



平成29年3月17日

## 新タイプの糖尿病治療薬による腎保護メカニズムを解明 「酸化ストレス」の抑制が鍵 増加する透析患者の減少や健康寿命の延長につながると期待

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）腎・免疫・内分泌代謝内科学分野の和田淳教授、中納言クリニック（岡山市）の小川大輔医師、福山医療センターの畑中崇志医師らの研究グループは、糖尿病治療薬である「SGLT2阻害薬」の腎保護効果のメカニズムを解明しました。本研究成果は2015年8月、英国の薬理学雑誌「*Pharmacol Res Perspect*」の電子版に掲載されました。

SGLT2阻害薬は2014年に発売された新しいタイプの糖尿病治療薬。最近の臨床研究（EMPA-REG OUTCOME<sup>[1]</sup>）で、SGLT2阻害薬が糖尿病患者の腎機能低下（糖尿病性腎症）を抑制することが報告されました。今回、和田教授のグループは、SGLT2阻害薬を投与した糖尿病マウスと培養細胞を用いた実験を行い、酸化ストレス<sup>[2]</sup>の抑制によりタンパク尿の減少と腎組織障害の改善することを明らかにしました。

糖尿病性腎症は透析導入となる原因として最も多く、その予防は国民の健康増進のために極めて重要な課題です。今後、SGLT2阻害薬を用いた糖尿病の治療により糖尿病性腎症の進行を抑制し、透析導入の減少や健康寿命の維持・延長につながると期待されます。

### <背景>

SGLT2阻害薬は、腎臓の近位尿細管に存在する糖とナトリウムの輸送体を阻害することにより、尿糖の排泄を促進し血糖を低下する新しいタイプの糖尿病治療薬です。2016年に発表された臨床研究（EMPA-REG OUTCOME）で、糖尿病患者にこのSGLT2阻害薬を投与すると、プラセボ<sup>[3]</sup>と比較し明らかに腎機能低下（糖尿病性腎症）を抑制することが報告されました。既存の糖尿病治療薬で腎機能低下を明らかに抑制する効果を持つ薬剤はなく、なぜSGLT2阻害薬に腎保護効果があるのかは不明でした。

また、一般に糖尿病患者では、持続する高血糖により全身の血管が障害され、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害などの合併症が引き起こされます。血管が障害される機序の一つとして酸化ストレスの増加が関与すると考えられています。

### <業績>

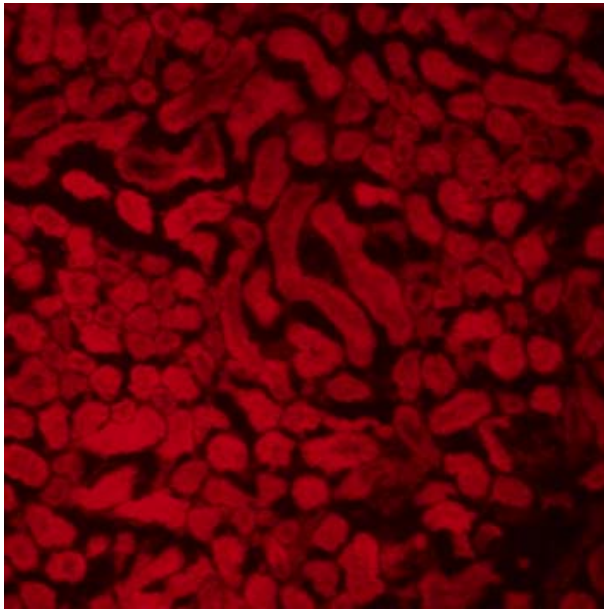
岡山大学の和田教授、中納言クリニックの小川医師、福山医療センターの畑中医師らの研究グループは、糖尿病治療薬であるSGLT2阻害薬が糖尿病による腎障害を軽減するメカニズムを解明しました。

今回、本研究グループがSGLT2阻害薬を糖尿病マウスに投与したところ、タンパク尿の減少と腎組織障害の改善を認めました。また糖尿病マウスの腎臓内で酸化ストレスが増加しましたが、SGLT2阻害薬を投与した糖尿病マウスでは減少していました。さらに、腎臓



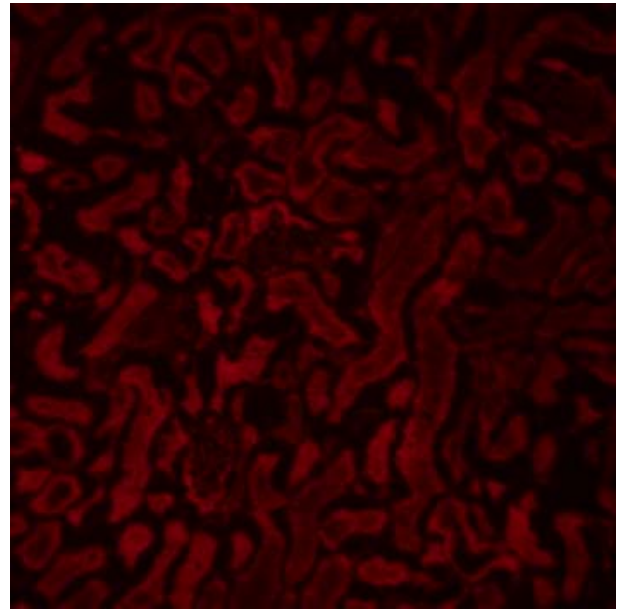
## PRESS RELEASE

由来の培養細胞を用いた実験で、SGLT2阻害薬が腎細胞への糖の流入を阻害することにより酸化ストレスを低減することで、糖尿病性腎症の進行を抑制すると考えられました。



糖尿病マウスの腎臓

(SGLT2 阻害薬投与なし)



糖尿病マウスの腎臓

(SGLT2 阻害薬投与あり)

図 1. SGLT2 阻害薬の投与により糖尿病マウスの腎臓内の酸化ストレスが減少している様子を示す (ジヒドロエチジウム染色<sup>[4]</sup>)

### <見込まれる成果>

2012年度の「国民健康・栄養調査」では、日本の糖尿病有病者数は約950万人であり、予備軍も含めると2,050万人に達すると報告されています。また、糖尿病患者の増加に伴って糖尿病性腎症の患者数も増加しており、その結果、透析導入となる患者数も増加しています。日本透析医学会の統計によると、2015年1年間の新規透析導入患者数は39,462人で、そのうち43.7%の原疾患が糖尿病性腎症です。透析患者を減少させるために糖尿病性腎症の進行を防止することは、国民の健康増進のための重要課題の一つとされています。

SGLT2阻害薬を用いた糖尿病の治療により、糖尿病性腎症の進行を防止することで、腎不全や透析導入になる患者数を減少し、健康寿命の維持・延長に寄与できると期待しています。

### <補足・用語説明>

[1]EMPA-REG OUTCOME

EMPA-REG OUTCOMEは、世界42カ国、7,000人以上が参加した多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験です。



## PRESS RELEASE

本試験では、心血管イベントの発症リスクが高い2型糖尿病患者において、SGLT2阻害薬（エンパグリフロジン）を標準治療に上乘せしたところ、主要評価項目である複合心血管イベント（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中）のリスクが14%有意に減少しました（N Engl J Med 2015）。またサブ解析で、腎疾患の新規発症または悪化のリスクが39%低下しました（N Engl J Med 2016）。

### [2]酸化ストレス

酸化ストレスとは、生体の酸化反応と抗酸化反応のバランスが崩れ、酸化反応により引き起こされる生体にとって有害な作用のことです。糖尿病では活性酸素が産生され、体内の酸化ストレスが増加して細胞のDNA、細胞膜上のリン脂質、タンパクを傷害し、血管障害を進行させると考えられています。

### [3]プラセボ

臨床医学においてある薬物の効力を検定する場合に、対照薬として薬理作用のない物質を用います。この作用のない物質をプラセボとよんでいます。

### [4]ジヒドロエチジウム染色

ジヒドロエチジウムは活性酸素種の検出に用いられる薬品で、酸化されると赤色蛍光を発します。酸化ストレスが高いほどこの赤色の蛍光輝度が強くなります。

※本研究は、独立行政法人日本学術振興会(JSPS)、科学研究費補助金(基盤C:25461223)、厚生労働科学研究費補助金、公益社団法人武田科学振興財団研究助成、公益財団法人両備櫻園記念財団学術研究助成、公益社団法人鈴木謙三記念医科学応用研究財団調査研究助成を受け実施しました。

### <論文情報等>

論文名 : Inhibition of SGLT2 alleviates diabetic nephropathy by suppressing high glucose-induced oxidative stress in type 1 diabetic mice.

著者 : Takashi Hatanaka, Daisuke Ogawa, Hiromi Tachibana, Jun Eguchi, Tatshuyuki Inoue, Hiroshi Yamada, Kohji Takei, Hirofumi Makino, Jun Wada.

論文誌 : *Pharmacol Res Perspect.* 2016 May 30;4(4):e00239.

DOI : 10.1002/prp2.239.

発表論文はこちらからご覧いただけます

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28116093>



＜お問い合わせ＞

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）

腎・免疫・内分泌代謝内科学分野

教授 和田 淳

（電話番号）086-235-7232

（FAX番号）086-222-5214

（URL）<http://www.okayama-u.ac.jp/user/med/daisan/>