

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11675

研究課題名（和文）脂肪毒性を介した心房細動リスク亢進に対するSGLT2阻害薬による改善機序の解明

研究課題名（英文）Mechanisms of improvement by the SGLT2 inhibitor for increased risk of atrial fibrillation via lipotoxicity.

研究代表者

澤野 達哉（SAWANO, Tatsuya）

鳥取大学・医学部・助教

研究者番号：10813967

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）：肥満は心房細動の発症リスクを増加させるだけでなく、肥満に関連した心房細動においては既存の治療では効果が限定的あるいは再発の抑制が困難であったことから、新規の治療標的の探索および治療薬開発が望まれていた。そこで我々は、SGLT2阻害薬が肥満における心房細動誘発性の抑制効果を有するかを明らかにするために高脂肪食摂取による肥満モデルにおける心房細動の誘発性の亢進に対して、SGLT2阻害薬の心房細動誘発性に対する影響を検証した。その結果、SGLT2阻害薬の投与によって肥満における心房細動誘発性の亢進を抑制できることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心房細動の患者数は増加を続けている。心房細動は心不全や脳卒中などのリスクを増大させ、健康寿命を損なうことから治療が必要である。特に、心房細動のリスク因子である肥満は、世界的な健康問題となっており、心房細動患者の更なる増加に寄与すると考えられる。これまで心房細動を治療する手段は限られており、新たな治療法の開発は重要な課題である。本研究成果は、肥満に関連した心房細動治療においてSGLT2阻害薬が新たな選択肢となりうる可能性を示唆する。本研究をきっかけに、心房細動の治療・予防による健康寿命の延伸に繋がることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Obesity not only increases the risk of atrial fibrillation (AF), but current treatments for obesity-related AF have only limited effectiveness or are difficult to prevent AF recurrence. Therefore, there is a need to explore new therapeutic targets and develop new drugs. Therefore, to clarify whether the SGLT2 inhibitor has an inhibitory effect on the increased inducibility of AF in obesity, we examined the effect of the SGLT2 inhibitor on the inducibility of AF in a high-fat diet-induced obese model. As a result, we found that the administration of SGLT2 inhibitors can inhibit the increased inducibility of AF in obesity.

研究分野：薬理学

キーワード：心房細動 肥満 脂肪毒性 SGLT2阻害薬

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生活習慣の変化に伴って、肥満患者数は増加の一途を辿っており、世界的な健康問題となっている。肥満は糖尿病や脂質異常症、高血圧だけではなく、心血管疾患のリスクを増大させる。その一つである心房細動 (AF) は臨床的に最も多い不整脈であり、肥満の増加は AF 患者数の増大に寄与していると考えられる。AF は心不全や脳梗塞を引き起こす原因となりうることから治療が必要である。現在、AF に対する既存の治療では効果が限定的であり、AF 治療患者の多くが AF の再発を引き起こす。しかしながら、肥満における AF 発症や再発に関わる要因は現在も解明されていない。健康寿命を延伸させるためにも AF に対する新たな治療標的の探索および治療薬の開発が望まれている。

脂肪酸を多く含む高脂肪な食事の過剰摂取は肥満の原因となることから肥満に関連した AF 発症には、飽和脂肪酸などによる脂肪毒性が関与する可能性がある。肥満に関連した AF 研究は、長期間の高脂肪食摂取による肥満における心房線維化が生じている構造的リモデリングが亢進した AF の持続化を起こしやすい基質形成された病態に対するアプローチがなされている。構造的リモデリングの解除は困難であると考えられ、肥満に関連した AF 発症を抑制するためには、肥満初期から生じる現象に対するアプローチが必要であると考えている。しかしながら、肥満初期における AF 発症に関する解析や AF 発症関連の分子機序などについては十分に解明されていない。

糖尿病治療薬である sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬が心血管イベントリスクを減少させることが報告されたが、詳細な分子機序は不明なままであった。これらの要因の 1 つに AF 発症の抑制が寄与しているのではないかと、さらに SGLT2 阻害薬が肥満に関連した AF 治療にも有用であるのではないかと考え、本研究に着手した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、肥満に関連した AF 発症に対する新規治療法の確立である。そのために本研究では、高脂肪食摂取による肥満病態における AF 誘発性の亢進に対して、SGLT2 阻害薬が AF 誘発性の亢進に対して抑制作用をもたらすかを検証し、その抑制作用機序の解明を行った。

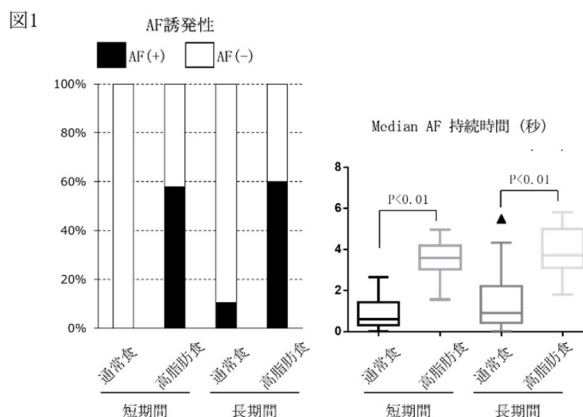
3. 研究の方法

C57BL6JJcl マウスへ高脂肪食を短期間および長期間摂取させることで肥満を誘発させた。対照動物には、通常食を摂取させた。これらのマウスに SGLT2 阻害薬の経口投与を行った。SGLT2 阻害薬投与期間終了後、イソフルラン麻酔下において、これらのマウスへ経食道心房ペーシングによる AF 誘発試験を行い、AF の誘発性と持続時間の評価を行った。また、これらのマウスに対して心臓超音波検査による心機能評価、テールカフ法による血圧測定に加え、Sirius-red 染色による心房の線維化の評価を行った。血清中の脂肪酸濃度をガスクロマトグラフィー法によって測定した。

4. 研究成果

(1) 高脂肪食負荷による AF 誘発性および持続時間の変化

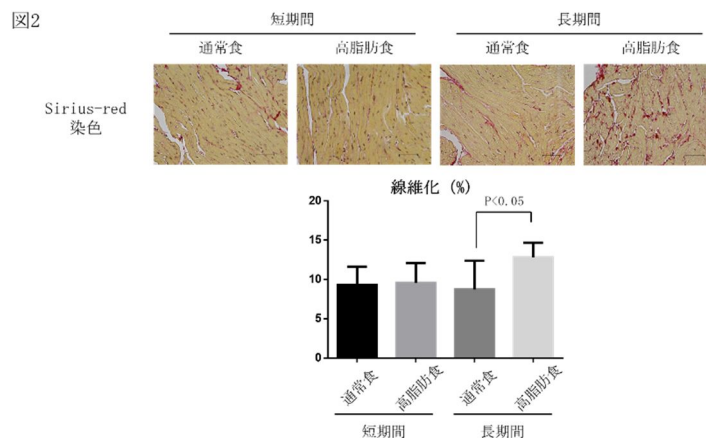
AF 誘発試験の結果、通常食負荷マウスと比較して、短期間および長期間の高脂肪食負荷によって、AF 誘発性の亢進および AF 持続時間の延長が確認された (図 1)。



(2) 高脂肪食摂取による心房線維化への影響

さらに、短期間の高脂肪食負荷では、線維化の亢進を認めずに、AF 誘発性の亢進が生じてい

ることが明らかになった (図2)。

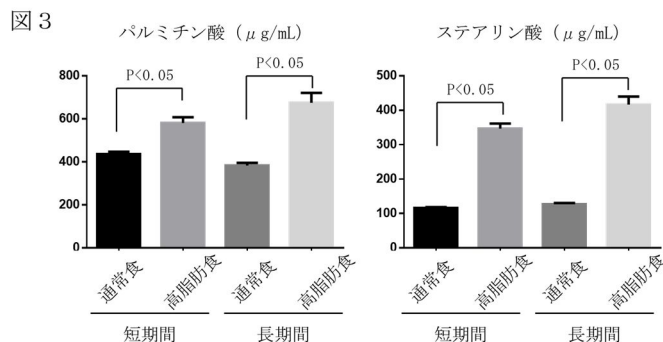


(3) 高脂肪食摂取による心行動態に対する影響

本研究で用いた食事負荷期間では、心機能および血圧に影響は認められなかった。

(4) 高脂肪食摂取による飽和脂肪酸濃度の変化

通常食負荷マウスと比較して、高脂肪食摂取により血清中の飽和脂肪酸濃度 (パルミチン酸およびステアリン酸) が増大していた (図3)。

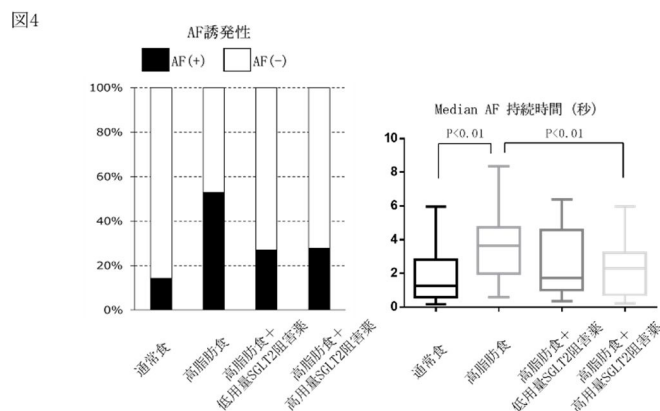


これらのことから構造的リモデリングの進展が生じるより先んじて、飽和脂肪酸による脂肪毒性による AF 発症リスクが増大している可能性が示唆された。

以降の解析には、短期間の高脂肪食負荷肥満マウスを用いて、SGLT2 阻害薬の影響を検証した。

(5) 高脂肪食負荷マウスにおける AF 誘発性および持続時間に対する SGLT2 阻害薬の影響

短期間の高脂肪食負荷肥満マウスへの低用量及び高用量の SGLT2 阻害薬は、AF 誘発性を低下させた (図4)。



以上の結果より、SGLT2 阻害薬は肥満に関連した AF 誘発性に対して抑制効果を示すことが明らかになった。今後さらに、肥満初期に認めた AF 誘発性の亢進を引き起こす機序および分子に関する検討を継続的に行い、肥満に関連した AF に対する新たな標的の探索や治療薬の開発に貢献したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 澤野 達哉, 三明 淳一郎, クルニアワン プリヨノ アグン, 岡村 昌宏, 友森 匠也, 高見 亜衣子, 長田 佳子, 今村 武史
2. 発表標題 SGLT2 inhibitor reduces the inducibility and duration of atrial fibrillation in the diet-induced obese mouse model.
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会 / 第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 澤野 達哉, 三明 淳一郎, クルニアワン プリヨノ アグン, 岡村 昌宏, 友森 匠也, 高見 亜衣子, 長田 佳子, 今村 武史
2. 発表標題 SGLT2阻害薬は高脂肪食誘発肥満マウスモデルにおける 心房細動誘発性亢進を抑制する
3. 学会等名 第32回日本循環薬理学会
4. 発表年 2023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
研究分担者	三明 淳一郎 (MIAKE Junichiro) (40372677)	鳥取大学・医学部・准教授 (15101)	

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