

学 位 論 文 の 要 約

三 重 大 学

所 属	甲 三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 臨床医学系講座 循環器・腎臓内科学分野	氏 名	伊藤 弘将 <small>いとう ひろまさ</small>
<p>主論文の題名</p> <p>Cardiorenal protective effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in combination with angiotensin II type 1 receptor blockade in salt-sensitive Dahl rats</p> <p>(食塩感受性ダールラットにおける、SGLT2 阻害薬とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の併用による心腎保護効果の検討)</p> <p>Hiromasa Ito, Ryuji Okamoto, Yusuf Ali, Ye Zhe, Kan Katayama, Masaaki Ito, and Kaoru Dohi</p> <p>Journal of Hypertension 2022; 40: 956-968</p> <p>Published: May 1, 2022</p> <p>doi: 10.1097/HJH.0000000000003099</p> <p>主論文の要約</p> <p>導入</p> <p>高血圧症とそれに続発する左室拡張不全、心不全の病態には食塩感受性亢進が強く関与する。食塩感受性亢進の機序として、糸球体濾過機能低下と尿細管におけるナトリウム再吸収亢進が重要である。特に糖尿病患者では、糸球体から過剰にグルコースが濾過されるため、近位尿細管の sodium-glucose cotransporter (SGLT)でのグルコース・Na⁺再吸収が亢進し、結果として血管内の Na⁺量増加と緻密斑への NaCl 到達量減少が同時に起こり、常に輸入細動脈が拡張し輸出細動脈が収縮した状態となるため、糸球体血圧の自己調節能が破綻する。このような病態に陥ると、糸球体血圧は全身血圧に依存するようになり、食塩感受性亢進状態となる。</p> <p>糖尿病実験モデルでは、SGLT2 阻害薬が糸球体の過剰濾過を改善することが報告されているが、SGLT2 阻害薬単剤では腎障害の改善効果が不十分であり、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) との併用で、より腎機能障害を改善し得たとの報告もある。一方で、非糖尿病モデルにおいて、SGLT2 阻害とレニン・アンジオテンシン・アルドス</p>			

テロン系の抑制が、腎でのナトリウム排泄機構や食塩感受性へどのように作用し、心腎保護効果を有するかは詳しく分かっていない。

方法

ダール食塩感受性高血圧ラットを、6週齢から低食塩群 (n=10)、8%高食塩群 (n=10)、高食塩+SGLT2阻害薬 (イブラグリフロジン0.04%w/w) 群 (n=10)、高食塩+ARB (ロサルタン0.05%w/w) 群 (n=10)、高食塩+SGLT2阻害薬+ARB (n=10) 群に割り付けた。薬剤は6週齢から14週齢までの8週間投与した。ラットは、6週齢から2週間毎に血圧と体重を測定し、心エコー図検査で心形態・機能を経時的に観察すると同時に、代謝ケージを用いて尿収集を行った。最終週である第14週齢に全群で血液検査、神経体液性因子、心筋組織、腎組織の検討を行った。さらに、腎組織におけるSGLT2、Na⁺/H⁺交換輸送体 (NHE) 3、Na⁺-K⁺-Cl⁻共輸送体 (NKCC) 2、上皮性ナトリウムチャネル (ENaC) 等の蛋白発現をウエスタンブロット法で評価し、蛍光免疫染色法によって局在性の検討を行った。

結果

薬剤投与8週目時点の血圧は、低食塩群 (126.8±4.2mmHg) にくらべて有意に高食塩群、高食塩+SGLT2阻害薬投与群、高食塩+ARB投与群 (227.7±8.7; 216.6±9.0; 208.6±6.8mmHg) で上昇したが、高食塩+SGLT2阻害薬+ARB投与群 (182.5±5.8mmHg) では、血圧上昇は抑制された (p<0.05)。さらに、尿中ナトリウム排泄量を比較すると、高食塩+SGLT2阻害薬+ARB投与群で (41.7±4.2mmol/day)、高食塩群、高食塩+SGLT2阻害薬群、高食塩+ARB群 (21.3±9.1; 28.3±9.1; 28.0±6.6mmol/day) にくらべて有意に増加していた (p<0.05)。血圧降下にもかかわらず尿中ナトリウム排泄量が増加していることから、SGLT2阻害薬+ARB併用投与群において、食感受性改善効果が得られていることが示された。

さらに、クレアチニンクリアランスは、高食塩群、高食塩+SGLT2阻害薬、高食塩+ARB群 (1.1±0.5; 1.7±0.6; 1.9±0.8mL/min) では、低食塩群 (2.6±0.8mL/min) にくらべて悪化していたが、高食塩+SGLT2阻害薬+ARB投与群 (3.3±0.9mL/min) においては有意に改善していた (p<0.05)。組織学的評価において、高食塩群、高食塩+SGLT2阻害薬、高食塩+ARB投与群で腎糸球体硬化スコアの有意な改善を示し、併用群の腎保護効果を示した。一方、心重量 (両心重量を個体脛骨長で補正) については、高食塩投与によって低食塩群 (0.23±0.02g/cm) と比較して増加が認められたが、高食塩+SGLT2阻害薬+ARB投与群 (0.24±0.01g/cm) では、それぞれの群 (0.29±0.02; 0.28±0.02; 0.29±0.02g/cmと比較して心重量が改善していた (p<0.05)。

続いて、分子機序の検討では、ウエスタンブロット法における腎の NHE3 および NKCC2 の蛋白発現が SGLT2 阻害薬単独投与では低下しない一方で、併用療法では両者とも有意に抑制されていた。NHE3 は近位尿細管腔側における Na⁺依存性酸塩基輸送機構の中心的役割を果たし、アンジオテンシン II 受容体 1 型 (AT₁R) 刺激により活性化され Na⁺再吸収を亢進させることが

ら、AT₁R-NHE3 経路の制御機構が、SGLT2 阻害薬と ARB 併用による食塩感受性改善の中心機序であることが示唆された。

考察

これまでの動物実験では、SGLT2 阻害剤単独では腎障害を改善するには効果が不十分であり、ARB との併用は、実験的糖尿病モデルにおいて腎機能保護効果をもたらすことが報告されている [Abdel-Wahab AF, et al. Biomed Pharmacother 2018; 103:59-66.]. そこで、我々は SGLT2阻害薬（イブラグリフロジン）およびARB（ロサルタン）の併用療法が、単独療法と比して非糖尿病モデルにおける食塩感受性を改善するかについて検討を行った。その結果、イブラグリフロジン単剤療法では、高塩食コントロール群と比較して、尿中ナトリウム排泄を有意に増加せず、腎NHE3およびNKCC2を含む複数のNa⁺トランスポーターによる代償性ナトリウム再吸収によって生じるのではないかと仮定した。また、ロサルタン単剤療法でも、本研究において食塩感受性を有意に改善しなかったが、これは既報の研究と一致している [Endo S, et al. Hypertens Res 2009; 32:513-519]. 一方で、サイアザイドとロサルタンの併用療法が血圧を低下させ、心肥大と腎機能障害の改善につながったとの報告がある [Yamada Y, et al. Hypertens Res 2011; 34:809-816]. これらの結果は、サイアザイドがナトリウム排泄を促進し、ARB の効果を補完したことを示唆している。本研究では、イブラグリフロジンとロサルタンの併用療法のみが、尿中ナトリウム排泄量を増加させ、食塩感受性の改善を得た。つまり、SGLT2 と AT₁R の両者のシグナルを抑制することは、腎ナトリウム排泄と 食塩感受性の改善に寄与する可能性がある。

また、腎NHE3 と NKCC2 の蛋白質レベルは、ダール食塩感受性ラットの高塩食で増加する [Li XC, et al. Hypertension 2019; 74:526-535, Ruan X, et al. J Clin Invest 1997; 99:1072-1081.]. さらに、SGLT2阻害薬（ルセオグリフロジン）では、自然発症高血圧ラットの腎NHE3 およびNKCC2蛋白質の発現が増加したと報告されている [Rahman A, et al. J Hypertens 2016; 34:893-906]. 一方で、ARB（アジルサルタン）は、ユビキチン-プロテアソーム分解を介して NHE3 発現を減少させる [Hatanaka M, et al. PLoS One 2016; 11:e0147786.]. このことから、併用治療は、AT₁Rシグナル遮断を介して、NHE3およびNKCC2を含む腎ナトリウム輸送体の発現レベルを有意に減少させたと考えられる。つまり、ARBがSGLT2阻害剤の投与下では、NHE3 およびNKCC2抑制を介して代償性ナトリウム再吸収を抑制することを示している。その結果、降圧効果につながり心重量や心肥大の抑制に寄与したと推察される。また、SGLT2とAT₁Rの両者を抑制することで、SGLT2阻害薬単独よりも効果的に緻密斑へのナトリウム輸送が改善し、尿細管糸球体フィードバックの改善に寄与した可能性がある。

結論

イブラグリフロジンとロサルタンを使用した SGLT2 と AT₁R を介したシグナル阻害が、食塩感

受性、心肥大、および腎系球体硬化を改善することを明らかにした。また、併用療法において腎 NHE3 および NKCC2 蛋白質レベルの高食塩による活性化を抑制した。したがって、SGLT2 阻害薬と ARB の併用療法は、非糖尿病患者の食塩感受性高血圧と、それに続く腎および心障害を改善し得る有用な治療戦略となる可能性がある。