

令和3年3月30日

報道機関 各位

国立大学法人 熊本大学

## 抗糖尿病薬メトホルミンの新作用！

-非糖尿病型の慢性腎臓病 (ND-CKD) の病態進行を抑制する-

### 【ポイント】

- 慢性腎臓病(CKD)は、末期腎不全へと進展し、最終的には、透析療法や臓器移植に至る病気であり、患者の生活の質(QOL)や医療経済的な観点から、病気の進行を抑える薬が強く求められています。
- 本研究では、安価で、古くから安全に使用されてきた抗糖尿病薬メトホルミンが、非糖尿病型の慢性腎臓病(ND-CKD)モデルマウス(アルポート症候群モデルマウス)における腎臓病態の進行を抑制することを発見しました。
- モデルマウスの詳細な遺伝子発現解析の結果、メトホルミンの作用は、血圧を低下させるとともにタンパク尿を抑制する既存の治療薬であるロサルタンと異なる作用機序により、治療効果を発揮することを見出しました。さらに、両薬剤の適切な併用により、モデルマウスの腎病態および生存期間を有意に延長することが見出されました。
- 現在、メトホルミンは、乳酸アシドーシスという副作用発現の観点から、重度の腎機能障害患者に対しての投与は禁忌ですが、軽度から中等度の腎機能障害患者には、慎重投与により可能です。本研究により、今後、安全性に考慮することで、有効性や費用対効果に優れたメトホルミンを慢性腎臓病患者に対する(古くて、でも)新しい薬として活用する意義が示されました。

### 【概要】

熊本大学大学院生命科学研究部(薬学系)、遺伝子機能応用学研究室の甲斐広文教授を中心にした同大学の研究チームは、ワシントン大学医学部セントルイス校、ジョージア州立大学生物医学研究所との共同研究により、抗糖尿病薬メトホルミンが、非糖尿病型の慢性腎臓病(ND-CKD)の病態を模擬するモデルマウスにおいて、腎機能の低下、糸球体障害、炎症・線維化などの病態を改善し、マウスの生存期間を有意に延長することを見出しました。また、メトホルミンの作用機序は、既存の治療薬(対症療法)であるロサルタン

(血圧を低下させる薬)とは、異なるものであることも明らかとなり、メトホルミンと既存の治療薬の併用により、効果的な治療が見込める可能性を見出しました。

慢性腎臓病(CKD)は、腎臓が障害を起こすことで、タンパク尿や腎臓が炎症・線維化し、腎機能の低下が持続している病態の総称で、進行すると患者は透析を余儀なくされ、著しい QOL の低下や、医療経済の圧迫に繋がります。CKD の中でも、糖尿病は危険因子の一つです(糖尿病性腎症)。一方、高血圧、運動不足、喫煙、高尿酸血症などの生活習慣や、腎臓関連遺伝子の変異なども関連して起こることが知られており、このような CKD を非糖尿病型の慢性腎臓病(ND-CKD)と分類し、その治療法の開発が求められています。

甲斐教授らは、ND-CKD のモデルとなる難病の一つであるアルポート症候群に着目し、研究を実施しました。アルポート症候群は、遺伝性の腎臓病で、ND-CKD の一つです。現行の治療は、タンパク尿を抑制する目的で、血圧を低下させるとともに(糸球体過剰濾過による)タンパク尿を抑制する薬物であるロサルタンなどによる治療(対症療法)が主流であり、病気を根治する薬は存在しません。したがって、最終的に患者の大半は末期腎不全への移行を余儀なくされます。実際、原因遺伝子が明らかとなっているにもかかわらず、病態進行過程には未だ不明な点が多いことが問題でした。今回、甲斐教授らは、アルポート症候群と同じ遺伝子変異を有する ND-CKD モデルマウスの腎臓において、メタボリックシンドローム等で問題となるような「代謝異常」が引き起こされていることを突き止め、既存の糖尿病治療薬メトホルミンが ND-CKD の腎臓の病態の進行を食い止めることを見出しました。メトホルミンは、多くの人々に対して使用実績のある安価な治療薬であることから、アルポート症候群患者や ND-CKD 患者の維持療法に有用である可能性があります。

メトホルミンは、糖尿病の治療薬として頻用されていますが、一時期は、乳酸アシドーシスという副作用発現の観点から、腎機能が低下した CKD の患者への投与は禁忌とされていました。しかし最近では、重度の腎機能障害患者のみが禁忌となり、軽度から中等度の腎機能障害患者には、慎重投与により投与できるようになりました。今回、既存治療薬ロサルタンとの適切な併用により、ND-CKD モデルマウスの腎病態および生存期間を有意に延長することも見出され、今後、安価なメトホルミンが、CKD 患者に対する(古くて、でも)新しい薬として、医療経済的な観点からも期待されるものであることが示されました。本研究の成果は、Nature Press の「Scientific Reports」に令和 3 年 3 月 29 日に公開されました。

## 【研究の背景】

慢性腎臓病(CKD: chronic kidney diseases)は、腎臓が障害を起こすことで、タンパク尿や腎臓が炎症・線維化し、腎機能の低下が持続している病態の総称です。日本の慢性腎臓病罹患率は成人全体で 8 人に 1 人ですが、80 歳台では 2 人に 1 人と高齢になるに従って高くなり、今や国民病と言っても過言ではありません。腎機能の低下により、患者は、透析を余儀なくされ、患者の QOL や医療経済の観点から、全世界において克服するべき

疾患の一つです。CKDの中でも糖尿病は、危険因子の一つです(糖尿病性腎臓病)。一方、高血圧、運動不足、喫煙、高尿酸血症などの生活習慣や、腎臓関連遺伝子の変異などとも関連して起こることが知られており、このような CKD を非糖尿病型の慢性腎臓病(ND-CKD: non-diabetic CKD)と分類し、その治療法の開発が求められています。

アルポート症候群は、ND-CKD に該当する遺伝性の腎臓疾患の一つです。アルポート症候群では、腎臓における尿の濾過機構を担う糸球体に存在する基底膜の構成因子である 4 型コラーゲンの異常により、糸球体濾過機能の異常と、それに伴う慢性的な腎臓の機能低下が引き起こされます。最終的には末期腎不全に進行し、透析導入または腎移植を必要とする重篤な疾患で、我が国でも難病に指定されています。我が国における推定患者数は、25,000 人(厚生労働省調査)ですが、欧米ではさらに患者数が多いことや他の家族性腎炎患者の 10-38%に 4 型コラーゲン変異が報告されていることから、潜在的アルポート症候群患者を含めた患者数はこれまでの統計数よりも遥かに多いことが想定されます。現行の治療薬としては、糖尿病性腎臓病や ND-CKD と同様に、血圧を下げる作用を持つ薬(ロサルタンなど)による腎機能を維持する療法が主な手段とされていますが、患者は、最終的に末期腎不全への移行を余儀なくされます。従って、患者への長期投与が可能な安全で、治療効果の高い新規治療薬の開発が求められていました。

メトホルミンは、2 型糖尿病の治療薬の一つで、安価で安全性も高く、これまで多くの糖尿病患者へ投与されてきた実績があります。メトホルミンの作用点は、2 型糖尿病患者で問題となるインスリン抵抗性(血糖値を下げるホルモン、インスリンの効き目が低下することで、糖尿病誘発の引き金となる症状)を改善することによると考えられています。興味深いことに、メトホルミンは、その作用機序から、炎症や線維化に関わる多くの疾患に対して保護的に働くことも知られており、実際、糖尿病性腎臓病の腎病態を改善することも知られていました。しかしながら、糖尿病に起因しない、いわゆる、ND-CKD に対しても、メトホルミンが保護的な効果を発揮するかについては不明でした。

## 【研究の内容】

甲斐教授らは、ND-CKD のモデルとして、アルポート症候群モデルマウスを選択し、病態発症機序に基づく新規治療標的の探索に取り組みました。本研究では、抗糖尿病薬メトホルミンと、従来から CKD 患者に用いられている renin-angiotensin-system (RAS) 阻害剤ロサルタン(血圧を低下させるとともに、糸球体過剰濾過によるタンパク尿を抑制する薬)に着目しました。

まず、メトホルミンまたはロサルタンを ND-CKD モデルマウスに投与すると、CKD の指標であるタンパク尿や血清クレアチニンの上昇が、それぞれ有意に抑制され、さらには、腎機能を低下させることで知られる、炎症・線維化といった病態も顕著に改善されました。メトホルミンは、ロサルタンと同様の腎臓保護効果を持つことがわかりました。(図 1)

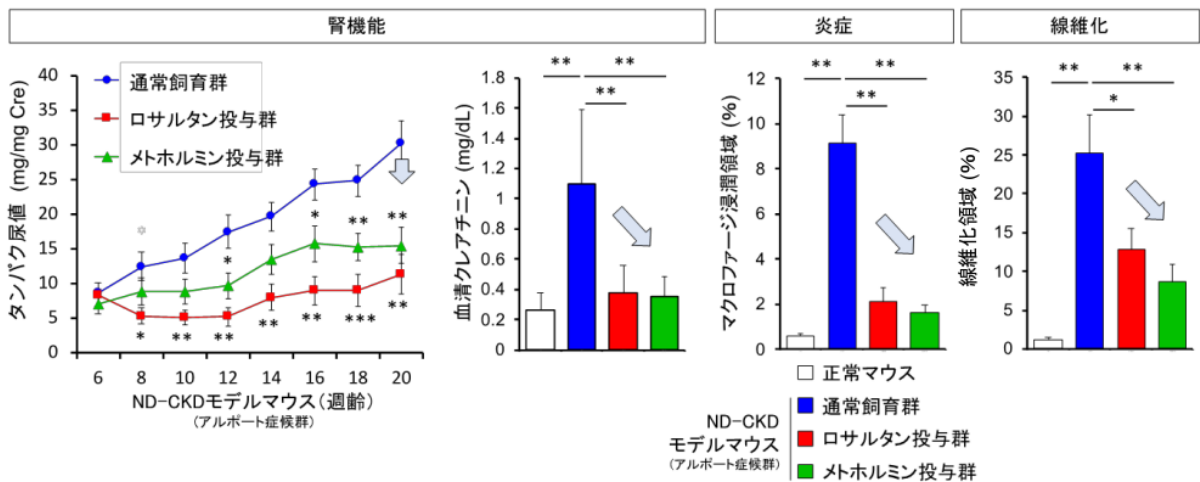


図1 メトホルミンは ND-CKD(アルポート症候群)モデルマウスの腎機能、炎症、線維化を改善する(Scientific Reports より一部改変)

次に、甲斐教授らは、詳細な遺伝子解析に取り組みました。その結果、ND-CKD モデルマウスの腎臓病態は、糸球体上皮細胞ポドサイト(腎臓のフィルター濾過を担う細胞)に関連する遺伝子や、細胞内の代謝に関わる遺伝子に発現異常をきたすことがわかりました。このとき、興味深いことに、現行の治療薬の一つロサルタンの投与によって改善されたのは、ポドサイト異常に関わる遺伝子に限局されましたが、一方、メトホルミンは、ポドサイト異常に関わる遺伝子のみならず、細胞内の代謝に関わる遺伝子の発現異常をも改善することがわかりました。つまり、メトホルミンは、ロサルタンの作用点とは異なる作用標的(代謝異常の改善も標的とする)を持つことも明らかになりました。(図2)

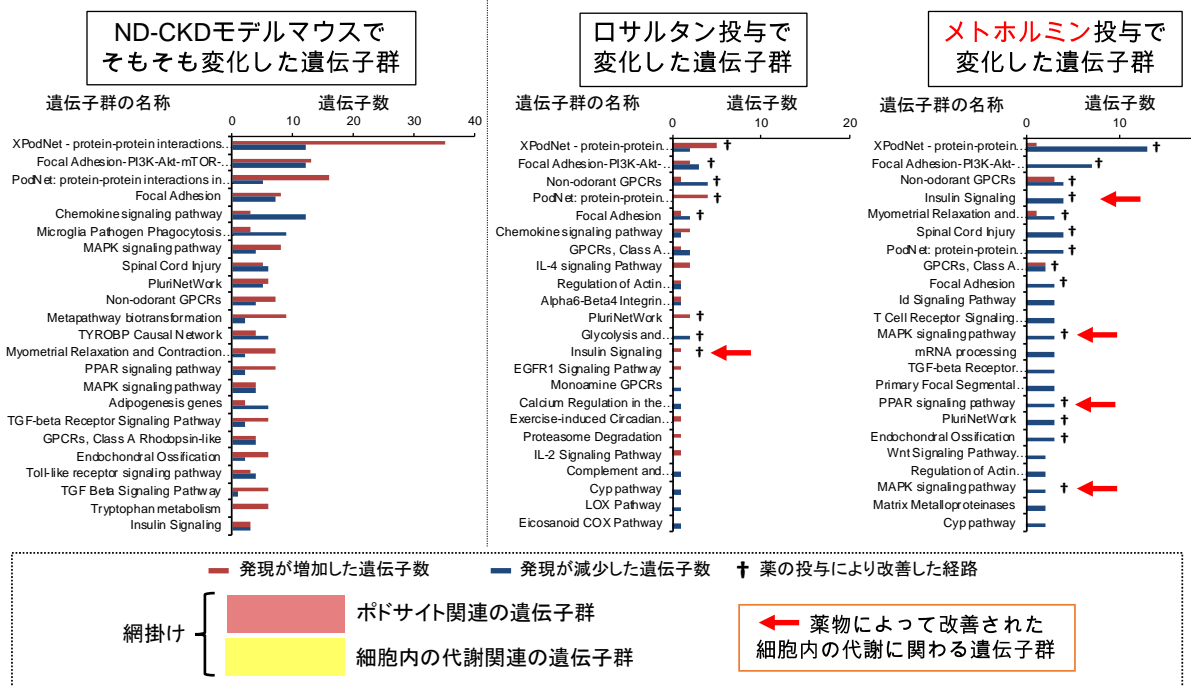
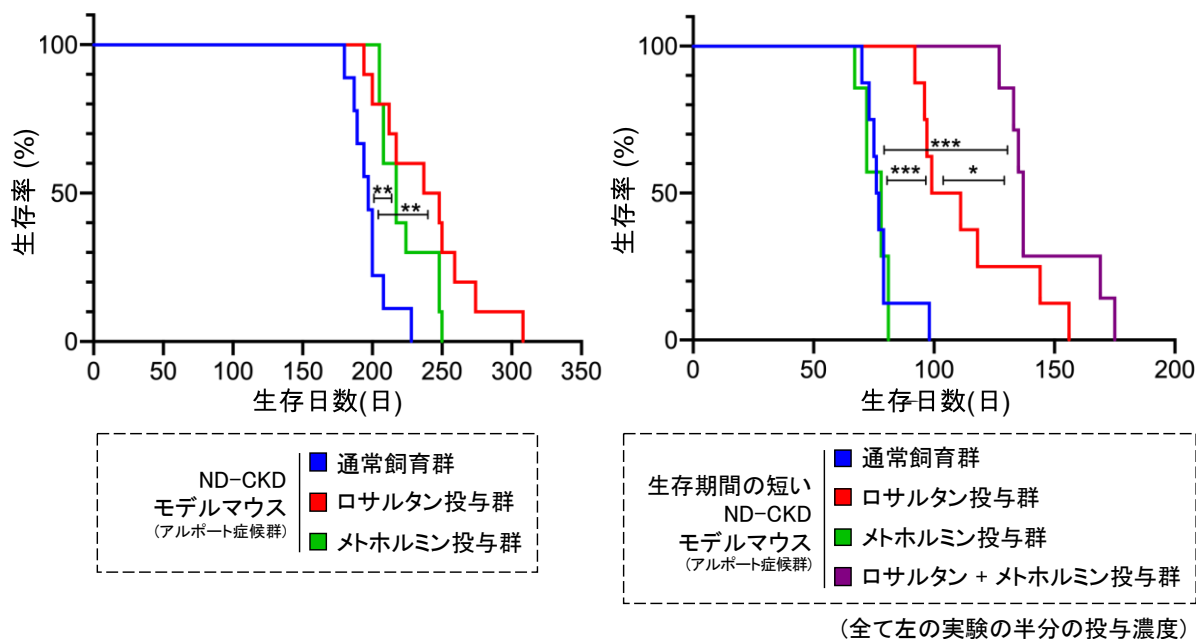


図2 メトホルミンは、細胞内の代謝に影響を与え、ロサルタンとは異なる作用機序を有する (Scientific Reports より一部改変)

最後に、モデルマウスへのメトホルミンやロサルタンの投与は、それぞれ、モデルマウスの生存期間を有意に延長させることがわかりました。(図3左)

さらに興味深いことに、より少ない用量を用いた試験(メトホルミン単独では効果を示さない用量)において、メトホルミンとロサルタンの併用投与は、マウスの生存期間を有意に延長させることも見出し、2種類の治療薬を適切に組み合わせることで、ND-CKD(アルポート症候群)モデルマウスの治療を効果的に行える可能性が示されました。(図3右)



**図3 メトホルミンはND-CKD(アルポート症候群)モデルマウスの生存期間を延長し、その効果はロサルタンとの併用でさらに増強される(Scientific Reports より一部改変)**

本研究は、多くの人々に対して使用実績があり、安価な糖尿病治療薬であるメトホルミンが、アルポート症候群を含む ND-CKD の腎臓の病態の進行を止める可能性があることを提起する報告です。メトホルミンは、現在、臨床で糖尿病を有する患者には使用できませんが、非糖尿病患者には使用できません。本研究の成果により、メトホルミンが、糖尿病性腎臓病のみならず、非糖尿病性の腎症 (ND-CKD) に対しても治療効果を発揮することを示す重要な報告であると思われます。

一方、前述のように、メトホルミンは、乳酸アシドーシスという副作用発現の観点から、重度の腎機能障害患者 (eGFR < 30) に対しての投与は禁忌であり、軽度から中等度の腎機能障害患者には、慎重投与により投与できます。今回、既存治療薬ロサルタンとの適切な併用により、ND-CKD モデルマウスの腎病態および生存期間を有意に延長することも見出され、今後、安価なメトホルミンが、慢性腎臓病患者に対する(古くて、でも)新しい薬として期待されます。

本研究は、熊本大学の大槻純男教授、三隅将吾教授、竹尾透教授らや、ワシントン大学医学部セントルイス校、ジョージア州立大学生物医学研究所との共同研究で行われました。また、本研究は、文部科学省科研費 (JP26460098、JP17K08309、JP19H03379、JP16K19642、JP15K09691、JP17H04189、JP19J15443)、the Alport Syndrome Research Funding Program of the Alport Syndrome Foundation (ASF) and the Pedersen family, Kidney Foundation of Canada (KFOC)、JSPS Program for Advancing Strategic International Networks to Accelerate the Circulation of Talented

Researchers (S2803)、熊本大学リーディング大学院 HIGOプログラムの支援を受けて行われました。

**【論文名】**

Metformin Ameliorates the Severity of Experimental Alport Syndrome

**【著者名・所属】**

Kohei Omachi, Shota Kaseda, Tsubasa Yokota, Misato Kamura, Keisuke Teramoto, Jun Kuwazuru, Haruka Kojima, Hirofumi Nohara, Kosuke Koyama, Sumio Ohtsuki, Shogo Misumi, Toru Takeo, Naomi Nakagata, Jian-Dong Li, Tsuyoshi Shuto, Mary Ann Suico, Jeffrey H. Miner and Hirofumi Kai\* (\*責任著者)

**【掲載雑誌】**

Scientific Reports

**【doi】**

doi: 10.1038/s41598-021-86109-1

**【URL】**

<https://www.nature.com/articles/s41598-021-86109-1>

**【お問い合わせ先】**

<研究に関すること>

熊本大学大学院生命科学研究部附属  
グローバル天然物科学研究センター  
大学院薬学教育部 遺伝子機能応用学研究室  
教授 甲斐広文  
電話: 096-371-4405  
e-mail: [hirokai@gpo.kumamoto-u.ac.jp](mailto:hirokai@gpo.kumamoto-u.ac.jp)

<報道に関すること>

熊本大学総務部総務課広報戦略室  
電話: 096-342-3269  
e-mail: [sos-koho@jimmu.kumamoto-u.ac.jp](mailto:sos-koho@jimmu.kumamoto-u.ac.jp)