



令和6年3月27日

## SGLT2 阻害薬の新しい腎保護作用メカニズムを発見

### ◆発表のポイント

- ・細胞内の小胞体<sup>(1)</sup>タンパク質である GRP78<sup>(2)</sup>が、糖尿病関連腎臓病では近位尿細管細胞から尿中に分泌され周辺の尿細管細胞に炎症を拡大することが分かり、カナグリフロジンにより抑制されました。
- ・カナグリフロジンは糖尿病関連腎臓病の近位尿細管細胞の上皮間葉転換<sup>(3)</sup>と間質線維化を抑制しました。そのメカニズムに GRP78 が関わる可能性が示されました。
- ・カナグリフロジンは近位尿細管細胞の糖再吸収を抑制します。細胞内糖濃度の低下により小胞体の GRP78 が増加し、細胞内カルシウム濃度の調整に重要な SERCA<sup>(4)</sup>の働きを活性化しました。また小胞体機能を向上させ、糖尿病がない人の腎臓病であっても細胞保護作用を示すことが分かりました。

岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科の中司敦子講師、和田淳教授は NPO 法人日本腎臓病協会 Kidney Research Initiative-Japan (KRI-J) および田辺三菱製薬株式会社との共同研究において、SGLT2<sup>(5)</sup>阻害薬であるカナグリフロジンが糖尿病関連腎臓病の進行を抑制する新しい作用メカニズムを発見しました。カナグリフロジンは GRP78 のタンパク量や存在する場所を変化させ、糖尿病における近位尿細管細胞の形質転換や間質線維化を抑制し、また糖尿病のない場合でも、小胞体機能を向上させ、細胞質の過剰な  $\text{Ca}^{2+}$  を小胞体に戻すポンプである SERCA の働きを良くすることにより、細胞を保護しました。

この成果は、2024年2月23日に米国糖尿病学会誌「*Diabetes*」の Research Article として公開されました。

### ◆研究者からのひとこと

糖尿病関連腎臓病の進行に関わる要素は複数存在し、経過も様々です。SGLT2 阻害薬は、血糖降下作用以外に腎臓・心臓の機能低下を予防する作用も有することが近年明らかになり診療で広く使用されるようになりました。しかし「どのようなメカニズムで効くのか」については、まだ解明されていない部分が残っています。今回はカナグリフロジンの腎臓を守る働きについて新たなメカニズムの一つを明らかにしました。今後も臨床医学や患者さんに還元できるような、基礎研究を続けていきたいと思えます。研究にご協力くださいました関係者の皆様に深謝申し上げます。



中司 講師



## PRESS RELEASE

### ■発表内容

#### <現状>

糖尿病のある人の増加とともに、合併症のひとつである糖尿病関連腎臓病が増加し、これによる腎不全が長らく透析導入原疾患の第一位を占めています。近年では治療薬や診療技術の進歩により糖尿病関連腎臓病による透析導入数は減少に転じてきましたが、今もなお多くの方々が透析を必要とする腎不全に至っていることに変わりはありません。一方で、早期に診断して生活習慣の見直しや有効な治療薬の使用により、進行を抑制できることが分かってきました。

SGLT2 阻害薬は約 10 年前から糖尿病の治療薬として用いられていますが、近年では血糖改善以外に、腎臓病の進行や心不全の悪化を抑える働きについて、基礎・臨床の双方から研究成果が集まってきており、その有効性が知られています。しかし、「どのように腎臓を保護しているのか？」については、腎臓の血液の流れを是正したり、アルブミン尿・蛋白尿を減らしたり、血糖値をよくしたりするなど、明らかにされているメカニズム以外に、まだ知られていないメカニズムも存在すると言われています。そのメカニズムを解明することで、今まで以上に、必要な患者さんに適切に使用できるのではないかと考えられます。我々は、SGLT2 阻害薬のひとつであるカナグリフロジンを使用して、腎臓の近位尿細管細胞の保護作用、間質線維化の抑制作用の新しいメカニズムを明らかにすることを目的として研究を行いました。

#### <研究成果の内容>

1. カナグリフロジンの近位尿細管細胞保護作用に、細胞内の GRP78 の発現量や局在変化が関係していることが分かりました。糖尿病では近位尿細管細胞において、GRP78 と SGLT2、また GRP78 と Integrin  $\beta 1^{(6)}$  が一緒に細胞表面に移動し、糖やナトリウムの再吸収を亢進させたり、線維化にかかわる経路が活性化されたりします。カナグリフロジンはこれらの分子の細胞表面への移動を抑制したり、発現量を調節したりすることを見出しました。
2. 糖尿病では近位尿細管細胞から尿中への GRP78 分泌が増加しました。分泌された GRP78 は、周辺の尿細管細胞に作用して、炎症を引き起こし、細胞の障害を拡大すると考えられました。カナグリフロジンは GRP78 の尿中への分泌を抑制し、炎症の拡大を抑制する可能性が示されました。
3. 正常な状態でも糸球体で濾過された原尿（尿のもと）には糖が排泄されますが、ほぼ全てが糸球体の下流にある尿細管で再吸収されるため、通常尿中に糖は排泄されません。SGLT2 阻害薬は近位尿細管細胞の糖の取り込み口である SGLT2 を阻害して、糖吸収を抑制する薬剤です。そのため近位尿細管細胞内の糖濃度が低下し、これにより GRP78 が増加すると考えられました。とくに小胞体に存在する GRP78 は小胞体の働きに大切です。またカナグリフロジンは細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  をその貯蔵庫である小胞体に戻すポンプである SERCA の機能に作用し、細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の恒常性維持に関わることが分かりました。これらのメカニズムは、糖尿病のない場合でも尿細管細胞の保護につながると考えられます。



## PRESS RELEASE

### <社会的な意義>

近年“人生100年時代”と言われるますが、健康寿命を延ばすことが大切です。そのためには、臓器機能を長持ちさせる必要があります。糖尿病は誰でもかかりうる疾患ですが、血糖だけの問題ではなく、長い期間のなかで全身の臓器に影響を及ぼし、場合によっては臓器機能低下を引き起こしてしまいます。糖尿病関連腎臓病もよく知られる糖尿病合併症の一つです。最近では、早期に発見し適切な治療を行うと、タンパク尿を減少・消失させ、腎機能の低下を抑制できることが分かってきました。SGLT2阻害薬は大規模臨床試験で糖尿病関連腎臓病への有効性が示されている薬剤です。今回明らかにしたカナグリフロジンの新しい作用メカニズムは、血糖改善作用とは別に尿細管細胞を保護する可能性を示唆します。必要な患者さんに、適切な時期から適切にSGLT2阻害薬が使用されて、多くの患者さんの腎症の進行が抑制されることを期待しています。

### ■論文情報

論文名：GRP78 Contributes to the Beneficial Effects of SGLT2 Inhibitors on Proximal Tubular Cells in DKD（糖尿病関連腎臓病のSGLT2阻害薬の有効性は近位尿細管細胞のGRP78を介している）

掲載紙：*Diabetes*

著者：Atsuko Nakatsuka, Satoshi Yamaguchi, Jun Wada

DOI：10.2337/db23-0581

URL：<https://diabetesjournals.org/diabetes/article-abstract/doi/10.2337/db23-0581/154287/GRP78-contributes-to-the-beneficial-effects-of?redirectedFrom=fulltext>

### ■研究資金

本研究は、NPO法人日本腎臓病協会・田辺三菱製薬による共同事業、また独立行政法人日本学術振興会（JSPS）「科学研究費助成事業」（基盤研究C・23K07673、研究代表：中司敦子）の支援を受けて実施しました。

### ■補足・用語説明

- (1) 小胞体：タンパク質合成やたんぱく質の立体構造、カルシウム貯蔵、脂質代謝など細胞生存に必須の多くの機能を有する重要な細胞内小器官のひとつです。
- (2) GRP78：細胞内の糖が枯渇した際に発現が増加する分子として1980年頃見つかりました。小胞体に存在し、不良品タンパク質を正常な構造に修繕する“シャペロン”としての作用が以前から知られています。しかし最近では小胞体以外に、核やミトコンドリア、細胞質、細胞表面への局在、また分泌型の存在が知られています。
- (3) 上皮間葉転換：上皮細胞が間葉系細胞の性質を獲得すること。初期胚の発生や臓器形成、組織修復、癌細胞の遊走や浸潤に関わる。炎症に伴う上皮間葉転換は線維化を引き起こします。
- (4) SERCA：小胞体に局在するカルシウムイオン（Ca<sup>2+</sup>）ポンプで、細胞内のCa<sup>2+</sup>を小胞体に輸送し、細胞内Ca<sup>2+</sup>量の調整に関与する。
- (5) SGLT2：腎臓の近位尿細管に主に発現するナトリウム/グルコース共輸送体で、糖の再吸収



## PRESS RELEASE

を行っています。SGLT2 阻害薬はこの輸送体を阻害し、糖を尿中に排泄させることで血糖低下作用をもつことから糖尿病治療薬として 2014 年から日本で使用が始まり、現在 7 製剤（2 製剤は同一成分）が使用されています。

- (6) Integrin  $\beta$  1: 細胞接着や、細胞の移動、増殖、組織修復、血液凝固などに関わる分子です。インテグリンには多くの種類があり  $\beta$  1 はそのなかのひとつです。

### <お問い合わせ>

岡山大学 腎臓・糖尿病・内分泌内科

講師 中司敦子

(電話番号) 086-235-7235

(FAX) 086-222-5214



岡山大学  
OKAYAMA UNIVERSITY



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。