イメグリミンが移植膵島を保護

― 低酸素障害を抑え早期生着を改善 ―

概要

京都大学大学院医学研究科のムハンマド・ファウジ博士研究員、村上隆亮助教、矢部大介教授らは、2 型糖尿病治療薬イメグリミンが低酸素による膵島の傷害を抑え、1 型糖尿病モデルマウスへの膵島移植後の早期生着と血糖調節を改善することを明らかにしました。

1 型糖尿病はインスリンを分泌する膵 β 細胞が失われる病気で、血糖マネジメントが極めて困難な一部の患者では膵島移植が治療選択肢となります。しかし、移植直後は酸素が不足し、移植した膵 β 細胞が障害され、細胞死などによって減少することが課題です。

マウス膵島を用いた実験では、イメグリミンがミトコンドリア機能を保ち、活性酸素種の増加を抑えました。さらに、研究グループが社会実装を目指す GLP-1 受容体標的膵 β 細胞イメージング技術を応用し、^{111}In-exendin-4 SPECT/CT で移植後 14 日目の膵 β 細胞量がより多く保たれることを確認しました。

本研究成果は 2026 年 11 月 18 日に米国の学術誌『*Diabetes*』にオンライン掲載され、同誌の「Paper of the Month」特集論文に選出されました。今後はヒト膵島を用いた検証が必要です。

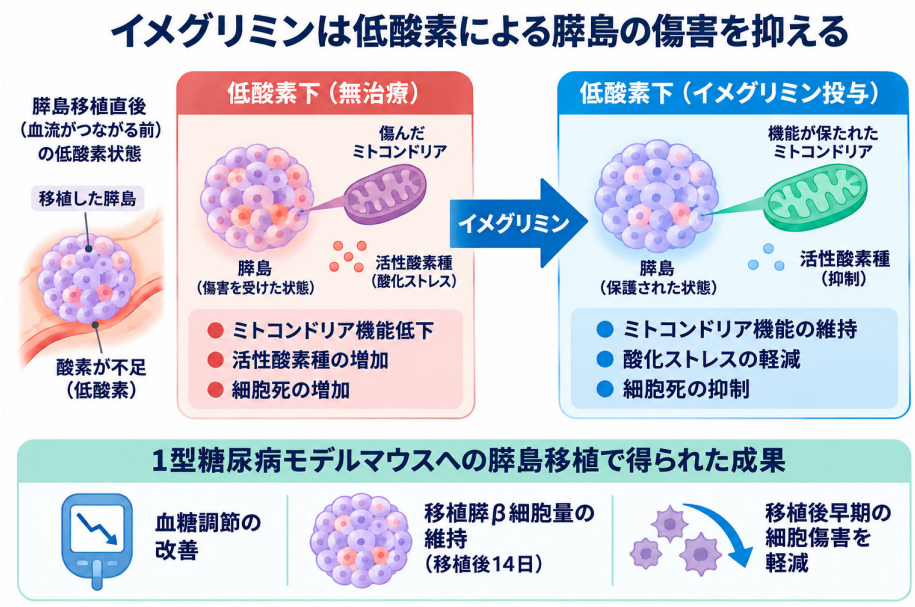


図 1　低酸素下でのイメグリミンの膵島保護作用と、1 型糖尿病モデルマウスへの膵島移植後の血糖改善・膵 β 細胞量維持の概念図。膵 β 細胞量は GLP-1 受容体標的 SPECT/CT で評価しました（図は模式図で、実測画像ではありません）。（作成：研究グループ／図版作成支援：OpenAI ChatGPT［GPT-6、画像生成機能］）

１．背景

1 型糖尿病は、主に自己免疫反応によってインスリンを分泌する膵 β 細胞が失われる病気です。インスリン治療を行っても血糖変動が大きく、重症低血糖を繰り返す一部の患者には、膵島移植が治療選択肢となります。膵島移植は膵 β 細胞を含む膵島を移植し、血糖調節機能の回復を目指す治療です。しかし移植直後は、新しい血管が形成されるまで酸素供給が不十分となり、膵島が低酸素ストレスにさらされます。低酸素はミトコンドリアの機能障害、活性酸素種（ROS）の増加、細胞死を引き起こし、移植片の生着を妨げます。イメグリミンはミトコンドリア機能への作用を含む複数の機序で血糖を改善する 2 型糖尿病治療薬ですが、膵島移植直後の低酸素による傷害を抑えられるかは不明でした。そこで、低酸素下の膵島と 1 型糖尿病モデルマウスへの膵島移植により検証しました。

２．研究手法・成果

（1）低酸素下でミトコンドリア機能を維持

マウスから単離した膵島を低酸素（酸素濃度 5%）環境で培養し、ミトコンドリア膜電位、ROS に関連する蛍光シグナル、マイトファジー（傷んだミトコンドリアの分解）、インスリン分泌などを評価しました。イメグリミンは、低酸素で低下したミトコンドリア膜電位を回復させ、ROS 関連シグナルとマイトファジーを抑えました。低酸素下で低下した糖に応じたインスリン分泌も一部改善しました。一方、同じ培養条件でメトホルミン単独にはミトコンドリア膜電位の回復や ROS 関連シグナルの低下は認められず、両剤の低酸素ストレスへの作用の違いが示されました。

（2）保護作用に関連する遺伝子変化を同定

低酸素下の膵島について RNA シーケンス解析を行い、イメグリミン投与に伴う遺伝子発現変化を調べました。ミトコンドリア電子伝達系複合体 IV の構成因子をコードする Cox6a2 の発現が回復し、低酸素に関連した YAP/TAZ 標的遺伝子群（Serpine1、Ccn2、Bmp2、Wnt7a）の発現上昇が抑えられました。これらの変化は保護作用に関わる候補機序を示しますが、Cox6a2 や YAP/TAZ 経路が直接的に保護作用を引き起こすかどうかは、今後の検証が必要です。

（3）移植後の血糖調節と膵 β 細胞量が改善

ストレプトゾトシンで作製した 1 型糖尿病モデルマウスの腓腹筋（ふくらはぎの筋肉）に 150 個の膵島を移植し、イメグリミンを移植後 7 日間投与しました。移植後 14 日目には、経口ブドウ糖負荷試験で血糖応答とインスリン分泌の改善が認められました。さらに、インジウム 111 標識エキセンディン-4（^{111}In-exendin-4）を用いた SPECT/CT で移植部位の集積が高く、膵 β 細胞量がより多く保たれていることが示されました。この検査は、膵 β 細胞に多く発現する GLP-1（グルカゴン様ペプチド-1）受容体を目印にする非侵襲的イメージング技術のマウス移植モデルへの応用です。

（4）移植後早期の細胞傷害を軽減

別の実験では、1 型糖尿病モデルマウスに 400 個の膵島を筋肉内移植し、移植後 3 日目の組織を解析しました。両群で低酸素状態が確認された一方、イメグリミン投与群では細胞死（TUNEL 陽性細胞）および酸化ストレス（8-OHdG）の指標が減少しました。また、低酸素応答やマイトファジーに関連する HIF1A・BNIP3 のシグナル低下、ミトコンドリア関連マーカーTOMM20・COX6A2 の維持が認められました。イメグ

リミンは低酸素環境そのものを解消するのではなく、その環境下で起こる細胞傷害を和らげる可能性があります。

３．波及効果、今後の予定

本研究は、既存の 2 型糖尿病治療薬イメグリミンが、移植直後の膵島を低酸素ストレスから保護する可能性を示しました。特に、ミトコンドリア機能の維持と酸化ストレスの軽減が、移植膵 β 細胞量の保持と血糖改善に関連することを示した点が重要です。また、本研究で活用した^{111}In-exendin-4 SPECT/CT は、村上らの研究グループが社会実装を目指して開発・臨床研究を進める「GLP-1 受容体標的膵 β 細胞イメージング」の前臨床応用です。研究グループは別の研究で、^{18}F 標識エキセンディン-4 を用いた PET/CT によって 1 型糖尿病患者の膵 β 細胞量評価も報告しています。SPECT/CT と PET/CT は用いる核種・撮像法が異なりますが、GLP-1 受容体を手がかりに膵 β 細胞量を捉える技術基盤を共有します。今回の成果は、膵 β 細胞を守る薬剤の効果を非侵襲的に検証するうえで、このイメージング技術が役立つことを示しており、今後の薬剤開発における評価技術としての活用が期待されます。

一方、得られた治療効果はマウス由来膵島と 1 型糖尿病モデルマウスへの筋肉内移植での成果であり、1 型糖尿病患者へのイメグリミン投与やヒト膵島移植における有効性を証明するものではありません。臨床では門脈内への膵島移植が一般的であり、本研究とは移植部位が異なります。また、検討期間は移植後早期に限られます。今後はヒトドナー膵島での再現性、候補分子の因果関係、長期生着への効果、投与条件などを検証する必要があります。

＜関連研究＞ 榊健太郎、村上隆亮らによる 1 型糖尿病患者を対象とした GLP-1 受容体標的 PET/CT の研究：Sakaki K, Murakami T, et al. Diabetes. 2026;75:787–798. DOI: 10.2337/db25-1127。

４．研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科研費（24K02359）、日本糖尿病協会（JADEC）、日本応用酵素協会（Front Runner of Future Diabetes Research）、日本 IDDM ネットワーク、Foundation of Future Research Support の支援を受けました。

【利益相反】論文の「Duality of Interest」欄には、村上隆亮が住友ファーマ株式会社から臨床委託・共同研究費の支援を受けたことを開示しています。なお、同社は本研究結果の解析・解釈には関与していません。

＜用語解説＞

※1　膵島：膵臓内に点在する細胞集団で、インスリンを分泌する膵 β 細胞など、血糖調節に関わる細胞を含みます。

※2　1 型糖尿病：主に自己免疫反応により膵 β 細胞が失われ、インスリンが著しく不足する糖尿病です。通常はインスリン補充が必要で、血糖マネジメントが極めて難しい一部の患者では膵島移植が検討されます。

※3　低酸素：細胞や組織に届く酸素が不足した状態です。膵島移植後の血管形成前にも生じます。

※4　活性酸素種（ROS）：細胞内の反応性の高い酸素由来分子で、過剰になると細胞を傷つけます。

※5　ミトコンドリア膜電位：ミトコンドリア内膜の電位差で、エネルギー産生機能の指標の一つです。

※6　GLP-1 受容体標的膵 β 細胞イメージング：GLP-1 は glucagon-like peptide-1（グルカゴン様ペプチド-1）の略称です。膵 β 細胞に多く発現する GLP-1 受容体（glucagon-like peptide-1 receptor：グルカゴン様ペプチド-1 受容体）に結合するエキセンディン-4 を放射性標識し、膵 β 細胞量を画像で推定する技術です。

※7　SPECT/CT：放射性物質の分布を画像化する SPECT と CT を組み合わせた検査です。本研究では^{111}In 標識エキセンディン-4 の集積を用いて、移植膵 β 細胞量を推定しました。

＜研究者のコメント＞

「1 型糖尿病の人に対する膵島移植では、移植直後の低酸素環境から膵 β 細胞を守ることが重要です。今回はイメグリミンによる保護効果を示すとともに、私たちが社会実装に向けて研究を進めてきた GLP-1 受容体標的膵 β 細胞イメージングが、移植膵島を保護する薬剤の効果を非侵襲的に検証するうえで有用であることも示しました。今後はヒト膵島での検証を進め、膵 β 細胞を『守る』治療と、その効果を『見える化する』評価技術の両面から研究を発展させたいと考えています。」（村上隆亮）

＜論文タイトルと著者＞

タイトル：Imeglimin protects islets from hypoxia via mitochondrial preservation and ROS reduction, improving early graft survival

日本語訳：イメグリミンはミトコンドリア機能の維持と活性酸素種の低減を介して低酸素から膵島を保護し、移植後早期の移植片生着を改善する

著者：Muhammad Fauzi†, Takaaki Murakami†, Hayao Yoshida, Daisuke Otani, Kentarou Sakaki, Mari Matsushiro, Na Ren, Ryuto Terao, Nobuki Isogai, Toshinori Imaizumi, Hiroyuki Fujimoto, Daisuke Yabe

†共同筆頭著者。責任著者：Takaaki Murakami。所属：[1] 京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学、[2] 京都大学医学部附属病院 疾患栄養治療部（Ryuto Terao）、[3] 京都大学 放射性同位元素総合センター（Hiroyuki Fujimoto）。

掲載誌：*Diabetes*（2026 年 11 月 18 日オンライン掲載）　DOI：https://doi.org/10.2337/db26-0360　※Paper of the Month 特集論文に選出