

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

令和 7 年 4 月 28 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 東北大学大学院医学系研究科  
職 名 教授  
研究代表者 菅原 明

下記のとおり令和7年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: )

1. 共同研究課題名	グルカゴンシグナルの抑制を指標とした新規糖尿病治療薬の同定		
2. 共同研究目的	糖尿病の発症・増悪におけるグルカゴンの関与が注目されている。我々はグルカゴンシグナルの抑制を指標とした新規糖尿病治療薬の同定を化合物ライブラリーを用いたハイスループットスクリーニング(HTS)にて進めている。得られた化合物の薬効評価を本邦におけるグルカゴン研究の第一人者である北村教授と進めることにより、既存薬とは異なる作用機序を持つ糖尿病治療薬の開発を加速することが可能となる。		
3. 共同研究期間	令和7年4月1日 ~ 令和8年3月31日		
4. 共同研究組織			
氏 名	所属等	職名等	役 割 分 担
(研究代表者) 菅原 明	大学院医学系研究科	教授	研究総括
(分担研究者) 横山 敦 氏家 凌子	大学院医学系研究科 大学院医学系研究科	准教授 大学院生	化合物ライブラリーのスクリーニング・動物実験 ヒット化合物の評価・動物実験・グルカゴン測定
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	代謝シグナル解析分野	氏 名 北村 忠弘

次の6, 7, 8の項目は、枠を自由に変更できます(横幅は変更不可)。6, 7, 8の項目全体では2頁に収めてください。

(課題番号: )

## 6. 共同研究計画

我々は、グルカゴングナル下流で糖新生遺伝子の転写調節に関与する転写因子HNF4 $\alpha$ の活性抑制を指標として化合物ライブラリーのHTSを行い、複数のヒット化合物を得た。今後、これらの化合物を1型ならびに2型糖尿病モデルマウス(10. 期待される成果参照)ならびにコントロールマウスに投与し、糖尿病に対する薬効を検討する。さらに、投与前後で糖尿病モデルマウスならびにコントロールマウスから血液を採取し、血中グルカゴン濃度測定ならびにメタボローム解析を行う。得られた結果を基に、最もグルカゴングナルの抑制が強いヒット化合物を選出し、同化合物の構造最適化を行う。それら化合物を糖尿病モデルマウスに投与し、最も毒性が低く薬効の強い化合物をリード化合物として選択する。同化合物の特許を取得後に非臨床試験を進め、長期的にはグルカゴングナル抑制作用を有する新規糖尿病治療薬としての臨床応用を目指す。

上述したように、我々はグルカゴングナル下流で糖新生遺伝子の転写調節に関与する転写因子HNF4 $\alpha$ の活性抑制作用を有するヒット化合物を、化合物ライブラリーの HTS にて複数個得た。現在、これらのヒット化合物を、1型ならびに2型糖尿病モデルマウス(10. 期待される成果参照)ならびにコントロールマウスに投与し、糖尿病に対する薬効の検討を行う。投与期間は8週間を予定しているが、血糖値の測定に加え、化合物投与前後に糖尿病モデルマウスならびにコントロールマウスの採血を行い、これら検体を貴研究所の北村研究室に郵送する。その後、当分野から横山准教授と氏家さんが貴研究室を訪問し、北村教授のご指導のもと血中グルカゴン測定ならびにメタボローム解析を行う。得られたデータの解析を北村教授のご指導で行い、その結果に基づき最もグルカゴングナル抑制作用の強いヒット化合物を選択して構造最適化を進め、得られた化合物中で最も毒性が低く薬効の強い化合物をリード化合物として選択し、特許申請を行う。

## 7. 共同研究の成果

本共同研究課題において、生体調節研究所との共同研究が貢献した内容についても具体的に記載してください。

本共同研究では、グルカゴングナル下流で糖新生遺伝子の転写調節に関与する転写因子HNF4 $\alpha$ を標的とし、その転写活性を抑制する化合物の同定および作用機序解析を進めた。

これまでに、化合物ライブラリーを用いたスクリーニングにより、HNF4 $\alpha$ の転写活性を抑制する候補化合物としてALLNを同定した。さらに、レポーターアッセイを用いた解析により、ALLNは用量依存的にHNF4 $\alpha$ の転写活性を抑制することを確認した。また、他の転写因子活性への影響を比較検討した結果、ALLNによる抑制作用はHNF4 $\alpha$ に対して比較的選択性を有することが示唆された。

次に、ALLNによるHNF4 $\alpha$ 転写活性抑制の分子機序を解析した。その結果、ALLN処理はHNF4 $\alpha$  mRNA量には明らかな影響を及ぼさない一方で、HNF4 $\alpha$ タンパク質量を用量依存的かつ有意に低下させることが明らかとなった。このことから、ALLNはHNF4 $\alpha$ 遺伝子の転写そのものを抑制するのではなく、HNF4 $\alpha$ タンパク質の安定性または分解過程に作用することで、HNF4 $\alpha$ 依存的な糖新生遺伝子発現を抑制している可能性が示された。

本共同研究においては、生体調節研究所との連携により、糖代謝制御およびグルカゴングナルの観点から本化合物の薬理作用を評価するための研究方針を具体化した。今後は、糖尿病モデルマウスを用いたin vivo薬効評価を進めるとともに、血中グルカゴン濃度測定およびメタボローム解析を実施し、ALLNおよび関連化合物がグルカゴングナルおよび肝糖新生代謝に及ぼす影響を多面的に評価する予定である。

以上より、本共同研究により、HNF4 $\alpha$ タンパク質量を低下させることでその転写活性を抑制する候補化合物ALLNを見出し、その作用機序の一端を明らかにすることができた。本成果は、グルカゴングナル下流の転写制御を標的とした新規糖尿病治療薬開発に向けた基盤的知見となるものである。

8. 共同研究成果に関連する学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換

(本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文, 又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等をできる限り記載してください。なお, 論文の場合は, PDFファイルを以下の研究所庶務係のメールアドレスまで報告書と併せてお送りください。) 研究所庶務係: kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

該当無し

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

該当無し

③学会発表を行った主なもの3件以内(学会名, 開催日, 演題)

第96回日本内分泌学会学術総会, 2023年6月3日, 糖新生経路を標的とした新規糖尿病薬創薬の試み

第98回日本内分泌学会総会, 2025年6月6日, 糖新生経路を標的とした新規糖尿治療薬の創薬

第43回内分泌代謝学サマーセミナー, 2025年7月10日, HNF4aを介した糖新生プログラムに対するCathepsinの関与

④本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き)

申請代表者らが同定したHNF4 $\alpha$ 転写活性抑制候補化合物ALLNの今後の解析方針について、生体調節研究所・代謝シグナル解析分野の北村忠弘教授と情報交換を行った。将来的にALLNを糖尿病モデルマウスに投与した際の薬効評価に関連して、血中グルカゴン濃度の測定方法、採血条件、検体の取り扱い、測定系の実施可能性について打ち合わせを行っている。今後、糖尿病モデルマウスを用いたin vivo評価を進める際には、北村教授の助言を受けながら、血中グルカゴン測定を含む代謝シグナル解析を共同で実施する予定である。