

【生物系（医歯薬学Ⅱ）】

代謝制御機構の統合的理解とその破綻

かどわき たかし
門脇 孝

（東京大学・医学部附属病院・教授）

【研究の概要等】

糖・脂質・エネルギー代謝は生命発現にとって極めて重要である。インスリン(Ins)とアディポネクチン(Ad)はこれら代謝制御の2大経路である。我国で死因一位の心血管疾患の主因である糖尿病・メタボリックシンドローム(MS)の激増の原因解明と治療法開発には、代謝制御とその破綻の統合的理解が不可欠である。本研究では、各組織でのAd作用を解明出来る組織特異的Ad受容体(AdipoR)欠損マウス(Nature 423:762,2003; Nat.Med. 13:332,2007)とIns作用を各組織でプライマリーに欠損させた効果を解明出来る組織特異的Ins受容体基質(IRS)欠損マウス(Nature 372:72,1994; , J Clin Invest 2004;114:917)を駆使して、中枢・末梢の各組織及び全身におけるAd作用とIns作用の全容の解明を中心にして、代謝制御機構の統合的理解とその破綻の改善法開発に至るまでの(1) 代謝制御における臓器間クロストークのメカニズム解明及び(2) 代謝制御における細胞機能・恒常性のメカニズムの解明を目的とする。

【当該研究から期待される成果】

各組織でのAd機能を解明出来る各組織特異的AdipoR欠損マウス(Nature 423:762,2003; Nat.Med. 13:332,2007)とIns作用を各組織でプライマリーに欠損させた効果を解明出来る組織特異的IRS欠損マウス(Nature 372:72,1994; J.Clin.Invest. 114:917,2004; , J Clin Invest 2004;114:917)を両方所有しこれらを駆使して、代謝制御機構の統合的解明が出来るのは世界的にみても当研究室のみと考えられる。そしてその理解の全てが糖尿病・MS・心血管疾患の新規の治療法開発になるという画期的な意義が予想される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y, Kamon J, Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P, Hara K, Tobe K, Nagai R, Ueki K, *Kadowaki T: Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nature Medicine* 13: 332-339, 2007
- ・ Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Okamoto S, Shiuchi T, Suzuki R, Satoh H, Tsuchida A, Moroi M, Sugi K, Noda T, Ebinuma H, Ueda Y, Kondo T, Araki E, Ezaki O, Nagai R, Tobe K, Terauchi Y, Ueki K, Minokoshi Y, *Kadowaki T: Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metabolism* 6: 55-68, 2007

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

174,800,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

なし