

令和6年9月11日

報道機関 各位

熊本大学

2 型糖尿病およびそれに伴う脂肪蓄積や線維化を改善する
新たな治療薬候補の発見

(ポイント)

- 当研究室で抗線維化薬として開発された HPH-15 が、2 型糖尿病の治療薬候補となることを発見しました。
- 糖代謝に関与する臓器のモデル細胞を用いた実験より、HPH-15 が糖代謝改善に重要な蛋白質 AMPK を活性化する作用をもつことを明らかにしました。
- 高脂肪食肥満モデルマウスを用いた実験より、HPH-15 は血糖値抑制作用を示すこと、肝臓・脂肪組織において同効薬のメトホルミンよりも強い脂肪蓄積抑制作用および抗線維化作用をもつことを明らかにしました。
- HPH-15 は、血糖値と脂肪の減少効果、さらに抗線維化作用を併せ持つ画期的な薬剤として展開されることが期待されます。

(概要説明)

AMPK は、肝臓・筋肉・脂肪組織にて細胞内のエネルギー不足を感知する蛋白質であり、カロリー制限や運動などによって活性化されます。そのため、AMPK の活性化は運動時と同じメカニズムによって糖を代謝し、膵臓への負担もないため 2 型糖尿病治療薬の創薬標的として有望です。

今回、熊本大学大学院生命科学研究部（薬学系）サイエンスファーム生体機能化学共同研究講座の立石大 客員准教授（平田機工株式会社 研究開発本部 遺伝資源研究開発部 研究開発グループ 主任）、博士後期課程3年の眞嗣雅 大学院生、熊本大学病院糖尿病・代謝・内分泌内科の荒木栄一 名誉教授（菊池郡市医師会立病院 顧問、熊本保健科学大学健康・スポーツ教育研究センター 特任教授）らの研究グループは、抗線維化^{*1}薬として開発中である低分子化合物 HPH-15 が、AMPK の活性化を介した血糖降下作用に加えて脂質代謝改善作用を有していることを明らかにしました。脂肪蓄積は合併症のリスク因子であ

るため、脂肪と血糖値の減少効果を併せ持つ HPH-15 は画期的な薬剤になることが期待されます。

本研究成果は、令和 6 年 9 月 9 日に欧州の科学誌で糖尿病関係のトップジャーナルである *Diabetologia* にオンラインで発表されました。本研究は、日本学術振興会特別研究員事業、科学研究費助成事業、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究プログラム、肥後銀行イノベーション応援プログラム、次世代ベンチャー創出支援事業化可能性調査委託事業の支援を受けて実施されました。

（説明）

「背景」

2 型糖尿病は、遺伝的因子によるインスリン分泌能の低下、および環境的因子である生活習慣の悪化に伴うインスリン抵抗性惹起により、高血糖が慢性的に続く疾患です。この高血糖状態が長く続くと、網膜症・神経障害・腎症といった 3 大合併症だけでなく、心筋梗塞や脂肪肝といった合併症の発症リスクが高まります。そのため、生活習慣病である 2 型糖尿病を治療しその合併症を予防することは、今後の医療の大きな課題です。

新しい作用機序をもつ糖尿病治療薬が続々と上市されていますが、1960 年代に開発されたメトホルミンは現在でも糖尿病治療の第一選択薬の 1 つとして用いられています。メトホルミンが重要視されている理由は、その AMPK 活性化作用が運動時の糖代謝と同じメカニズムであり、体重が増えにくいことや低血糖になりにくいこと、膵臓に負担がないことが挙げられます。また、AMPK の活性化は糖代謝だけではなく脂質代謝にも作用を及ぼすため、脂肪肝や脂質異常症といった合併症の予防にも効果的です。しかしながら、メトホルミンには乳酸アシドーシス^{*2} や高容量投与時の消化器障害などが報告されており、これらの点の改良が求められています。我々の研究グループは、過去に HPH-15 という低分子化合物が抗線維化作用を有すること、さらにはその作用とは独立して AMPK を活性化することを見出しておりました。これらの背景から、二つの作用を併せ持つ HPH-15 が 2 型糖尿病の新規治療薬として有効ではないかと考えました。そこで本研究では、糖代謝に関与するモデル細胞と高脂肪食肥満モデルマウスを用いて、HPH-15 の治療効果を評価しました。

「研究の内容と成果」

まず初めに、糖代謝に関与する臓器のモデル細胞（筋肉：L6-GLUT4myc、肝臓：HepG2、脂肪：3T3-L1）を使用して、HPH-15 による AMPK の活性化量を調べました。AMPK とリン酸化された AMPK（pAMPK）の発現量をウェスタンブロット^{*3} で測定し、pAMPK/AMPK の比を算出して AMPK の活性化の指標としました。その結果、HPH-15（10 または 50 μ M）は全ての細胞株において AMPK を活性化しており、その効果はメトホルミンの 2 mM と同程度でした（図 1）。従って、HPH-15 はモデル細胞においても AMPK 活性化作用を有していることが明らかになりました。

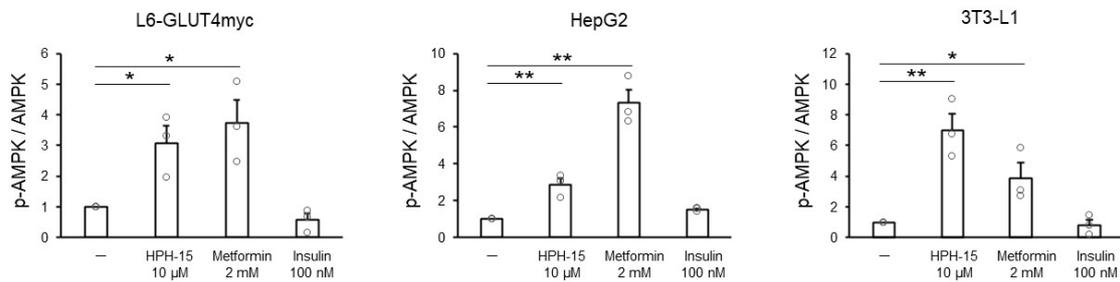


図1.モデル細胞に対するHPH-15の効果 リン酸化AMPK(pAMPK)量

次に糖尿病モデルマウス（高脂肪食肥満マウス）に対する検討を行いました（図 2A）。HPH-15 は、オリーブ油に混ぜて 1 日 1 回経口投与しました。高脂肪食食餌継続下で HPH-15 を 10 mg/kg または 100 mg/kg を投与したところ、投与開始から 7 日後より随時血糖値の低下が確認され、4 週後には 190 から 140 mg/dl まで低下しました（図 2B）。AMPK 活性化剤はインスリン抵抗性や耐糖能の改善効果も有するため、薬剤投与開始より 28 日後のマウスを使用してインスリン負荷試験を行いました。その結果、高脂肪食により誘導されるインスリン抵抗性を HPH-15 は有意に改善していました（図 2C）。さらに、高脂肪食食餌によるマウス体重増加への影響を評価したところ、HPH-15 は体重増加を有意に抑制していました（図 2D）。以上の結果から、HPH-15 は個体レベルにおいても糖代謝改善作用および抗肥満作用を有していることが明らかになりました。

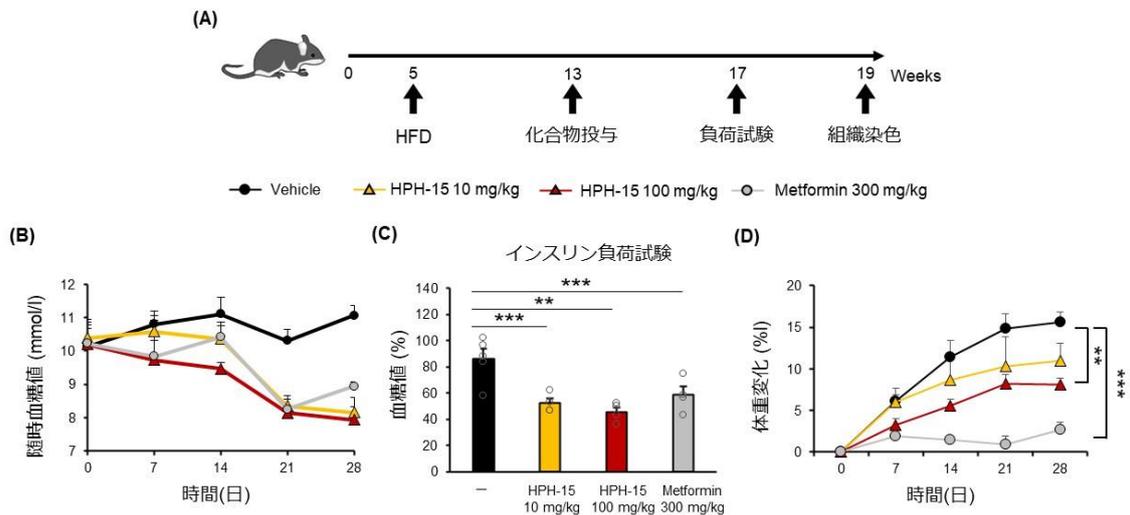


図2.モデル動物に対するHPH-15の効果 (A)モデルマウスの作製および薬剤投与期間 (B)隔週における随時血糖値変化 (C)インスリン負荷試験における血糖値 (D)隔週における体重変化

本モデルマウスは脂肪肝および脂肪組織の肥大化を誘発することが知られています。肝臓の脂肪レベルおよび脂肪組織の肥大化は、ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色^{*4}により評価しました。その結果、HPH-15 はメトホルミンよりも強力に脂肪肝を改善しました

(図 3A)。また、HPH-15 は高脂肪食食餌による脂肪組織の肥大化も抑制していました (図 3B)。以上のことから、HPH-15 は高脂肪食により誘導される脂肪肝および脂肪組織の肥大化を強く阻害していることが明らかになりました。

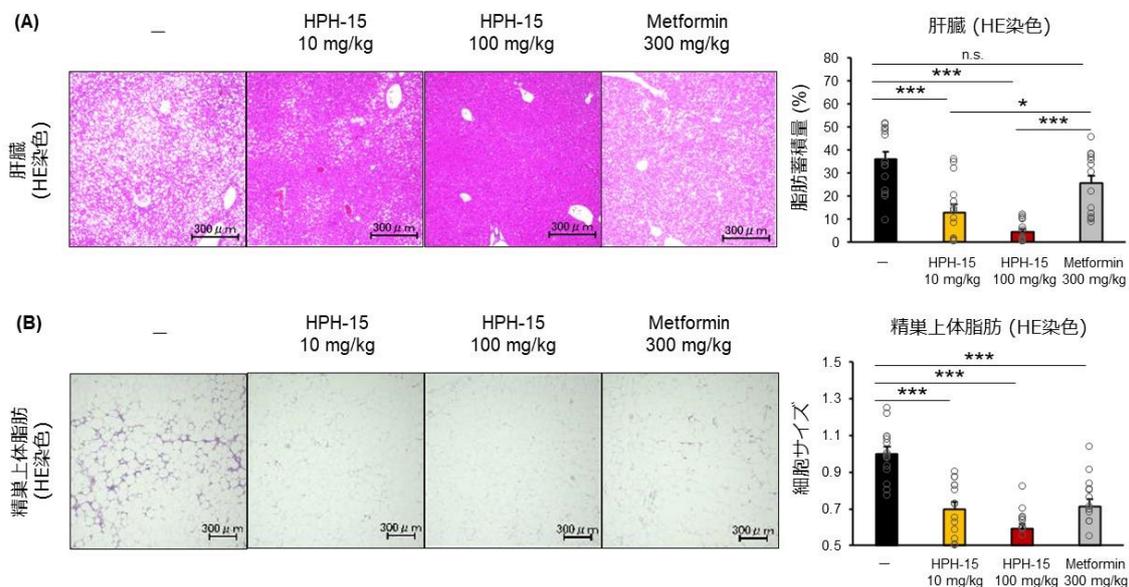


図3.モデル動物に対するHPH-15の効果 (A)肝臓のHE染色および脂肪量 (B)脂肪組織のHE染色および細胞サイズ

「展開」

本研究により、HPH-15 が AMPK 活性化による血糖降下作用だけでなく脂肪蓄積および脂肪組織の肥大化を抑制することが明らかになりました。組織への過剰な脂肪蓄積は、糖尿病合併症のリスク因子であるため、脂肪と血糖値の減少効果を併せ持つ HPH-15 は新規 2 型糖尿病治療薬として有用であることが期待されます。また 2 型糖尿病患者では組織の線維化が促進されることが知られており、臓器不全といった重篤な症状を呈します。HPH-15 は肝臓と脂肪組織に対する抗線維化作用も有する点でメトホルミンと異なり、糖尿病に伴う肝硬変や NAFLD/NASH^{*5}をはじめとする肝合併症にも有用な薬剤として期待されます。

(用語解説)

*1：線維化

皮膚や組織にコラーゲンなどの細胞外基質が過剰に沈着し、硬化する現象のことです。組織の線維化が進むと、組織が本来有している機能が損なわれてしまいます。

*2：乳酸アシドーシス

乳酸アシドーシスは血中の乳酸地が上昇し、血液が産生になった状態で、腹痛、嘔吐、早い呼吸、全身検体、意識障害などの症状が現れます。メトホルミンにはまれに重篤な乳酸アシドーシスことがあります、メトホルミンを投与する際には注意が必要とされています。

*3 : ウェスタンブロット

電気泳動と抗原抗体反応を組み合わせることで、蛋白質混合物から特定の蛋白質を検出する手法です。蛋白質の発現量を検出するだけでなく蛋白質の状態（ユビキチン化やリン酸化などの修飾）も確認することが出来ます。そのため、シグナル伝達機構の解析など様々な分野で、目的蛋白質の検出や解析に頻用されます。

*4 : ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色

核を青紫色に染色するヘマトキシリンと細胞質をピンク色に染色するエオシンを用いて行う組織染色の方法で、細胞の形態観察に使用されます。

*5 : NALFD/NASH

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、アルコールやウイルスを原因としない脂肪肝を指します。NAFLD は、非アルコール性脂肪肝 (NAFL) から非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) として肝硬変・肝癌へと進行する広範な疾患概念です。NASH 発症には、遺伝的な要素に加えて生活習慣に起因する酸化ストレス、インスリン抵抗性など後天的な因子が関連します。しかし、詳細なメカニズムは不明です。

(論文情報)

論文名 : An anti-fibrotic compound that ameliorates hyperglycaemia and fat accumulation in cell and HFD mouse models.

著者 : 當眞嗣雅¹、宮川展和²、新垣唯一¹、渡邊拓郎²、中原涼晴¹、Taha F.S. Ali^{1,3}、Tanima Biswas¹、戸高幹夫⁴、近藤龍也²、藤田美歌子¹、大塚雅巳^{1,5}、荒木栄一^{2,6,7*}、立石大^{1,8*}
(*Corresponding authors)

¹熊本大学大学院生命科学研究部 (薬学系) サイエンスファーム生体機能化学共同研究講座、

²熊本大学病院糖尿病・代謝・内分泌内科、³Minia 大学薬学部医薬品化学講座、⁴とだか内科クリニック、⁵サイエンスファーム株式会社研究開発本部、⁶菊池郡市医師会立病院、⁷熊本保健科学大学健康・スポーツ教育研究センター、⁸Hirata Corporation, Research and Development Headquarters, Research and Development Department

掲載誌 : *Diabetologia*

doi : 10.1007/s00125-024-06260-y

URL : <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-024-06260-y>

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部 (薬学系)

共同研究講座教員 : 藤田 美歌子

電話 : 096-371-4622

e-mail : mfujita@kumamoto-u.ac.jp