

基礎 2

メトホルミンは上部小腸の腸内細菌叢を変化させ、SGLT1を介したグルコースセンシング経路に影響を与える

Metformin alters upper small intestinal microbiota that impact a glucose-SGLT1-sensing gluco regulatory pathway.

Bauer PV, et al. Cell Metab. 2018; 27: 101-17.

論文紹介・解説

筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科¹⁾, 教授²⁾

松田 高明¹⁾ 島野 仁²⁾

Takaaki Matsuda

Hitoshi Shimano

背景

メトホルミンは2型糖尿病治療において最も幅広く用いられている経口糖尿病薬であり、AMP活性化プロテインキナーゼ (AMPK) 活性化を介した肝糖新生抑制効果が血糖降下作用の主たるメカニズムと考えられてきた。しかし、近年AMPKを介さない経路が注目されており、その1つである腸管とメトホルミンの関係についてのエビデンスが集積しつつある。

経口投与されたメトホルミンは約半分程度しか吸収されず、血中のメトホルミンは4時間で90%以上が尿中に排泄される点¹⁾や近位空腸のメトホルミン濃度は血中の30~300倍と高値である点²⁾、マウスにおいて経静脈投与されたメトホルミンが肝臓・胆嚢よりも小腸に集積した点³⁾から、小腸を介したメトホルミンの作用が示唆された。

Sodium-glucose cotransporter 1 (SGLT1)が上部小腸におけるグルコースセンシングに関係しており、実際、上部小腸においてSGLT1を介したグルコース吸収に伴い、glucagon-like peptide-1 (GLP-1)が分泌されるが、SGLT1^{-/-}マウスにおいてはGLP-1分泌が低下する。メトホルミンは上部小腸におけるSGLT1の発現を増やし⁴⁾、GLP-1分泌を促進するとされ⁵⁾、メトホルミンは何らかの機序を介して上部小腸におけるSGLT1依存性のグルコースセンシングに関わっている可能性が考えられた。メトホルミンが遠位小腸の腸内細菌叢を変化させ、耐糖能を改善させること⁶⁾、健常者の便移植によりメタボリックシンドローム患者の腸内細菌叢が変化し、インスリン感受性が改善する⁷⁾ことが既に知られていた。しかしながら、メ

トホルミンが上部小腸における栄養センシングに与える影響や腸内細菌叢の変化については明らかではなかった。

方法・結果

まずはじめに、著者らはげっ歯類を用いたグルコースクランプ法において、あらかじめ上部小腸にグルコースを注入すると生理食塩水の場合に比べて、グルコース静注量が増えることを確認した。これは腸管に投与されたグルコースが門脈血グルコース濃度の上昇によらず、糖新生 (glucose production; GP) を低下させていたためであった。グルコースをフルクトース (GLUT5が関与)、スクラロース (taste 1 receptor2/3が関与) に代えるとGPは低下しなかったが、ガラクトース (SGLT1, GLUT2が関与) を投与するとGPが低下した。また、レンチウイルスを用いたノックダウンによって上部小腸のSGLT1の発現を約40%低下させるとグルコース注入時のGPの低下が抑制された。GLP-1受容体アンタゴニストであるexendin-9とともにグルコースを注入するとGPが低下しなかったことと併せて、上部小腸におけるSGLT1およびGLP-1を介したグルコース吸収前センシングがGPを制御していると考えられた。

次に、メトホルミンが上部小腸におけるSGLT1の発現に与える影響について検討するため、高脂肪食 (high-fat diet; HFD) 負荷ラットを用いて実験した。グルコース注入後、HFDラットでは前述のグルコースクランプ法を用いると、GPが低下せず (=グルコースセンシングの低下)、門脈血中GLP-1濃度も増加しなかった。このHFDラットにメトホルミン 200 mg/kgを前日に投与すると、GPが低下したが、レンチウイルスshRNAを用いてSGLT1の