

イメグリミンとメトホルミン

イメグリミン(ツイミーグ®錠)は昨年2021年9月に発売された新しい機序の糖尿病治療薬で、今年9月から長期投与が可能になるため処方箋が増えるかもしれないというので話題にしてみました。

1) 糖尿病治療薬としての位置付け

『糖尿病治療ガイド2022-2023』では「血糖依存性インスリン分泌促進系」としてDPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬と同系統薬としての位置付けになっています。血糖降下作用は主に「**血糖値依存性インスリン分泌促進作用**」と「**インスリン抵抗性改善作用**」に依るとされていますので、DPP-4阻害薬やGLP-1受容体刺激薬とビグアナイド系メトホルミンの作用を併せもった印象があります。しかし、その作用は肝臓や筋肉に存在する「**ミトコンドリアの機能を改善する**」ことにあるとされ、これまでに無かった新しい作用機序をもつ糖尿病治療薬の位置付けになるようです。

2) イメグリミンの分子構造を見てみましょう

イメグリミンの構造式は下図左でやたらと窒素原子が多くありますが、下図中央のメトホルミンと比べると赤枠部分が違うだけで、下図右にビグアナイド構造も示しましたがイメグリミンはビグアナイド系薬と言っても過言ではないという印象を持ってしまいます。



メトホルミンはインスリンを介さずに血糖値を下げる薬ですから、血糖依存性とは言えインスリン分泌するイメグリミンは薬理作用的にはビグアナイド系とは言えないようです。しかし、これだけ構造が似ているとイメグリミンにもメトホルミンと似た作用があるのではないのでしょうか？

3) ミトコンドリアと糖尿病の関係

イメグリミンは「ミトコンドリア機能を改善することで血糖値を下げる」とありますから、ミトコンドリアの機能不全と糖尿病には深い関係がありそうです。「ミトコンドリア糖尿病」というミトコンドリアDNAの異常で起こるごく稀な糖尿病(約1%)も存在しているのでミトコンドリアと糖尿病は**密な**関係があるようです。詳細は不明ですが高血糖に伴う糖化がミトコンドリアの酵素系に悪影響を与えると考えられます。ミトコンドリアの大きな役割はブドウ糖や脂肪酸の代謝物(アセチル CoA)を利用したエネルギー物質である **ATP の合成** になります。ミトコンドリアに存在する電子伝達系は NADH やコハク酸を出発物質として還元反応が進む反応で最終的には酸素を水に変換しますが、その過程で ATP が合成されます。還元が進むと一方で酸化も起こるため活性酸素種(ROS)も出てきます。糖尿病時には ROS が過剰となり電子伝達系にダメージを与え **ATP 合成不足** となり最終的に **インスリン分泌が減少** してしまいます。またミトコンドリアでは脂肪酸の β 酸化による代謝も起こりますがミトコンドリア機能不全では代謝されない脂肪酸が過剰となり **インスリン抵抗性増大** につながります。かくしてミトコンドリアが糖化の影響で障害を受けると糖尿病がさらに進行するという悪循環の構図が浮かび上がってきます。

4) イメグリミンとメトホルミンの作用機序等の比較(インビュフォームと審査報告書から)

	項目	イメグリミン	メトホルミン
薬理作用	①血糖依存性インスリン分泌 ⇒膵臓への直接作用	有り：NAD ⁺ 増加作用に伴う ATP 増によりインスリン分泌	無し：インスリンを介さず血糖値を下げる
	②肝臓の糖新生抑制	有り：動物実験で確認、詳細不明	有り：糖新生関連酵素 G6pc の遺伝子発現抑制
	③筋肉細胞の糖取り込み促進	有り：動物実験で確認、詳細不明	有り：AMP キナーゼを活性化し GLUT4 発現を促す
	④脂肪細胞の糖取り込み促進	? (該当記載無し)	有り：GLUT4 発現を促す
	⑤小腸の糖吸収抑制	? (該当記載なし)	有り
	⑥胆汁酸輸送体阻害作用による GLP-1 産生促進	? (該当記載なし)	有り
	⑦膵臓β細胞増加	有り(この作用でインスリン分泌か?)	? (該当記載なし)
重大な副作用	⑧低血糖	有り	有り
	⑨乳酸アシドーシス	無し	有り
	⑩肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症	無し	有り
その他	⑪電子伝達系複合体 I 阻害	競合的阻害	非競合的阻害
	⑫腎排泄性 ⇒イメグリミンはメトホルミンに変化しない	CYP 関与なく未変化体で腎排泄 eGFR45mL/分/1.73m ² 未滿は未推奨	CYP 関与なく未変化体で腎排泄 eGFR30mL/分/1.73m ² 未滿は禁忌

- 膵臓以外の作用(インスリン抵抗性改善作用)は共通した作用のように見えますから詳細は明らかではありませんが、イメグリミンとメトホルミンは同じ機序を持っているのでは?と思わせます。
- ①血糖依存性インスリン分泌はイメグリミンの特徴の一つですが、その機序として電子伝達系に必要な NAD 合成酵素の誘導があります。NAD が増えれば還元型 NADH も増えて糖化でダメージを受けた電子伝達系の流れを回復させて本来の ATP 合成が回復し最終的にオーソドックスな血糖依存性インスリン分泌をさせるようです。従って SU 受容体や GLP-1 受容体との関連は無い薬と言えます。
- ⑪電子伝達系複合体 I をイメグリミンは競合的に、メトホルミンは非競合的阻害します。審査報告書には糖尿病時には複合体 I が活性化、複合体Ⅲが抑制され活性酸素種(ROS)が出やすくなり電子伝達系に障害を与えるような表現があり、イメグリミンは複合体 I の阻害作用と複合体Ⅲの回復作用をもち ROS 量を減らしミトコンドリアへのダメージを軽減しその機能を回復させます。イメグリミンの複合体 I 阻害作用は一見電子伝達系にダメージを与えそうですが基質 NADH 量が多いとイメグリミンの阻害作用は弱くなりほどよい ATP 合成を維持できると考えられそうです。一方のメトホルミンは非競合的に複合体 I を阻害するためインスリン分泌を起こしづらい薬と言えるでしょう。
- メトホルミンは非競合的に複合体 I を阻害するため基質 NADH が消費されず増加します。また NADH のシャトル機構も阻害するため細胞質内で NADH が過剰になり、これがピルビン酸から乳酸への変化を促進します。イメグリミンは競合的阻害薬のため⑨乳酸アシドーシスを起こしにくいと考えられます。しかし競合的とは言え電子伝達系の一部を阻害するのにミトコンドリア機能改善薬と言えるのでしょうか(本当にインスリン分泌できるのでしょうか)?逆にメトホルミンはインスリン非依存の血糖降下薬の位置付けですが、実はインスリンを分泌できなかった残念な薬と言えそうです。
- 今後の臨床評価に注目ですが、個人的にはイメグリミンは乳酸アシドーシス発生の可能性を極めて低くしたビグアナイド系薬ではないかと思った次第です。(終わり)