

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	アディポネクチンの運動模倣効果のメカニズム解明による画期的糖尿病治療薬の開発
研究機関・部局・職名	東京大学・医学部附属病院・講師
氏名	山内 敏正

【研究目的】

本研究の目的は、内服可能な運動模倣薬の開発である。その目的達成のため、研究の全体構想として(1)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の受容体 AdipoR に結合して活性化する内服可能な運動模倣薬の開発を行う。(2)アディポネクチンが AdipoR を介して細胞内カルシウム濃度を上昇させる分子メカニズムを解明すると共に、(3)AMP キナーゼ活性化に重要な AMP 及び長寿遺伝子 SIRT1 活性化に重要な NAD⁺の細胞内濃度を上昇させる分子メカニズムを解明し、生活習慣病の原因を明らかにして、それらを制御する運動模倣法の開発を行う。

【総合評価】

<input type="radio"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	一定の成果が得られている
<input type="radio"/>	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

アディポネクチン受容体 (Adipo R) に結合して活性化する内服可能な運動模倣薬の開発については、骨格筋細胞の AMPK を活性化し PGC-1 α の発現を上昇させる経口可能な低分子量化合物を同定し、“AdipoRon” と命名し、Nature 誌に報告しており、顕著な成果が得られている。アディポネクチン (Ad) が受容体を介して細胞内カルシウムを増加させる候補分子を見い出しており、分子メカニズム解明についても進捗がみられる。また NAD⁺を上昇させる分子メカニズムについても細胞内情報伝達経路探索・解明を行った。研究は順調に進展したと考えられる。

② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

Adipo R を介して AMPK を活性化し、PGC-1 α の発現を上昇させる経口可能な低分子化合物を同定しており進捗は順調である。細胞内 Ca を上昇させる分子メカニズム及び NAD⁺ を上昇させる分子メカニズムについても所期の目標は達成されている。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が

(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が

(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

Adipo R の活性化低分子化合物の同定(AdipoRon)は画期的な成果であり、運動模倣薬として創薬に繋がるブレークスルーである。Adipo R 下流の細胞内情報伝達機構の解明も進捗しており、これも顕著な成果といえる。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が

(見込まれる ・ 見込まれない)

本研究課題の成果は、肥満や糖尿病の成因解明に貢献するのみならず新規の治療薬開発の可能性を示唆するもので、その波及効果も大きいと期待される。これまで、運動模倣薬は世界で開発されておらず、治療薬として開発されれば単に糖尿病治療薬でなく健康増進薬として健康寿命の延伸に貢献することが期待される。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

指摘事項への対応も充分になされており、研究実施マネジメントは適切に行われていると考えられる。Adipo R を活性化する低分子化合物の同定 (AdipoRon) は Nature 誌に発表されており、その他関連論文も多くを数える。知的財産権も 1 件出願している。また国民との対話も積極的に行われている。