

【特別推進研究】

生物系



研究課題名 健康長寿のための普遍的代謝調節経路の包括的・発展的研究

かどわき たかし
門脇 孝
東京大学・医学部附属病院・教授

研究課題番号：26000012 研究者番号：30185889

研究分野：代謝学

キーワード：糖尿病、細胞内シグナル伝達、生体分子医学、健康長寿、アディポネクチン

【研究の背景・目的】

地球上の全ての生物の進化は、飢餓や低栄養に対する適応の歴史であり、人類も含め、生物の寿命はこれら環境因子によって規定されてきた。実際、低栄養やそれに伴う免疫力の低下、感染症がヒトの死亡原因の主因を占めていたことは記憶に新しい。ところが20世紀後半より、人類はこれまでの歴史上経験したことがない過栄養の時代を迎え、その過栄養が生活習慣病などの疾患を引き起こし、寿命短縮の原因になっている。このような短期間の劇的な栄養・環境の変化によってもたらされる問題を抜本的に解決するためには、様々な栄養・環境状態における生物の普遍的な生命現象の根源を俯瞰的に解明し、その破綻のメカニズムを理解することが不可欠である。本課題では、健康長寿のための普遍的代謝経路の解明とその実現への方法論の確立を目的とする。

【研究の方法】

様々な種類・程度の栄養環境下における生物学的反応やその調節機構をメタボローム解析、エピゲノム解析、トランスクリプトーム解析などの手法を駆使して明らかにする（栄養シグナルの解明）。この情報から栄養状態などの環境によって規定される老化や寿命として表現される個体としての生物学的反応を、各臓器の反応の違いと臓器間での協調の結果として俯瞰的に理解することを試みる（長寿シグナルの解明）。さらに、ごく最近、抗糖尿病ホルモンであるアディポネクチン/アディポネクチン受容体（AdipoR）シグナルが新規の寿命決定に深く関わることを明らかにし（図1）、その活性化低分子化合物 AdipoRon の取得にも成功した。栄養状態などの環境を変化させ、臓器別の生物学的反応を解析し、発生工学的手法や AdipoR 活性化低分子化合物をツールとし、アディポネクチン/AdipoR シグナルを臓器特異的に遮断・増強することで、アディポネクチンや既知の長寿遺伝子以外の新たな健康長寿経路を明らかにする。さらに AdipoR 活性化低分子化合物の取得により、臨床応用に向けた“構造活性相関”、AdipoR の構造決定（発表準備中）により、“構造機能相関”の本格的解析を推進し、最終的に、健康長寿のための普遍的代謝経路を明らかにし、健康長寿薬としての AdipoR 活性化薬の臨床研究へのステージに進みうる科学的エビデンスを構築する。

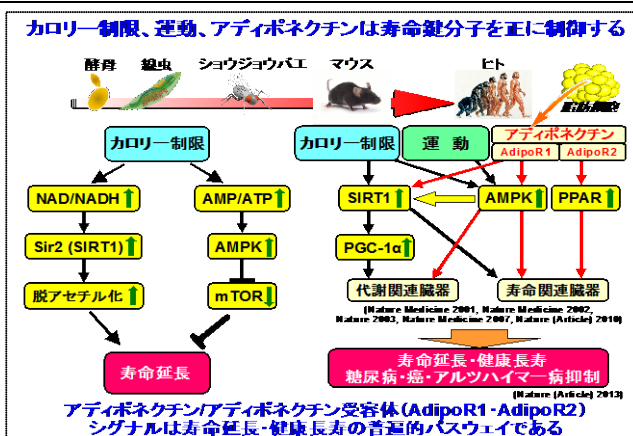


図1

【期待される成果と意義】

本研究推進による普遍的代謝制御機構の解明によって、「最も良い食事は何か」「健康長寿を実現するためにはどうすればよいか」の問いに科学的根拠に基づいた答えを出すことが出来る。また、GPCR とは全く異なる AdipoR の多様性・普遍性の解明から新たな学問領域形成の可能性が期待され、生化学・分子生物学・構造生物学・代謝学・糖尿病学などを融合した分野の垣根を越えた「統合生命科学領域」の構築に貢献しうる。さらに、AdipoR 活性化低分子化合物のヒトへの最適化のエビデンスが得られることより、臨床研究、創薬が実現すると、糖尿病・生活習慣病治療、さらには健康長寿の実現に大きく寄与する。それは、生活習慣病の克服、さらには活力ある高齢化社会、先制医療の実現をもたらす包括的研究として意義が高いものと考えられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, (13 authors) & Kadowaki T. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature* 503, 493-499 (2013)
- Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, (22 authors) & Kadowaki T. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 α and mitochondria by Ca²⁺ and AMPK/SIRT1. *Nature* 464, 1313-1319 (2010)

【研究期間と研究経費】

平成26年度－30年度 394,800千円

【ホームページ等】

<http://dm301k.umin.jp>