●特集 膜トランスポーターを分子標的とした治療薬・診断薬

腎グルコーストランスポーターと抗糖尿病薬

荒川健司

田辺三菱製薬株式会社 薬理研究所 薬理第二部 薬理2Aグループ
〒335-8505 埼玉県戸田市川岸2-2-50

Renal Glucose Transporter and Anti-diabetic Agent

Kenji Arakawa

Metabolic Disorders, Pharmacology Laboratory, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
2-2-50, Kawagishi, Toda-shi, Saitama 335-0015, Japan

Plasma glucose is continuously filtered through the glomerulus in the kidney and then reabsorbed via the transcellular transport systems. Glucose reabsorption in the kidney is mediated by a distinct class of transporters such as sodium-glucose cotransporters (SGLTs). Most of filtered glucose is reabsorbed by the low affinity/high capacity SGLT2 located in the proximal renal tubule. SGLT2 inhibitors, such as T-1095, enhance urinary glucose excretion, and consequently lower blood glucose level and control energy balance in a negative direction. The principle behind SGLT inhibition involves the amelioration of diabetic conditions without increasing body weight or the risk of hypoglycemia. A number of SGLT2 inhibitors are being developed and studies have suggested the therapeutic potential and safety of these drugs for the treatment of diabetes.

Key words : diabetes / SGLT / urinary glucose excretion / anti-diabetic agent

1. はじめに

糖尿病は、英語（ラテン語）でDiabetes mellitusと表される。その語源は、“diabetes：サイフォン”と“mellitus：蜂蜜のような甘い味”であり、甘い尿が間断なく出てくるという糖尿病の症状に由来している。尿中グルコースの出現は、糖尿病発見のきっかけとなることが多く、病気の名称に“糖尿”と付いていることから、尿糖自体が諸症状の元になるかのような印象を受けがちである。しかしながら、糖尿病の問題の本質は、慢性の高血糖に起因する様々な合併症である。さらに、腎臓の生理学では、「糖尿病患者の尿へのグルコースの放出は、高血糖の悪影響から体内諸臓器を保護するためのひとつの防御機構である」とされている¹⁾。そうであれば、このような

生体の防御機構をうまく利用して、糖尿病の治療が出来るのではないか。このような考えを基に、腎臓での糖再吸収を抑制するナトリウム-グルコース共輸送体（Sodium-glucose cotransporter：SGLT）阻害薬の研究がスタートした²⁾。

本稿では、SGLT阻害薬のコンセプトと阻害薬の一つであるT-1095を用いて得られた動物実験の成績を紹介し、新しい糖尿病治療薬としての可能性を述べる。

2. 糖尿病とエネルギー摂取バランス

長い飢餓との戦いの中で、ヒトは生命維持のために必要なグルコースを供給するために、グルカゴン、アドレナリン、糖質コルチコイド、成長ホルモンなど、血糖値を上昇させる多くの仕組みを身に付けてきた。一方、高濃度のグルコースは蛋白の変性作用を持つので、血糖値はある一定の範囲にコントロー

ルする必要があるが、血糖値を下げるホルモンはインスリン唯一つである。おそらく、飢餓の時代においては、インスリンがあれば十分であったのであろう。ところが今日、人々は飢餓から解放され、飽食の時代となった。さらに、高脂肪食摂取量の増加と、労働の機械化や車社会によるエネルギー消費の減少が加わり、相対的にエネルギー過剰の状態が形成され、血糖値を下げるためのインスリンの必要量が増加した。不幸にして必要量が膵臓のインスリン分泌の能力を超えてしまった人々は、インスリン以外に血糖値を下げる仕組みがないために、血糖値を正常に保つことが出来なくなった。そして、いったん高血糖が生じると、「糖毒性 (glucose toxicity)」によってインスリン分泌能とインスリン感受性の両者が障害され、更に血糖値が上昇した³⁾。この悪循環を辿った結果、多くの人で糖尿病が発症・進展したのである。これが、現在の糖尿病患者激増の背景だと考えられている。

糖尿病の治療においては、摂取エネルギー（カロリー）を制限する食事療法と、エネルギーを消費する運動療法によって、エネルギーバランスを是正することが基本とされている。しかし、厳格な食事療法、運動療法を長期に渡って継続することは非常に困難であり、多くの場合薬物治療が導入されることとなる。高血糖を速やかに是正できるものとしては、インスリン製剤がある。インスリンは、過剰な血中グルコースを骨格筋、肝臓そして脂肪組織に取り込ませることで、血糖値を低下させる。したがって、エネルギー過多の状態ではインスリン治療を続けると、過剰に摂取したカロリーが体内に蓄積されることになり、肥満を誘導し、長期的には血糖コントロールを再悪化させてしまうことが多い⁴⁾。スルホニルウレア剤を始めとするインスリン分泌促進薬や、インスリン抵抗性を改善するグリタゾン系薬剤についても、同様である⁴⁾。高血糖を速やかに正常化する（対症療法）とともに、エネルギーバランスを負に制御できる（原因療法）薬剤が理想であるが、その両面を兼ね備えた薬剤は、これまでにはなかった。SGLT阻害薬は、過剰な血中グルコースを直接尿中に排出することで血糖値を正常化し、同時にエネルギーバランスをも是正できる、理想的な糖尿病治療薬となりうる可能性がある。

3. 腎でのグルコース再吸収とその阻害

血中のグルコースは、腎糸球体で濾過を受けて原尿中に送られた後、腎尿細管で再吸収される。グルコース濃度の高い近位尿細管起始部には低親和性で

輸送能の大きいSGLT2^{5, 6)}が、濃度の低くなる遠位部には高親和性で輸送能の小さいSGLT1^{7, 8)}が発現しており、二段構えでグルコースの再吸収を行っている。この機構により、正常血糖時にはグルコースはほぼ100%再吸収され、循環血中に戻ってくる。生体が限られた食物で生存してゆくために、一度取り込んだエネルギーを無駄なく活用する、見事なシステムが構築されているのである。

しかし、エネルギーの過剰が問題になっている時代においては、必ずしもこのシステムが完璧に機能する必要はないのかもしれない。実際、血糖値は正常なのにグルコースの再吸収能が低いために尿糖陽性となる、いわゆる腎性糖尿の人が、全人口の0.5～1.0%存在している⁹⁾。原因は腎特異的に発現しているSGLT2の遺伝子異常であることが明らかにされつつある¹⁰⁾。しかしながら、これらの人に腎や他の臓器の機能異常は認められず、全くの健康体である¹¹⁾。尿路感染の頻度も、健常人との間に差を認めない¹¹⁾。ちなみに、糖尿病患者で尿路感染のリスクが高いのは事実¹²⁾であるが、健常人の尿中の痕跡程度のグルコース濃度が、細菌の増殖に至適なグルコース濃度を既に超えていることが報告されており¹³⁾、その要因が尿糖の増加であるというのは大きな誤解である。現在のところ、高血糖による脱水や神経障害、血管障害等に起因する感染防御能の低下が、糖尿病患者の尿路感染の主な理由であると考えられている¹⁴⁾。

腎臓のグルコースの再吸収には予備能力があり、正常血糖時（血糖値が100 mg/dL付近）には、およそ30%のSGLTの働きでほぼ完全にグルコースは再吸収される。一方、血糖値が200 mg/dL近くになると、原尿中の糖の再吸収にほとんど全てのSGLTが動員されるようになる。そして、糖尿病患者のように食後の血糖値が200 mg/dLを超える場合に、再吸収しきれない糖が尿糖として排出されてくるのである¹⁾。

SGLT阻害薬は、グルコースの再吸収過程を阻害するので、尿中にグルコースが出てくる血糖値の閾値を低下させる。しかし、正常血糖時には、腎臓によるグルコースの再吸収に十分な予備能力があるので、例えば薬物で50%のSGLTを阻害しても、尿中にグルコースは排出されない。一方、糖尿病患者のように血糖値が高く、全てのSGLTが動員されている場合には、SGLTを阻害すれば阻害しただけ尿糖排泄が増加する (Fig. 1)^{15, 16)}。実際、高血糖を呈するモデル動物にSGLT阻害薬を投与すると、尿糖排泄は著しく増加し、血糖値は正常値近くまで速やかに低下したが、血糖値が正常の動物に同じ用量のSGLT阻害薬を投与しても、尿糖排泄量の増加および血糖値の低下は、共に僅かしか観察されなかった^{17～20)}。つまり、

Fig. 1 Schematic representation of the effect of SGLT inhibitor on glucose reabsorption in renal tubules. Since SGLTs are abundantly expressed in renal proximal tubules, only a part of the SGLT function is sufficient for complete reabsorption of filtered glucose at normal glucose levels. On the other hand, the reabsorption system is saturated under hyperglycemic conditions. Therefore, inhibition of SGLT would excrete larger amount of glucose into urine in hyperglycemic than normoglycemic states.

SGLT阻害薬は、血糖値の高い状態でより顕著な効果を発揮し、正常血糖値には作用し難く、低血糖誘発の危険が少ない、という特徴を有していると考えられる。

4. SGLT阻害薬の抗糖尿病作用

T-1095は、SGLT阻害物質として知られる天然物のphlorizinの誘導体である (Fig. 2) が、phlorizinとは異なり、高い経口吸収性を有している。T-1095はエステル型プロドラッグであり、小腸から吸収された後、主として肝臓のエステラーゼで加水分解され、活性体のT-1095Aに変換される (Fig. 3)¹⁶⁾。T-1095およびT-1095AのヒトSGLT1およびSGLT2に対する*in vitro*での阻害作用 (50% 阻害濃度: IC_{50} , μM) は、それぞれ22.8, 2.3および0.20, 0.05である¹⁵⁾。

一方、各種の細胞にグルコースを取り込む働きをするグルコーストランスポーターGLUT1に対する阻害作用は極めて弱く、T-1095はSGLT2選択的な阻害剤である¹⁵⁾。

4.1 高血糖是正作用

ラットにストレプトゾトシン (STZ) を静脈内投与すると、膵 β 細胞が破壊されてインスリン分泌不全を来し、高血糖が惹起される。この1型糖尿病モデル動物にT-1095を投与すると、尿糖排泄が増加し、血糖値が速やかに正常値近くまで低下した¹⁹⁾。同様の高血糖是正作用が、KK- A^y マウス、db/db マウス、GKラット、ZDFラット等の肥満型および非肥満型の

Fig. 2 Chemical structure of phlorizin (A), T-1095 (B), and T-1095A (C).

2型糖尿病モデル動物においても観察された^{15~18, 20)}。また、これらの糖尿病モデル動物にT-1095を4~8週間程度連続して投与すると、随時および空腹時の血糖値の低下に加えて、長期間の血糖コントロールの

Fig. 3 The mechanism of action of T-1095. T-1095 is metabolized to T-1095A in the liver and the metabolite is thus detected in the blood after oral T-1095 administration. Therefore, when T-1095 is taken orally, intestinal SGLT and renal SGLT are inhibited by T-1095 and T-1095A, respectively. Since the inhibitory effect of T-1095A on SGLT is much more potent than that of T-1095, oral T-1095 exerts a hypoglycemic effect mainly by inhibiting renal SGLT and by increasing urinary excretion of glucose.

指標である HbA_{1c} 値の低下を認めた^{15~18, 20~25)}. このように, T-1095 は, あらゆるタイプの糖尿病モデル動物で高血糖是正作用を発揮した.

4.2 糖毒性の解除

4.2.1 インスリン分泌改善作用

ZDF ラットは幼若期にはインスリンの過剰分泌を認めるが, 次第にインスリン分泌が低下し, 著明な高血糖を呈するようになるモデル動物である. 高血糖を示すようになった ZDF ラットを一晩絶食し, 経口グルコース負荷試験 (OGTT) を行うと, 顕著な血糖上昇 (耐糖能異常) とインスリンの初期分泌の消失が観察される. ところが, T-1095 を長期間にわたって投与し, 高血糖を是正しておく, インスリンの初期分泌が維持され, またグルコース負荷による血糖上昇も抑制された²⁶⁾. このような T-1095 の膵への効果は, 新生児期に STZ を投与して膵 β 細胞を障害した nSTZ ラットや遺伝的にグルコース依存性のインスリン分泌に障害を持つ GK ラットにおいても同様に認められた^{17, 23, 24)}. また, db/db マウスに T-1095 を長期投与して血糖値をコントロールすると, 膵臓のインスリン含量の低下を一部阻止することができた²²⁾. SGLT 阻害薬は, インスリン分泌に頼ることなく高血糖を是正することから, 膵 β 細胞に負担をかけずに, 高血糖によるインスリン分泌不全の惹起という悪循環を絶つことが出来るものと考えられる.

4.2.2 インスリン抵抗性改善作用

nSTZ ラットにグルコースクランプを施行すると, 肝臓および末梢組織でのインスリン感受性の減弱 (インスリン抵抗性の増大) が認められる. また, STZ ラットや nSTZ ラットの骨格筋を摘出して調べてみると, インスリン依存性のグルコースの取り込みが著しく低下していることが確認される. ところが, T-1095 を 4~8 週間投与して, これらの動物の血糖値を正常値近くでコントロールすると, 肝臓および末梢 (骨格筋) のインスリン感受性をほぼ正常レベルに維持することが出来た^{17, 21)}.

一方, ZDF ラットのインスリン感受性をグルコースクランプ法で検査してみると, 幼若期の未だ高血糖が顕在化していない時期から末梢のインスリン抵抗性の増大が見られる. T-1095 の投与で ZDF ラットの血糖値を長期間コントロールすると, 末梢のインスリン抵抗性は完全には回復しないが, 肝のインスリン感受性は, ほとんど正常血糖動物に近いレベルにまで改善させることが出来た¹⁸⁾. このことは, ZDF ラットのように末梢のインスリン抵抗性に端を発する糖尿病においても, 高血糖が特定の臓器 (このモデルでは肝臓) のインスリン感受性を悪化させ, 更に血糖コントロールを増悪させていくことを強く示唆するものである. また, 肝インスリン抵抗性のメカニズムの一つとして, glucokinase の核から細胞質へのトランスロケーションの障害が注目されている²⁷⁾ が, T-1095 の投与によってこの障害が回復することも明らかとなった²⁸⁾.

糖毒性によってインスリン抵抗性が増大した組織では, インスリンシグナル伝達機構のうち, Akt/プロテインキナーゼ B (PKB) の活性が極端に低下していた. 一方で, その上流シグナルであるインスリン受容体から phosphatidylinositol 3-kinase (PI3 キナーゼ) 活性化の経路は, むしろ代償的に活性が増加していた. T-1095 の投与で高血糖を是正し, インスリン抵抗性を改善すると, この両方の変化が正常化に向かうことが見出された^{29, 30)}. このことから, 高血糖が持続すると, PI3 キナーゼと Akt/PKB の間の伝達過程に障害が生じ, インスリン抵抗性を惹起している可能性が考えられる.

4.2.3 糖尿病性合併症の発症・進展抑制作用

糖尿病性腎症の発症は, 尿中マイクロアルブミンの上昇によって検知される. STZ ラットや db/db マウス, KK- A^y マウスなどの糖尿病モデル動物でも, 高血糖の持続に伴って尿中アルブミンの増加が認められる. T-1095 の長期投与は, これらの動物の尿中アルブミンを有意に低下させた^{15, 20, 22)}. また, db/db マウスでは, 糖尿病性腎症に特徴的なメサンギウム領域の拡大を認めるが, T-1095 はこの変化を軽減さ

せた²²⁾。STZラットでは、腎の重量増加、尿細管上皮の空胞化、およびGLUT2の発現レベルの増加などを認めるが、T-1095はこれらの変化も阻止した²⁰⁾。以上のことから、SGLT阻害薬には糖尿病性腎症の予防効果、あるいは治療効果が期待できるものと考えられた。

GKラットにTail-flick試験を行うと、長期間高血糖に曝されていた高週齢の個体において、熱刺激に対する反応性の低下が観察された。ところが、T-1095で血糖値をコントロールしておく、その変化は明らかに抑制された²⁵⁾。従って、SGLT阻害薬によって、糖尿病性神経障害の発症・進展が抑止できる可能性もある。

5. おわりに

「余分な血糖を尿糖として体外に排出する」という単純な機序で、高血糖を長期間継続的に是正することが明らかとなった。また、SGLT阻害薬には、糖毒性解除を介した治療効果として、インスリン分泌不全の改善、インスリン抵抗性の改善、更には合併症の発症・進展の抑制等の効果も期待できることが示された。また、SGLT阻害薬には、現行の糖尿病治療薬が抱える体重増加、低血糖、消化器症状等の副作用の問題がないばかりか、体重に関しては、エネルギーバランスを負に制御することによる積極的な減量効果にも期待が持たれている。

最近、BMS社のSGLT2阻害薬dapagliflozinの2型糖尿病患者47名を対象とした初期第2相臨床試験の結果が公表され、2週間の投与で食後血糖値と空腹時血糖値の低下が認められたことが報告された³¹⁾。現在、他の多くの製薬メーカーもSGLT阻害薬の開発を進めており^{32~34)}、我々もT-1095の後継品の開発に力を注いでいる。今後、SGLT阻害薬の臨床現場での有用性が、更に明らかになっていくことを期待している。

文 献

- Deetjen P, Baeyer HV, Drexel H : "Textbook of Nephrology", Massry SG, Glasscock RJ eds., pp.90-94, Williams & Wilkins, Baltimore, MD (1995)
- Tsujihara K, Hongu M, Saito K, Inamasu M, Arakawa K, Oku A, Matsumoto M : *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 1174-1180 (1996)
- Rossetti L : *Clin. Invest. Med.*, **18**, 255-260 (1995)
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B : *Diabetologia*, **49**, 1711-1721 (2006)
- Mackenzie B, Loo DD, Panayotova-Heiermann M, Wright EM : *J. Biol. Chem.*, **271**, 32678-32683 (1996)
- Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA : *J. Clin. Invest.*, **93**, 397-404 (1994)
- Wright EM, Hirayama B, Hazama A, Loo DD, Supplisson S, Turk E, Hager KM : *Soc. Gen. Physiol. Ser.*, **48**, 229-241 (1993)
- Wright EM, Turk E, Hager K, Lescale-Matys L, Hirayama B, Supplisson S, Loo DD : *Acta. Physiol. Scand. Suppl.*, **607**, 201-207 (1992)
- 四家敏秀 : 「図解腎臓内科学テキスト」, 富野康日己編, p250-251, 中外医学社 (2004)
- Santer R, Kinner M, Lassen CL, Schneppenheim R, Eggert P, Bald M, Brodehl J, Daschner M, Ehrich JH, Kemper M, Li Volti S, Neuhaus T, Skovby F, Swift PG, Schaub J, Klaerke D : *J. Am. Soc. Nephrol.*, **14**, 2873-2882 (2003)
- Brodehl J, Oemar BS, Hoyer PF : *Pediatr. Nephrol.*, **1**, 502-508 (1987)
- Hu KK, Boyko EJ, Scholes D, Normand E, Chen CL, Grafton J, Fihn SD : *Arch. Intern. Med.*, **164**, 989-993 (2004)
- Shehata TE, Marr AG : *J. Bacteriol.*, **107**, 210-216 (1971)
- Patterson JE, Andriole VT : *Infect. Dis. Clin. North Am.*, **9**, 25-51 (1995)
- Oku A, Ueta K, Arakawa K, Ishihara T, Nawano M, Kuronuma Y, Matsumoto M, Saito A, Tsujihara K, Anai M, Asano T, Kanai Y, Endou H : *Diabetes*, **48**, 1794-1800 (1999)
- Tsujihara K, Hongu M, Saito K, Kawanishi H, Kuriyama K, Matsumoto M, Oku A, Ueta K, Tsuda M, Saito A : *J. Med. Chem.*, **42**, 5311-5324 (1999)
- Oku A, Ueta K, Nawano M, Arakawa K, Kano-Ishihara T, Matsumoto M, Saito A, Tsujihara K, Anai M, Asano T : *Eur. J. Pharmacol.*, **391**, 183-192 (2000)
- Nawano M, Oku A, Ueta K, Umebayashi I, Ishihara T, Arakawa K, Saito A, Anai M, Kikuchi M, Asano T : *Am. J. Physiol.*, **278**, E535-E543 (2000)
- Oku A, Ueta K, Arakawa K, Kano-Ishihara T, Matsumoto M, Adachi T, Yasuda K, Tsuda K, Saito A : *Biol. Pharm. Bull.*, **23**, 1434-1437 (2000)
- Adachi T, Yasuda K, Okamoto Y, Shihara N, Oku A, Ueta K, Kitamura K, Saito A, Iwakura T, Yamada Y, Yano H, Seino Y, Tsuda K : *Metabolism*, **49**, 990-995 (2000)
- Oku A, Ueta K, Arakawa K, Kano-Ishihara T, Matsumoto T, Adachi T, Yasuda K, Tsuda K, Ikezawa K, Saito A : *Jpn. J. Pharmacol.*, **84**, 351-354 (2000)
- Arakawa K, Ishihara T, Oku A, Nawano M, Ueta K, Kitamura K, Matsumoto M, Saito A : *Br. J. Pharmacol.*, **132**, 578-586 (2001)
- Yasuda K, Okamoto Y, Nunoi K, Adachi T, Shihara N, Tamon A, Suzuki N, Mukai E, Fujimoto S, Oku A, Tsuda K, Seino Y : *Horm. Metab. Res.*, **34**, 217-221 (2002)
- Nunoi K, Yasuda K, Adachi T, Okamoto Y, Shihara N,

- Ueno M, Tamon A, Suzuki N, Oku A, Tsuda K : *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **29**, 386-390 (2002)
- 25) Ueta K, Ishihara T, Matsumoto Y, Oku A, Nawano M, Fujita T, Saito A, Arakawa K : *Life Sci.*, **76**, 2655-2668 (2005)
- 26) 浅野知一郎 : 内分泌・糖尿病科, **8**, 168-173 (1999)
- 27) Fujimoto Y, Donahue EP, Shiota M : *Am. J. Physiol.*, **287**, E414-E423 (2004)
- 28) Fujimoto Y, Torres TP, Donahue EP, Shiota M : *Diabetes*, **55**, 2479-2490 (2006)
- 29) Nawano M, Ueta K, Oku A, Arakawa K, Saito A, Funaki M, Anai M, Kikuchi M, Oka Y, Asano T : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **266**, 252-256 (1999)
- 30) Oku A, Nawano M, Ueta K, Fujita T, Umebayashi I, Arakawa K, Kano-Ishihara T, Saito A, Anai M, Funaki M, Kikuchi M, Oka Y, Asano T : *Am. J. Physiol.*, **280**, E816-E824 (2001)
- 31) Komoroski B, Brenner E, Li L, Vachharajani N, Kornhauser D : *Diabetes*, **56** (Suppl. 1), A49 (2007)
- 32) Katsuno K, Fujimori Y, Takemura Y, Hiratochi M, Itoh F, Komatsu Y, Fujikura H, Isaji M : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **320**, 323-330 (2007)
- 33) Isaji M : *Curr. Opin. Investig. Drugs*, **8**, 285-292 (2007)
- 34) Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA, McCann PJ, Patel M, Girotra RN, Wu G, Sher PM, Morrison EP, Biller SA, Zahler R, Deshpande PP, Pullockaran A, Hagan DL, Morgan N, Taylor JR, Obermeier MT, Humphreys WG, Khanna A, Discenza L, Robertson JG, Wang A, Han S, Wetterau JR, Janovitz EB, Flint OP, Whaley JM, Washburn WN : *J. Med. Chem.*, **51**, 1145-1149 (2008)

(Received 11 March 2008 ;

Accepted 17 March 2008)

著者略歴

荒川 健司 (あらかわ けんじ)

1983年3月 筑波大学第二学群農林学類生物応用化学主専攻卒業
 1985年3月 筑波大学大学院修士課程環境科学研究科修了
 1985年4月 田辺製薬株式会社入社
 2004年2月 農学博士
 現 在 田辺三菱製薬株式会社薬理研究所薬理第二部薬理2Aグループ グループマネージャー