

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17511

研究課題名（和文）消化管を介するメトホルミンの新規作用機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of novel mechanism of metformin action via the gastrointestinal tract

研究代表者

駒田 久子（Komada, Hisako）

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：60774180

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：腸管内腔/壁を明瞭に区別できるMRI撮像法(MRE: MR Enterorrhaphy)とFDG-PETの融合画像であるFDG-PET/MREを開発し、メトホルミン非服用者5名、服用者5名に検査を実施し解析を行った。その結果、メトホルミン非服用者においても腸管内腔へ一定程度のFDG排泄が認められたが、服用者においてはその排泄量が約3倍増加することを明らかにした。

2コンパートメントモデルを用いて、得られたFDGの放射活性からグルコース排泄速度を算出した結果、メトホルミン非服用者において1時間あたり約0.41g、服用者においては1.56gのグルコースが消化管内に排泄されることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

メトホルミン非服用者でも、ヒトで『腸管内腔へのグルコース排泄』という、従来認識されていなかった『糖の流れ』が存在し、メトホルミンはその効果を3倍に高めることが明らかになった。消化管内に存在する腸内細菌叢が産生する短鎖脂肪酸などを介して、ヒトの健康状態を左右することが知られている。メトホルミンの腸内細菌叢に与える影響についてグルコース排泄が関わっていると仮定し、今後検証していく予定である。一方、メトホルミンの服用とは無関係に消化管が栄養素の吸収のみならず、腸管壁からブドウ糖を排泄するという機能を有することが明らかとなった意義は大きく、今後、その生理学的、病理学的意味の解明に取り組もう予定である。

研究成果の概要（英文）：We developed FDG-PET/MRE, which is a fusion of MRI imaging (MR Enterorrhaphy: MRE) that can clearly distinguish the intestinal lumen from the intestinal wall and FDG-PET. We conducted this examination for each five patients who were taking metformin or not. The results showed that a certain amount of FDG was excreted into the intestinal lumen in control group, but that the amount was approximately 3 times higher in metformin group. Using a two-compartment model, we calculated the glucose excretion rate from the obtained FDG radioactivity, and found that approximately 0.41 g of glucose per hour was excreted into the gastrointestinal tract in control group and 1.56 g per hour in metformin group.

研究分野：代謝・糖尿病

キーワード：メトホルミン FDG-PET/MRI 消化管

1. 研究開始当初の背景

メトホルミン服用者は非代謝性ブドウ糖誘導体である FDG を用いた FDG-PET 検査において、消化管に FDG が集積することが知られていたが、我々は高度な空間・物質解像度を持つ PET-MRI を用いた画像解析で、消化管に集積した FDG が、消化管内腔にブドウ糖を排泄することを見だし (Diabetes Care 2020;43: 1796-1802)、さらにその排泄量は 1 日当たりの服用するメトホルミン量と相関することも明らかにした (Diabetes Obes Metab 2021; 23: 692-699)。これらの新知見は、メトホルミンが「消化管内腔へのブドウ糖排泄を促進する」という、従来報告の無かった新規の薬理作用を有することを意味する。この現象の意義と重要性を解明する上で、ブドウ糖の排泄量の定量的解析が必要と考えた

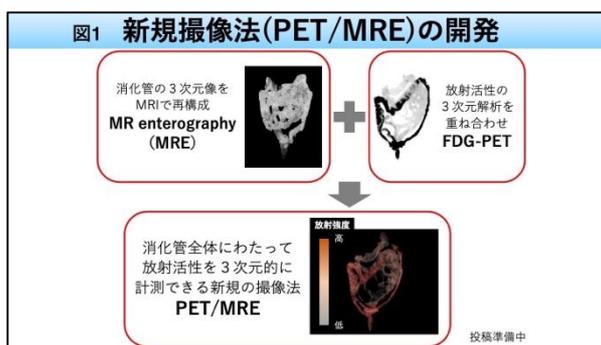
2. 研究の目的

はじめに腸管内腔への FDG 排泄を定量的に評価可能な FDG-PET/MRI の撮像法を開発し、次いで集積した放射活性を数理モデルで分析することで、メトホルミン服用者ならびに対照として非服用者においてブドウ糖の排泄速度を定量的に評価することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

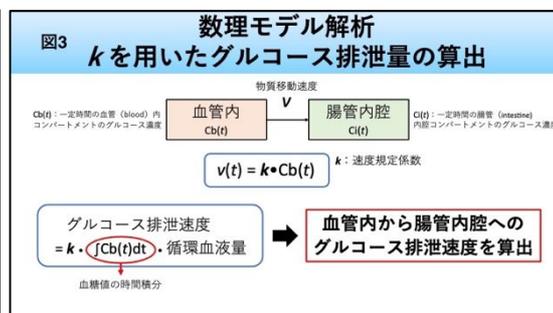
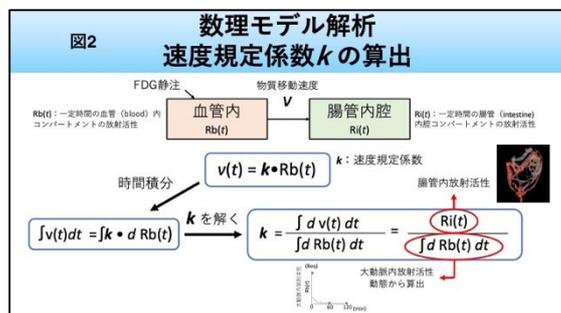
新規撮像法 (FDG-PET/MRE の開発)

まず消化管の 3 次元像を MRI で再構成する MR Enterography (MRE) を取得する。同時に撮像された放射活性の 3 次元解析を重ね合わせ、消化管全体にわたって放射活性を 3 次的に計測できる新規の撮像法を開発した。2 型糖尿病患者でメトホルミン非服用者 5 名 (非服用群)、服用者 5 名 (服用群) に対して、服用者は前日夕方まで内服を続けた状態で、翌朝、空腹状態で FDG を 3.5MBq/kg 静注し、1 時間後に本撮像法にて検査を実施した (図 1)。



数理モデルを用いたブドウ糖排泄速度の計算

得られた放射活性データを用いて、血管内コンパートメントから腸管内腔コンパートメントに濃度依存的に物質が移動するという 2 コンパートメントモデルを設定した。k は速度規定係数、R は放射活性、v は物質移動速度とすると、k は FDG、ブドウ糖で同じと仮定し、以下の方法でまず k を求めた。すなわち、ある時間 t における血管内コンパートメントの放射活性を Rb(t)、腸管内腔コンパートメントの放射活性を Ri(t) とすると、t における物質移動速度 v(t) は、Rb(t) と k の積で表され、この両辺を時間積分し、k について解くと、分子である v(t) の時間積分はその時間に消化管に存在する Ri(t) に一致し、分母である Rb(t) の時間積分は、投与した FDG の放射活性と投与 60 分、120 分に実測した大動脈内の放射活性からカーブフィッティング法でその関数を得ることで算出可能となる (図 2)。検査中の血糖値は一定として、k × (血糖値の時間積分) × (循環血液量) で算出される値が血管内から腸管内腔へのブドウ糖排泄速度を得られる (図 3)。



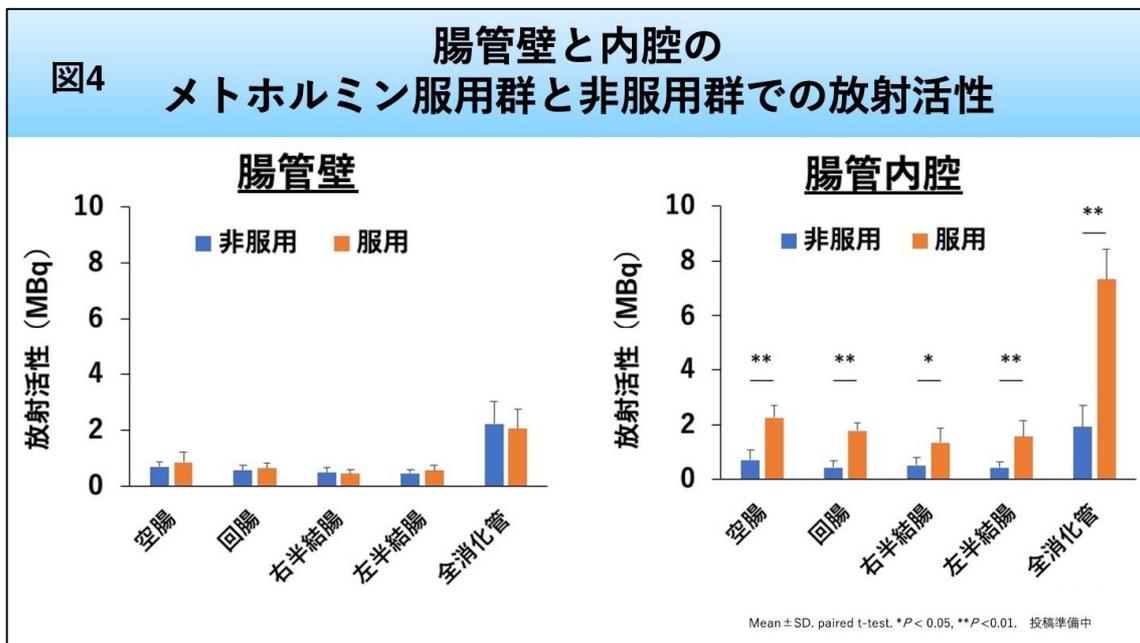
4. 研究成果

被検者背景を表1に示す。メトホルミン群における平均メトホルミン服用量は1400 mg/dayであった。

FDG-PET/MREにおいてFDGの集積は腸管壁と内腔が明瞭に区別可能であった。腸管各部位(空腸、回腸、右半結腸、左半結腸)と消化管全体における腸管壁と腸管内腔におけるFDGの放射活性を、メトホルミン群、コントロール群で示す(図4)。腸管壁における集積は、メトホルミン群とコントロール群でほぼ同程度に認められ、統計学的に有意な差は無かった。一方、腸管内腔における集積は、コントロール群においても一定程度認められたが、メトホルミン服用群においてはコントロール群に比し、3倍程度増強していた。

	服用群	非服用群	P値
性別(男/女)	5 / 0	5 / 0	
年齢(歳)	60.2 ± 13.1	63.4 ± 7.8	0.652
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.8 ± 0.8	24.1 ± 3.1	0.660
罹病期間(年)	14.4 ± 7.7	8.8 ± 7.8	0.285
HbA1c (%)	6.5 ± 0.8	6.0 ± 0.5	0.268
検査前血糖値 (mg/dL)	134.8 ± 35.5	114.2 ± 14.2	0.280
メトホルミン服用量 (mg/日)	1400.0 ± 223.6	0	

Mean ± SD, paired t-test. 投稿準備中



次に、測定した消化管内腔のFDGの放射強度を2コンパートメントモデルを用いた数理モデル解析を実施したところ、非服用群におけるブドウ糖排泄速度は6.8 ± 2.6 mg/min、体重補正をすると0.101 ± 0.035 mg/min/kg、メトホルミン服用群においては、排泄速度は26.1 ± 6.5 mg/min、体重補正をすると0.362 ± 0.098 mg/min/kgとなり、メトホルミン服用者においては、ブドウ糖排泄速度が非服用者よりも約3倍増加しているという結果を得た(表2)。

	排泄速度 (mg/min)	排泄速度/体重 (mg/min/kg)		排泄速度 (mg/min)	排泄速度/体重 (mg/min/kg)
非服用 1	4.4	0.055	服用 1	21.2	0.272
非服用 2	10.8	0.140	服用 2	23.5	0.363
非服用 3	8.0	0.132	服用 3	37.5	0.520
非服用 4	5.1	0.09	服用 4	24.7	0.365
非服用 5	5.9	0.091	服用 5	23.4	0.292
Mean ± SD	6.8 ± 2.6	0.101 ± 0.035	Mean ± SD	26.1 ± 6.5	0.362 ± 0.098

\* P < 0.01 vs 非服用群  
投稿準備中

本研究により、これまでに後方視的、半定量的検討で認められていた『メトホルミンによる消化管内腔へのブドウ糖排泄増強効果』を、前方視的に、FDG-PET/MRE という新規の撮像方法を用いて詳細に確認できただけでなく、得られたデータの数理モデル解析で、服用者における消化管内腔へのブドウ糖排泄速度が 26.1 mg/min 程度、すなわち 1 時間あたり 1.56g 程度も生じていることを明らかにすることができた。成人の脳で使用されるブドウ糖が 1 日あたり 120g すなわち 1 時間あたり約 5g、成人の肝からのブドウ糖放出も 1 時間あたり約 5g、また成人において腎の糸球体から排泄されるブドウ糖が 1 日あたり 160g すなわち 1 時間あたり約 6.6g であり、これが近位尿細管ですべて再吸収されると報告されていることや、経口糖尿病治療薬である SGLT2 阻害薬服用者の尿中ブドウ糖排泄速度が 1 時間あたりほぼ 1.5g であることを考えると、生体内においてこれまで気づかれてこなかった、大きな糖の流れをメトホルミンが引き起こしていることが明らかになった。

しかしながら消化管の中に排泄された FDG は代謝を受けないが、ブドウ糖は排泄されたのちに、再吸収されたり、消化管に存在する腸内細菌によって分解を受け、その分解産物が消化管から吸収されるであろうことから、SGLT2 阻害薬によって尿中に生じるブドウ糖排泄のように、メトホルミンによって排泄されたブドウ糖がそのままカロリー消失につながるとは考えにくい。むしろ、メトホルミンは腸内細菌叢を変化させることがすでに報告されており、さらに腸内細菌によって引き起こされる炭水化物の発酵効果によって産生された短鎖脂肪酸が、生体に種々の作用をもたらすことも知られていることから、メトホルミンの血糖降下作用や抗肥満作用、さらに合併症抑制作用などの上流に、メトホルミンの消化管内腔へのブドウ糖排泄効果があると仮定して、今後、腸内へのブドウ糖排泄速度の個体差と腸内細菌叢の変化との関係、血液や糞便のメタローム解析との関係を検討することで、メトホルミンの新しい作用生体に及ぼす影響の解明を試みる予定である。

メトホルミンが消化管の中にブドウ糖を排泄する機構として、嚙歯類にメトホルミンを服用させると、小腸の粘膜側に GLUT2 の発現が増加することが報告されている。一方、食後状態や肥満者においても粘膜側にその発現が増えることが報告されている。消化管粘膜側に発現の増えた GLUT2 は食後や肥満者においてはブドウ糖の吸収に働くと考えられているが、GLUT2 は双方向性のブドウ糖輸送担体であり、ヒトにおいてもメトホルミンによる消化管内腔へのブドウ糖排泄増強に関わっている可能性があると考えられるが、その詳細は現時点では不明である。また血管から腸管壁へのブドウ糖の取り込みに関しては全く報告がないため、今後、その機序の解明にも取り組みたい。

一方で、メトホルミンを服用していない 2 型糖尿病患者においても、服用者の 1/3 程度のブドウ糖の排泄が認められたことも重要な知見と考えられる。消化管がブドウ糖という栄養素の吸収に関わるだけでなく、栄養素の排泄にも関わるということはこれまでにほとんど知られていなかったからである。既述のように、腸内細菌とヒトの健康障害は研究が進みつつある分野であるが、従来はホストの食事内容によって腸内細菌叢が影響を受けると知られてきたが、摂取した食物の影響にくわえて、ホストの腸において排泄された栄養素の影響と腸内細菌叢の変化を介した健康状態の変化という観点での新規の研究にもつながると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------