

## ナトリウム-グルコース共輸送体 (Sodium glucose co-transporter (SGLT))

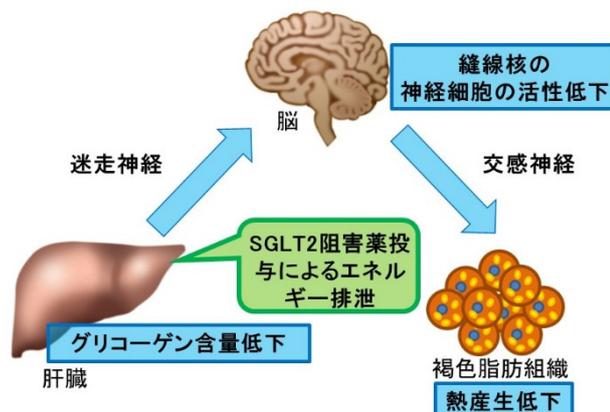
山田 哲也

(東京医科歯科大学 分子内分泌代謝学分野)

ナトリウム-グルコース共輸送体(sodium glucose co-transporter, SGLT)は Na<sup>+</sup>の細胞内外の濃度差を駆動力として糖輸送を行うナトリウム依存性グルコース輸送体であり<sup>1)</sup>、SGLT1~6 のアイソフォームが存在することが知られている(表)。そのうちの SGLT2 は腎臓の近位尿細管(S1 セグメント)の管腔側に選択的に発現しており、Na:グルコースを 1:1 の割合で共輸送することで、尿糖再吸収のおよそ 90%を担っている。SGLT2 阻害薬は SGLT2 の活性を阻害することによって尿細管でのグルコース再吸収を抑制し、原尿中のグルコースをそのまま尿として体外に排泄する薬剤であり、糖尿病患者に投与すると血中の過剰なグルコースを尿中に排泄し高血糖を是正させる効果がある。

サブタイプ	輸送基質	発現の組織分布
SGLT1	グルコース、ガラクトース	小腸、気管、心臓、腎臓(S3)
SGLT2	グルコース	腎臓(S1/S2)
SGLT3	Na <sup>+</sup> 、グルコース	小腸、肺、子宮、精巣、腎臓(近位尿細管)
SGLT4	マンノース、グルコース、フルクトース	小腸、肺、肝臓、膵臓、腎臓
SGLT5	グルコース、ガラクトース	腎臓(腎皮質)
SGLT6	ミオイノシトール、キシトール	脊髄、脳、小腸、腎臓(皮質及び髄質)

グルコースの尿中への排泄量を増加させる作用機序から予想されるように、この薬剤を糖尿病状態にあるヒトやげっ歯類に投与すると、血糖コントロールの改善に加え、多くの場合、体重減少が認められる。この体重減少は、尿糖排泄の程度から理論的に予想される程度に比し軽度にとどまることから、その理由を説明するメカニズムの一つとして過食が報告された。しかしながら、近年、SGLT2 阻害薬投薬後に制限給餌を行ってもなお、体重減少効果が限定的であることが報告され、SGLT2 阻害薬投与が過食を誘発するだけでなく、個体のエネルギー消費の抑制を引き起こしている可能性が示唆された。そこで、SGLT2 阻害薬の投与によって引き起こされる負のエネルギーバランスが、個体レベルのエネルギー消費に及ぼす影響を検討したところ、少なくとも褐色脂肪組織の熱産生低下により個体レベルのエネルギー消費が低下すること、さらにそのメカニズムに肝臓-迷走神経-脳-交感神経-褐色脂肪組織と連なる臓器間神経ネットワークが関与することが明らかとなった<sup>2)</sup>(図)。



その理由を説明するメカニズムの一つとして過食が報告された。しかしながら、近年、SGLT2 阻害薬投薬後に制限給餌を行ってもなお、体重減少効果が限定的であることが報告され、SGLT2 阻害薬投与が過食を誘発するだけでなく、個体のエネルギー消費の抑制を引き起こしている可能性が示唆された。そこで、SGLT2 阻害薬の投与によって引き起こされる負のエネルギーバランスが、個体レベルのエネルギー消費に及ぼす影響を検討したところ、少なくとも褐色脂肪組織の熱産生低下により個体レベルのエネルギー消費が低下すること、さらにそのメカニズムに肝臓-迷走神経-脳-交感神経-褐色脂肪組織と連なる臓器間神経ネットワークが関与することが明らかとなった<sup>2)</sup>(図)。

参考文献:

- 1) Ferrannini E & Solini A. *Nat. Rev. Endocrinol.* 8: 495-502 (2012)
- 2) Chiba Y et al. *PLoS One.* 11: e0150756 (2016)