Effect of tofogliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on skeletal muscle mitochondrial function in diabetic mice with muscle atrophy

メタデータ	言語: English
	出版者:
	公開日: 2025-06-20
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 杉本（岸田）, 千晶
	メールアドレス:
	所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2003971

授与機関名　順天堂大学

学位記番号　甲第 3034 号

Effect of tofogliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on skeletal muscle mitochondrial function in diabetic mice with muscle atrophy

筋萎縮糖尿病モデルにおけるトホグリフロジンの骨格筋ミトコンドリア機能への影響

杉本（岸田）　千晶（すぎもと（きしだ）　ちあき）

博士（医学）

論文内容の要旨

Sodium-glucose co-transporter-2 （SGLT2）阻害薬は、糖尿病、慢性腎臓病、慢性心不全の治療薬として用いられているが、高齢者への使用においては骨格筋量の減少が懸念されることが多い。SGLT2 阻害薬が心臓や腎臓のミトコンドリア機能を改善すると報告されており、ミトコンドリアの機能不全が骨格筋萎縮においても大きく関連していることから、本研究では骨格筋におけるミトコンドリア機能の改善とサルコペニアの改善効果を検証した。

2 型糖尿病モデルの KK-A^yマウス（DM-CTRL）およびその対照 KK マウス（Non-DM-CTRL）を用い、筋萎縮マウスモデルを作成するためにデキサメタゾン（Dex）を腹腔内投与した（DM-Dex 群）。さらに、SGLT2 阻害薬トホグリフロジン（Tofo）を混餌投与した DM-Dex/Tofo 群を設け、計 4 群を観察した。

体重は DM-Dex 群（39.0±2.5g）および DM-Dex/Tofo 群(39.2±1.3g)で減少したが、Tofo 投与によるさらなる体重減少は認められなかった。骨格筋量も同様の傾向を示した。DM-Dex 群（345±110m）で観察されたトレッドミル走行距離の低下は、DM-Dex/Tofo 群（634±121m）で改善した。また、DM-Dex 群では AMP 活性化プロテインキナーゼ（AMPK）の活性低下、骨格筋断面積の減少、ミトコンドリアの形態異常と機能低下が認められたが、Tofo 治療によりこれらの指標が改善した。さらに、Tofo はミトコンドリアダイナミクス関連蛋白（OPA1、DRP1）の発現を増加させ、ミトコンドリアストレス関連蛋白（GDF-15）の発現を減少させたが、蛋白質合成や分解に関連する蛋白には影響を及ぼさなかった。

これらの結果は、SGLT2 阻害薬が AMPK の活性化を介して骨格筋のミトコンドリア機能を改善し、運動持久力を向上させる可能性を示唆している。