

## 自己評価報告書

平成 23 年 4 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究 (S)

研究期間：2008～2012

課題番号：20229008

研究課題名 (和文) 代謝制御機構の統合的理解とその破綻

研究課題名 (英文) Integrated elucidation of metabolic pathway in the physiology and pathology.

研究代表者

門脇 孝 (KADOWAKI TAKASHI)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：30185889

研究代表者の専門分野：内科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：アディポネクチン、インスリン、AdipoR、糖代謝、脂質代謝

## 1. 研究計画の概要

糖・脂質・エネルギー代謝は生命発現にとって極めて重要である。インスリン(Ins)とアディポネクチン(Ad)はこれら代謝制御の2大経路である。我国で死因一位の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激増の原因解明と治療法開発には、代謝制御とその破綻の統合的理解が不可欠である。本研究では、各組織での Ad 作用を解明出来る組織特異的 Ad 受容体(AdipoR)欠損マウスと Ins 作用を各組織でプライマリーに欠損させた効果を解明出来る組織特異的 Ins 受容体基質(IRS)欠損マウスを駆使し、中枢・末梢の各組織及び全身における Ad と Ins 作用の全容解明を中心にして、代謝制御機構の統合的理解とその破綻の改善法開発に至るまでの(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及び(2)代謝制御における細胞機能・恒常性のメカニズムの解明を目的とする。

## 2. 研究の進捗状況

(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:全身の IRS、及び AdipoR 欠損マウスに加え、各組織特異的欠損マウスを作製し、解析を開始した。特に骨格筋における AdipoR1 経路がミトコンドリアの数と機能に重要であることを明らかにした (*Nature* 464: 1313-1319, 2010)。さらに、骨格筋において、アディポネクチン/AdipoR1 がカルシウムシグナル、AMPK、SIRT1 を介し、PGC-1alpha やミトコンドリア機能を制御し、運動と同じような効果を示すことを明らかにした。このことは、現在ヒトの糖尿病・Ins 抵抗性の原因と考えられている骨格筋ミトコンドリア数と機能の低下が、肥満に伴う脂肪細胞からの Ad の分泌低下、すなわち脂肪組織と骨格筋の間でのクロ

ストークによって引き起こされている、という事を意味する画期的な新知見である。(2)代謝制御における細胞機能・恒常性のメカニズムの解明:既に作製済の IRS or AdipoR 各組織特異的欠損マウスにおいて、それぞれの組織における糖・脂質・エネルギー代謝や動脈硬化に関する表現型を解析した。特に血管内皮における AdipoR2 が抗動脈硬化作用を有すること(未発表データ)、また、血管内皮における IRS-2 がインスリンの骨格筋への移行に重要な役割を果たすことを明らかにした (*Cell Metab.* 13: 294-307, 2011)。このことは、全身の代謝制御と恒常性に最重要である骨格筋 Ins 感受性に、血管内皮における IRS-2 機能が重要である、という事を意味する画期的な新知見である。また、これまでに作製完了した炎症・酸化ストレス・虚血・小胞体ストレス応答性発光インジケーターマウスを用いて個体レベルで生きたまま組織の細胞内ストレスの解析を開始した。

## 3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

(理由)本課題において、各遺伝子欠損マウスの解析により、*Cell Metab.*, 8, 49-64, 2008、*Nature* 464: 1313-1319, 2010、*Cell Metab.* 13: 294-307, 2011 など質・量共に当初の計画以上の成果が挙がっており、今後も本研究によって論文発表を準備している、またシーズとなる成果も十分に挙げている段階であり、極めて順調であると言える。

## 4. 今後の研究の推進方策

(1)今後、遺伝・環境因子負荷を含めた各組織特異的欠損マウスにおいて変化しうる遺伝子・タンパク質群の網羅的解析・メタボローム解析を本格的に着手する時期にあたり、技術的側面を含めた解析精度の高度化・強化を図る必要があり、現在、進めているそ

の基盤整備を着実に遂行する。

(2) 当初の計画以上に進展しており、極めて順調に遂行しているため、予定を超える解析数・マウス数を予想している。そのため、当初の研究経費では十分ではない可能性が高く、本課題基盤Sを基盤としてさらに発展した科研費の応募や、実際の実験においてさらなる効率化を図りたいと考えている。

#### 5. 代表的な研究成果

(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5件)

1. 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. *Cell Metabolism* 13: 401-412, 2011
2. Kubota T, Kubota N, Kumagai H, Yamaguchi S, Kozono H, Takahashi T, Inoue M, Itoh S, Takamoto I, Sasako T, Kumagai K, Kawai T, Hashimoto S, Kobayashi T, Sato M, Tokuyama K, Nishimura S, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Yamazaki T, Ezaki O, Kawamura K, Masuda H, Moroi M, Sugi K, Oike Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Tsutsui M, Terauchi Y, Tobe K, Nagai R, Kamata K, Inoue, K Kodama T, Ueki K, Kadowaki T: Impaired insulin signaling in the endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by the skeletal muscle. *Cell Metabolism* 13: 294-307, 2011
3. Kaneko K, Ueki K, Takahashi N, Hashimoto S, Okamoto M, Awazawa M, Okazaki Y, Ohsugi M, Inabe K, Umehara T, Yoshida M, Kakei M, Kitamura T, Luo J, Kulkarni RN, Kahn CR, Kasai H, Cantley LC, Kadowaki T: Class IA phosphatidylinositol 3-kinase in pancreatic  $\beta$  cells controls insulin secretion by multiple mechanisms. *Cell Metabolism* 12: 619-632, 2010
4. Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Sato K, Nakagawa T, Funata M, Yamaguchi M, Namiki S, Nakayama R, Tabata M, Ogata H, Kubota N, Takamoto I, Hayashi YK, Yamauchi N, Waki H, Fukayama M, Nishino I, Tokuyama K, Ueki K, Oike Y, Ishii S, Hirose K, Shimizu T, Touhara K, Kadowaki T: Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC1 $\alpha$  and mitochondria by Ca<sup>2+</sup> and AMPK/SIRT1. *Nature* 464: 1313-1319, 2010
5. Kubota N, Kubota T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Mineyama T, Ogata H, Tokuyama K, Ohsugi M, Sasako T, Moroi M, Sugi K, Kakuta S, Iwakura Y, Noda T, Ohnishi S, Nagai R, Tobe K,

Terauchi Y, Ueki K, Kadowaki T: Dynamic functional relay between insulin receptor substrate-1 and -2 in hepatic insulin signaling during fasting and feeding. *Cell Metabolism* 8: 49-64, 2008

[学会発表] (計5件)

1. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Ueki K, Kadowaki T: Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 $\alpha$  and mitochondria by Ca<sup>2+</sup> signalling and AMPK/SIRT1 like exercise. 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. 2010.9.22 Stockholm.
2. Kadowaki T: Role of adiponectin/AdipoR1 in skeletal muscle in mitochondrial biogenesis, exercise endurance and insulin sensitivity. The 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010) 2010.3.28 京都
3. Kadowaki T: Adipocyte. 20<sup>th</sup> World Diabetes Congress (IDF) 2009.10.20 Montreal
4. Kadowaki T: The Rule of IRS2 in Hepatic Insulin Sensitivity. American Diabetes Association 69<sup>th</sup> Scientific Sessions 2009. 6.6 Louisiana
5. Kadowaki T: Epidemic of type 2 diabetes in Japan-Its causes and preventive strategies. 3<sup>rd</sup> International Congress on Pre diabetes and the Metabolic Syndrome. 2009.4.2 Nice

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]

<http://dm301k.umin.jp/>