

平成 30 年 5 月 23 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15487

研究課題名(和文)生活習慣病の予防を目指した次世代機能性健康食品の開発に向けた検討と解析

研究課題名(英文)The investigation and analysis for developing next-generation functional foods against lifestyle-related diseases

研究代表者

岩部 美紀(Iwabu, Miki)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：70392529

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文):新規生活習慣病予防法を確立すべく、野菜・果物やその加工品を対象として、アディポネクチン/AdipoR作用を標的とする次世代機能性食品の開発に繋がる科学的エビデンスの構築を目的とした。培養細胞を用い、抗生活習慣病効果を有する植物素材・有効成分の同定を行った。さらに、生活習慣病モデル動物を用い、素材・有効成分の血糖降下作用を検討した(論文投稿準備中)。さらに、急性毒性、長期投与を行い、食品開発可能性を検討した。

研究成果の概要(英文):The aim of this research was to generate scientific evidence for vegetables, fruits and their processed products that may serve as a basis for developing next-generation functional foods directed toward promoting adiponectin/AdipoR action, thereby establishing novel preventive measures against lifestyle-related diseases. In this research, vegetable ingredients/functional substances with lifestyle-related disease-counteractive properties were identified in experiments using cultured cells. Again, all identified vegetable ingredients/functional substances were examined for their glucose-lowering properties in animal models of lifestyle-related diseases (in preparation). Furthermore, these vegetable ingredients/functional substances were examined for their acute and chronic toxicity profile to explore their potential for product development.

研究分野：生化学・分子生物学・糖尿病学・代謝学・病態栄養学

キーワード：糖尿病 食品 農林水産物 生体機能利用

## 1. 研究開始当初の背景

我が国の死因の上位を占める癌、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ることから、その原因を解明して予防法・治療法を開発することは、世界的・国民的な課題の解決に貢献する挑戦的な取り組みと言える。

これまでに、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示してきた (Nat. Med., 2001; Nat. Med., 2002)。このアディポネクチンの受容体 (AdipoR1・AdipoR2) を世界で初めて同定した (Nature, 2003)。

さらに、AdipoR1・AdipoR2 が個体レベルにおいて、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示してきた (Nat. Med., 2007)。また、アディポネクチン・AdipoR1 経路が運動とよく似た効果を発揮することも明らかにした (Nature, 2010)。ごく最近、独自のアディポネクチン受容体 (AdipoR) 活性化薬スクリーニング法 (特許取得済み) を駆使し、遂に世界初・日本発の AdipoR 活性化低分子化合物の取得に成功した (Nature, 2013)。

さらに、AdipoR の立体構造を明らかにした (Nature, 2015)。現在、これまでの研究成果を基盤とし、糖尿病治療薬の開発を目指して、AdipoR 活性化低分子化合物のヒトへの最適化に取り組んでいるが、これらの成果やスクリーニング技術の蓄積が、本研究課題である予防を目指した機能性食品の開発に有効かつ効率的に生かせると考えている。

## 2. 研究の目的

我々は、肥満に伴って、脂肪細胞から分泌される生理活性物質アディポネクチンが低下し、全身でのアディポネクチン AdipoR の作用低下が、メタボリックシンドローム・2 型糖尿病激増の主因であり、その作用を増強させることが根本的な治療戦略となることを示してきた。これまでに我々は、治療の観点から、アディポネクチン/AdipoR 作用を活性化させる低分子化合物の開発とヒトへの最適化を行ってきた。

本研究課題では、これまでの研究成果やスクリーニング技術を利用・発展し、治療ではなく、予防の観点から、生活習慣病抑制を目指し、新規生活習慣病予防法を確立すべく、野菜・果物やその加工品を対象として、アディポネクチン/AdipoR 作用を標的とする次世代機能性食品の開発に繋がる科学的エビデンスの構築を目的とする。

## 3. 研究の方法

生活習慣病治療の鍵分子であるアディポネクチン/AdipoR 経路を標的とした植物素材由来の生活習慣病を予防する次世代機能性健康食品の開発に繋がるエビデンスを構築することを目的とし、具体的に以下を計画・実施する。

(1) 培養細胞（骨格筋モデル培養細胞等）を用いた抗生活習慣病効果（アディポネクチン増加、AdipoR 増加、AMPK 活性化作用など）を有する植物素材・有効成分の同定

(2) 生活習慣病モデル動物（高脂肪食負荷マウス、肥満・2 型糖尿病モデルマウス、各種 AdipoR 欠損マウス等）を用いた植物素材・有効成分の検証

(3) 安全性試験（毒性試験）による食品開発応用への最終確認

(1) ~ (3) を 2 年間で達成する。

具体的な方法は、以下に示す。

(1) 培養細胞（骨格筋モデル培養細胞等）を用いた抗生活習慣病効果（アディポネクチン増加、AdipoR 増加、AMPK 活性化作用など）を有する植物素材・有効成分の同定：

我々は独自の *in vitro* スクリーニングを経て、あらゆる種の植物素材から、抗生活習慣病効果を有する候補素材として、アディポネクチン増加素材、AdipoR 増加素材、AMPK 活性化素材を、既に見出している。

アディポネクチン増加素材については、これまでに得られた候補素材を中心に、脂肪細胞のモデル細胞である 3T3-L1 細胞を用い、アディポネクチン増加作用 (mRNA レベル、タンパク質レベル、分泌レベル等) について、アディポネクチン増加効果について、検討を重ねる。

AdipoR 増加素材については、骨格筋モデル培養細胞である C2C2 細胞および、肝細胞のモデル培養細胞である Fao 細胞等を用い、AdipoR の発現量増加作用を検証する。

また、AMPK 活性化素材（アディポネクチン様作用）については、骨格筋モデル培養細胞である C2C2 細胞および、肝細胞のモデル培養細胞である Fao 細胞等を用い、AMPK の活性化を検討する。AMPK (AMP-activated protein kinase) は、エネルギー代謝において、重要な役割を果たす。アディポネクチンは、骨格筋及び肝臓において、AMPK を活性化し、脂肪酸燃焼と糖取り込みを促進し、インスリン抵抗性を改善する (Nat. Med., 2001; Nat. Med., 2002)。また、AdipoR 活性化低分子化合物、AdipoRon もアディポネクチンと同様に AMPK を活性化する作用を持つ (Nature, 2013)。アディポネクチンと同様の効果をもつ植物由来の素材を探索する。

それぞれの候補素材において、物質の特性を考慮した分画を行い、ゲル濾過、HPLC などを用い、有効成分の絞り込みを開始する。

さらに、それぞれの候補素材において、物質の特性を考慮した分画を行い、ゲル濾過、

HPLC、LC/MSなどを組み合わせ、有効成分の同定を行う。

(2) 生活習慣病モデル動物(高脂肪食負荷マウス、肥満・2型糖尿病モデルマウス、AdipoR欠損マウス等)を用いた植物素材・有効成分の検証:

既に得られている候補素材を中心に生活習慣病モデル動物を用いて、個体レベルでの作用について検討する。アディポネクチン増加素材については、高脂肪食負荷マウス、肥満・2型糖尿病モデルマウスなどに投与し、実際に血中のアディポネクチン量が増加するか、さらには、血糖降下作用があるかどうか検討する。AdipoR増加素材については、高脂肪食負荷マウス、肥満・2型糖尿病モデルマウスなどに投与し、代謝に重要な各組織(骨格筋、肝臓など)において、AdipoRの遺伝子発現を検討する。AMPK活性化素材については、代謝に重要な各組織(骨格筋、肝臓など)におけるAMPK活性化能を検討する。上記、検討の中からより有効性の高い植物素材を同定する。

さらに、得られた植物素材・有効成分について、高脂肪食負荷マウス、肥満・2型糖尿病モデルマウスに投与し、血糖降下作用など、抗糖尿病作用について検討する。さらに、AdipoR欠損マウスを用いることにより、血糖降下作用などの作用がAdipoR依存性であるかどうか検討する。

(3) 安全性試験(毒性試験)による食品開発応用への最終確認:

予定している有効成分における急性毒性試験、反復投与毒性試験、長期投与試験には、植物素材もしくは有効成分が十分量必要になることが予想される。(1)及び(2)で得られた結果より、候補となる素材の必要な量の素材もしくは有効成分の確保に着手する。

さらに、生活習慣病モデル動物等で、抗糖尿病作用が確認された植物素材、または、有効成分について、急性毒性試験、反復投与毒性試験、長期投与試験を実施する。

最終的に野菜・果物やその加工品からアディポネクチン/AdipoR作用を増加させる植物素材由来の健康食品を少なくとも1個見出し、次世代機能性健康食品の開発にステップアップさせうる植物素材・有効成分の取得を目指し、新規糖尿病予防法の確立に繋げる。

#### 4. 研究成果

(1) 培養細胞(骨格筋モデル培養細胞等)を用いた抗生活習慣病効果(アディポネクチン増加、AdipoR増加、AMPK活性化作用など)を有する植物素材・有効成分の同定:

独自の*in vitro*スクリーニングを経て見出したアディポネクチン増加素材、AdipoR増加素、AMPK活性化素材(アディポ

ネクチン様作用)について、それぞれのモデル培養細胞を用いて、その作用を検討し、物質の特性を考慮した分画を行い、有効成分の絞り込みを行った。さらに、それぞれの候補素材において、物質の特性を考慮した分画を行い、ゲル濾過、HPLC、LC/MSなどを組み合わせ、有効成分の同定を行った(論文投稿準備中)。

(2) 生活習慣病モデル動物(高脂肪食負荷マウス、肥満・2型糖尿病モデルマウス、AdipoR欠損マウス等)を用いた植物素材・有効成分の検証:

候補素材を中心に生活習慣病モデル動物を用いて、個体レベルでの作用、特に代謝に重要な各組織(骨格筋、肝臓など)における効果を検討した。検討の中からより有効性の高い植物素材を選抜した。さらに、得られた植物素材・有効成分について、高脂肪食負荷マウス、肥満・2型糖尿病モデルマウスに投与し、血糖降下作用を検討した。さらに、AdipoR欠損マウスを用い、血糖降下作用などの作用のAdipoR依存性を検討した(論文投稿準備中)。

(3) 安全性試験(毒性試験)による食品開発応用への最終確認:

(1)及び(2)で得られた結果より、候補となる素材の必要な量の素材もしくは有効成分を確保した。さらに、生活習慣病モデル動物で、抗糖尿病作用が確認された植物素材について、急性毒性を検討し、長期投与を行った(未発表)。

現在、2型糖尿病、肥満、高血圧などは、日本のみならず、世界中で増大していることから、世界的にも、野菜や果物を摂取することをすすめている指針などが出され、様々な啓発運動も行われている。本課題の成果により、植物の摂取法に科学的根拠を付加することができることが期待される。さらに、代謝の改善に有用な作用をもつ成分の同定や実験データは、疫学的調査から提言されている野菜や果物の積極的な摂取という生活習慣病に対する治療指針に分子基盤を与える可能性があると考えられ、意義が高いと考えられる。

今後、本研究課題の成果が予防を目指した機能性食品の開発に有効かつ効率的に生かせ、研究成果のさらなる発展が期待され、生活習慣病抑制に貢献しうるものと考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

① 岩部 美紀、山内 敏正、門脇 孝  
【肥満糖尿病克服への新たな挑戦】「アデ

イボロンと健康長寿」糖尿病 59, 736-739, 2016  
DOI: <https://doi.org/10.11213/tonyoby.o.59.736>

[学会発表] (計 13 件)

- ① 岩部 美紀、山内 敏正、岩部 真人、門脇 孝「アディポネクチン受容体の構造と機能」  
第 12 回 炎症・脂質代謝・メタボリサーチフォーラム (2018 年 東京大学大学院薬学系研究科総合研究棟 2 階講堂 (280) (東京都・文京区))
- ② 岩部 美紀、山内 敏正、岩部 真人、門脇 孝「大学発の新規生活習慣病治療薬開発におけるトランスレーショナルリサーチの実現に向けて」  
東大病院先端医療シーズ開発フォーラム 2018 (2018 年 東京大学伊藤国際学術研究センター (東京都・文京区))
- ③ 岩部 美紀、山内 敏正、岩部 真人、門脇 孝「アディポネクチン・アディポネクチン受容体研究の最前線」  
第 38 回 日本肥満学会 (2017 年 大阪国際会議場 (大阪府・大阪市))
- ④ 岩部 美紀「糖・脂質代謝制御におけるアディポネクチン受容体の構造と機能解析」  
平成 29 年度 自然科学研究機構 生理学研究所研究会 臓器連関による生体防御システムとその変容の仕組み (2017 年 岡崎カンファレンスセンター (愛知県・岡崎市))
- ⑤ 岩部 (岡田) 美紀、山内 敏正、岩部 真人、門脇 孝「Novel structures and functions of adiponectin receptors」  
DISIRE Conference 2017 (2017 年 リーガロイヤルホテル東京 (東京都・新宿区))
- ⑥ 岩部 美紀、山内 敏正、岩部 真人、門脇 孝「アディポネクチン受容体の立体構造情報を利用したアゴニストの最適化に向けた検討」  
第 60 回 日本糖尿病学会年次学術集会 (2017 年 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市))
- ⑦ 岩部 美紀、山内 敏正、岩部 真人、門脇 孝「アディポネクチン受容体アゴニストの糖尿病治療への応用に向けた検討と解析」  
第 90 回 日本内分泌学会学術総会 (2017 年 京都市勧業館みやこめっせ (京都市・京都市))
- ⑧ 岩部 美紀、山内 敏正、岩部 真人、

門脇 孝「アディポネクチン受容体の抗体創薬に向けた検討と解析」  
第 10 回 システム疾患生命科学による先端医療技術開発シンポジウム (2017 年 東京大学武田先端知ビル (東京都・文京区))

- ⑨ 岩部 美紀、山内 敏正、岩部 真人、門脇 孝「大学発の新規糖尿病治療薬開発におけるトランスレーショナルリサーチの実現を目指して」  
東大病院先端医療シーズ開発フォーラム 2017 (2017 年 東京大学伊藤国際学術研究センター (東京都・文京区))
- ⑩ 岩部 美紀、山内 敏正、岩部 真人、門脇 孝「アディポネクチン受容体アゴニストの肥満症治療への応用に向けた挑戦」  
第 37 回 日本肥満学会 (2016 年 東京ファッションタウンビル (東京都・江東区))
- ⑪ 岩部 美紀、山内 敏正、岩部 真人、門脇 孝「アディポネクチン受容体の構造と機能解明」  
第 21 回 アディポサイエンスシンポジウム (2016 年 千里ライフサイエンスセンター (大阪府・豊中市))
- ⑫ 岩部 美紀、山内 敏正、岩部 真人、門脇 孝「アディポネクチン受容体の立体構造とアゴニストの最適化に向けた検討と解析」  
第 59 回 日本糖尿病学会年次学術集会 (2016 年 国立京都国際会館 (京都府・京都市))
- ⑬ 岩部 美紀、山内 敏正、岩部 真人、門脇 孝「アディポネクチン受容体の立体構造とアゴニストの最適化に向けた検討と解析」  
第 89 回 日本内分泌学会学術総会 (2016 年 国立京都国際会館 (京都府・京都市))

[図書] (計 6 件)

- ① 岩部 美紀、山内 敏正、岩部 真人、門脇 孝  
【動脈・静脈疾患の基礎研究動向】「アディポネクチンと血管疾患」動脈・静脈の疾患 (下) 日本臨床 (日本臨床社・大阪府大阪市) 75 巻 5 号, 1068-1075 (全 610 頁), 2017
- ② 岩部 美紀、山内 敏正、岩部 真人、門脇 孝  
【老化と生体恒常性】「運動模倣効果と老化制御を目指した新規 AdipoR 標的薬の開発」CLINICAL CALCIUM (医薬ジャーナル社・大阪府大阪市) 27 巻 7 号, 67-73

(全143頁), 2017

- ③ 岩部 美紀、山内 敏正、岩部 真人、門脇 孝  
「アディポネクチン受容体の構造」内分  
泌・糖尿病・代謝内科 (科学評論社・東  
京都千代田区) 43 巻 2 号, 170-174 (全  
90 頁), 2016
- ④ 岩部 (岡田) 美紀  
【若手研究者ドキュメンタリー Rising  
Stars 輝ける研究者たち 第 22 回】  
Diabetes Strategy (先端医学社・東京都  
中央区) 6 巻 3 号, 37-46 (全 48 頁), 2016
- ⑤ 岩部 美紀、山内 敏正、岩部 真人、門脇 孝  
【話題】「アディポロン」内分泌・糖尿病・  
代謝内科 (科学評論社・東京都千代田区)  
42 巻 4 号, 298-303 (全 82 頁), 2016
- ⑥ 岩部 (岡田) 美紀  
【トップランナーに聞く】第 61 回最終回  
「大学発の創薬の実現を目指して」最新  
医学 (最新医学社・大阪市中央区) 71 巻  
4 号, 857-861 (全 166 頁), 2016

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

岩部 美紀 (IWABU, Miki)  
東京大学・医学部附属病院・特任准教授  
研究者番号: 7 0 3 9 2 5 2 9

### (3) 連携研究者

岩部 真人 (IWABU, Masato)  
東京大学・医学部附属病院・特任准教授  
研究者番号: 3 0 5 5 7 2 3 6

山内 敏正 (YAMAUCHI, Toshimasa)  
東京大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号: 4 0 3 7 2 3 7 0

門脇 孝 (KADOWAKI, Takashi)  
東京大学・医学部附属病院・教授  
研究者番号: 3 0 1 8 5 8 8 9