令和22年11月17日　興和Webカンファレンスin東京

本当に飢餓で寿命は延びるのか？
-SGLT2阻害薬と寿命の不思議な関係-

中島内科循環器科メンタルクリニック
院長　中島　滋夫

CO I 開示

発表者名： 中島　滋夫

発表者が開示すべきCO I 関係にある企業などとして、

①講演料： **ノバルティスファーマ、アストラゼネカ、小野薬品、日本新薬、**ファイザー 、エーザイ 、興和、バイエル薬品 、武田薬品工業 、日本メドトロニック 、中外製薬 、田辺三菱製薬 、大正製薬 、大日本住友製薬 、第一三共、キッセイ薬品工業

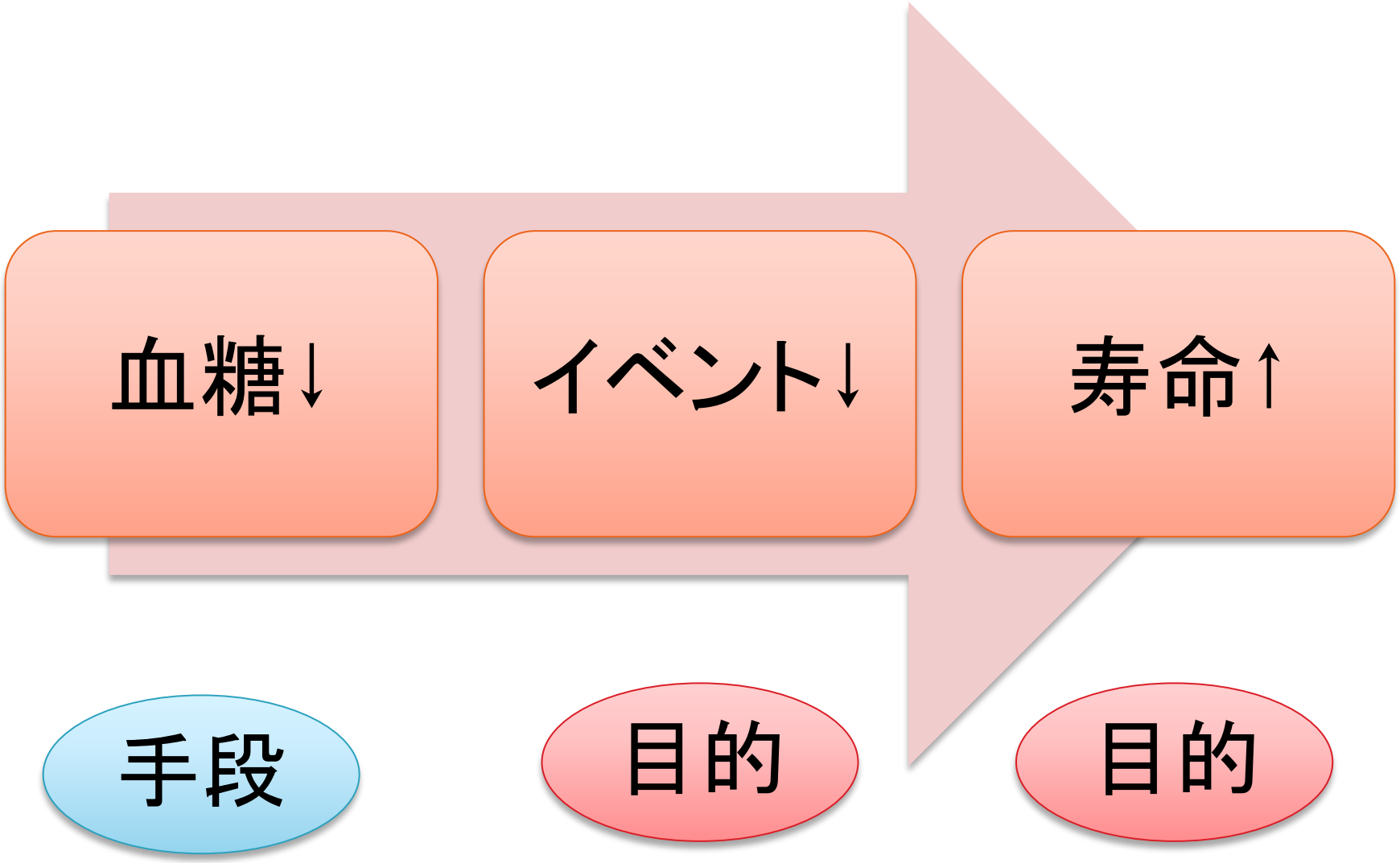
②原稿料： MSD

③受託研究費： 日本ベーリンガー・インゲルハイム 、杏林製薬、サノフィ

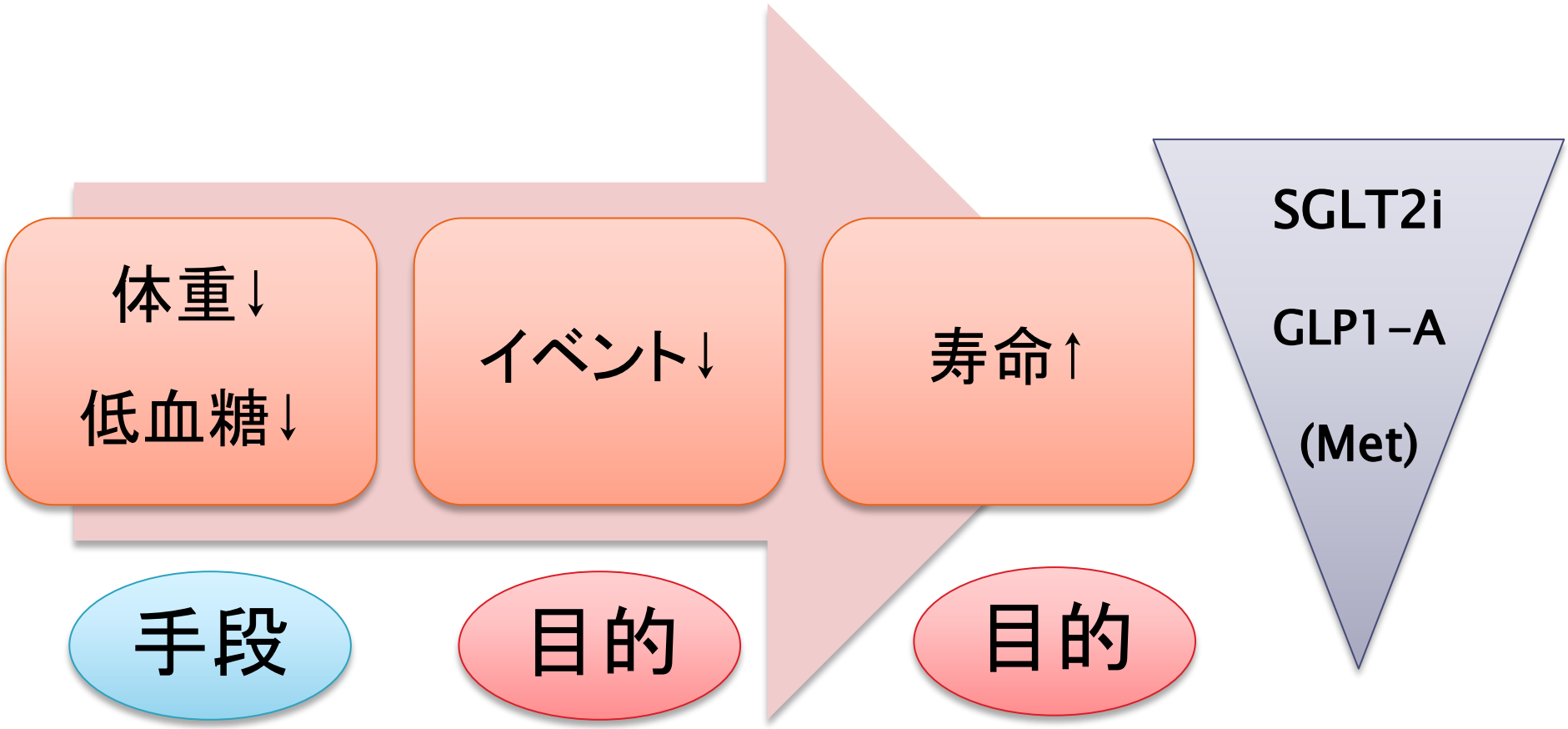
糖尿病治療の目的は？

血糖(HbA1c)を下げることではない！

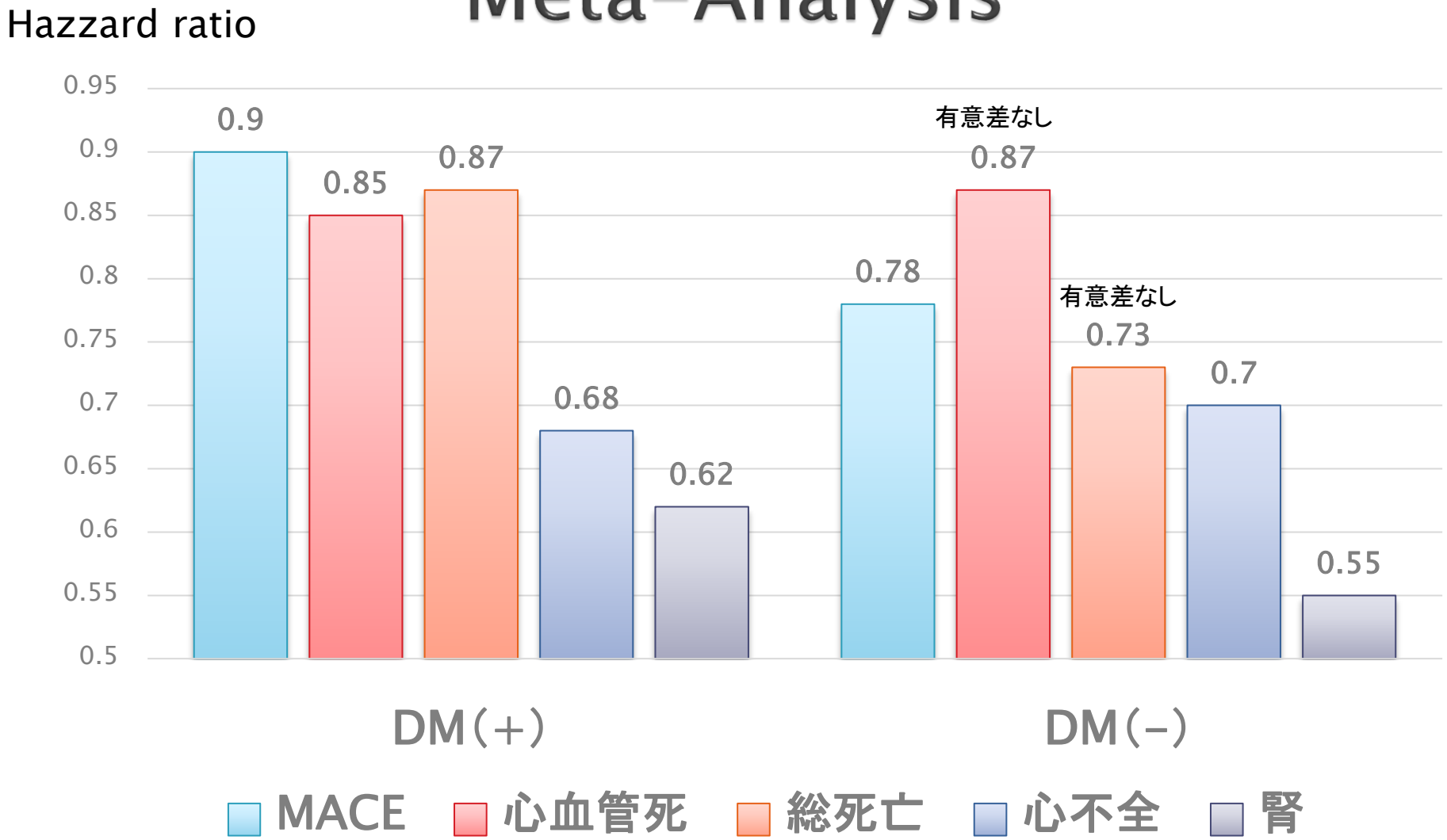
糖尿病治療の目的は？



糖尿病治療薬

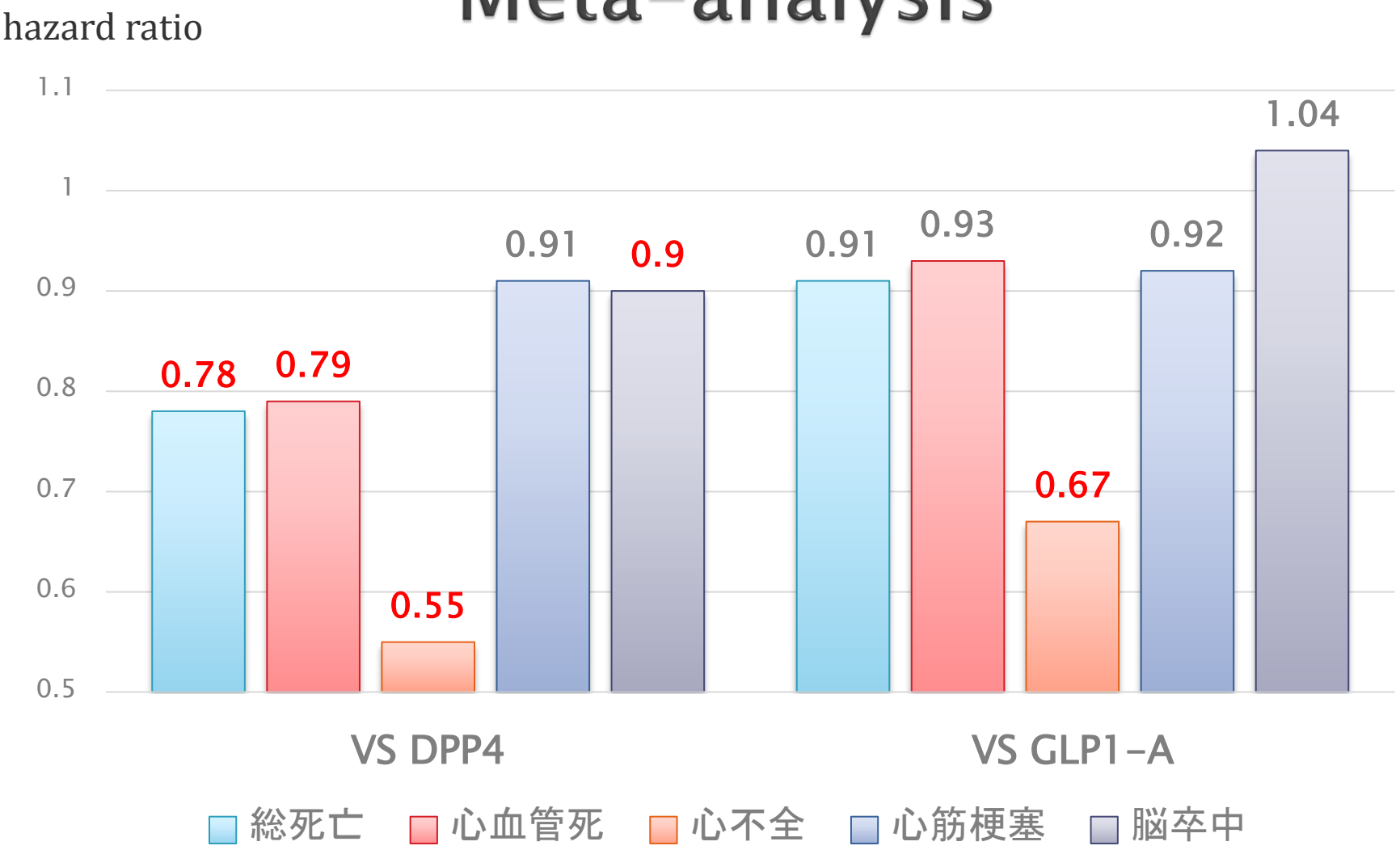


SGLT2阻害薬のイベント抑制効果 Meta-Analysis



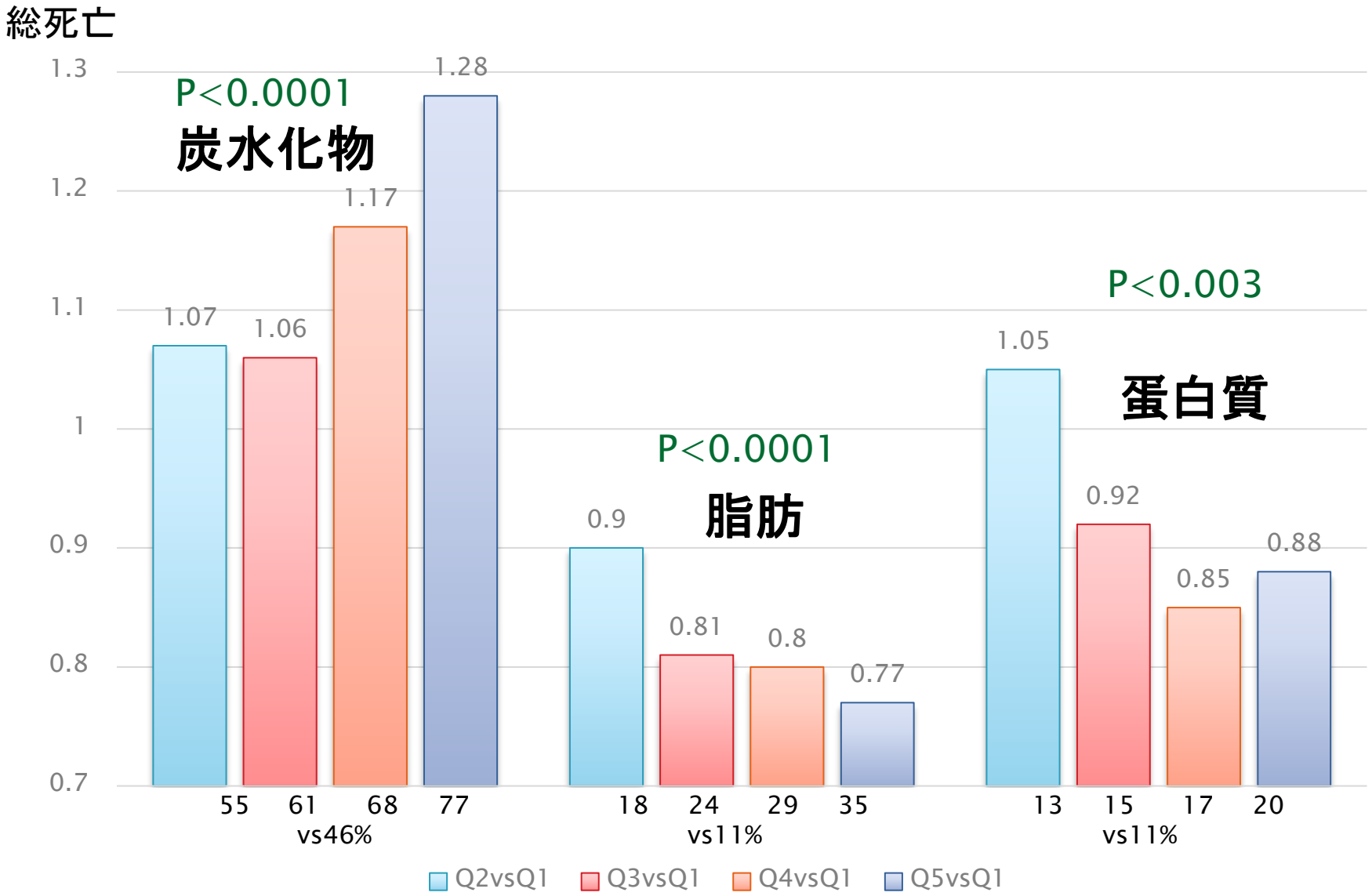
McGire D et al. JAMA Cardiol. 6 Feb 2021、Li L et al. Front. Cardiovasc. Med., 30 June 2021

SGLT2阻害薬とDPP4、GLP1-A の比較
Meta-analysis

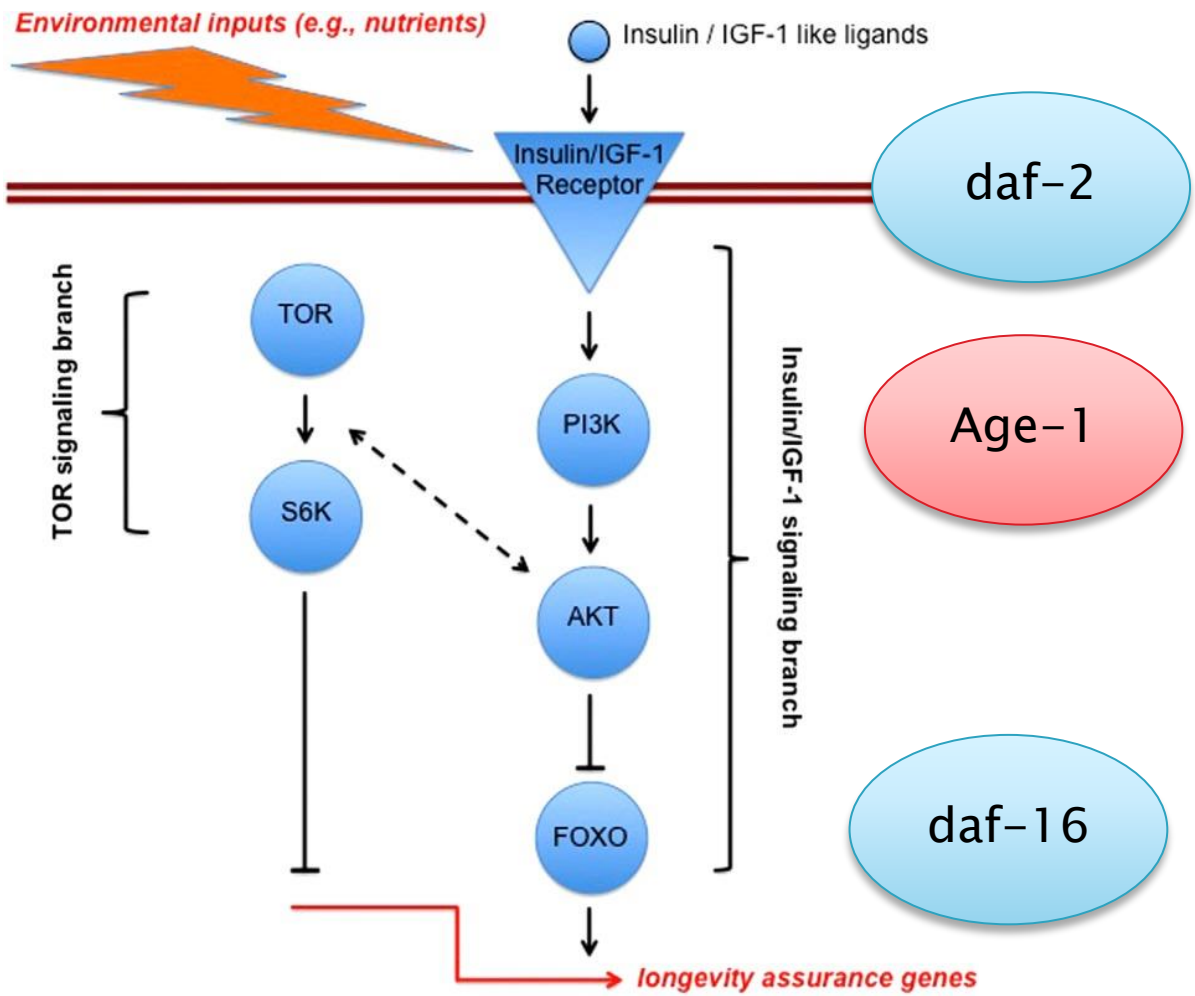


Zheng et al. JAMA 2018 Apr 17; 319(15): 1580–1591

栄養素のエネルギー比率と総死亡

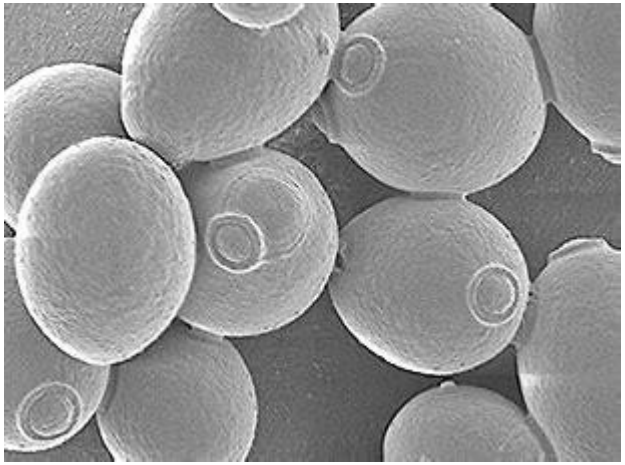


インスリンシグナルと寿命に関係する遺伝子



Flatt T et al. BMC Biology (2018) 16:93

酵母が寿命研究に重要な役割



出芽酵母
母細胞から娘（じょう）細胞が分裂し
２５回で分裂しなくなる

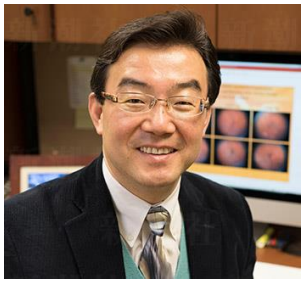
Genes & Dev. 1999. 13: 2570–2580

sir2欠損で寿命が50%↓

Leonard Guarente

Nature. 2000;403:795–800

sir2はNAD^+を補酵素として必須のNAD依存性脱アセチル化酵素。ヒストンのリジンアセチル化を制御。

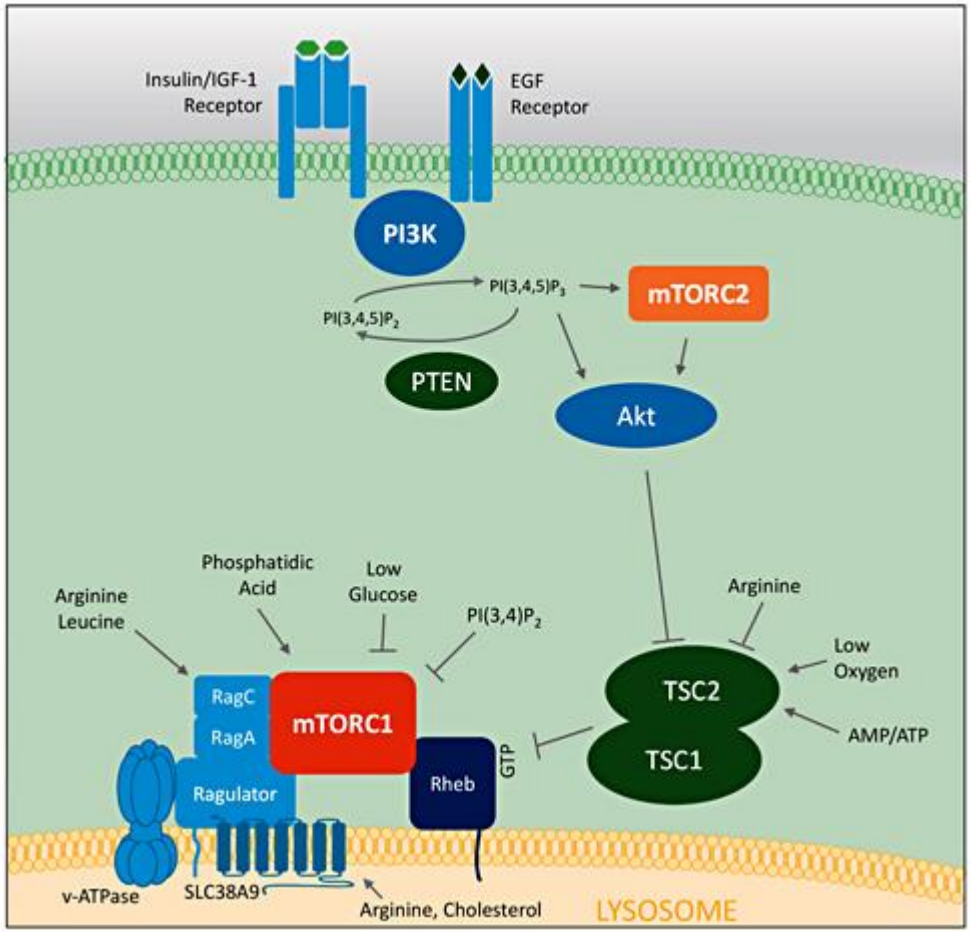


Shin-itiro Imai

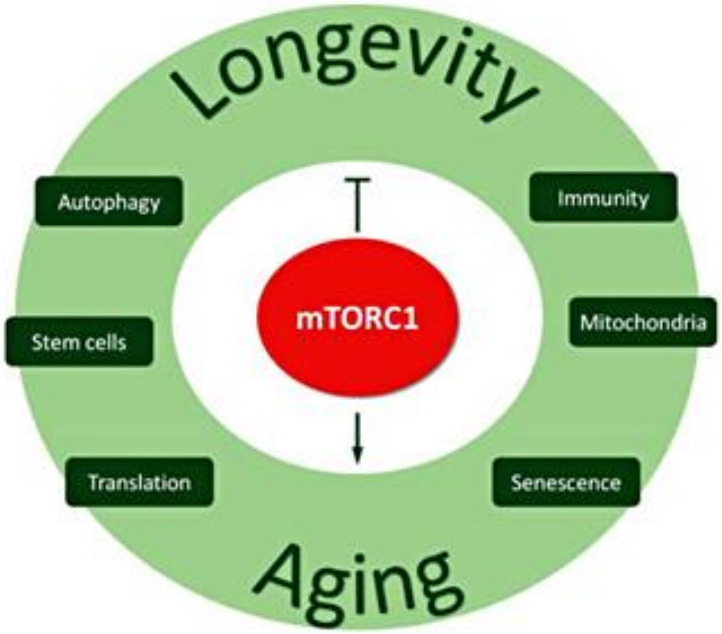
mTOR(mechanistic target of rapamycin)

intracellular nutrient and growth factor signals

mTORC1活性化のためにはアミノ酸、グルコース、脂質、酸素、
高いATP/AMP比が必要

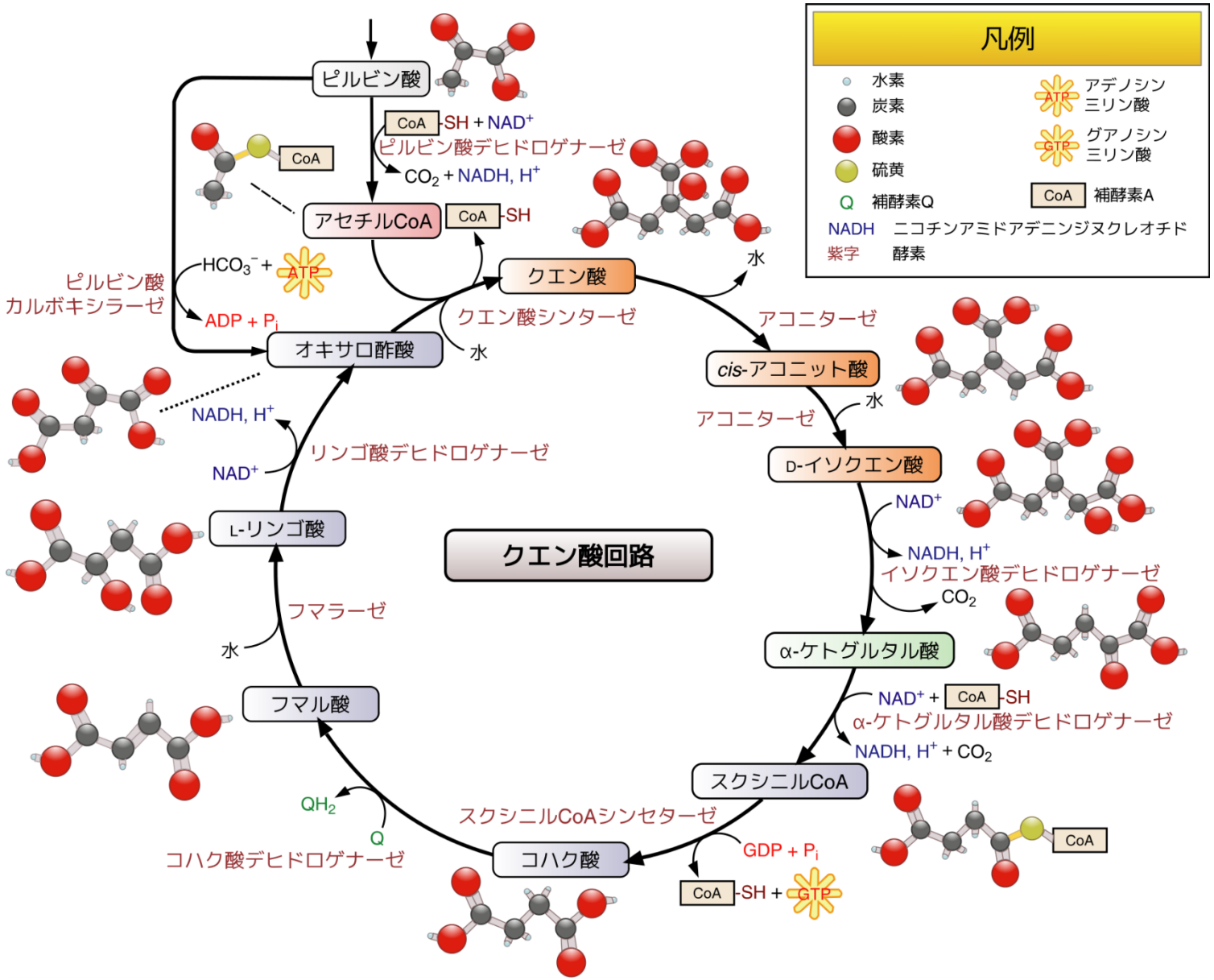


酵母にrapamycin投与すると
寿命が2倍。



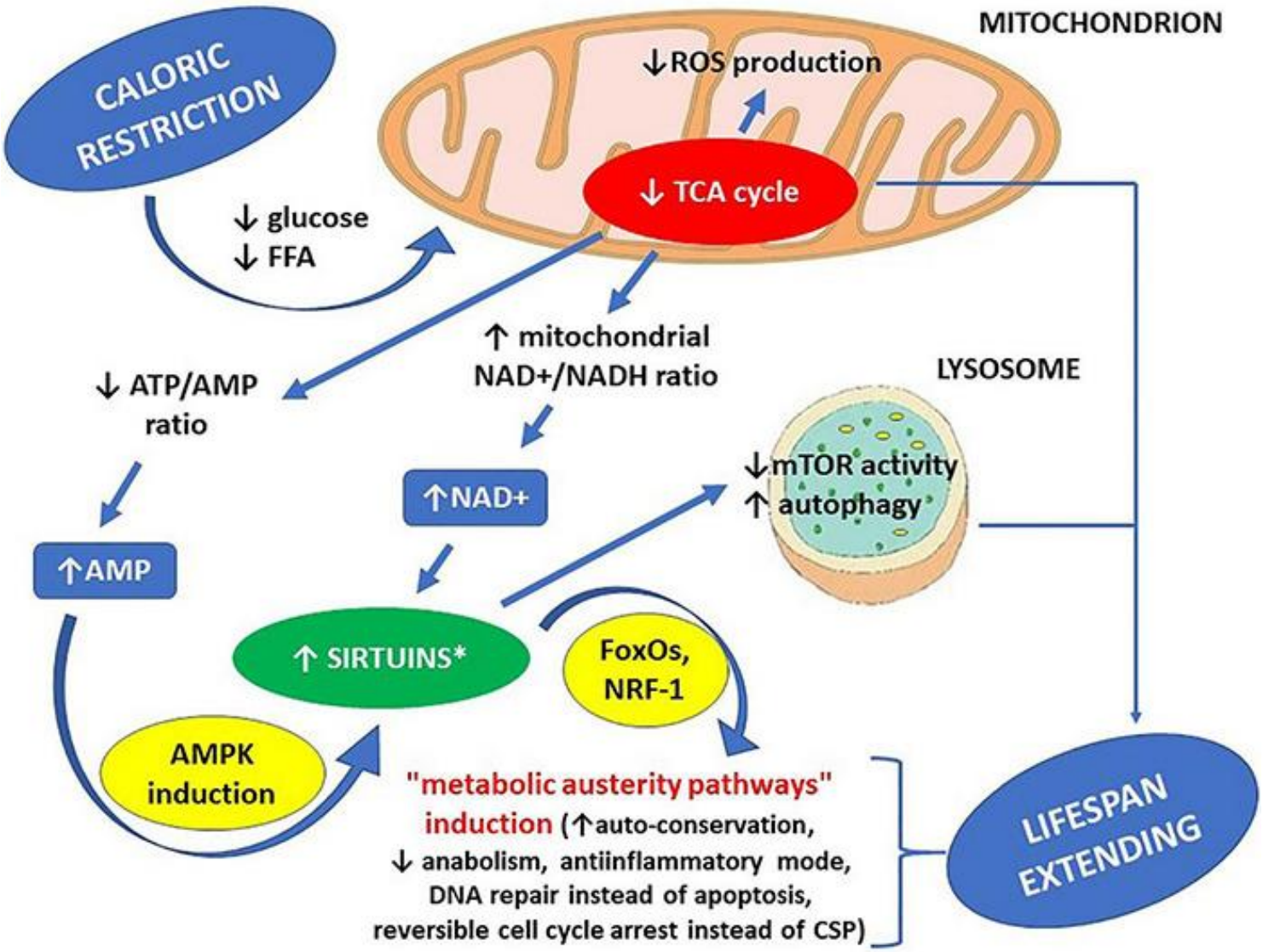
Gerontology 2018;64:127–134

TCA回路



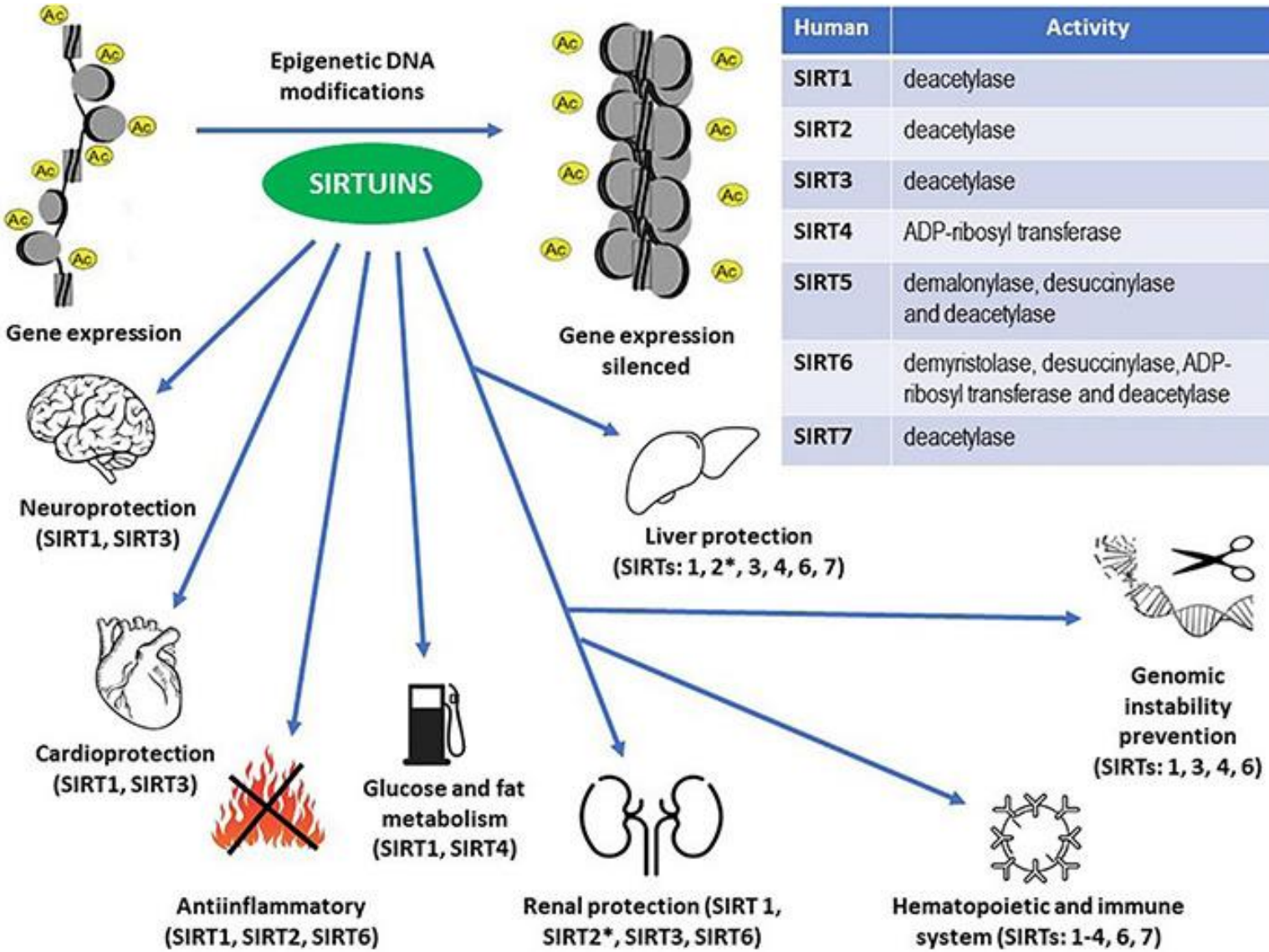
Wikipedia

カロリー制限の寿命延長効果 – サーチュインの重要な役割



Watroba M et al. Front Physiol. 2021; 12: 724506.

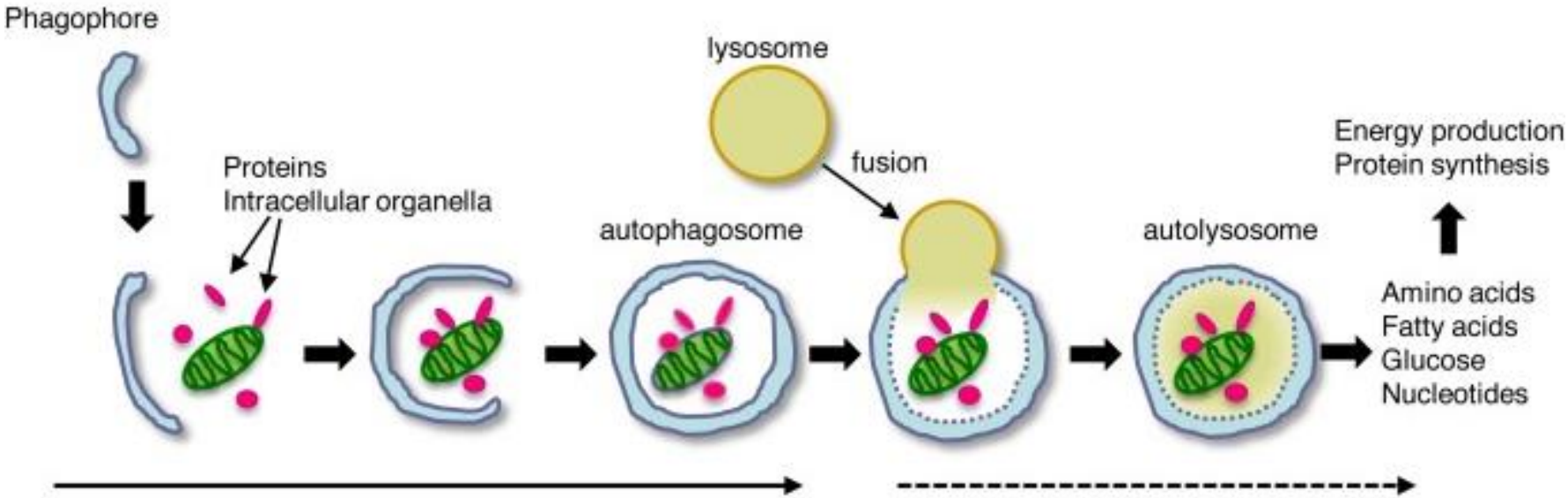
サーチュインファミリーメンバーの酵素活性



Human	Activity
SIRT1	deacetylase
SIRT2	deacetylase
SIRT3	deacetylase
SIRT4	ADP-ribosyl transferase
SIRT5	demalonylase, desuccinylase and deacetylase
SIRT6	demyristolase, desuccinylase, ADP-ribosyl transferase and deacetylase
SIRT7	deacetylase

Watroba M et al. Front Physiol. 2021; 12: 724506.

オートファジーとは？



Step 1: autophagosome formation

1974年ノーベル生理学医学賞

Christian René de Duve
クリスチャン・デ・デュベ

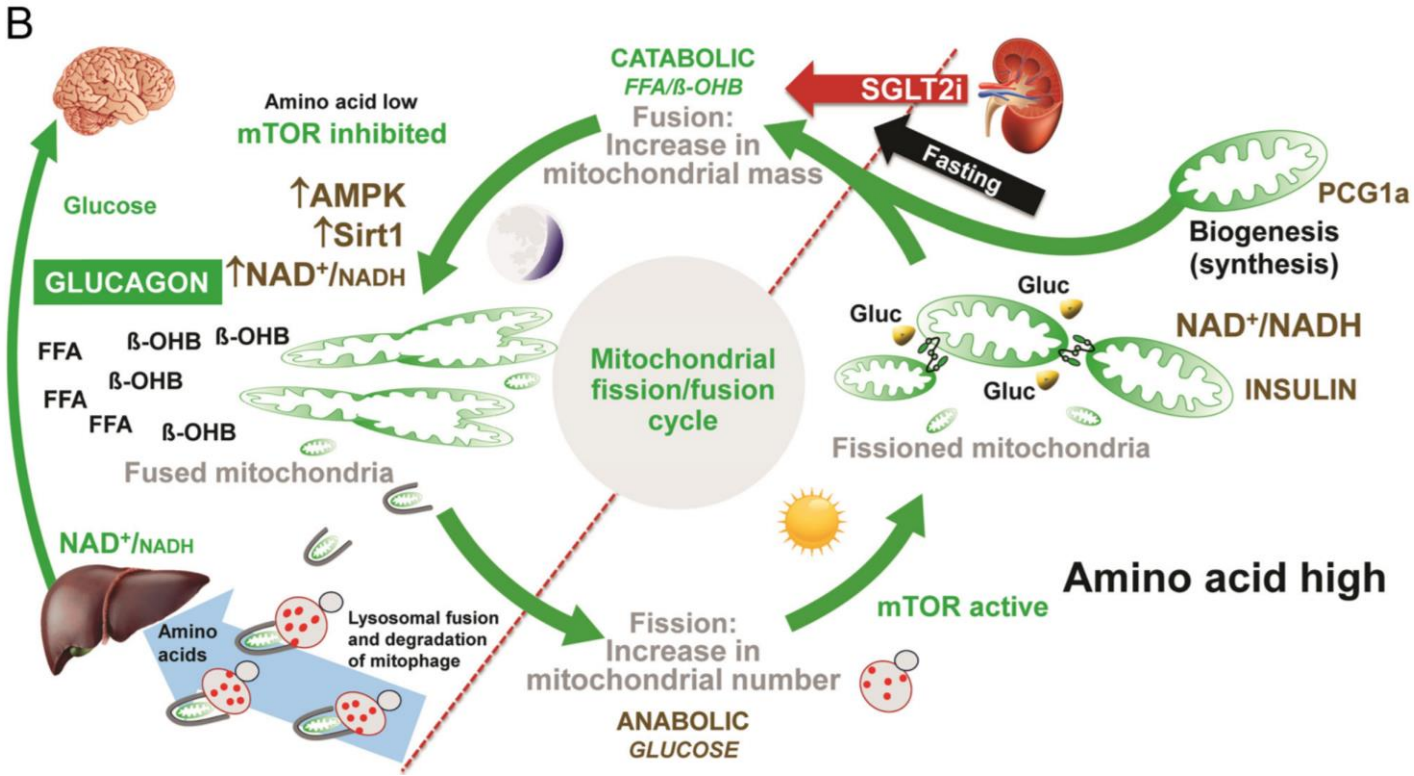
Step 2: degradation

2016年ノーベル生理学・医学賞

大隅良典

Biomed J. 2017 Feb; 40(1): 9–22

SGLT2阻害剤によるミトコンドリア分裂・融合サイクルへの影響

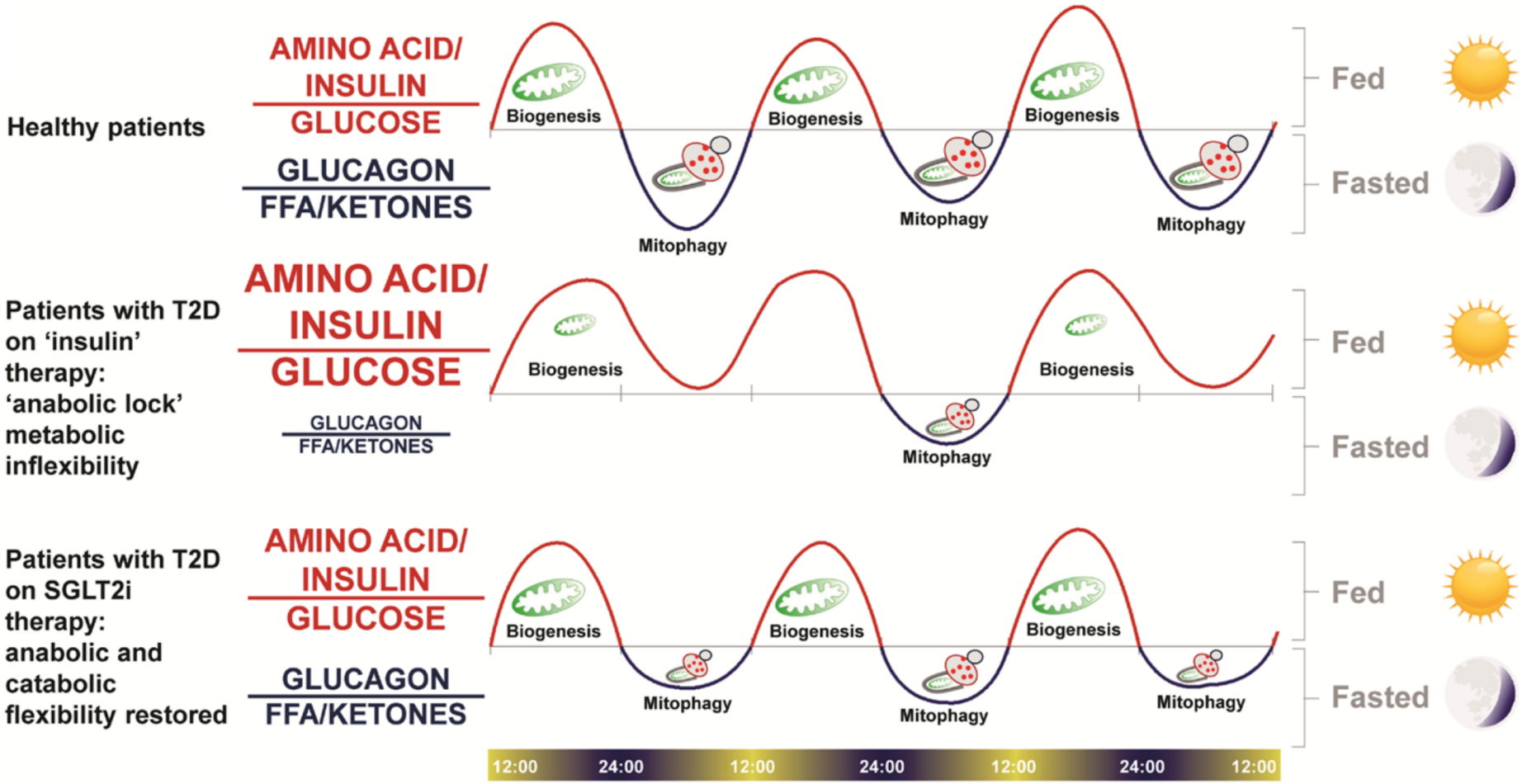


夜間の異化状態は、グルコースの喪失とグルカゴン放出の増加によって回復し、AMPKとSirt1の活性化、オートファジー／リソソームプロセスなど、臓器全体の健康を改善する細胞の維持に必要なプロセスのすべてを駆動。

AA、アミノ酸；β-OHB、β-ヒドロキシ酪酸；FFA、遊離脂肪酸；Gluc、グルコース；mTOR、mammalian target of rapamycin；NAD+、ニコチンアミド・アデニンジヌクレオチド；NADH、ニコチンアミド・アデニンジヌクレオチド（還元型）；PGC1a、パーキシソーム増殖因子活性化受容体γコアクチベーター-α。

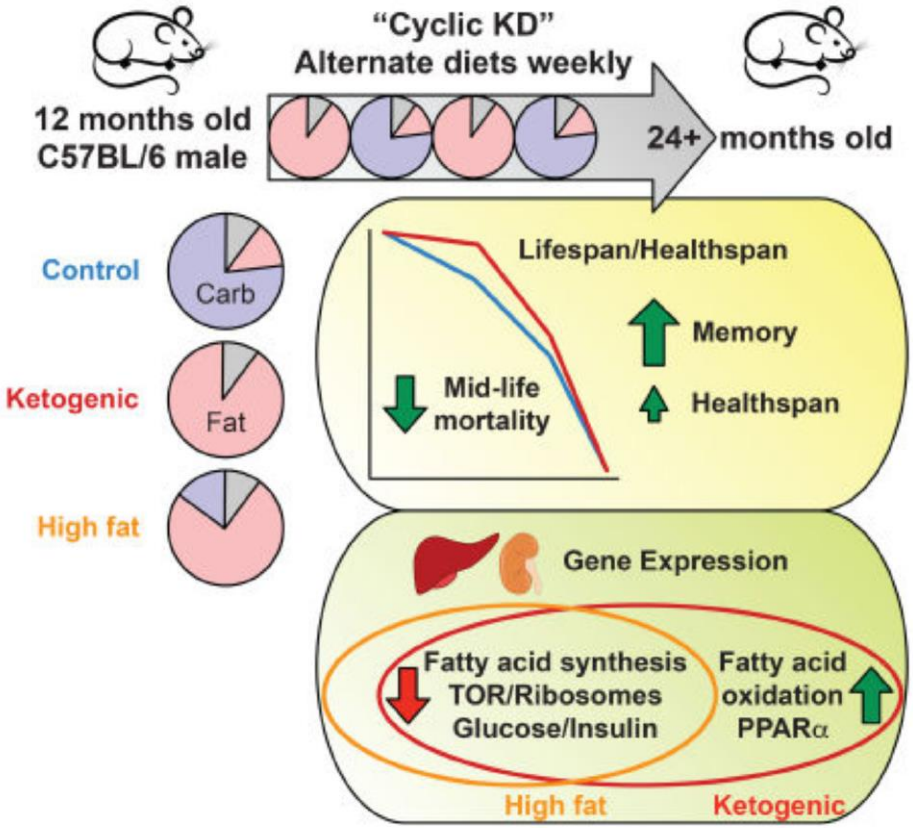
Esterline et al. European Journal of Endocrinology (2018) 178

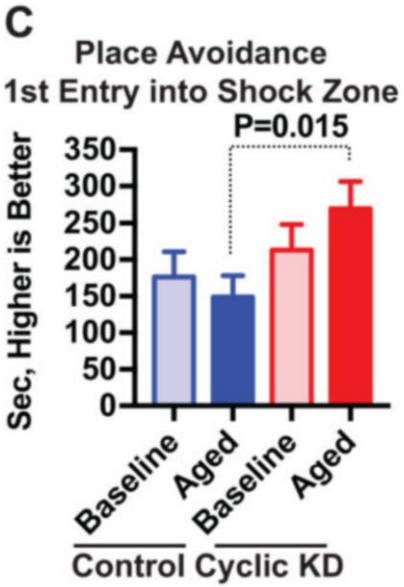
SGLT2阻害剤投与によるミトコンドリア機能への影響

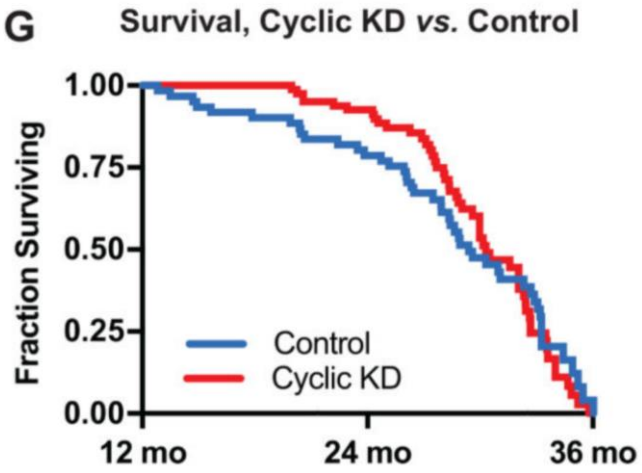


Esterline et al. European Journal of Endocrinology (2018) 178

ケトジェニックダイエットによる老化マウスの中年期死亡率の低下と記憶力の向上



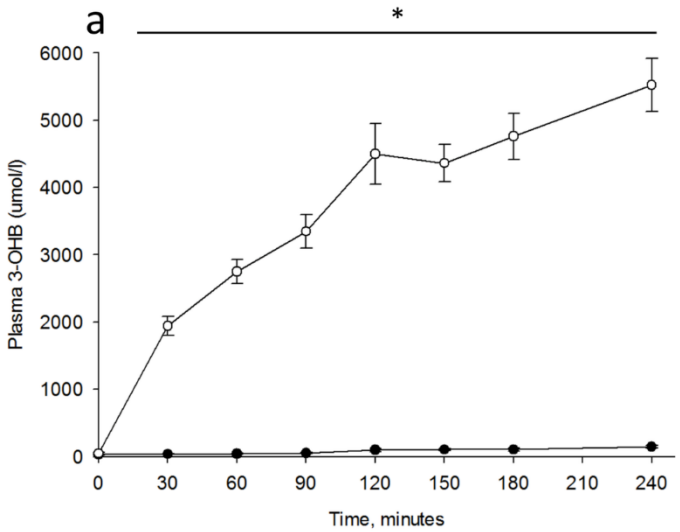


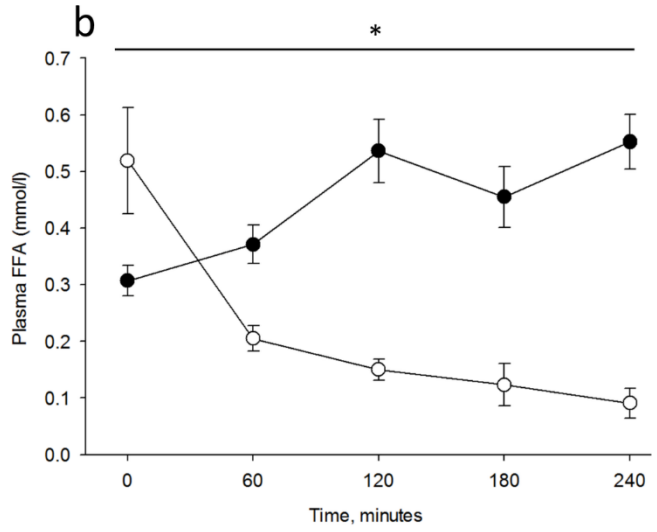


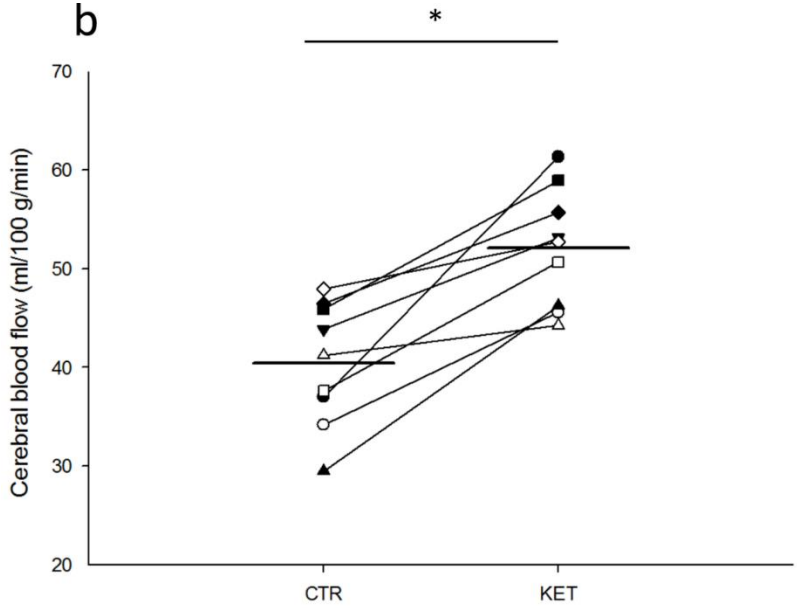
ケトジェニック食は、多くの生理学的な点で食事制限と類似。
周期的なケトジェニック食が、マウスの加齢に伴い死亡率を低下させ、記憶力を向上。

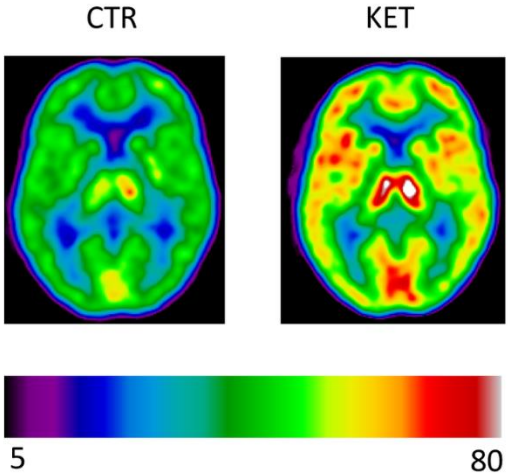
Cell Metab. 2017 September 05; 26(3): 547

ヒトにおける3-OHBを用いたケトン体輸液の大脳領域への影響
PETによる血流量の増加

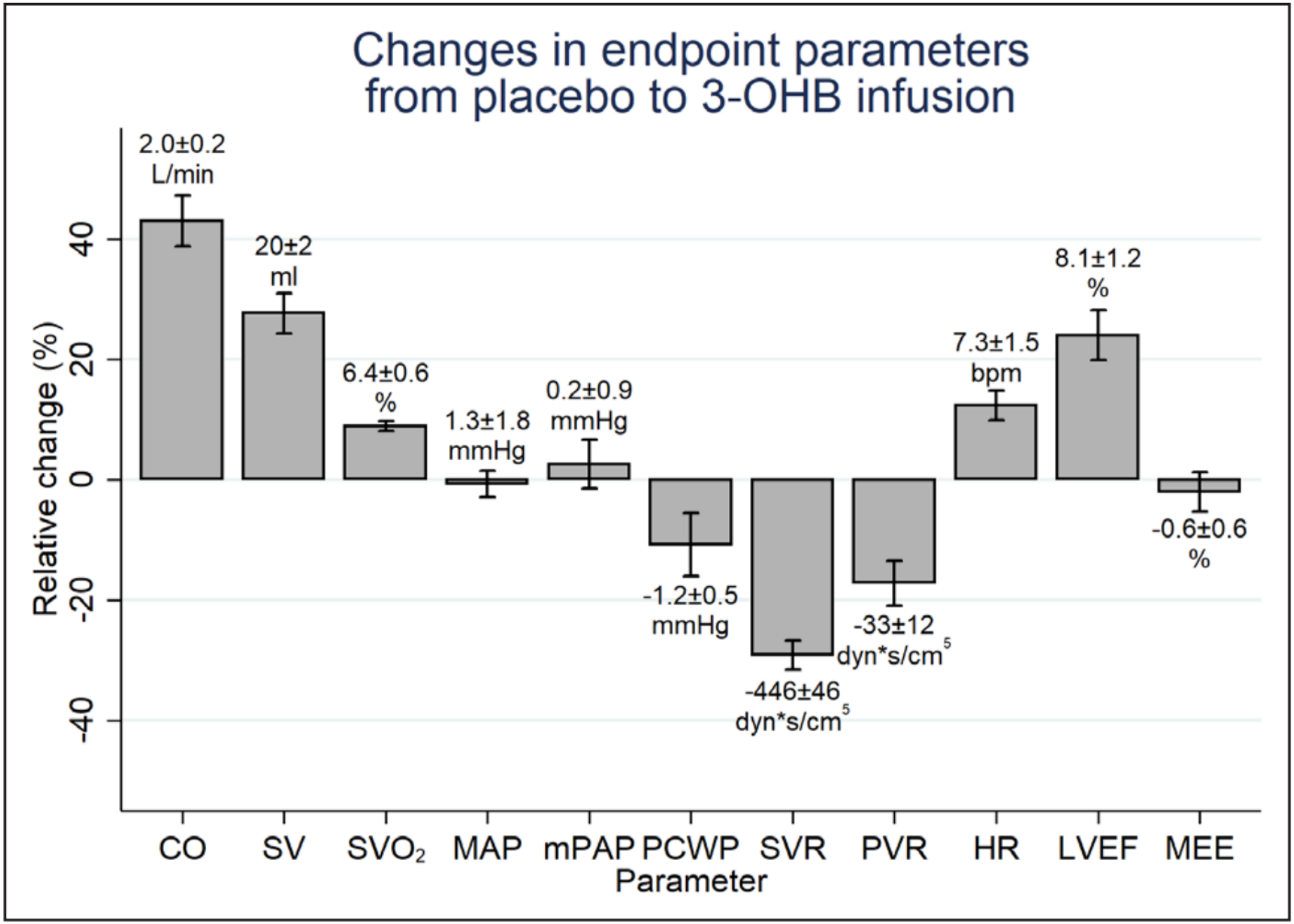






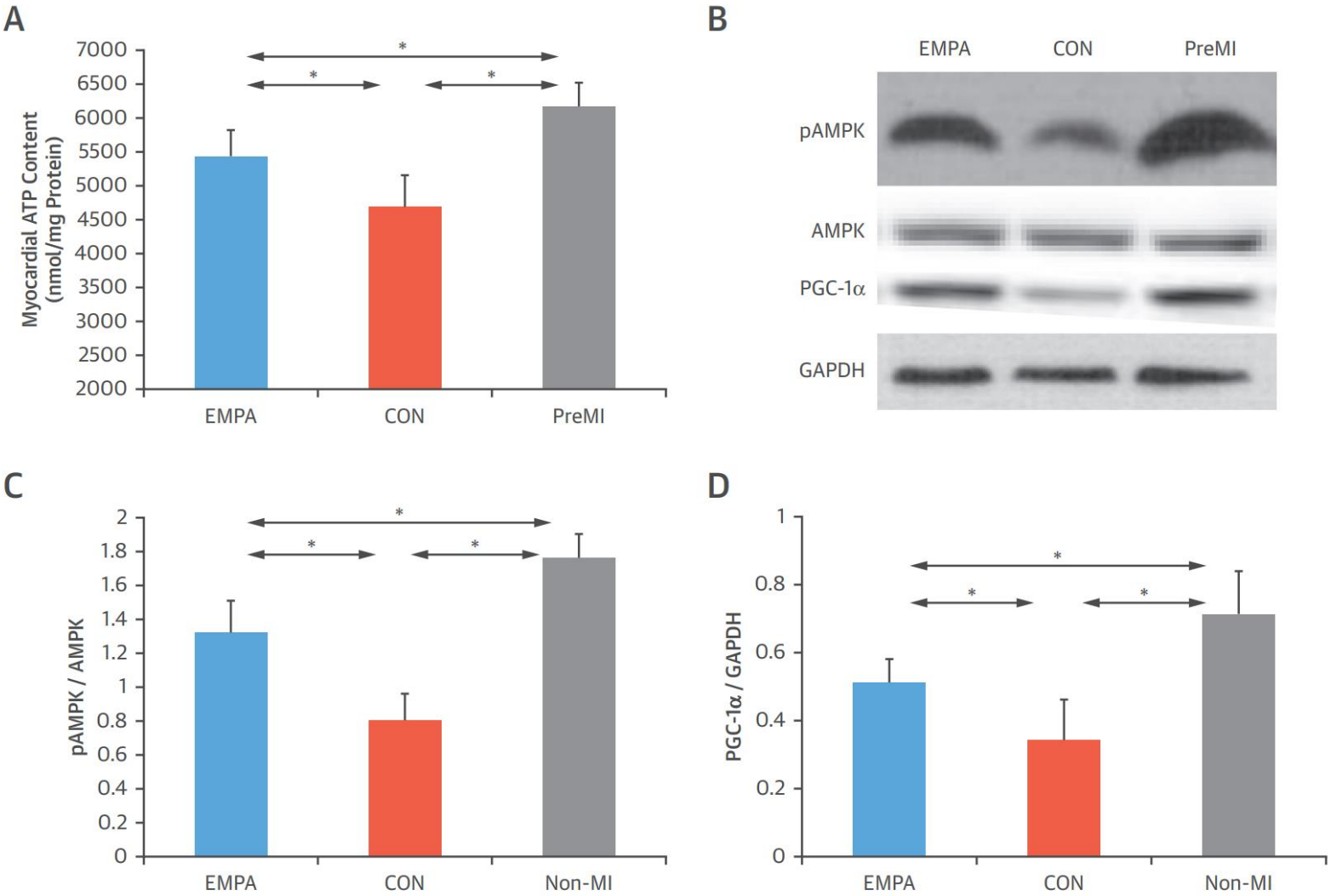


Svart M et al. PLOS ONE 2018 Feb 28;13(2):e0190556.



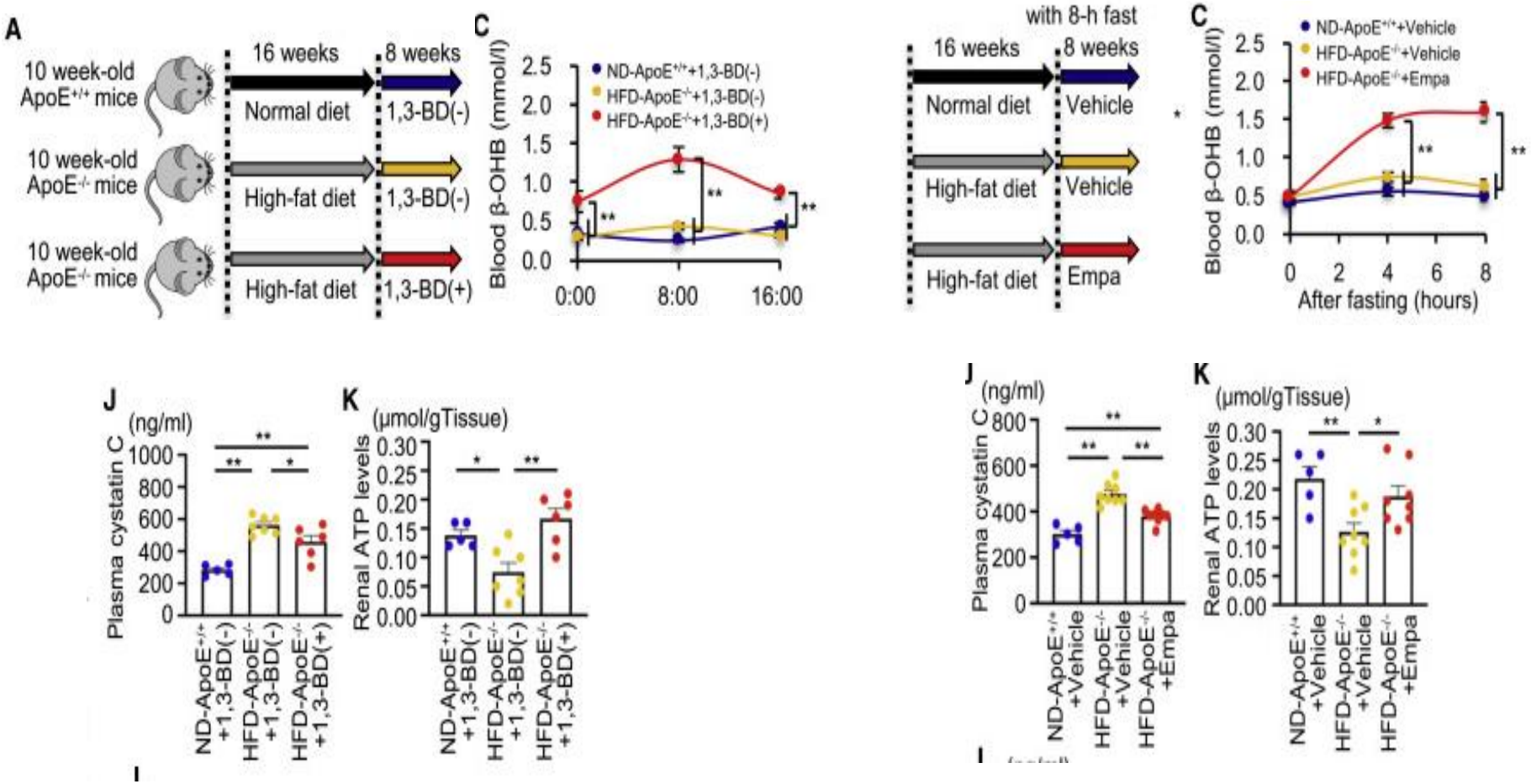
Circulation. 2019;139:2129

SGLT2阻害薬は心筋のエネルギー代謝を改善



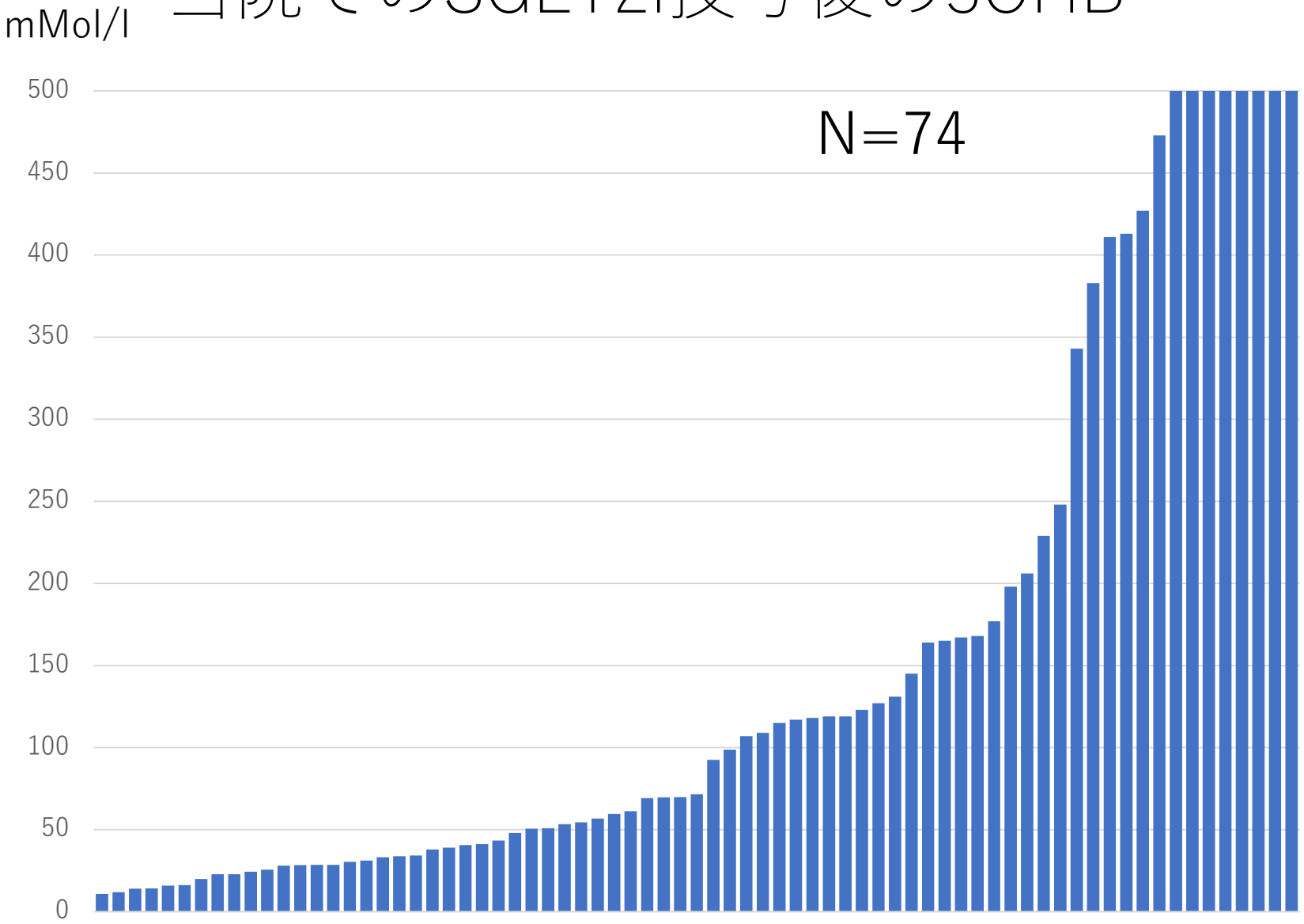
Santos-Gallego et al JACC 2019

SGLT2阻害のケトン体誘導型mTORC1阻害の促進による糖尿病性腎臓病の予防効果

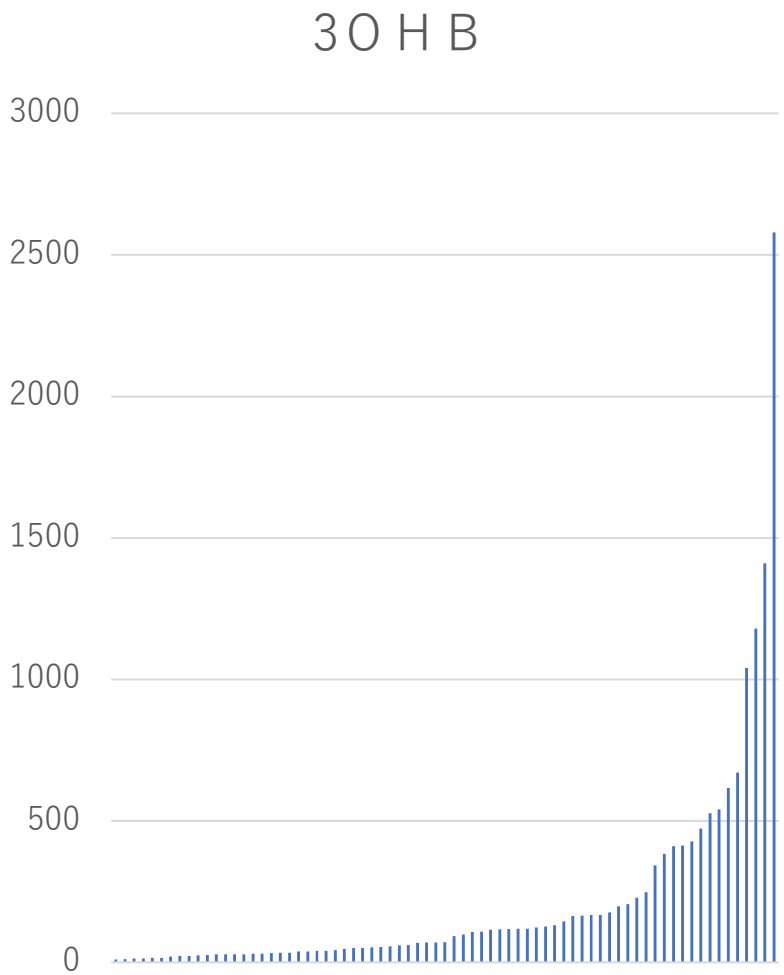


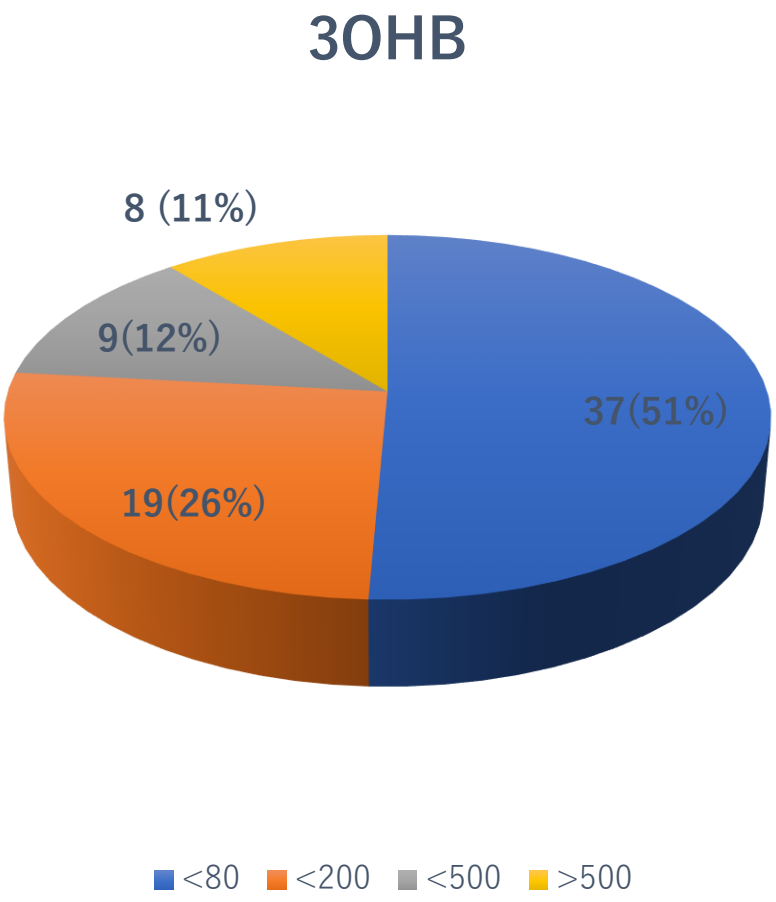
Tomita I et al. Cell Metab 2020 Sep 1;32(3):404-419

当院でのSGLT2i投与後の3OHB



当院でのSGLT2i投与後の3OHB





Case1 13740 49歳 ♂

主訴: 呼吸困難、下肢浮腫

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 令和4年2月頃より呼吸困難、下肢浮腫出現し増悪するため3月8日当院受診

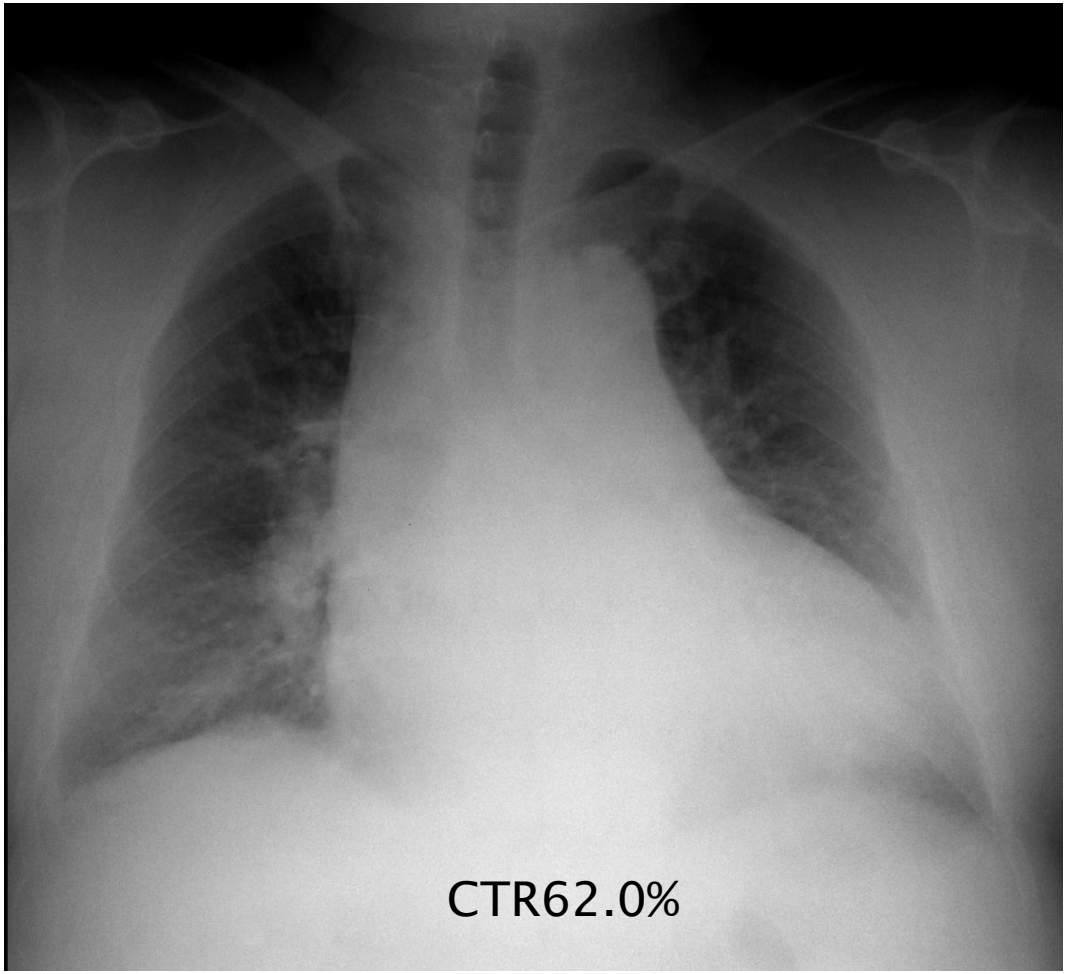
現症: 身長160cm、体重101kg、BMI39.4、血圧145/109mmHg、脈拍110/分整、心雑音なし

$SatO_2$90%、NTproBNP2980pg/ml、HbA1c6.9

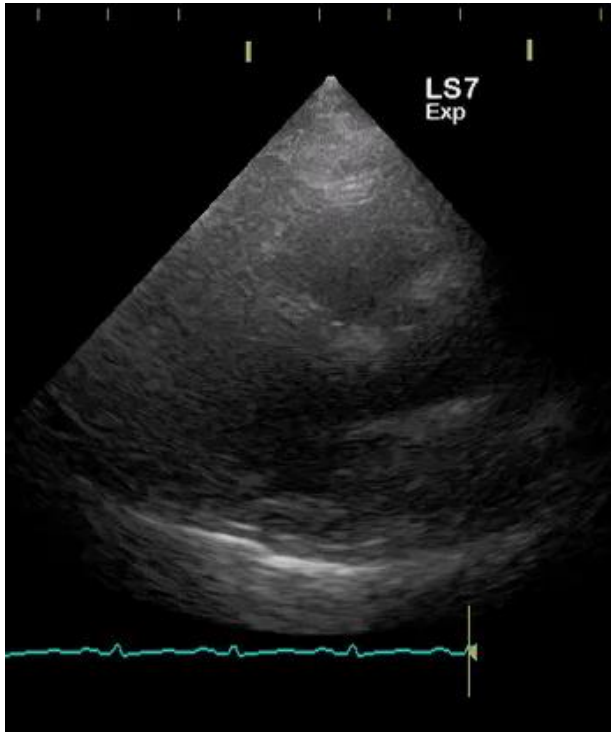
尿中アルブミン155.5mg/Cr

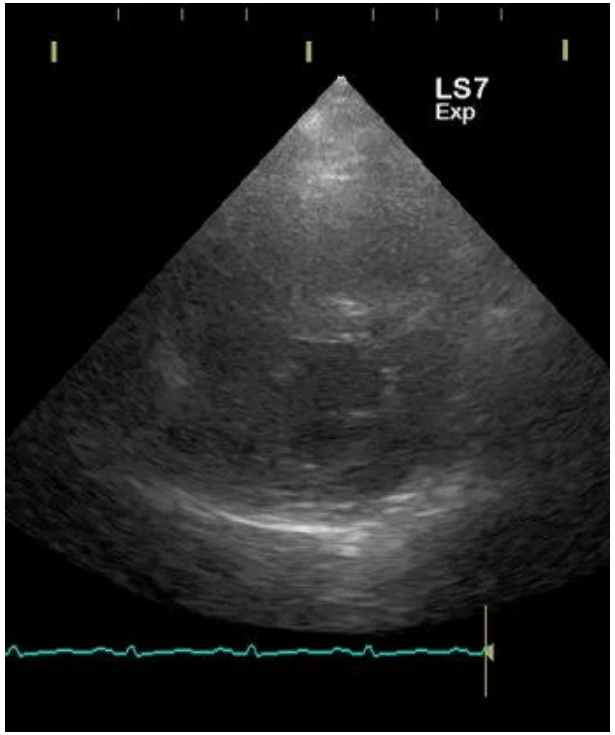
心不全、糖尿病、糖尿病性腎症の診断にて当院入院。

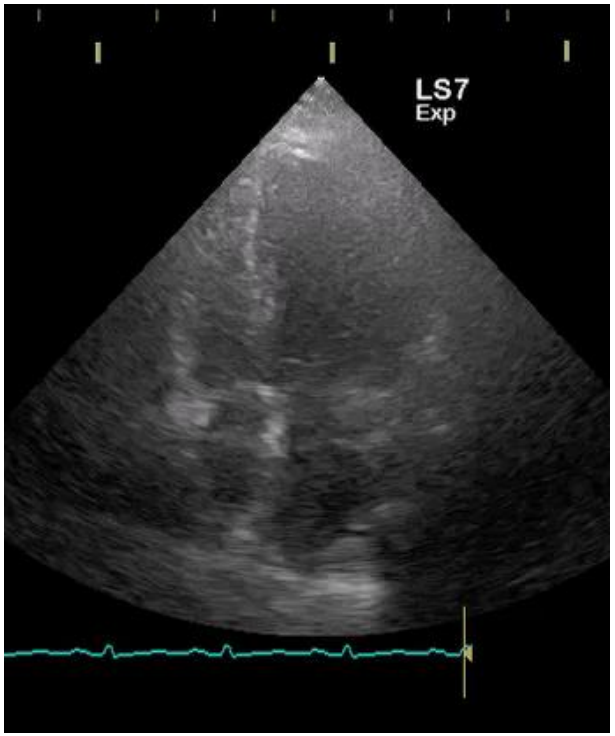
Case1 13740 49歳　♂



Case1 13740 49歳 ♂







Dd55.6mm Ds43.4mm LAD50.1mm EF0.43 E/e’9.7 TR2.56m/s

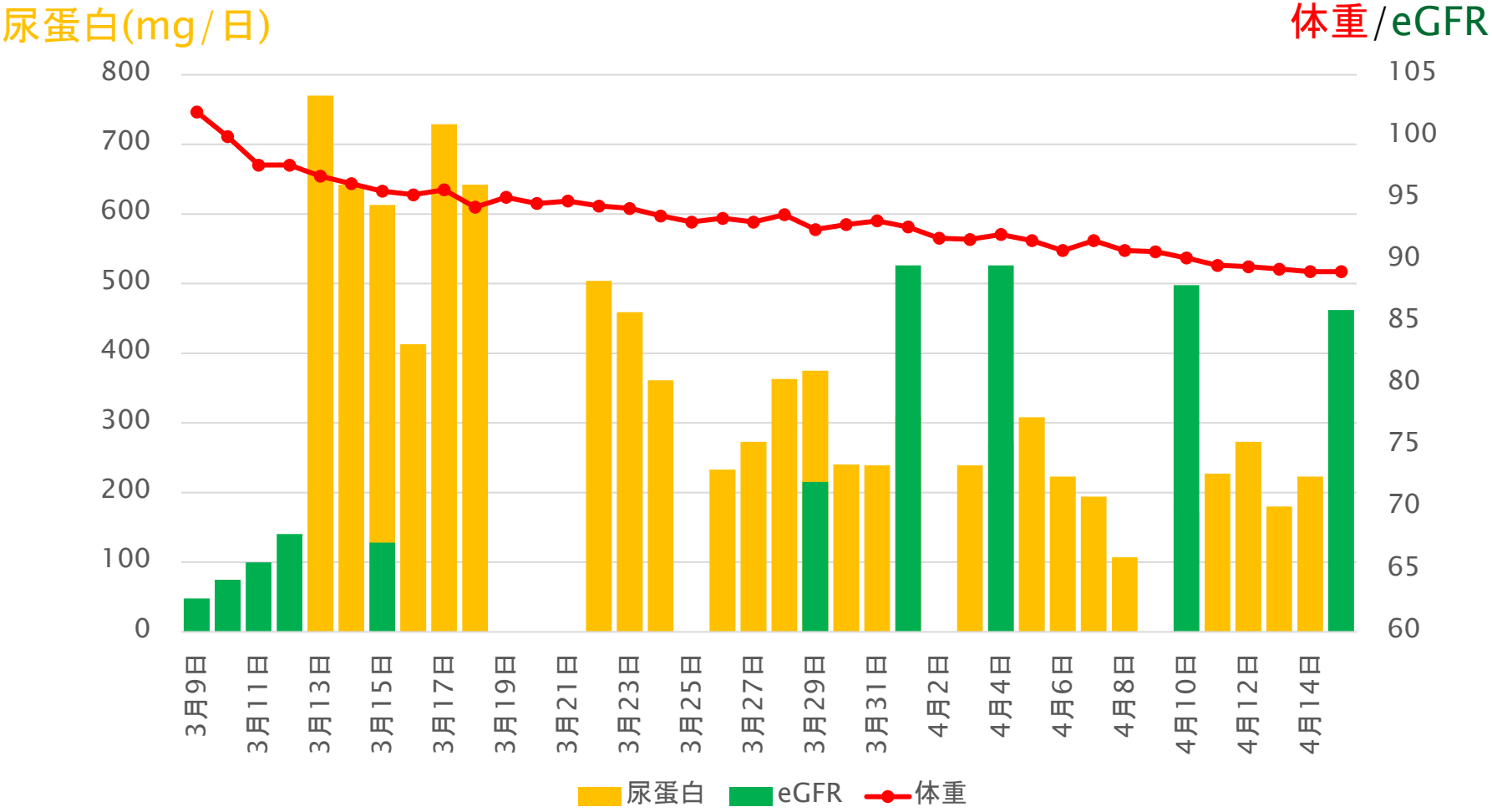
Case1 13740 49歳 ♂

- 主訴: 呼吸困難、下肢浮腫
- 既往歴: 特記すべきことなし
- 現病歴: 令和4年2月頃より呼吸困難、下肢浮腫出現し増悪するため3月8日当院受診
- 現症: 身長160cm、体重101kg、血圧145/109mmHg、脈拍110/分整、心雑音なし
- $SatO_2$90%、NTproBNP2980pg/ml
- 心不全の診断にて当院入院。
- 入院後、終夜睡眠ポリグラフィー検査でAHI110/時の重症睡眠時無呼吸症候群認めCPAP開始、糖質制限食(60g/食)、トホグリフロジン(デベルザ)20mg投与開始。

症例　13740 49歳　♂

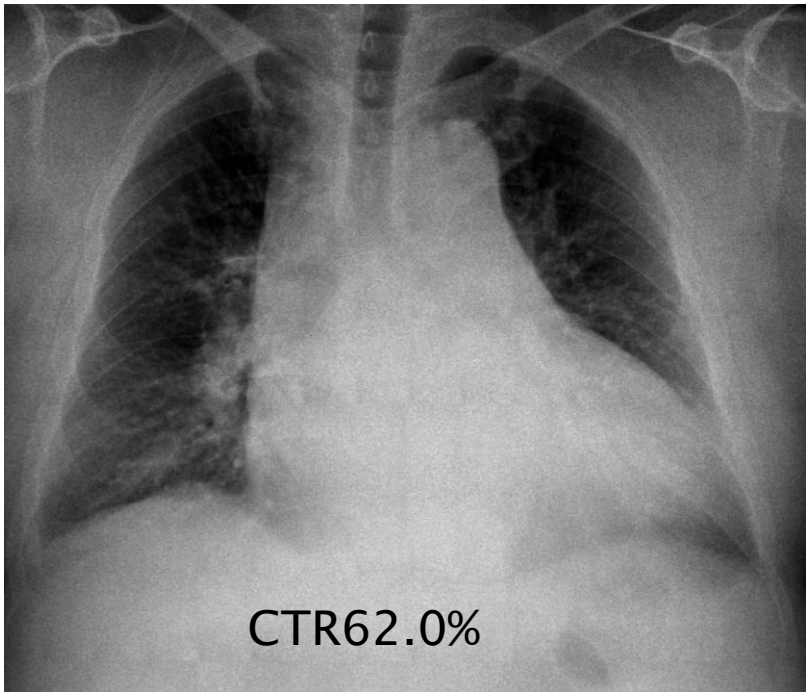
トホグリフロジン(デベルザ)20mg

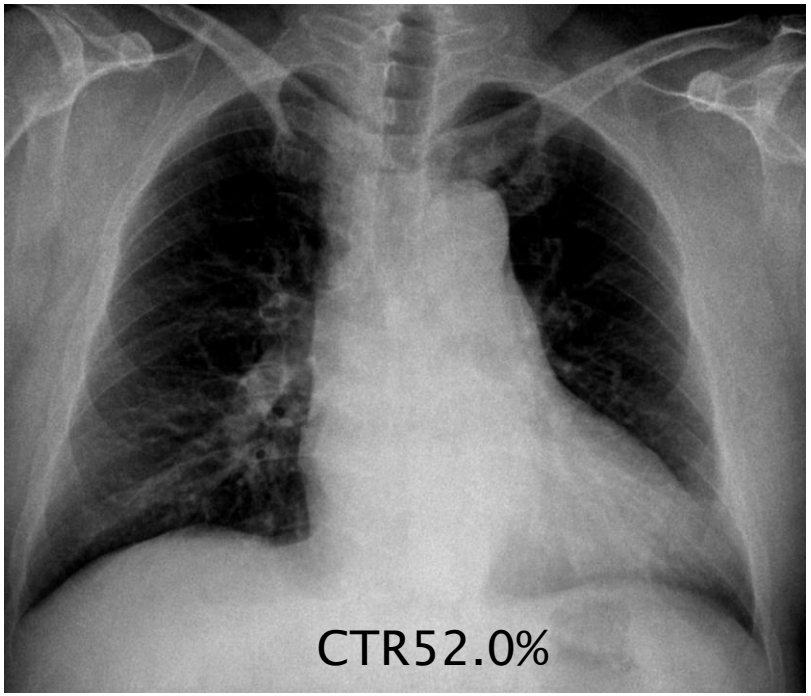
ARNI(エンレスト)200mg



紹介した症例は臨床症例の一部であり、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。

Case1 13740 49歳 ♂





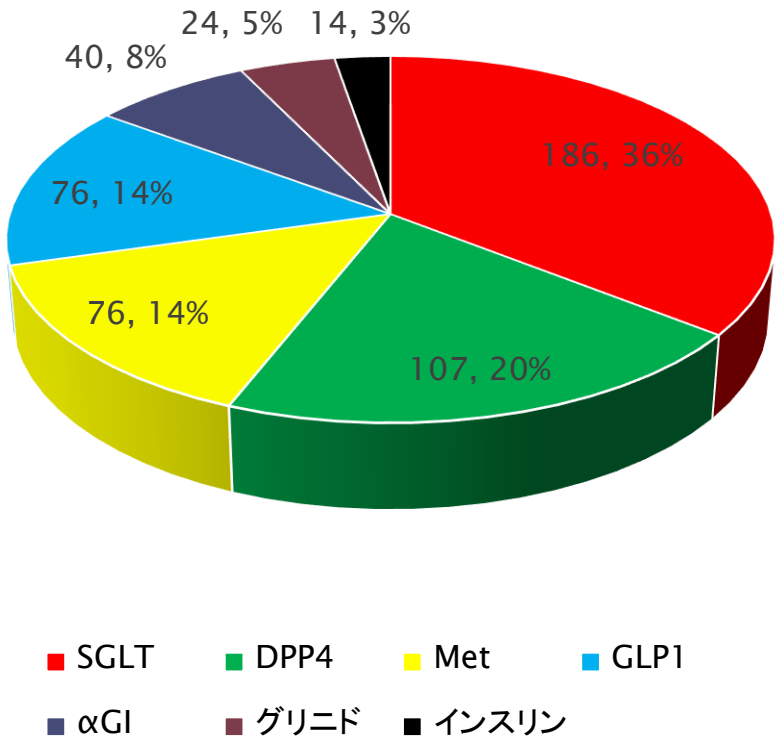
3/9

体重	102.0kg
NTproBNP	2980
eGFR	62.7
尿蛋白	770mg/日
HbA1c	6.9%

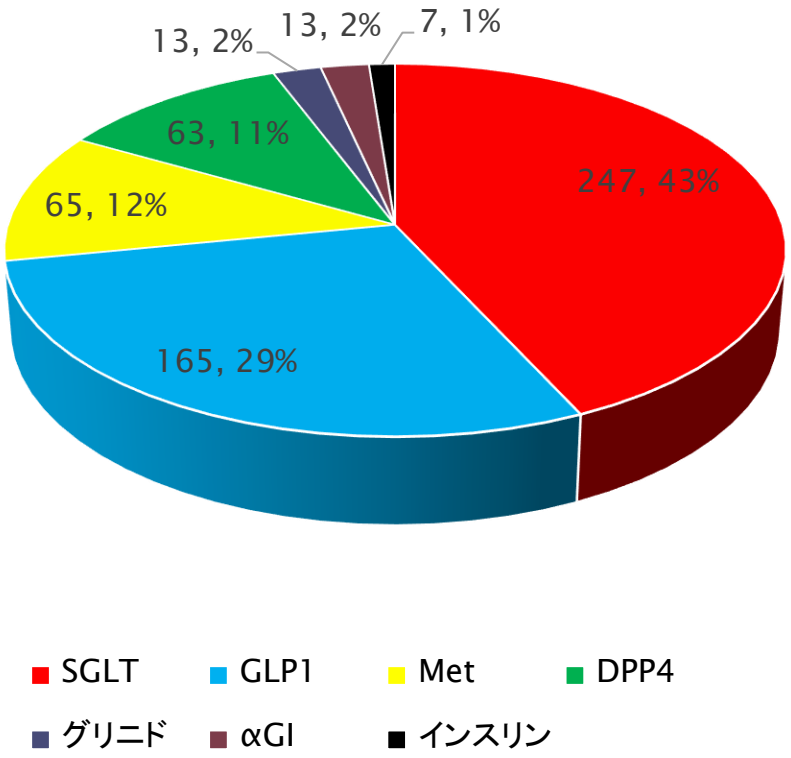
4/14

体重	89.1kg
NTproBNP	459
eGFR	89.6
尿蛋白	180mg/日
HbA1c	6.4%
3-OH酪酸	299(<76)

当院の糖尿病薬の変遷

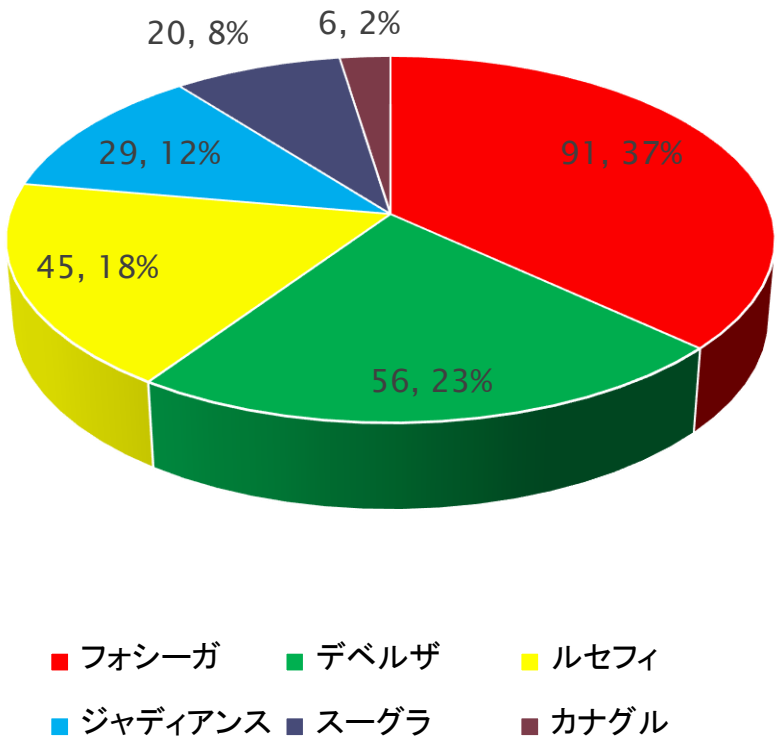


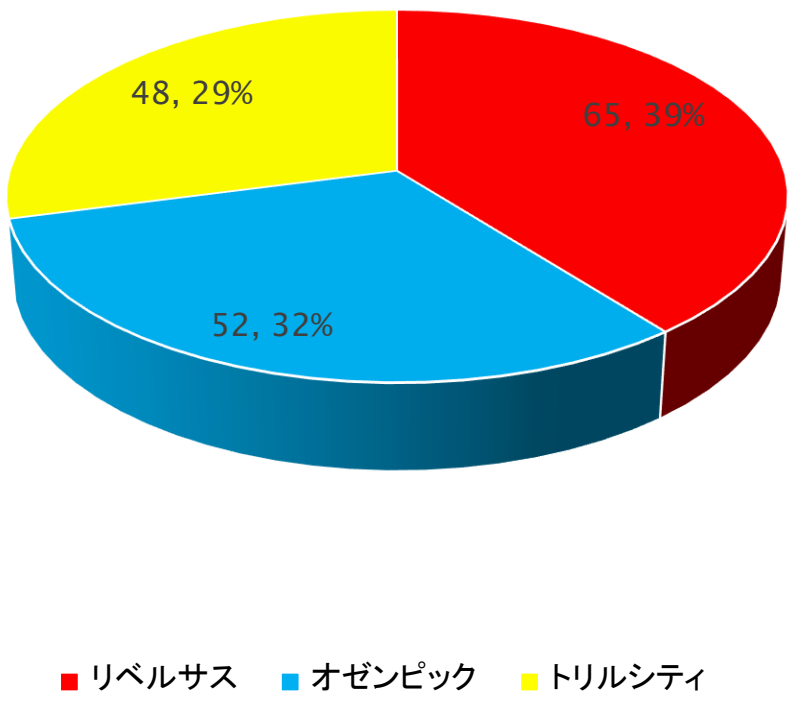
2020 (N=523)



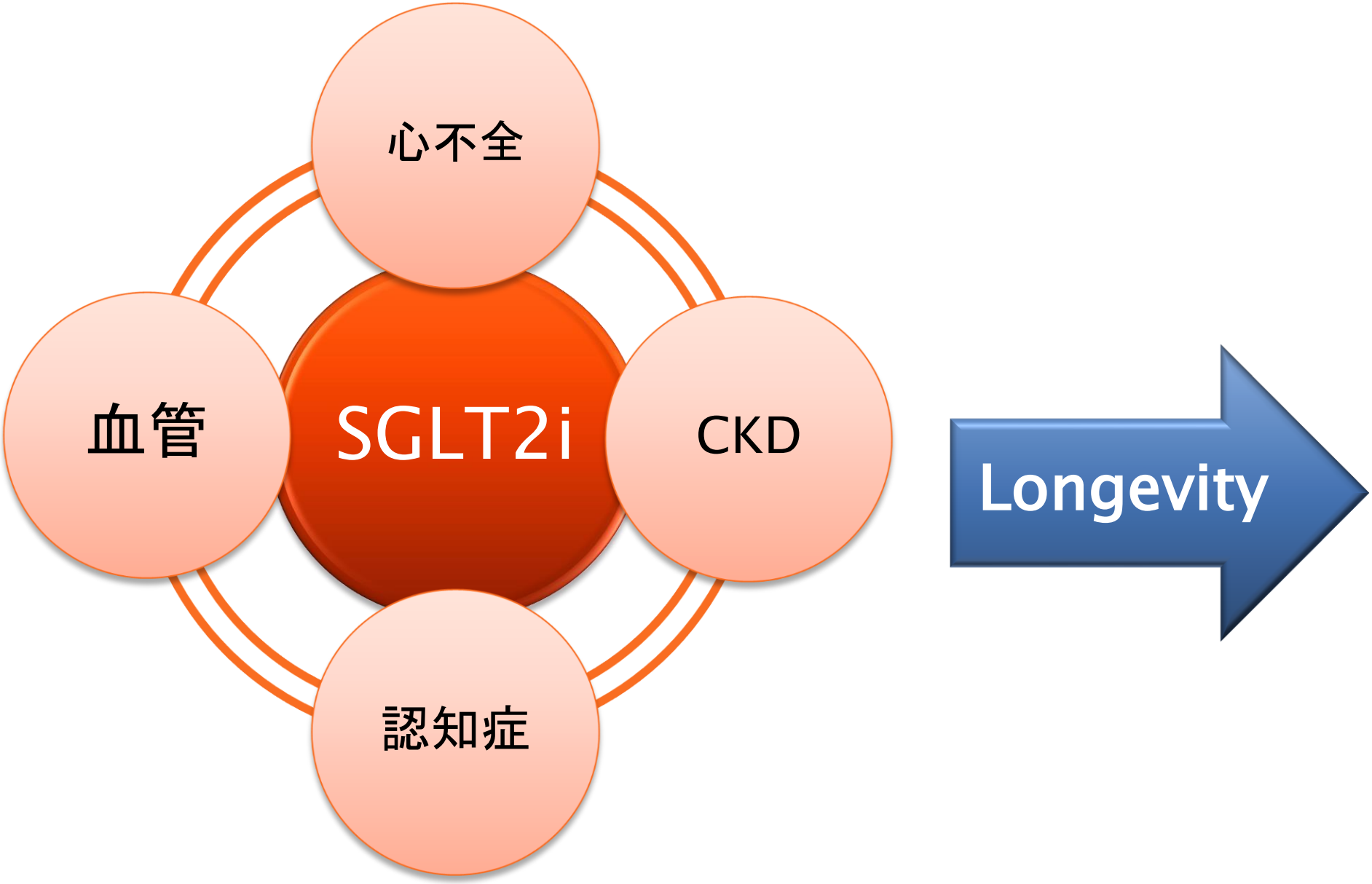
2022 (N=587)

当院のSGLT2iとGLP-1Aの内訳





SGLT2i (N=247)

GLP-1A (N=165)

The new HERO!