

SGLT2 Inhibition Mediates Protection from Diabetic Kidney Disease by Promoting Ketone Body-Induced mTORC1 Inhibition. (最新研究の紹介)

| | |
|-------------|---|
| その他の言語のタイトル | ケトン体が糖尿病性腎臓病における腎組織修復の鍵となる : 糖尿病性腎臓病克服への可能性に期待 ケトンタイ ガ トウニョウビョウセイ ジンゾウビョウ ニ オケル ジンソシキ シュウフク ノ カギトナル : トウニョウビョウセイ ジンゾウビョウ コクフク エノ カノウセイ ニ キタイ |
| 著者 | 富田 一聖 |
| 発行年 | 2020-08-18 |
| URL | http://hdl.handle.net/10422/00012781 |

最新研究の紹介

ケトン体が糖尿病性腎臓病における腎組織修復の鍵となる -糖尿病性腎臓病克服への可能性に期待-

論文タイトル

SGLT2 Inhibition Mediates Protection from Diabetic Kidney Disease by Promoting Ketone Body-induced mTORC1 Inhibition

掲載誌

Cell Metabolism

[10.1016/j.cmet.2020.06.020](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.020)

執筆者

Issei Tomita, Shinji Kume, Sho Sugahara, Norihisa Osawa, Kosuke Yamahara, Mako Yasuda Yamahara, Naoko Takeda, Masami Chin-
Kanasaki, Tatsuroh Kaneko, Eric Mayoux, Michael Mark, Motoko Yanagita, Hisakazu Ogita, Shin-ichi Araki, Hiroshi Maegawa

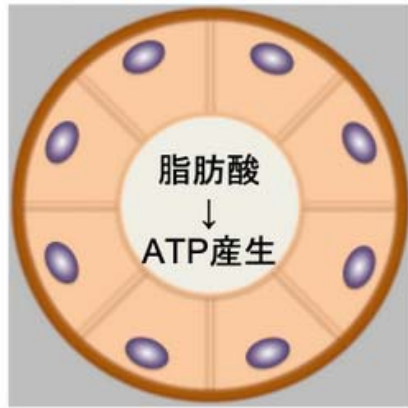
(太字は本学の関係者)

論文概要

糖尿病性腎臓病(DKD)は我が国の新たな透析導入の原因疾患として最多であり、その重症化を予防することは患者さんの生活の質の維持だけでなく、医療経済の観点からも重要な課題と言えます。本研究ではDKDモデルマウスを用いた検討により、ケトン体が糖尿病から腎臓を守る新たな治療標的となる可能性を発見しました。正常な腎臓の近位尿細管細胞では、細胞の形態維持や生命活動に必要なATPというエネルギーを生み出すために脂肪酸を利用しますが、DKDモデルマウスでは脂肪酸利用が低下し、腎障害の悪化を引き起こします(図1)。同マウスにケトン体を投与すると、腎内ATP産生の回復、腎障害の改善が確認されました(図2)。次に、既存の血糖降下薬には見られない腎保護作用を示したSGLT2阻害薬(エンパグリフロジン)におけるケトン体の関与を検証することとしました。ケトン体を作るのに欠かせない酵素であるHmgcs2を欠損させたDKDモデルマウスを作製し、SGLT2阻害薬の効果を検証したところ、同マウスではSGLT2阻害薬による腎保護作用が消失しました(図3)。さらに、DKD病態進展に関与するmTORC1というタンパク質の動きを抑え、細胞内エネルギー代謝を改善させることが、ケトン体による腎組織修復メカニズムに重要であることを明らかにしました(図4)。本研究によりDKDに対して、ケトン体によるエネルギー供給およびmTORC1活性抑制が、SGLT2阻害薬による腎保護に寄与することを明らかにしました。ケトン体には糖尿病性ケトアシドーシス(注1)という合併症の原因物質といったネガティブなイメージが根付いていますが、至適濃度でのケトン体供給はDKDの新規治療標的となる可能性を示しました。

(注1) 糖尿病性ケトアシドーシス：高血糖、血中ケトン体の蓄積と酸血症(アシドーシス)をきたす、糖尿病での致死的な急性合併症。インスリンの作用不足の結果、ブドウ糖を分解してエネルギーにできず高血糖をきたす。また、脂肪をエネルギーとして利用しようとすることで、脂肪から分解されるケトン体の産生が亢進した結果、高ケトン血症をきたす。

正常な近位尿細管細胞



障害された近位尿細管細胞

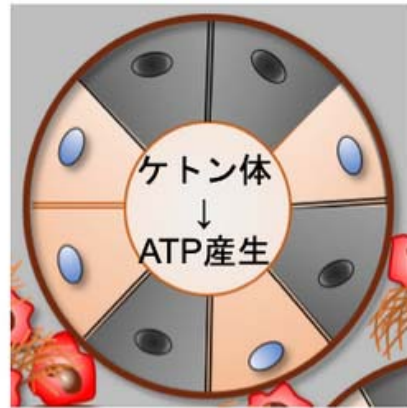


図1. 腎臓を構成する細胞の一つ、近位尿細管細胞は元来、ATP産生を脂肪酸代謝に依存している。今回の研究で、糖尿病性腎臓病マウスの近位尿細管細胞では脂肪酸由来のATP産生が低下する一方で、ケトン体由来のATP産生が増えるという結果が得られた。糖尿病で障害された腎臓では、エネルギー代謝シフトが生じることが分かった。

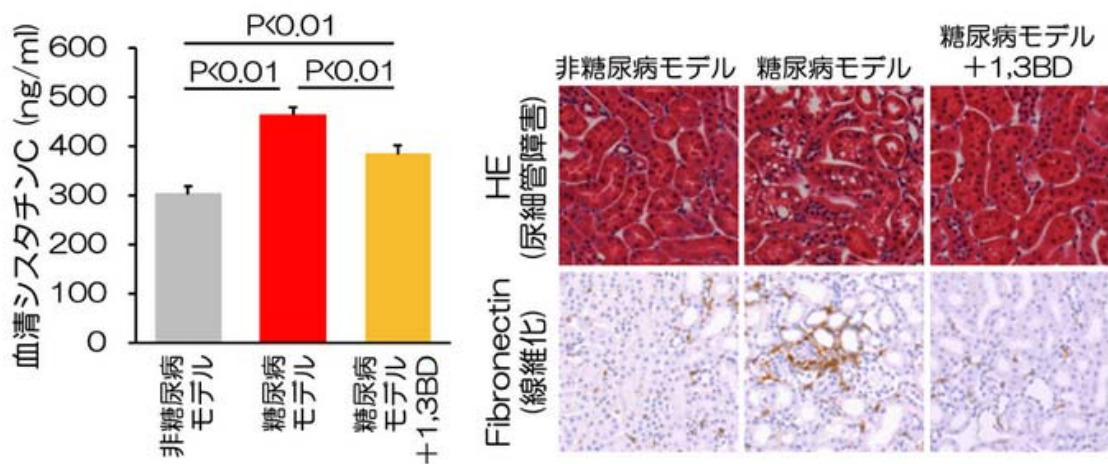


図2. 糖尿病モデルで観察される、腎機能低下を示す血清シスタチンCの上昇(左)や組織障害(右)はケトン体前駆物質(1,3-ブタンジオール; 1,3-BD)の投与により改善する。

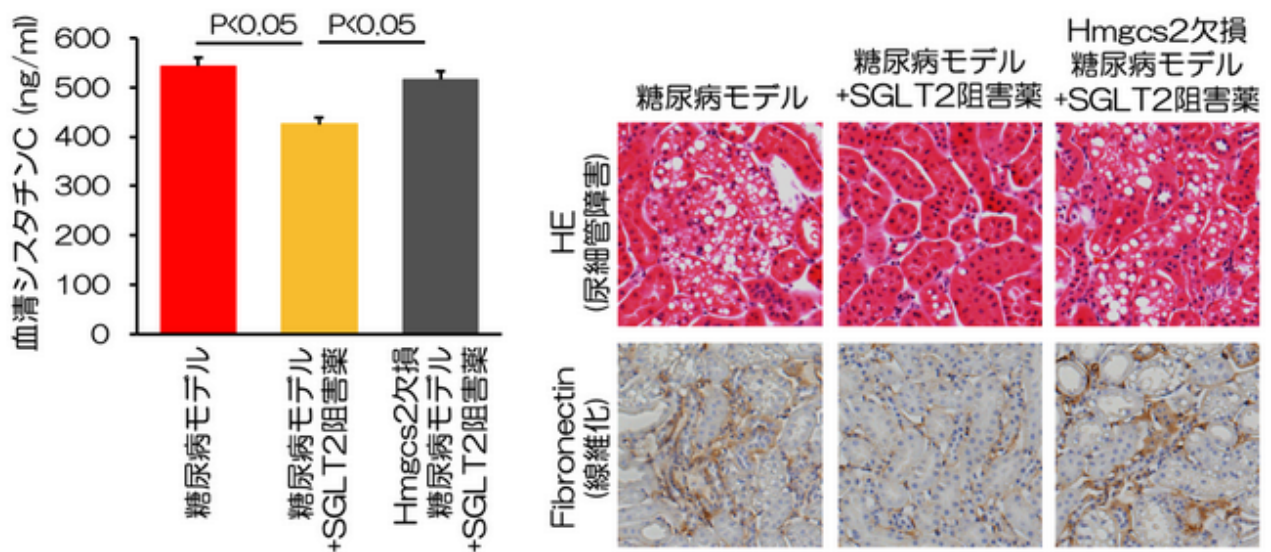


図3. 糖尿病モデルで観察される、腎機能低下を示す血清シスタチンCの上昇(左)や組織障害(右)はSGLT2阻害薬により改善するが、その効果はケトン体産生ができなくなったHmgcs2欠損マウスにおいて消失する。

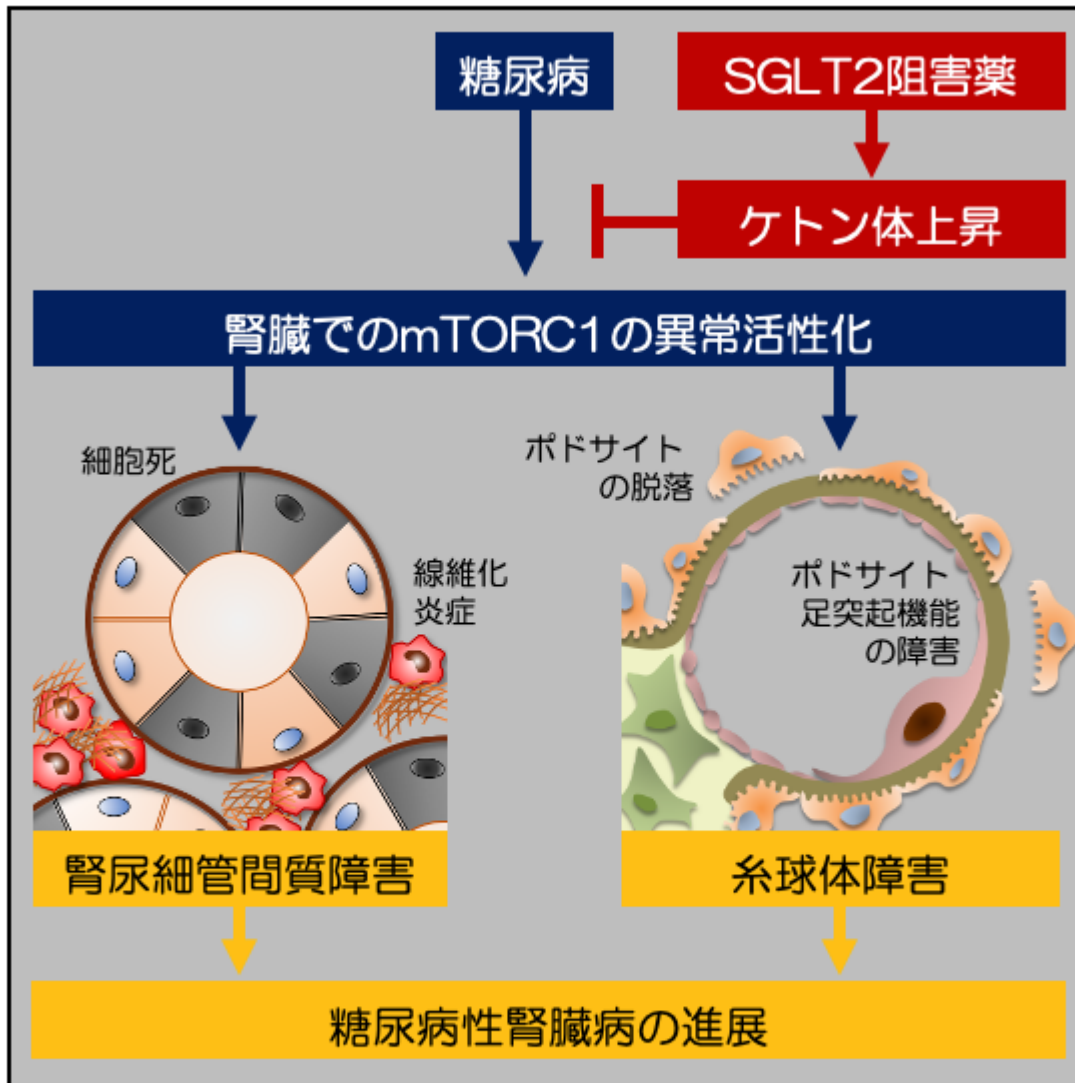


図4. 糖尿病状態では腎臓の栄養シグナルmTORC1の異常活性化が生じ、腎尿細管間質障害、糸球体障害が引き起こされる。SGLT2阻害薬によるケトン体上昇により、腎臓でのmTORC1異常活性化が抑制される。

文責

内科学講座（糖尿病内分泌・腎臓内科） 富田 一聖