九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Differential effect of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, on slow and fast skeletal muscles from nondiabetic mice

大塚, 裕子

https://hdl.handle.net/2324/6787441

出版情報：Kyushu University, 2022, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：© 2022 The Author(s). This is an open access article published by Portland Press Limited on behalf of the Biochemical Society and distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CC BY).

氏　名：　大塚　裕子

論文名：　Differential effect of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, on slow and fast skeletal muscles from nondiabetic mice

（ナトリウム・グルコース共輸送体2（SGLT2）阻害薬カナグリフロジンは非糖尿病マウスの遅筋および速筋に異なる影響を及ぼす）

区　分：　甲

論　文　内　容　の　要　旨

骨格筋はインスリン作用によるグルコースの取り込みと代謝により、生体の糖代謝の恒常性維持を担う主要な代謝器官であり、収縮特性に基づいた遅筋線維と速筋線維から構成される。遅筋線維は速筋線維に対して2～3倍のミトコンドリア密度を有し、ミオグロビンや酸化酵素が豊富で脂肪酸酸化によるエネルギー生産が特徴的であり、持続的な運動に適している。一方で、速筋線維は解糖系によるエネルギー代謝を主とし瞬発的な運動に適している。廃用性筋委縮、肥満、糖尿病では、遅筋線維の割合が減少することが報告されている一方で、加齢やサルコペニアでは速筋線維の割合が減少することが知られている。しかし現在までのところ、遅筋と速筋がどのような異なる制御を受けているかは十分に解明されていない。ナトリウム・グルコース共輸送体2（SGLT2）阻害薬は、腎近位尿細管でのグルコースの再吸収を抑制し、尿中排泄を促進することで血糖降下させる抗糖尿病薬である。SGLT2阻害時の負のエネルギーバランスは、全身に異化反応を誘発するため、体重および脂肪量の減少に繋がる。腎臓を起点とする複雑で精巧な臓器ネットワークを考えると、SGLT2阻害剤が腎臓以外の遠隔臓器の様々な代謝経路に影響を与えると推測するのは興味深いことである。しかし、SGLT2阻害薬による糖質/カロリー損失に対する反応として、肝臓での糖新生の基質として骨格筋分解によるアミノ酸の利用が高まることで、サルコペニアの高リスク群である糖尿病患者の骨格筋萎縮を助長することも懸念されている。一方、SGLT2阻害薬は主にEMPEROR-reduced試験、DAPA-HF試験、DAPA-CKD試験に基づいて、糖尿病の有無にかかわらず心不全または慢性腎臓病の患者に対する有効性が証明されている。そしていくつかのSGLT2阻害薬は、非糖尿病患者の心不全や慢性腎臓病治療薬としても使用されており、糖代謝と独立して骨格筋代謝を変化させる可能性がある。そこで本研究では、非糖尿病C57BL/6Jマウスの遅筋と速筋に対するSGLT2阻害薬カナグリフロジン（CANA）が及ぼす影響について検討した。マウスにVehicleまたはCANAを自由摂餌下で投与し、全身の代謝パラメーターに加えて、遅筋・速筋の重量、機能、遺伝子発現や代謝産物に与える影響について検討した。CANA群では、摂餌量の増加を伴い速筋機能が亢進したが、遅筋機能は影響を受けず、遅筋・速筋の重量は維持された。Vehicle群と摂餌量を一致させたCANA投与群（ペアフィード群（PF群））では、速筋の重量と機能が低下したが、遅筋への影響はみられなかった。メタボローム解析からは、PF群の速筋機能は解糖系代謝の低下とATP産生減少により著しく低下し、遅筋の重量と機能は脂肪酸代謝あるいはアミノ酸利用により比較的維持される可能性が示唆された。更にPF群の速筋では、AMP/ATP比の有意な増加、リン酸化AMPKの増加傾向、リン酸化mTORの有意な低下を認めたが、遅筋ではいずれも観察されず、遅筋と速筋の間のAMPKとmTORのリン酸化に与えるCANAのこれらの異なる効果は、速筋優位な骨格筋量の減少に寄与した可能性がある。以上のように、代謝特性の異なる遅筋と速筋においてSGLT2阻害薬が異なる影響をもたらすことが証明された。本研究成果は、非糖尿病患者においてSGLT2阻害薬を使用する際、骨格筋代謝にもたらす影響を十分に考慮する必要性を示すものである。