

## 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) 実績報告書

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 准教授
氏名	山内 敏正

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	127,000,000	127,000,000	0	127,000,000	127,000,000	0	0
間接経費	38,100,000	38,100,000	0	38,100,000	38,100,000	0	0
合計	165,100,000	165,100,000	0	165,100,000	165,100,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	400,541	42,545,076	16,789,148	4,365,792	64,100,557
旅費	0	3,772,070	1,717,640	1,595,040	7,084,750
謝金・人件費等	0	0	2,629,555	5,557,694	8,187,249
その他	0	18,782,313	19,663,657	9,181,474	47,627,444
直接経費計	400,541	65,099,459	40,800,000	20,700,000	127,000,000
間接経費計	0	19,650,000	460,000	17,990,000	38,100,000
合計	400,541	84,749,459	41,260,000	38,690,000	165,100,000

4. 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
Biacore X100 Plus Package	英国GEヘルスケア社製	1	17,640,000	17,640,000	2011/4/27	東京大学医学部附属病院
Flex Station3	米国モレキュラーデバイス社製 96&384-well	1	12,917,625	12,917,625	2011/5/30	東京大学医学部附属病院
超低温フリーザー	パナソニックヘルケア(株)製 MDF	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	1	544,425	544,425	2013/3/6	東京大学医学部附属病院

## 5. 研究成果の概要

本研究においては、脂肪細胞から分泌されるホルモンの受容体の活性化薬から運動模倣薬を開発するという斬新な発想により課題解決に挑戦した。(1) アディポネクチン受容体AdipoRに結合して活性化する内服可能な運動模倣薬を開発することを試みた。(2) アディポネクチンがAdipoRを介して細胞内Ca濃度を上昇させる分子メカニズムを解明すると共に、(3)AMPK活性化に重要なAMP及び長寿遺伝子SIRT1活性化に重要なNAD<sup>+</sup>の細胞内濃度を上昇させる分子メカニズムを解明し、それらを制御する運動模倣薬を開発することを試みた。(1)東京大学創薬オープンイノベーションセンターの新規ライブラリー140,000化合物ならびに、公知のライブラリー6,000,000化合物からin silico, in vitro, in vivoのスクリーニングを経て、AdipoRに結合して、AMPKを活性化する等、アディポネクチンと同様に運動模倣効果を有するが、AdipoR欠損マウスでは、その効果が認められなくなる低分子化合物を複数得て、その内の一つをAdipoRonと名付けて、さらに解析を行った。AdipoRonはアディポネクチン同様、AdipoR1, AdipoR2の両方に結合して、AMPKを活性化し、ミトコンドリアの量と機能を増加させて、筋の持久力を増加させると同時に酸化ストレスを消去して、インスリン抵抗性を改善させる等、運動模倣効果を有することを示した。さらに、過食から肥満・インスリン抵抗性・糖尿病を呈するモデルマウスに高脂肪食を負荷すると寿命が著しく短くなる実験系において、AdipoRonを内服させながら高脂肪食を負荷した場合は、肥満度には大きな変化が認められないものの、糖尿病になり難く、有意に長生き出来るようになることを示し、AdipoRonが運動模倣薬のみならず、健康長寿薬にもなり得ることを示し、Nature Articleに報告した(Nature 503: 493-499, 2013)。(2)(3)アディポネクチンがAdipoRを介して細胞内Ca濃度を上昇させるメカニズム、並びにAMPK活性化に重要なAMP及び長寿遺伝子SIRT1活性化に重要なNAD<sup>+</sup>の細胞内濃度を上昇させるメカニズムの中で、肥満・糖尿病の病態で低下しているのは、アディポネクチン/AdipoR作用であることを明らかにし、それを改善させるAdipoRonが、実際にそれらを改善させる可能性を有していることを示した。本研究によりAdipoRonは、生活習慣病を画期的に予防・治療する革新的な運動模倣薬となり、ライフイノベーションの推進に寄与する。

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) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます
------------------

研究課題名 (下段英語表記)	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
	Development of novel antidiabetic exercise-mimetics with AdipoR as a target
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	東京大学・医学部附属病院・講師
	The University of Tokyo Hospital, Lecturer
氏名 (下段英語表記)	山内 敏正
	Toshimasa Yamauchi

### 研究成果の概要

(和文):

運動不足等による肥満がメタボリックシンドロームや 2 型糖尿病、我国死因一位の心血管疾患等の生活習慣病を増加させるのは、アディポネクチン作用が低下しているからであることを示してきた。本研究においては、アディポネクチン受容体 AdipoR に結合して活性化する内服薬の創出に世界で初めて成功し、運動と同様に細胞内カルシウム(Ca)濃度の上昇と AMP キナーゼ(AMPK)/長寿遺伝子 SIRT1 の活性化の両方をもたらし、筋の持久力を高めたり、生活習慣病を改善させる等、運動模倣薬の開発に成功したことを示した。生活習慣病を克服して、健康社会の実現に資する画期的で世界最先端の本研究成果は、革新的な運動模倣薬の研究分野を切り拓き、ライフイノベーションの推進に寄与する。

(英文):

We showed that decreased adiponectin effects in obesity due to underexercise resulted in metabolic syndrome, type 2 diabetes and cardiovascular diseases. In this study, we report the identification of orally active synthetic small-molecule AdipoR agonists. AdipoR agonists increased intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration as well as activation of AMPK and SIRT1, leading to increased

exercise endurance and amelioration of lifestyle-related diseases in a similar fashion to exercise. Our results have great impact as a novel research endeavor which leads to the conquest of lifestyle-related diseases and the creation of a lively aging society, as well as to the realization of pre-emptive medicine, and also will greatly contribute to life sciences innovation and advances in the treatment of diabetes and lifestyle-related diseases, thus helping achieve healthy longevity in humans.

1. 執行金額 165,100,000 円  
(うち、直接経費 127,000,000 円、間接経費 38,100,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

### 3. 研究目的

本研究の目的は、内服可能な運動模倣薬の開発である。その目的達成のため、研究の全体構想として(1)脂肪細胞から分泌されるホルモンであるアディポネクチンの受容体 AdipoR に結合して活性化する内服可能な運動模倣薬の開発を行う。(2)アディポネクチンが 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を解明すると共に、(3)AMP キナーゼ活性化に重要な AMP 及び長寿遺伝子 SIRT1 活性化に重要な NAD<sup>+</sup>の細胞内濃度を上昇させる分子メカニズムを解明し、生活習慣病の原因を明らかにして、それらを制御する運動模倣法の開発を行う。

### **研究の背景(本研究に関する国内・国外の動向及び位置づけ、着想に至った経緯等)**

我が国の死因の第一位を占める心血管疾患(心筋梗塞、脳梗塞等)の主要な原因はメタボリックシンドローム・糖尿病と考えられる。これらの生活習慣病は我が国、並びに世界において増え続けていて抑制出来ていない事より、その原因を解明して予防・治療法を開発する事は、世界的・国民的な課題の解決に貢献する挑戦的な取組と言える。運動不足がこれら生活習慣病の原因になり得る事、反対に運動がこれらの良い予防・治療法になる事、さらには最善の健康長寿法になることは良く知られている。しかしながら、運動が最も必要な高度肥満者では、膝等の関節への影響から実施が不可である事が多々ある事、また、心不全や腎不全等に至ってしまった場合も実施は不可である事、さらには運動の実施が不可である要件を持たないヒトであっても、便利、且つ忙しい現代社会においては必要な運動を実施することは、極めて困難であることも多々ある事等から、運動の効用を代替することが出来る運動模倣薬の開発が、動向として世界中で渴望されている。しかしながら、国内・国外の研究において、これまで成功例は皆無であった。

我々は、肥満に伴って脂肪細胞が肥大化すると脂肪細胞から分泌される生理活性物質アディポカインの中で、アディポネクチンが低下することが、メタボリックシンドローム・糖尿病激増の主因になっていること、アディポネクチンを補充することがこれらの治療法になり得ることを研究成果と

して示してきた(Nat.Med.7:941,2001;Nat.Med.8:1288,2002)。さらに研究成果として、培養細胞においてこのアディポネクチンの結合・作用に必須の受容体としてアディポネクチン受容体(AdipoR1・AdipoR2)を世界ではじめて同定してきた(Nature423:762,2003)。これら一連の研究に引き続き、AdipoR1・AdipoR2 が個体レベルにおいてアディポネクチンの結合・作用に必須の受容体であることを証明し、インスリン感受性、糖・脂質・エネルギー代謝、炎症や酸化ストレスの制御において生理的に重要な役割を果たすことを研究成果として示してきた(Nat.Med.13:332,2007)。

現在ヒトの2型糖尿病の原因として、骨格筋におけるミトコンドリアの数と機能の低下が、有力な一つの候補として着目されているので、アディポネクチン/AdipoR1 の低下が、その原因となり得るかどうか、検討を行った。骨格筋で多く発現している AdipoR1 の組織特異的欠損マウスを作製して解析したところ、ミトコンドリアの生合成とその機能に重要な転写共役因子 PGC-1 $\alpha$  の発現と活性が低下していて、実際にミトコンドリアの数と機能が低下しているのが認められた(Nature464:1313,2010)。

#### 4. 研究計画・方法

(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**: AdipoR1 過剰発現培養細胞を用いたスクリーニングにより、AdipoR1 と結合して細胞内 Ca 濃度を増加させ、AMPK/SIRT1 を活性化し、PGC-1 $\alpha$  の発現と活性を上昇させる候補化合物を同定する。次にそれらの候補化合物をマウスに経口投与し、腸管から吸収されて血中レベルが上昇することが確認出来る経口投与可能な化合物に絞り込みを行う。次に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。最後に、これらの個体レベルでの化合物の作用が、AdipoR 欠損マウスでは消失することを確認する。

(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**: C2C12 骨格筋細胞において内因性に発現している AdipoR1 をノックダウンすると、アディポネクチンによる細胞内 Ca 濃度の増加が減弱することを示した。一方、oocytes の系では、内因性には発現していない AdipoR1 を外因性に強制的に発現させることにより、アディポネクチン刺激によって、細胞内 Ca 濃度が上昇するようになることを示した(Nature464:1313,2010)。AdipoR1 そのものが Ca チャンネルである可能性、アディポネクチン/AdipoR1 が、他の Ca チャンネルを利用して、細胞内 Ca 濃度を上昇させている可能性の両方が考えられる。C2C12 骨格筋細胞において、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遺伝子群を同定する。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する。病態形成に関与しているコンポーネントが存在した場合は、予防法や治療法の標的として、運動模倣法の開発を行う。

(3) **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とその制御法開発**: C2C12 骨格筋細胞において、アデ

ィポネクチンが AdipoR1 を介して、細胞内 AMP 濃度(Nat.Med.8:1288,2002)、及び細胞内 NAD<sup>+</sup>濃度(Nature464:1313,2010)を増加させることを報告した。アディポネクチンが AdipoR1 を介して、細胞内 AMP 濃度、及び細胞内 NAD<sup>+</sup>濃度を増加させるのに必要な遺伝子をそれぞれ同定する。アディポネクチンが AdipoR1 を介して、細胞内 AMP 濃度、及び細胞内 NAD<sup>+</sup>濃度を増加させている状態において、細胞内の代謝産物がどのような変化を示しているか解析を行い、アディポネクチンが AdipoR1 を介して、制御している細胞内代謝経路を解明する。病態での変化も検討し、病態形成に関与する標的が存在すれば、運動模倣法の開発を行う。

## 5. 研究成果・波及効果

(1) **AdipoR に結合して活性化する内服可能な運動模倣薬の開発**: AdipoR と結合して、C2C12 骨格筋細胞内のカルシウム濃度を増加させ、AMPK を活性化し、PGC-1 $\alpha$  の発現を上昇させる候補化合物を同定した。それらの候補化合物から経口投与可能な低分子量化合物を絞り込んだ。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。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、AdipoR 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 という名前をつけて Nature Article に報告した(Nature 503: 493-499, 2013)。

(2) **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**: C2C12 骨格筋細胞において、アディポネクチンが AdipoR1 を介して、細胞内カルシウム濃度を増加させる分子メカニズムを解明するために、アディポネクチンが AdipoR1 を介して、細胞内カルシウム濃度を増加させるのに必要な候補としての可能性を示す分子を探索し、見出した。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。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。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、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。

(3) **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**: C2C12 骨格筋細胞において、アディポネクチンが AdipoR1 を介して、細胞内 AMP 濃度、及び細胞内 NAD<sup>+</sup>濃度を増加させる分子メカニズムを解明するため、アディポネクチンが AdipoR1 を介して、細胞内 AMP 濃度、及び細胞内 NAD<sup>+</sup>濃度を増加させるのに必要な候補としての可能性を示す分子・細胞内情報伝達経路を探索し、見出した。アディポネクチンが AdipoR1 を介して、細胞内 AMP 濃度及び NAD 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・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、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。

### ① 研究期間終了時までの成果及び将来的に期待される研究成果

メタボリックシンドロームや糖尿病、心血管疾患等の生活習慣病の予防・治療法として極めて重要で有効である運動を実施する必要があるがあっても、出来ない場合に必要となる内服可能な運動模倣薬を研究期間終了時までに関開発した。運動は、最善の健康長寿法でもあり、本研究による内服可能な運動模倣薬の開発は、健康社会の実現に資する画期的な研究成果となることが期待される。

### ② 本研究の成果がライフ・イノベーションの推進に寄与する関連性

本研究により、運動不足等によりメタボリックシンドロームや糖尿病、心血管疾患等の生活習慣病が激増している原因が解明され、その原因に基づいて開発する予防法は健康社会の実現に資する画期的な予防法となり、治療法は革新的な運動模倣薬の研究開発となり、ライフイノベーションの推進に寄与するという画期的な意義が期待される。日本人あるいはグローバルに全世界における生活習慣病罹患患者数の多さと今後の推定される増加率を考慮すると、本研究による成果が画期的で革新的な予防・治療法ならびに診断法に応用されることにより、ライフイノベーションの推進に寄与する波及効果は極めて高い。

### ③ 関連研究分野の進展や国民生活における社会的・経済的な課題解決など、本研究によってもたらされる波及効果

本研究の成果によって、メタボリックシンドロームや糖尿病、心血管疾患等の生活習慣病の分子病態・原因に応じた根本的な新規の革新的予防法・治療法を確立し、健康社会の実現に貢献する。とりわけ、運動が最も必要な高度肥満者では、膝等の関節への影響から運動の実施が不可である事が多々ある事、また、心不全や腎不全等に至ってしまった場合も実施は不可である事、さらには運動の実施が不可である要件を持たないヒトであっても、便利、且つ忙しい現代社会においては必要な運動を実施することは、極めて困難であることも多々ある事等から、現代社会の国民生活においては、最適で必要な予防・治療法を受けることが出来ない現実が存在しているということになるのに対して、本研究によって、運動の効用を代替することが出来る運動模倣薬の開発が実現出来たことにより、社会的課題が解決される。特に予防法が確立され、健康長寿が実現することにより、現代社会が抱える高額医療の増大という社会的・経済的課題が解決されることが期待出来る。

関連研究分野に対しては、運動の効用を模倣する方法の確立は、取りも直さず運動を科学してその効果の分子メカニズムを明らかにすることに他ならないので、医学・生命科学分野の全世界の研究に学術上の多大なインパクトを与え、進展に寄与するという波及効果が期待される。

## 6. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 12 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 12 件</p> <p>Kadowaki T, Kubota N, Ueki K, Yamauchi T: SnapShot: Physiology of Insulin Signaling. <i>Cell</i>. 2012. 148: 834. DOI:10.1016/j.cell.2012.02.004</p> <p>Kadowaki T, Ueki K, Yamauchi T, Kubota N: SnapShot: Insulin Signaling Pathways. <i>Cell</i>. 2012. 148: 624. DOI:10.1016/j.cell.2012.01.034</p> <p>Waki H, Nakamura M, Yamauchi T, Wakabayashi K, Yu J, Hirose-Yotsuya L, Take K, Sun W, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Fujita T, Aoyama T, Tsutsumi S, Ueki K, Kodama T, Sakai J, Aburatani H, Kadowaki T: Global mapping of cell type-specific open chromatin by FAIRE-seq reveals the regulatory role of the NFI family in adipocyte differentiation. <i>PLoS Genet</i>. 2011.7: e1002311. DOI 10.1371/journal.pgen.1002311</p> <p>Kitajima K, Miura S, Yamauchi T, Uehara Y, Kiya Y, Rye KA, Kadowaki T, Saku K: Possibility of increasing cholesterol efflux by adiponectin and its receptors through the ATP binding cassette transporter A1 in HEK293T cells. <i>Biochem. Biophys. Res. Commun</i>. 2011. 411: 305-311. DOI:10.1016/j.bbrc.2011.06.131</p> <p>Awazawa M, Ueki K, Inabe K, Yamauchi T, Kubota N, Kaneko K, Kobayashi M, Iwane A, Sasako T, Ohsugi M, Takamoto I, Yamashita S, Asahara H, Akira S, Kasuga M, Kadowaki T: Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via macrophage-derived IL-6 dependent pathway. <i>Cell Metabolism</i>. 2011. 13:401-412. DOI:10.1016/j.cmet.2011.02.010</p> <p>Yamauchi T, Kadowaki T.: Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. <i>Cell Metabolism</i>. 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. <i>Diabetologia</i>. 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. <i>J Immunol</i>. 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. <i>Int J Gynecol Pathol</i>. 2012. 31:352-357. DOI: 10.1097/PGP.0b013e3182469583</p> <p>Okada-Iwabu M, Yamauchi T*, 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. <i>Nature</i> 2013.503:493-499. DOI: 10.1038/nature12656.</p> <p>Kadowaki T, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Iwabu M: Adiponectin and its receptors: implications for</p>
------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>obesity-associated diseases and longevity. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014. 2:8-9. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70120-7</p> <p>Yamauchi T*, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T*: Adiponectin receptors: A review of their structure, function and how they work. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. 28:15-23. DOI: 10.1016/j.beem.2013.09.003.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表</p> <p>計 37 件</p>	<p>専門家向け 計 31 件</p> <p>山内 敏正、門脇 孝、「アディポネクチン・AdipoR の病態生理的意義」 神戸市 2011 年 4 月 21 日-23 日 日本内分泌学会</p> <p>山内 敏正、「アディポネクチンとインスリン抵抗性」 札幌市 2011 年 5 月 19 日-21 日 日本糖尿病学会</p> <p>山内 敏正、「アディポネクチンとアンチエイジング」 東京 2011 年 5 月 21 日 アンチ・エイジング医学</p> <p>山内敏正、「組織特異的遺伝子改変マウスを用いたアディポネクチン受容体の肥満2型糖尿病における病態生理的意義の解明」 名古屋 2012 年 2 月 17 日-18 日 日本糖尿病・肥満動物学会</p> <p>山内敏正、「アディポネクチンの作用機序」 盛岡 2012 年 3 月 2 日-3 日 糖尿病学 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>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</p>

<p>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」 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 lipid 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>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」</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>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> <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 5th AASD (Seoul, Korea, 2013.11.7)</p> <p>一般向け 計6件          山内敏正、「メタボ・糖尿病の根本治療薬開発に挑む」東京 日本青年館 中ホール          2011年6月12日(日) 読売テクノ・フォーラム科学講演会          2011年度ゴールド・メダル賞受賞記念講演会 科学の力で、日本を元気に</p> <p>山内敏正、「メタボ・糖尿病の根本治療薬開発に挑む」大阪 読売・大阪本社地下ギャラリー          2011年7月3日(日) 読売テクノ・フォーラム科学講演会          2011年度ゴールド・メダル賞受賞記念講演会 科学の力で、日本を元気に</p> <p>山内敏正、「メタボ・糖尿病の根本治療薬開発に挑む」東京大学医学部附属病院 中央診療棟 2中会議室 2011年7月29日(金) 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>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・糖尿病の根本治療薬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> <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</p> <p>計0件</p>	
<p>産業財産権          出願・取得          状況</p> <p>計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
<p>Webページ          (URL)</p>	

様式21

<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>読売テクノ・フォーラム科学講演会 2011年度ゴールド・メダル賞受賞記念講演会 科学の力で、日本を元気に「メタボ・糖尿病の根本治療薬開発に挑む」東京 日本青年館 中ホール 一般人。また自ら企画して高校生の東大見学会の際に、東大内の会議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。 当初計画していた医学会総会における展示博覧会の企画による対話は、震災のため、中止となった。</p> <p>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。</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7件</p>	<p>読売クオーター2011 夏号 98-106 ページ「メタボ・糖尿病の根本治療薬開発に挑む」 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－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 読売新聞、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>	

7. その他特記事項