

2025 年 10 月 23 日

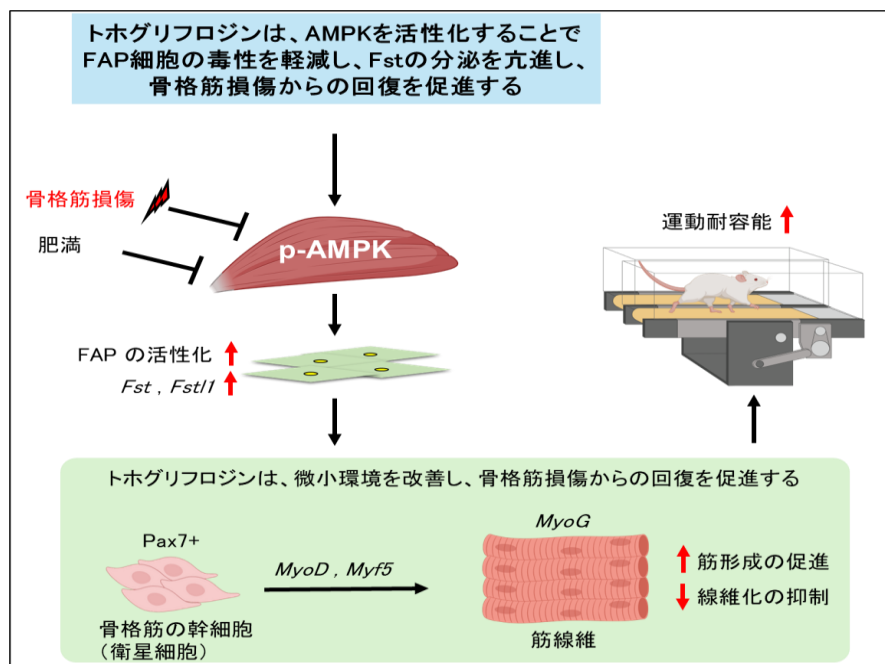
報道機関 各位

Tofogliflozin ameliorates cardiotoxin induced skeletal muscle injury and fibrosis in obesity**トホグリフロジンは、肥満により低下した骨格筋損傷からの回復を促進する**

■ 概要

富山大学学術研究部医学系の内科学第一講座（加藤 将教授）のムハンマド・ビラール特命助教、藤坂志帆准教授と富山大学未病研究センターの戸邊一之特別研究教授らの研究グループは、SGLT2 阻害薬であるトホグリフロジンを肥満モデルマウスに投与すると、カルディオトキシンによって誘導された骨格筋損傷後に、筋線維形成が促進され、損傷からの回復が促進されることを見出しました。トホグリフロジンの投与は、骨格筋内の線維脂肪前駆細胞（FAPs）※¹を活性化し、フォリスタチン（Fst）※²の発現を上昇させます。トホグリフロジンは、肥満により低下した AMP キナーゼ※³の活性を回復し、FAP 細胞からのフォリスタチンの分泌を増加させることにより筋線維の再生プロセスを亢進させます。さらに、骨格筋損傷後の運動耐容能も向上することが確認されました。本研究成果は、特に日本人で増加している肥満型 2 型糖尿病における骨格筋損傷からの回復を促進する新たな治療法の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、2025 年 10 月 22 日 10 時（英国時間）（日本時間 22 日 18 時）に英国科学誌「Scientific Reports」にオンラインで公開されました。



■ 成果のポイント

- 日本人の2型糖尿病の特徴は、インスリン分泌の低下と内臓脂肪の蓄積により、肥満ではない人でも発症する点です。内臓脂肪の蓄積や肥満は、骨格筋への脂肪沈着により機能障害を引き起こし、最終的に運動機能の低下を招き、骨格筋の萎縮を伴う「サルコペニア性肥満^{※4}」と呼ばれる状態に至ります。したがって、インスリン抵抗性と肥満を有する2型糖尿病患者において、骨格筋機能の保護と筋形成の促進を目標とした治療戦略は、高い期待が寄せられています。
- 肥満は、脂質代謝、全身性炎症、インスリン抵抗性への影響を通じて筋機能障害を引き起こし、筋萎縮と再生能力の低下を招きます。ナトリウム・グルコース共輸送体2阻害薬（SGLT2i）は、SGLT2を選択的に阻害し、腎臓でのグルコース取り込みを低下する作用を有し、現在、糖尿病の治療に広く使用されています。SGLT2iは、高血糖により引き起こされるさまざまな臓器の機能障害に対し、多様な保護作用を有することが報告されています。また、糖尿病に伴う慢性高血糖により骨格筋におけるインスリンシグナルが低下し、ブドウ糖やアミノ酸の取り込みが低下します。しかし、損傷モデルにおいてトホグリフロジンが筋線維の形成を促進するメカニズムは、研究されていませんでした。
- 本研究では、高脂肪食負荷による肥満におけるトホグリフロジンの骨格筋修復における役割を調査しました。C57BL/6J雄マウスに対し、トホグリフロジンを添加した高脂肪食（HFD）または添加しないHFDを12週間摂取させました。これらのマウスにカルディオトキシン（CTX）を用いて急性損傷を誘導しました。高脂肪食負荷による肥満下でのトホグリフロジン投与は、全身のグルコース代謝を改善し、CTXによって誘導された骨格筋損傷後にPax7とMyoGの発現を誘導し、筋線維形成を促進しました。トホグリフロジンは骨格筋内の線維脂肪前駆細胞（FAPs）を活性化し、フォリスタチン（Fst）の発現が上昇し、損傷後の筋形成を促進しました。
- 我々の研究では、トホグリフロジンの投与が肥満によるAMPKリン酸化の低下を回復させ、ミトコンドリア機能を向上させ、これにより骨格筋機能を改善し、高脂肪食（HFD）を摂取した肥満マウスにおいてCTXによって誘導された骨格筋損傷後の運動耐容能を向上させたことが示されました。

■ 研究の背景と概要

高脂肪食・運動不足のエネルギー過剰の生活習慣は、肥満者だけでなく、非肥満の方でも内臓脂肪の蓄積を介してインスリン抵抗性を引き起こし、糖代謝異常をきたします。この代謝異常は、2型糖尿病、高血圧、脂質異常症などの動脈硬化の危険因子を誘導し、将来の脳卒中、心筋梗塞、悪性腫瘍、認知症などの素地となります。肥満は、骨格筋におけるインスリン抵抗性を引き起こし、ミトコンドリアの生成を抑制することで、骨格筋の機能障害を引き起こし、最終的に運動機能の障害と骨格筋の萎縮を伴う「サルコペニア性肥満」と呼ばれる状態を引き起こします。この状態は、骨格筋の萎縮を特徴とします。したがって、インスリン抵抗性と肥満を有する患者において、骨格筋の機能を保護し、筋形成を促進する治療戦略が必要です。インスリン感受性を改善することは、これらの合併症の多くを予防し、生活の質を大幅に改善する可能性があります。肥

満2型糖尿病患者の骨格筋におけるインスリン感受性を向上し、肥満に伴う骨格筋の機能の低下を予防する治療法は、未開発の分野です。

ナトリウム-グルコース共輸送体2阻害剤 (SGLT2i) は、SGLT2 を選択的に阻害し、腎臓でのグルコース取り込みを改善する作用を有し、現在、糖尿病患者における高血糖の治療に広く使用されています。肥満が骨格筋におけるインスリンシグナルの低下を引き起こし、インスリン受容体を介したブドウ糖の取り込みが障害されることが示されています。したがって、SGLT2i は肥満によるインスリンシグナル伝達障害を改善する作用が期待されます。実際、db/db マウスにおいて、SGLT2i は骨格筋の萎縮から保護する効果が示されています。これらの報告は、SGLT2i が骨格筋の生理機能を改善し、肥満による骨格筋のインスリンシグナル伝達障害から保護する作用を有することを示唆しています。SGLT2i が骨格筋の機能と修復を促進するメカニズムを解明するため、本研究では、高脂肪食負荷による肥満マウスにおいて CTX による急性損傷後の筋線維の回復、線維化、運動能力の改善に SGLT2i 治療がどのように作用するかを検討しました。

トホグリフロジンが急性の骨格筋損傷および回復に与える影響を評価するため、普通食 (NC)、HFD+生理食塩水、および HFD+トホのマウスに CTX を投与し、骨格筋損傷を引き起こしました。まず、損傷後3日、7日、10日、14日に、前脛骨筋 (TA) と腓腹筋 (GC) を解析しました (図参照)。各時点において MRI を用いて骨格筋損傷を評価しました。TA と GC の冠状面および横断面は、対照群の生理食塩水群 (左足) と比較して、CTX による損傷の典型的な所見を示しました (右足)。NC マウスでのデータは、CTX による骨格筋損傷後の生理的再生プロセスが損傷後14日時点でほぼ完了していたことを示しました。総合的に、このデータは、高脂肪食 (HFD) 摂取マウスにおけるトホグリフロジン投与が、HFD 摂取マウス群と比較して CTX によって誘導された骨格筋損傷に対する回復を促進することを示しています (図1)。

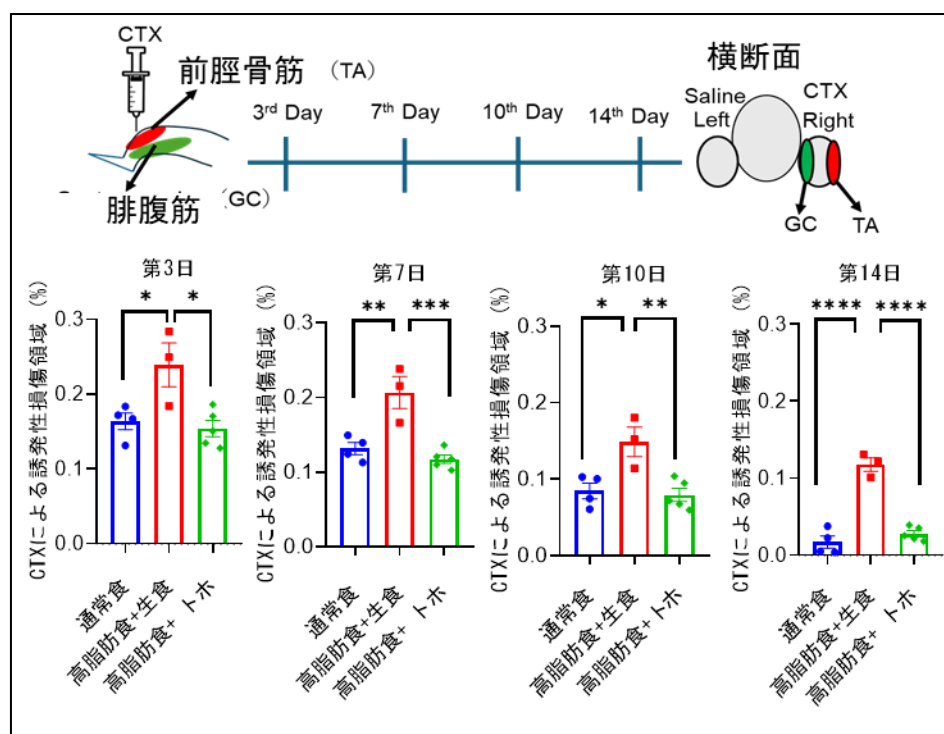


図1: トホグリフロジンは、高脂肪食に伴う肥満マウスにおける CTX 投与後の骨格筋損傷からの回復を促進する。

トホグリフロジンにより骨格筋幹細胞^{※5}マーカー遺伝子 Pax7 と筋線維のマーカーである MyoG の発現が上昇しました。急性損傷後に骨格筋前駆細胞の活性が上昇しました。さらに、トホグリフロジンは TA における肥満に伴う p-AMPK レベル低下を回復させ、脂肪酸酸化の増加と FAPs の活性化による Fst および Fstl1 の発現を促進し、これにより CTX により誘導された急性損傷後の Pax7 陽性衛星細胞（骨格筋幹細胞）が活性化し筋修復を促進することが示唆されました。総じて、トホグリフロジンが CTX によって誘導された損傷からの回復を促進することを示しており、これは図2に示すように、骨格筋におけるミトコンドリア生成の上昇と筋原性修復の促進と関連しています。

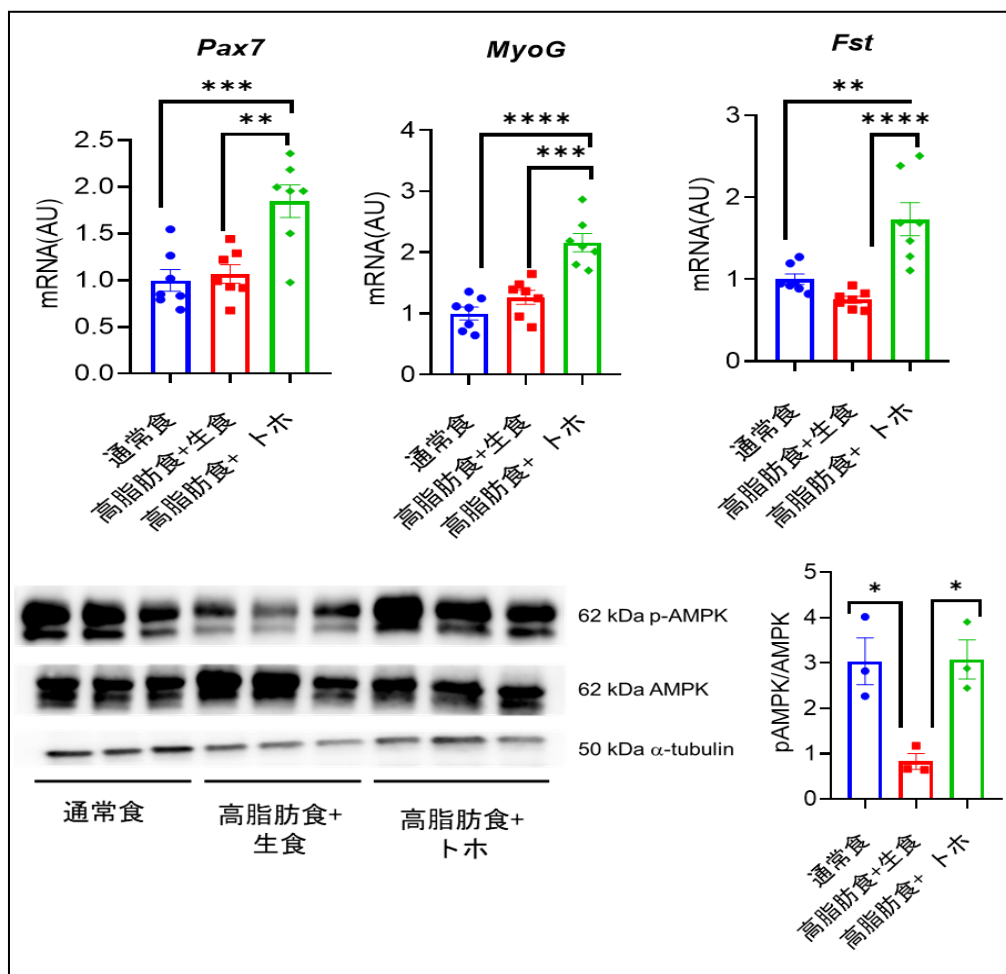


図2: トホグリフロジンは、p-AMPK を活性化させることで、FAP 細胞の脂肪毒性を軽減し、フォリストアチン(Fst)の発現を誘導して、CTXによって誘導された損傷からの回復を促進する。

また、我々のデータは、トホグリフロジンが肥満による機能障害から FAPs を保護し、その結果、線維化を軽減し、CTX によって誘導された骨格筋損傷後の運動耐容能を向上させることを示しています（図 3）。

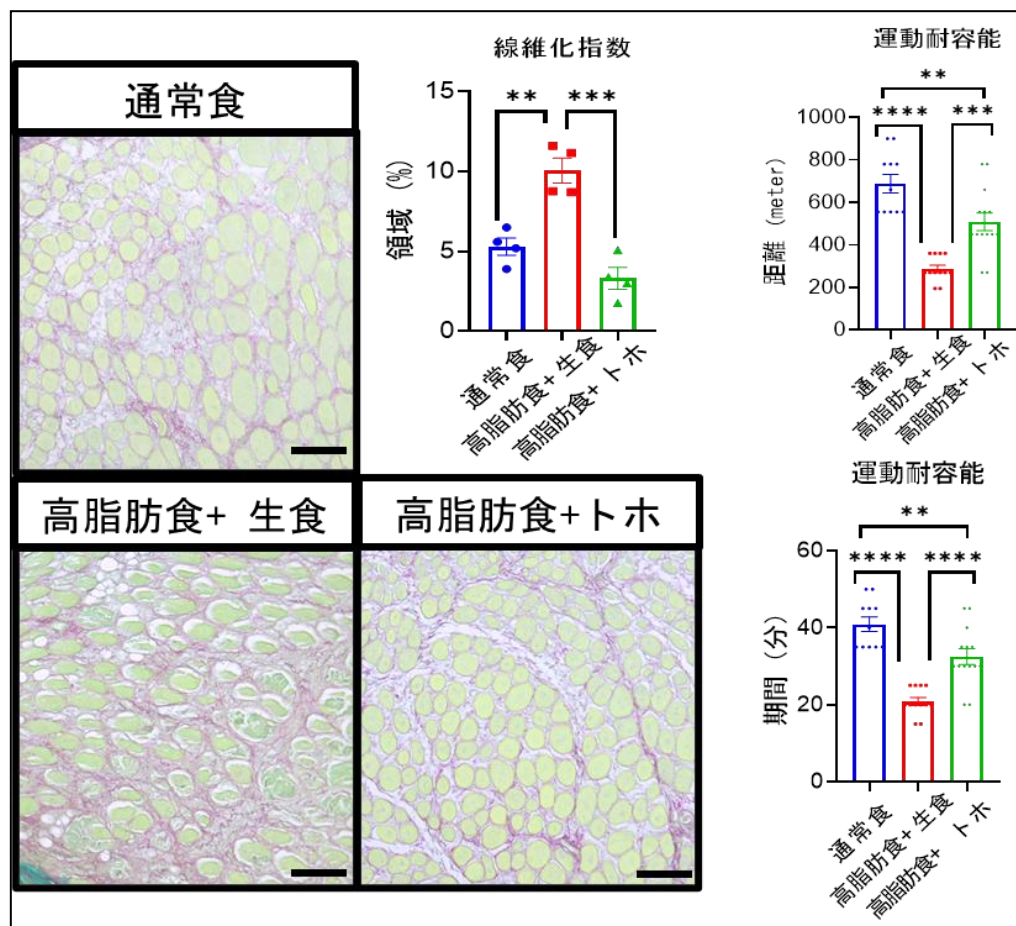


図 3：トホグリフロジンは、肥満マウスにおける CTX による骨格筋損傷後に、細胞外マトリックスの蓄積線維化) から保護し、運動耐容能を改善する

■ 将来展望

当研究では、トホグリフロジンの新たな側面が明らかになりました。高脂肪食 (HFD) 負荷による肥満においてトホグリフロジン投与により改善された糖代謝は、CTXによって誘導された損傷からの回復を促進し、骨格筋の生理的機能（筋線維の再生能力、FAPsの質、およびミトコンドリア機能の主要な調節因子であるAMPK経路）を改善することが示されました。しかし、SGLT2阻害薬（SGLT2i）が痩せ状態と肥満状態で骨格筋機能調節に異なる作用を示す可能性があり、今後さらに検証が必要です。トホグリフロジンは、肥満を合併した糖尿病および肥満に伴うサルコペニアや骨格筋機能障害などの管理において重要な役割を果たす可能性があります。

【用語解説】

※1) 線維脂肪前駆細胞 (FAPs) : FAPs は、Fibrogenic-adipocyte progenitor と呼ばれ、骨格筋内に存在する間葉系幹細胞様の細胞で、筋成長に不可欠なフォリスタチンを分泌します。

※2) フォリスタチン (follistatin) : 骨格筋の成長と肥大に関与する重要なタンパク質で線維脂肪前駆細胞から分泌される。

※3) AMP キナーゼ (AMPK, AMP-activated protein kinase) : 有酸素運動や筋収縮で ATP 消費が増えると AMPK が活性化され、筋肉のミトコンドリア生成促進やグルコース取り込みや脂肪酸酸化が促される。

※4) サルコペニア性肥満 : FAPs は骨格筋内で脂肪細胞に分化することができ、これによりサルコペニアまたはサルコペニア性肥満を引き起こす可能性があります。

※5) 骨格筋幹細胞 : 筋線維形成前の段階にある筋線維の幹細胞。

■ 付記

本研究はムーンショット R&D、日本学術振興会科学研究費補助金、上原記念生命科学財団の研究助成金、日本イーライリリー株式会社イノベーション研究助成 2023、鈴木謙三医科学応用研究財団、日本糖尿病学会若手研究助成金、日本応用酵素学振興財団助成金 (Front Runner of Future Diabetes Research)、内藤記念財団、日本糖尿病財団、日本肥満学会、富山第一銀行奨学財団、山口内分泌研究振興財団、日本糖尿病教育・ケア学会、ベーリンガーインゲルハイム、ノボノルディスクファーマ、ロッテ財団、ほくぎん若手研究助成、小野医学研究振興財団、日本糖尿病教育・ケア学会若手研究助成の助成を受けた。なお、本研究で使用したトホグリフロジンは興和より提供された。

【論文詳細】

雑誌名: Scientific Reports

論文名: **Tofogliflozin ameliorates cardiotoxin induced skeletal muscle injury and fibrosis in obesity**

著者

ムハンマド ビラール	(Muhammad Bilal) ^{1,2,3}
グエン・クイン・フォン	(Nguyen Quynh Phuong) ^{1,4}
角 朝信	(Tomonobu Kado) ¹
劉 建輝	(Jianhui Liu) ^{1,5}
リー・ダク・アン	(Le Duc Anh) ¹
サナ カリド	(Sana Khalid) ⁶
ムハンマドラヒールアスラム	(Muhammad Rahil Aslam) ¹
メモーナ	(Memoona) ¹

西村 歩	(Ayumi Nishimura) ^{1,7}
五十嵐 喜子	(Yoshiko Igarashi) ^{1,8}
渡邊 善之	(Yoshiyuki Watanabe) ¹
ワシム アバス	(Waseem Abbas) ^{2,9}
小野木 康弘	(Yasuhiro Onogi) ²
平林 健一	(Kenichi Hirabayashi) ¹⁰
山本 誠士	(Seiji Yamamoto) ¹¹
八木邦公	(Kunimasa Yagi) ^{1,12}
マルセル ライン	(Marsel Lino) ¹³
薄井 勲	(Isao Usui) ¹⁴
加藤 将	(Masaru Kato) ¹
藤坂 志帆	(Shiho Fujisaka) ¹
アラール ナワズ	(Allah Nawaz) ^{1,13}
戸邊 一之	(Kazuyuki Tobe) ^{2,15}

所属：

- 1 富山大学学術研究部医学系 内科学第一講座
- 2 富山大学学術研究部教育研究推進系 未病研究センター
- 3 日本糖尿病学会 特別研究員
- 4 富山大学学術研究部医学系 臨床腫瘍部
- 5 Department of Cardiovascular Medicine, Lihuili Hospital Affiliated to Ningbo University, Ningbo, Zhejiang, China
- 6 富山大学学術研究部医学系 分子神経科学講座
- 7 富山大学学術研究部教育研究推進系
- 8 JSPS Research Fellowship for Young Scientist Japan.
- 9 富山大学学術研究部医学系 分子薬理学講座
- 10 富山大学学術研究部医学系 病理診断学講座
- 11 富山大学学術研究部医学系 病態・病理学講座
- 12 金沢医科大学 総合内科学 生活習慣病センター
- 13 Section of Integrative Physiology and Metabolism, Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA
- 14 獨協医科大学 内分泌代謝内科
- 15 富山大学学術研究部医学系

DOI : 10.1038/s41598-025-12734-9

【本件に関する問い合わせ先】

富山大学未病研究センター 特別研究教授 戸邊一之(トベ カズユキ)

TEL : 076-434-7219

Email : tobe@med.u-toyama.ac.jp

富山大学学術研究部医学系 内科学第一講座 准教授 藤坂志帆(フジサカ シホ)

TEL : 076-434-7287

Email : shihof@med.u-toyama.ac.jp