

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460343

研究課題名(和文) 交感神経と局所RAASをターゲットとした脳心腎・糖代謝連関に対する治療法の開発

研究課題名(英文) New therapeutic strategy for brain-cardiorenal-glucose metabolism syndrome: targeting on the sympathetic nervous system and SGLT2

研究代表者

西山 成 (Nishiyama, Akira)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：10325334

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、「交感神経・腎内局所レニン・アンジオテンシン系(RAS)・SGLT2」に着目し、脳心腎・糖代謝連関における役割や関連を明らかにすることを目的とした。様々なモデル動物や培養細胞実験の遂行により、肥満や糖尿病の病態においては「脳心腎・糖代謝連関」が存在していること、交感神経・腎内局所RAS・SGLT2がこのような病態に密接に関与していること、それらが肥満や糖尿病で生じる合併症の進展に寄与していることなどを明らかにした。これらの研究結果より、交感神経・腎内局所RAS・SGLT2が、肥満・糖尿病で生じる合併症に対する新しい治療ターゲットとなることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We aimed to determine the potential roles of sympathetic nervous system, renin-angiotensin system and SGLT2 in the pathophysiology of brain-cardiorenal-glucose metabolism syndrome during the development of obese and diabetes. Our data have shown that during the development of obese and diabetes, 1) the brain-cardiorenal-glucose metabolism syndrome is exists, 2) sympathetic nervous system and intrarenal renin-angiotensin system and SGLT2 play an important role in the pathogenesis of brain-cardiorenal-glucose metabolism syndrome, 3) brain-cardiorenal-glucose metabolism syndrome contributes to the progression of diabetes cardiovascular and renal complications. These data may help to develop new strategy for diabetes cardiovascular and renal complications.

研究分野：薬理学

キーワード：生活習慣病 肥満 糖尿病 腎臓病 レニンアンジオテンシン系 SGLT2 インスリン抵抗性 血圧

1. 研究開始当初の背景

- (1). 肥満や糖尿病患者においては、脳・血管・心臓・腎臓などの主要な臓器が関連して病態が進み、治療抵抗性を示すことが問題視されている。
- (2). 特に、脳・心血管疾患と腎臓病は密接に関連し、「脳心腎連関」と呼ばれる概念が提唱されている。しかし、そのような臓器連関の臨床症状には頻りに遭遇するものの、詳細な発症・進展メカニズムについてはほとんど明らかとなっていないことから、決定的な治療法がない。
- (3). 最近の申請者らの研究により、糖尿病では「脳心腎・糖代謝連関」という病態が存在しており、糖尿病に合併する重篤な臓器障害と耐糖能異常が関連して病態に重要な役割を果たしていることが示唆された。

2. 研究の目的

本研究では、「交感神経・腎内局所レニン・アンジオテンシン系(RAS)・SGLT2」に着目し、脳心腎・糖代謝連関における役割や関連を明らかにし、新しい治療法を模索することを目的とした。

3. 研究の方法

- (1). 肥満で生じるインスリン抵抗性に伴って脳腎腎の組織障害を生じる OLETF ラットにおいて、腎交感神経切除術を施行し、テレメトリーシステムにて、血圧・脈拍を持続的に測定し、腎内 RAS と SGLT-2 を評価した。
- (2). 同モデルにおいて、SGLT2 阻害薬の慢性投与を行い、テレメトリーシステムにて、血圧・脈拍・交感神経活動を持続的に測定し、尿中ナトリウム排泄量を測定した。
- (3). 同様の実験をメタボリックシンドロームモデル SHR/ND^{cp(++)}ラットにおいても実行した。
- (4). 食塩感受性高血圧モデル動物においても、同様の病態が生じているのかについて、研究を進めた。
- (5). SGLT2 阻害薬の尿細管に対する直接作用を検討するため、麻酔非糖尿病ラットに対して、SGLT2 阻害薬を静脈・腹腔内に急性投与し、尿管から採尿することにより、腎血行動態・尿細管作用を検討した。

4. 研究成果

- (1). 肥満で生じるインスリン抵抗性に伴って脳腎腎の組織障害を生じるモデルラットにおいて、糖代謝異常が生じる初期段階に腎内 RAS 活性化、ならびに腎尿細管 SGLT2 の発現が著明に増加していることを見いだした。また、これらの変化がそれぞれ、高血圧・腎障害や耐糖能異常を生じており、活性化の原因として、

腎臓の交感神経の活性化が強く関与していることを明らかにした。

- (2). 肥満でインスリン抵抗性を生じるラットに食塩を負荷した動物モデルを使用して、観察される血圧の日内変動の欠如を伴った non-dipper pattern の血圧の上昇が、SGLT2 阻害薬の投与により、完全に抑制されることが明らかとなった。
- (3). 同様に、血圧の日内変動の欠如を伴った non-dipper pattern の高血圧を呈するメタボリックシンドロームモデル SHR/ND^{cp(++)}ラットに対して SGLT2 阻害薬を投与すると、血圧の日内変動の正常化を伴った血圧低下を示した。さらに興味深いことに、このような SGLT2 阻害薬の降圧作用は、利尿薬と極めて類似しており、実際、尿中ナトリウム排泄量の増加を伴っていた。
- (4). 食塩感受性高血圧ラットでは、DPP4 阻害薬によって、ナトリウム利尿、ならびに食塩による血圧上昇の減弱が観察された。
- (5). SGLT2 阻害薬の尿細管に対する直接作用を検討したところ、SGLT2 阻害薬は非糖尿病ラットに対して、腎血行動態の変化を介することなく、尿細管に直接作用してナトリウム利尿効果を示すことが明らかとなった。さらに、SGLT2 阻害薬はナトリウム利尿効果を介して、交感神経の抑制作用を示すことも明らかとした。
- (6). このように、肥満や糖尿病の病態において、「脳心腎・糖代謝連関」が存在しており、交感神経・腎内局所 RAS・SGLT2 がこのような病態に密接に関与していることにより、肥満や糖尿病で生じる合併症の進展に寄与しているものと考えられた。

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 50 件)

- (1). Hasan AU, Ohmori K, Hashimoto T, Kamitori K, Yamaguchi F, Konishi K, Noma T, Igarashi J, Yamashita T, Hirano K, Tokuda M, Minamino T, Nishiyama A, Kohno M. Increase in tumor suppressor Arf compensates gene dysregulation in in vitro aged adipocytes. *Biogerontology*. 査読有, 2017; 18(1):55-68. doi: 10.1007/s10522-016-9661-9.
- (2). Rahman A, Kittikulsuth W, Fujisawa Y, Sufiun A, Rafiq K, Hitomi H, Nakano D, Sohara E, Uchida S, Nishiyama A. Effects of diuretics on sodium-dependent glucose

- cotransporter 2 inhibitor-induced changes in blood pressure in obese rats suffering from the metabolic syndrome. *J Hypertens*. 査読有, 2016; 34(5): 893-906. doi: 10.1097/HJH.0000000000000871.
- (3). Takeshige Y, Fujisawa Y, Rahman A, Kittikuluth W, Nakano D, Mori H, Masaki T, Ohmori K, Kohno M, Ogata H, **Nishiyama A**. A sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin prevents abnormality of circadian rhythm of blood pressure in salt-treated obese rats. *Hypertens Res*. 査読有, 2016; 39(6): 415-22. doi: 10.1038/hr.2016.2.
 - (4). Mizushige T, Kobori H, Nishijima Y, Yano Y, Sakata K, Hayakawa M, **Nishiyama A**. Urinary angiotensinogen could be a prognostic marker of renoprotective effects of alogliptin in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 査読有, 2015; 2015: 517472. doi: 10.1155/2015/517472.
 - (5). Sufiun A, Rafiq K, Fujisawa Y, Rahman A, Mori H, Nakano D, Kobori H, Ohmori K, Masaki T, Kohno M, **Nishiyama A**. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on circadian blood pressure during the development of salt-dependent hypertension in rats. *Hypertens Res*. 2015 Apr;38(4):237-43. doi: 10.1038/hr.2014.173.
 - (6). Rafiq K, Fujisawa Y, Sherajee SJ, Rahman A, Sufiun A, Kobori H, Koepsell H, Mogi M, Horiuchi M, **Nishiyama A**. Role of the renal sympathetic nerve in renal glucose metabolism during the development of type 2 diabetes in rats. *Diabetologia*. 査読有, 2015; 58(12): 2885-98. doi: 10.1007/s00125-015-3771-9.
 - (7). Rafiq K, **Nishiyama A**, Konishi Y, Morikawa T, Kitabayashi C, Kohno M, Masaki T, Mori H, Kobori H, Imanishi M. Regression of glomerular and tubulointerstitial injuries by dietary salt reduction with combination therapy of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker in Dahl salt-sensitive rats. *PLoS One*. 査読有, 2014; 9(9): e107853. doi: 10.1371/journal.pone.0107853.
 - (8). Kitada K, Nakano D, Ohsaki H, Hitomi H, Minamino T, Yatabe J, Felder RA, Mori H, Masaki T, Kobori H, **Nishiyama A**. Hyperglycemia causes cellular senescence via a SGLT2- and p21-dependent pathway in proximal tubules in the early stage of diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications*. 査読有, 2014; 28(5): 604-11. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.05.010.
- [学会発表](計 184 件)
- (1). **Nishiyama A**, Kobori H, Shibayama Y, Wang J. Role of hepatocyte nuclear factor-5 in high glucose-induced augmentation of proximal tubular angiotensinogen. 2016 年 5 月, 53th ERA-EDTA Congress, 2016 年 5 月 23 日, Vienna (Austria).
 - (2). **Nishiyama A**. Roles of sympathetic nerve and sglt2 in the development of glucose metabolism and hypertension. 18th International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease. 2016 年 4 月 22 日, Naha(Japan).
 - (3). **Nishiyama A**, Nakano D, Ogata H, Takeshige Y. A sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor prevents abnormality of circadian rhythm of blood pressure in salt-treated obese rats. American Heart Association Scientific Session. 2015 年 11 月 10 日, Orland (USA)
 - (4). Rahman A, Kittikuluth W, Fujisawa Y, Hitomi H, Nakano D, Sohara E, Uchida S, **Nishiyama A**. Effects of diuretics on SGLT2 inhibitor-induced changes in blood pressure and natriuresis in obese rats suffering from the metabolic syndrome. 2015 年 11 月 6 日, San Diego (USA).
 - (5). Sufiun A, Fujisawa Y, Rahman A, Nakano D, Hitomi H, **Nishiyama A**. Changes in dipping pattern of blood pressure during the progression of renal injury in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. American Heart Association High Blood Pressure Council. 2015 年 9 月 18 日, Washington, DC (USA).
 - (6). Takeshige Y, Fujisawa Y, Rahman A, Nakano D, Ogata H, **Nishiyama A**. SGLT2 inhibitor, empagliflozin, decreases blood pressure through an increase in urinary excretion of sodium in salt-treated obese OLETF rats. World Congress of Nephrology. 2015 年 3 月 15 日, Cape Town (South Africa).
 - (7). **Nishiyama A**, Fujisawa Y, Rahman A, Mogi M, Sufiun A, Rafiq K. Renal sympathetic denervation improves glucose metabolism through an activation of sodium dependent glucose transporter 2 in type 2 diabetic rats. International Society

of Hypertension. 2014 年 6 月 14 日,
Athens (Greece).

- (8). Nishiyama A, Rafiq K. Suppression of insulin resistance by renal sympathetic denervation in obese rats. 8th International Congress on Uremia Research and Toxicity. 2014 年 3 月 13 日, Naha (Japan).

〔図書〕(計 3 件)

- (1). 中野大介、西山 成、イラストレイテッド薬理学、丸善出版、748 ページ(249-264、321-342、674-685)、2016
(2). 西山 成、文光堂、心腎連関を深め体液管理を極める、196 ページ(48-51)、2016
(3). 山崎大輔、森川 貴、小西啓夫、西山 成、医薬ジャーナル社、浮腫～塩・水過剰、新たな展開とは? ～、316 ページ(250-259)、2014

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: レニン活性の評価方法、原発性アルドステロン症への罹患可能性の試験方法およびそれに用いるキット

発明者: 小堀浩幸、西山成

権利者: 香川大学

種類: 基礎出願

番号: PCT /JP2014/078751

出願年月日: 2014 年 10 月 29 日

国内外の別: 国外

取得状況(計 0 件)

なし

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.kms.ac.jp/~yakuri/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西山 成 (Nishiyama, Akira)

香川大学・医学部・教授

研究者番号: 10325334

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし