

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16421

研究課題名（和文）SGLT2阻害薬が糖新生を介して全身代謝に作用する機序の解明

研究課題名（英文）Elucidating the mechanisms by which SGLT2 inhibitors regulate systemic metabolism via gluconeogenesis

研究代表者

穂坂 真一郎（HOSAKA, Shinichiro）

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：10913999

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：糖尿病治療薬のSodium-glucose co-transporter 2（SGLT2）阻害薬は尿中に糖を排出することで血糖低下作用を持つ。血糖値が下がるとグリコーゲン分解に続き、糖新生が活性化される。糖新生は脂肪や筋肉から供給されたグリセロールやアミノ酸を基質とし、それぞれ糖新生酵素であるGYK、PEPCKを介した代謝経路を経て糖新生を行う。肝臓特異的GYK欠損マウス、肝臓特異的PEPCK欠損マウス、腎臓特異的PEPCK欠損マウスにSGLT2阻害薬を投与したところ、欠損する糖新生酵素により、体重や脂肪量、筋肉量の変化に特徴を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果として、欠損する糖新生酵素によって、SGLT2阻害薬によるエネルギー喪失が引き起こす臓器毎の影響が異なることが確認された。SGLT2阻害薬投与による脂肪や筋肉の分解のメカニズムの解明が進むことで、肥満症やサルコペニア肥満の治療や予防の開発につながりうることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, a type of drug used to treat diabetes, lower blood sugar by excreting sugar in the urine. When blood sugar levels fall, glycogen breakdown is followed by the activation of gluconeogenesis. Gluconeogenesis uses glycerol and amino acids supplied from fat and muscle as substrates, and gluconeogenesis is carried out via metabolic pathways mediated by the gluconeogenic enzymes GYK and PEPCK, respectively. When SGLT2 inhibitors were administered to liver-specific GYK-deficient, liver-specific PEPCK-deficient and kidney-specific PEPCK-deficient mice, changes in body weight, fat mass and muscle mass were characterized according to the deficient glycolytic enzyme.

研究分野：糖代謝

キーワード：糖新生 糖尿病 肥満

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

SGLT2 阻害薬は腎臓の近位尿細管におけるグルコースの再吸収抑制を介して尿へのグルコース排泄を促すため、糖尿病治療薬として広く使用されている。SGLT2 阻害薬により体外にグルコースがカロリーとして排出されることは体重減少の一因であるが、その減少分の 2/3 は脂肪由来であり、残りの 1/3 は除脂肪体重として、主に筋肉由来が考えられている (J Bolinder et al. Diabetes Obes Metab, 2014)。しかし、臨床で脂肪と筋肉のいずれが減りやすいかに関しては個人差が大きく、SGLT2 阻害薬により特にどの組織の減量をきたすかを決定するメカニズムは不明である。

また SGLT2 阻害薬は体外へのグルコース排出に対して体内の糖産生を亢進させることが知られている。肝糖産生はグルコースを全身臓器へ供給する主な機構であり、その主体は肝臓でのグリコーゲン分解と糖新生である。体内のグルコース欠乏時にはグリコーゲン分解が起こるが、肝グリコーゲン量の減少に伴い、糖新生が亢進し血糖値が維持される。また、肝臓のみならず SGLT2 阻害薬の作用部位である腎臓の近位尿細管でも糖新生が行われている。糖新生は脂肪や筋肉が分解され、それぞれの臓器から放出されたグリセロールやアミノ酸などの基質がグルコースに変換される過程である。糖新生の鍵となる酵素にはグリセロールを基質とする経路のグリセロキナーゼ (GK) やアミノ酸などを基質とする経路の PEPCK などがある。グルコース欠乏時において糖新生臓器 (肝臓や腎臓) と基質を供給する脂肪組織や筋肉がどのように連携してグルコースを供給するかに関しては解明されていない。

### 2. 研究の目的

糖新生経路を阻害する介入を用い、SGLT2 阻害薬が筋・脂肪の表現型へ及ぼす影響のメカニズムを解明する。

### 3. 研究の方法

臓器特異的遺伝子改変マウスを作製し、SGLT2 阻害薬が肝臓や筋、脂肪へ及ぼす影響を評価、解析した。

- (1) 肝臓特異的 GK 欠損マウス
- (2) 肝臓特異的 PEPCK 欠損マウス
- (3) 腎臓特異的 PEPCK 欠損マウス

### 4. 研究成果

- (1) 肝臓特異的 GK 欠損マウス

肝臓特異的 GK 欠損マウスに SGLT2 阻害薬投与を行うと、対照マウス群と比較し KO マウス群では体重減少量や脂肪重量に変化なく、ヒラメ筋重量の減少が小さい傾向を認めた。SGLT2 阻害薬投与群のマウスでは自由摂餌下で摂餌量が増加するが、このマウスに pair feeding を行うと、SGLT2 阻害薬投与による体重減少や脂肪重量の減少が認められ、さらに腓腹筋とヒラメ筋では筋肉量減少傾向が KO マウスで抑制される傾向を認めた。

- (2) 肝臓特異的 PEPCK 欠損マウス

肝臓特異的 PEPCK 欠損マウスに SGLT2 阻害薬投与を行うと、対照マウス群と比較し KO マウス群では体重減少効果がより大きくなる傾向を認めた。臓器別にみると脂肪重量の減少が KO マウス群で大きかった。

- (3) 腎臓特異的 PEPCK 欠損マウス

腎臓特異的 PEPCK 欠損マウスに SGLT2 阻害薬投与を行ったところ、脂肪重量や筋肉重量への影響を認めなかった。

これらのマウスの血液や各臓器の遺伝子発現量を解析したが、糖代謝や脂質代謝に関連する主要な遺伝子発現量変化の差は、今回の解析では認められなかった。酵素活性や蛋白量の変化によって表現型が制御される可能性が示唆された。

本研究の成果として、欠損する糖新生酵素によって、SGLT2 阻害薬によるエネルギー喪失が引き起こす臓器毎の影響が異なることが確認された。しかし今回の解析結果からは、この原因を明

らかにはできなかった。SGLT2 阻害薬投与による脂肪や筋肉の分解のメカニズムの解明が進むことで、肥満症やサルコペニア肥満の治療や予防の開発につながりうることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
---------	---------