

# 11

特集 糖尿病治療最前線 2011

## 新しい糖尿病治療薬 8

# SGLT2 阻害薬の現状と展望

大野晴也<sup>1)</sup>, 浅野知一郎<sup>2)</sup>

1) 広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻 探索医科学講座 医化学研究室

2) 広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻 探索医科学講座 医化学研究室 教授

食生活の欧米化や運動習慣の変化に伴って、近年2型糖尿病の罹患率は増加傾向にあり、社会問題となっている。糖尿病治療においては、インスリン注射のみではなく、SU薬を始めとしたさまざまな内服薬が使用可能となっており、その治療戦略は多岐にわたる。SGLT2阻害薬はその作用機序から、「余分に摂取したグルコースを体外に排出する」という、他の糖尿病薬にはない特徴を持ち、体重減少効果も期待されており、興味深い臨床成績の結果も多く報告されてきている。飽食時代の糖尿病治療において、SGLT2阻害薬は本質的な問題解決に直結する有効な手段であると考えられる。

本稿では、主にSGLTの機能と、SGLT2阻害薬についての最近の知見について概説する。

## SGLTの分類と機能

グルコースは主要なエネルギー源として利用されているが、疎水性の脂質二重膜に対して透過性を持たないため、細胞内に取り込まれる際には糖輸送担体と呼ばれる膜蛋白を必要とする。糖輸送担体は促進拡散型糖輸送担体 (glucose transporter ; GLUT) と、Na共役能動輸送性糖輸送担体 (sodium glucose co-transporter ; SGLT) に大別される (図1, 表1)。

GLUTは、12回膜貫通型の膜蛋白で、現在13種類のアイソフォームが報告されており、主に細胞内外の濃度差に基づく促進拡散輸送を担っている。

SGLTは、SLC5遺伝子ファミリーに属している膜14回貫通型のトランスポーターであり、現在6種類のアイソフォームが知られている。Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPaseによって形成されたナトリウム勾配を利用してナトリウムとグルコースを細胞内に取り込む働きを有している<sup>1)</sup>。ナトリウム勾配を形成す

る際にATPによるエネルギーを必要とするため、SGLTによる基質の輸送は2次的能動輸送であると考えられている (図2)。

SGLT1の主な基質はグルコースとガラクトースである。主に腸管上皮に分布しており、腎の近位尿細管や気管や心臓などにも発現が認められる。グルコースに高親和性であり、2つのNa<sup>+</sup>と共役して輸送を行う。SGLT1遺伝子の変異によりグルコース・ガラクトース吸収不良に伴う致命的な下痢症が引き起こされることが報告されている<sup>2)</sup>。バソプレッシンやglucagon like peptide-2 (GLP-2)などのホルモンによって調節を受けることも明らかにされている。

SGLT2は、腎近位曲尿細管にのみ発現が認められており、SGLT1と約60%の相同性を有する。SGLT2はひとつのNa<sup>+</sup>と共役してグルコースの輸送を行う<sup>3)</sup>。グルコースは、低親和性で輸送能が大きい性質を有しており、糸球体で濾過されたグルコースの大部分の再吸収が、この輸送担体を介していると考えられている。糖尿病ラットの腎臓では、高値となった血糖値を是正するように、代償性にSGLT2のmRNA発現レベルが上昇している<sup>4)</sup>。

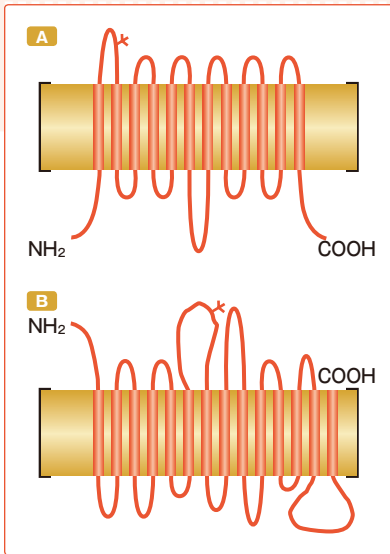


図1 糖輸送担体の構造

A：促進拡散性輸送性糖輸送担体 (facilitative glucose transporter； GLUT) / B：Na共役能動輸送性糖輸送担体 (sodium glucose co-transporter； SGLT)

表1 糖輸送担体とその分類

名称	(旧名)	アミノ酸数	遺伝子名	主な発現組織
GLUT1		492	SLC2A1	全組織, 赤血球, 脳
GLUT2		524	SLC2A2	肝, 膵β細胞, 腎, 腸管
GLUT3		496	SLC2A3	神経細胞, 胎盤
GLUT4		509	SLC2A4	心筋, 骨格筋, 脂肪組織
GLUT5		501	SLC2A5	小腸, 腎, 精巣, 骨格筋
GLUT6	GLUT9	507	SLC2A6	脾臓, 白血球, 脳
GLUT7		524	SLC2A7	腸管, 精巣, 前立性
GLUT8	GLUTX1	477	SLC2A8	精巣, 脳
GLUT9	GLUTX	540	SLC2A9	腎, 肝
GLUT10		541	SLC2A10	肝, 膵
GLUT11	GLUT10	496	SLC2A11	骨格筋, 心筋
GLUT12	GLUT8	617	SLC2A12	骨格筋, 脂肪組織, 小腸
HMIT		618	SLC2A13	脳
SGLT1		664	SLC5A1	小腸, 腎
SGLT2		672	SLC5A2	腎
SGLT3		659	SLC5A4	小腸, 骨格筋
SGLT4		681	SLC5A9	小腸, 肝, 腎, 胃, 肺
SGLT5		596	SLC5A10	腎
SGLT6		675	SLC5A11	腎, 脳, 脊髄, 小腸

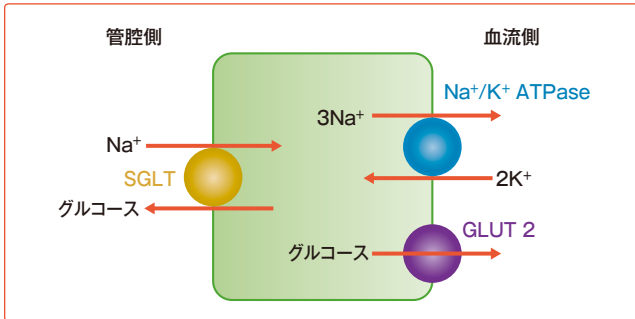


図2 近位尿細管でのSGLTによるグルコースの輸送

SGLT3は小腸, 骨格筋, 脾臓などに発現しており, グルコースの輸送よりはグルコースセンサーとして機能していると考えられている。SGLT4は, 主に小腸, 腎などに発現している低親和性のトランスポーターであり, グルコースの輸送のみならずマンノースやフルクトース, 1,5-AG, ガラクトースなどの輸送にも関与している<sup>5)</sup>。

たグルコースはほぼそのまま糸球体で濾過されるが, そのほとんどすべてが, 尿細管において再吸収されている。1日に約144gのグルコースが糸球体で濾過されており, 血中のグルコース濃度が約180mg/dlを超えると再吸収の閾値を超過し, 尿糖が出現する。尿細管は形態学的にS1からS3の分画が提唱されている。尿細管での再吸収には, S1およびS2分画に存在するSGLT2が90%程度寄与しており, 残りの10%をS3分画に存在するSGLT1が担っている<sup>6)</sup>。尿細管での再吸収を抑制することができれば, 体内の余分なエネルギーを体外に排出することで, 肥満や糖尿病の治療につながることを期待される。他のグルコーストランスポーターに影響を与えることなく, SGLT2のみを特異的に阻害する, もしくはSGLT1およびSGLT2を同時に阻害する薬剤の開発が活発に行われている(図3)。

## SGLTと腎でのグルコース再吸収のかかり

腎は, 体内でのグルコース恒常性の維持において非常に大きな役割を担っている。血液循環を介して腎に到達し

## SGLT2阻害薬

19世紀にフランスにおいてリンゴの木の皮から精製されたフロリジンは, 1886年に尿糖を誘発することが報告され