



## ケトン体が糖尿病性腎臓病における腎組織修復の鍵となる

－糖尿病性腎臓病克服への可能性に期待－

滋賀医科大学糖尿病内分泌・腎臓内科 富田一聖大学院生、久米真司学内講師、前川聡教授らを中心とする多施設共同研究グループは、糖尿病モデルマウスを用いた検討により、ケトン体が糖尿病から腎臓を守る新たな治療標的となる可能性を発見しました。

糖尿病性腎臓病は我が国の透析導入原疾患一位の疾患であり、新たな治療法の開発が望まれています。

糖尿病性腎臓病モデルマウスを用いた本研究により、これまで、糖尿病患者の急性合併症として知られているケトアシドーシスの原因物質としてネガティブなイメージが根付いていたケトン体に、糖尿病による臓器障害を予防しうる秘めた力が存在するという、糖尿病におけるケトン体の位置づけにパラダイムシフトを起こす結果が導き出されました。

そしてその効果が、近年類を見ない腎予後改善効果を発揮している新規糖尿病治療薬 SGLT2 阻害薬の腎臓保護メカニズムの一端を担っていることも明らかとなりました。今回明らかとされたケトン体の持つ臓器保護効果に、今後の糖尿病性腎臓病克服への期待がもたれます。

本成果は2020年7月28日付で学術誌「Cell Metabolism 誌」に公表されました。

### Point

- ケトン体は、糖尿病で生じる重篤な急性合併症の一つケトアシドーシスの原因となることから、健康に対するネガティブな印象が持たれてきましたが、本研究により、適切な濃度での上昇範囲において、糖尿病により障害される臓器での組織修復もたらず健康に有益な効果があることが世界で初めて証明されました。
- 昨今の臨床試験から、糖尿病治療薬 SGLT2 阻害薬による強力な臓器保護効果が示されており、そのメカニズムの解明が待たれていました。本研究では、ケトン体とそのメカニズムの一端を担っていることを世界に先駆けて証明しました。
- 細胞内の栄養感知シグナル mTORC1 の働きを抑え、細胞内のエネルギー代謝を良化させることが、ケトン体による組織修復メカニズムに重要であることを明らかとしました。
- 今後、より有効かつ安全なケトン体供給方法の探索により、ケトン体代謝を標的とした糖尿病性腎臓病治療法の開発が進むことが期待されます。 【2枚目以降で詳述】

本件発信元

滋賀医科大学総務企画課 叶、岸

TEL : 077-548-2012

e-mail : hqkouhou@belle.shiga-med.ac.jp

内容詳細（別紙）

## ケトン体が糖尿病性腎臓病における腎組織修復の鍵となる -糖尿病性腎臓病克服への可能性に期待-

### 【研究の背景】

糖尿病性腎臓病は我が国の透析導入原疾患の第一位の腎疾患であり、その病態解明、新規治療標的の同定が喫緊の課題とされています。

我々の体を構成する細胞は常に ATP を産生し、その生命、機能を維持しています。我々の研究室では以前より、糖尿病性腎臓病の腎臓ではこの ATP 産生が障害されることで、腎臓病が進展するという結果を見出し、その是正による新規治療の開発を目指して研究を進めてきました。細胞が ATP を作るために必要な材料は主にブドウ糖、脂肪酸、ケトン体です。この中でもケトン体は、長期絶食中の ATP 産生源としての役割が強く、飽食の時代においてその必要度は減り、更に、糖尿病の急性合併症であるケトアシドーシスの原因物質となることから、このケトン体には強いネガティブイメージが根付いていました。

近年、腎臓から尿へのブドウ糖排泄を増加させて血糖値を低下させる SGLT2 阻害薬が新規糖尿病治療薬として臨床応用されました。驚くことに、同薬剤には血糖値を低下させる効果はもちろん、既存の糖尿病治療薬には見られない強い腎臓保護効果があることがわかってきました。興味深いことに、この SGLT2 阻害薬を内服した患者さんの血中では絶食と同じようにケトン体濃度が少し上昇することが報告され、これらは他の糖尿病治療薬には見られない現象でありました。そこで我々は、長くネガティブイメージが根付いたケトン体には、腎臓のエネルギー代謝異常を是正し、糖尿病性腎臓病の悪化を抑制しうる秘めた力があるのではないかと考え、マウスモデルを用いてこの仮説を検証しました。

### 【研究の結果】

1) 糖尿病性腎臓病の腎臓は ATP 産生にケトン体を必要としている。

腎臓を構成する細胞の一つ近位尿細管細胞は、元来、ATP 産生に脂肪酸を利用されてきましたが、今回の研究で、糖尿病性腎臓病モデルマウスの近位尿細管細胞では脂肪酸由来の ATP 産生が障害される一方で、ケトン体由来の ATP 産生が増強するという結果が得られ、障害された腎臓では ATP 産生が脂肪酸依存からケトン体依存に変化することが明らかとなりました（図1）。

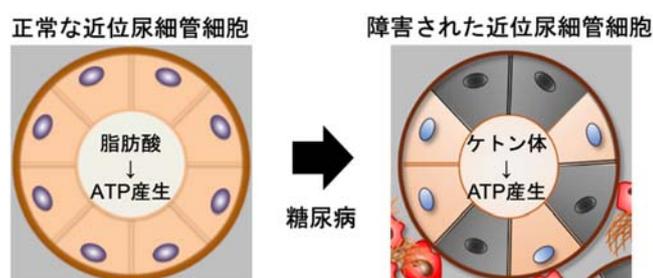


図1. 正常の腎近位尿細管細胞でのATP産生は脂肪酸代謝に依存しているが、糖尿病で障害された腎臓ではケトン体代謝に依存するようになり、エネルギー代謝シフトが生じる。

## 2) ケトン体前駆物質 (1,3-ブタンジオール) はマウス糖尿病性腎臓病を改善させる。

糖尿病性腎臓病モデルマウスにケトン体前駆物質である 1,3-ブタンジオールを投与することで、腎内 ATP 産生の回復、腎障害の改善が確認されました (図 2)。これらの結果から、ATP 産生源としてケトン体を要求する障害腎に対し、ケトン体を供給することが、まさに腎臓病の改善につながる可能性が示されました。この結果は、ケトン体代謝の制御が糖尿病性腎臓病の治療につながる世界で初めての知見となりました。

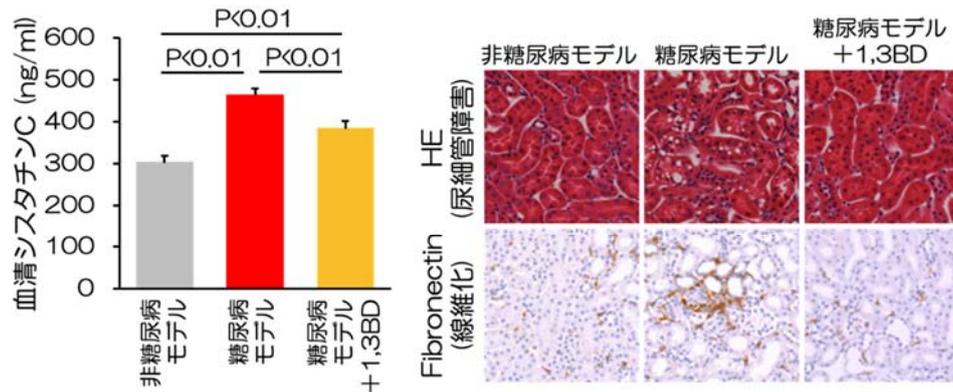


図2. 糖尿病モデルで上昇した腎機能低下を示す血清シスタチンCの上昇 (左) や組織障害 (右) はケトン体前駆物質 (1,3ブタンジオール; 1,3-BD) の投与により改善する。

## 3) ケトン体の産生障害により SGLT2 阻害薬による腎臓保護効果は打ち消される。

SGLT2 阻害薬の腎臓保護作用にケトン体が関与するかどうかを検証するために、内因性ケトン産生に必要な律速酵素 Hmgcs2 を欠損させた糖尿病性腎臓病モデルマウスを作製し、SGLT2 阻害薬 (エンパグリフロジン) の効果を検証したところ、同マウスにおいては、SGLT2 阻害薬の腎臓保護効果が消失しました (図 3)。これにより、SGLT2 阻害薬の腎臓保護効果に内因性のケトン体産生が不可欠であることを証明され、世界中でその解明が進められている SGLT2 阻害薬による臓器保護機構の一端を解明する結果となりました。

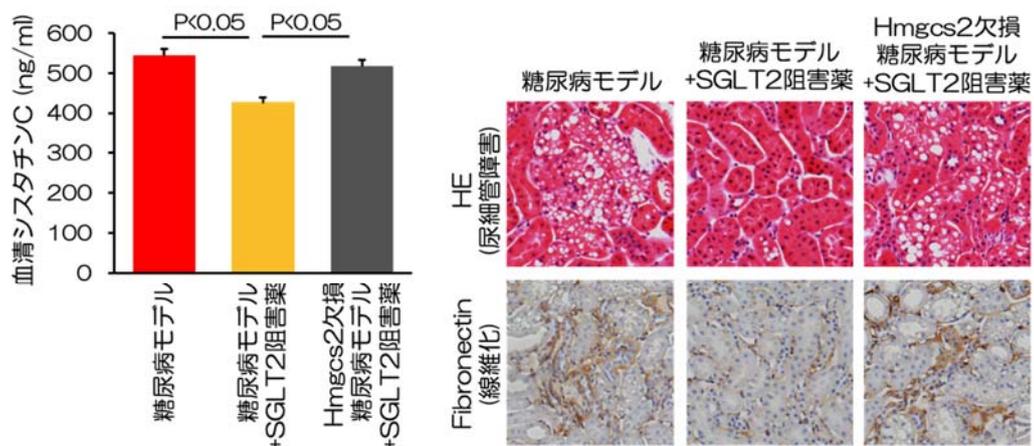


図3. 糖尿病モデルで上昇した腎機能低下を示す血清シスタチンCの上昇 (左) や組織障害 (右) はSGLT2阻害薬により改善するが、その効果はケトン産生ができなくなったHmgcs2欠損マウスにおいて消失する。

4) 栄養感知シグナル mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1)の抑制がケトン体による腎臓保護機構の標的である。

細胞には細胞外の栄養状況の変化を感知し、細胞の機能変化をもたらすシステムが備わっており、過栄養、低栄養に応じて細胞生命活動を維持できるようになっています。その栄養感知シグナルの一つに mTORC1 という過栄養を感知するシグナルが存在していますが、この mTORC1 が糖尿病性腎臓病の腎臓においては異常活性化しており、この異常活性化が、尿管細胞障害、糸球体障害を引き起こしていることがわかっています。今回、我々の研究から、ケトン体は絶食シグナルとして mTORC1 シグナルを抑制し、糖尿病性腎臓病に対する腎臓保護をもたらすことが明らかとなりました (図4)。

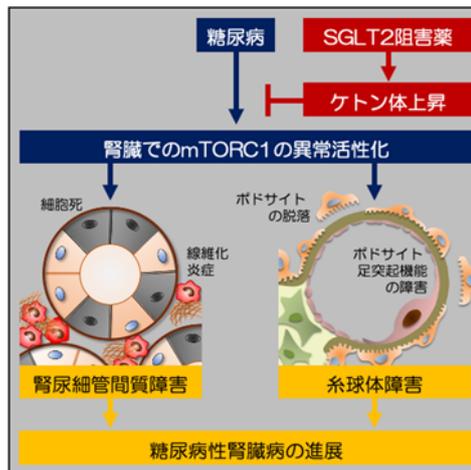


図4 糖尿病状態では腎臓の栄養シグナル mTORC1の異常活性化が生じ、腎尿細管間質障害、糸球体障害が惹起される。SGLT2阻害薬によるケトン体上昇により、腎臓でのmTORC1異常活性化が抑制され、糖尿病性腎臓病の進展が抑制される。

#### 【今後への課題と期待】

今回、マウスモデルを用いた研究から、血中のケトン体濃度を適切に上昇させることが糖尿病性腎臓病の改善に有効となる可能性が世界で初めて証明されました。糖尿病の急性合併症であるケトアシドーシスの原因物質となることから陰のイメージが根付いていたケトン体には、単なる絶食期間中のエネルギー源としてだけでなく、糖尿病に伴う臓器障害に対する組織修復能力が備わっていることが明らかとなりました。飽食の時代になり、その必要性が失われ、我々の血液から消えることとなったケトン体が、SGLT2 阻害薬により呼び戻され、臓器保護の観点から脚光を浴びる可能性が示されました。

ケトン体を上昇させる方法として、今回使用したケトン体前駆物質(1,3-BD)、SGLT2 阻害薬に加え低糖質食(ケトン食)などがありますが、ケトン体代謝以外の代謝には差異があるため、臓器保護に対しては異なる結果を生み出す可能性もあります。よって今後は、単に血中のケトン体濃度を上げることを目的にするだけでなく、ケトン体のもつ臓器保護という陽の側面をより安全に引き出すための手段を見出すことで、ケトン体を標的とした糖尿病合併症治療を発展させていく必要があります。

## 論文情報

### 【論文名】

SGLT2 Inhibition Mediates Protection from Diabetic Kidney Disease by Promoting Ketone Body-induced mTORC1 Inhibition

### 【著者名】

Issei Tomita, Shinji Kume, Sho Sugahara, Norihisa Osawa, Kosuke Yamahara, Mako Yasuda-Yamahara, Naoko Takeda, Masami Chin-Kanasaki, Tatsuroh Kaneko, Eric Mayoux, Michael Mark, Motoko Yanagita, Hisakazu Ogita, Shin-ichi Araki, Hiroshi Maegawa

【雑誌名, 巻号, DOI】 Cell Metabolism (2020 年 7 月 28 日付 電子版),

### 【研究資金情報】

- ・ 日本学術振興会 科学研究費補助金
- ・ 武田科学振興財団 研究助成
- ・ 日本医療研究開発機構 (AMED)
- ・ ノバルティス科学振興財団
- ・ MSD 生命科学財団
- ・ JCR ファーマ 学術研究助成
- ・ 滋賀医科大学 学長裁量経費研究助成 (若手萌芽研究)