

1

特集 SGLT2阻害薬の新時代～機序から臨床まで

Na共役型グルコース輸送体(SGLT)とは～発見の歴史と生理機能

浅野知一郎, 中津祐介

広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 医化学教室

細胞内外へのグルコースの移動は、細胞膜上に存在する糖輸送体 (glucose transporter) を介して行われる。糖輸送体は、glucose transporter (GLUT)と sodium/glucose cotransporter (SGLT)の2タイプに分類される。GLUTは細菌から哺乳類に至るまですべての細胞に存在し、細胞内外のグルコース濃度が等しくなるように、グルコースを自由に細胞内外へ移動させる。一方、SGLTは哺乳類の小腸や腎尿細管などの限られた臓器にのみ存在しており、細胞外の高いナトリウムイオン(Na^+)濃度を利用して、グルコースと Na^+ を細胞内へ同時輸送する。GLUTとSGLTの間にはアミノ酸配列上の相同性はなく、それぞれに多数のアイソフォームが存在する。本稿では、主にSGLTの発見の歴史と、GLUTとSGLT両方の機能、とくに小腸と腎尿細管について解説する。

Sodium-dependent glucose transport 発見の歴史

消化管からの栄養素の吸収は、脊椎動物の生存に必須である。食事として摂取した炭水化物はグルコースやガラクトースなどの単糖類に分解された後、すべて吸収され、腸管内に残存しないようになっている。すなわち、GLUTではグルコースが細胞内外を自由に移動するのに対して、小腸ではグルコースが能動的に体内に取り込まれる点で大きく異なっているのである。これは、小腸粘膜におけるグルコース取り込みが、能動輸送であることを示唆する現象であるが、その機序の解明には長い歴史が存在する。最初に、小腸からのグルコース吸収が Na^+ の取り込みと関連していることが示されたのは1902年であったが¹⁾、その後、50年以上、忘れ去られていた。1950年代後半になってか

ら、小腸におけるグルコースの取り込みに Na^+ が必要であり、カリウムイオンやリチウムイオンでは無効であることが改めて示された。さらに、その後、フロリジンやウアバインが腸管粘膜細胞のグルコース取り込みを阻害することが明らかにされた。興味深いことに、フロリジンは小腸粘膜細胞の管腔(粘膜)側に接触させることで阻害効果を発揮し、一方、ウアバインは管腔側ではなく基底膜(血管)側に接触させることでグルコースの取り込みを阻害することが示された。つづけて、ウアバインは細胞からの Na^+ 排出を抑制すること、また、グルコースの取り込みには細胞内より細胞外の Na^+ 濃度が高くある必要性が示された。すなわち、ウアバインは Na^+ /K⁺ ATPaseを阻害することで細胞内 Na^+ 濃度の上昇をもたらす機序を介して、グルコースの取り込みを抑制していたわけである。一方、フロリジンはグルコースを取り込む輸送体(SGLT)を直接的に結合し阻害していると考えられた。

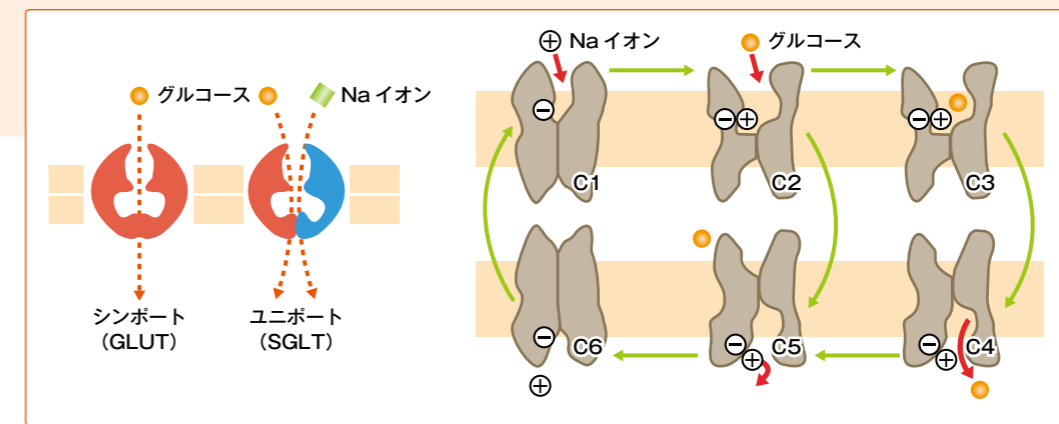


図1 GLUTとSGLTのグルコース取り込み形式の違い

さらに、膜電位の測定や³Hラベルされた3-Methylglucoseを用いたkineticsの解析などから、小腸粘膜ではグルコースと Na^+ の分子が同時に取り込まれていることが明らかとなり、小腸の上皮細胞のグルコース取り込みは、単純な「active transport」ではなく、むしろ「 Na^+ gradient hypothesis」であると提唱されるようになった²⁾。このモデルでは、粘膜側の輸送体(SGLT)がグルコースと Na^+ を同時に取り込み(図1)、細胞内に入った Na^+ とグルコースはそれぞれ、ウアバイン感受性のポンプと未知の輸送体(GLUT)を介して血管側に出ていくことが示されていたが、当時アミノ酸配列など、そのタンパクの実態は明らかになっていなかった。

小腸 SGLT

小腸 SGLT のアミノ酸配列の解明

1980年代に入ってcDNAクローニングの技術が進歩し、重要な機能を有するタンパクのアミノ酸配列が次々に同定されるようになった。アフリカツメガエルの卵にcDNA libraryから合成したmRNAを注入し、培養液中の Na^+ 濃度に依存するグルコース取り込みを指標にスクリーニングする手法によって、小腸SGLTのcDNAは1987年に単離された。同定されたcDNAの配列から、小腸のSGLT(現在、SGLT1と名付けられている)は664個のアミノ酸からなる質量73 kDaの膜タンパク質であり、

GLUTとの相同性がないことが明らかとなった³⁾。

腸管でのSGLT1とGLUTを介するグルコース取り込み

SGLT1とGLUTのアミノ酸配列の決定、さらに特異的な抗体によって、腸管上皮細胞における各輸送担体の分布が明らかになった。腸内腔から上皮細胞へのグルコースおよびガラクトースの輸送にはSGLT1、またフルクトースの輸送にはGLUT5が働く。細胞内に取り入れられた単糖類は、細胞内輸送により基底膜側まで運ばれ、GLUT2により、血管内へと輸送される(図2)。

腎尿細管 SGLT

腎尿細管 SGLT のアミノ酸配列の解明

原尿中に含まれるグルコースは腎尿細管で再吸収され、健康人の場合、尿中にグルコースは排出されない。この尿細管での過程にもSGLTが関与しているが、小腸のSGLT1と比べ、グルコースに対する親和性が低いことから、別のアイソフォームの存在が考えられていた。そこで、腎臓から作成したcDNA libraryをSGLT1のcDNAを用いて、low-stringencyの条件でスクリーニングする手法で、SGLT2のcDNAが1992年に同定された⁴⁾。

SGLT2は、腎近位尿細管に豊富に発現しており、ア