



2022年1月28日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科
東北大学大学院医工学研究科
東北大学病院

糖尿病性腎症の原因物質であるフェニル硫酸は腸から糖の吸収を行う輸送体を阻害することで減少できる

【研究のポイント】

- 血液中のフェニル硫酸^{注1}は糖尿病性腎臓病^{注2}の原因物質であり、その血中濃度を下げる方法が求められていた。
- 腸からの糖の吸収を行う輸送体（SGLT1）^{注3}を特異的に阻害する SGLT1 阻害剤を腎不全マウスに投与することで、フェニル硫酸の低下と腎機能改善がもたらされた。
- SGLT1 特異的阻害剤 SGL5213 ^{注4}を用いて腸からの糖吸収を抑制することが、血糖をさげてフェニル硫酸を低下させる重要な治療法となりうる。

【研究概要】

糖尿病性腎臓病は、糖尿病患者の約 20～30%が発症し、透析導入率としては第 1 位、透析患者さん全体の 4 割を占める疾患です。糖尿病性腎症を早期に感知することは、透析にいたる患者さんを減らす上で非常に重要です。

東北大学大学院医学系研究科および同大学院医工学研究科の阿部高明教授の研究グループは、腸内細菌が作り出すフェニル硫酸が腎臓のミトコンドリア機能を傷害することで、糖尿病性腎臓病を悪化させる事を報告してきました。つまり、血中フェニル硫酸を減らすことが、透析導入を抑制する重要な治療法につながると思われました。今回、阿部教授のグループは、腸から糖を吸収する輸送体である SGLT1 を阻害することで血糖降下作用のある SGLT1 阻害剤 SGL5213 を腎不全マウスに投与すると、血中フェニル硫酸濃度が低下し、腎機能が改善する事を明らかにしました。本研究により糖尿病患者さんは、SGLT1 阻害剤を服用することによりフェニル硫酸の産生が抑制され、糖尿病性腎症から腎不全への進展が抑えられる可能性が示唆されました。

本研究結果は、Physiological Reports に 2021 年 12 月 18 日に発表されました。

【研究内容】

日本国内の透析患者さんのうち、糖尿病性腎臓病は発症原因となる最多の疾患であり、全体の約 4 割を占めます。糖尿病性腎臓病による透析導入患者数の抑制のためには、糖尿病患者さんの中から、糖尿病性腎臓病を発症し、さらに末期腎不全に進展するリスクが高い患者さんを、早期に見極めて積極的に治療することが重要です。

東北大学大学院医学系研究科および同大学院医工学研究科の阿部 高明(あべたかあき)教授の研究グループは、これまでに(1)腸内細菌が産生に関わるフェニル硫酸が糖尿病性腎臓病の原因物質の1つであること、(2)糖尿病患者を対象にしたヒトの臨床研究の結果からフェニル硫酸は糖尿病性腎臓病増悪の予測因子であること、(3)フェニル硫酸産生を抑えるとアルブミン尿と腎機能が改善すること、からフェニル硫酸を低下させることが糖尿病性腎臓病の新たな治療法開発のターゲットとなり得ることを報告してきました(Kikuchi K. Nat. Commun. 2019)。

また、腎臓病や糖尿病では、腸内細菌叢^{注5}の変化が起こりフェニル硫酸などの毒素が蓄積する事が知られており、その是正が新しい糖尿病性腎症の治療法となりうる事が示されていました。腸内では、いわゆる善玉菌の栄養源となる食物繊維やグルコースが増えると、善玉菌の働きが強化され腎不全が改善する事が、阿部教授のグループによるこれまでの動物実験で明らかにされていました。一方で、糖尿病性腎臓病での効果は確認されていませんでした。腸管からのグルコースの吸収は SGLT1 という輸送体が担っています。従って小腸上皮でのグルコース吸収を担う SGLT1 の阻害は、グルコースの吸収を遅らせることで、血糖降下作用と腸内細菌由来の尿毒素の血中濃度の減少効果があることが考えられました。

今回、阿部教授のグループは、SGLT1 阻害剤の一つである SGL5213 を腎不全マウスに経口投与することにより、腎不全時に上昇する腸内細菌由来の尿毒素であるフェニル硫酸と動脈硬化の原因物質であるトリメチルアミン-N-オキシド^{注6}の血中濃度が低下し、さらに腎機能(BUN、クレアチニン)が改善することを明らかとしました(図 1)。また腸内細菌叢の解析からは、肥満などで増加するファーミキューテス菌とバクテロイデス菌の比率(F/B 比)^{注7}が腎不全でも増加し、一方で SGL5213 の投与により低下することが明らかになりました。フェニル硫酸は、その 100%が食事中的のアミノ酸(チロシン)から腸内細菌によって産生される代謝物で、産生酵素は腸内細菌のみが保有しています。近年、糖尿病性腎症と診断された 2 型糖尿病患者さんと健康な人について、糞便のメタゲノム解析によって腸内細菌叢を比較した報告があります。Prevotella 属^{注8}などに明確な差異があることが報告されており、腸内細菌叢の乱れが糖尿病に関与すると考えられます。

結論: 上記のように、フェニル硫酸は食事中的のチロシンが、腸内細菌によって変換されて産生されます。従って、糖尿病患者さんは食事中的の肉やチーズに含まれるチロシンを減らす事により、フェニル硫酸の産生を抑制することが可能と考えます。しかしながら、チロシンのみを料理や加工により食事から除くことは、非常に困難であり現実的ではありません。従って、糖尿病性腎臓病患者さんに対しては、主にチロシンに着目した栄養指導とともに SGL5213 のような腸管での SGLT1 阻害を行う事で、糖尿病性腎症から腎不全への進展が抑えられる可能性が示唆されます。

支援: 本研究は AMED 循環器糖尿病等生活習慣対策事業、ムーンショット型研究開発事業および文科省科研費の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1.フェニル硫酸：食事に含まれるチロシンが腸内細菌によってフェノールに変わることにより生体内で出来る代謝物。糖尿病患者の血中に多く、腎臓のミトコンドリア機能を傷害することでアルブミン尿が出る原因となり、また腎臓の予後を予測するマーカーでもある。
- 注2.糖尿病性腎臓病：慢性腎臓病(CKD)のなかで、糖尿病がその発症・進展に關与する腎臓病。透析導入の第1番目の原因である。
- 注3.輸送体 SGLT1：Na⁺グルコース輸送体、体内でグルコースを吸収するトランスポーター。腎臓では SGLT2 が 90%、SGLT1 が 10%の割合で糖の吸収をつかさどる。一方、腸管では SGLT1 が主にグルコースの吸収をおこなう。
- 注4.SGLT2阻害薬：SGLT1 を特異的に阻害する化合物
- 注5.腸内細菌叢：人の腸管内には 500～1000 種類、100 兆～1000 兆個の腸内細菌が生息し腸内細菌叢（フローラ flora、microbiota）を形成している。腸内細菌のバランスの変化が各種疾患の原因になるとされている。
- 注6.トリメチルアミン-N-オキシド：食事中的コリンが腸内細菌によって変化してできる代謝物。動脈硬化や腎不全の原因物質と言われている。
- 注7.ファーミキューテス菌とバクテロイデス菌の比率（F/B 比）：腸内細菌叢のバランスを示す指標。ファーミキューテスとバクテロイデスの比率(F/B 比)が大きくなるほど（ファーミキューテスが多く、バクテロイデスが少ないほど）肥満になりやすいという報告がある。
- 注8.Prevotella 属：腸内細菌のうち炭水化物発酵を主におこなう菌種。一般に善玉菌とも呼ばれる。

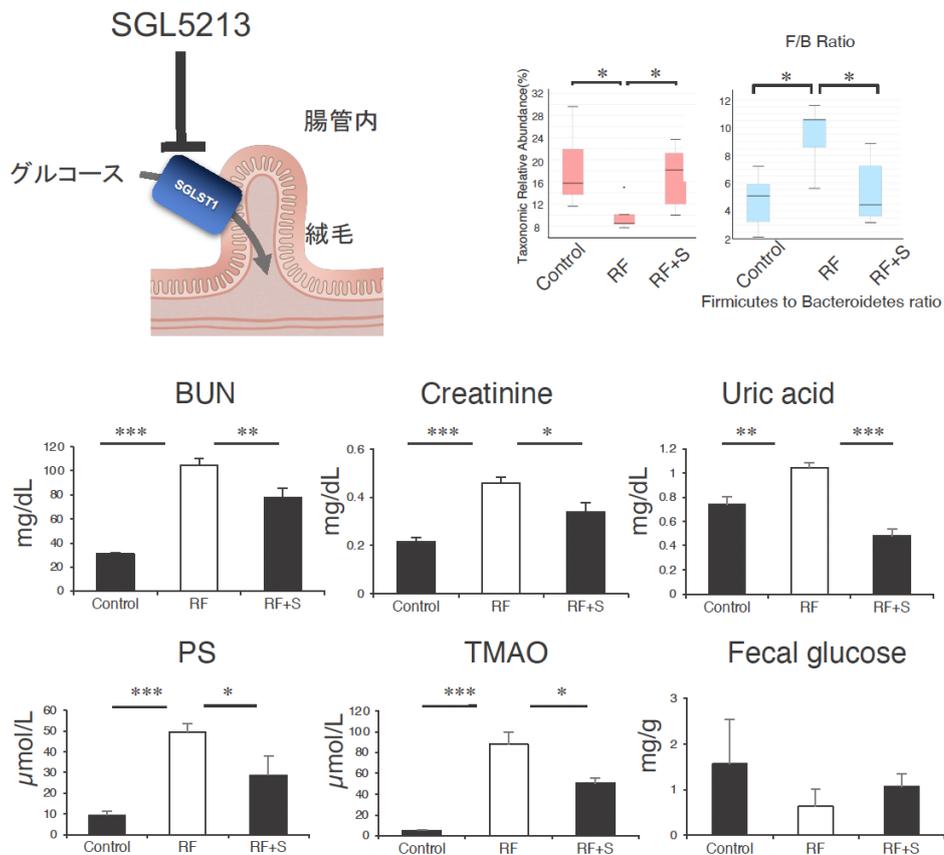


図 1. SGLT213 を腎不全マウスに投与する事で、フェニル硫酸、トリメチルアミン-N-オキシドの血中濃度が低下し腎機能 (BUN、Cr) が改善した。

【論文題目】

Title: SGLT-1-specific inhibition ameliorates renal failure and alters the gut microbial community in mice with adenine-induced renal failure

Authors: Hsin-Jung Ho, Koichi Kikuchi, Daiki Oikawa, Shun Watanabe, Yoshitomi Kanemitsu, Daisuke Saigusa, Ryota Kujirai, Wakako Ikeda-Ohtsubo, Mariko Ichijo, Yukako Akiyama, Yuichi Aoki, Eikan Mishima, Yoshiaki Ogata, Yoshitsugu Oikawa, Tetsuro Matsuhashi, Takafumi Toyohara, Chitose Suzuki, Takehiro Suzuki, Nariyasu Mano, Yoshiteru Kagawa, Yuji Owada, Takane Katayama, Toru Nakayama, Yoshihisa Tomioka, Takaaki Abe*

*責任著者

日本語タイトル：SGLT-1 特異的阻害薬は腸内環境を変化させアデニン誘発腎不全マウスの腎機能を改善する。

著者：何 欣蓉、菊地晃一、及川大樹、渡邊駿、金光祥臣、三枝大輔、鯨井涼太、大坪和香子、一條真梨子、秋山由雅子、青木裕一、三島英換、尾形佳昭、及川善嗣、松橋徹郎、豊原敬文、鈴木千登世、鈴木健弘、眞野成康、香川慶輝、大和田祐二、片山高嶺、中村亨、富岡佳久、阿部高明

掲載誌名：Physiological Reports

DOI: 10.14814/phy2.15092

研究者情報

阿部高明 教授

東北大学大学院医学系研究科病体液性制御学分野

東北大学大学院医工学系研究科分子病態医工学分野

研究室 URL <https://www.mitomoonshot.med.tohoku.ac.jp/>

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科病体液性制御学分野

東北大学大学院医工学系研究科分子病態医工学分野

教授 阿部 高明

Eメール: mitomoonshot@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-8032

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: press@pr.med.tohoku.ac.jp