

# イメグリミンとメトホルミンのインスリン・インクレチン分泌に対する影響の違いをランダム化比較試験で明らかに

## 【本研究のポイント】

- ・近年登場した糖尿病治療薬のイメグリミン（ツイミーグ®）は従来から使用されてきた糖尿病治療薬であるメトホルミンと似た構造式を持っていますが、インスリン分泌に対する影響など異なった作用を有する可能性が基礎研究では示唆されていました。
- ・本研究では、2型糖尿病患者40名にイメグリミン、あるいはメトホルミンを内服していただき、開始前後にブドウ糖負荷試験(OGTT)を行い詳細に解析することで、メトホルミンはGLP-1の分泌を増やす一方、イメグリミンはインスリン、GLP-1、GIPの分泌を増やし両者の作用の違いを明らかにしました。
- ・本研究によりイメグリミンによるインスリン分泌機構に、インクレチンの関与が示唆されました。

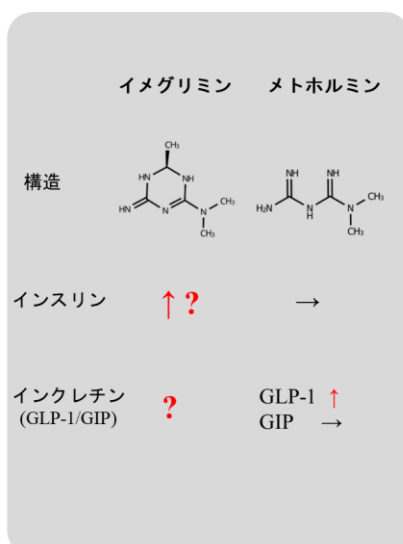
## 【研究概要】

関西電力医学研究所 糖尿病研究センター／関西電力病院 糖尿病・内分泌代謝センターは、特定臨床研究「2型糖尿病患者におけるイメグリミン、メトホルミンのインスリン分泌・抵抗性に対する影響の検討」を実施し、2型糖尿病の治療薬であるイメグリミンが、類似の構造式を有するメトホルミンとインスリン分泌・インクレチン分泌(\*1)において異なった作用を示し血糖を改善させることを世界で初めて報告しました。

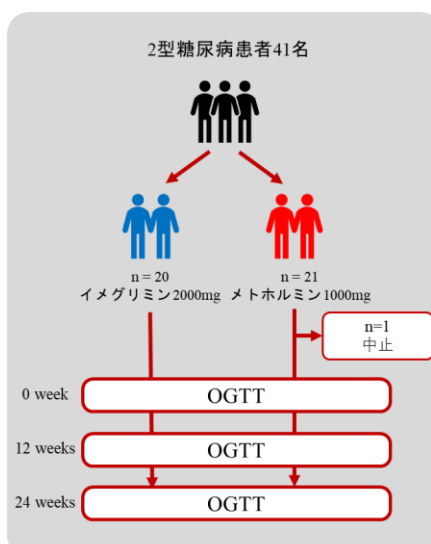
2021年に本邦で上市されたイメグリミンは、その化学構造上従来から使用されてきた糖尿病治療薬であるメトホルミンに似た骨格をもっていますが、動物実験の結果から、インスリン分泌を増やすなど異なった作用を有することが実験的に報告されていました。本研究ではイメグリミン投与によりインスリン分泌のみならず、インクレチンの1種であるGLP-1、GIPの分泌が増加しており、またインスリン分泌の増加量はGLP-1やGIP分泌の増加量と有意に相関していました。このことから、イメグリミンはインスリン分泌、インクレチン分泌においてメトホルミンと異なった作用を示し、イメグリミンによるインスリン分泌促進作用にインクレチン分泌増加が関与している可能性を示唆する初めての報告となります。

本研究成果は、2024年11月26日にDiabetes, Obesity and Metabolism誌のオンライン版で公開されました。

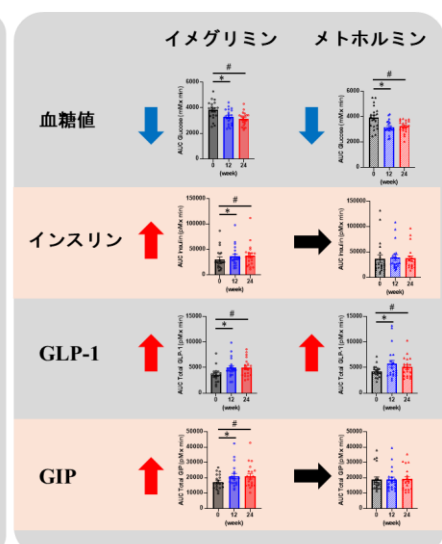
### 目的/仮説



### 方法



### 結果



## 【背景】

糖尿病は、インスリン分泌の不足とインスリン抵抗性によって引き起こされる慢性疾患とされており、インスリン分泌やインスリン抵抗性を改善する目的で様々な薬剤が開発されています。

2021年新たに本邦で上市された糖尿病治療薬であるイメグリミンは、メトホルミンとよく似た構造式を有していることから、インスリン抵抗性改善効果も期待できる一方、基礎的研究ではメトホルミンとは異なりインスリン分泌を増加させることが示唆されており、実臨床の場において2型糖尿病患者における有効性、インスリン分泌促進、インスリン抵抗性改善にどの程度寄与するのかは明らかではありませんでした。さらに、近年糖尿病治療薬としても注目を集めているGLP-1やGIPなどインクレチンを含めた消化管ホルモンに対する影響について詳細に検討した報告は存在しません。

今回、特定臨床研究「2型糖尿病患者におけるイメグリミン、メトホルミンのインスリン分泌・抵抗性に対する影響の検討」というランダム化比較試験(\*2)を計画し、参加頂いた2型糖尿病患者40名に対して無作為にイメグリミンあるいはメトホルミンを内服していただき、内服前、及び内服12週間後、24週間後に経口ブドウ糖負荷試験(\*3)を行うことにより、両薬剤の血糖改善効果に加えて、インスリン分泌能、インスリン抵抗性、及びインクレチン分泌を経時的に評価し両者の違いを明らかにすべく解析を行いました。

## 【研究成果】

今回の検討では、イメグリミン、メトホルミン開始により両群とも有意に血糖値が改善し、特にイメグリミンでは経時的な改善を認めました。また、インスリンはイメグリミン群では経時的に増加した一方、メトホルミン群では変化は認めませんでした(図1)。さらに、インクレチンの一種であるGLP-1は両群とも有意に増加した一方、GIPはイメグリミン群でのみ有意に増加していました(図2)。

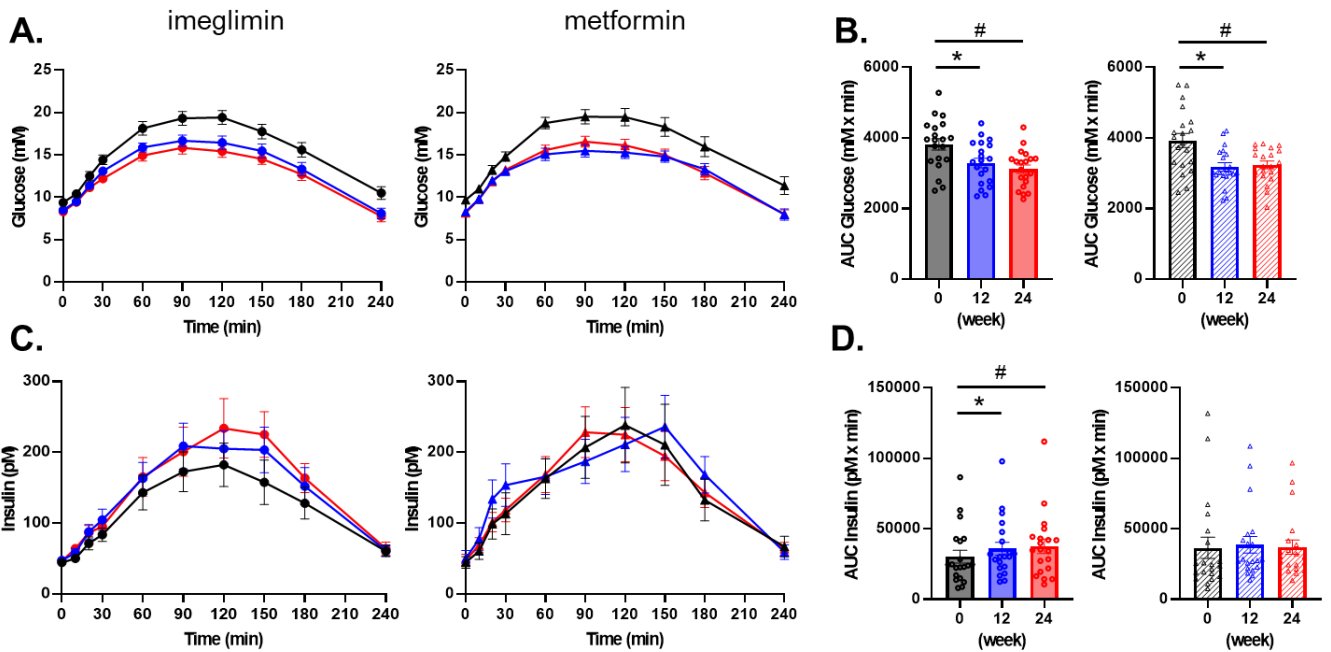
以上より、イメグリミンとメトホルミンはともに血糖を改善させますが、その経過はやや異なり、また機序は異なったものであることが示唆されました。

さらに、イメグリミン群におけるインスリン分泌増加のメカニズムを明らかにすべくインスリン分泌増加量とインクレチン分泌増加量との相関を解析したところ、インスリン分泌増加量は開始12週後ではGLP-1の増加量と有意に相関する一方、開始24週後ではGIPの増加量と有意に相関していました(図3)。

このことからイメグリミンによるインスリン分泌増加においてインクレチンの関与が示唆されます。一般に高血糖状態ではGLP-1によるインスリン分泌増加作用はある程度保持される一方、GIPによるインスリン分泌増加作用へ減弱しているとされていることから、まずGLP-1や膵による直接作用によりインスリン分泌が増加することで血糖が改善し、その後GIPに対する反応性が改善することで、さらなるインスリン分泌増加、血糖改善作用を示す結果、イメグリミンが経時的に血糖を改善させている可能性が示唆される重要な知見であると考えられます。

## 【今後の展望】

今回の検討は、イメグリミンやメトホルミン内服による血糖やインスリンを含めた各種ホルモンの変化、及び相関を解析したものであり、実際にイメグリミンにより増加したGLP-1やGIPがどの程度臨床的意義を持つのか、阻害薬などを用いてより詳細な検討が必要であると考えられます。またイメグリミンがインクレチンであるGLP-1、GIPを増加させるメカニズムについては基礎的研究を含めさらなる研究の進展が望まれます。



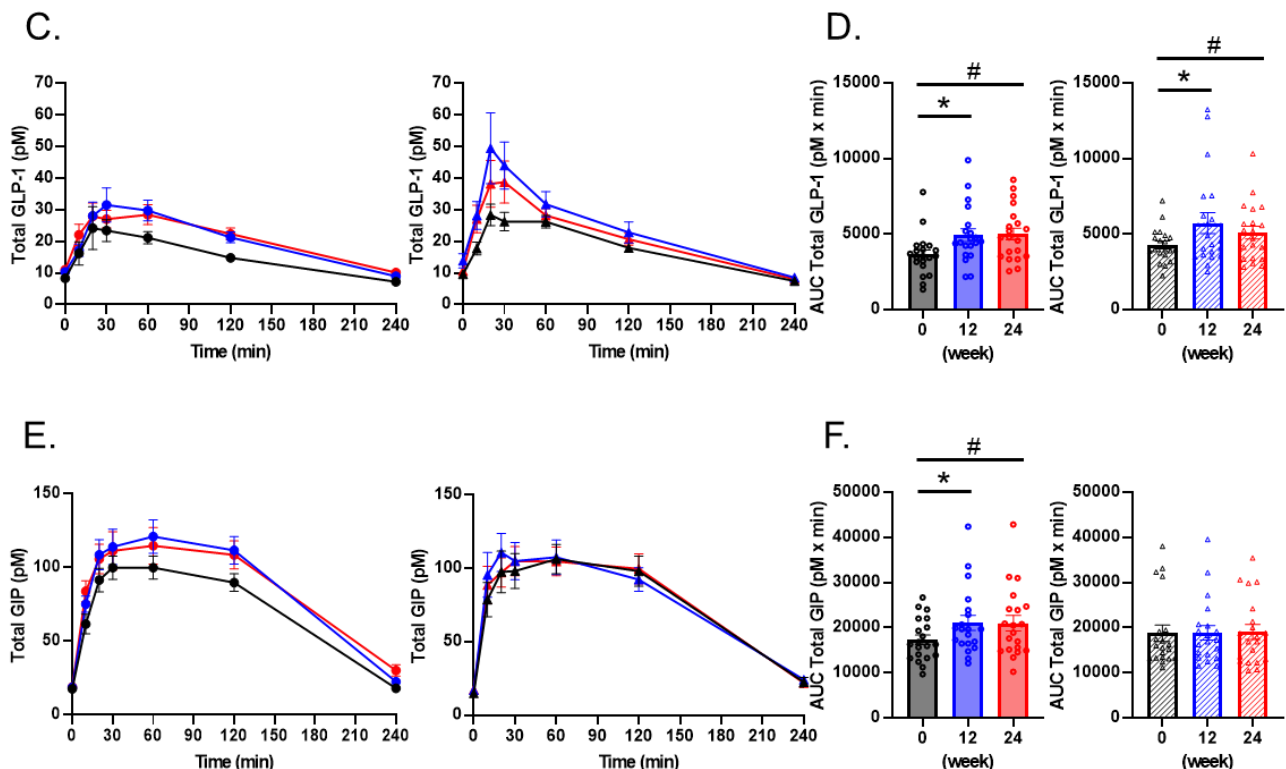
**図1 イメグリミンおよびメトホルミン内服前後でブドウ糖負荷試験における血糖値、インスリン値の変化**

左半分：ブドウ糖負荷試験における各ポイントの検査値、右半分：240分間における検査値の総和

左：イメグリミン群、右：メトホルミン群、上段：血糖値、下段：インスリン値

黒：開始前、青：開始12週後、赤：開始24週後

イメグリミン、メトホルミンは両者とも血糖を改善させたが、イメグリミンでは経時的に血糖が改善していた。インスリン分泌はイメグリミン群でのみ有意に増加していた。



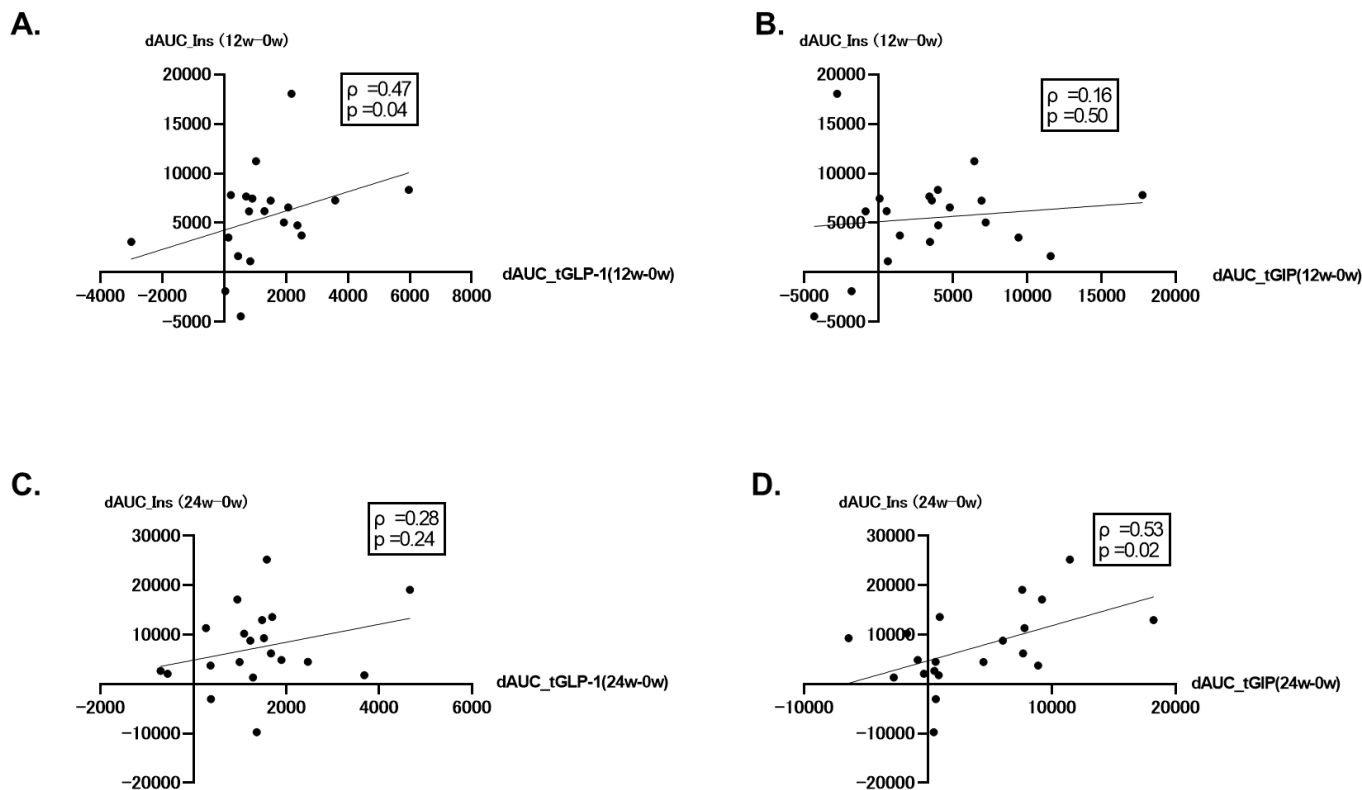
**図2 イメグリミンおよびメトホルミン内服前後でブドウ糖負荷試験における GLP-1、GIP の変化**

左半分：ブドウ糖負荷試験における各ポイントの検査値、右半分：240分間における検査値の総和

左：イメグリミン群、右：メトホルミン群、上段：GLP-1、下段：GIP

黒：開始前、青：開始12週後、赤：開始24週後

GLP-1はイメグリミン群、メトホルミン群両者とも有意に増加していたが、GIPはイメグリミン群でのみ有意に増加していた。



**図3 イメグリミン内服におけるインスリン分泌増加量と GLP-1、GIP 分泌の増加量との関連**

左：GLP-1 増加量との相関、右：GIP 増加量との相関、上段：投与 12 週後、下段：投与 24 週後  
 インスリン分泌増加量は開始 12 週後では GLP-1 の増加量と有意に相関する一方、GIP とは相関を認めなかった。また、開始 24 週後では GIP の増加量と有意に相関した。

**【用語解説】**

**\*1 インクレチン**

食後に腸から分泌され、膵などに作用して様々な作用を有するホルモンです。特に膵では血糖に応じて増加するインスリン分泌を促進するとされています。代表的なものが GLP-1 と GIP です。

**\*2 ランダム化比較試験**

研究の対象となる人を 2 つ以上のグループに無作為に分け (ランダム化)、治療法などの効果を検証することです。ランダム化比較試験では、患者さんも医師も振り分けられるグループを選ぶことはできません。ランダム化により検証したい方法以外の対象者の性質がバランスよく分かれるため、公平に比較することができます。無作為化比較試験ともいいます。

**\*3 ブドウ糖負荷試験**

75g の糖を含む飲料 (トレーラン G®) を飲んで頂き、開始前後で血糖値やインスリンを含めた各種ホルモンの変化を調べます。糖尿病臨床においても糖尿病の診断に使われます。

**【論文タイトルと著者】**

**論文名**

Title: Differential effects of imeglimin and metformin on insulin and incretin secretion -An exploratory randomized controlled trial-

**掲載雑誌**

*Diabetes, Obesity and Metabolism*

**著者**

Ryota Usui, Yoshiyuki Hamamoto, Masahiro Imura, Yasuhiro Omori, Yuji Yamazaki, Hitoshi Kuwata,

Hisato Tatsuoka, Kazuhiro Shimomura, Kenta Murotani, Yuichiro Yamada, Yutaka Seino

**DOI** <https://doi.org/10.1111/dom.16086>

**URL** <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/dom.16086>

**【本研究への支援】**

本研究は、住友ファーマ株式会社より研究費の助成を受けました。

**【研究者プロフィール】**

責任著者・筆頭著者

臼井 亮太 (うすい りょうた)

関西電力医学研究所 糖尿病研究センター 上級特別研究員

関西電力病院 糖尿病・内分泌代謝センター 医長

**【連絡先】**

関西電力医学研究所 糖尿病研究センター

臼井 亮太

E-mail: [usui.ryota@a5.kepco.co.jp](mailto:usui.ryota@a5.kepco.co.jp)