

SGLT2 阻害薬 (ルセオグリフロジン) の 血糖低下作用機序と合併症進展抑制の可能性

小島 直季¹⁾, 寒川 能成²⁾, 高橋 禎介¹⁾

要約: SGLT2 阻害薬は、腎臓の近位尿細管に発現する SGLT2 に作用して血中の過剰な糖を尿糖として体外に排泄させるという、既存薬とは大きく異なる特徴を有した新規経口糖尿病治療薬である。SGLT2 阻害薬の薬理作用機序を解明するために、耐糖能異常肥満モデル動物に対する SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンの作用を検討した。その結果、ルセオグリフロジンは用量依存的に尿糖排泄量を増加させ、インスリン分泌に依存することなく糖負荷後の過度な血糖上昇を抑制した。日本人 2 型糖尿病患者を対象に 24 時間の血糖変動について評価した臨床試験において、ルセオグリフロジンは尿糖排泄量を増加させることにより、24 時間を通して持続的に血糖値を低下させた。さらに、ルセオグリフロジンはプラセボに比較して 1 日を通じて血糖を良好にコントロールできることが確認され、至適な血糖範囲を占める割合を有意に増加させた。また、ルセオグリフロジンは 2 型糖尿病患者においても食後の血清インスリン値の上昇を有意に減少させることが明らかとなった。以上の結果から、SGLT2 阻害薬は尿糖排泄増加作用によりインスリン分泌非依存的に血糖低下作用を発揮することが動物実験において明らかとなり、2 型糖尿病患者に対しても同様の薬理作用を発揮することにより高血糖を是正することが明らかとなった。また、糖尿病性腎症に類似した症状を示すモデル動物において、ルセオグリフロジンは腎障害進展を抑制する効果を示したことから、糖尿病合併症の一つである糖尿病性腎症に対して SGLT2 阻害薬が有効である可能性が期待された。SGLT2 阻害薬の糖尿病合併症に対する治療効果については今後もさらなる検討が必要であるが、糖尿病治療の最終的な目標である合併症に対する予防効果が期待できる点においても

SGLT2 阻害薬は糖尿病治療の有力なオプションとなる可能性が考えられる。

1. はじめに

生体における細胞内へのグルコースの取り込みは、主にナトリウム勾配を利用して取り込むナトリウム依存性糖輸送担体 (sodium-dependent glucose transporter: SGLT) と促通拡散性糖輸送担体 (glucose transporter: GLUT) が担っている。SGLT には複数のアイソフォームが知られているが、腎臓の近位尿細管におけるグルコースの再吸収には SGLT1 および SGLT2 が機能している。SGLT1 は腎臓の近位尿細管以外にも心臓や小腸上皮に分布しておりグルコースのみならずガラクトースの輸送も担っているのに対して、SGLT2 は腎臓の近位尿細管に特異的に発現しておりグルコースの輸送のみを担っている。さらに、腎臓の近位尿細管においては、糸球体濾過されて原尿中に排泄されたグルコースの大部分が SGLT2 を介して再吸収される。これらの背景から、SGLT2 を介したグルコース再吸収を阻害することで効率的に尿中へのグルコース排泄を増加させることができれば、糖尿病病態に対して良好な血糖低下作用が期待されとの仮説から、SGLT2 選択的阻害薬の創薬ならびに開発が進められてきた。

糖尿病の最終的な治療の目標は、高血糖症状を改善することだけでなく、高血糖病態に合併する臓器障害を予防・改善することにある。特に、糖尿病の三大合併症である糖尿病性腎症、糖尿病網膜症および糖尿病神経障害は、生活の質や生命予後を著しく悪化させることから、临床上重大な問題となっている。SGLT2 阻害薬は、既存薬とは異なる作用メカニズムで血糖低下

キーワード: SGLT2 阻害薬, 尿糖排泄増加, 血糖低下, 2 型糖尿病, 糖尿病合併症

大正製薬株式会社¹⁾ 医薬研究本部 薬理研究所 薬理第 2 研究室,²⁾ セルフメディケーション研究開発本部 (〒331-9530 埼玉県さいたま市北区吉野町 1-403)

E-mail: na-kojima@so.taisho.co.jp 原稿受領日: 2016 年 8 月 6 日, 依頼原稿

Title: SGLT2 inhibitor (Luseogliflozin): a new mechanism for treating type 2 diabetes mellitus and therapeutic potential to prevent the progression of diabetic complications Author: Naoki Kojima, Yoshishige Samukawa, Teisuke Takahashi

作用を発揮する新しいタイプの経口糖尿病治療薬であり、血糖低下作用に加えて糖尿病合併症の病態に対しても有効な治療手段となり得る可能性が期待される。

大正製薬株式会社において創製・開発されたルセオグリフロジンは、SGLT2 に対する 50% 阻害濃度 (IC_{50} 値) が 2.26 nM である一方、SGLT1 に対する IC_{50} 値が 3990 nM であり、SGLT1 と比較して SGLT2 を 1765 倍強く阻害する SGLT2 選択的阻害薬である (1, 2)。

本稿では SGLT2 阻害薬の血糖低下作用メカニズムならびに糖尿病合併症進展抑制の可能性について、ル

セオグリフロジンの非臨床試験ならびに 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験で得られた結果を中心に概説する。

2. 血糖低下作用機序

1) 非臨床試験成績

SGLT2 阻害薬の薬理作用メカニズムを解明するために、耐糖能異常肥満モデル動物である Zucker fatty ラットに対して経口糖負荷試験を実施し、ルセオグリフロジンの尿糖排泄増加作用ならびに血糖低下作用に

表 1 尿糖排泄量に対するルセオグリフロジンの作用

	Dose (mg/kg)	Urinary glucose output (mg)		
		0 ~ 8 h	8 ~ 24 h	0 ~ 24 h
Vehicle	—	0.68 ± 0.10	0.52 ± 0.08	1.20 ± 0.11
Luseogliflozin	0.1	0.95 ± 0.23	0.89 ± 0.22	1.84 ± 0.26
	0.3	94.26 ± 23.05	1.81 ± 0.38	96.07 ± 23.07 ***
	1	272.72 ± 47.23	95.06 ± 44.31	367.79 ± 25.63 ***
	3	580.69 ± 27.42	493.10 ± 75.54	1073.79 ± 80.00 ***

耐糖能異常肥満モデル Zucker fatty ラットにおける経口糖負荷後 0~8, 8~24 時間および 24 時間の累積尿糖排泄量に対するルセオグリフロジンの作用を示す。データは平均値 ± 標準誤差を表示した。*** $P < 0.001/4$ vs. 病態対照群。(文献 2 より改変)

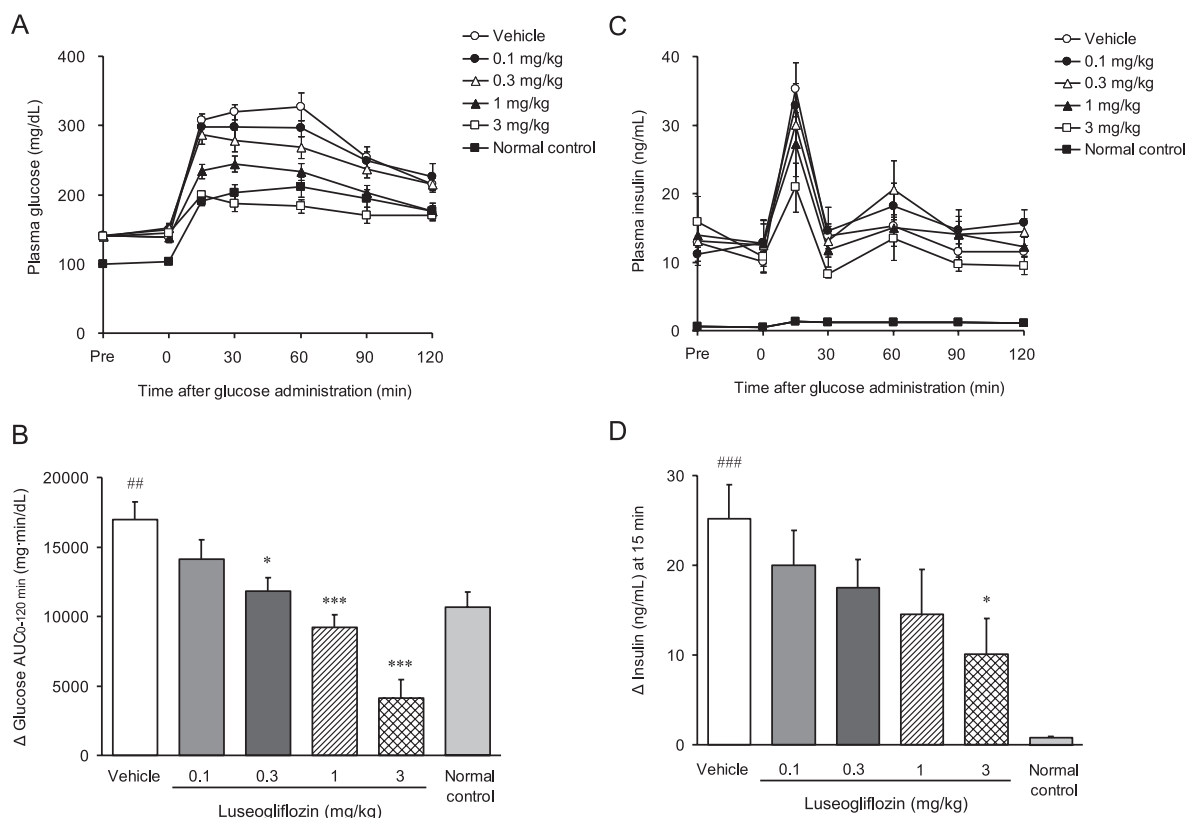


図 1 血糖値および血中インスリン値に対するルセオグリフロジンの作用

耐糖能異常肥満モデル Zucker fatty ラットにおける経口糖負荷後の血糖上昇 (A, B) および血中インスリン値 (C, D) に対するルセオグリフロジンの作用を示す。データは平均値 ± 標準誤差を表示した。## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ vs. 正常対照群, * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ vs. 病態対照群。(文献 2 より改変)

ついて検討を行った。その結果、ルセオグリフロジンは経口糖負荷後の尿糖排泄量を用量依存的に増加させる作用を示し、0.3 mg/kg 以上の投与群では顕著な尿糖排泄量の増加に伴って糖負荷後の血糖上昇に対する抑制作用が認められた（表 1, 図 1）。また、Zucker fatty ラットはインスリン抵抗性を伴う病態であるために糖負荷後に過剰なインスリン分泌を示すが、ルセオグリフロジンは糖負荷後の血中インスリン値の上昇を用量依存的に抑制した（図 1）(2)。

以上より、ルセオグリフロジンは尿糖を排泄することにより、膵β細胞からのインスリン分泌に依存することなく食後高血糖を抑制することが明らかとなり、糖尿病における高血糖症状を是正することが推察された。

2) 臨床試験成績

ルセオグリフロジンは1年間の長期投与試験成績において良好な血糖低下作用と各種血糖関連パラメータに及ぼす影響が報告されており、半年間投与でのプラセボ対照群との比較試験においても良好な血糖低下作用等が確認されている(3, 4)。しかしながら、いずれも外来通院時の制限下における血糖変動の検討であり、ルセオグリフロジンの糖尿病患者に対する一日を通じての血糖変動に与える詳細な影響、尿糖排泄量への影響等は明らかになっていなかった。これらの背景から、ルセオグリフロジンを2型糖尿病患者に1週間投与した際に、24時間持続血糖測定（CGM）を用いることで一日を通じての血糖変動に与える影響について検討を行った。

食事・運動療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にして、ルセオグリフロジン

2.5 mg を1週間反復投与した際の血糖変動および薬力学的パラメータの変動を検討した。ルセオグリフロジンを1日1回、7日間投与後に休薬期間を経てプラセボを1日1回、7日間投与するルセオグリフロジン→プラセボ群、プラセボを1日1回、7日間投与後に休薬期間を経てルセオグリフロジンを1日1回、7日間投与するプラセボ→ルセオグリフロジン群の2群に無作為に被験者を割り付ける二重盲検、プラセボ対照、2群2期のクロスオーバー試験を実施した。各投与期間の最終日（投与7日目）に入院下にて標準食（536 kcal, ~20%タンパク質, 25%脂肪, 55%炭水化物）を摂取したうえで、24時間持続血糖測定を行った。各投与期の間隔の休薬期間は1~2週間に設定した。

試験に参加した37例のうち、試験を完了し、CGM データが使用可能であった解析対象症例は34例であった。投与後7日目の血糖の日内変動を図2に示す。ルセオグリフロジンはプラセボと比較して、24時間にわたり血糖を低下させる作用が確認された。24時間平均血糖値については、ルセオグリフロジンはプラセボと比較して22.5 mg/dL の有意な低下が認められた。食事の間隔ごとに血糖値のAUCを算出したところ、ルセオグリフロジン投与群においては、朝食後、昼食後ならびに夕食後ともにプラセボ投与群と比較して有意な低下が認められ、各食後において良好な血糖上昇の抑制が確認された。また、ルセオグリフロジンは1日を通じて血糖を良好にコントロールできることが確認され、図3に示した通り、ルセオグリフロジン投与群はプラセボ投与群に比較して至適な血糖範囲（70~180 mg/dL）を占める時間割合を有意に増加させた。さらに、投与後7日目の食間ごとの累積の尿糖排泄量

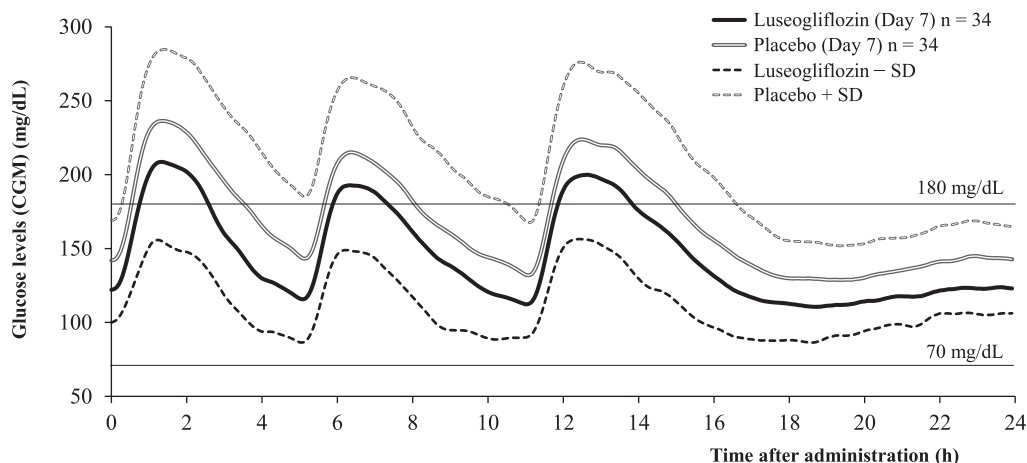


図2 日本人2型糖尿病患者に対するルセオグリフロジンの血糖値日内変動に対する効果

日本人2型糖尿病患者に対してルセオグリフロジンまたはプラセボを7日間連続投与した際の7日目の24時間血糖値変動をCGMにて測定した結果を示す。血糖値の平均値および標準偏差（standard deviation: SD, ルセオグリフロジン投与群は-SD, プラセボ投与群は+SD）を表示した。（文献18より改変）

を図4に示す。ルセオグリフロジン投与群において、プラセボ投与群と比較して有意な尿糖排泄量の増加が認められ、1日を通じて尿糖排泄増加作用が持続していることが確認された。これらのことから、1日を通じて認められた血糖値の低下は尿糖排泄増加作用によ

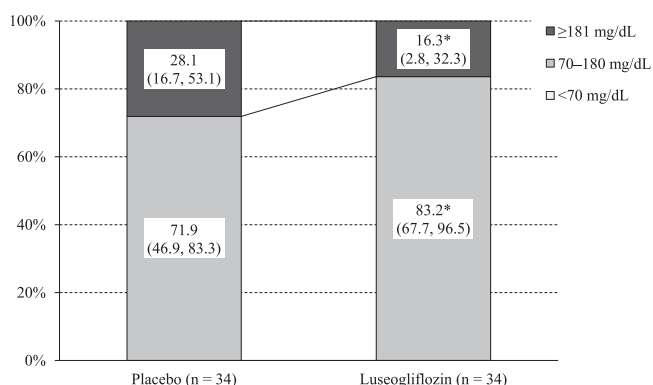


図3 日本人2型糖尿病患者の至適血糖値を示す時間の割合に対するルセオグリフロジンの影響

日本人2型糖尿病患者に対してルセオグリフロジンまたはプラセボを7日間連続投与した際の7日目の血糖値に関して、CGMにて70 mg/dL未満、70~180 mg/dL、181 mg/dL以上の血糖値の占める時間割合の平均値を示す。* $P<0.001$ vs. プラセボ。(文献18より改変)

るものと考えられた。血清インスリン値を経時的に測定した結果を図5に示す。各食後の血清インスリン値の上昇をルセオグリフロジンはプラセボに比較して有意に抑制した。

以上より、ルセオグリフロジンの血糖低下作用は投与開始1週目より確認され、その血糖低下作用は空腹時、食後ともに認められ、1日を通じて良好な血糖低下作用が持続していることが確認された。また、尿糖排泄量が増加すること、1日を通じて食後のインスリンの上昇レベルを低下させることも併せて確認された。これらの結果から、ルセオグリフロジンの血糖低下作用はインスリンを介するものではなく、尿糖を排泄することによるものと推察された。

3. 糖尿病合併症進展抑制の可能性

糖尿病モデル動物は、その多くが尿タンパク排泄の進展や糸球体濾過量低下などの糖尿病性腎症患者に類似した進行性の病態変化を呈さないことが知られている。従って、糖尿病性腎症に対する薬効の検討には、進行性の病態進展を示すモデル動物を用いて薬効評価

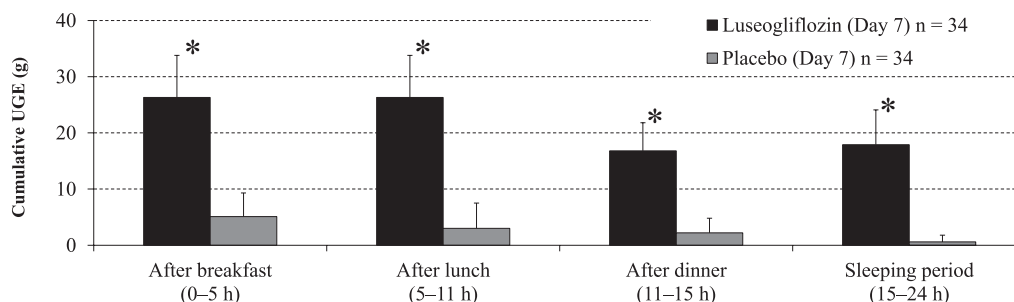


図4 日本人2型糖尿病患者に対するルセオグリフロジンの累積尿糖排泄量に対する作用

日本人2型糖尿病患者に対してルセオグリフロジンまたはプラセボを7日間連続投与した際の7日目の食間（朝食後5時間、昼食後6時間、夕食後4時間、就寝時9時間）の累積尿糖排泄量をルセオグリフロジン投与群とプラセボ投与群にて比較した。データは平均値±標準偏差を表示した。* $P<0.05$ vs. プラセボ。(文献18より改変)

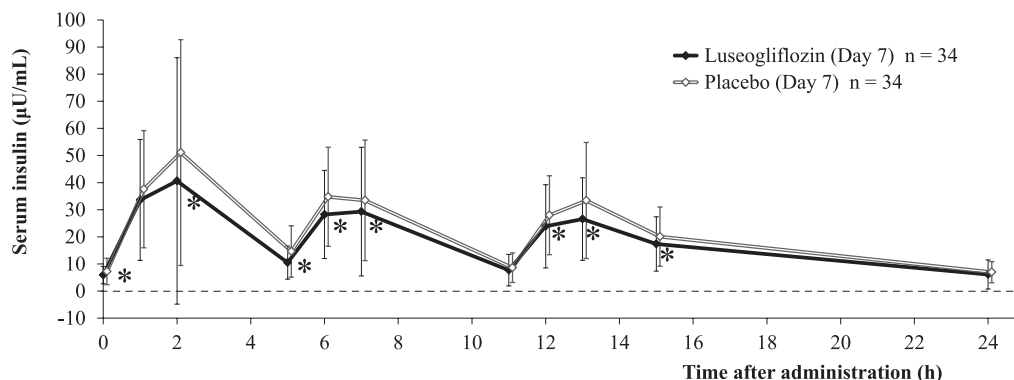


図5 日本人2型糖尿病患者に対するルセオグリフロジンの血清インスリン値に対する作用

日本人2型糖尿病患者に対してルセオグリフロジンまたはプラセボを7日間連続投与した際の7日目の血清インスリン値の経時的変動を示す。データは平均値±標準偏差を表示した。* $P<0.05$ vs. プラセボ。(文献18より改変)

を実施することが重要である。そこで、糖尿病性腎症の各病期に類似した症状を示すモデル動物として、早期腎症期から顕性腎症期の症状を呈する Dahl-STZ ラットならびに顕性腎症期から腎不全期の症状を呈する T2DN ラットを用いて SGLT2 阻害薬の効果を検討した。

Dahl-STZ ラットは、糸球体過剰濾過に加えて尿タンパク排泄や腎組織傷害の進展を示す糖尿病性腎症モデル動物である。本モデル動物に対して、ルセオグリフロジンを2ヵ月間投与することにより、糸球体過剰濾過を減少させるとともに糸球体傷害などの腎組織傷害を改善する効果が認められた(図6)(5)。一方、T2DN ラットは尿タンパク排泄の進展に加えて重度の腎組織傷害を示し、最終的には腎不全期で認められる糸球体濾過量の著しい低下を示す糖尿病性腎症モデル動物である。本モデル動物に対して、ルセオグリフロジンを3ヵ月間投与することにより腎組織傷害を改善する効果が認められ、さらには糸球体濾過量の低下に対する抑制効果も認められた(図7)(6)。さらに、ルセオグリフロジンをアンジオテンシン変換酵素阻害薬であるリシノプリルと併用することで腎障害進展に対するさらに高い有効性が認められた。他の SGLT2 阻害薬で

も同様に、各種糖尿病性腎症モデル動物に対して腎障害を改善する効果が報告されている(7-11)。これらの知見から、SGLT2 阻害薬には糖尿病性腎症の病態進展を抑制する可能性があり、腎障害の予防を見据えた糖尿病に対する新たな治療戦略となり得ると考えられた。

SGLT2 阻害薬による糖尿病性腎症改善効果の作用機序については、未だ十分に明らかになっていないが、糖尿病により生じる糸球体過剰濾過を改善した可能性が考えられる。正常血糖では、遠位尿細管に存在する緻密斑が NaCl の変化を認識して尿細管糸球体フィードバック機構(TGF)を制御して糸球体濾過量を正常に保つ機能が働いている。一方、高血糖時には SGLT2 を介したグルコース/ナトリウムの再吸収が亢進するため、緻密斑への NaCl の到達量が減少して TGF が十分に働かなくなることで糸球体濾過量が亢進する可能性が考えられる。この糸球体過剰濾過は、糖尿病性腎症の発症および進展の要因になると考えられており、SGLT2 阻害薬投与によりグルコース/ナトリウムの再吸収を抑制することができれば、緻密斑への NaCl の到達量を増加させて TGF を活性化させることにより糸球体過剰濾過を軽減して糖尿病性腎症を改善する可能性が考えられる(12)。

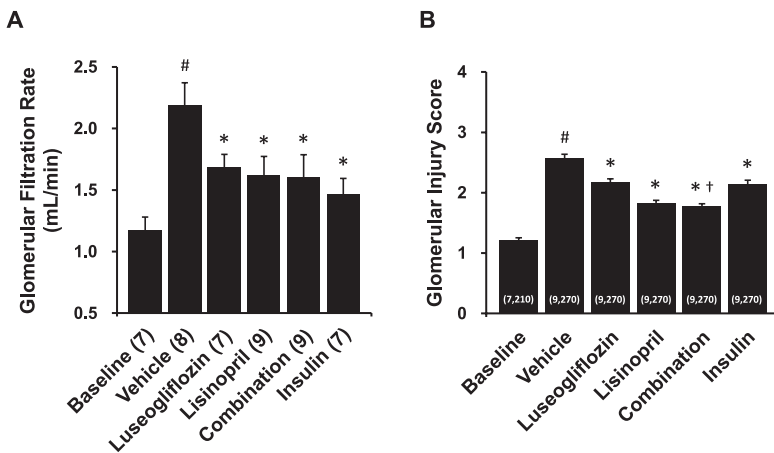


図6 糖尿病性腎症(早期～顕性期)に対するルセオグリフロジンの腎保護効果
糖尿病性腎症モデル Dahl-STZ ラットに対して、ルセオグリフロジン、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(リシノプリル)、併用療法(ルセオグリフロジン+リシノプリル)またはインスリンを2ヵ月間投与した際の糸球体濾過量(A)および糸球体傷害(B)に対する各薬剤の効果を示す。糸球体濾過量はイヌリンクリアランスを指標に測定した。データは平均値±標準誤差を表示した(括弧内は例数および解析した糸球体数を示す)。[#]はベースライン対照群、^{*}は病態対照群、[†]はルセオグリフロジン群と比較して統計学的に有意であったことを示す。(文献5より改変)

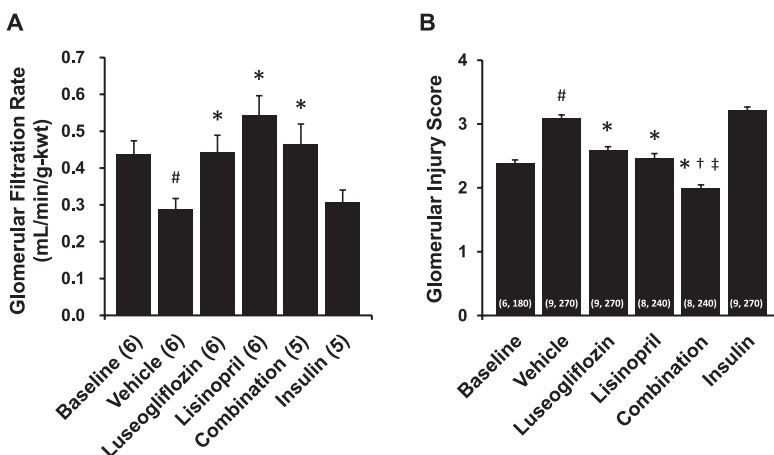


図7 糖尿病性腎症(顕性期～腎不全期)に対するルセオグリフロジンの腎保護効果
糖尿病性腎症モデル T2DN ラットに対して、ルセオグリフロジン、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(リシノプリル)、併用療法(ルセオグリフロジン+リシノプリル)またはインスリンを3ヵ月間投与した際の糸球体濾過量(A)および糸球体傷害(B)に対する各薬剤の効果を示す。糸球体濾過量はイヌリンクリアランスを指標に測定した。データは平均値±標準誤差を表示した(括弧内は例数および解析した糸球体数を示す)。[#]はベースライン対照群、^{*}は病態対照群、[†]はルセオグリフロジン群、[‡]はリシノプリル群と比較して統計学的に有意であったことを示す。(文献6より改変)

臨床試験においても、糸球体過剰濾過を呈する1型糖尿病患者でエンパグリフロジンによる糸球体濾過量の正常化が報告されている(12)。さらに、エンパグリフロジンの長期投与によって2型糖尿病患者における糸球体濾過量低下に対する抑制効果も報告され、SGLT2阻害薬による糖尿病性腎症の改善効果に大きな期待が寄せられている(13)。また、カナグリフロジンやダパグリフロジンにより尿中アルブミン排泄量が低下する効果も認められており(14-16)、今後はこれらSGLT2阻害薬の大規模臨床試験において糖尿病性腎症に対する有効性が明確になることが期待される。

また、2型糖尿病モデル動物であるGoto-Kakizakiラットの糖尿病神経障害に対してSGLT阻害薬T-1095が改善効果を示し(17)、糖尿病合併症を発症するSDTラットでは糖尿病網膜症ならびに糖尿病神経障害に対するイプラグリフロジンの改善効果も報告されていることから(11)、臨床的にも糖尿病性腎症以外の合併症に対するSGLT2阻害薬の有効性が今後明らかになることが期待される。

4. おわりに

以上、SGLT2阻害薬の血糖低下作用メカニズムならびに今後の期待として糖尿病合併症に対する可能性について概説した。SGLT2阻害薬は、腎臓の近位尿細管に発現するSGLT2を介したナトリウム依存的な糖取り込みを阻害する新規の経口糖尿病治療薬である。本稿にて紹介したように、糖尿病モデル動物においてSGLT2阻害薬は尿糖としてグルコースを体外に排泄させることにより、インスリン分泌に依存することなく優れた血糖低下作用を発揮することが明らかになった。さらに、2型糖尿病患者を対象にした臨床試験においても同様の薬理作用が確認され、動物からヒトへ

のトランスレーションが成功した一つの事例であると考えられる。

また、各種モデル動物において、糖尿病合併症である糖尿病性腎症、糖尿病網膜症および糖尿病神経障害に対するSGLT2阻害薬の改善効果の可能性も示唆されている。さらに、大規模臨床試験においても糖尿病性腎症に対するSGLT2阻害薬の有効性が証明されつつあり、高血糖の軽減のみならず糖尿病の最終的な治療目標である臓器合併症をも予防・改善できる可能性が考えられる。糖尿病合併症に対するSGLT2阻害薬の有効性については、臨床試験でのエビデンスに加えて、その作用メカニズムが解明されることにより、病態生理学に基づいた臨床応用に繋がることが期待される。

著者の利益相反：小島直季, 寒川能成, 高橋禎介 (大正製薬株式会社)。

文 献

- 1) Kakinuma H, et al. J Med Chem. 2010;53:3247-3261.
- 2) Yamamoto K, et al. Br J Pharmacol. 2011;164:181-191.
- 3) Seino Y, et al. Curr Med Res Opin. 2014;30:1245-1255.
- 4) Seino Y, et al. Endocr J. 2015;62:593-603.
- 5) Kojima N, et al. Physiol Rep. 2015;3:e12436.
- 6) Kojima N, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2013;345:464-472.
- 7) Nagata T, et al. Br J Pharmacol. 2013;170:519-531.
- 8) Gembardt F, et al. Am J Physiol Renal Physiol. 2014;307:F317-F325.
- 9) Terami N, et al. PLoS One. 2014;9:e100777.
- 10) Vallon V, et al. Am J Physiol Renal Physiol. 2014;306:F194-F204.
- 11) Takakura S, et al. Life Sci. 2016;147:125-131.
- 12) Cherney DZ, et al. Circulation. 2014;129:587-597.
- 13) Wanner C, et al. N Engl J Med. 2016;375:323-334.
- 14) Yale JF, et al. Diabetes Obes Metab. 2014;16:1016-1027.
- 15) Fioretto P, et al. Diabetologia. 2016;59:2036-2039.
- 16) Heerspink HJ, et al. Diabetes Obes Metab. 2016;18:590-597.
- 17) Ueta K, et al. Life Sci. 2005;76:2655-2668.
- 18) Nishimura R, et al. Diabetes Obes Metab. 2015;17:800-804.