

[PRESS RELEASE]

2010年3月31日  
東京大学医学部附属病院

**アディポネクチンが筋肉内で運動と同様の効果をもたらす可能性を発見  
～アディポネクチンの1型受容体の活性化薬が、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～**

アディポネクチンは、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す。今回われわれはその新しい作用を発見しました。肥満に伴ってミトコンドリアの量や機能が低下すると、メタボリックシンドロームや糖尿病の原因になることが知られています。本研究では、アディポネクチンがその1型受容体を介し、筋肉においてミトコンドリアの量と機能を改善させることにより、代謝と運動持久力を高め、運動した場合と同様の効果をもたらすことを見出しました。この結果から、アディポネクチンの1型受容体の活性化薬が、運動模倣薬（運動した時と同じような効果をもたらす薬）となることが示唆されます。

これまでミトコンドリアの量や機能に関しては、PGC-1 $\alpha$ が重要な役割を果たすことが知られていました。われわれはアディポネクチンがその1型受容体を介して、(1)糖・脂質代謝改善に重要なAMPキナーゼと長寿遺伝子SIRT1を活性化し、(2)細胞内カルシウム濃度を上昇させることを発見しました。また、この2つの経路によりPGC-1 $\alpha$ 及びミトコンドリアの活性と量を両方改善させることを見出しました。これらは運動によっても活性化される経路であるので、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、アディポネクチンの1型受容体の活性化薬が、メタボリックシンドロームや糖尿病の効果的な治療薬となることが期待されます。

【日 時】 2010年3月31日（水）11時30分～12時30分

【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 22世紀医療センター 統合的分子代謝疾患科学講座  
特任准教授 山内 敏正

【会 場】 東京大学医学部附属病院 入院棟A 15階 大会議室

## 【研究の背景】

わが国においては、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。肥満になると、ミトコンドリアの量や機能が低下し、メタボリックシンドロームや糖尿病の原因になることが知られています。これまでミトコンドリアの量や機能に関しては、PGC-1 $\alpha$ が重要な役割を果たすことが知られていました。しかしながら、何故、肥満に伴ってPGC-1 $\alpha$ 及びミトコンドリアの量や機能が低下するかは、不明でした。

メタボリックシンドロームや糖尿病の予防や治療において、最も大事なものは、食事療法と運動療法です。適正なカロリー摂取を基本とする食事療法は、長寿遺伝子であるSIRT1を活性化することが知られています。一方、筋肉の持久力を増進させるような適度な運動を基本とする運動療法は、(1)適正なカロリー摂取によっても活性化される長寿遺伝子SIRT1の活性化に加えて、糖・脂質代謝改善に重要なAMPキナーゼも活性化し、さらに(2)細胞内カルシウム濃度を上昇させることが知られています。運動は、この2つの経路によりPGC-1 $\alpha$ 及びミトコンドリアの活性と量を両方改善させることが知られています。これまで、運動した時と同じような効果をもたらす運動模倣薬の開発が、全世界で試みられて来ましたが、多種多様な運動の効果を絶妙にバランス良く発揮する薬剤の探索は、これまで成功していませんでした。

## 【研究の内容】

われわれは、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、われわれ自身が発見したその受容体が、肥満に伴って低下していることに着目し、肥満に伴うPGC-1 $\alpha$ 及びミトコンドリアの量や機能が低下する原因になっている可能性を検証しました。筋肉に多く発現しているタイプであるアディポネクチンの1型受容体を欠損させたマウスでは、筋肉においてPGC-1 $\alpha$ 及びミトコンドリアの量と機能が低下することによって代謝と運動持久力が低下し、運動不足によって肥満した状態と同様の状態となり、糖尿病やメタボリックシンドローム様の状態になることを見出しました。

そのメカニズムを詳しく検討した結果、われわれはアディポネクチンがその1型受容体を介して、(1)糖・脂質代謝改善に重要なAMPキナーゼと長寿遺伝子SIRT1を活性化し、(2)細胞内カルシウム濃度を上昇させることを発見しました。また、この2つの経路によりPGC-1 $\alpha$ 及びミトコンドリアの活性と量を両方改善させることを見出しました。これらは運動によっても活性化される経路であるので、アディポネクチンの1型受容体の活性化薬が、運動模倣薬となることが示唆されました。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、アディポネクチンの1型受容体の活性化薬が、メタボリックシンドロームや糖尿病の効果的な治療薬となることが期待されます。

#### 【用語解説】

- PGC-1 $\alpha$  : ミトコンドリアを構成する分子、あるいはその機能発揮に重要な分子の発現の制御を行う主調節因子である。
- AMP キナーゼ : 細胞内 AMP 濃度の上昇によって活性化されるリン酸化酵素。PGC-1 $\alpha$  をリン酸化して活性化する。脂肪酸燃焼や糖取り込みの促進、糖新生や脂肪合成の抑制作用を有する。
- SIRT1 : カロリー制限や運動によって増加する細胞内の NAD<sup>+</sup>依存性に活性化される脱アセチル化酵素。PGC-1 $\alpha$  を脱アセチル化して活性化する。  
線虫など寿命研究に適したモデルを用いて、長寿遺伝子であることが示されている。

#### 【発表雑誌】

Nature オンライン版 (Advance Online Publication)

※日本時間 4 月 1 日 (木) 午前 2 時 (米国東部標準時間 : 3 月 31 日 (水) 午後 1 時) に掲載予定

#### 【注意事項】

報道の解禁時間は **日本時間 4 月 1 日 (木) 午前 2 時** (米国東部標準時間 : 3 月 31 日 (水) 午後 1 時) となります。

新聞掲載は **4 月 1 日朝刊以降** 解禁となりますのでご注意ください。

#### 【参照 URL】

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

---

#### 《本件に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科

教授 門脇 孝

電話 : 03-5800-8815 (直通) Fax : 03-5800-9797 (直通)

E-mail : [Kadowaki-3im@h.u-tokyo.ac.jp](mailto:Kadowaki-3im@h.u-tokyo.ac.jp)

東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター 統合的分子代謝疾患科学講座

特任准教授 山内 敏正

電話 : 03-5800-8818 (直通) Fax : 03-5800-9167 (直通)

E-mail : [tyamau-tky@umin.net](mailto:tyamau-tky@umin.net)

#### 《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 : 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)

---