

科学研究費助成事業（特別推進研究）公表用資料  
〔平成29年度研究進捗評価用〕

平成26年度採択分

平成29年5月30日現在

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  
universal metabolic regulation  
mechanisms for healthy longevity**

課題番号：26000012

研究代表者

門脇 孝 (KADOWAKI TAKASHI)

東京大学・医学部附属病院・教授



研究の概要：現代では、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の抜本的解決には、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の俯瞰的解明と、その破綻メカニズムの理解が不可欠である。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指している。

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。

#### 2. 研究の目的

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。(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法を確立する。

#### 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る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)。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、発生工学的手法や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. これまでの成果

(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。

栄養素の量と質をそれぞれ変化させた条件を設定し、様々な栄養素負荷を行ったマウス

について、寿命の検討を継続している（未発表データ）。さらに、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、栄養シグナルの一部を同定した（論文投稿準備中）。

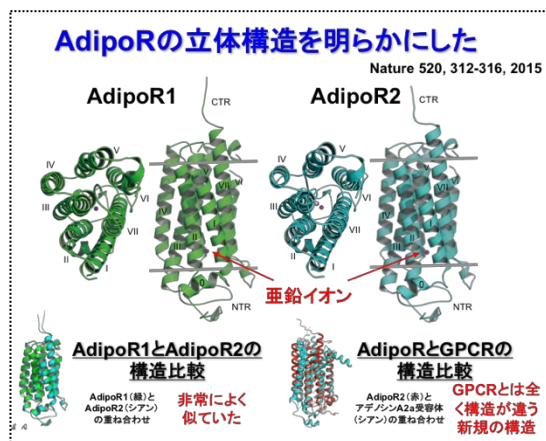
（2）健康長寿を制御する普遍的シグナルを同定する。

AdipoRon と AdipoR の各種遺伝子改変マウス等を用い、AMPK/SIRT1 依存的・非依存的な健康長寿を制御する普遍的シグナルの同定を行った（論文投稿中）。また、メタボローム・トランスクリプトーム解析等を行い、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、AdipoR の新規シグナル伝達経路を見出した（論文投稿中）。

（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。

既存の AdipoRon より特異性・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、新たに取得した候補化合物について、生体内での糖尿病における病態改善効果を評価した。また、ヒト AdipoR 有効性検証モデルマウスを作製し、糖尿病における病態改善効果を検討した（論文投稿中）。

さらに、最終目的である AdipoR の構造ベース創薬に向け、必須の情報である、AdipoR の立体構造を世界で初めて明らかにし、Nature (Article) 誌に報告した(図)。AdipoR1 と AdipoR2 は、立体構造上も非常に似た構造を示した。一方で、AdipoR は GPCR とは全く構造が異なることが明らかとなった。AdipoR は、GPCR とは膜貫通ヘリックスの形状や配置など、大きく異なっており、全く重ならず、AdipoR は、新規の構造を持った7回膜貫通型タンパク質であることが明らかと



なった(図)。

## 5. 今後の計画

（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。

前年度までに明らかになった、摂取カロリーの最適な「量」と「質」の結果を組み合わせ、

最終的に健康長寿に最適な黄金比を明らかにする。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、栄養シグナルを同定し、栄養摂取の科学的根拠を導き出す。

（2）健康長寿を制御する普遍的シグナルを同定する。

（1）と（2）で得られた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・決定し、重要な分子の絞り込みを行った結果、前年度までに開始した、重要な分子の遺伝子改変マウスを用い、その代謝調節メカニズムや寿命解析を行う。

（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。

前臨床として、安全性試験、長期投与試験、薬理試験（標的組織への移行性の検討）等を行い、臨床応用に向けての最終確認を行う。

## 6. これまでの発表論文等（受賞等も含む）

（1）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*, 520, 312-316, 2015

（2）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

（3）Iwabu M, Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T: Adiponectin/adiponectin receptor in disease and aging. *npj Aging and Mechanisms of Disease* 1:15013, 2015

（4）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

（受賞）門脇 孝、平成 27 年度 Manpei Suzuki International Prize for Diabetes Research (2015)

ホームページ等

<http://dm301k.umin.jp>