

I-1

特集 SGLT2阻害薬を極める～なぜ1stチョイスとしてSGLT2阻害薬が考慮されるのか?～

I. SGLT2阻害薬の歴史

SGLT2阻害薬の歴史

The SGLT2 inhibitor ; its history and future perspective

金井好克

大阪大学大学院 医学系研究科 生体システム薬理学 教授

SGLT2阻害薬は、腎での糖の再吸収を抑え、尿中への糖排泄を増加させることで、血糖降下作用を示す糖尿病治療薬として開発された。Na⁺/グルコーストランスポーター SGLT2は腎近位曲尿細管の低親和性・高容量のグルコース再吸収を担うものであり、小腸および腎近位直尿細管のSGLT1の相同分子として同定されたものである。このSGLT2を選択的に阻害する経口薬として、天然物であるフロリジンをもとに、SGLT2への高度の親和性と選択性を付与し、代謝安定化した化合物として創製された。SGLT2阻害薬は、血糖値を下げることで糖毒性を軽減し糖尿病の病態を改善するとともに、心保護作用、腎保護作用を示すことが実証された。しかし、この臓器保護作用は、糖尿病の有無によらないことから、高血糖の是正によるものではなく、全身のエネルギー代謝を負に傾けることが臓器保護効果に寄与することが示唆され、その機序の解明が待たれる。

はじめに

SGLT2阻害薬は、腎近位尿細管でのグルコース再吸収を担うNa⁺/グルコーストランスポーター SGLT (Na⁺/glucose co-transporter) 2を選択的に阻害し、腎尿細管からの糖再吸収を抑え尿糖の排泄を増加させる¹⁾。多くの糖尿病治療薬が、種々の作用機序で積極的にインスリン作用を増強させることにより血糖コントロールを目指すものであったが、これに対してSGLT2阻害薬は、腎臓に作用して、グルコースを尿中に排泄させることで血糖値を下げ、糖毒性を軽減して、糖尿病の病態を改善しようというコンセプトで開発された¹⁾。

SGLT2阻害薬は、糖排泄を増加させることからエネルギー代謝を負に傾けることが大きな特徴であり、それによって

体重を減少させ、インスリン抵抗性を改善し、脂質代謝改善作用、降圧作用、血清尿酸値低下作用などの二次的、三次的な効果が加わりさまざまな全身作用を示す^{1,2)}。さらに近年、駆出率が低下した心不全患者に対し、標準治療に加えたSGLT2阻害薬の投与は、心不全増悪および心血管死のリスクを低下させることが示された^{3,4)}。加えて、SGLT2阻害薬により腎障害の進行が抑えられ、腎臓に関連する有害事象の発生率が低下することも報告されている⁴⁶⁾。こうした心臓保護効果、腎保護効果が、糖尿病の有無にかかわらず発揮されることが報告され、SGLT2阻害薬は糖尿病治療薬を超えた展開を見せつつある⁴⁾。

SGLT2阻害薬の開発は、腎尿細管からの糖再吸収機構の分子実体解明の研究と、糖排泄作用を有する天然物であるフロリジンの生体作用についての研究が融合したことにより成し遂げられた。本稿では、こういったSGLT2阻害薬が開発に至った歴史について概説したい。

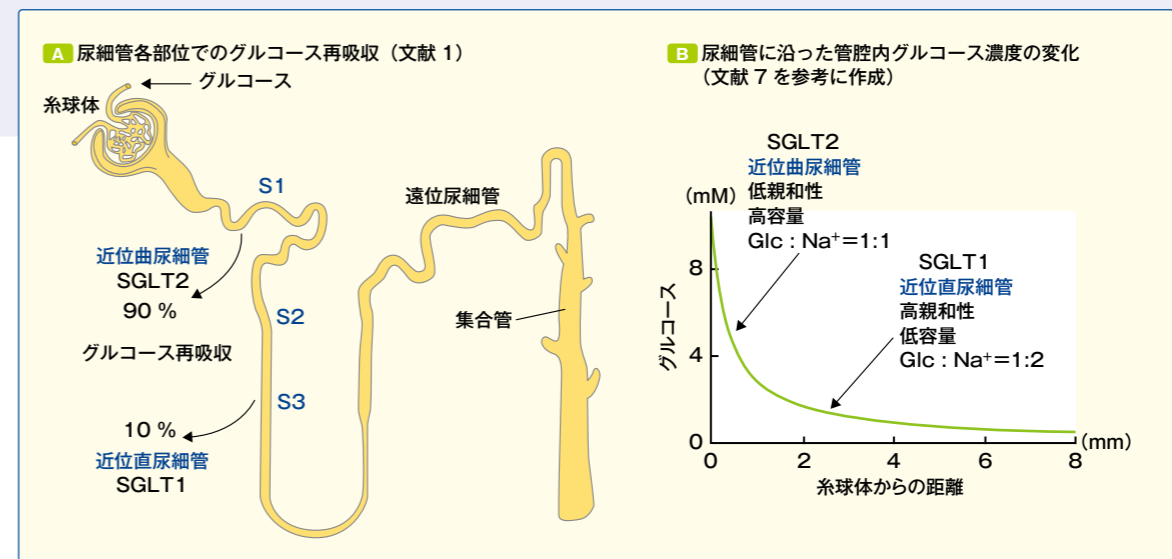


図1 近位尿細管におけるグルコース再吸収
 A: 糸球体濾過されたグルコースは、その約90%が、近位曲尿細管 (S1分節) で、1個のNa⁺と共役する低親和性/高容量の取り込み機構により再吸収され、近位直尿細管 (S3分節) の2個のNa⁺と共役する高親和性/低容量の取り込み機構により残りの約10%が再吸収される。
 B: Na⁺共役グルコーストランスポーターは、近位曲尿細管では低親和性/高容量で1個のNa⁺と共役するが、近位直尿細管では高親和性/低容量で2個のNa⁺と共役する。糸球体で濾過されたグルコースは、近位曲尿細管で急速に再吸収され尿細管腔内の濃度が減少し、近位直尿細管では、残った少量のグルコースが再吸収される。

腎尿細管の糖再吸収機構

グルコースは、腎糸球体で濾過され原尿中に移行するが、近位尿細管ではほぼ完全に再吸収され、正常では尿中にはほとんど出現しない (図1-A)。糸球体で濾過されたグルコースは、近位尿細管の前半部の近位曲尿細管 (主にS1分節) で、低親和性で輸送能の大きい (高容量の) 取り込み機構より、その90%が再吸収される^{1,2,7)}。残りの10%は、近位尿細管の後半部の近位直尿細管 (主にS3分節) の高親和性で輸送能の小さい (低容量の) 取り込み機構により取り込まれる^{1,2,7)} (図1-A・B)。このように腎尿細管の糖再吸収は二段構えで行われるのに対して、小腸の糖取り込み機構は単一であり、腎尿細管の高親和性取り込み機構に相当するものによって糖吸収が行われる⁷⁾。

グルコースが尿細管で再吸収されるためには、尿細管上皮細胞を通過しないとならないが、その際、上皮細胞の管腔膜のNa⁺依存性のSGLT (sodium/glucose co-transporter) によって、グルコースの濃度勾配に逆らって上皮細胞へ取り込まれ、血管側の細胞膜 (側底膜) のNa⁺非依存性のグルコーストランスポーター GLUT (glucose

transporter) を介して、グルコースの濃度勾配に従って血液側へ移行する⁷⁾ (図2)。

SGLT2の分子同定

トランスポーターの分子同定の先駆けとなったGLUTの分子実体探索においては、赤血球膜から精製したGLUTタンパク質に対する抗体を用いてcDNAライブラリーのスクリーニングがなされた⁷⁾。しかし、通常は生体試料からのトランスポータータンパク質の精製は困難であり、SGLTの分子同定は、アフリカツメガエル卵母細胞への機能発現を指標にcDNAライブラリーのスクリーニングする手法が用いられ、小腸の糖吸収を担うSGLT1が1987年に同定された⁸⁾。SGLT1同定に用いられた機能発現クローニングは、その後のトランスポーターの分子同定に広く用いられ、1990年代のトランスポーターのクローニングラッシュを導く研究手法となった。SGLT1は、D-グルコースとともにD-ガラクトースも高親和性に取り込み、糖とNa⁺を1:2の比率で輸送するものであり、SGLTの特異的阻害薬として知られていたフロリジンによって抑制されることも確認さ