

令和4年11月7日

報道機関 各位

学校法人東北医科薬科大学
東北大学大学院医学系研究科
四谷メディカルキューブ

腎結石の治療に新たな可能性 ～糖尿病治療薬(SGLT2阻害薬)による腎結石の形成抑制作用を、 世界で初めて検証～

【発表のポイント】

- ・ <疫学研究より>・・・SGLT2阻害薬は日本の男性糖尿病患者での尿路結石罹患割合の減少と関連していました
- ・ <動物実験、細胞実験より>・・・SGLT2の阻害が腎結石形成を抑制し、その機序に炎症反応が関与していることを明らかにしました
- ・ SGLT2阻害薬は腎結石に対する有望な治療アプローチとなる可能性があります

【概要】

東北医科薬科大学医学部泌尿器科学教室 阿南 剛(あなん ごう) 助教(現: 四谷メディカルキューブ泌尿器科科長)と統合腎不全医療寄附講座 / 東北大学大学院医学研究科 廣瀬 卓男(ひろせ たくお) 助教、東北医科薬科大学病院薬剤部 菊池 大輔(きくち だいすけ) 副薬剤師長らの研究グループは、糖尿病治療薬として使用されている SGLT2 阻害薬の腎結石形成抑制効果を明らかにしました。日本人の大規模患者データベースを用いた疫学研究ならびに腎結石形成モデルを用いた動物実験、培養細胞実験から、SGLT2 の阻害により結石形成が抑制され、これには腎尿細管での炎症反応が関与していることを明らかにしました。本研究の成果は根本的治療薬のない尿路結石症の病態理解や治療法の開発に役立つことが期待され、「すべての人に健康と福祉を」の SDGs に貢献します。

本研究成果は2022年11月6日付け(日本時間)で国際専門誌 *Pharmacological Research* 誌に掲載されました(doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106524>)。

【研究背景】

尿路結石症は男性 15%、女性 7% (男性 7 人に 1 人、女性 15 人に 1 人) が生涯で罹患する罹患数の多い内分泌代謝疾患の 1 つで、猛烈な痛みを伴います。また、再発率が高く、5 年で約 50% の人が再発します。尿路結石の約 90% は結晶成分としてシュウ酸カルシウムを含みますが、このカルシウム含有結石の形成を抑制したり、溶解したりする薬はなく、根本的な治療薬は存在しません。結石のもっとも有効な予防方法は「しっかり水分を摂ること」であり、これは約 2000 年前から変わっていません。そのため、尿路結石症の成因の究明、再発予防法、治療薬の確立は喫緊の課題となっています。

今回我々が注目した SGLT2 阻害薬^{注 1)}は、腎臓でのグルコースの再取り込みを抑制して血糖を低下させる糖尿病治療薬の 1 つですが、近年では心臓保護作用や腎臓保護作用が着目されています。さらに、SGLT2 阻害薬は、利尿作用や抗炎症作用といった結石形成に抑制的に働く効果を持っており、今回、我々は SGLT2 阻害薬が、結石形成を抑制するのではないかと考えました。しかし、これまで SGLT2 阻害薬と腎結石形成に関する詳細な検討はなされていませんでした。

【研究内容】

本研究では、まず、日本の DPC^{注 2)} データベース (糖尿病患者約 153 万人) を使用し、リアルワールドデータ (医療ビッグデータ) で SGLT2 阻害薬処方の有無で尿路結石の有病率に差があるかを検証しました。約 90 万人の男性糖尿病患者のうち、SGLT2 阻害薬の処方されている患者での尿路結石有病率は 2.28%、SGLT2 阻害薬の処方されていない患者での尿路結石有病率は 2.54% であり、SGLT2 阻害薬の使用患者では尿路結石の有病割合が有意に低下していました。

次に、シュウ酸カルシウム腎結石形成ラットとマウスを使用した動物実験により、SGLT2 の阻害が結石形成にどのように関与しているか検討しました。シュウ酸カルシウム腎結石形成ラットでは、SGLT1/2 阻害薬であるフロリジン投与により、腎結石形成量が有意に抑制されました (図 1)。また、結石形成に重要なタンパク質であるオステオポンチン (OPN)^{注 3)} の発現や炎症マーカータンパク質、腎障害・線維化マーカータンパク質もフロリジン投与により有意に低下しました。一方、フロリジンの利尿作用による尿量増加を想定していましたが、飲水量と尿量に有意な差は認めませんでした。つまり、今回の腎結石形成抑制作用は利尿作用ではなく、抗炎症作用によるものと考えられました。加えて、SGLT2 ノックアウトマウスでは、シュウ酸カルシウム腎結石の形成がほとんど認められず、OPN を含む結石形成や炎症に関わる遺伝子発現もワイルドタイプマウスに比べて有意に低下していました (図 2)。また、ヒト近位尿細管培養細胞を使用した検討においても、動物実験の結果と同様に、SGLT2 の阻害によりシュウ酸カルシウム結晶接着量の低下ならびに OPN を含む結石形成や炎症に関わる遺伝子発現の有意な低下を認めました。

【今後の展望】

今回の疫学研究、動物実験、細胞実験により、近位尿細管でのグルコース取り込みを抑制する SGLT2 阻害薬が、OPN 発現抑制ならびに抗炎症作用により腎結石形成を抑制することを明らかにしました(図 3)。カルシウム含有腎結石に対する予防薬・治療薬はこれまで存在していませんので、腎結石形成メカニズムの解明ならびに腎結石治療薬への応用が期待できると考えられます。

【用語説明】

- 注1. SGLT2 阻害薬; 近位尿細管のトランスポーターSGLT2 (Sodium-glucose cotransporter 2)と SGLT1 により 99%以上のブドウ糖が尿から体内に再吸収されます。この SGLT2 を阻害することで、ブドウ糖の体内への再吸収を抑制し尿中に排泄することで血糖を低下させるといった作用機序を有しています。日本では 2014 年から糖尿病の治療薬として使われていますが、近年では心不全や慢性腎臓病の治療にも使われるようになってきました。
- 注2. Diagnosis Procedure Combination (DPC); 診断群分類システムの呼称で、診断名や薬剤名などが登録されています。
- 注3. オステオポンチン(OPN); 骨、腎、血管壁、血清、母乳など様々な組織に存在する結合性の糖タンパク質です。尿路結石中にも含まれ、結石形成に必要なタンパク質として注目されています。

【論文名】

Inhibition of sodium-glucose cotransporter 2 suppresses renal stone formation

(SGLT2 の阻害は腎結石形成を抑制する)

掲載誌: Pharmacological Research

【著者名】

Go Anan, Takuo Hirose*, Daisuke Kikuchi, Chika Takahashi, Akari Endo, Hiroki Ito, Shigemitsu Sato, Shingo Nakayama, Hideaki Hashimoto, Katsuya Ishiyama, Tomoyoshi Kimura, Kazuhiro Takahashi, Makoto Sato, Takefumi Mori

*責任著者

なお、本研究は文部科学省および日本学術振興会による科学研究費補助金(課題番号: 19K18570、19H03677、20K08612、22K16822)、武田科学振興財団、山口内分泌疾患研究振興財団、鈴木謙三記念医科学応用研究財団、日本尿路結石症学会の助成金の支援を受けて行われたものです。

【本件に関するお問い合わせ先】

〈研究に関すること〉

四谷メディカルキューブ

泌尿器科科長 阿南 剛(あなん ごう)

TEL:03-3261-0401

E-mail:g-anan@mcube.jp

東北医科薬科大学 医学部

内科学第三(腎臓内分泌内科)教室

統合腎不全医療寄附講座

助教 廣瀬 卓男(ひろせ たくお)

TEL: 022-259-1221 (福室)

E-mail:hirose-t@tohoku-mpu.ac.jp

〈機関窓口〉

学校法人東北医科薬科大学 企画部広報室

TEL:022-727-0357 (直通)

FAX:022-727-2383

E-mail:koho@tohoku-mpu.ac.jp

国立大学法人東北大学

大学院医学系研究科・医学部広報室

TEL:022-717-7891

FAX:022-717-8187

E-mail:pr-office@med.tohoku.ac.jp

医療法人社団あんしん会 四谷メディカルキューブ

経営管理部 広報担当

島津(しまづ)・永田(ながた)

TEL:03-3261-0401 (代表)

E-mail:pr@mcube.jp

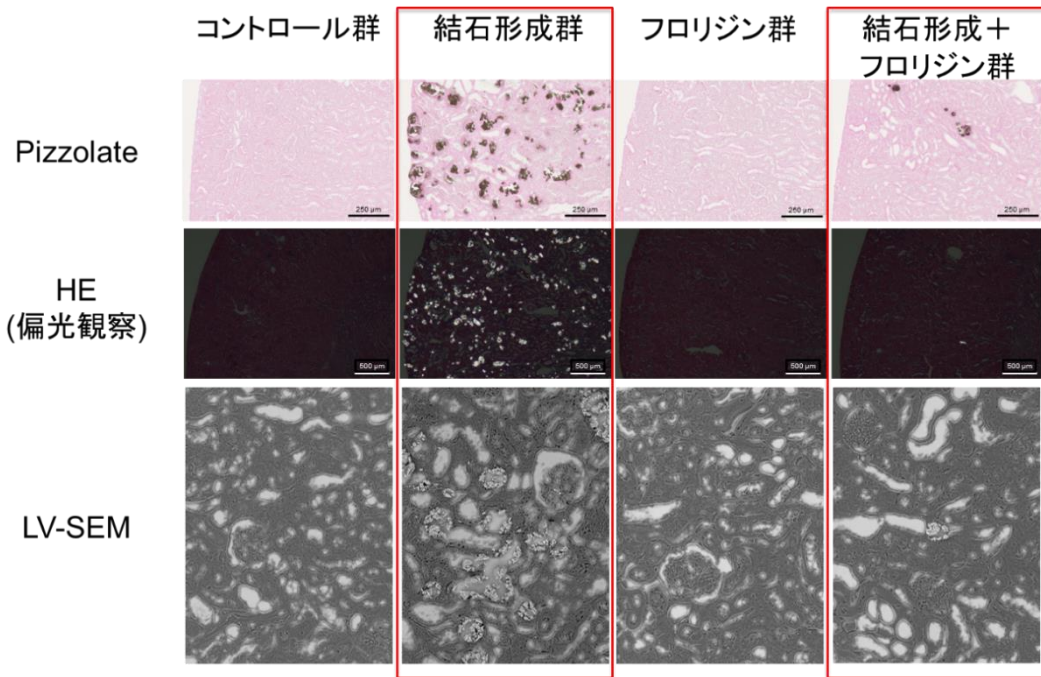


図 1: 腎結石形成モデルラットではフロリジン (SGLT1/2 阻害薬) 投与により腎結石形成が抑制された

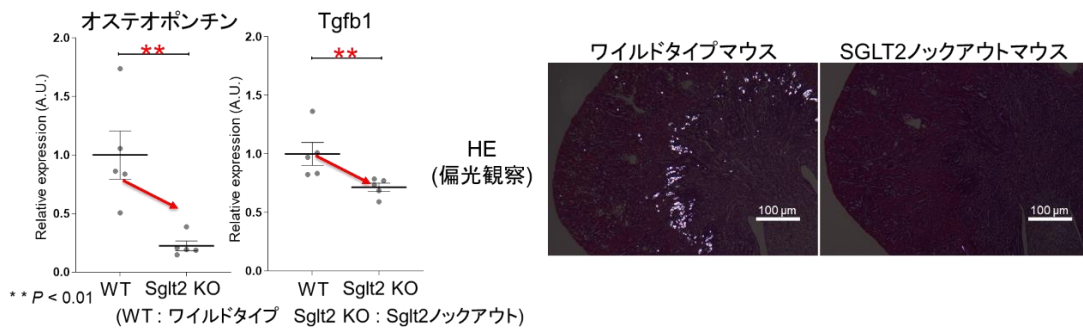


図 2: SGLT2 ノックアウトマウスでは腎結石形成、オステオポンチン発現が有意に低下した

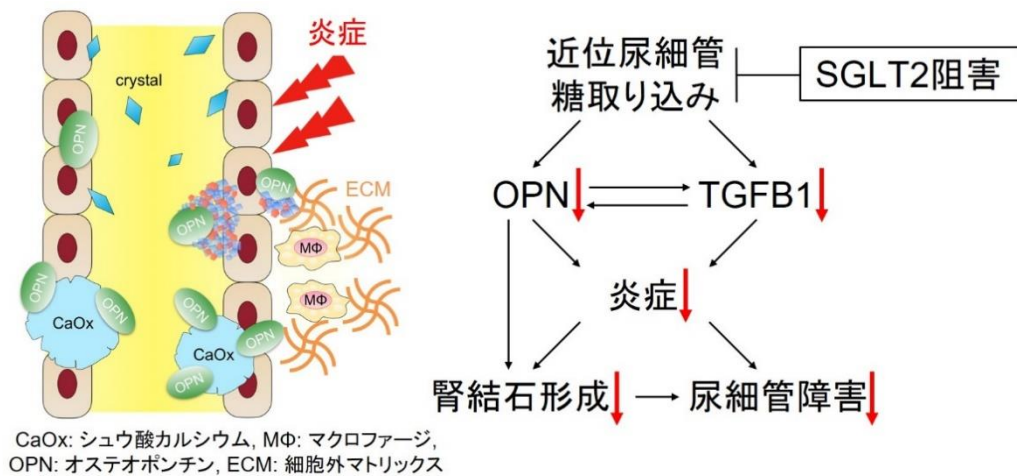


図 3: SGLT2 阻害による腎結石形成抑制メカニズム