心筋リモデリングと Na⁺/グルコース共輸送体タンパク 1 (SGLT1)弘瀬雅教,^{*,a} 松下尚子,^b 石田菜々絵,^a 衣斐美歩,^a 斎藤麻希^a

Roles of Sodium-Glucose Cotransporter 1 (SGLT1) in the Induction of Cardiac Remodeling

Masamichi Hirose,^{*,a} Naoko Matsushita,^b Nanae Ishida,^a Miho Ibi,^a and Maki Saito^a^aSchool of Pharmaceutical Sciences, Iwate Medical University; 2-1-1 Nishitokuta, Yahaba-cho, Shiwa-gun, Iwate 028-3694, Japan; and ^bSchool of Medicine, Iwate Medical University; 19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-0023, Japan.

(Received October 27, 2017)

It is well-known that metabolic remodeling occurs in the presence of cardiomyopathy induced by cardiac ischemia and hypertrophy, and diabetes mellitus. It is also known that a novel cardiac glucose transporter, sodium-glucose cotransporter 1 (SGLT1), is expressed in the human heart. However, the role of SGLT1 in the development of cardiac metabolic remodeling is still unclear. Recent studies demonstrated that SGLT1 activation improves ischemia-reperfusion-induced cardiac injury, and increased SGLT1 gene expression is observed in hypertrophic, ischemic, and diabetic cardiomyopathy in human hearts. Moreover, increases in SGLT1 protein expression cause cardiac remodeling such as hypertrophy and increased interstitial fibrosis in mice. We demonstrated that ischemia-reperfusion-induced cardiac injury was potentiated in SGLT1-deficient mice. In contrast, chronic pressure overload induced by transverse aortic constriction (TAC) caused cardiac hypertrophy and reduced left ventricular fractional shortening in C57BL/6J wild-type mice. Moreover, the TAC-induced hypertrophied heart showed increased SGLT1 and AMPK α protein expressions. These results suggest the different effects of SGLT1 activation on cardiac diseases such as acute ischemia-reperfusion-induced cardiac injury and chronically-induced cardiac hypertrophy. Thus, SGLT1 may be a novel therapeutic target for the treatment of patients with cardiac diseases such as ischemic and hypertrophic cardiomyopathy.

Key words—cardiac hypertrophy; sodium-glucose cotransporter 1; chronic pressure overload; ischemia-reperfusion-induced cardiac injury

1. はじめに

超高齢国家であるわが国では、高齢者に多い疾患である心不全の患者が将来に渡り著明に増加することが予想されている。それゆえ、本疾患の診断と治療法の確立は、社会的要請となっている。高血圧症のような慢性的心臓圧負荷や狭心症・心筋梗塞などの虚血性心疾患は、心不全へ進展する可能性が高いため、その新しい治療法について研究を進めることは大変重要なことである。これまでの研究から不全心のような病的な心筋では、代謝リモデリングが引き起こされ、脂肪酸の β 酸化とミトコンドリアでの酸化リン酸化は抑制されてグルコースの心筋への

取り込みが亢進していることが示されている。¹⁾ このことは、心疾患においては、糖代謝リモデリング特に糖取り込みの亢進がなんらかの役割を担っていることが示唆させる。糖輸送担体 (glyco-transporter) は、大きく促進拡散型糖輸送担体 (glucose transporter; GLUT) とナトリウムイオン共輸送体のつくる Na⁺ の電気化学的勾配によって供給されるエネルギーを利用して、グルコースの細胞内濃度を増加する Na⁺ 共役能動輸送性糖輸送担体 (sodium glucose cotransporter; SGLT) に分類される。後者の SGLT は、6つのサブタイプからなり、それぞれ生体内の特定の臓器組織に分布しており、生体内の糖代謝において重要な役割を担っている。最近、この SGLT をターゲットにした創薬も進んできており、現在、SGLT2 阻害薬が糖尿病治療薬として臨床の場で使用されている。一方、グルコースに高親和性があり、2分子の Na⁺ と共役してグルコース輸送を行うユニポートトランスポーターであ

^a岩手医科大学薬学部 (〒028-3694 岩手県紫波郡矢巾町西徳田 2-1-1), ^b岩手医科大学医学部 (〒020-0023 岩手県盛岡市内丸 19-1)

*e-mail: mhirose@iwate-med.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 137 年会シンポジウム S44 で発表した内容を中心に記述したものである。

る SGLT1 は、主に腸管上皮に分布しているが、腎の近位尿細管、脳、骨格筋、気管や心臓にも発現が認められる。最近この SGLT1 の疾患治療薬としての可能性についても研究が行われてきており、本総説では、心疾患治療における SGLT1 阻害薬の可能性について述べたい。

2. SGLT1 の心臓作用

2-1. 急性の虚血-再灌流心筋障害と SGLT1

急性の虚血-再灌流心筋障害の原因には、細胞内カルシウム過負荷や活性酸素の産生、心臓の微小循環障害等、様々なものが関与していることが報告されている。特に虚血再灌流時の細胞内外における pH 変化は、 Na^+/H^+ 交換機構を介した細胞内 Na^+ 流入増加に引き続く $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構の働きによる細胞内カルシウム過負荷から心筋障害を引き起こすことが示されている。SGLT1 は、2 分子の Na^+ と共役してグルコース輸送を行うユニポートトランスポーターであることから、虚血再灌流時には細胞内 Na^+ 流入増加に続く $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構の働きによる細胞内カルシウム過負荷から心筋障害を増強させる可能性が示唆される。実際、摘出モルモット心臓を用いたわれわれの研究では、SGLT 阻害薬のフロリジンが急性の虚血-再灌流心筋障害による心室性頻脈性不整脈を抑制することを証明しており、心臓に発現する SGLT1 は、心筋障害を引き起こす可能性が示唆された。¹⁾ しかし一方で、マウスを用いた急性の虚血-再灌流心筋障害の研究においては、SGLT1 の活性化が心筋保護的に働いていることが証明されている。²⁾ さらに、ラットを用いた虚血-再灌流心筋障害に関する研究においては、心筋の虚血プレコンディショニングにより心筋細胞膜の SGLT1 タンパクの発現が増強され、これが虚血-再灌流心筋障害を抑制していることが証明されている。³⁾ このような結果の差異は、どのような機序によって起こるのであろうか？ 種の違いによる差異も否定できないが、最近の研究から病的な心筋では代謝リモデリングによるミトコンドリアでの酸化リン酸化の抑制による活性酸素の発生抑制、解糖系亢進による必要エネルギーの産生によって心筋保護に働いていることが報告されており、⁴⁾ SGLT1 は病的な心筋の糖代謝リモデリングにおいて心筋の糖取り込みを増加させ、ATP 産生を助けるという意味で心筋保護的に働いている可能性も考えられる。今回

Fig. 1. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 1 (SGLT1) on Ischemia-reperfusion Induced Cardiac Injury in Isolated-perfused Langendorff Hearts

Panel A, Effects of SGLT1 on left ventricular developed pressure (LVDP) during ischemia-reperfusion of the heart. Panel B, Effects of SGLT1 on left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) during ischemia-reperfusion of the heart. Panel C, Effects of SGLT1 on left ventricular end-systolic pressure (LVESP) during ischemia-reperfusion of the heart. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. WT.

われわれは、SGLT1 遺伝子欠損 (SGLT1-KO) マウスを用いて急性の虚血-再灌流心筋障害に対する SGLT1 の関与について摘出マウス Langendorff 心を用いて検討した。Figures 1, 2 に示すように、再灌流後の左心室の left ventricular developed pressure (LVDP) は、野生型マウスで SGLT1-KO マウスと比較してより改善していた。Left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) は、野生型マウスと比

Fig. 2. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 1 (SGLT1) on Ischemia-reperfusion Induced Cardiac Injury in Isolated-perfused Langendorff Hearts

Panel A, Effects of SGLT1 on left ventricular dp/dt (dp/dt) during ischemia-reperfusion of the heart. Panel B, Effects of SGLT1 on left ventricular $-dp/dt$ ($-dp/dt$) during ischemia-reperfusion of the heart. Panel C, Effects of SGLT1 on coronary circulation pressure (CCP) during ischemia-reperfusion of the heart. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. WT.

較して SGLT1-KO マウスにおいて有意に上昇していた。一方, left ventricular end-systolic pressure (LVESP) は, 野生型マウスと SGLT1-KO マウスで同等であった。再灌流後の左心室の $+/-dp/dt$ は, 野生型マウスで SGLT1-KO マウスと比較してより改善していた。一方, coronary circulation pressure (CCP) は, 野生型マウスと SGLT1-KO マウスで同等であった。これらの結果から, 野生型 WT マウスと比較して SGLT1 遺伝子欠損マウス心臓では, 虚血-再灌流心筋障害が増強されることが

Fig. 3. Protein Expression Levels of Membrane SGLT1 (A) and Cytosol Phosphorylated-AMPK α (B) in Non-transverse Aortic Constriction (TAC)-operated Wild Type [WT (TAC -)] and TAC-operated Wild Type [WT (TAC +)] Mice 6 Weeks after TAC

* $p < 0.05$, vs. WT TAC(-).

証明され, SGLT1 は虚血再灌流時の心筋障害抑制に重要な役割を担っていることが示唆された。虚血-再灌流心筋障害において虚血プレコンディショニングが, 心筋保護的に働くことはよく知られている。ラットを用いた最近の知見では, 虚血プレコンディショニングによって活性化された protein kinase C (PKC) が, SGLT1 を活性化して心筋の糖取り込みを増加することによって心筋保護的に働くことがわかってきている。⁵⁾ これらの結果を踏まえて, 虚血-再灌流心筋障害に対する SGLT1 の関与について動物種依存性があるかについては, 更なる研究が必要である。

2-2 慢性的心筋負荷による病的肥大・心不全と SGLT1 高血圧症のような慢性的心臓圧負荷や狭心症・心筋梗塞などの虚血性心疾患により誘発される心筋リモデリングは, 病的肥大から心不全へ移行していく。この病的肥大や心不全についてはこれまで多くの研究がなされ, 種々の病的心筋肥大及び心不全発症関連分子が同定されてきている。

アンジオテンシン、エンドセリン、フェニレフリン及び機械的変形は、GTP-結合タンパク q (Gq) の活性化を介してイノシトール三リン酸 (IP₃) とジアシルグリセロール (DAG) の産生を刺激して、PKC-MAP キナーゼ経路の活性化を引き起こす。さらに IP₃ と DAG は、細胞膜に存在するカルシウムイオンチャネルの TRPC チャネルや細胞内カルシウムイオンチャネルの IP₃ 受容体の活性化等を通して細胞内カルシウム濃度の上昇を引き起こす。この細胞内カルシウム濃度の上昇は、Ca²⁺-カルシニューリン-NFAT 経路や Ca²⁺/カルモジュリン-NFκB-IL-18 経路を介して病的な心筋肥大・心不全への関与が証明されている。

最近、SGLT1 の心臓作用について研究が進み、SGLT1 を心臓特異的に強発現したマウスにおいて心筋肥大と心筋の線維化増大が引き起こされることが報告された。⁶⁾ さらに、心筋肥大症、虚血性心疾患及び糖尿病性心筋症患者において、心筋の SGLT1 遺伝子の発現が増強されていることが報告され、⁷⁾ 心筋の病態生理において SGLT1 が重要な役割を演じている可能性が示唆されている。しかしながら、病的な心肥大・心不全発症と SGLT1 との因果関係については、いまだ不明な点が多く存在している。SGLT1 の活性化は、病的な心筋での糖の取り込みを増加する可能性が高い一方、その活性化は細胞内 Na⁺ の増加による Na⁺-Ca²⁺ 交換機構の活性化を介した細胞内 Ca²⁺ の増加を引き起こしている可能性がある。そしてこの細胞内 Ca²⁺ の増加は、心筋肥大・心筋線維化の増大や心不全への進展を起こしている可能性が高い。実際、糖尿病モデルの病的な心筋において SGLT1 の活性化による細胞内 Na⁺ の増加が報告されており、細胞内カルシウム増加の可能性は高い。⁸⁾ しかし、SGLT1 の発現増加や細胞膜移行は、AMPK の活性化によって引き起こされることが報告されているが、⁹⁾ この AMPK の活性化は、他方で MAP キナーゼの ERK の活性化を抑制して心筋肥大抑制的に働くことも知られている。¹⁰⁾ 今回われわれは、高血圧症による慢性的心臓圧負荷のモデルである大動脈弓部縮窄 (transverse aortic constriction; TAC) 誘発心臓圧負荷マウスモデルを用いて慢性的心臓圧負荷により誘発される病的な心筋肥大・心不全に対する SGLT1 の役割について、SGLT1 遺伝子欠損マウスで検討した。ま

ず、TAC による慢性的心臓圧負荷により野生型マウスにおいて細胞膜における SGLT1 タンパク発現が増加することがわかった (Fig. 3)。さらに、SGLT1 タンパク発現増加を制御している可能性が示唆されている⁸⁾ AMPKα の心臓での発現も慢性的心臓圧負荷で増加していることがわかった (Fig. 3)。TAC による慢性的心臓圧負荷は、野生型マウスにおいて左心室収縮能の低下を引き起こすが、SGLT1 遺伝子欠損マウスにおいては、左心室収縮能の低下が改善した。さらに、野生型マウスで認められた TAC による慢性的心臓圧負荷や新生児摘出心筋へのフェニレフリン負荷による心筋肥大についても、SGLT1 遺伝子欠損マウスでは有意に抑制されていることがわかった。これまでの他施設の SGLT1 の心臓作用に関する研究結果とわれわれの今回の研究結果から、SGLT1 は、病的な心筋の心筋リモデリングにおいて重要な役割を担っている可能性があり、心筋の SGLT1 をターゲットにした治療法開発の可能性が示唆される。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Hirose M., Shibasaki T., Nakada T., Kashi-hara T., Yano S., Okamoto Y., Isaji M., Matsushita N., Taira E., Yamada M., *Biol. Pharm. Bull.*, **37**, 1168–1176 (2014).
- 2) Kashiwagi Y., Nagoshi T., Yoshino T., Tanaka T. D., Ito K., Harada T., Takahashi H., Ikegami M., Anzawa R., Yoshimura M., *PLoS One*, **10**, e0130605 (2015).
- 3) Kanwal A., Nizami H. L., Mallapudi S., Putcha U. K., Mohan G. K., Banerjee S. K., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **472**, 392–398 (2016).
- 4) Endo J., Sano M., Katayama T., Hishiki T., Shinmura K., Morizane S., Matsuhashi T., Katsumata Y., Zhang Y., Ito H., Nagahata Y., Marchitti S., Nishimaki K., Wolf A. M., Nakanishi H., Hattori F., Vasiliou V., Adachi T., Ohsawa I., Taguchi R., Hirabayashi Y., Ohta S., Suematsu M., Ogawa S., Fukuda K., *Circ. Res.*, **105**, 1118–1127 (2009).
- 5) Kanwal A., Kasetti S., Putcha U. K., Asthana S., Banerjee S. K., *Drug Des. Devel. Ther.*,

- 10**, 2929–2938 (2016).
- 6) Ramratnam M., Sharma R. K., D'Auria S., Lee S. J., Wang D., Huang X. Y., Ahmad F., *J. Am. Heart Assoc.*, **3**, e000899 (2014).
- 7) Di Franco A., Cantini G., Tani A., Coppini R., Zecchi-Orlandini S., Raimondi L., Luconi M., Mannucci E., *Int. J. Cardiol.*, **243**, 86–90 (2017).
- 8) Lambert R., Srodulski S., Peng X., Margulies K. B., Despa F., Despa S., *J. Am. Heart Assoc.*, **4**, e002183 (2015).
- 9) Banerjee S. K., Wang D. W., Alzamora R., Huang X. N., Pastor-Soler N. M., Hallows K. R., McGaffin K. R., Ahmad F., *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **49**, 683–692 (2010).
- 10) Meng R., Pei Z., Zhang A., Zhou Y., Cai X., Chen B., Liu G., Mai W., Wei J., Dong Y., *Arch. Biochem. Biophys.*, **511**, 1–7 (2011).