

SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2018-09-07 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/00052112

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲 第 153 号 氏名 Xu Liang
論文審査担当者 主査 山本 靖彦
副査 篁 俊成
井上 啓

学位請求論文

題 名 SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice
エンパグリフロジンによる SGLT2 阻害は、脂肪の燃焼と褐色化を促進し、マクロファージの M2 極性を誘導することにより、肥満による炎症とインスリン抵抗性を減弱する
掲載雑誌名 EBioMedicine 第 20 巻 137 頁～149 頁
平成 29 年 06 月掲載

自然免疫系とエネルギー代謝の関連性は古くから知られていたが、肥満の脂肪組織にマクロファージ等の免疫担当細胞が浸潤していることが明らかにされて以来、持続的な低レベルの炎症はインスリン抵抗性を病態基盤とする代謝疾患の発症に密接に関わっている。特に、肥満の代謝臓器（脂肪組織、肝臓等）に浸潤するマクロファージの量および極性の変化は、インスリン抵抗性の発症と維持に重要な役割を担っている。Sodium-glucose cotransporter (SGLT) 2 阻害薬は、唯一、持続的な体重減少作用がみられる新規機序の経口血糖降下薬である。しかしながら、尿糖排泄の増加というカロリーロスをもたらす SGLT2 阻害薬の体重減少メカニズム、および肥満関連疾患に与えるインパクトは十分に明らかではない。本研究の目的は、肥満モデル動物を用いて SGLT2 阻害薬のエネルギー代謝調節機構と肥満関連疾患に与える影響を明らかにすることである。C57BL/6J 野生型 (WT) マウスに高脂肪食、0.003%または0.01% empagliflozin (EMPA) 混合高脂肪食を pair-feeding 下で 16 週間投与し、間接熱量計を用いたエネルギー消費量の測定を行った。また、フローサイトメトリーにより、白色脂肪組織 (WAT)、肝臓に浸潤するマクロファージの量と極性 (M1/M2) を定量化した。WT マウスにおいて、EMPA は高脂肪食による体重増加を抑制し、脂肪肝、耐糖能異常、インスリン抵抗性を改善させた。また、エネルギー消費量と褐色化を促進し、骨格筋の AMPK および ACC のリン酸化亢進、血中線維芽細胞成長因子 21 の濃度は増加し、WAT と褐色脂肪組織における UCP1 の発現増加を伴っていた。さらに EMPA は WAT および肝臓の炎症・ストレスシグナルを抑制し、血中 TNF- α 濃度を低下させた。フローサイトメトリー解析では、EMPA により脂肪組織と肝臓における炎症惹起性 M1 マクロファージの浸潤・蓄積を減少させる一方、炎症抑制性 M2 マクロファージを増加させ、肥満による炎症とインスリン抵抗性を減弱させた。SGLT2 阻害薬エンパグリフロジンは、褐色脂肪化と骨格筋の AMPK 活性化を促進し、エネルギー消費を増大させ、肥満形成や脂肪肝を抑制した。さらに、WAT および肝臓におけるマクロファージの量の低下と極性の M2 シフトを介し、慢性炎症およびインスリン抵抗性を軽減した。

以上の結果は、肥満・糖尿病における病態と SGLT2 阻害薬の作用を考える上で重要な知見で、糖尿病学・代謝学に貢献できる労作であり学位に値すると評価された。