22世紀医療センター
22nd Century Medical and Research Center

先進代謝病態学講座
Laboratory for Advanced Research on Pathophysiology of Metabolic Diseases

健康長寿を目指した糖尿病・肥満関連疾患の新規治療法開発に対する多角的アプローチ

アディポネクチンの作用低下は、メタボリックシンドローム・2型糖尿病・心血管疾患の主要な原因である

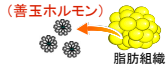
Nature Medicine 2002, *Nature* 2003, *Nature Medicine* 2007, *Nature* 2010, *Nature* 2015, *Diabetes Metab. J.* 2015, *Endocrine J* 2018, *Diabetol. Int.* 2019

環境因子 / 遺伝因子

エネルギー過剰な生活習慣（高脂肪食・運動不足）

肥満・内臓脂肪蓄積

アディポネクチン（善玉ホルモン）



脂肪組織

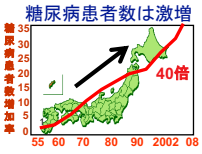
アディポネクチン作用低下

インスリン分泌低下

インスリン抵抗性

インスリン作用低下

糖尿病患者数は激増



メタボリックシンドローム
2型糖尿病

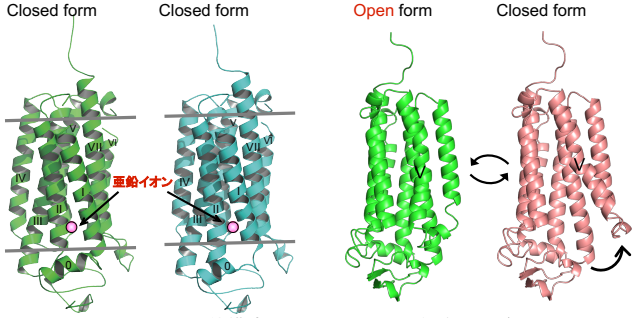
糖尿病患者
平均寿命約10年短い

細小血管障害・心血管腎疾患（心筋梗塞・脳血管疾患・慢性腎臓病）・脂肪肝炎・がん・アルツハイマー病 ⊣ 寿命

AdipoR1・AdipoR2の立体構造

Nature (Article), 520, 312-316, 2015 / *Commun Biol.*, 3, 446, 2020

AdipoR1 Closed form / AdipoR2 Closed form / AdipoR1 Open form / AdipoR1 Closed form

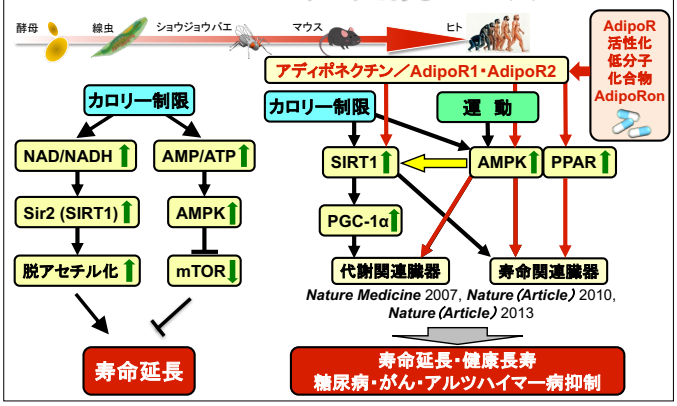


AdipoR1・AdipoR2の立体構造を世界で初めて報告した

HelixVの細胞質側が外側に移動し、開口部が大きく開く

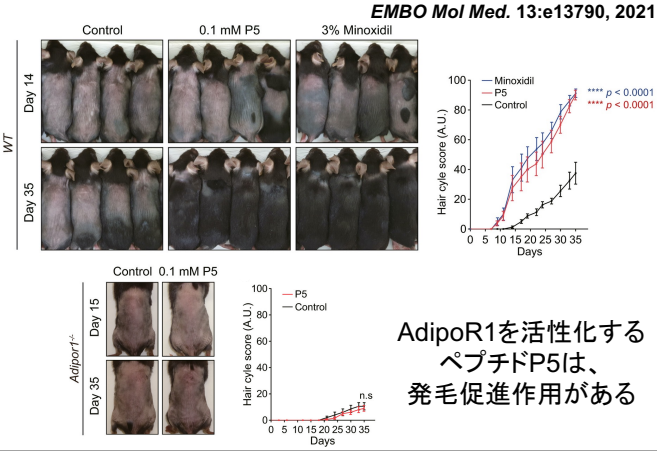
アディポネクチン受容体AdipoRシグナルは、カロリー制限や運動を模倣する寿命延長・健康長寿の普遍的パスウェイである

NPJ Aging Mech. Dis. 2015



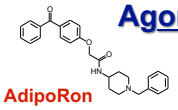
AdipoRの多彩な作用

EMBO Mol Med. 13:e13790, 2021



AdipoR1を活性化するペプチドP5は、発毛促進作用がある

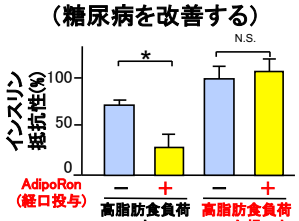
アディポネクチン受容体活性化低分子化合物（AdipoRon, Adiponectin Receptor Agonist）の取得に成功した



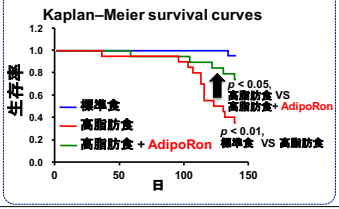
AdipoRon

Nature (Article), 503, 493-499, 2013
Commun Biol., 4, 45, 2021

AdipoRonは、インスリン抵抗性を改善する（糖尿病を改善する）



AdipoRonの経口投与により、高脂肪食負荷によって短くなった寿命を改善する



健康長寿を目指した糖尿病・生活習慣病の新規治療法の開発

食事療法	運動療法	薬物療法
次世代食事療法	**次世代運動療法**	**次世代薬物療法**
健康長寿に最適な**3大栄養素の黄金比**の確立とそれに基づく**健康長寿食**の開発 **機能性健康食品**（天然物由来）の開発 **画期的食環境**の提案	新規**運動バイオマーカー**とウェアラブルデバイス（IoT）／人工知能（AI）を用いた運動支援システムの構築 新規運動指標**「エクササイズゲージ」**の確立と提唱	糖尿病・生活習慣病の根本的治療・健康長寿を目指した分子標的薬の開発
−腹八分目を科学する−	**−運動療法を成功に導く−**	**−アカデミア発の創薬を実現する−**