東北大学 TOHOKU UNIVERSITY

岡山大学 OKAYAMA UNIVERSITY

配信先：宮城県政記者会、文部科学記者会、科学記者会、東北電力記者クラブ、岡山大学記者クラブ

Press Release

2026 年 11 月 16 日

報道機関　各位

国立大学法人東北大学
国立大学法人岡山大学

糖尿病による腎障害を抑える化合物を発見
—糖に応答するタンパク質 ChREBP の阻害で マウスの腎障害軽減の可能性—

【発表のポイント】

- 体内の糖に応答して遺伝子の働きを調節するタンパク質 ChREBP（注 1）遺伝子を欠損させたマウスでは、糖尿病に伴う腎臓の傷害が軽減することを確認しました。
- 約 6,000 種類の化合物から ChREBP の働きを抑える D-532 を見いだし、複数の糖尿病モデルマウスへの投与で、腎障害の軽減を確認しました。
- ヒト由来の培養腎細胞では、D-532 が高い糖濃度によって生じる酸化ストレス（注 2）を抑えることを見いだしました。これらの成果は、ChREBP が糖尿病関連腎臓病（注 3）に関わる可能性を示し、糖尿病関連腎臓病の新たな治療法開発につながることが期待されます。

【概要】

糖尿病関連腎臓病は、糖尿病に伴って腎臓が障害される病気です。現在の治療でも進行を十分に抑えられない場合があり、新たな仕組みに基づく治療法が求められています。

東北大学大学院医学系研究科分子内分泌学分野の横山敦准教授、菅原明教授、同薬学研究科、東北大学病院、岡山大学学術研究院先鋭研究領域の沢津橋俊教授（特任）らの研究グループは、徳島大学、順天堂大学、筑波大学、福島県立医科大学と共同で、糖に応答するタンパク質 ChREBP に着目した研究を行いました。ChREBP 遺伝子を欠損させたマウスでは、糖尿病に伴う腎障害が軽減することを確認しました。さらに、ChREBP の働きを抑える化合物 D-532（同薬学研究科の岩渕好治教授らが合成）を見いだし、複数の糖尿病モデルマウスへの投与で腎障害を軽減することを確認しました。また、ヒト由来の培養腎細胞では、D-532 が糖濃度の高さに応じて増える活性酸素を抑えることを確認しました。本研究は、ChREBP を薬で制御することが糖尿病関連腎臓病の治療につながる可能性を示す成果です。現時点ではモデル動物と培養細胞での検証であり、ヒトでの治療効果や安全性は今後の課題です。

本研究成果は、2026 年 11 月 13 日に米国科学アカデミー紀要 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America（PNAS）に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

腎臓は血液から老廃物を取り除き、体内の水分や塩分のバランスを保つ臓器です。糖尿病に伴って腎臓が慢性的に傷害される糖尿病関連腎臓病では、病期の進行とともにこの働きが低下します。発症や進行を抑えるために、血糖や血圧の管理に加え、腎臓を保護する薬も使われていますが、現在の治療では症状の進行を十分に抑えられない場合があり、新たな仕組みに基づく治療法の開発が求められています。

ChREBP は、細胞内の糖の代謝状態に応答し、糖・脂質の代謝に加えて酸化ストレスに関わる遺伝子の働きを調節するタンパク質です。これまで当研究グループを含めた各国の研究から、糖尿病では ChREBP の活性化が腎障害に関わる可能性が示されていました。

今回の取り組み

東北大学大学院医学系研究科分子内分泌学分野の横山敦（よこやま　あつし）准教授、菅原明（すがわら　あきら）教授、同薬学研究科、東北大学病院、岡山大学学術研究院先鋭研究領域（未来医療創発研究所）の沢津橋俊（さわつばし　しゅん）教授（特任）らの研究グループは、徳島大学、順天堂大学、筑波大学、福島県立医科大学と共同で、ChREBP 遺伝子を欠損させたマウスを作出し、ChREBP が糖尿病に伴う腎障害に関わるかを調べました。さらに、ChREBP の働きを化合物で抑えることで腎臓を保護できるかを検証しました。

まず、ChREBP の遺伝子を欠損させたマウスで糖尿病を誘導すると、ChREBP を持つマウスと同程度の高血糖であっても、尿中へのアルブミン（注4）の漏出や腎組織の障害が軽減しました（図 1）。この結果は、ChREBP が糖尿病に伴う腎障害に関わることを示唆します。

次に、ChREBP の働きを測定できるようにした細胞を用いて、東北大学化合物ライブラリーに収載された 5,861 種類の化合物を調べ、その働きを抑える D-532 を見いだしました。D-532 は、東北大学大学院薬学研究科の岩渕好治教授らが合成した化合物です。D-532 は、ChREBP が標的遺伝子の調節領域に結合する程度を低下させ、関連する遺伝子の働きを抑えました。

D-532 の経口投与による効果を、インスリンが不足する糖尿病モデルと、肥満を伴う 2 型糖尿病モデルを含む 3 種類のマウスで検討しました。各モデルで尿中アルブミンなどの指標が改善し、腎臓を保護する効果が示されました（図 2）。また、腎臓の皮質部分で遺伝子発現を網羅的に解析したところ、D-532 投与によって ChREBP に関連する複数の遺伝子の発現が低下していました。

さらに、ヒト由来の近位尿細管細胞（注 5）を高い糖濃度で培養した実験では、D-532 が TXNIP（注6）の発現と活性酸素の増加を抑えました。これらの結果から、ChREBP に関連する遺伝子の働きを抑えることが、腎臓の細胞にかかるストレスの軽減につながると考えられます。ただし、現時点ではモデル動物と培養細胞での検証であり、ヒトでの治療効果や安全性は今後の課題です。

今後の展開

本研究は、ChREBP の働きを遺伝学的に調べる研究から一歩進み、化合物による阻害が糖尿病関連腎臓病の治療につながる可能性を示しました。今後は、D-532 の体内での分布や代謝、長期投与時の安全性、腎臓内の細胞ごとの作用を調べ、化合物の改良や既存治療との組み合わせの検討を進めます。

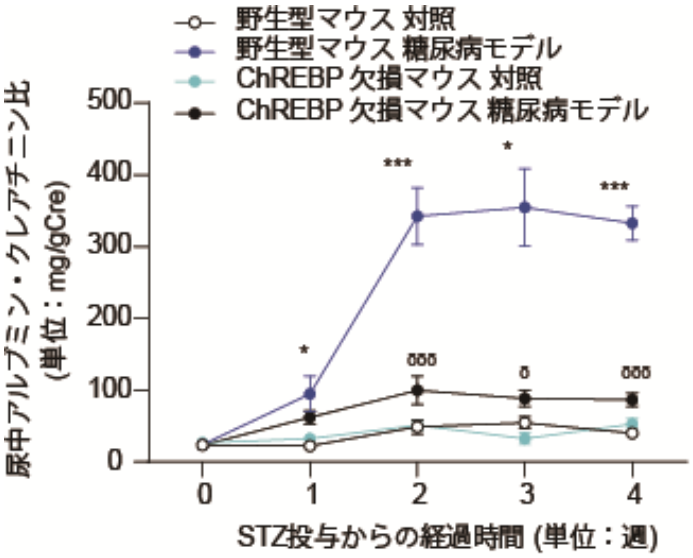


図 1. ChREBP 遺伝子の欠損による糖尿病モデルマウスの腎障害の軽減
野生型マウスおよび ChREBP 遺伝子欠損マウスに、糖尿病を誘導する薬剤（STZ）または対照の溶媒を投与し、尿中アルブミン・クレアチニン比を用いて腎障害の程度を評価しました（各群 8〜11 匹、平均±標準誤差で表示）。ChREBP 遺伝子を欠損させたマウスでは、糖尿病を誘導した後の尿中アルブミン・クレアチニン比の上昇が抑えられました。
統計解析結果：*$P < 0.05$, ***$P < 0.001$ (対　野生型マウス　対照). $^{\delta} P < 0.05$, $^{\delta\delta\delta} P < 0.001$ (対　野生型マウス　糖尿病モデル)

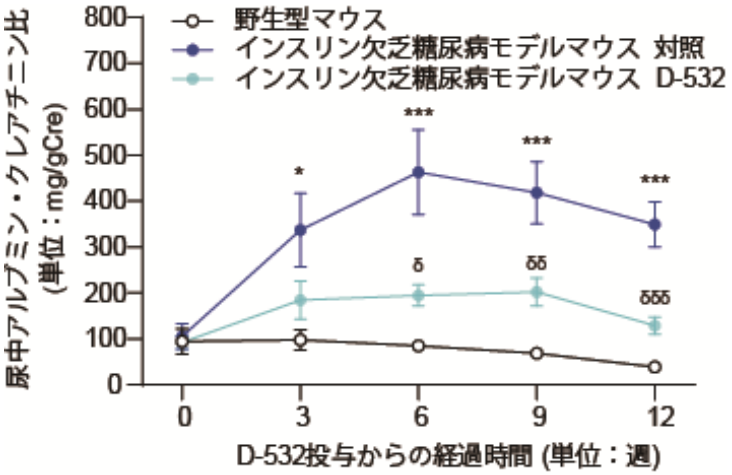


図 2. D-532 投与による糖尿病モデルマウスの腎障害の軽減
インスリン欠乏性糖尿病モデルマウスに D-532 または対照の溶媒を投与し、腎障害の程度を尿中アルブミン・クレアチニン比にて評価しました（各群８匹、平均±標準誤差で表示）。D-532 を投与した糖尿病モデルマウスでは、溶媒を投与した糖尿病モデルマウスと比べて尿中アルブミン・クレアチニン比が低く、腎障害の軽減が示されました。
*$P < 0.05$, ***$P < 0.001$（対　野生型マウス）$^{\delta} P < 0.05$, $^{\delta\delta} P < 0.01$, $^{\delta\delta\delta} P < 0.001$（対　インスリン欠乏糖尿病モデルマウス　対照）

【謝辞】
本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（JP16K08606、JP20H04099、JP25K15951、JP24K10533、JP24K01939、JP24H02323）、日本医療研究開発機構（AMED）の腎疾患実用化研究事業「グルコース応答性転写因子 ChREBP をターゲットとした糖尿病性腎臓病の新規治療戦略の開発」および生命科学・創薬研究支援基盤事業「特異な構造を有する新規ケミカルスペースの開拓と創薬展開」、「標的タンパク質の構造情報を駆使した創薬分子設計技術の高度化と創薬支援」、徳島大学の共同利用・共同研究プログラム、ならびに公益財団法人 鈴木謙三記念医科学応用研究財団、公益財団法人 艮陵医学振興会、一般財団法人 代謝異常治療研究基金、公益財団法人 鈴木万平糖尿病財団の支援を受けて実施されました。

【用語説明】
注1.　ChREBP（炭水化物応答配列結合タンパク質）：糖の代謝状態に応答して、遺伝子から情報を読み出す「転写」を調節するタンパク質（転写因子と呼ばれる）。糖や脂質の代謝に関わる遺伝子をはじめ多様な遺伝子群を制御する。
注2.　酸化ストレス：活性酸素の発生と、それを除去する仕組みのバランスが崩れ、細胞が傷つきやすくなった状態。
注3.　糖尿病関連腎臓病（DKD; Diabetic kidney disease）：糖尿病に伴う慢性

的な腎臓の障害を指す。尿中アルブミンの増加や腎機能の低下などが見られる。

注4.　尿中アルブミン：アルブミンは血液中に多く含まれるタンパク質。尿への漏出量は、腎臓の障害を評価する指標の一つである。

注5.　近位尿細管細胞：腎臓で血液からろ過された液から、糖や水分などを再吸収する部分を構成する細胞。本研究ではヒト由来の初代培養細胞を使用した。

注6.　TXNIP：細胞の酸化還元状態の調節に関わるタンパク質。本研究では、ChREBP によって発現が調節され、酸化ストレスに関わる候補分子として検討した。

【論文情報】

タイトル：ChREBP drives diabetic kidney disease and its inhibition confers renal protection.

著者：Thanh Phuong Nguyen, Susumu Suzuki, Koji Okamoto, Ryo Ito, Hiroto Mizuno, Sora Fujita, Takumi Kouketsu, Kotone Teshima, Shun Sawatsubashi, Tatsuya Takemoto, Hiroyuki Yamakoshi, Masaya Takahashi, Mayu Kuroda, Yusuke Sasano, Yuta Yoshizaki, Yotaro Matsumoto, Kosuke Ohsawa, Genki Kudo, Takatsugu Hirokawa, Shigeaki Kato, Tomohiro Konno, Takayuki Doi, Yoshiharu Iwabuchi, Akira Sugawara, Atsushi Yokoyama*

*責任著者：東北大学大学院医学系研究科分子内分泌学分野　准教授　横山　敦

掲載誌：Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America（PNAS）

DOI：10.1073/pnas.2537870123

URL：https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2537870123

【問い合わせ先】
（研究に関すること）
東北大学大学院医学系研究科分子内分泌学分野
准教授　横山　敦（よこやま　あつし）
TEL: 022-717-8079

岡山大学学術研究院先鋭研究領域（未来医療創発研究所）
教授（特任） 沢津橋　俊（さわつばし　しゅん）
TEL: 086-235-7401

（報道に関すること）
東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室
TEL: 022-717-8032

岡山大学総務部広報課
TEL: 086-251-7292