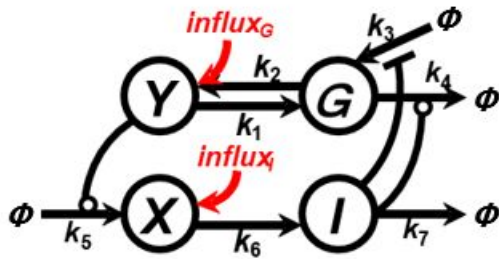
Secondary endpoints : 被験者ごとの経口ブドウ糖負荷試験ならびにクランプ試験から血糖値、インスリン値、グルカゴン値、C ペプチド値の時系列データ

< 評価項目に関する追加説明 >

本研究では、ヒトにおける血糖調節を模し、グルコース・インスリンクランプのような外部からの注入による制御を反映させるため、下記のような常微分方程式モデルを構築する。このモデルでは血糖・インスリンが、膵臓近傍と肝臓・筋近傍の間を血流で移動する。このときの

移動速度を規定する係数 (k_1 , k_2 , k_6) や、血糖により促進されるインスリン分泌速度を規定する係数 (k_5)、インスリンにより促進される糖取り込み速度を規定する係数 (k_4)・抑制される糖新生速度を規定する係数 (k_3)、血中からのインスリン分解速度を規定する係数 (k_7) をそれぞれパラメータとして設定した (図 1)。

図 1. 血糖・インスリンモデル



Y; 膵臓周辺の血糖値
G; 肝臓・筋肉周辺の血糖値
X; 膵臓周辺のインスリン値
I; 肝臓・筋肉周辺のインスリン値

4. 研究成果

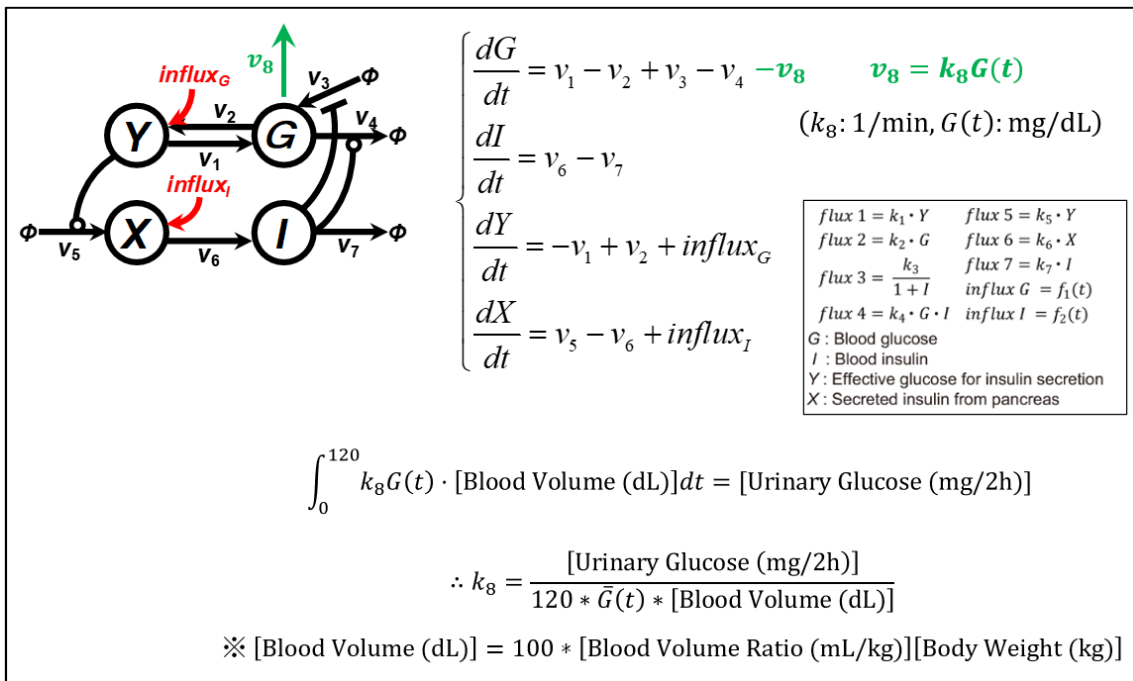
(1) データサンプリング

68名の2型糖尿病患者(男性46名・女性22名、平均年齢60.3±10.1歳、平均BMI 27.0±5.9kg/m²)から数理モデル構築に必要な経口ブドウ糖負荷試験とクランプ試験の時系列データを得た。

(2) 尿糖排泄フラックスを加えた血糖・インスリンモデルの設定

先行研究 (PLoS One. 10: e0143880, 2015) で報告したモデル (図 1) に、新たに尿糖排泄フラックス (v_8) を加えたモデルを設定した (図 2)。

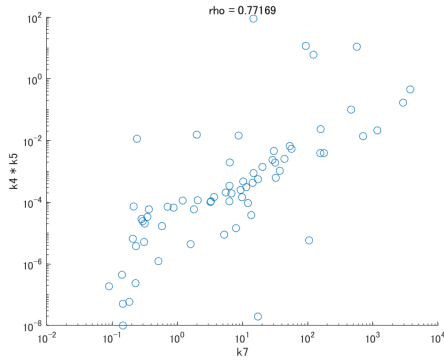
図 2. 尿糖排泄フラックスを加えた血糖・インスリンモデル



(3) SGLT2 阻害薬服用群における各パラメータの関係

SGLT2 阻害薬服用群における各パラメータの関係を検討すると、モデルの構造もデータの母集団も先行研究と異なるにも関わらず、我々が以前報告した、糖代謝恒常性制御における法則、すなわちインスリンクリアランスを表すパラメータ (k_7) と、インスリン感受性・分泌能の積 (Disposition index, DI) ($k_4 \times k_5$) との間の高い正の相関関係が、本研究においても同様に認められた ($r=0.77$) (図 3)。

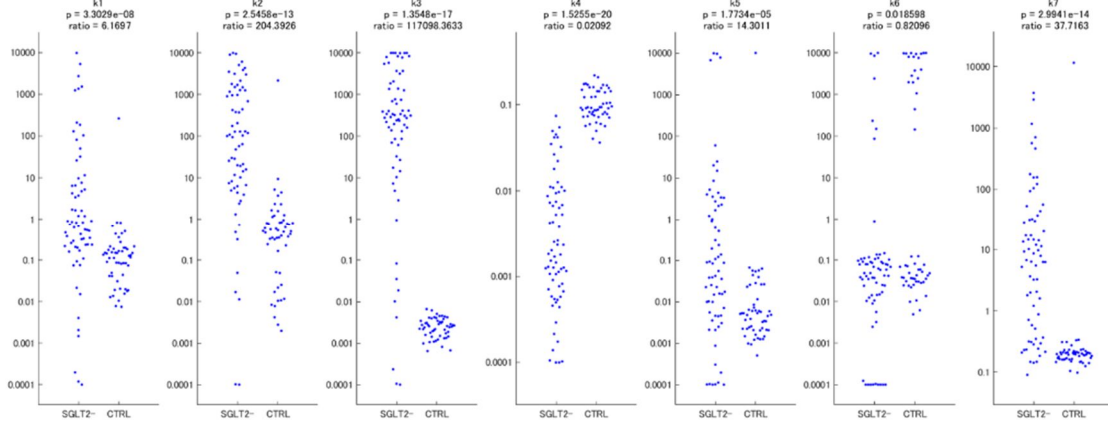
図 3 . インスリンクリアランス (k_7) とインスリン感受性・分泌能の積 ($k_4 \times k_5$) の関係



(4) SGLT2 阻害薬服用群と非服用群における各パラメータの比較

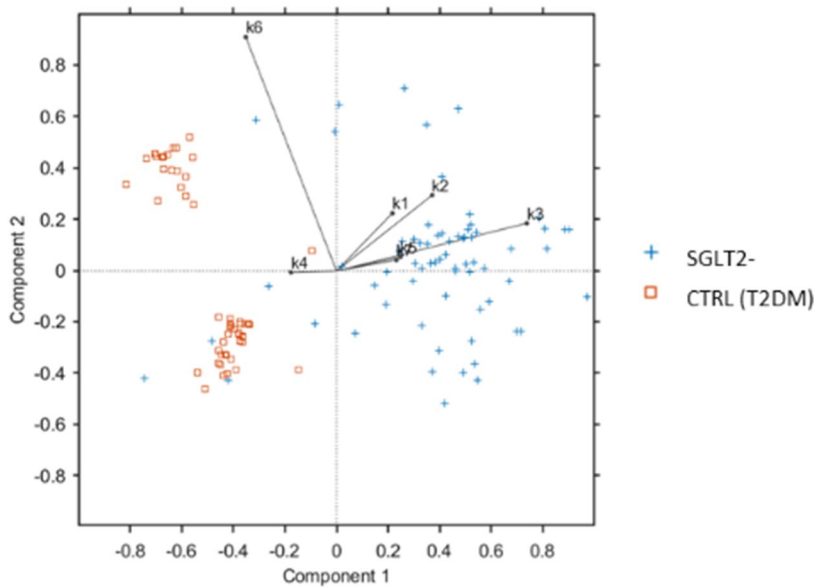
SGLT2 阻害薬服用群と非服用群の比較では、すべてのパラメータで有意な差が認められた (Mann-Whitney の U 検定 ; $k_1 \sim k_7$ まですべて $p < 0.05$) (図 4)

図 4 . SGLT2 阻害薬服用群 (SGLT2-) と非服用群 (CTRL) における各パラメータ ($k_1 \sim k_7$) の散布図



主成分分析を行うと、糖新生パラメータ k_3 が最も強く SGLT2 阻害薬服用群と非服用群を区別した (図 5)

図 5 . 主成分分析の結果



(5) 各パラメータとグルカゴン値との関係

各パラメータとグルカゴン値との間に関係がみられるか否か、Spearman の積率相関分析を行ったが、 k_8 、グルカゴン値と $k_1 \sim k_7$ との相関はほとんど認められなかった (図 6)

図 6 . 相関分析の結果 (数字は相関係数 ; r)

	k1	k2	k3	k4	k5	k6	k7	k8
k8	0.162232	0.012368	-0.0526	0.030614	0.31969	-0.15261	0.288392	-
グルカゴン平均値	0.067565	0.044433	0.036569	-0.00359	0.122953	0.21903	0.064893	0.031187
グルカゴン初期値	0.081445	-0.01256	0.148612	0.022962	0.248418	0.151551	0.185545	0.14027

(6) 本研究成果の概要と今後の展望

先行研究 (PLoS One. 10: e0143880, 2015) の血糖・インスリンモデルに尿糖排泄フラックスを加えた新規モデルを設定し、SGLT2 阻害薬服用 2 型糖尿病患者 68 名の経口ブドウ糖負荷試験と高インスリン正常血糖クランプ試験における血糖値・インスリン値の時系列データを用いて、被験者ごとにモデルパラメータを学習した。興味深いことに、モデルの構造もデータの母集団も異なるにも関わらず、先行研究で我々が報告した糖代謝恒常性制御における法則、すなわちインスリンクリアランスとインスリン感受性・分泌能の積 (DI) との間の強い相関関係が観察された。さらに、対照群である SGLT2 阻害薬非服用 2 型糖尿病患者のデータを含めてパラメータの主成分分析を行ったところ、SGLT2 阻害薬服用群と非服用群を最も強く区別するパラメータは糖新生の強さであることが分かった。このことは SGLT2 阻害薬服用者の肝臓において糖新生が亢進するという報告と一致する (J Clin Invest. 124: 499, 2014; J Clin Invest. 124: 509, 2014)。今後はグルカゴンや C ペプチドを変数として組み込んだ発展的な数理モデルを構築し、SGLT2 阻害薬の作用機序の分子メカニズムを明らかにしていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 So Anna, Sakaguchi Kazuhiko, Okada Yuko, Morita Yasuko, Yamada Tomoko, Miura Hiroshi, Otowa-Suematsu Natsu, Nakamura Tomoaki, Komada Hisako, Hirota Yushi, Tamori Yoshikazu, Ogawa Wataru	4. 巻 67
2. 論文標題 Relation between HOMA-IR and insulin sensitivity index determined by hyperinsulinemic-euglycemic clamp analysis during treatment with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 501-507
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1507/endocrj.EJ19-0445	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中村友昭、駒田久子、廣田勇士、坂口一彦、小川渉
2. 発表標題 非糖尿病患者におけるBMIや腹囲、体脂肪率と日内血糖変動指標との関連
3. 学会等名 第40回日本肥満学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宗杏奈、坂口一彦、森田靖子、山田倫子、三浦洋、末松那都、中村友昭、駒田久子、岡田裕子、廣田勇士、小川渉
2. 発表標題 グルコースクランプを用いたSGLT2阻害薬服用時の尿糖排泄量を規定する要因の検討
3. 学会等名 第40回日本肥満学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村友昭、駒田久子、廣田勇士、坂口一彦、小川渉
2. 発表標題 非糖尿病患者における体格指数や体組成指標と日内血糖変動指標との関連
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村友昭、駒田久子、廣田勇士、坂口一彦、小川渉
2. 発表標題 インスリン分泌、感受性/抵抗性指標と種々の血糖変動指標との関連に関する検討
3. 学会等名 第56回日本糖尿病学会近畿地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宗杏奈、坂口一彦、伊藤潤、金子景弘、森田靖子、山田倫子、三浦洋、末松那都、中村友昭、駒田久子、岡田裕子、廣田勇士、田守義和、小川渉
2. 発表標題 Disposition indexは血糖値と独立したSGLT2阻害薬服用時の尿糖排泄量を規定する要因である
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金子景弘、坂口一彦、伊藤潤、森田靖子、山田倫子、三浦洋、末松那都、宗杏奈、中村友昭、駒田久子、廣田勇士、小川渉
2. 発表標題 Glucose effectivenessはインスリン作用と独立して血糖変動性を規定する
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	小川 渉 (Ogawa Wataru)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	坂口 一彦 (Sakaguchi Kazuhiko)		
研究協力者	黒田 真也 (Kuroda Shinya)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関