

科学研究費助成事業（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	20229008	研究期間	平成20年度～平成24年度
研究課題名	代謝制御機構の統合的理解とその破綻	研究代表者 (所属・職)	門脇 孝（東京大学・医学部附属病院・教授）

【平成23年度 研究進捗評価結果】

評価		評価基準
○	A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
	A	当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
	B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
	C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である
<p>(意見等)</p> <p>本研究は、栄養や運動という生体活動の基本的な現象に対して分子レベルでアプローチする研究であり、とくにインスリンという古典的なホルモンに加えてアディポネクチンという新規の生理活性物質の機能を中心に、代謝制御の臓器間クロストーク、細胞機能・恒常性のメカニズムを明らかにする新規性の高い研究計画のもと、幾つかの重要な進展があり、研究は期待以上に順調に進捗している。例えば脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンが骨格筋内で運動と同様の効果をもたらすことを明らかにした分析などは、栄養と運動の代謝に与える影響を解明する重要な知見であり、生活習慣病対策の重要性に対する科学的な根拠になるものである。今後、本研究の成果を日常診療など臨床の場に応用する成果還元を期待したい。</p>		

【平成25年度 検証結果】

検証結果

A+

我が国における死因の上位を占める心血管疾患の主因である糖尿病・メタボリックシンドロームの原因解明と治療法の開発を目標に、代謝制御の2大経路であるインスリン(Ins)とアディポネクチン(Ad)に焦点を当て、それらの代謝制御とその破綻の統合的解明を行ってきた。研究の方法は、(1)代謝制御における臓器間クロストークのメカニズム解明；(2)代謝制御における細胞機能・恒常性のメカニズム解明の2つの流れである。

(1)については、①脂肪細胞由来のAdが骨格筋でAdipoR1を介して、ミトコンドリアの量と機能の改善をさせた結果、代謝と運動持久力を高め、運動した時と同様の効果をもたらすことを見だし、さらにAdipoR1活性化低分子化合物を見いだした。②AdがマクロファージでIL-6の増加を介して肝臓でIRS-2を増加させ、Ins感受性を増加させることを見いだした。③マクロファージでのClass 1B-PI3Kの抑制が肥満による脂肪組織の炎症を低減させ、Ins抵抗性を改善させることを見いだした。

(2)については、①肝臓において絶食時にはIRS-2がPI3Kを活性化して、糖新生を抑制し、摂食時にはIRS-1がPI3Kを活性化して中性脂肪合成を促進している事で、代謝制御に重要な働きをしていることを見いだした。②血管内皮細胞のIRS-2がInsの骨格筋への移行に重要な働きをしていることを見いだした。肥満では、血管内皮細胞のIRS-2が低下しており、骨格筋への糖取り込みを促進するInsの骨格筋への移行の移行が低下し、糖取り込みが障害される仕組みを見いだした。したがってIRS-2の活性化分子の開発は、糖尿病治療薬の開発につながることを示唆した。③膵臓β細胞におけるClass1A-PI3Kの低下が、2型糖尿病で認められる膵臓β細胞の量と機能の低下の原因であることを見いだした。

栄養と運動のバランスの破綻が生活習慣病の本体であるが、これらの研究成果は、生活習慣病対策の重要な科学的根拠になるものである。さらに、治療薬に結び付く、低分子化合物の発見にも成功しており、5年間の研究成果は見事なものがあると言えよう。