

## 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).

(別紙様式2)

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
論文調査委員	主査 九州大学 教授 中島 康晴 副査 九州大学 教授 筒井 裕之 副査 九州大学 教授 今井 猛

## 論文審査の結果の要旨

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尿中排泄を促進する抗糖尿病薬である。SGLT2阻害時の負のエネルギーマバランスによって、体重および脂肪量は減少する一方で、骨格筋においては筋萎縮やサルコペニアを誘発することが懸念されている。また、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おり、いくつかのSGLT2阻害薬は、心不全や慢性腎臓病を有する非糖尿病患者の治療薬として世界的に使用されている。SGLT2阻害時は骨格筋において糖代謝障害とは独立して遅筋や速筋に影響を与えるかどうか、またどのような影響を及ぼすかどうかは依然として不明である。

そこで申請者らは、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 (CAN) が及ぼす影響について検討した。マウスにVehicleまたはCAN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。SGLT2阻害時には、摂餌量の増加に伴って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。CAN投与マウスの摂餌量をVehicle投与マウスの摂餌量に制限すると、CAN投与マウスの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。メタボローム解析では、自由摂餌下でSGLT2阻害時に速筋では解糖系代謝産物およびATPが増加し、遅筋では解糖系代謝産物が減少したがATPは維持された。アミノ酸と遊離脂肪酸は、SGLT2阻害時に遅筋で増加したが、速筋では変化しなかった。このようなSGLT2阻害による遅筋と速筋の異なった代謝への影響は、摂餌量制限下で顕著となった。本研究により、SGLT2阻害薬が糖代謝障害とは独立して遅筋と速筋に及ぼす影響の違いが明らかになり、サルコペニアのリスクが高い糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬の使用について新しい知見になることが示唆された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。