

Low-dose sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor ameliorates ischemic brain injury in mice through pericyte protection without glucose-lowering effects

高島, 正光

<https://hdl.handle.net/2324/6787486>

出版情報 : 九州大学, 2022, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

氏名： 高島 正光

論文名： Low-dose sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor ameliorates ischemic brain injury in mice through pericyte protection without glucose-lowering effects

(低用量 SGLT2 阻害薬は血糖低下作用を伴わないペリサイト保護作用によりマウス脳梗塞の傷害を改善する)

区分： 甲

論文内容の要旨

糖尿病治療薬であるナトリウム・グルコース共輸送体 sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬は血糖降下作用以外にも心腎保護作用があることから注目されている。しかし、虚血性脳卒中における有用性については依然として議論がなされている。今回我々は非糖尿病マウスに対し中大脳動脈永久閉塞 (pMCAO) モデルを作製し、選択的 SGLT2 阻害薬であるルセオグリフロジンの急性期脳梗塞に対する効果を明らかにした。低用量ルセオグリフロジンの前投与により、pMCAO 後の梗塞体積、血液脳関門の破綻、運動機能障害が有意に抑制された。SGLT2 は脳ペリサイトに多く発現し、梗塞周囲および梗塞巣内で発現が上昇した。ルセオグリフロジン前投与は梗塞巣におけるペリサイト喪失を抑制した。培養ペリサイトにおいてルセオグリフロジンは AMP-activated protein kinase α を活性化し、ミトコンドリア転写因子 A の発現とミトコンドリア数を増加させ、その結果、酸素-糖欠乏負荷に対する耐性を示した。以上より、脳梗塞発症前に SGLT2 を阻害すると、糖低下作用とは別に脳ペリサイトの虚血耐性を誘導し、脳梗塞による傷害を軽減することが示唆された。

