

腎疾患と糖代謝

Renal glucose metabolism in health and disease

的場圭一郎*¹ 宇都宮一典*²

Keiichiro MATOBA and Kazunori UTSUNOMIYA

はじめに

腎臓は糖の産生と利用、再吸収を介して糖代謝の恒常性維持に働く。Benoy らは、腎臓が種々の前駆体から糖を合成することを 1937 年に初めて報告した¹⁾。通常、腎臓は糖新生の約 25% を担っているが、長期の絶食ではその比率を肝臓と同等まで高めることができる。一方、腎臓は体内で産生される糖を利用する臓器でもある。また、糸球体では毎日およそ 180 g の糖が濾過され、その大部分が近位尿細管に存在する sodium-glucose transporter (SGLT) によって再吸収される。SGLT2 はその主要なアイソフォームであるが、糖の再吸収能には限界があり、閾値を超えると尿中に糖が排泄される。近年、糖尿病治療薬である SGLT2 阻害薬の普及により、腎臓での糖代謝は再び注目を集めている。

本稿では腎臓による糖の調節機構と、糖尿病腎における糖代謝異常を概説する。

腎臓における糖の産生と利用

絶食の初期には、肝臓に蓄積されたグリコーゲンの分解によって糖が供給される。しかし、絶食が長期に及ぶと肝臓のグリコーゲンは枯渇し、糖の供給手段は次第に糖新生へと移行する。糖新生は肝臓約 75%、腎臓約 25% の比率で通常行われるが、飢餓状態での比率はほぼ同等となる²⁾。一方、食事を摂取するとインスリンの作用によって肝糖新生は急速に減少するが、興味深いことに腎臓での糖新生はその後もしばらく持続する。これは、肝臓でのグリコーゲン蓄積を効率的に進めるための合目的な反応と解釈されて

いる。Gerich は、この肝臓と腎臓の相補的な働きを hepatorenal glucose reciprocity として報告した³⁾。長期の絶食や食事摂取以外にも、肝臓摘出後、アシドーシス状態、糖尿病患者へのインスリン大量投与時にも同様の現象が認められる。Joseph らは、肝臓移植手術中の体内における糖産生量を検討した⁴⁾。肝臓を摘出してから移植が完了するまで一時的な無肝状態となるが、この間も体内の糖新生は消失することではなく、時間経過とともにむしろ増加する。これは、腎臓が代償的に糖新生を増加させるためと理解されている。

肝臓における糖新生の生理的な前駆体は乳酸とアラニンであり、それぞれ Cori 回路、アラニン回路として知られている。一方、腎臓での糖新生は、乳酸とグルタミンを主な基質とする。グルタミンの代謝過程ではアンモニアが産生され、アンモニウムイオンとして尿中に排泄されてアシドーシスの是正に働く。すなわち、腎臓での糖新生は酸塩基平衡の維持にも貢献している。

腎臓の糖新生部位には明確な局在があり、近位尿細管の S1 分節において糖新生の主要酵素である glucose 6-phosphatase, fructose 1,6-bisphosphatase, phosphoenolpyruvate carboxykinase の活性が上昇している。この S1 分節は腎皮質に存在するため、腎臓での糖新生は皮質に局限している。

一方、腎臓は体内で産生される糖の約 10% を利用している。腎臓は部位によって異なるエネルギー源を利用しており、糖再吸収に多大なエネルギーを必要とする腎皮質では脂肪酸が主要基質であるのに対し、腎髄質では糖を利用する。腎髄質は酸素分圧が低いため、糖を嫌氣的に利用する。すなわち、腎髄質に取り込まれる糖は最終的に乳酸となり、二酸化炭素や水は産生されない。実際に hexokinase などの解糖系酵素は腎髄質に局限している⁵⁾。糖代謝の観点から考えると、腎皮質は糖新生によって糖を全身に供給す

*¹ 東京慈恵会医科大学内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科

*² 同 大学総合健診・予防医学センター

る一方、腎髄質では糖を消費している。糖の産生と利用が同一の細胞で行われる肝臓とは、この点で大きく異なっている。

糖再吸収と SGLT2

糖の産生と利用に加え、腎臓は糖の再吸収を通じて糖代謝の恒常性維持に深くかかわっている。腎臓では 1 日に約 180 g の糖が糸球体より濾過される。このほぼすべてが近位尿細管で再吸収され、尿中に排泄される糖は濾過量の 0.1% にすぎない。この糖再吸収が全身の糖代謝に果たす役割は非常に大きく、尿細管の機能障害は内部環境の破綻につながる。

原尿からの糖再吸収は、近位尿細管の管腔側に存在する SGLT を介してまず行われる。SGLT には 6 つのアイソフォームが存在するが、糖再吸収には SGLT1 と SGLT2 が関与しており、二段構えで糖の輸送を行っている。近位尿細管の前半部 (S1 および S2 分節) では低親和性 (low affinity) で輸送能の大きい (high capacity) SGLT2 が存在し、ナトリウムと糖が 1 : 1 の割合で輸送される。原尿中の糖は約 90% がこの SGLT2 を介して再吸収され、残り約 10% は近位尿細管の後半部 (S3 分節) に存在する高親和性 (high affinity) で輸送能の小さい (low capacity) SGLT1 によって行われる。SGLT1 のナトリウムと糖の輸送比率は 2 : 1 である。この二段構えの糖再吸収機構の利点は、糖濃度の高い近位尿細管前半部で輸送能の大きい SGLT2 が大量の糖を再吸収し、糖濃度の低下した近位尿細管後半部で、濃縮力の高い SGLT1 が残った糖をほぼすべて再吸収できることにある。すなわち、管腔内の糖濃度に応じて親和性と輸送能の異なる輸送担体が効率的に機能している。

SGLT2 が腎臓にのみ存在するのに対し、SGLT1 は小腸など他の臓器にも発現している。SGLT を介した能動輸送によって尿細管腔から再吸収された糖は、細胞の基底膜側に存在する glucose transporter (GLUT) を介した受動輸送によって血中へ戻される。GLUT にも複数のアイソフォームが存在し、S1 および S2 分節では GLUT2、S3 分節では GLUT1 がこの役割を担う。興味深いことに、SGLT2 は糖再吸収の約 90% を担うにもかかわらず、SGLT2 欠損マウスや、最大量の SGLT2 阻害薬を用いた場合でも、ここまでの再吸収抑制効果は認められない。これは SGLT1 による代償的な糖取り込み増加が原因と考えられ、SGLT2 阻害薬を用いても低血糖が起こりにくい理由の一つとされる⁶⁾。

糖は親水性の低分子化合物であるため、糸球体から自由

に濾過される。つまり、血中の糖濃度が上昇するにしたがって、糸球体で濾過される糖の量も増加する。尿管からの再吸収も増加するが、再吸収閾値を超えると尿糖として排泄される。SGLT2 遺伝子の変異に起因する家族性腎性糖尿では、この尿糖排泄閾値が低下している。変異の程度により尿糖の排泄量は異なるが、重症のタイプでは 100 g 以上の糖を尿中に排泄する。しかし、ほとんどの腎性糖尿ではなんら臨床症状を呈さず、偶然に発見される。すなわち、通常は低血糖や脱水、電解質異常を起こさず、尿路感染のリスクも上昇しない。報告数が少ないものの、重症型の腎性糖尿でも予後は良好である。一方で、SGLT1 遺伝子に変異を持つ患者は、尿糖の程度は軽度であるものの、糖やガラクトースの吸収障害を起こし、生命にかかわるほどの重症な下痢や脱水所見を示す。

糖尿病腎症での糖代謝異常

腎臓は以上のような機序で糖代謝の恒常性維持に重要な役割を担っているが、糖尿病腎症ではこれらの機構に破綻が生じている。2 型糖尿病患者では腎臓での糖新生が増加しており、これにかかわる酵素の活性も上昇している。肝臓からの糖放出増加は、2 型糖尿病患者における空腹時血糖値上昇の成因として広く知られている。しかし、実際には腎臓での糖新生も増加しており、その増加率でみると肝臓で約 1.3 倍なのに対し、腎臓では約 3 倍と大きい⁷⁾。2 型糖尿病モデルである Zucker diabetic fatty (ZDF) ラットの近位尿細管でも糖新生の亢進が報告されており、これらの反応は糖質コルチコイドと cAMP を介している⁸⁾。また、糖尿病で増加する遊離脂肪酸も、腎臓における糖新生を増加させる。一方、2 型糖尿病患者では食後の腎糖新生も大幅に増加しており、食後高血糖の一因となっている。しかし、腎機能低下が進行すると糖新生は逆に低下し、臨床的にも腎不全患者における血糖コントロールの自然な改善や必要インスリン量の低下はしばしば経験される。

糖産生の変化に加え、2 型糖尿病患者では空腹時、食後ともに腎臓での糖取り込みが増加している。Meyer らは、2 型糖尿病患者の腎糖取り込みが、健常者と比較して空腹時には 3.5 倍、食後には 2 倍増加していることを示した⁷⁾。また、2 型糖尿病患者の尿から回収された尿管上皮細胞⁹⁾ や ZDF ラットの腎臓¹⁰⁾ では SGLT2 の発現増加が認められ、高糖環境やアルブミン、アンジオテンシン II がこの SGLT2 発現増加に関与すると考えられている。また、高糖環境で培養した糸球体メサンギウム細胞や、ストレプトゾトシン

で誘発された1型糖尿病モデルラットの近位尿細管では GLUT の発現も増加しており，糖尿病状態では糖輸送系の機能障害が生じている可能性がある。取り込まれた過剰な糖が解糖系のみで処理できなくなると，ポリオール経路やヘキソサミン経路，diacylglycerol-protein kinase C 経路，AGE-RAGE 経路が活性化し，活性酸素や炎症を介して腎臓の構造的・機能的な障害が進行する。

SGLT1 と SGLT2 の両者を阻害するフロリジンは 1835 年にリンゴの樹皮から精製され，尿糖排泄を増加させて高血糖とインスリン抵抗性を改善することが動物実験で示された。しかし，フロリジンには多くの欠点が存在したため，糖尿病治療薬としての開発は進まなかった。フロリジンは SGLT1 も阻害してしまうため，糖やガラクトースの吸収不良，重症下痢を引き起こす懸念がある。また，フロリジンは腸管で吸収されにくく，容易に加水分解されて GLUT1 を阻害する化合物(フロレチン)になる。GLUT1 は全身に発現しているため，結果的に多くの組織で糖取り込みの抑制が起こる可能性がある。近年普及している SGLT2 に選択的な阻害薬は，これらの欠点をほぼ克服している。また，SGLT2 阻害薬はスルホニル尿素薬などのインスリン分泌促進薬と異なり，インスリン非依存性に作用するため低血糖の危険が少なく，体重増加も回避できる点も魅力的である。近年，SGLT2 阻害薬の腎アウトカム改善効果が相次いで報告されているが，今後，薬効の詳細な分子機序を解明するにあたり，腎臓による糖代謝の調節機構や疾患における意義を理解することはきわめて重要であると考えられる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Benoy MP, Elliott KA. The metabolism of lactic and pyruvic acids in normal and tumour tissues: Synthesis of carbohydrate. *Biochem J* 1937 ; 31 : 1268–1275.
2. Owen OE, Felig P, Morgan AP, Wahren J, Cahill GF Jr. Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. *J Clin Invest* 1969 ; 48 : 574–583.
3. Gerich JE. Hepatorenal glucose reciprocity in physiologic and pathologic conditions. *Diabetes Nutr Metab* 2002 ; 15 : 298–302.
4. Joseph SE, Heaton N, Potter D, Pernet A, Umpleby MA, Amiel SA. Renal glucose production compensates for the liver during the anhepatic phase of liver transplantation. *Diabetes* 2000 ; 49 : 450–456.
5. Gullans SR. Metabolic basis of ion transport. *The Kidney*, 6th ed. 2000 : 215–246.
6. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of filtered glucose load in humans. *Diabetes* 2013 ; 62 : 3324–3328.
7. Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V, Dostou J, Mitrakou A, Gerich J. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1998 ; 102 : 619–624.
8. Eid A, Bodin S, Ferrier B, Delage H, Boghossian M, Martin M, Baverel G, Conjard A. Intrinsic gluconeogenesis is enhanced in renal proximal tubules of Zucker diabetic fatty rats. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 398–405.
9. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005 ; 54 : 3427–3434.
10. Tabatabai NM, Sharma M, Blumenthal SS, Petering DH. Enhanced expressions of sodium-glucose cotransporters in the kidneys of diabetic Zucker rats. *Diabetes Res Clin Pract* 2009 ; 83 : e27–30.