

心不全研究のオピニオンリーダー 新しい心不全治療薬SGLT2阻害薬の作用機序

佐藤 公雄

東北大学 循環器内科

はじめに

心不全の症状の緩和には利尿薬や硝酸薬、長期管理と生存期間の延長にはACE阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬、 β 遮断薬、アルドステロン拮抗薬の時代がしばらく続いた。しかし最近、これらの薬剤に加えて、新たな薬剤が心不全治療薬として登場してきた。アンジオテンシン受容体/ネプリライシン阻害薬やHCNチャネル遮断薬、SGLT2阻害薬が注目を集め、慢性心不全治療薬の選択肢はここ数年で大きな広がりを見せている。そこで本稿では、SGLT2阻害薬による心不全予後改善の機序について考察してみたい。

SGLT2阻害薬と心不全

SGLT2阻害薬のリード化合物となったフロリジンは、1835年にフランスの化学者によってリンゴの樹皮から分離された。SGLT2は近位尿細管の最も近位に分布し、尿糖の90%を再吸収するが、残りはその下流にあるSGLT1によって再吸収される。SGLT1は小腸にも発現しており、その阻害は下痢を引き起こす。フロリジンはSGLT1をも阻害してしまうことから、SGLT2への選択性を高めて糖尿病治療薬として開発されたのが現在のSGLT2阻害薬である。この新しい治療薬の出現により、糖尿病患者の血糖コントロールは非常に容易になった。しかも、SGLT2阻害薬の導入によってHbA1c低下作用のみならず、体重や尿酸値の低下、腎機能や貧血の改善など、多くの有益な効果が期待出来る。さらに、心不全を呈する患者では、BNP低下作用が顕著である。実際、SGLT2阻害薬による心血管・腎機能の予後改善効果を示した大規模臨床研究が次々と発表され続けている¹⁻⁴⁾。その皮切りはEMPA-REG Outcome試験であるが、この試験では動脈硬化性疾患をもともと持っている患者の集

団で、二次予防の対象となる患者が多かった。しかし、これに続くCANVAS ProgramやDECLARE-TIMI58、CREDESCENCE試験では、動脈硬化性疾患の合併は約半分程度であり、一次予防の効果も確認された。さらにDAPA-HF試験は、左室駆出率が低下したHFrEF患者にダパグリフロジンを投与して心不全の悪化と死亡が抑制されるかどうかを見た試験であるが、心不全抑制効果が顕著であるのみならず、糖尿病の合併の有無に関係なく有効性を示した⁵⁾。また、糖尿病の有無を問わず、eGFRの低下を遅延させることも示された。その後も、SGLT2阻害薬の心房細動発症抑制効果など興味深い報告が続いている⁶⁾。

SGLT2阻害薬のエリスロポエチン産生促進作用

このようにSGLT2阻害薬の使用は、明らかに心腎機能を改善させることが判明し、SGLT2阻害薬共通の有益な効果と考えられている。こうしたSGLT2阻害薬の有効性を発揮する機序として様々な説が提唱されているが、浸透圧利尿効果やNa利尿効果、代謝改善効果などの他、興味深い報告がある。2019年秋、エンパグリフロジンがエリスロポエチン血中濃度を上昇させ、赤血球造血を高めることが報告された⁷⁾。エリスロポエチンは、低酸素環境下で低酸素誘導因子(Hypoxia Inducible Factor: HIF)の活性化によって腎臓の皮質と髄質の境界部の近位尿細管周囲の間質にあるREP(Renal Epo Producing)細胞で産生される赤血球造血因子である⁸⁾。では、エンパグリフロジンが通常酸素環境下でエリスロポエチンの産生を高めた機序は何なのであろうか。最近、Vermaらは尿細管でのSGLT2による糖再吸収は、Na-Kポンプによる過剰なATP消費と活性酸素産生による酸化ストレスを生み出し、その結果として尿細管近傍にあるREP細胞の機能低下を招くとしている⁹⁾。一方、SGLT2阻害薬は

過剰なATP消費を抑制することで尿細管周囲の酸化ストレスを減らし、REP細胞の機能を回復させるとしている。実際、SGLT2阻害薬によるヘマトクリット値の増加は、糖尿病患者の腎臓における尿細管間質機能の回復によることも既に報告されている¹⁰⁾。

SGLT2阻害薬とHIF-PH阻害薬

糖尿病治療薬として開発されたSGLT2阻害薬がエリスロポエチン産生を高めることを、その開発前に誰が想像したであろうか？HIF遺伝子のクローニングを行ったグレッグ・セメンザらが2019年のノーベル賞を受賞したことは記憶に新しいが、心不全を始めとする心血管疾患の発症においてHIFは非常に重要な役割を果たしている¹¹⁾。HIFは細胞や組織への酸素供給が不足すると誘導されてくる転写因子であり、その下流の多くの遺伝子の転写を亢進させる。HIFによって発現制御を受ける遺伝子として初めて同定されたのがエリスロポエチンであり、次に血管内皮増殖因子(VEGF)が続いた。長年、腎性貧血の治療には遺伝子組み替え型のエリスロポエチンが使用されてきたが、最近、内服可能なHIF-PH阻害薬の上市が目されている。SGLT2阻害薬とHIF-PH阻害薬の作用機序は全く異なるにも関わらず、エリスロポエチン産生を高め、腎性貧血を改善させる点は興味深い。では、HIF-PH阻害薬による貧血改善効果は、心血管疾患患者の予後にどう影響するであろうか？新たなエビデンスの蓄積が待たれるところである。

SGLT2阻害薬と長寿遺伝子サーチュイン

SGLT2阻害薬による貧血改善効果は、心不全患者にとって酸素運搬能向上を始めとする様々な有益な効果が期待される。しかし、貧血改善だけではSGLT2阻害薬による心不全患者の予後改善効果を十分には説明できない。実際、2000年代に入って、組換え型エリスロポエチン製剤や鉄剤投与による心不全患者の予後について様々な研究が行われたが、SGLT2阻害薬のような明確な有効性は得られなかった。では、SGLT2阻害薬による心不全予後改善の主因はどこにあるのであろうか？SGLT2阻害薬は糖を尿に排泄することによって、糖尿病を治療する薬である。一方で、インスリンを始め、かつての糖尿病治療薬には、心不全患者の予後を改善させる効果はなかった。SGLT2阻害薬とそうした古典的な治療薬の大きな違いは何であろうか？それは、糖を体の外へ排泄させ

るか否かである。つまり、SGLT2阻害薬は糖を尿に排泄することによって、結果的にカロリー摂取制限を行ったのと同じ効果を得ている可能性がある。10年ほど前、30%のカロリー制限を受けたアカゲザルの老化が抑えられ寿命が延びるとの報告が話題を集めた¹²⁾。その原因遺伝子として注目されたのが、サーチュイン(SIRT)遺伝子である。SIRT遺伝子は心機能の維持に重要なミトコンドリアの機能維持に重要である¹³⁾。興味深いことに、SGLT2阻害薬がSIRT遺伝子を活性化し、断食時に引き起こされる遺伝子群の発現を高める可能性が示唆されている¹⁴⁾。もし、SGLT2阻害薬による心不全予後の改善が、間接的なカロリー制限効果によるものであるならば、その多岐にわたる有益な効果のメカニズムも理解しやすくなる¹⁵⁾。

SGLT2阻害薬とミトコンドリア機能

ミトコンドリア機能異常は、心不全のみならず様々な心血管疾患の発症の基盤にある。我々は肺動脈性肺高血圧症患者の肺動脈血管平滑筋細胞(PAH細胞)が癌類似の増殖性を示す機序にも、HIF-1 α の過剰な活性化とミトコンドリア機能異常が基盤にあることを報告した¹⁶⁻¹⁹⁾。実際、肺高血圧症患者由来のPAH細胞は、通常酸素下においてもHIF-1 α が活性化していることが分かった。また、PAH細胞の増殖抑制作用を指標に行った創薬スクリーニングによって、セラストロールという天然化合物を発見した¹⁹⁾。セラストロールは、SIRT1活性化によってミトコンドリア機能を改善し、代謝改善作用や体重減少効果を有することが報告されている^{20), 21)}。また、このセラストロールは肺高血圧の治療効果を有すると同時に、横行大動脈縮窄による心肥大モデルや肺動脈縮窄による右心不全モデルでの心不全改善効果を示した^{19), 22)}。このように、SGLT2阻害薬によって影響を受ける分子群は、心臓のみならず血管機能維持にとっても重要であることが分かってきた。SGLT2阻害薬が心不全のみならず、各種の血管疾患の治療や予防にも有益である可能性があり、そのエビデンスの蓄積が期待される。

おわりに

飽食の時代を生きる現代人は、健康な人であっても、常に過剰摂取カロリーという環境ストレスに曝されている。それは、飢餓との闘いを何百万年以上も続け、それに対応するための遺伝子群を発達させてきた人類にとっ

て、進化の過程で遭遇したことの無い特殊なストレス環境と考えられる。本稿では、SGLT2阻害薬の心不全予後改善効果について、様々な角度から考察してきたが、低酸素や酸化ストレス、炎症、ミトコンドリア機能など、いずれも心血管系の恒常性維持にとって重要な生体内システムへの有益な効果によるものと説明できそうである。今後、心血管イベント発症後の治療の時代から、予防の時代へと移ろうとしている。適切な食事や運動の習慣が大前提であるが、残念ながら、それが守れないのも現代人。今後、SGLT2阻害薬の有効性のエビデンスがどこまで広がっていくかに期待したい。

参考文献

- 1) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE and Investigators E-RO. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
- 2) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR and Group CPC. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
- 3) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
- 4) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
- 5) Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation*. 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391.
- 6) Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, Mosenzon O, Kuder JF, et al. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*. 2020;141:1227-1234. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183.
- 7) Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, et al. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2020;141:704-707. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044235.
- 8) Suzuki N and Yamamoto M. Roles of renal erythropoietin-producing (REP) cells in the maintenance of systemic oxygen homeostasis. *Pflugers Arch*. 2016;468:3-12. doi: 10.1007/s00424-015-1740-2.
- 9) Verma S. Potential Mechanisms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor-Related Cardiovascular Benefits. *Am J Cardiol*. 2019;124 Suppl 1:S36-S44. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.10.028.
- 10) Sano M, Takei M, Shiraishi Y and Suzuki Y. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. *J Clin Med Res*. 2016;8:844-847. doi: 10.14740/jocmr2760w.
- 11) Sano M, Minamino T, Toko H, Miyauchi H, Orimo M, et al. p53-induced inhibition of Hif-1 causes cardiac dysfunction during pressure overload. *Nature*. 2007;446:444-448. doi: 10.1038/nature05602.
- 12) Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, Allison DB, Cruzen C, Simmons HA, Kemnitz JW and Weindruch R. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*. 2009;325:201-204. doi: 10.1126/science.1173635.
- 13) Matsushima S and Sadoshima J. The role of sirtuins in cardiac disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309:H1375-1389. doi: 10.1152/ajpheart.00053.2015.

- 14) Packer M. Mutual Antagonism of Hypoxia-Inducible Factor Isoforms in Cardiac, Vascular, and Renal Disorders. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5:961-968. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.05.006.
- 15) Packer M. Cardioprotective Effects of Sirtuin-1 and Its Downstream Effectors: Potential Role in Mediating the Heart Failure Benefits of SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibitors. *Circ Heart Fail.* 2020;13:e007197. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007197.
- 16) Kurosawa R, Satoh K, Kikuchi N, Kikuchi H, Saigusa D, et al. Identification of celastramycin as a novel therapeutic agent for pulmonary arterial hypertension. *Circ Res.* 2019;125:309-327. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315229.
- 17) Kikuchi N, Satoh K, Kurosawa R, Yaoita N, Elias-Al-Mamun M, et al. Selenoprotein P promotes the development of pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2018;138:600-623. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033113.
- 18) Omura J, Satoh K, Kikuchi N, Satoh T, Kurosawa R, et al. ADAMTS8 promotes the development of pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure: A possible novel therapeutic target. *Circ Res.* 2019;125:884-906. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315398.
- 19) Sunamura S, Satoh K, Kurosawa R, Ohtsuki T, Kikuchi N, et al. Different roles of myocardial ROCK1 and ROCK2 in cardiac dysfunction and postcapillary pulmonary hypertension in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115:E7129-E7138. doi: 10.1073/pnas.1721298115.
- 20) Abu Bakar MH, Shariff KA, Tan JS and Lee LK. Celastrol attenuates inflammatory responses in adipose tissues and improves skeletal muscle mitochondrial functions in high fat diet-induced obese rats via upregulation of AMPK/SIRT1 signaling pathways. *Eur J Pharmacol.* 2020;883:173371. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173371.
- 21) Liu J, Lee J, Salazar Hernandez MA, Mazitschek R and Ozcan U. Treatment of obesity with celastrol. *Cell.* 2015;161:999-1011. doi: 10.1016/j.cell.2015.05.011.
- 22) Kurosawa R, Satoh K, Nakata T, Shindo T, Kikuchi N, Satoh T, Siddique M, Omura J, Sunamura S, Nogi M, Takeuchi Y, Miyata S and Shimokawa H. Identification of Celastrol as a Novel Therapeutic Agent for Pulmonary Arterial Hypertension and Right Ventricular Failure through Suppression of Basigin/Cyclophilin A. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2021 (in press). doi: