

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 23 年度)**

本様式の内容は一般に公表されず

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)AdipoR に結合して活性化する内服可能な運動模倣薬の開発: AdipoR1 と結合して細胞内カルシウム濃度を増加させ、AMPK 等を活性化し、PGC-1α の発現等を上昇させる候補化合物を同定し、それらの候補化合物から経口投与可能な化合物に絞り込む。</p> <p>(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解明のために、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分子の同定を試みる。</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: 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⁺濃度を増加させる分子メカニズム解明のため、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⁺濃度を増加させるのに必要な分子をそれぞれ同定することを試みる。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⁺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。</p>

2. 研究の実施状況

<p>(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-1α 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。</p> <p>(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。</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: 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⁺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⁺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。アディポネクチンによる細胞内 AMP 濃度上昇に関わる可能性を示し</p>
--

様式19 別紙1

た分子の過剰発現の実験においては、アディポネクチンによる細胞内カルシウム濃度上昇には関わらないことが観察され、またこの分子の遺伝子ノックダウンの実験においては、アディポネクチンによるAMPK活性化が有意に抑制されるのが認められた。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計5件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計5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>
---------------------	--

様式19 別紙1

<p>会議発表 計9件</p>	<p>専門家向け 計6件 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</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>一般向け 計3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>図書 計0件</p>	
<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>

様式19 別紙1

Webページ (URL)	
国民との科学・技術対話の実施状況	<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。</p> <p>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>
新聞・一般雑誌等掲載 計1件	読売クォーター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」
その他	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成23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す

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	0	61,500,000	0
間接経費	38,100,000	19,650,000	0	18,450,000	0
合計	165,100,000	85,150,000	0	79,950,000	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	65,099,459	0	0	65,099,459	65,099,459	0	0
間接経費	19,650,000	0	0	19,650,000	19,650,000	0	0
合計	84,749,459	0	0	84,749,459	84,749,459	0	0

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	42,545,076	分子間相互作用解析装置、試薬等
旅費	3,772,070	研究成果発表等旅費(第23回日本肥満学会・淡路)等
謝金・人件費等	0	
その他	18,782,313	遺伝子改変マウスの飼育業務等
直接経費計	65,099,459	
間接経費計	19,650,000	
合計	84,749,459	

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
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
				0		