



オートファジー障害改善を介したSGLT2阻害薬の腎保護作用の新機構

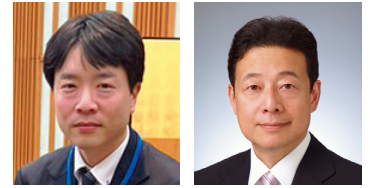
医学系研究科 腎臓内科学

特任助教（常勤）山本 毅士

<https://researchmap.jp/tyamamoto-handai3857>

教授 猪阪 善隆

<https://researchmap.jp/isaka-handai3857>



研究の概要

近年、SGLT2阻害薬は糖尿病の有無にかかわらず慢性腎臓病（CKD）の進展を抑制することが明らかとなり、腎臓病治療において注目を集めています。さらに、大規模メタ解析では急性腎障害（AKI）の発症抑制効果も示されていますが、その腎保護メカニズムには未解明の部分が残されています。特に、細胞内分解システムであるオートファジーに関わる機序は十分に理解されていません。糸球体過剰濾過により、アルブミンに結合した飽和脂肪酸などの尿管管への曝露が増加すると、オートファジー障害が生じます。本研究では、SGLT2阻害薬エンバグリフロジン（EMPA）に注目し、尿蛋白の少ない肥満マウスモデルを用いて解析しました。その結果、EMPAは糸球体過剰濾過を改善してアルブミン曝露を軽減し、オートファジー障害を是正しました。さらに、EMPAはオートファジーを改善し、虚血再灌流によるAKIを軽減させました。

研究の背景と結果

我々は、近位尿管におけるメガリンを介したアルブミン再吸収と、細胞内の分解機構であるオートファジーリソソーム系に着目し、SGLT2阻害薬エンバグリフロジン（EMPA）の腎保護作用の機序を検討しました。

高脂肪食を2か月間与えた肥満モデルマウスでは、糸球体内圧が上昇しながらも尿蛋白は少なく、ヒト非糖尿病CKDに近い病態を呈します。このモデルで通常食、高脂肪食、高脂肪食+EMPA投与の3群を比較したところ、高脂肪食群では近位尿管に空胞病変が形成されましたが、EMPA投与により改善しました（図2）。これらの空胞はリソソームマーカーLAMP1陽性かつトルイジンブルー陽性であり、リソソーム内リン脂質の蓄積による負担がEMPAにより軽減されることが示されました。

次に、糸球体内圧低下によるメガリン介在性アルブミン再吸収量の変化を検討しました。タモキシフェン誘導性近位尿管特異的メガリン欠損マウスを作製し、肥満モデルで尿中アルブミンを解析したところ、肥満群ではアルブミン再吸収が増加していましたが、EMPA投与により軽減しました。

さらに、アルブミン曝露量の減少がオートファジーに与える影響を評価するため、オートファゴソームをGFPドットとして可視化できるGFP-LC3トランスジェニックマウスを用いて腎臓のオートファジー活性を解析しました。肥満マウスではオートファジー障害がみられましたが、EMPA投与により改善しました。

最後に、虚血再灌流傷害モデルを用いてAKI脆弱性への影響を検討したところ、野生型ではEMPAがAKIを改善しましたが、近位尿管特異的オートファジー不全マウスではその効果は消失しました。これらの結果から、EMPAはオートファジー依存的に腎保護効果を発揮することが明らかとなりました。

研究の意義と将来展望

薬剤によるオートファジー制御は多くの疾患で試みられていますが、単に活性を高めるだけではリソソームに過負荷を生じ、十分な効果が得られないことがあります。本研究では、EMPAがリソソーム負担を軽減し、オートファジーを適切に回復させることで腎保護効果を発揮することを明らかにしました（図1）。この新しい機序は、肥満・糖尿病のみならず、オートファジー障害を呈する腎老化にも共通する治療標的となり得ます。今後、EMPAが幅広い患者層に応用され、CKD進行抑制やAKI発症予防に貢献することが期待されます。

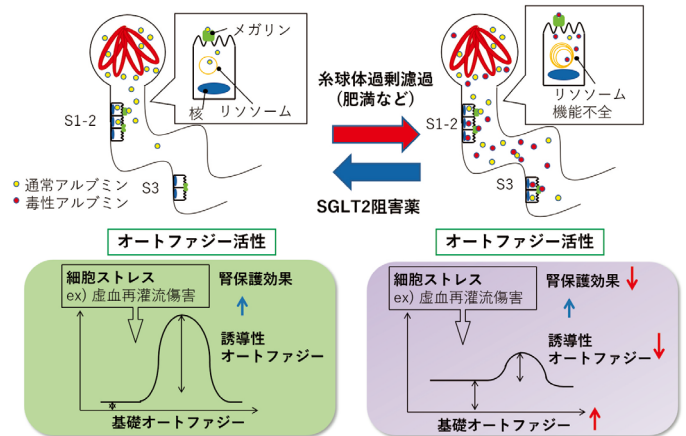


図1

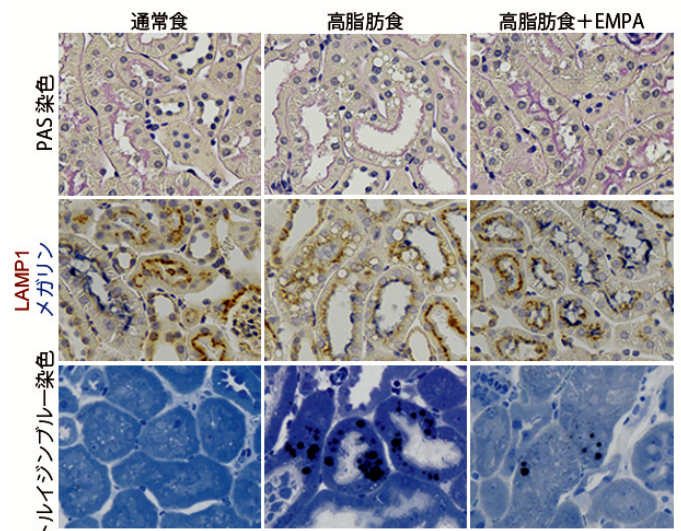


図2

特許 PCT/JP2022/024923, WO2023276828, PCT/JP2023/007230, WO2023163203

論文 Matsui, Sho; Yamamoto, Takeshi; Isaka, Yoshitaka et al. Empagliflozin protects the kidney by reducing toxic ALB (albumin) exposure and preventing autophagic stagnation in proximal tubules. *Autophagy*. 2025, 21, 583-597. doi: 10.1080/15548627.2024.2410621
Yamamoto, Takeshi; Isaka, Yoshitaka. Pathological mechanisms of kidney disease in ageing. *Nat Rev Nephrol*. 2024, 20(9), 603-615. doi: 10.1038/s41581-024-00868-4

参考URL 大阪大学腎臓内科ホームページ <https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/kid/kid/index.html>

キーワード SGLT2阻害薬、オートファジー、肥満、慢性腎臓病、急性腎障害