

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K21321

研究課題名(和文)ナトリウム依存性グルコース輸送体(SGLT)による体液量調節機構の解明

研究課題名(英文)Mechanism of body fluid regulation by sodium-glucose cotransporter

研究代表者

増田 貴博(Masuda, Takahiro)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：10424037

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)：本研究では、SGLT2阻害薬には潜在的なNa利尿作用がある一方、体液量の恒常性維持に重要な役割を果たすことを明らかにした。動物モデルへのSGLT2阻害薬投与により、食餌量・飲水量と独立した尿中Na排泄促進・尿量増加作用があること、体液貯留のない非糖尿病モデルでは、食餌量・飲水量増加により代償され体液量を減少させないこと、体液貯留高血圧モデルでは、尿量増加を介した体液量減少効果があることを明らかにした。さらに、体液貯留を伴う糖尿病腎障害患者へのSGLT2阻害薬投与は、開始3日目をピークとした尿量及び尿中Na排泄促進を介して、細胞外水分量優位に体液貯留を改善させることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We revealed that SGLT2 inhibitor has a potent Na diuretic action, while it plays an important role in maintenance of homeostasis of body fluid volume. We clarified that 1) SGLT2 inhibition induces a sustained diuretic and natriuretic tone 2) homeostatic mechanisms are activated to stabilize body fluid volume, including compensatory increases in fluid and food intake in euvolemic non-diabetic rats 3) SGLT2 inhibitor decreases body fluid volume with an increase in urine volume in hypertensive rats with fluid retention. In patients with diabetic kidney disease with fluid retention, SGLT2 inhibitor predominantly decreases extracellular fluid with a transient urinary Na excretion.

研究分野：腎臓病学、糖尿病学

キーワード：SGLT2阻害 体液量 利尿薬 ホメオスタシス Na利尿 生体電気インピーダンス 浸透圧利尿

1. 研究開始当初の背景

ナトリウム依存性グルコース輸送体 (SGLT)2 阻害薬は、尿中グルコース排泄促進により高血糖を是正する新たな糖尿病治療薬で、当時より優れた血糖降下作用や体重減少効果が報告されていた。一方で SGLT2 阻害薬は、尿量増加による体液量減少を引き起こすと危惧されていたが、詳細な機序は不明であった。

2. 研究の目的

本研究では、糖尿病モデル動物及び糖尿病患者に SGLT 阻害薬を投与し、生体電気インピーダンス法を用いた体液量評価、尿中 Na 排泄、尿細管 Na 輸送に関わるトランスポーター発現などを検討し、SGLT が体液量調節に關与するかを明らかにすることを目的とした。本研究により、尿細管 Na 輸送と体液量調節における SGLT の役割を解明し、糖尿病治療の発展に寄与できると考えられる。

3. 研究の方法

(1) 動物モデルを用いた検討

選択的 SGLT2 阻害薬投与時の体液量、腎尿細管 Na 輸送、関連するトランスポーターの解析を行った。



動物用生体電気インピーダンス(BIA)機器(写真)を用いて体液量を測定した(Masuda T et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2014)。

[使用動物]

非糖尿病モデルでの検討

A. 正常体液量モデル

Sprague-Dawley(SD)ラット

B. 体液貯留高血圧モデル

Dahl 食塩感受性ラット

糖尿病モデルでの検討

Spontaneously Diabetic Torii (SDT) ラット

[使用薬剤]

SGLT2 阻害薬イプラグリフロジン(0.01%)含有飼料を動物に投与した。

(2) 糖尿病性腎臓病(DKD)患者での検討

体液貯留を来した DKD 患者で SGLT2 阻害薬投与時の体液量、水分バランス、尿中 Na 排泄の検討を行った。



ヒト用 BIA 機器(写真)を用いて体液量を測定した(Masuda T et al. Intern Med 2016)。

[使用薬剤]

SGLT2 阻害薬ダパグリフロジン 5 mgまたは 10 mg

4. 研究成果

本研究により、SGLT2 阻害薬は体液量恒常性維持機構を有することを明らかにした。この成果により、研究開始当初に懸念されていた SGLT2 阻害薬による利尿作用を介した過度の体液量減少のリスクは低いことが解明された。さらに、体液貯留状態の動物及びヒトにおいては、尿量増加により体液量を適正レベルに低下させる作用があり、従来薬にはない優れた利尿作用を持つ薬剤であることが示された。

本研究で明らかにした SGLT2 阻害薬の作用は次の通りである。

(1) 食餌量・飲水量と独立した尿中 Na 排泄促進・尿量増加作用

SGLT2 阻害薬イプラグリフロジンを非糖尿病モデル SD ラットに 8 週間投与したところ、尿中 Na 排泄および尿量増加が持続した。同時に、飲水量・食餌量も増加したため、SGLT2 阻害薬非投与群と同等に飲水量と食餌量を制限する実験を追加で施行した。その結果、飲水量・食餌量を制限しても、SGLT2 阻害薬は尿中 Na 排泄促進・尿量増加作用を 1 週間持続させた。

このことから、SGLT2 阻害薬には食餌量・飲水量とは独立した尿中 Na 排泄促進・尿量増加作用があることが明らかとなった。

(2) 正常体液量下での、食餌量・飲水量増加を介した体液量保持作用

正常体液量モデル SD ラットへのイプラグリフロジン 8 週間投与により、尿中 Na 排泄および尿量増加に伴い、飲水量・食餌量も増加したため、BIA 法による測定で体液量を変化させなかった(Masuda T et al. Am J Physiol Renal Physiol 2018)。

(3) 体液貯留下での尿量増加を介した体液量減少作用

体液貯留高血圧モデル(Dahl 食塩感受性ラット)を用いた短期間(7 日間)での検討では、尿量増加を介した体液量減少効果が認められた。さらに、体液貯留を伴う DKD 患者に SGLT2 阻害薬ダパグリフロジンを投与した検討では、開始 3 日目をピークとした尿量及び尿中 Na 排泄促進を介して、細胞外水分量優位に体水分量を減少させた(Masuda T et al. POJ Diabetes and Obesity Management 2017)。

(4) 尿細管 Na 輸送に関わるトランスポーター発現の検討

SGLT2 阻害薬投与により SGLT2 の発現は非糖尿病モデル SD ラット・糖尿病モデル SDT ラットで共に亢進し、SGLT1 は SD ラットで発現が低下した。また、近位尿細管に発現し Na 再吸収に關与するリン酸化 NHE3(pS605 NHE3)

の発現は、SDT ラットへの SGLT2 阻害薬投与により発現が亢進した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文) (計 6 件)

Masuda T, Watanabe Y, Fukuda K, Watanabe M, Onishi A, Ohara K, Imai T, Koepsell H, Muto S, Vallon V, Nagata D. Unmasking a sustained negative effect of SGLT2 inhibition on body fluid volume in the rat. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018 May 23. DOI: 10.1152/ajprenal.00143. 2018.

Masuda T, Ohara K, Murakami T, Imai T, Nakagawa S, Okada M, Miki A, Myoga A, Onishi A, Sekiguchi C, Miyazawa Y, Akimoto T, Saito O, Muto S, Nagata D. Sodium-Glucose cotransporter 2 Inhibition with Dapagliflozin Ameliorates Extracellular Volume Expansion in Diabetic Kidney Disease Patients. *POJ Diabetes and Obesity Management* 1: 1-8, 2017

大原 健, 増田 貴博, 今井 利美, 岡田 麻里, 茗荷 宏昭, 伊藤 千春, 秋元 哲, 齋藤 修, 武藤 重明, 長田 太助. SGLT2 阻害薬が水・電解質バランスに及ぼす効果の検討. *臨床体液* 44: 28-32, 2017

増田 貴博, 長田 太助. SGLT2 阻害薬と浸透圧・Na 利尿. *Medical Practice* 34: 1849-1851, 2017

Imai T, Akimoto T, Ito C, Masuda T, Nagata D. Management of Diabetes Associated with Nephrotic Syndrome: Therapeutic Potential of Dapagliflozin for Protracted Volume Retention. *Drug Target Insights* 11: 29-31, 2015

DOI: 10.4137/DTI.S31710

増田 貴博. SGLT2 が制御する心腎連関機序の解明-新たな糖尿病治療戦略の構築-. *自治医科大学紀要* 37: 8, 2015

(学会発表) (計 19 件)

増田 貴博, 武藤 重明, 福田 恵子, 渡邊 南, 大原 健, 渡邊 裕子, 大原 健, 長田 太助. Dahl 食塩感受性ラットにおいて SGLT2 阻害薬が尿中 Na 排泄, 体液量に及ぼす効果の検討. 第 61 回 日本腎臓学会学術総会, 2018

大原 健, 増田 貴博, 村上 琢哉, 今井 利美, 岡田 麻里, 中川 早紀, 菅生 太郎, 秋元 哲, 齋藤 修, 武藤 重明, 長田 太助. SGLT2 阻害薬が体液分布に及ぼす効果: フロセミド、トルバプタンとの比較検討. 第 61 回 日本腎臓学会学術総会, 2018

Masuda T, Ohara K, Murakami T, Imai T, Nakagawa S, Okada M, Yoshizawa H, Miki A, Myoga A, Nagayama I, Sugase T, Onishi A, Sekiguchi C, Miyazawa Y, Akimoto T, Saito O, Muto S, Nagata D. Comparative Effect of SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin and Loop

Diuretic Furosemide on Fluid Distribution. *ISN Frontiers* 2018

Ohara K, Masuda T, Murakami T, Imai T, Nakagawa S, Okada M, Yoshizawa H, Miki A, Oka K, Asakura M, Sugase T, Onishi A, Akimoto T, Saito O, Muto S, Nagata D. Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor on Fluid Distribution: Comparison with Furosemide and Tolvaptan. *ASN Kidney Week* 2017

増田 貴博, 渡邊 裕子, 渡邊 南, 福田 恵子, 大原 健, 長田 太助. Dahl 食塩感受性ラットにおいて SGLT2 阻害薬が尿中 Na 排泄, 体液量に及ぼす効果の検討. 第 60 回 日本腎臓学会学術総会, 2017

大原 健, 増田 貴博, 今井 利美, 岡田 麻里, 三木 敦史, 茗荷 宏昭, 秋元 哲, 齋藤 修, 武藤 重明, 長田 太助. SGLT2 阻害薬ダパグリフロジンが尿中 Na 排泄・体液量に及ぼす効果の検討. 第 114 回 日本内科学会総会・講演会, 2017

増田 貴博, 渡邊 裕子, 渡邊 南, 福田 恵子, 大西 央, Vallon V, 長田 太助. SGLT2 阻害薬イプラグリフロジンは、体内 Na 量や体液量とは独立した機序により血圧を低下させる. 第 39 回 日本高血圧学会総会, 2016

増田 貴博, 渡邊 裕子, 渡邊 南, 福田 恵子, 大原 健, 長田 太助. Dahl 食塩感受性ラットにおいて SGLT2 阻害薬が尿中 Na 排泄, 体液量に及ぼす効果の検討. 第 60 回 日本腎臓学会学術総会, 2017

増田 貴博. SGLT による体液量調節メカニズム -生体恒常性維持機能としての新たな可能性-. 第 2 回 川島カンファレンス, 2016

Masuda T, Watanabe Y, Watanabe M, Fukuda K, Onishi A, Vallon V, Nagata D. SGLT2 inhibitor Ipragliflozin increases fluid and food intake to maintain body fluid volume and weight. *ASN Kidney Week* 2016.

大原 健. 浮腫を伴う糖尿病性腎症患者へのダパグリフロジン投与経験. 北関東若手腎臓フロンティア, 2016

荒川 雅崇, 岡田 麻里, 増田 貴博, 菅生 太郎, 今井 利美, 秋元 哲, 齋藤 修, 武藤 重明, 長田 太助: SGLT2 阻害薬ダパグリフロジンが体液貯留の改善に有効であった糖尿病性腎症の 1 例. 第 623 回 日本内科学会関東地方会, 2016

増田 貴博. SGLT による尿中 Na 排泄・体液量調節機構. つくば腎セミナー, 2016

増田 貴博, 渡邊 裕子, 福田 恵子, 渡邊 南, Koepsell H, Vallon V, 長田 太助. SGLT2 阻害薬イプラグリフロジンが尿中 Na 排泄量・体液量に及ぼす効果の検討. 第 58 回 日本腎臓学会学術総会, 2015

増田 貴博. SGLT 阻害による腎臓での多面的作用. 第 27 回 栃木腎フォーラム. 2015

Masuda T, Watanabe Y, Fukuda K,

Watanabe M, Koepsell H, Vallon V, Nagata D.
Effect of SGLT2 inhibitor Ipragliflozin on
urinary Na excretion and body fluid volume.
JMU SYMPOSIUM 2015.

Masuda T, Watanabe Y, Fukuda K,
Watanabe M, Koepsell H, Vallon V, Nagata D.
Effect of SGLT2 inhibitor Ipragliflozin on
urinary Na excretion and body fluid volume.
ASN Kidney Week 2015.

増田貴博, 渡邊裕子, 福田恵子, 渡邊南,
Koepsell H, Vallon V, 長田太助. ナトリウム
依存性グルコース輸送体(SGLT)2 阻害時の
尿中 Na 排泄・体液量調節機構の解明. 第 6
回分子腎臓フォーラム, 2015

Masuda T. Role of SGLT2 on urinary Na
excretion and body fluid volume. Kidney Summit
2015

(図書) (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

増田 貴博 (TAKAHIRO, Masuda)
自治医科大学・医学部・講師
研究者番号: 10424037

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

Volker Vallon
カリフォルニア大学サンディエゴ校・
医学部・教授
研究者番号: N/A