

課題番号	LS040
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成 24 年度)**

本様式の内容は一般に公表されません

研究課題名	アディポネクチンの運動模倣効果のメカニズム解明による画期的糖尿病治療薬の開発
研究機関・ 部局・職名	東京大学・医学部附属病院・講師
氏名	山内 敏正

1. 当該年度の研究目的

<p>(1)AdipoR1に結合して活性化する内服可能な運動模倣薬の開発：経口投与可能な候補化合物をマウスに実際に経口投与した際に、AMPキナーゼが個体レベルで活性化されて、抗糖尿病作用を発揮する化合物に絞り込みを行う。</p> <p>(2)AdがAdipoR1を介して細胞内Ca濃度を上昇させる分子メカニズム解明とその制御法開発：アディポネクチンがAdipoR1を介して、細胞内Ca濃度を増加させるのに必要な各コンポーネントの中で、肥満の病態において、アディポネクチン/AdipoR1以外に低下、あるいは障害されているコンポーネントがないかどうか検討する。</p> <p>(3)AMPK 活性化に重要な AMP 及び SIRT1 活性化に重要な NAD⁺の細胞内濃度を Ad が AdipoR1 を介して上昇させる分子メカニズムの解明とその制御法開発：発現解析等を含めた omics 解析等の網羅的解析と遺伝子ノックダウンの結果を照らし合わせて、Ad が AdipoR1 を介して細胞内 AMP 濃度或いは細胞内 NAD⁺濃度を上昇させる経路における鍵分子を同定することを試みる。これらの鍵分子が、肥満等の病態において、障害を受けて病態の原因となっていないかどうか、検討する。</p>

2. 研究の実施状況

<p>(1)AdipoR1に結合して活性化する内服可能な運動模倣薬の開発：経口投与可能な候補化合物をマウスに実際に経口投与した際に、AMPキナーゼが個体レベルで活性化されて、抗糖尿病作用を発揮する化合物に絞り込んだ。</p> <p>(2)AdがAdipoR1を介して細胞内Ca濃度を上昇させる分子メカニズム解明とその制御法開発：アディポネクチンがAdipoR1を介して、細胞内Ca濃度を増加させるのに必要な各コンポーネントの中で、肥満の病態において、低下あるいは障害されているコンポーネントがないかどうか検討した。これまでの検討では、肥満に伴うアディポネクチン/AdipoR1の低下の影響が大きい可能性が考えられた。</p> <p>(3)AMPK 活性化に重要な AMP 及び SIRT1 活性化に重要な NAD⁺の細胞内濃度を Ad が AdipoR1 を介して上昇させる分子メカニズムの解明とその制御法開発：発現解析等を含めた omics 解析等の網羅的解析と遺伝子ノックダウンの結果を照らし合わせて、Ad が AdipoR1 を介して細胞内 AMP 濃度或いは細胞内 NAD⁺濃度を上昇させる経路における鍵分子を同定することを試み、可能性を示す候補鍵分子を同定した。これまでの検討では、肥満等の病態においては、アディポネクチン/AdipoR1 の低下が</p>

様式19 別紙1

病態の原因となっている可能性が高いと考えられた。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 4 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 4 件</p> <p>Yamauchi T, Kadowaki T.: Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. Cell Metabolism. 2013. 17:185-196. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.01.001</p> <p>Nio Y, Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Funata M, Yamaguchi M, Ueki K, Kadowaki T.: Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) deficiency enhances alternatively activated M2 macrophages and ameliorates insulin resistance and fatty liver in lipotrophic diabetic A-ZIP transgenic mice. Diabetologia. 2012. 55:3350-3358. DOI: 10.1007/s00125-012-2710-2</p> <p>Shibata S, Tada Y, Asano Y, Hau CS, Kato T, Saeki H, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T, Sato S.: Adiponectin regulates cutaneous wound healing by promoting keratinocyte proliferation and migration via the ERK signaling pathway. J Immunol. 2012. 189:3231-3241. DOI: 10.4049/jimmunol.1101739.</p> <p>Yamauchi N, Takazawa Y, Maeda D, Hibiya T, Tanaka M, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T, Fukayama M.: Expression levels of adiponectin receptors are decreased in human endometrial adenocarcinoma tissues. Int J Gynecol Pathol. 2012. 31:352-357. DOI: 10.1097/PGP.0b013e3182469583</p>
<p>会議発表 計 14 件</p>	<p>専門家向け 計 12 件</p> <p>山内敏正、岩部真人、岩部美紀、門脇孝、「代謝に重要な各組織におけるアディポネクチン受容体を介した細胞内情報伝達の解析と生活習慣病治療への応用」 横浜市 2012年5月17日-19日 日本糖尿病学会</p> <p>山内敏正「アディポネクチンの作用と作用機構」 渋川市 2012年7月12-14日 日本内分泌学会</p> <p>山内敏正、「アディポネクチン受容体 AdipoR を分子標的とした相関構造解析に基づく抗糖尿病・運動模倣薬開発の試み」</p>

様式19 別紙1

	<p>神戸市 2012年8月30日-31日 生体機能と創薬シンポジウム 2012</p> <p>山内敏正、「アディポネクチン受容体 AdipoR を分子標的とした相関構造解析に基づく抗糖尿病・運動模倣薬開発の試み」 2012年10月11日-12日 京都市 日本肥満学会</p> <p>山内敏正、「アディポネクチンの大血管症における病態生理的意義」 2012年11月2日-3日 福岡市 日本糖尿病合併症学会</p> <p>山内敏正、「Roles of adiponectin and AdipoRs in the regulation of liquid metabolism」 2012年12月14日-16日 福岡市 日本生化学会</p> <p>山内 敏正、「臨床医にも分かる基礎研究 アディポネクチン・アップデート」 2013年2月15日-16日 四日市市 糖尿病学</p> <p>Toshimasa Yamauchi, Miki Okada-Iwabu, Masato Iwabu, Naoto Kubota, Koujiro Ueki, Takashi Kadowaki: AdipoR2 in Endothelial Cells and AdipoR1 in Macrophages Play Pivotal Roles in the Prevention of Atherosclerosis in vivo. Keystone Symposium on Complications of Diabetes: Mechanisms of Injury and Failure of Repair (Boston, MA, USA, 2012.03)</p> <p>Toshimasa Yamauchi, Miki O. Iwabu, Masato Iwabu, Takashi Kadowaki: AdipoRs Activation Reduced Ectopic Fat Accumulation and Inflammation, Leading to Improved Glucose/Lipid Metabolism. 72st Scientific Sessions of the American Diabetes Association (Philadelphia, USA, 2012.06)</p> <p>Toshimasa Yamauchi, Masato Iwabu, Miki Okada-Iwabu, Hironori Waki, Takashi Kadowaki: Physiological and Pathophysiological Roles of Adiponectin and Its Receptors. The 64th Fujihara Seminar, International Symposium on Adiponectin Biology and Medicine (Hokkaido, Japan, 2012.08)</p> <p>Toshimasa Yamauchi: AdipoRs Activation Reduced Lipotoxicity and Inflammation, Leading to Improved Glucose/Lipid Metabolism. 6th Garvan Signaling Symposium (Sydney, Australia, 2012.10)</p> <p>Toshimasa Yamauchi, Okada-Iwabu Miki, Masato Iwabu, Takashi Kadowaki: Orally active small molecule AdipoRs agonists reduce metabolic stress, leading to anti-aging such as increased mitochondria and amelioration of obesity-related disorders. The 48th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting (Berlin, Germany, 2012 .10)</p> <p>一般向け 計2件 山内敏正、「アディポネクチン受容体を標的とした糖尿病治療薬の開発」東京 2012年12月21日 第41回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー</p> <p>山内敏正、「～最先端医学研究の現場から～」東京 2012年5月21日(日)14:30～15:00 医学部教育研究棟14階鉄門記念講堂 メタボ・糖尿病の根本治療法開発に挑む東京大学五月祭 医学部4年生企画 若手による駅伝講演会</p>
--	--

様式19 別紙1

図書 計0件	
産業財産権 出願・取得状 況 計0件	(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件
Webページ (URL)	
国民との科 学・技術対話 の実施状況	東京大学五月祭 医学部4年生との共同企画 若手による駅伝講演会 ～最先端医学研究の現場から～ メタボ・糖尿病の根本治療法開発に挑む 2012年5月21日(日)14:30～15:00 医学部教育研究棟 14階鉄門記念講堂にて発表。質疑応答時間を十分に取ることによって対話を実施した。
新聞・一般雑 誌等掲載 計0件	
その他	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成24年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されません

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	127,000,000	65,500,000	40,800,000	20,700,000	0
間接経費	38,100,000	19,650,000	12,240,000	6,210,000	0
合計	165,100,000	85,150,000	53,040,000	26,910,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	0	40,800,000	0	40,800,000	40,800,000	0	0
間接経費	0	12,240,000	0	12,240,000	460,000	11,780,000	0
合計	0	53,040,000	0	53,040,000	41,260,000	11,780,000	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	16,789,148	極低温フリーザー、生化学・分子生物学関連消耗
旅費	1,717,640	研究成果発表等旅費(第109回日本内科学会および 第49回日本臨床分子医学会など)
謝金・人件費等	2,629,555	技術補佐員
その他	19,663,657	遺伝子改変マウスの飼育業務、メタボローム解
直接経費計	40,800,000	
間接経費計	460,000	
合計	41,260,000	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
超低温フリーザー	パナソニックヘル ケア(株)製 MD	1	1,312,500	1,312,500	2012/7/3	東京大学医学部 附属病院
ポリロンホモジナ イザー	キネマチカ社製 PT1300D	1	544,425	544,425	2013/3/6	東京大学医学部 附属病院
				0		