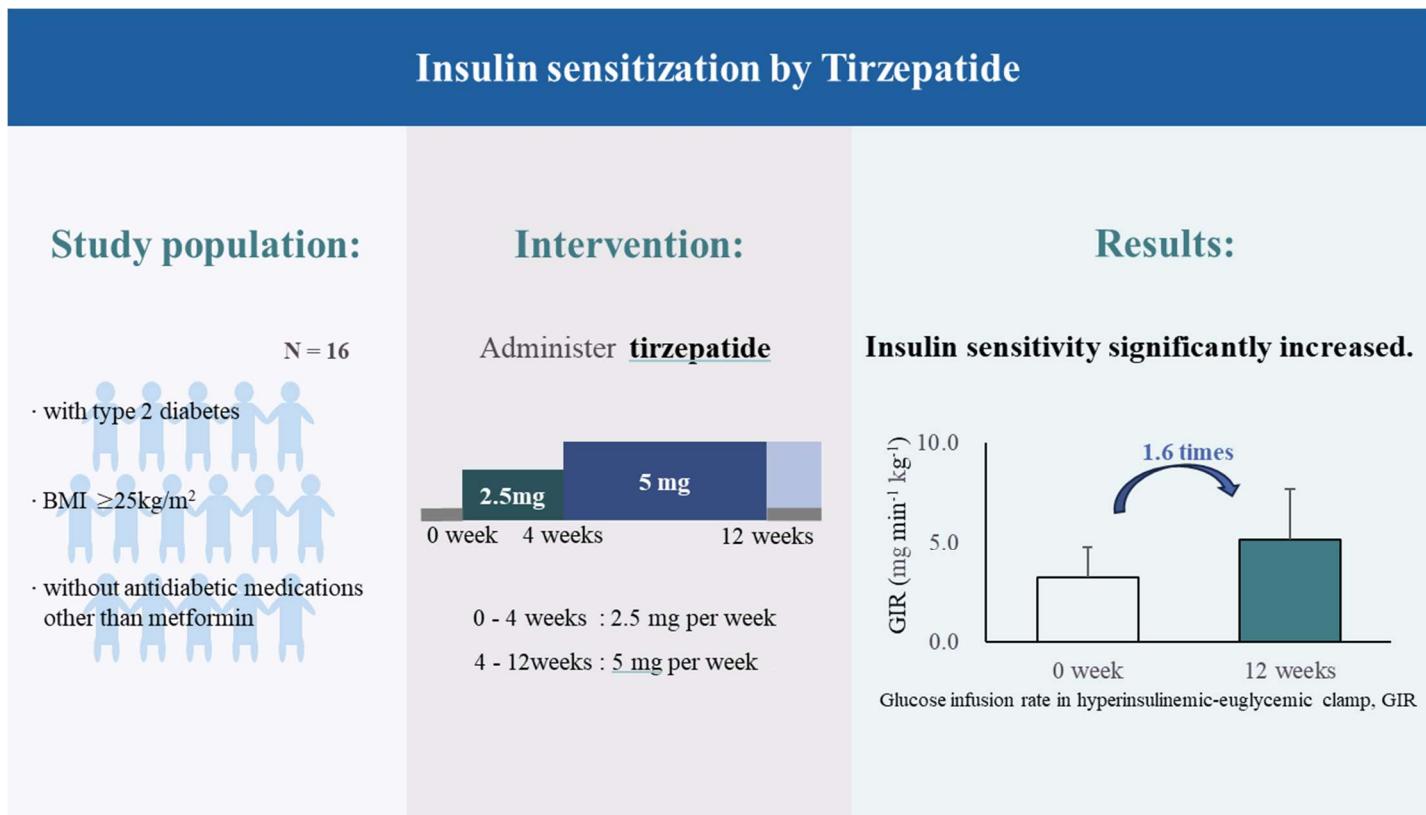


チルゼパチドは投与後短期間(12週)でインスリン感受性を1.6倍に改善

～体重減少に依存せず、直接的にインスリン感受性を改善する可能性を示唆～

【本研究のポイント】

- ・チルゼパチドの投与開始から12週間という短期間で、インスリン感受性が約1.6倍と劇的に向上することを確認しました。
- ・このインスリン感受性の向上は、体重や体脂肪の減少量とは直接相関を認めず、薬剤の直接的な薬理作用である可能性が示唆されました。



【研究概要】

関西電力医学研究所 糖尿病研究センター 代謝・栄養研究部／関西電力病院 糖尿病・内分泌代謝センター 山崎 裕自、清野 裕、桑田 仁司、山口 裕子らのグループは、チルゼパチド（商品名：マンジャロ）によって3ヶ月という短期間でインスリン感受性が改善されることを証明しました。

本研究は、肥満を伴う日本人2型糖尿病患者を対象に、持続性GIP/GLP-1受容体作動薬であるチルゼパチドがインスリン感受性に与える影響を詳細に検証したものです。インスリン感受性の評価として最も信頼性が高い「高インスリン正常血糖クランプ法」を用い、投与開始から12週間という体重や体組成の変化が比較的少ない早期の段階で評価を行いました。その結果、全身のインスリン感受性の指標であるGlucose Infusion Rate

(GIR)^{*2}が投与前と比較して約 1.6 倍という顕著な向上を示すことが確認されました。

特筆すべきは、このインスリン感受性の劇的な改善が、体重や体脂肪、あるいは HbA1c の変化量とは直接的な相関を示さなかった点です。通常、体重が減少すればインスリンの効きは良くなりますが、本研究の結果は、チルゼパチドが十分な体重減少を待たずして、投与初期から体に直接働きかけ、代謝機能を強力に改善している可能性を示唆しています。

この発見は、チルゼパチドがインスリン分泌や体重、体組成の改善のみならず、糖尿病の根本的な病態の一つであるインスリン抵抗性に対して、早期かつダイレクトにアプローチできる治療薬である可能性を示唆する重要な知見です。今後は、特に GIP 受容体への作用がどのようにこの代謝改善に寄与しているか、その分子メカニズムの詳細な解明が期待されます。

本研究は、2025 年 2 月 22 日に、欧州糖尿病学会の機関誌「Diabetologia」で公開されました。

【背景】

チルゼパチドは、GLP-1 受容体と GIP 受容体の両方に作用する薬剤であり、既存の GLP-1 受容体作動薬と比較して、強力な血糖降下作用と体重減少効果を持つことが知られています。チルゼパチドの効果として、インスリン抵抗性の簡易指標である HOMA2-IR^{*3} の改善が報告されています。しかし、それは、体重や体組成の改善による効果なのか、それともチルゼパチドによる直接効果なのかは十分に検証されていませんでした。

【研究成果】

今回、肥満を伴う日本人の 2 型糖尿病患者 16 名を対象に、チルゼパチドを 12 週間投与する臨床研究を行いました。

インスリン感受性の評価において最も信頼性が高いとされる正常血糖高インスリンクランプ試験を実施したところ、インスリン感受性の指標である GIR^{*2} が、投与前の平均 $3.21 \text{ mg min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ から $5.16 \text{ mg min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ へと、約 1.6 倍に上昇しました。

12 週間の投与で体重(平均-4.9kg) や体脂肪量(平均-3.9kg)、体脂肪率(平均-1.9%)、HbA1c(平均-1.81%) も有意に減少・改善しましたが、解析の結果、インスリン感受性の向上はこれらの減少量とは相関していないことが明らかになりました。

チルゼパチドは、脂肪が減少することによる間接的な効果だけでなく、直接的な作用でインスリンの効きを良くする可能性が示唆されました。

【今後の予定】

本研究は単施設の少数例での検討であり、多様な患者集団での検証が望まれます。また、今回示唆された、チルゼパチドによる直接的なインスリン感受性改善効果がどのような分子メカニズムで起こっているのかを解明することで、より効果的な糖尿病治療戦略の立案に貢献することが期待されます。

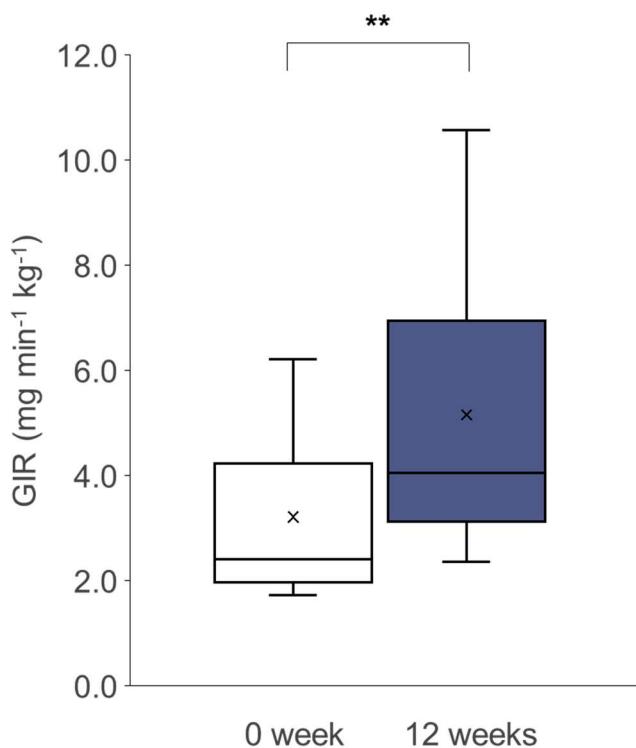


図 1 チルゼバチドの加療前後におけるインスリン感受性指標 GIR の変化

チルゼバチド 12 週の治療により、GIR は有意に上昇し、インスリン感受性の改善が示されました。

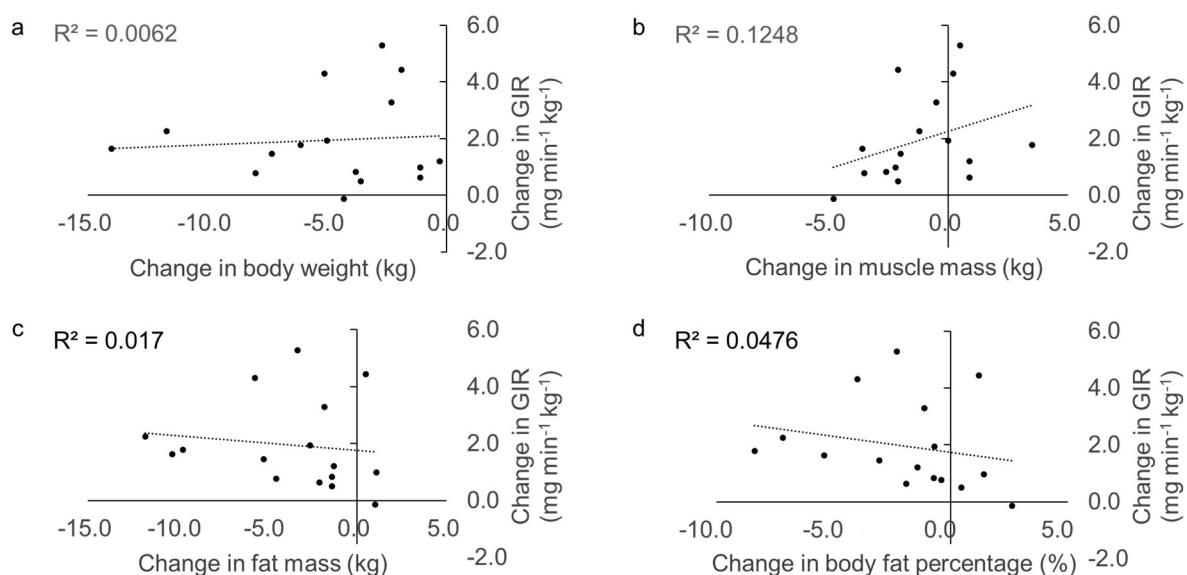


図 1 体重もしくは体組成の変化とインスリン感受性指標 GIR の変化の関係

- 体重の変化と、GIR の変化に相関関係は示されませんでした。
- 筋肉量の変化と、GIR の変化に相関関係は示されませんでした。
- 体脂肪量の変化と、GIR の変化に相関関係は示されませんでした。
- 体脂肪率の変化と、GIR の変化に相関関係は示されませんでした。

【用語解説】

*1: 正常血糖高インスリンクランプ試験

*2: Glucose Infusion Rate (GIR)

正常血糖高インスリンクランプ試験は、インスリン感受性を評価する、最も信頼性の高い検査方法です。インスリンを持続静脈投与することで高インスリン状態に維持すると、体内的糖新生が高インスリンにより強く抑制されます。インスリンによる血糖降下作用に対して、正常血糖を維持するためには外部からのブドウ糖静脈投与に依存し、投与速度 GIR($\text{mg min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$)を測定します。インスリン感受性が良いと、同じ血中インスリン濃度でも血糖値が下がりやすく、必要となるブドウ糖投与速度も速くなるため、GIR は大きくなります。逆に、インスリン感受性が低い(インスリン抵抗性が高い)と、血糖値が下がりにくく、必要となるブドウ糖投与速度は遅くなる為、GIR は小さくなります。本研究では、チルゼバチドの治療前後での GIR の上昇幅をインスリン感受性の改善幅として評価しました。

*3: HOMA2-IR

空腹時の血糖値、インスリン、C-peptide から算出される、インスリン感受性の簡易指標です。

【論文タイトルと著者】

論文名

Early induction of insulin sensitisation treated by tirzepatide: a prospective, single-arm, open-label study in Japanese individuals with obesity and type 2 diabetes

掲載雑誌

Diabetologia

著者

Yuko Yamaguchi, Hitoshi Kuwata, Masahiro Imura, Shota Moyama, Ryota Usui, Yoshiyuki Hamamoto, Yuichiro Yamada, Yutaka Seino & Yuji Yamazaki

DOI

10.1007/s00125-025-06493-5

URL

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-025-06493-5>

【本研究への支援】

本研究は、特定の企業・団体からの申告すべき支援は受けておりません。

【研究者プロフィール】

責任著者

山崎 裕自 (やまざき ゆうじ)

関西電力医学研究所 糖尿病研究センター 代謝・栄養研究部

関西電力病院 糖尿病・内分泌代謝センター 部長

筆頭著者

山口 裕子 (やまぐち ゆうこ)

関西電力医学研究所 糖尿病研究センター 研究員

関西電力病院 糖尿病・内分泌代謝センター 医員

【連絡先】

関西電力医学研究所 糖尿病研究センター

山崎 裕自

E-mail: yujiyamazaki1980@gmail.com