

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25年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

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・准教授
氏名	山内 敏正

1. 当該年度の研究目的

<p>(1) <b>AdipoR1に結合して活性化する内服可能な運動模倣薬の開発</b>: 当該年度においては、前年度までに絞り込まれた個体レベルで、AMPキナーゼを活性化し、抗糖尿病作用を有する候補化合物の効果が、AdipoR欠損マウスで消失するかどうか、検証する。</p> <p>(2) <b>AdがAdipoRを介して細胞内カルシウム濃度を上昇させる分子メカニズム解明</b>: 当該年度においては、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、前年度までの検討により糖尿病の病態において、障害を受けているコンポーネントの機能を改善させる方法を探索する。</p> <p>(3) <b>AMPK活性化に重要なAMP及びSIRT1活性化に重要なNAD<sup>+</sup>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</b>: 当該年度においては、AdがAdipoR1を介して細胞内AMP濃度或いは細胞内NAD<sup>+</sup>濃度を上昇させるのに必要な各コンポーネントの中で、前年度までの検討により糖尿病の病態において、障害を受けているコンポーネントの機能を改善させる方法を探索する。</p>
--

2. 研究の実施状況

<p>(1) <b>AdipoR1に結合して活性化する内服可能な運動模倣薬の開発</b>: 当該年度においては、前年度までに絞り込まれた個体レベルで、AMPキナーゼを活性化し、抗糖尿病作用を有する候補化合物の効果が、AdipoR欠損マウスで消失するかどうか、検証した。複数の化合物のAMPキナーゼ活性化、抗糖尿病作用が消失、あるいは減弱するのが認められた。これらの中で、AMPKを強く活性化して抗糖尿病作用を発揮すると同時に、筋の持久力を高める等、運動模倣効果を発揮するものの中で、AdipoR1に結合してその作用を発揮することが示された化合物の一つにAdiponectin Receptor Agonist:AdipoRonと言う名前をつけてNature Articleに報告した(Nature 503: 493-499, 2013)。</p> <p>(2) <b>AdがAdipoRを介して細胞内カルシウム濃度を上昇させる分子メカニズム解明</b>: 前年度までの検討により肥満・糖尿病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ので、当該年度においては、アディポネクチン/AdipoR1の機能を改善させるAdipoRonの細胞内カルシウム濃度に与える影響を検討し、実際にその上昇に寄与出来る可能性を示した。</p> <p>(3) <b>AMPK活性化に重要なAMP及びSIRT1活性化に重要なNAD<sup>+</sup>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</b>: 前年度までの検討により肥満・糖尿病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ので、当該年度においては、アディポネクチン/AdipoR1の機能を改善させるAdipoRonの細胞内AMP濃度或いは細胞内NAD<sup>+</sup>濃度に与える影響を検討し、実際にその上昇に寄与出来る可能性を示した。</p>
---

3. 研究発表等

<p>雑誌論文</p> <p>計 3 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 3 件</p> <p>Okada-Iwabu M, <u>Yamauchi T*</u>, Iwabu M, Honma T, Hamagami K, Matsuda K, Yamaguchi M, Tanabe H, Kimura-Someya T, Shirouzu M, Ogata H, Tokuyama K, Ueki K, Nagano T, Tanaka A, Yokoyama S, Kadowaki T*: A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. <b>Nature</b> 2013.503:493-499. DOI: 10.1038/nature12656.</p> <p>Kadowaki T, <u>Yamauchi T</u>, Okada-Iwabu M, Iwabu M: Adiponectin and its receptors: implications for obesity-associated diseases and longevity. <b>Lancet Diabetes Endocrinol.</b> 2014. 2:8-9. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70120-7</p> <p><u>Yamauchi T*</u>, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T*: Adiponectin receptors: A review of their structure, function and how they work. <b>Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.</b> 2014. 28:15-23. DOI: 10.1016/j.beem.2013.09.003.</p>
<p>会議発表</p> <p>計 14 件</p>	<p>専門家向け 計 13 件</p> <p>山内 敏正「肥満におけるアディポネクチン・AdipoR の病態生理的意義」 仙台市 2013年4月26日 日本内分泌学会</p> <p>山内 敏正、岩部 美紀、岩部 真人、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への応用」 熊本市 2013年5月18日 日本糖尿病学会</p> <p>山内 敏正「インスリン抵抗性改善薬」 熊本市 2013年5月18日 日本糖尿病学会</p> <p>山内 敏正「代謝機能と食品因子」 横浜市 2013年6月28日 日本抗加齢医学会</p> <p>山内 敏正「糖・脂質・エネルギー代謝と metabolic surgery」 横浜市 2013年6月28日 日本抗加齢医学会</p>

様式19 別紙1

	<p>山内 敏正、岩部 美紀、岩部 真人、門脇 孝:「代謝に重要な各組織における AdipoR を介した細胞内情報伝達の解析と肥満症治療への応用」 東京 2013年10月 日本肥満学会</p> <p>山内 敏正「アディポネクチン受容体を標的にした生活習慣病治療薬の開発」 神戸市 2013年12月 日本分子生物学会</p> <p>山内 敏正「肥満・糖尿病モデルマウスを用いたアディポネクチンとその受容体の健康長寿における意義の解明と治療法開発への応用」 宮崎市 2014年2月 日本糖尿病・肥満動物学会</p> <p>山内 敏正、岩部 美紀、岩部 真人、門脇 孝:「アディポネクチン受容体アゴニストの抗糖尿病作用と寿命延長効果」 宮崎市 2014年2月 日本糖尿病・肥満動物学会</p> <p>山内 敏正「アディポカイン up to date」 札幌市 2014年3月 糖尿病学</p> <p>Toshimasa Yamauchi, Miki O. Iwabu, Masato Iwabu, Takashi Kadowaki: AdipoRs Actions not only in Metabolic Organs but also in Hematopoietic Cells Protect from Nutrient Stress-Induced Insulin Resistance via Reducing Lipotoxicity and Inflammation. 73rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association (Chicago, USA, 2013.6.22)</p> <p>Toshimasa Yamauchi, Jing Yu, Hironori Waki, Nozomu Kamei, Yusuke Hada, Masato Iwabu, Miki Okada-Iwabu, Kohjiro Ueki, Shuichi Tsumi, Hiroyuki Aburatani, Takashi Kadowaki. Bivalent histone modification of the promoter and its resolution contribute to the epigenetic regulation of PPAR<math>\gamma</math> gene. 49th EASD Annual Meeting (Barcelona, Spain, 2013.9.24)</p> <p>Toshimasa Yamauchi: Pathophysiological roles of AdipoRs in the regulation of insulin sensitivity. 2013ICDM and 5<sup>th</sup> AASD (Seoul, Korea, 2013.11.7)</p> <p>一般向け 計1件</p> <p>山内敏正、「運動模倣・健康長寿薬開発に挑む」東京大学医学部 講義室 2013年7月29日 ラ・サール高校生東大見学会 講演会 自ら企画した会議</p>
<p>図書 計0件</p>	

様式19 別紙1

<p>産業財産権 出願・取得状 況  計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件  (出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>自ら企画して高校生の東大見学会の際に、東大内の講義室にて高校生向けに発表し、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。</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載 計6件</p>	<p>日経新聞、肥満での病気防ぐ物質、2013.10.31 日経産業新聞、糖尿病の飲み薬候補物質を発見、2013.10.31 時事通信、善玉ホルモンの代替物質＝糖尿病、メタボ新薬期待ーマウスで効果 東大、2013.10.31 産業経済新聞、運動療法を薬で代替も、2013.11.12 読賣新聞、やせずにメタボ治療、2013.10.31 朝日新聞、メタボ/糖尿病改善助ける物質、2013.10.31</p>
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

## 実施状況報告書(平成25年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

## 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	106,300,000	20,700,000	0	0
間接経費	38,100,000	31,890,000	6,210,000	0	0
合計	165,100,000	138,190,000	26,910,000	0	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	20,700,000	0	20,700,000	20,700,000	0	0
間接経費	11,780,000	6,210,000	0	17,990,000	17,990,000	0	0
合計	11,780,000	26,910,000	0	38,690,000	38,690,000	0	0

## 3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	4,365,792	生化学・分子生物学関連実験試薬 他
旅費	1,595,040	研究成果発表旅費(第56回日本糖尿病学会年次学術 集会及び第86回日本内分泌学会学術総会 他)
謝金・人件費等	5,557,694	技術補佐員
その他	9,181,474	遺伝子改変マウスの飼育業務、マウスの生産業
直接経費計	20,700,000	
間接経費計	17,990,000	
合計	38,690,000	

## 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
該当なし				0		
				0		
				0		