

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2年 6月 10日現在

機関番号：12601

研究種目：特別推進研究

研究期間：2014～2019

課題番号：26000012

研究課題名（和文） 健康長寿のための普遍的代謝調節経路の包括的・発展的研究

研究課題名（英文） Comprehensive and expansive research of the universal metabolic regulation mechanisms for healthspan

研究代表者

門脇 孝 (KADOWAKI, Takashi)

東京大学・医学部附属病院・客員研究員

研究者番号：30185889

交付決定額（研究期間全体）（直接経費）：400,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題では、健康長寿のための普遍的代謝経路の解明とその実現への方法論を確立することを目的とした。寿命延長効果をもたらす高等生物に適したカロリー制限の科学と方法（栄養素の量と質）を明らかにすることに成功し、健康長寿を制御する普遍的シグナルを同定した。さらに、代謝制御経路を基盤にした健康長寿実現に向けた科学と方略の確立を目指し、前臨床として、糖尿病治療薬・健康長寿薬の開発候補品の選抜に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究推進による普遍的代謝制御機構の解明によって、「最も良い食事は何か」「健康長寿を実現するためにはどうすればよいか」の問いに科学的根拠に基づいた答えを出すことが出来る。さらに、生化学・分子生物学・構造生物学・代謝学・糖尿病学などを融合した分野の垣根を越えた、新たな学問領域「統合生命科学分野」の構築に貢献しうる。さらに、創薬の実現は、糖尿病・生活習慣病治療、さらには健康長寿の実現に大きく寄与する。生活習慣病の克服、さらには活力ある高齢化社会、先制医療の実現をもたらす包括的研究として意義が高いものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：This research theme is intended to establish the methodology for the elucidation of universal metabolic pathways involved in promoting healthspan as well as for the realization of healthspan. To this end, to date, our laboratory has not only successfully established the science and methodology of calorie restriction appropriate and conducive to lifespan prolongation in higher forms of life and identified universal signaling pathways involved in regulating healthspan, but has also successfully screened preclinical candidate compounds for antidiabetic and healthspan-promoting drugs in its pursuit of the science and methodology for the realization of healthspan in humans, which involves, as a basis, relevant metabolism-regulating pathways.

研究分野：代謝学

キーワード：糖尿病・細胞内シグナル伝達・生体分子医学・健康長寿・アディポネクチン

1. 研究開始当初の背景

地球上の全ての生物の進化は、飢餓や低栄養に対する適応の歴史であり、人類も含め、生物の寿命はこれら環境因子によって規定されてきた。実際、低栄養やそれに伴う免疫力の低下、感染症がヒトの死亡原因の主因を占めていたことは記憶に新しい。ところが20世紀後半より、人類はこれまでの歴史上経験したことがない過栄養の時代を迎え、その過栄養が生活習慣病などの疾患を引き起こし、寿命短縮の原因になっている。このような短期間の劇的な栄養・環境の変化によってもたらされる問題を抜本的に解決するためには、様々な栄養・環境状態における生物の普遍的生命現象の根源を俯瞰的に解明し、その破綻のメカニズムを理解することが不可欠である。本課題では、健康長寿のための普遍的代謝経路の解明とその実現への方法論の確立を目的とする。

2. 研究の目的

本研究課題では、健康長寿のための普遍的代謝経路の解明とその実現への方法論を確立することを目的とする。具体的には次の研究計画(1)―(3)を目的とした。

(1) 寿命延長効果をもたらす高等生物に適したカロリー制限の科学と方法(栄養素の量と質)を明らかにする。(2) 健康長寿を制御する普遍的シグナルを同定する。(3) 代謝制御経路を基盤にした健康長寿実現に向けた科学と方略を確立する。

3. 研究の方法

様々な種類・程度の栄養環境下における生物学的反応やその調節機構をメタボローム解析、エピゲノム解析、トランスクリプトーム解析などの手法を駆使して明らかにする(栄養シグナルの解明)。この情報から栄養状態などの環境によって規定され老化や寿命として表現される個体としての生物学的反応を、各臓器の反応の違いと臓器間での協調の結果として俯瞰的に理解することを試みる(長寿シグナルの解明)。

さらに、抗糖尿病ホルモンであるアディポネクチン/アディポネクチン受容体(AdipoR)シグナルが新規の寿命決定に深く関わることを明らかにし、その活性化低分子化合物 AdipoRon の取得にも成功したことから、栄養状態などの環境を変化させ、臓器別の生物学的反応を解析し、発生活工的手法や AdipoR 活性化低分子化合物をツールとし、アディポネクチン/AdipoR シグナルを臓器特異的に遮断・増強することで、アディポネクチンや既知の長寿遺伝子以外の新たな健康長寿経路を明らかにする。

さらに AdipoR 活性化低分子化合物の取得により、臨床応用に向けた“構造活性相関”、AdipoR の構造決定により、“構造機能相関”の本格的解析を推進し、最終的に、健康長寿のための普遍的代謝経路を明らかにし、健康長寿薬としての AdipoR 活性化薬の臨床研究へのステージに進みうる科学的エビデンスを構築する。

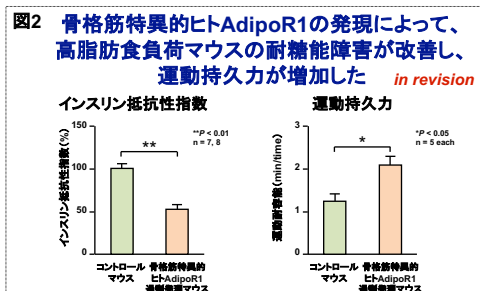
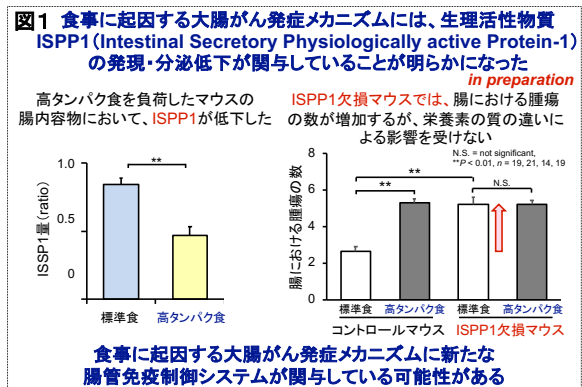
4. 研究成果

(1) 寿命延長効果をもたらす高等生物に適したカロリー制限の科学と方法(栄養素の量と質)を明らかにする。

摂取カロリーの最適な「質」を決定するため、カロリー制限を一定とし、炭水化物、タンパク質、脂質の割合を変動させ、それぞれのマウスにおける寿命を検討した。さらに、摂取カロリーの最適な「量」と「質」の結果を組み合わせ、炭水化物、タンパク質、脂質の割合を変動させ、寿命効果を検討し、マウスにおいて、寿命が延長する健康食として、最適な炭水化物、タンパク質、脂質の割合を決定することができた(論文投稿準備中)。さらに、高タンパク食による大腸がん発症メカニズムに生理活性物質 ISPP1 (Intestinal Secretory Physiologically active Protein-1) の発現・分泌低下が関与していることを明らかにした(論文投稿準備中、図1)。食事に起因する大腸がん発症メカニズムに新たな腸管免疫制御システムが関与している可能性を見出した(図1)。また、様々な栄養素負荷を行い、代謝パラメータ及び寿命の検討や、寿命・代謝関連臓器におけるメタボローム解析を行い、関連する生物学的反応や代謝調節機構の同定を進めた。様々な栄養条件下での寿命関連臓器や代謝関連臓器における生物学的反応やその代謝調節機構を明らかにし、健康長寿に最適な摂取カロリーバランスと、栄養シグナルを総合的に解析した(論文投稿準備中)。

(2) 健康長寿を制御する普遍的シグナルを同定する。

AMPK/SIRT1 依存的/非依存的寿命延長経路のそれぞれの細胞内シグナル、臓器間ネットワークを AdipoR 活性化低分子化合物(AdipoRon)と AdipoR 各種遺伝子改変動物(全身/組織特異的 AdipoR 欠損/過剰発現マウス)を組み合わせ、メタボローム・トランスクリプトーム解析などを行い、個体レベルでの代謝パラメータなどを解析し、寿命延長効果の有無を検証した。これまでの結果を統合的に解析し、最終的に健康長寿を制御する普遍的シグナルを同定した。また、骨格筋特異的ヒト AdipoR1 過剰発現マウスの解析により、ヒト AdipoR1 の過剰発現がインスリン抵抗性の改善や運動持久力の改善に寄与することが明らかとなった(*in revision*, 図2)。また、AdipoR が寿命延長シグナルを活性化し(Nature, 503, 7477, 2013, NPJ



Ageing Mech. Dis. 1, 15013, 2015)、さらに、AdipoR の立体構造解析に成功し、AdipoR が亜鉛イオンを配位している 7 回膜貫通型受容体であり、GPCR と構造的に全く異なることが明らかとなった (Nature, 520, 312, 2015、図 3)。さらに、構造機能解析を進め、その過程で脂質代謝における AdipoR の新規シグナル伝達経路を見出した (Nature, 520, 312, 2015、*in revision*)。亜鉛イオンを配位しているタイプの 7 回膜貫通型受容体は、AdipoR が初めての報告であり、さらに、脂質分解機能を有する本研究成果は、受容体研究にブレイクスルーをもたらすものであり、今後のさらなる発展も期待できる。

(3) 代謝制御経路を基盤にした健康長寿実現に向けた科学と方略を確立する。

AdipoRon をリード化合物とし、*in vitro* で AdipoR1 及び AdipoR2 それぞれに特異性・有効性の高いものをさらに選抜するためにスクリーニングを行い、候補化合物について、生体内での病態改善効果を評価した。さらに、構造ベース創薬を推進するため、AdipoR の結晶化 (J Struct Funct Genomics. 16, 11, 2015) に成功し、世界で初めて明らかにした立体構造 (Nature, 520, 312, 2015、図 3) からの情報を利用し、構造機能相関解析を進めた。その結果、2013 年に取得した AdipoRon より、高活性で AdipoR に対して特異性の高い低分子化合物を取得した (Nature, 503, 493, 2013、*in revision*、図 4)。さらに、ヒトへの効果、有効性を検討し、臨床に向けての基盤となるデータを取得し、マウス・ラットを用いた安全性試験等も終了し、開発候補品となる化合物の取得に成功した (*in revision*、特許出願 (3 件)・特許取得 (2 件) (下記 5. 主な発表論文等 [産業財産権 参照])。さらに新規構造を見出し、AdipoR の活性制御メカニズムが明らかとなった (*in revision*)。新たな AdipoR アゴニストの取得と新たな AdipoR 立体構造情報より、構造ベース創薬がさらに加速し、今後の開発候補品の臨床開発に向けて、有用かつ強力な創薬基盤情報となり得ることが大いに期待される成果を挙げることができた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 62 件)

1. Okada-Iwabu M, Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T. Drug development research for novel adiponectin receptor-targeted antidiabetic drugs contributing to healthy longevity. *Diabetol. Int.* 10:237-244, 2019, doi: 10.1007/s13340-019-00409-6.
2. Iwabu M, Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T: Adiponectin/AdipoR research and its implications for lifestyle-related diseases. *Front. Cardiovasc. Med.* 6:116, 2019, doi: 10.3389/fcvm.2019.00116.
3. Igarashi M, Miura M, Williams E, Jaksch F, Kadowaki T, Yamauchi T, Guarente L: NAD⁺ supplementation rejuvenates aged gut adult stem cells. *Ageing Cell.* 18:e12935, 2019, doi: 10.1111/accel.12935.
4. Kubota T, Inoue M, Kubota N, Takamoto I, Mineyama T, Iwayama K, Tokuyama K, Moroi M, Ueki K, Yamauchi T, Kadowaki T: Downregulation of macrophage Irs2 by hyperinsulinemia impairs IL-4-induced M2asubtype macrophage activation in obesity. *Nature Communications* 9:4863, 2018, doi: 10.1038/s41467-018-07358-9.
5. Okada-Iwabu M, Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T. Structure and function analysis of adiponectin receptors toward development of novel antidiabetic agents promoting healthy longevity. *Endocr J.* 65:971-977, 2018, doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0310.
6. Hosoe J, Kadowaki H, Miya F, Aizu K, Kawamura T, Miyata I, Satomura K, Ito T, Hara K, Tanaka M, Ishiura H, Tsuji S, Suzuki K, Takakura M, Boroevich KA, Tsunoda T, Yamauchi T, Shojima N, Kadowaki T: Structural basis and genotype-phenotype correlations of INSR mutations causing severe insulin resistance. *Diabetes* 66:

図3 AdipoRの立体構造を世界で初めて明らかにした
Nature (Article), 520, 312-316, 2015

(The Nature Top Ten アクセスランキング第一位獲得
(前月nature.comで、最もダウンロードが多かった記事や論文))

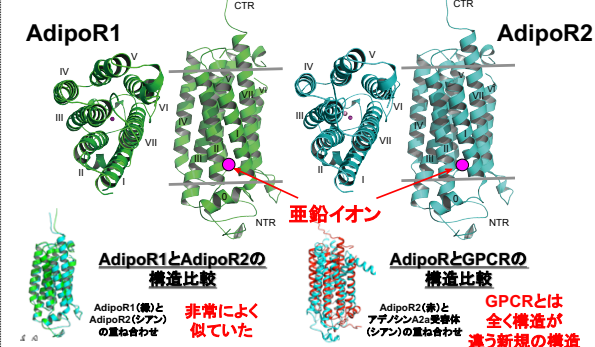
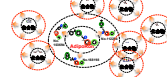


図4 AdipoR活性化低分子化合物 (AdipoRon) よりも
高活性かつ特異性、安全性の高い化合物を取得した
Nature (Article), 503, 493-499, 2013, *in revision*

特許出願 (15/581,252, 14847067.7, 15/026,198)、特許 (第3053911号, 第6664632号)

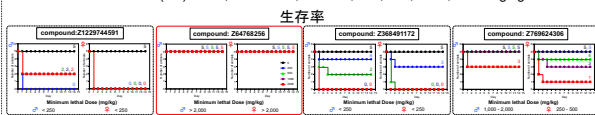
【リード化合物からの構造展開】

- ・ 個体レベルでの有効性の検討
- ・ ヒト型 AdipoR マウスを用いた検討



【ラットにおける単回投与毒性試験】

Animals: Cri.CD(SD) 6 wks, n = 5 each. Dose: 0, 250, 500, 1000, 2000 mg/kg



- ・ 高活性かつ特異性が高く、安全性も高い
 - ・ 既存糖尿病治療薬で認められる副作用 (低血糖、体重増加など) もない
- 開発候補品となる化合物の選抜に成功した

- 2713-2723, 2017, doi: 10.2337/db17-0301.
7. Take K, Waki H, Sun W, Wada T, Yu J, Nakamura M, Aoyama T, Yamauchi T, Kadowaki T: CDK5 Regulatory Subunit-Associated Protein 1-like 1 Negatively Regulates Adipocyte Differentiation through Activation of Wnt Signaling Pathway. *Sci. Rep.* 7:7326, 2017, doi: 10.1038/s41598-017-06469-5.
 8. Hiraike Y, Waki H, Yu J, Nakamura M, Miyake K, Nagano G, Nakaki R, Suzuki K, Kobayashi H, Yamamoto S, Sun W, Aoyama T, Hirota Y, Ohno H, Oki K, Yoneda M, White AP, Tseng YH, Cypess AM, Larsen TJ, Jespersen NZ, Scheele C, Tsutsumi S, Aburatani H, Yamauchi T, Kadowaki T: NFIA co-localizes with PPAR γ and transcriptionally controls the brown fat gene program. *Nature Cell Biology* 19:1081-1092, 2017, doi: 10.1038/ncb3590.
 9. Sakurai Y, Kubota N, Takamoto I, Obata A, Iwamoto M, Hayashi T, Aihara M, Kubota T, Nishihara H, Kadowaki T: Role of insulin receptor substrates in the progression of hepatocellular carcinoma. *Sci. Rep.* 7:5387, 2017, doi: 10.1038/s41598-017-03299-3.
 10. Kubota T, Kubota N, Kadowaki T: Imbalanced insulin actions in obesity and type 2 diabetes: Key mouse models of insulin signaling pathway. *Cell Metabolism* 25:797-810, 2017, doi: 10.1016/j.cmet.2017.03.004.
 11. Kubota N, Kubota T, Kajiwarra E, Iwamura T, Kumagai H, Watanabe T, Inoue M, Takamoto I, Sasako T, Kumagai K, Kohjima M, Nakamuta M, Moroi M, Sugi K, Noda T, Terauchi Y, Ueki K, Kadowaki T: Differential hepatic distribution of insulin receptor substrates causes selective insulin resistance in diabetes and obesity. *Nature Communications* 7:12977, 2016, doi: 10.1038/ncomms12977.
 12. Kubota T, Kubota N, Sato H, Inoue M, Kumagai H, Iwamura T, Takamoto I, Kobayashi T, Moroi M, Terauchi Y, Tobe K, Ueki K, Kadowaki T: Pioglitazone ameliorates smooth muscle cell proliferation in cuff-induced neointimal formation by both adiponectin-dependent and -independent pathways. *Sci. Rep.* 6:34707, 2016, doi: 10.1038/srep34707.
 13. Iwabu M, Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T: Adiponectin/adiponectin receptor in disease and aging. *NPJ Aging Mech. Dis.* 1, 15013, 2015, doi: 10.1038/npjamd.2015.13.
 14. Okada-Iwabu M, Iwabu M, Ueki K, Yamauchi T, Kadowaki T: Perspective of Small-Molecule AdipoR Agonist for Type 2 Diabetes and Short Life in Obesity. *Diabetes Metab. J* 39:363-372, 2015, doi: 10.4093/dmj.2015.39.5.363.
 15. Shioimi Y, Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Nakayama R, Orikawa Y, Yoshioka Y, Tanaka K, Ueki K, Kadowaki T: A novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α agonist and PPAR γ antagonist, Z-551, ameliorates high-fat diet-induced obesity and metabolic disorders in mice. *J. Biol. Chem.* 290:14567-14581, 2015, doi: 10.1074/jbc.M114.622191.
 16. Tanabe H, Fujii Y, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Nakamura Y, Hosaka T, Motoyama K, Ikeda M, Wakiyama M, Terada T, Ohsawa N, Hato M, Ogasawara S, Hino T, Murata T, Iwata S, Hirata K, Kawano Y, Yamamoto M, Kimura-Someya T, Shirouzu M, Yamauchi T, Kadowaki T, Yokoyama S: Crystal structures of the human adiponectin receptors. *Nature (Article)* 520:312-316, 2015, doi: 10.1038/nature14301.
 17. Tanabe H, Motoyama K, Ikeda M, Wakiyama M, Terada T, Ohsawa N, Hosaka T, Hato M, Fujii Y, Nakamura Y, Ogasawara S, Hino T, Murata T, Iwata S, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Hirata K, Kawano Y, Yamamoto M, Kimura-Someya T, Shirouzu M, Yamauchi T, Kadowaki T, Yokoyama S: Expression, purification, crystallization, and preliminary X-ray crystallographic studies of the human adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2. *J. Struct. Funct. Genomics* 16:11-23, 2015, doi: 10.1007/s10969-014-9192-z.
- [学会発表] (計 81 件)
1. Takashi Kadowaki: Elucidation of roles of insulin resistance and decreased adiponectin action in type 2 diabetes and diabetes complications and development of their therapeutic strategy: International Diabetes Federation 2019 (IDF 2019 Busan), 2019
 2. Takashi Kadowaki: Adiponectin receptor (AdipoR) and skeletal muscle Akt: Regulators of anti-aging: Cold Spring Harbor Laboratory Meeting Mechanisms of Metabolic Signaling, 2019
 3. 門脇 孝: 「2 型糖尿病治療の現状と将来展望」: 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2019
 4. Takashi Kadowaki: Molecular Mechanism of Type 2 Diabetes: Perspectives from Insulin Receptor and Adiponectin Receptor Actions: 18th World Congress of Basic and Clinical

Pharmacology Cutting Edge Lectures: Metabolic and Diabetes, 2018

5. Takashi Kadowaki: Adiponectin as anti-Aging Regulation. :Keystone Symposia, Aging and Mechanisms of Aging-Related Disease Signal Transduction II - Mitochondria, 2017
6. Takashi Kadowaki: Adiponectin Receptor: A Major Treatment Target in Type 2 Diabetes and Obesity-Linked Diseases. :Keystone Symposia Diabetes /Obesity and Adipose Tissue Biology, 2017
7. Takashi Kadowaki: Adiponectin and adiponectin receptors: Roles in obesity-linked disease and novel therapeutic strategy. : AMPK 2016: NEW MECHANISMS and PHYSIOLOGY, 2016
8. Takashi Kadowaki: Adiponectin and its receptor: A major role in type 2 diabetes and obesity-linked disease. : The 11th IDF-WPR congress & 8th AASD Scientific Meeting 2016(IDF-WPR&AASD 2016), 2016
9. 門脇 孝:「アディポネクチン受容体の立体構造の解明」: CBI 学会 2016 年大会, 2016
10. Takashi Kadowaki: Adiponectin Receptors: Functional Mechanisms and Therapeutic Implications :Frontier in Immunometabolism,2016
11. Takashi Kadowaki: (Genetics and Genomics in Diabetes and Metabolic Diseases) Type 2 diabetes: From genes to therapies. : The 13th International Congress of Human Genetics (ICHG), 2016
12. 門脇 孝:「2 型糖尿病の成因解明と治療戦略—30 年の歩み」: 第 113 回 日本内科学会総会・講演会, 2016
13. Takashi Kadowaki: Improving insulin sensitivity. : IDF World Diabetes Congress 2015, 2015
14. Takashi Kadowaki: Diabetes: New Insights into Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies :Keystone Symposia Conference, 2015
15. Takashi Kadowaki: Session4 RECEPTORS IN METABOLIC SIGNALING
Adiponectin receptor and metabolic disease: Pathophysiology and therapeutic strategy : CSHL (Cold Spring Harbor Laboratory) Meeting: Metabolic Signaling & Disease: From Cell to Organism, 2015
16. 門脇 孝:「2 型糖尿病の分子機構と治療戦略」: 第 29 回日本医学会総会 2015 関西, 2015
17. Takashi Kadowaki: Epigenetic regulation of adipose tissue and therapeutic strategy targeted to AdipoR. : 10th IDF-WPR Congress, 2014
18. Takashi Kadowaki: A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity : FASEB Science Research Conference (AMPK: Biological Action and Therapeutic Perspectives) , 2014

〔図書〕(計 31 件)

1. 門脇 孝、西村書店、医学のすすめ:すべては患者の幸せと医療の発展のために、2016、219
2. 門脇 孝、日本内科学会、2 型糖尿病の成因解明と治療戦略 30 年の歩み、2016、1543-1557
3. 門脇 孝、診断と治療社、糖尿病学 2017、2017、184

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 3 件)

1. 名称: Activator of adiponectin receptor
発明者: 門脇 孝、山内 敏正、岩部 美紀、岩部 真人、横山 茂之、本間 光貴
権利者: 国立大学法人東京大学/理化学研究所
種類: 特許
番号: 15/581, 252
出願年: 2017 年
国内外の別: 国外
2. 名称: Activator of adiponectin receptor
発明者: 門脇 孝、山内 敏正、岩部 美紀、岩部 真人、横山 茂之、本間 光貴
権利者: 国立大学法人東京大学/理化学研究所
種類: 特許
番号: 14847067.7
出願年: 2016 年
国内外の別: 国外
3. 名称: Activator of adiponectin receptor
発明者: 門脇 孝、山内 敏正、岩部 美紀、岩部 真人、横山 茂之、本間 光貴
権利者: 国立大学法人東京大学/理化学研究所
種類: 特許

番号：15/026,198

出願年：2016年

国内外の別：国外

○取得状況（計2件）

1. 名称：Activator of adiponectin receptor

発明者：門脇 孝、山内 敏正、岩部 美紀、岩部 真人、横山 茂之、本間 光貴

権利者：国立大学法人東京大学／理化学研究所

種類：

番号：特許第3053911号

取得年：2020年

国内外の別：国外

2. 名称：アディポネクチン受容体活性化化合物

発明者：門脇 孝、山内 敏正、岩部 美紀、岩部 真人、横山 茂之、本間 光貴

権利者：国立大学法人東京大学／理化学研究所

種類：

番号：特許第6664632号

取得年：2020年

国内外の別：国内

〔その他〕

1. 【プレスリリース】東京大学医学部附属病院 HP:糖・脂質代謝に重要なアディポネクチン受容体の立体構造を解明ーメタボリックシンドローム・糖尿病の治療薬の開発へ前進ー 2015年4月9日 URL: http://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/press_archives/20150409.html

2. 【プレスリリース】理化学研究所 HP: 2015年4月9日 URL: http://www.riken.jp/pr/press/2015/20150409_1/

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：山内 敏正

ローマ字氏名：(YAMAUCHI, Toshimasa)

所属研究機関名：東京大学

部局名：医学部附属病院

職名：教授

研究者番号（8桁）：40372370

研究分担者氏名：岩部 真人

ローマ字氏名：(IWABU, Masato)

所属研究機関名：東京大学

部局名：医学部附属病院

職名：講師

研究者番号（8桁）：30557236

研究分担者氏名：岩部 美紀

ローマ字氏名：(IWABU, Miki)

所属研究機関名：東京大学

部局名：医学部附属病院

職名：特任准教授

研究者番号（8桁）：70392529

(2) 研究協力者

該当なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。