

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：10107

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20886

研究課題名（和文）単一心筋細胞伸展システムを駆使したSGLT2阻害薬の心不全改善メカニズムの探索

研究課題名（英文）Mechanisms of heart failure benefits from SGLT2 inhibitor using a single cardiomyocyte stretch system

研究代表者

千葉 弓子 (Chiba, Yumiko)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号：70835777

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：心筋細胞に伸展刺激を加えると直ちに伸展誘発性にROSが産生される。本研究により、我々はSGLT2阻害薬のエンパグリフロジンがこの現象を抑制することを明らかにした。SGLT2は心臓には発現しないことから、この現象にSGLTファミリーの一つであるSMIT1が関与していると考え、ミオイノシトールによるSMIT1刺激を行ったところ、伸展誘発性ROSと同様にエンパグリフロジンで抑制されるROS産生現象を確認した。これらの結果により、SGLT2阻害薬はSMIT1の活性を阻害することで急性伸展誘発性ROS産生を抑制していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SGLT2阻害薬は慢性心不全の治療薬として使用されているが、その心不全改善メカニズムの詳細は不明であった。本研究結果により、SGLT2阻害薬であるエンパグリフロジンは心筋細胞へ急性伸展刺激を与えたときに発生する酸化ストレスの一因である活性酸素種（ROS）の産生を抑制することがわかり、これが心不全改善効果の一端を担っていることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We found empagliflozin (EMPA) significantly suppresses acute stretch-induced ROS production in cardiomyocyte. Since SGLT2 is not expressed in the heart, we hypothesized that SMIT1, a member of the SGLT family, is involved in this phenomenon. We stimulated SMIT1 by administrating myoinositol and found that myoinositol induced ROS production, which is abolished by EMPA. From these results, we conclude that SGLT2 inhibitors suppress acute stretch-induced ROS production by inhibiting SMIT1 activity.

研究分野：生理学

キーワード：SGLT2阻害薬 心不全 酸化ストレス ROS 機械的負荷 伸展刺激 SMIT1 NOX2

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

糖尿病治療薬であるSGLT2阻害薬には心不全改善効果があることが明らかとなり、現在、糖尿病の有無を問わない慢性心不全の治療薬として使用されているが、その詳細なメカニズムはわかっていない。糖尿病を合併していない心不全の多くにおいては、高血圧や弁疾患などの慢性的な圧/容量負荷によって惹起される過剰な酸化ストレスといわれている。SGLT2阻害薬は糖尿病の有無を問わず心不全改善効果があることから、SGLT2阻害薬は心筋の機械的負荷による酸化ストレスを抑制することで心不全改善効果があるのではないかと考えた。

## 2. 研究の目的

本研究では

SGLT2阻害薬が心筋の伸展誘発性ROS産生に及ぼす影響を解明する。

SGLT2阻害薬が心筋の伸展誘発性ROS産生に介入する分子メカニズムを探索する。

以上より、SGLT2阻害薬の心不全改善効果のメカニズムの一端に迫る。

## 3. 研究の方法

成獣マウスから単離した心筋細胞の両端にカーボンファイバーを装着して細胞に伸展刺激を加え、ROSを測定する。ROS測定には2',7'-ジクロロフルオレセイン(DCF)の蛍光シグナルの増加率を指標とした。

SGLT2阻害薬のターゲット分子であるSGLT2は心筋細胞には発現していないので、他のSGLTファミリー分子の可能性を探索する。具体的には、心筋細胞に発現しているSGLTファミリー分子の輸送基質を急性に灌流させ、ROS産生の変化を観察する。

## 4. 研究成果

単一心筋に伸展を加えることで、ROS産生が増加する(伸展誘発性ROS産生)ことが知られているが、SGLT2阻害薬であるエンパグリフロジン(EMPA)存在下で心筋の伸展誘発性ROS産生を測定すると、抑制していることが明らかとなった。

心筋に発現しているSGLTファミリー分子としてSGLT1とSMIT1がある。SGLT1の輸送基質であるガラクトースを心筋細胞周囲に急性に灌流させ、SGLT1を活性化させてもROS産生の変化は見られなかった。一方で、SMIT1の輸送基質であるミオイノシトールを同様に心筋細胞周囲に急性に灌流させ、SMIT1を活性化させると、ROS産生は急性に増加した。また、EMPA存在下で心筋細胞周囲にミオイノシトールを灌流させると増加したROS産生が抑制された。

心筋の伸展誘発性ROS産生はNOX2由来であることが知られており、NOX2欠損マウス

から単離した心筋細胞に同様にミオイノシトールを灌流させると野生型マウス心筋では増加していた ROS 産生が抑制していたことも明らかとなった、これらの結果から EMPA によって抑制された伸展誘発性 ROS 産生は SMIT1 を介していたことが示唆された。

以上の結果から、SGLT2 阻害薬は SMIT1 の活性を阻害することで、心筋の伸展誘発性 ROS 産生を抑制しており、このことが心不全改善効果をもたらすことが示唆された。現在、心筋特異的 SMIT1 欠損マウスを作製しており、今後これらのマウスを用いて心筋の伸展誘発性 ROS 産生を抑制することによる心不全の改善効果を検討する予定である。

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 0件）

1. 著者名 Kaihara Keiko, Kai Hiroaki, Chiba Yumiko, Naruse Keiji, Iribe Gentaro	4. 巻 -
2. 論文標題 Stretch induced reactive oxygen species contribute to the Frank-Starling mechanism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Physiology	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） 10.1113/JP284283	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 金井秀太、板倉正道、千葉弓子、入部玄太郎
2. 発表標題 SGLT2阻害薬であるエンバグリフロジンは心筋細胞において急性の機械刺激誘発性ROS産生を抑制する
3. 学会等名 第99回 日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yumiko Chiba, Shuta Kanai, Masamichi Itakura, Gentaro Iribe
2. 発表標題 Myocardial acute stretch-induced increase in ROS production is mediated by sodium myoinositol co transporter 1
3. 学会等名 9th World Congress of Biomechanics (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 千葉弓子、金井秀太、板倉正道、入部玄太郎
2. 発表標題 SGLT2阻害薬はSMIT1を介して心筋の急性伸展刺激誘発性ROS産生を抑制する
3. 学会等名 第102回 日本生理学会北海道地方会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 千葉弓子、入部玄太郎	4. 発行年 2023年
2. 出版社 ニュー・サイエンス社	5. 総ページ数 3
3. 書名 月刊 細胞	

〔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
---------	---------