

臨床  
2

## メトホルミンは未治療2型糖尿病患者の腸内細菌叢を変化させ、治療効果に寄与する

Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug.

Wu H, et al. Nat Med. 2017; 23: 850-8.

論文紹介・解説

神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学

菅原 健二

Kenji Sugawara

小川 渉

Wataru Ogawa

### 研究の背景

メトホルミンは開発以来、半世紀以上が経過する最も古い血糖降下薬の1つである。メトホルミンのもつ糖新生抑制作用は血糖降下の主要な機構と考えられており、AMP活性化プロテインキナーゼ(AMPK)を介した糖新生系遺伝子発現の抑制やAMPK経路を介さないアデニルシクラーゼやグリセロリン酸シャトルの抑制などが糖新生抑制に関与するとされる。

一方、メトホルミンの血中濃度と実際の血糖降下作用には乖離があること、そしてメトホルミンは服用後長時間にわたって消化管に留まることなどから、消化管への作用を介した血糖降下作用も指摘されていた。具体的にはメトホルミンが腸管細胞の糖利用を促進し、循環への糖流入を減少させる可能性、消化管作用によりGLP-1分泌を促進させる可能性、また消化管から中枢神経を介した経路を通じて肝糖産生を抑制する可能性などが報告され、消化管を介した多岐にわたるメカニズムが注目されている。

糖尿病患者は健常者と異なった腸内細菌叢をもつことが知られているが、最近、メトホルミン服用者では糖尿病による変化とは独立して腸内細菌叢が変化することが報告された。しかし、メトホルミンが腸内細菌に及ぼす影響の詳細やメトホルミンによる腸内細菌叢の変化が血糖降下と関係するか否かは明らかではなかった。

今回紹介する論文では、前向き二重盲検試験にてメトホルミンが腸内細菌の組成や機能へ与える影響を詳細

に検討するとともに、マウスへの糞便移植実験を通じて、腸内細菌叢の変化とメトホルミンの血糖降下作用との強い関連を示している。

### 結果の概要

本研究では、新たに診断された2型糖尿病患者にプラセボもしくはメトホルミンを4か月間投与し、腸内細菌への影響を解析している。

糞便のメタゲノム解析では、プラセボ群ではわずか1菌種に量の変化を認めたのみであったが、メトホルミン内服群では2か月後に81菌種、4か月後には86菌種の量が変化していた。以前、メトホルミンは*Akkermansia muciniphila*を増加させることで耐糖能改善効果を発揮する可能性が報告されていたが、本研究では同菌の増加を認めたものの、HbA1c改善効果とは相関を認めなかった。一方、メトホルミンは*Bifidobacterium adolescentis*の増殖能を亢進させており、これはHbA1cと負の相関を示した。

著者らは腸内細菌の組成変化とメトホルミンの血糖降下作用の関連を調べるため、メトホルミン内服群3例の内服前後の糞便をそれぞれ無菌マウスに移植し、耐糖能に与える影響も検討している。その結果、メトホルミン内服4か月後の糞便の移植により、移植マウスの糖負荷後の血糖上昇は有意に抑制され、メトホルミンによる腸内細菌の組成変化が耐糖能改善に寄与することが示唆された。

またメトホルミンの腸内細菌機能への影響を検討する