

## 論文内容の要旨

Pretreatment with KGA-2727, a selective SGLT1 inhibitor, is protective against myocardial infarction-induced ventricular remodeling and heart failure in mice

(選択的 SGLT1 阻害薬, KGA-2727 による心筋梗塞誘発心不全の改善効果)

(澤陽平, 斎藤真希, 石田菜々絵, 衣斐美歩, 松下尚子, 森野禎浩, 平英一, 弘瀬雅教)

(Journal of Pharmacological Sciences 142 巻, 1 号, 令和 2 年 1 月掲載)

## I. 研究目的

心不全の原因疾患として虚血性心疾患が最多と言われており、予後が悪いことも報告されている。心筋梗塞発症後、心臓は心筋肥大や心臓間質の線維化といった心臓リモデリングを形成し心不全に至るが、この過程を止める決定的な薬剤は未だ存在しない。ヒト虚血性心筋症や肥大型心筋症などの病的な心筋において sodium-glucose cotransporter 1 (SGLT1) の発現が増加することが多数報告されている。基礎実験の分野でも心疾患モデルを用いて SGLT1 の研究が行われており、ラットを用いた虚血再灌流モデルにおいて SGLT1 阻害薬を使用したところ、心保護作用が認められたとの報告も存在する。選択的 SGLT1 阻害薬の投与が、心筋梗塞による心収縮能低下や心臓の構造的リモデリングを抑制する事ができるかを検証することが本研究の目的である。

## II. 研究対象ならび方法

Control (sham) 群, 心筋梗塞作成群 (MI 群), SGLT1 阻害薬 (KGA2727) を心筋梗塞作成 1 週間前より投与した群 (MI+KGA 群) の 3 群間で検討した。マウス冠動脈前下行枝結紮術を用いて心筋梗塞を作成して 4 週後に心臓を取り出し、組織学的評価 (心筋梗塞巣とその周辺を site 2, それ以外の心室部分を site 1 と定義し、ヘマトキシリン・エオジン染色, マッソン・トリクローム染色にて心筋細胞径, 間質の線維化を評価, 蛍光免疫組織染色にて SGLT1 タンパク発現量を評価), 生化学的評価 (核酸増幅 (PCR) 法で atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP),  $\beta$ -myosin heavy chain ( $\beta$ -MHC), Collagen type I, connective tissue growth factor (CTGF), glucose transporter 1 (GLUT1), GLUT4, GLUT8, interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-18, matrix metalloproteinase 2 (MMP-2), MMP-3 の遺伝子発現量の評価) を行った。また心筋梗塞作成前と心臓摘出直前に心臓超音波検査を行い, 心機能評価 (左室収縮能, 左室拡張末期径の計測) を行った。これらの評価項目を 3 群間で統計学的に比較検討した。

### III. 研究結果

1. 心臓超音波検査で左室短縮率(%FS)は、Control 群と比較して MI 群で有意に低下した。MI 群と比較して MI+KGA 群では、FS の有意な改善を認めた。左室拡張末期径は、Control 群と比較して MI 群で有意な拡大を認め、MI+KGA 群では MI 群と比較して有意な改善はなかった。
2. ヘマトキシリン・エオジン染色を用いた心室筋細胞径の計測では、site 1,2 いずれにおいても Control 群と比較して MI 群で有意な心筋細胞の肥大を認めた。また、MI 群と比較して MI+KGA 群で、この心筋肥大は有意に抑制された。さらに、心筋肥大に関与することが知られている ANP, BNP,  $\beta$ -MHC 遺伝子の PCR 法による解析から、site 2 での 3 種の遺伝子発現は、Control 群と比較して MI 群で有意に増加し、その増加は MI+KGA 群で有意に抑制された。一方、site 1 では ANP と  $\beta$ -MHC 遺伝子発現が Control 群と比較して MI 群で有意に増加し、その増加は MI+KGA 群で有意に抑制された。
3. マッソン・トリクローム染色を用いた心臓間質部の線維化評価では、site 1, 2 において Control 群と比較して MI 群で有意な間質線維化の増大があり、この間質線維化の増大は、MI+KGA 群で有意に減少した。さらに、心筋の間質線維化に関与することが知られている遺伝子の PCR 法による解析から、CTGF の遺伝子発現は、site 1, 2 で Control 群と比較して MI 群で有意に増加し、その増加は MI+KGA 群で有意に抑制された。一方、Collagen type 1 の遺伝子発現は、site 2 で Control 群と比較して MI 群で有意に増加したが、その増加は MI+KGA 群で抑制されなかった。
4. 心臓リモデリングや線維化への関与が指摘されている MMP-2, MMP-3 の遺伝子発現は、site2 で Control 群と比較して MI 群で有意に増加した。MMP-2 の増加は、MI+KGA 群で変わらなかったが、MMP-3 増加は MI+KGA 群で有意に抑制された。
5. 抗 SGLT1 抗体を用いた蛍光免疫組織染色で SGLT1 タンパクの発現量は、site 2 において Control 群と比較して MI 群において有意に増強され、その増強は、MI+KGA 群でも変わらなかった。
6. 心筋梗塞による心筋の GLUT1, GLUT4, GLUT8 遺伝子の発現と血糖値に対する SGLT1 阻害薬 (KGA2727) の効果についての検討では、3 群間で有意な差はなかった。

### IV. 結 語

本研究より、心筋梗塞は、心筋の SGLT1 タンパクの発現量を増加させる事や SGLT1 阻害薬 (KGA-2727) の予防投与が、心筋梗塞により発生する心収縮能低下や心臓の構造的リモデリングに対して保護的に働く事が証明された。この事から、選択的 SGLT1 阻害薬である KGA-2727 は、虚血性心筋症による心不全の発症を予防する薬剤として有用である可能性が示唆される。

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 伊藤 智範 (医学教育学講座：地域医療学分野)

副査 教授 平 英一 (薬理学講座：情報伝達医学分野)

副査 准教授 小松 隆 (内科学講座：循環器内科分野)

ヒト虚血性心筋症や肥大型心筋症などの病的心筋において sodium-glucose cotransporter 1 (SGLT1) の発現が増加することが多数報告されている。選択的 SGLT1 阻害薬 (KGA-2727) の投与が、心筋梗塞による心収縮能低下や心臓の構造的リモデリングを抑制する事ができるかを検証することが本研究の目的である。マウスの心筋梗塞モデルを準備し生理学的、組織学的、生化学的に KGA-2727 の効果を検証した。KGA-2727 を投与することで心筋梗塞後の心臓リモデリングは抑制された。心不全に対する新規薬剤の可能性が示唆された。

本論文は心不全と心臓リモデリングにおけるメカニズムや制御法の解明へ有益な知見を示した研究と言える。学位に値する論文である。

## 試験・試問の結果の要旨

KGA-2727 が作用するメカニズム、その後の心臓への影響、可能性など適切な回答を得た。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

## 参考論文

- 1) IL-1 $\beta$  plays an important role in the pressure overload-induced atrial fibrillation (圧負荷誘発心房細動における IL-1 $\beta$  の重要性) (松下 尚子, 他 9 名と共著)  
Biological and Pharmaceutical Bulletin 42 巻, 4 号 (2019): p543-546.
- 2) Chronic pressure overload induces cardiac hypertrophy and fibrosis via increases in SGLT1 and IL-18 gene expression in mice (慢性圧負荷誘発心臓リモデリングと SGLT1, IL-18 の関連性) (松下 尚子, 他 11 名と共著)  
International Heart Journal 59 巻 5 号 (2018): p1123-1133.