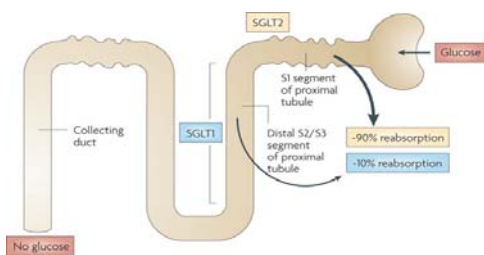
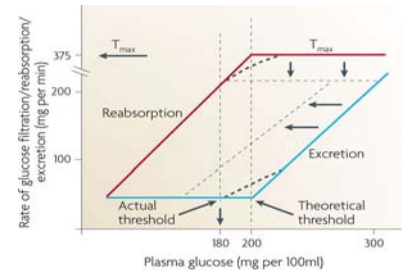


## 桑原宏永先生 テーマ抄読会

### 「りんごは、実をかじるな！！～新しい糖尿病薬のお話～」

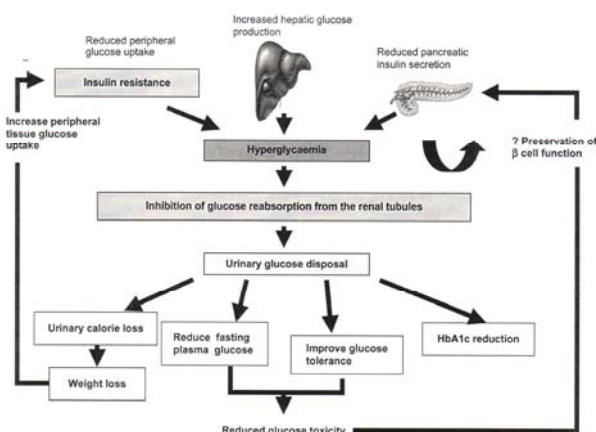
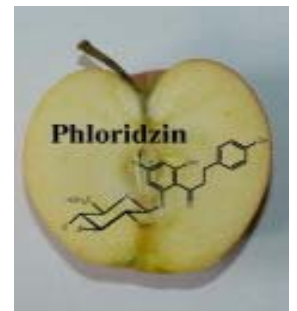
本日使用した論文は、Nature Reviews/Drug discovery 2010 (9) 551-559 J.Clin. Endocrinol. Metab. 2010 (95), 34-42. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2009 (11)79-88, Current Genomics. 2007 (8)113-128, American Journal of Kidney Disease 2009 (53)875-883, DiabetesMetab Res Rev 2005 (21)31-38 J. Clin. Invest. 1994 (93) 397-404, Phytochemistry 2010 (71) 838-843 Nippon Rinsho 2002 (60), suppl 8520-521

我々、糖代謝の主演は、肝、骨格筋、脂肪、膵であると信じて疑わずに、糖尿病治療に携ってきましたが、そこに新たに腎が参戦し、腎におけるブドウ糖の再吸収が、にわかに脚光を浴び始めています。実は、血糖制御機構として、尿細管糖再吸収極量(TmG; 右図の T<sub>max</sub>)は決定されており、血糖値(X 軸)が200mg/dl 程度で、尿細管ではTmG 375となり、理論上それ以上は、再吸収できないため尿糖により排泄されることとなります。しかし、実際には TmG の70-80%で尿糖が出現し、理論値とは若干の解離(splay; 右図点線)が存在するため、人によって尿糖の閾値は140-200mg/dl とさまざまです。



極性化合物であるグルコースは、細胞膜を透過する際に膜関連性輸送タンパクを必要とし、近位尿細管には、近位では流れが速い尿ことから、90%の糖分を再吸収する SGLT2(低親和性/高容量)が、やや遠位には SGLT1(高親和性/低用量、小腸にも存在)が存在します。家族性腎性糖尿(FRG)には、いろいろなバリエーションが存在しますが、これらは SGLT2 の mutation が関連しています。一方、SGLT1 は小腸にも存在していることから、SGLT1 の mutation は、小腸の glucose, galactose の吸収低下より重篤な下痢や脱水を来たす glucose galactose malabsorption (GGM) の原因となります。

さて、この尿細管糖再吸収、すなわち SGLT を阻害する薬剤としてフロリジン(phloridin)という薬剤があり、リンゴの木からとれるマラリアの解熱薬として使用されました。その後、尿糖を増やすことがわかりはじめ 1950 年代には、赤血球での糖とり込みや、小腸、腎での糖輸送を阻害することが証明されました。すなわち、SGLT 阻害薬だったわけです。この phloridin は、残念ながら非選択的(SGLT1&2)であったことや経口摂取では Bio availability が低いことから、新たにより SGLT2 選択的で、経口摂取で活性が維持される、T-1095, Dapagliflozin などが開発され、現在臨床治験がすすめられています。しかし、その基本骨格はまさに、この phloridin ということになります。



それでも、やはり、尿糖を増やして糖尿病を治すのはいかなものか？という気持ちを持たれる先生方も多かろうと思います。現在、このお薬は、体重を減らしつつ尿糖を増やし、糖毒性を積極的に解除するための糖尿病治療として、威力を発揮するのではないかと考えられているようです。今後、もしかすると、糖尿病薬のファーストチョイスになるやもしれませんが、さて、皆さんは使われますでしょうか？

SGLT2 選択的阻害薬の臨床効果を知りたい方は、11月12日の赤澤先生の抄読会、“尿糖をもって糖尿を制す！！”Lancet (2010) 375.2223-2233 をご参照下さい。(文責 阿比留)