

3

特集 SGLT2阻害薬の新時代～機序から臨床まで

SGLT2 阻害薬の作用機序と薬理作用

高橋 禎介

大正製薬株式会社 医薬研究本部 薬理研究所 薬理第2研究室

ナトリウム/グルコース共輸送体2 (sodium/glucose cotransporter 2; SGLT2) 阻害薬は、近位尿細管においてグルコースの再吸収を阻害して尿糖排泄量を増加させることにより、インスリンに依存せずに血糖値を低下させる新規作用機序の経口糖尿病治療薬である。病態モデル動物を用いた基礎薬理試験成績では、長期間の血糖低下作用によりインスリン抵抗性およびインスリン分泌能に対する改善効果や、内臓脂肪の減少を反映した体重低下作用が認められていることから、糖尿病病態の進展や合併症の発症を予防する可能性も期待されている。本稿では、非臨床研究より明らかになったSGLT2阻害薬の作用機序と薬理作用を中心に概説する。

作用機序

ナトリウム/グルコース共輸送体 (sodium/glucose cotransporter; SGLT) は、細胞内外のナトリウムイオン (Na⁺) の濃度差を駆動力として糖を細胞内へと取り込む能動輸送を行う。腎臓の尿細管曲部 (S1セグメント) には低親和性でグルコース輸送能が大きいSGLT2が、尿細管直部 (S3セグメント) には高親和性でグルコース輸送能が小さいSGLT1が存在し、腎臓の糸球体で濾過されたグルコースを再吸収する^{1,2)} (図1)。尿細管上皮細胞の管腔側すなわち刷子縁膜に分布するSGLT2の能動輸送によって細胞内に取り込まれたグルコースは、血管側に存在するグルコース輸送体2 (glucose transporter 2; GLUT2) の受動輸送により血中に戻される。

古くから尿糖排泄増加作用を示すことが知られていたフロリジンは、フラボノイド類であるフロレチンにグルコース環がO-グリコシド結合した構造であり、消化管内に存

在するβグルコシダーゼによって容易に加水分解されるために経口投与時の生物学的利用率は低い。一方、欧米および日本国内で上市されたSGLT2阻害薬はいずれも糖にアグリコン部分が直結したC-グリコシド結合型であり (図2)、生物学的利用率は65～98%でいずれの薬剤も良好な経口活性を有する³⁾。アルブミンなどの血漿中蛋白に対するSGLT2阻害薬の結合率はいずれも82.5～98%と比較的高いが³⁾、SGLT2発現細胞を用いた電気生理学的な研究によればSGLT2阻害薬は尿細管の管腔側から作用すると考えられており、血漿中蛋白に対して非結合型で存在するSGLT2阻害薬が糸球体から濾過されて作用点である近位尿細管曲部に存在するSGLT2に到達して結合する可能性が示唆されている⁴⁾。

腎臓におけるグルコースの糸球体濾過量は1日あたり180gにも達するが、正常者ではそのほとんどが近位尿細管で再吸収される。血糖値の上昇とともに糸球体で濾過されるグルコース量も増加し、近位尿細管における再吸収量には限界があるため最終的には一定の値となり、これを糖再吸収極量と呼ぶ (図3)。ヒト健常人 (男性) で

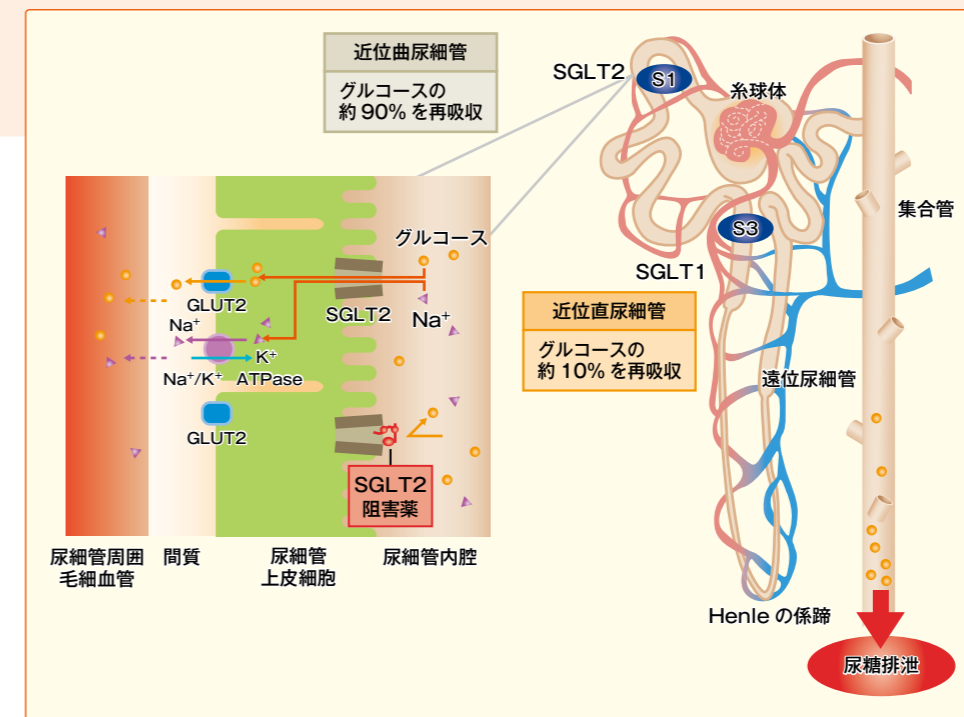


図1 腎尿細管におけるグルコース再吸収機構 (模式図)

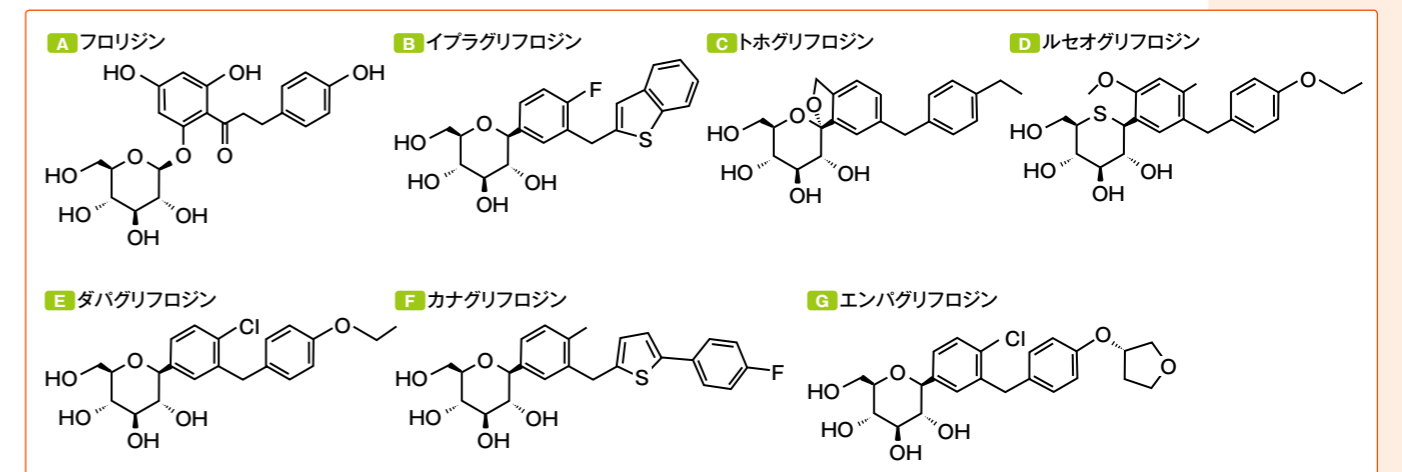


図2 SGLT2阻害薬の化学構造式

の糖再吸収極量は約375 mg/分といわれ、高血糖により濾過されるグルコースがこれを超えると尿糖が出現する⁵⁾。また、尿糖が出現する血糖値の排泄閾値は、個々のネフロンにおける再吸収量のばらつきの影響などにより糖再吸収極量に達する前に尿糖が出現するため、およそ180 mg/dl程度とされている。2型糖尿病患者では正常者と比較してSGLT2が高発現し⁶⁾、糖再吸収極量が上昇している⁷⁾ ことから、SGLT2の機能亢進が高血糖の維

持に参与する可能性が示唆されている。SGLT2阻害薬は、SGLT2を阻害することにより糖尿病状態で上昇した糖再吸収極量を低下させ、尿糖排泄量を増加させることによって血糖低下作用を示す。なお、SGLT2がほぼ完全に抑制された状態においてもSGLT1のグルコース取り込み能によって1日およそ120gのグルコースが再吸収される可能性が推察されており⁸⁾、選択的SGLT2阻害薬の単独投与では低血糖懸念は少ないと考えられている。