

# Basic & Clinical TOPICS

## 最新論文レビュー

基礎  
1

### メトホルミンは酸化還元依存したメカニズムにより糖新生を阻害する

Metformin inhibits gluconeogenesis via a redox-dependent mechanism *in vivo*.  
Madiraju AK, et al. Nat Med. 2018; 24: 1384-94.

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 小川 涉

Kenji Sugawara

Wataru Ogawa

#### 研究の背景

メトホルミンは世界で最も広く使用されている2型糖尿病治療薬の1つであり、主に肝臓での糖新生を阻害することにより耐糖能を改善する。その分子メカニズムはいまだ不明な点が多いが、ミトコンドリアの呼吸鎖複合体であるcomplex Iの阻害作用が広く知られている<sup>1)-3)</sup>。その結果、細胞内AMP/ATP比は上昇し、AMP活性化キナーゼ(AMPK)の活性化などを介して糖新生に関与する遺伝子発現を抑制するとされる。

しかし、complex Iの阻害作用はヒトにおけるメトホルミン内服後の血中濃度(薬理濃度)よりも高い濃度で観察される現象であること、またAMPKのノックアウトマウスでもメトホルミンの作用を認めることなどから、complex IやAMPKを介さないメカニズムの存在も示唆されてきた。

著者らはこれまで、メトホルミンがグリセロリン酸シヤトルに関与するglycerol-3-phosphate dehydrogenase 2(GPD2)の活性を阻害することで糖新生を抑制し、GPD2ノックアウト動物ではメトホルミンの効果が減弱すると報告している<sup>3)</sup>。GPD2は細胞質およびミトコンドリアの酸化還元状態に影響を与えるタンパク質であることから、今回紹介する文献で著者らは、安定同位体のトレーサーを用いた動物実験により、メトホルミンは細胞内の酸化還元状態の変化を介して糖新生を抑制する可能性を

検証している。

#### 結果

はじめに正常ラットに対して、薬理濃度と同程度になるようにメトホルミンを静脈投与し、肝細胞中の酸化還元状態および糖新生経路へ与える影響を観察している。その結果、メトホルミンの投与により肝臓の[乳酸]:[ピルビン酸]比は上昇し、細胞質中の酸化還元状態は還元傾向に傾いた。また、<sup>13</sup>Cグルコースでラベルしたトレーサーを用いた代謝フラックス解析では、メトホルミンは乳酸由来の糖新生は抑制するが、アラニン由来の糖新生には影響を与えなかった(図1)。乳酸からピルビン酸の反応は酸化還元反応である一方、アラニンからピルビン酸への反応は非酸化還元反応であり(図1)、メトホルミンはGPD2の阻害を介して肝臓の酸化還元状態を変化することで糖新生を抑制するというメカニズムを支持する結果となった。また、2型糖尿病モデルZDFラットを用いて同様の実験を行い、糖尿病状態においても同様のメカニズムにより糖新生を抑制することを示している。

次に著者らは、メトホルミンの糖新生抑制メカニズムにAMPKが関与するか検討している。AMPKはその基質としてアセチルCoAカルボキシラーゼ(ACC)が血糖降下作用に重要であるため<sup>4)</sup>、ACCのリン酸化残基のアラ