

[PRESS RELEASE]

2013年10月29日  
東京大学医学部附属病院

**アディポネクチン受容体を活性化して健康長寿を実現する内服薬の種を発見**  
～アディポネクチン受容体を活性化する内服薬が、運動と同様の効果をもたらし、  
メタボリックシンドロームや糖尿病の治療薬となることが期待～

現代社会では、過食や運動不足による肥満が土台となるメタボリックシンドローム・糖尿病・心血管疾患・癌の患者数が急激に増大しています。これまでの多くの研究から糖尿病などには食事療法や運動療法が有効であると明らかとなっています。加えて、東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 門脇孝教授、同 山内敏正講師らの研究室はこれまでに、脂肪細胞から分泌されるホルモンであるアディポネクチン（用語解説1）が、抗糖尿病、抗メタボリックシンドローム作用を有するのみならず、元気で長生きを助ける善玉のホルモンであることを明らかにしてきました。実際、肥満によって、血液中のアディポネクチンの量の低下は、メタボリックシンドロームや糖尿病の原因になるのみならず、心血管疾患や癌のリスクを高め、短命になることが知られています。そのため、アディポネクチンと同じような効果を持つ物質、またアディポネクチンの作用を細胞内に伝えるアディポネクチン受容体（用語解説2）を活性化するような化合物の発見が期待されてきましたが、これまでそのような化合物は見つかっていませんでした。

この度、東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 門脇孝教授、同 山内敏正講師らの研究グループは、アディポネクチンの代わりにアディポネクチン受容体を活性化することができる大学発となる内服薬（低分子化合物）の種を、マウスを用いた実験により発見することに成功しました。この内服薬の種は、糖・脂質代謝を改善させるのみならず、生活習慣病により短くなった寿命を回復させることも明らかになりました。内科的疾患や運動器疾患等によって運動ができない場合でも、アディポネクチン受容体を活性化することが、メタボリックシンドロームや糖尿病の効果的な治療法となり、健康長寿の実現につながると期待されます。

**【発表者】** 東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 教授 **門脇 孝**  
同 講師 **山内 敏正**  
同 22世紀医療センター 分子創薬・代謝制御科学講座  
特任助教 **岩部 美紀**  
同 22世紀医療センター 統合的分子代謝疾患科学講座  
特任助教 **岩部 真人**

## 【研究の背景】

日本では、高脂肪食や運動不足によって肥満が増加し、メタボリックシンドロームや糖尿病の激増の原因になっていると考えられています。さらにそのことが、心血管疾患や癌のリスクを高め、健康長寿を脅かします。糖尿病・生活習慣病・健康長寿には、食事療法や運動療法が有効であることは、これまでの多くの研究から定性的には明らかとなっています。しかしながら、現代社会においては、食事療法や運動療法が困難な状況が多いのも事実です。食事療法は、肥満、疾患の有無にかかわらず、健常者にとっても簡単なことではありません。また、社会全般のオートメーション化に伴い、運動の機会も必然的に激減している状況です。そのため、食事療法や運動療法を模倣し、健康長寿を実現する化合物の登場が期待されてきましたが、これまでにそのような化合物は見つかっていませんでした。

## 【研究の内容】

東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 門脇孝教授、同 山内敏正講師らの研究グループは、抗糖尿病、抗メタボリックシンドローム作用を有する脂肪細胞由来の善玉ホルモンであるアディポネクチンと、研究グループ自身が発見したその受容体であるアディポネクチン受容体が、肥満や糖尿病に伴って低下していることに着目し、アディポネクチン受容体の作用を強めることによって、メタボリックシンドロームや糖尿病の治療法となるのみならず、肥満・2型糖尿病で認められる寿命の短縮を改善させられる可能性を探りました。東京大学創薬オープンイノベーションセンターの化合物ライブラリーを用いて、アディポネクチン受容体に結合してアディポネクチンと同じような効果を持ち、飲み薬となり得る大学発となる低分子量化合物（受容体活性化化合物）を見出すことに成功しました。この受容体活性化化合物を高脂肪食あるいは遺伝的に肥満糖尿病を発症するマウスに内服させたところ、運動と同様の効果を発揮して、糖尿病・脂質代謝異常が改善するのが認められました。さらに、遺伝的に肥満して糖尿病になるマウスに高脂肪食を与えた時には寿命の短縮が認められることが知られていますが、今回受容体活性化化合物を内服したマウスと内服していないマウスの寿命を比べると、高脂肪食は同じように食していたにも関わらず、受容体活性化化合物を内服したマウスの寿命の短縮が改善するのが認められました。内科的疾患や運動器疾患等によって運動ができない場合でも、アディポネクチン受容体を活性化することでメタボリックシンドロームや糖尿病の効果的な治療法となるのみならず、健康長寿の実現につながることを期待されます。

## 【用語解説】

### 1) アディポネクチン

脂肪細胞から分泌されるホルモンで抗糖尿病作用、抗動脈硬化作用、抗炎症作用を併せもつ分子であることが明らかになっている。肥満で血液中の濃度が低下し、そのことが生活習慣病の原因の一部になっている。

### 2) アディポネクチン受容体

アディポネクチンの作用を細胞内に伝える分子。アディポネクチン受容体には AdipoR1 と AdipoR2 が存在し、抗生活習慣病の鍵分子として知られている。

**【発表雑誌】**

雑誌名：Nature オンライン版 (Advance Online Publication)

論文名：A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity

※日本時間 10 月 31 日 (木) 午前 3 時 (米国東部夏時間：10 月 30 日 (水) 午後 2 時) に  
掲載予定

**【参照 URL】**

Nature ホームページ URL : [www.nature.com/nature](http://www.nature.com/nature)

---

**《取材に関するお問合せ先》**

東京大学医学部附属病院

パブリック・リレーションセンター 担当：小岩井、渡部

電話：03-5800-9188 (直通)

E-mail : [pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp](mailto:pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp)

---