

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08540

研究課題名(和文) SGLT2阻害薬による間接的エネルギー制限が寿命・老化現象に及ぼす影響の解明

研究課題名(英文) The effect of indirect energy restriction due to glucose excretion by SGLT2 inhibitor on life longevity and aging

研究代表者

小畑 淳史(OBATA, Atsushi)

川崎医科大学・医学部・特任研究員

研究者番号：10771298

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：SGLT2阻害薬は、腎近位尿細管からのグルコース再吸収を阻害することで抗糖尿病作用を有するだけでなく、心・腎保護作用があることが知られている。摂餌量をコントロール群と毎日合わせ、SGLT2阻害薬を投与することで、尿糖排泄に伴う間接的カロリーロスが健康寿命に与える影響を検討した。SGLT2阻害薬投与群ではコントロール群と比較して、握力やトレッドミル走行距離は維持され、寿命は有意に延長した。その背景には血中の酸化ストレスの軽減やテロメア長進展効果が関与していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SGLT2阻害薬は現在抗糖尿病薬としてだけでなく、心不全患者や慢性腎臓病にも適応となっている。様々な動物種でカロリー制限が寿命延長効果を有することが知られており、我々は同量のカロリー摂取状態の際に、SGLT2阻害薬を使用することで尿糖排泄に伴う間接的なカロリーロスが健康寿命に与える影響を検討した。その結果、SGLT2阻害薬は握力や走行可能距離を延長し、寿命延長効果があることを明らかにした。SGLT2阻害薬は長期投与により、摂取カロリーがそろっている範疇においては健康寿命が延長することが明らかとなった。SGLT2阻害薬が健康寿命を延長する可能性を示唆する非常に社会的意義を有する研究成果と言える。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that caloric restriction retards aging and extend life span in various species. Therefore, we examined whether SGLT2 inhibitors could show favorable effects on longevity. SGLT2 inhibitors have not only glucose-lowering effects but also favorable effects on physical strength, oxidative stress, telomere length and longevity. We think that SGLT2 inhibitor-mediated calorie loss, reduction of oxidative stress, and extension of telomere length contributes to extension of life span.

研究分野：糖尿病、代謝

キーワード：SGLT2阻害薬 健康寿命

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在、糖尿病治療薬の一つとして SGLT2 阻害薬が実臨床で多くの患者さんに利用されている。SGLT2 阻害薬は尿糖排泄を促進することで、体重増加抑制効果、血糖改善効果を有する。一方で、様々な動物種で経口的なカロリー制限が寿命延長に寄与すると報告されている。本研究では、経口的なカロリー制限ではなく、SGLT2 阻害薬による尿糖排泄という「間接的カロリー制限」が寿命及び加齢現象に及ぼす影響を明らかにすることを主旨としている。また、若年期から SGLT2 阻害薬を投与することで寿命・老化現象に及ぼす影響に加えて、中・壮年期から SGLT2 阻害薬を投与することで寿命・老化現象に及ぼす影響に差がないかを検討する。

2. 研究の目的

経口的カロリー制限が寿命延伸効果を有することが種々の生物系での観察から明らかになっている。一方で、2 型糖尿病治療薬である SGLT2 阻害薬は尿糖排泄を促進することにより、間接的にエネルギー制限を引き起こすことが想定される。そこで、本研究は野生型マウスを用いて、SGLT2 阻害薬投与群とコントロール群で完全に摂餌量を一致させる Pair feeding を行うことで、SGLT2 阻害薬による尿糖排泄に伴う間接的カロリー制限が、寿命及び加齢現象に及ぼす影響を明らかにする。本研究により、SGLT2 阻害薬の寿命及び加齢現象に及ぼす影響を明らかにすることにより、糖尿病治療の目標である寿命の延伸及び QOL 改善に大きく寄与するだけでなく、現在の日本社会における大きな目標である「健康寿命延長達成」の観点から非常に重要な意義を有すると考える。

3. 研究の方法

(1) SGLT2 阻害薬による間接的カロリー制限が寿命及び加齢現象に及ぼす影響を解明する研究目的の達成のため、野生型マウスに高脂肪食を負荷して、肥満インスリン抵抗性モデルとし、コントロール群と SGLT2 阻害薬投与群の 2 群で比較する。重要な点として、げっ歯類において SGLT2 阻害薬投与は摂餌量を増加させることが知られており、ヒトにおいても食欲増進作用が報告されている。そこで、研究期間中は、コントロール群の摂餌量を毎日測定し、同量の餌を SGLT2 阻害薬投与群に与えることで摂取カロリーを同等とする Pair feeding を行う。げっ歯類において、SGLT2 阻害薬は経口 1 日 1 回投与ではヒトよりも薬剤代謝速度が速いため、十分な尿糖排泄が誘発されないこと、さらには混餌投与にすることで十分尿糖排泄が誘発され、よりヒトが SGLT2 阻害薬を内服している状態に近い状況になることを確認しているため、薬剤投与は混餌で行う。Pair feeding により摂取カロリーを合わせて、SGLT2 阻害薬による尿糖排泄に伴う間接的カロリー制限を行うことで、マウスの寿命、老化現象についてトレッドミルによる運動耐用能、握力測定、活動性の評価を行う。また、寿命曲線を作成する群とは別に 1 年間 Pair feeding を行う群を解剖し、肝臓、骨格筋、脂肪における IGF1R-インスリンシグナル、mTOR シグナル、AMPK シグナル、Sirt1、Autophagy、Mitochondria biogenesis に関わる遺伝子発現、蛋白発現・及びそのリン酸化、免疫染色による組織学的変化を評価する。

(2) 中・壮年期からの SGLT2 阻害薬介入が寿命延長効果を有するか解明する 上記(1)では若週齢からの介入を検討する一方で、「中・壮年期からの介入が健康寿命延長に寄与するか」という点に着眼し、1 年間高脂肪食を自由摂取させたのちにコントロール群と SGLT2 阻害薬投与群の 2 群に分けて寿命及び加齢現象の評価を行う。困難と予想されるのは、1 年間

高脂肪食を投与すると脆弱な個体が出現し、トレッドミル負荷などに耐えられない個体が出現してくることである。そこで Frailty index score など併用し、薬剤が加齢現象に及ぼす影響を評価する。この実験においても、なるべくストレスを伴う介入を避けた寿命曲線用の群と、採血・運動・握力評価などを行う群とで分けて、後者においては、若週齢介入同様に介入 2 年目において解剖及びオミックス解析を行う。

4. 研究成果

(1) SGLT2 阻害薬投与群では生存曲線で、有意に寿命を延長していることが明らかとなった。また、トレッドミルによる運動耐用能、および握力は有意に投与群で維持されていることを明らかにした。さらに、血中 MDA 濃度は投薬群で有意に低下しており、テロメア長は延長していることが明らかとなった。

一方で、組織学的検討においては骨格筋において RNA-seq を施行したが、両群間で明らかな RNA 発現の傾向に有意なものはなく、長期的な介入により mRNA レベルでは評価しきれない別の検討方法が必要であると考えられた。

(2) 中・壮年期からの SGLT2 阻害薬介入については、結論として有意に寿命を延長しないことが判明した。この原因の一つとして、実験の性質上毎日摂餌量を合わせることが肝要であったが、(1)では施行できていたが、どうしても 1 週間単位で摂餌量調整を施行せざるを得ない状況であったことが考えられる。それ故、現段階では中・壮年期に対する結果は今後の課題となってくるが、少なくとも 1 週間単位の摂餌量調整では寿命に影響は及ぼさなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Kaneto H, Obata A, Shimoda M, Kimura T, Obata Y, Ikeda T, Moriuchi S, Nakanishi S, Mune T, Kaku K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Comprehensive Search for GPCR Compounds which Can Enhance MafA and/or PDX-1 Expression Levels Using a Small Molecule Compound Library.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Diabetes Res.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2023/8803172.	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 -
1. 著者名 Sanada J, Obata A, Fushimi Y, Kimura T, Shimoda M, Ikeda T, Nogami Y, Obata Y, Yamasaki Y, Nakanishi S, Mune T, Kaku K, Kaneto H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Ipeglimin exerts favorable effects on pancreatic β -cells by improving morphology in mitochondria and increasing the number of insulin granules.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-17657-3.	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 -
1. 著者名 Kaneto H, Kimura T, Shimoda M, Obata A, Sanada J, Fushimi Y, Matsuoka TA, Kaku K.	4. 巻 31
2. 論文標題 Molecular Mechanism of Pancreatic β -Cell Failure in Type 2 Diabetes Mellitus.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 818-831
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines10040818.	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 -
1. 著者名 Sanada J, Kimura T, Shimoda M, Tomita A, Fushimi Y, Kinoshita T, Obata A, Okauchi S, Hirukawa H, Kohara K, Tatsumi F, Nakanishi S, Mune T, Kaku K, Kaneto H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Switching From Daily DPP-4 Inhibitor to Once-Weekly GLP-1 Receptor Activator Dulaglutide Significantly Ameliorates Glycemic Control in Subjects With Poorly Controlled Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Observational Study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Endocrinol (Lausanne)	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2021.714447.	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 -

1. 著者名 Kaneto H, Kimura T, Shimoda M, Obata A, Sanada J, Fushimi Y, Matsuoka TA, Kaku K.	4. 巻 31
2. 論文標題 Molecular Mechanism of Pancreatic β -Cell Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. Biomedicines.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicines.	6. 最初と最後の頁 818-831
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines10040818.	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 -

1. 著者名 Sanada J, Kimura T, Shimoda M, Tomita A, Fushimi Y, Kinoshita T, Obata A, Okauchi S, Hirukawa H, Kohara K, Tatsumi F, Nakanishi S, Mune T, Kaku K, Kaneto H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Switching From Daily DPP-4 Inhibitor to Once-Weekly GLP-1 Receptor Activator Dulaglutide Significantly Ameliorates Glycemic Control in Subjects With Poorly Controlled Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Observational Study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Endocrinol (Lausanne)	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2021.714447.	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 -

1. 著者名 Kaneto H, Kimura T, Shimoda M, Obata A, Sanada J, Fushimi Y, Nakanishi S, Mune T, Kaku K.	4. 巻 22
2. 論文標題 Favorable Effects of GLP-1 Receptor Agonist against Pancreatic β -Cell Glucose Toxicity and the Development of Arteriosclerosis: "The Earlier, the Better" in Therapy with Incretin-Based Medicine.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22157917.	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 -

1. 著者名 Kaneto H, Kimura T, Obata A, Shimoda M, Kaku K.	4. 巻 22
2. 論文標題 Multifaceted Mechanisms of Action of Metformin Which Have Been Unraveled One after Another in the Long History.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22052596.	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 -

1. 著者名 Kaneto H, Obata A, Kimura T, Shimoda M, Kinoshita T, Matsuoka TA, Kaku K.	4. 巻 22
2. 論文標題 Unexpected Pleiotropic Effects of SGLT2 Inhibitors: Pearls and Pitfalls of This Novel Antidiabetic Class.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22063062.	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 -

1. 著者名 Fushimi Y, Obata A, Sanada J, Nogami Y, Ikeda T, Yamasaki Y, Obata Y, Shimoda M, Nakanishi S, Mune T, Kaku K, Kaneto H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Early combination therapy of empagliflozin and linagliptin exerts beneficial effects on pancreatic cells in diabetic db/db mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-94896-w.	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 -

1. 著者名 Sanada J, Obata A, Obata Y, Fushimi Y, Shimoda M, Kohara K, Nakanishi S, Mune T, Kaku K, Kaneto H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Dulaglutide exerts beneficial anti atherosclerotic effects in ApoE knockout mice with diabetes: the earlier, the better.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-80894-x.	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0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------