

## アディポネクチン受容体アゴニストの開発

東京大学医学部附属病院

糖尿病・代謝内科

特任助教 岩部 真人

我が国の死因の上位を占める心血管疾患（心筋梗塞、脳梗塞等）、癌の主要な原因はメタボリックシンドローム・糖尿病と考えられている。これらの生活習慣病は増加の一途をたどっており、その原因を解明し、予防・治療法を開発、先制医療を実現することは、我が国だけでなく、国際的な課題の解決に貢献する挑戦的な取り組みといえる。また、運動不足がこれら生活習慣病の原因になり得ること、逆に、カロリー制限や運動がこれらの良い予防・治療法となり、最善の健康長寿法になることが良く知られている。そのためカロリー制限や運動を模倣し最終的には健康長寿を実現する化合物の登場が期待され、世界的にもその開発が試みられている。

そのような時代背景の中、当研究室ではこれまでに、脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンが代謝に重要な各組織におけるアディポネクチン受容体 (*Nature* 423:762, 2003) を介して、抗糖尿病、抗メタボリックシンドローム作用を発揮することを明らかにしてきた (*Nature medicine* 13:332, 2007, *Nature* 464:1313, 2010)。その一連の研究成果として、生活習慣病の鍵分子であるアディポネクチン受容体を活性化する低分子化合物 (Adiponectin Receptor Agonist:AdipoRon) を見出すことに成功した (*Nature* 503:493, 2013)。この AdipoRon は経口投与可能な低分子化合物で、実際に生体内でアディポネクチン受容体を介して、糖・脂質代謝を改善することが出来る。さらに非常に重要なポイントは、AdipoRon は生活習慣病モデルマウスの短くなった寿命を延長することが明らかとなっており、先制医療のコンセプトではなく、確かな手がかりとして、健康長寿に資する画期的な新規生活習慣病治療薬として期待できると考えている。

さらにごく最近、私達は X 線結晶構造解析により、アディポネクチン受容体の立体構造を明らかにすることに成功した (*Nature* 520:312, 2015)。アディポネクチン受容体は 7 回膜貫通型であり、7つのヘリックスは、Gタンパク質共役受容体のものとは構造的に異なり、さらに、それらの内側に空洞を形成し、中に亜鉛イオンを配位する新規の構造であった。

現在、アディポネクチン受容体の立体構造情報などに基づく AdipoRon のヒトへの最適化を行っており、その取り組みと創薬実現の可能性について紹介したい。

## 略 歴

- 平成15年 3月 香川医科大学医学部医学科卒業（現・香川大学）
- 平成21年 3月 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻博士課程修了（博士（医学））
- 平成21年 4月 東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科 特任研究員
- 平成21年12月 東京大学大学院医学系研究科 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
- 平成24年 4月 東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科 助教
- 平成24年10月 東京大学大学院医学系研究科 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
- 平成25年10月 独立行政法人科学技術振興機構 さきがけ研究員 兼任
- 平成26年10月 東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科 特任助教
- 平成26年12月 香川大学非常勤講師 兼任
- 現在に至る

## 受 賞 歴

- 平成19年 1月 第10回病態栄養学会会長研究奨励賞・会長賞
- 平成19年10月 第28回日本肥満学会若手研究奨励賞（YIA）
- 平成20年 5月 第9回日本内分泌学会若手研究奨励賞（YIA）
- 平成20年 8月 第13回アディポサイエンス研究会シンポジウム若手研究奨励賞
- 平成21年 2月 第23回日本糖尿病・肥満動物学会若手研究奨励賞
- 平成21年 5月 第52回日本糖尿病学会年次学術集会プレジデントポスター表彰
- 平成21年12月 第21回分子糖尿病学研究奨励賞
- 平成22年 2月 第3回 FANTASY 優秀ポスター賞
- 平成22年10月 第60回日本体質医学会研究奨励賞
- 平成23年 3月 The Inaugural International Academy of Sportology,  
The Excellent Poster Award
- 平成23年 3月 平成22年度東京大学医師会医学賞
- 平成23年 2月 第16回Tokyo Diabetes Seminar Lectureship
- 平成24年 3月 平成23年度東京都医師会医学研究賞
- 平成25年 7月 平成25年度Front Runner of Future Diabetes  
Researchに関する研究助成最優秀賞
- 平成25年11月 Paper of the month, The Latest Science
- 平成26年 4月 第17回日本臨床分子医学会学術奨励賞