

体力医科学に関する最近のトピック No. 17 :

体重だけでは語れない GLP-1 受容体作動薬による肥満治療: 骨格筋量と筋機能への影響 柄澤 拓也 (日本体育大学)

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は、主に小腸下部に分布する L 細胞から分泌される消化管ホルモンであり、血糖依存的にインスリン分泌を促進する。この生理作用に基づいて開発された GLP-1 受容体作動薬 (GLP-1 receptor agonists : GLP-1RAs) は当初、糖尿病治療薬として臨床現場に導入された。ところが、その臨床使用の過程において、これらの薬剤は血糖改善作用に加えて強力な体重減少効果を併せ持つことが明らかとなり、近年では肥満治療薬としての利用が急速に拡大している。実際、最も多く処方されている GLP-1RAs の一つである semaglutide (セマグルチド) は、週 1 回投与により約 1 年間で 15.3 kg (17%) もの体重減少をもたらしたことが臨床試験で報告されており¹⁾、米国や欧州に続き、日本を含むアジア諸国でも長期的な肥満治療を目的とした使用が承認されている。

このように、GLP-1RAs は、近年の肥満治療におけるブレイクスルーとなった一方で、減量による骨格筋量への影響について懸念が広がっている。例えば、食事制限や運動などの生活習慣改善による緩やかな減量で認められる除脂肪量の減少は体重減少の 10~30% 程度であるのに対して、GLP-1RAs による減量ではその値が 25~40% に達することが報告されている。GLP-1RAs を使用する患者は肥満であると同時に、加齢に伴う骨筋量低下に留意すべき中高齢者であることが多いことを考慮すると、この点は極めて重要である。しかしながら、実践的制約のためか、GLP-1RAs による骨格筋量への影響を検証したヒト臨床研究は限られており、特に筋機能を含めて検討した報告は極めて少ない。

以上のような背景から、実験動物 (マウス) を用いて、GLP-1RAs による減量が骨格筋に及ぼす影響を明らかにするための研究が進められている。Nunn らは、高脂肪食により肥満させたマウスに対してセマグルチドを 2 週間にわたって皮下投与した結果、約 27% の体重減少に伴い、除脂肪量が 10%、下肢骨格筋量が 7.2~11.9% 減少したことを報告している²⁾。我々も同時期に、より臨床投与量に近い用量 (3 nmol/kg/day、Nunn らの研究の約 1/10) のセマグルチドを用いた実験を進めており、その結果を最近報告した³⁾。この研究では、肥満マウスに対してセマグルチドを投与したところ、3 週目において Nunn らの報告と同程度の除脂肪量減少 (-9.9%) が認められた一方で、下肢骨格筋量の減少率 (-2.9~8.1%) は比較的小さく、肝臓、心臓、脾臓などの骨格筋以外の除脂肪組織においてより顕著な減少が生じていることが明らかとなった。さらに重要な点として、セマグルチドの投与 1 週目において、骨格筋量の減少率を大きく上回る一過性の筋力低下 (-28%) が生じることが明らかとなった。これらの結果は、減量時における除脂肪量の変化と骨格筋量の変化が必ずしも一致しないこと、ならびに GLP-1RAs 治療を受ける患者では筋力の低下が生じる可能性があるため、体重や体組成のみならず筋機能の評価も重要となることを示唆するものである。

肥満治療薬の開発は現在も急速に進展しており、今後もより強力な薬理的減量戦略が現れることが予想される。そのような中で、体重だけではなく除脂肪量の変化、さらには、筋力などの除脂肪組織の質的变化も評価する視点がいつそう重要になると考えられる。また、日本国内では、痩せ願望を持つ非肥満の若年者における GLP-1RAs の使用 (一部の医療機関における安易な処方) が問題視されているが、その健康リスクや筋力への影響は現時点で明らかではなく、十分注意すべきだろう。

【参考文献】

- 1) Wilding J et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 384:989-1002, 2021.
- 2) Nunn E et al. Antibody Blockade of Activin Type II Receptors Preserves Skeletal Muscle Mass and Enhances Fat Loss during GLP-1 Receptor Agonism. *Mol Metab.* 80: 101880, 2024.
- 3) Karasawa T et al. Unexpected Effects of Semaglutide on Skeletal Muscle Mass and Force-generating Capacity in Mice. *Cell Metab.* 37:1619-1620, 2025.