

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16414

研究課題名（和文）イメグリミンの消化管作用解明の研究

研究課題名（英文）Research to elucidate the gastrointestinal effects of Ipeglimin.

研究代表者

山田 倫子（Yamada, Tomoko）

神戸大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70925247

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：私たちが今回の研究を実施したことにより、メトホルミンと構造的に類似しているイメグリミンが、メトホルミンと比較すると少ないものの、ある程度の腸管へのグルコース排泄作用を有することを示唆する結果を得た。さらに、両薬剤は異なる腸内細菌叢への影響をもたらすものの、その代謝産物には同様の変化を与えるものも存在し、それらが腸管糖排泄へ影響を与える可能性があることが示唆された。今後、腸内細菌叢と腸管グルコース排泄作用との関連についてさらなる検討を行う予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

イメグリミンは、グルコース応答性のインスリン分泌を促進すること等による血糖降下作用を有するが、同薬剤が消化管への糖排泄作用を有することが明らかとなれば、新規の血糖降下作用機序を明らかとすることとなり、臨床的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：Through our study, we obtained results suggesting that Ipeglimin, which structurally resembles Metformin, exhibits a certain degree of glucose excretory activity in the intestine, albeit to a lesser extent compared to Metformin. Furthermore, although both drugs have different effects on the gut microbiota, some of their metabolites may undergo similar changes, suggesting that they may affect intestinal glucose excretion. Further investigation into the relationship between gut microbiota and intestinal glucose excretory activity is planned for the future.

研究分野：Diabetes

キーワード：イメグリミン 消化管 FDG-PET/MRI 腸内細菌 短鎖脂肪酸

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々の研究グループでは PET 画像と MRI 画像を同時に撮像可能な新規診断装置である PET/MRI 装置を用いた既存画像の解析により、FDG-PET 検査時にメトホルミンが腸管内腔への FDG 集積を増強させることを明らかとした (Diabetes Care 2020, 40: 1796)。さらに、腸管の壁と内腔を明瞭に区別できる「MR Enterography (MRE)」と PET を組み合わせ、腸管内の FDG 集積を定量的に評価できる新規な撮像法 (FDG-PET/MRE) を開発した。この撮像法で得られた放射活性の数理解析を用いることで、メトホルミン服用者では非服用者の約 3 倍という多量のグルコースが腸管内腔に排泄されることを見出した (論文投稿中)。

一方、イメグリミンはメトホルミンの関連化合物のスクリーニング中に発見された新規な血糖降下薬であり、2021 年 9 月に世界に先駆けてわが国で上市された。イメグリミンはインスリン分泌促進というメトホルミンには見られない作用によって血糖を低下させると考えられているが (Diabetes Obes Metab. 2015, 17:541)、メトホルミンと極めて化学構造が類似していることから、共通した作用を持つ可能性も示唆されてきた。実際、イメグリミンが糖産生抑制作用 (Endocrinol Diab Metab. 2021; 4:e00211) や脂肪肝改善作用 (Diabetes 2015; 64: 2254) など、メトホルミンに類似した作用を示す報告もある。

そのような中で、我々はマウスの消化管における GDF15 の遺伝子発現がメトホルミン同様にイメグリミンでも増加することを見いだした。メトホルミンによる消化管での GDF15 発現増加は抗肥満作用に関与する可能性が指摘されている (Nature. 2020; 578: 444)。我々が見出した知見は、少なくとも GDF15 の遺伝子発現増加という消化管作用については、メトホルミンとイメグリミンの間で共通することを示しており、他にも両薬剤が共通した消化管作用を持つ可能性がある。そこで今回、「イメグリミンはメトホルミンと共通する消化管作用を持つのか、そしてその作用はイメグリミンの血糖降下作用に関わるのか」を明らかとするため本研究を実施した。

2. 研究の目的

ヒトを対象とした検討により、イメグリミンが、メトホルミンと同様に、①腸管内腔へのグルコース排泄促進作用を持つのか、②腸内細菌に変化をもたらすか、③短鎖脂肪酸をはじめとした腸内細菌代謝物に変化をもたらすか、を明らかとするを目的とした。

3. 研究の方法

【検討 1】腸管内腔へのグルコース排泄速度の定量的評価

常用量のイメグリミン (1 日 2000mg) を 1 カ月以上継続服用した 2 型糖尿病患者 5 名を対象に FDG-PET/MRE 検査を実施する。FDG 投与開始から 1 時間後と 2 時間後で、MRE を撮像する。PET 画像を融合させることで、小腸・大腸の腸管壁ならびに腸管内腔の FDG の放射活性データを得る。同時に大動脈内の放射活性も得て、カーブフィッティング法で血中 FDG 活性の時間関数を得る。血管から腸管壁・腸管内腔に、速度規定係数に沿って FDG が移動するというコンパートメントモデルを用いることで、検査実施時の空腹時血糖値からグルコースの消化管への排泄速度を算出する。すでに取得あるいは取得予定の、メトホルミン服用者、メトホルミン非服用者のデータと比較検討する。

【検討 2】糞便・血漿サンプルを用いた検討

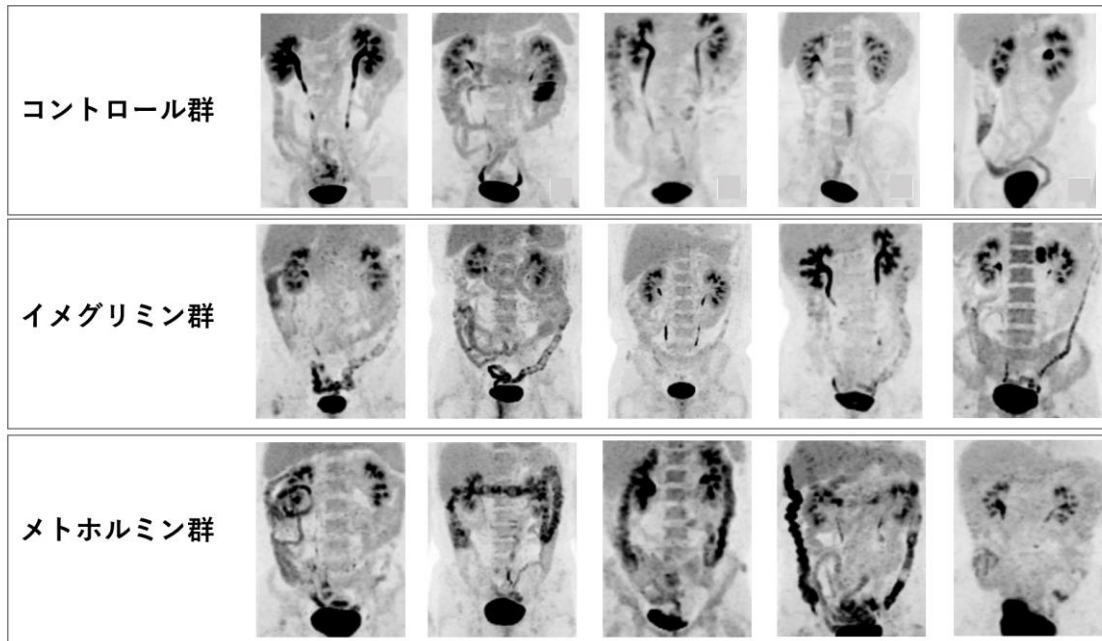
イメグリミンもしくは、メトホルミン服用開始前と 1 カ月以上服用を続けた後で、5 名の被検者から糞便サンプルを得る。メタゲノム解析でイメグリミンの腸内細菌叢の解析を行う。さらにメタボローム解析で短鎖脂肪酸をはじめとする腸内細菌代謝物や炎症メディエーターを網羅的に解析することで、イメグリミン、メトホルミンが腸管に及ぼす影響を検討する。また検討 1 で定量化したグルコース排泄速度と腸内細菌代謝物や炎症メディエーターとの関係も明らかにする。

4. 研究成果

【検討 1】

図 1 にコントロール群、イメグリミン服用群、メトホルミン服用群 各 5 例の、FDG-PET/MRE の画像を示す。視覚的評価において、イメグリミン服用群では、メトホルミン服用群よりは弱いものの、コントロール群に比して高い腸管 FDG 集積を認めた。

図1. FDG-PET/MRE

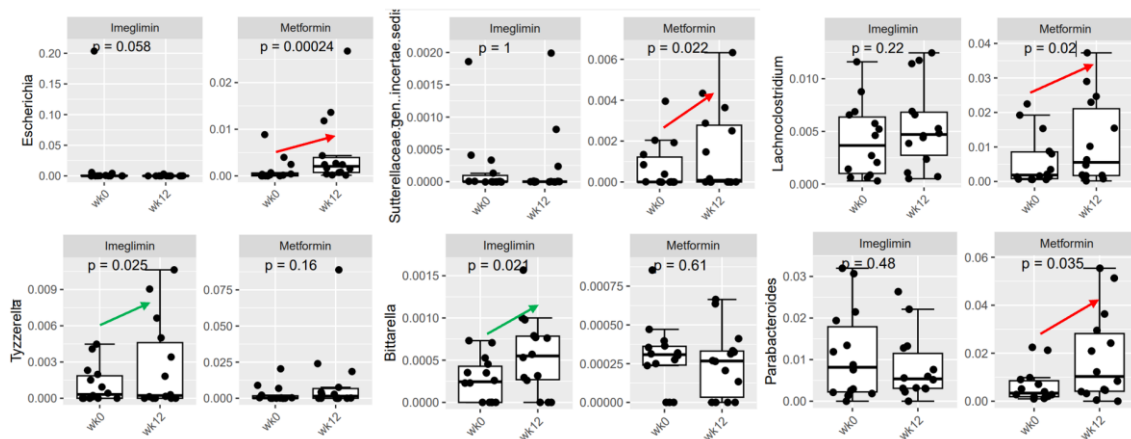


【検討 2】

糞便、および血漿サンプルから得られた腸内細菌叢、およびメタボローム解析の結果を図 2~4 に示す。

腸内細菌叢の解析（図 2）について、メトホルミン服用群では 0 週から 12 週の服用前後で、Escherichia, Lachnospirillum, Parabacteroides 等の増加を認めたが、イメグリミン服用群では服用前後で Tyzzerella, Bittarella 等の増加を認め、両者は全く異なる菌叢変化を示した。

図2. イメグリミン、メトホルミン投与前後の腸内細菌の変化



しかしながら、糞便メタボローム解析（図 3）では、イメグリミン服用群、メトホルミン服用群のいずれにおいても、0 週から 12 週の服用前後に、Phosphoric acid、および Hypoxanthine の増加を認め、血漿メタボローム解析（図 4）では、イメグリミン服用群、メトホルミン服用群のいずれにおいても、0 週から 12 週の服用前後に、Phosphoric acid の増加と、X5.Dehydroquinic.acid、および、Ureidosuccinic acid の低下を認めた。

図3. イメグリミン、メトホルミン投与前後の糞便メタボロームの変化

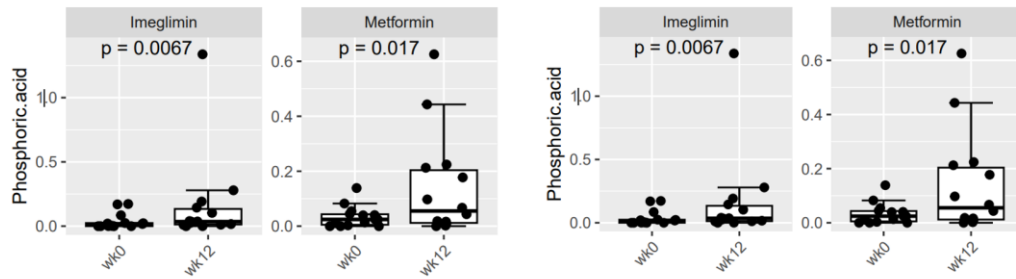
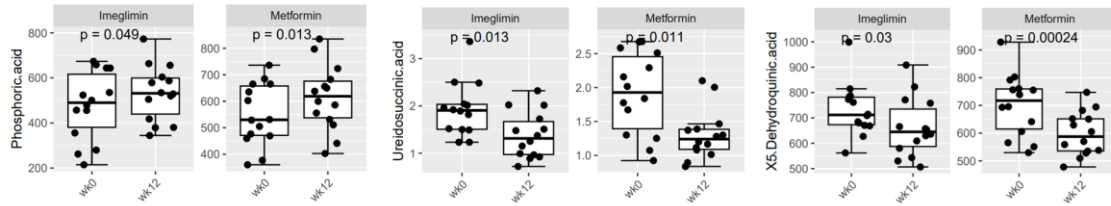


図4. イメグリミン、メトホルミン投与前後の血漿メタボロームの変化



以上の検討により、これまで明らかにされていなかった、イメグリミンの消化管作用について、①イメグリミンは、メトホルミンと比較するとその程度は弱いものの、腸管内糖排泄作用を有することが示唆された。さらに、②両薬剤は異なる腸内細菌叢への影響をもたらすものの、その代謝産物には同様の変化を与えるものも存在し、それらが腸管糖排泄へ影響を与える可能性があることが示唆された。

今後は、得られたデータの数理モデル解析で、イメグリミン、およびメトホルミン服用者における、腸管内ブドウ糖排泄速度を求めていく。さらに、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、血液および糞便のメタボローム解析との関係を PLS、PCA 等の多変量解析や代謝物の変動パターンに関して階層的クラスタリングを検討することにより、イメグリミン、および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。

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
---------	---------