

# メタボリックシンドローム・糖尿病の鍵分子 アディポネクチン受容体 AdipoR/AMPK/ACC タンパク群の 構造解析とそれに基づく機能解明及び治療法開発

代表機関：東京大学大学院医学系研究科

代表研究者：門脇 孝

## 背景

- 肥満はメタボリックシンドロームや糖尿病を引き起こし、心疾患や脳血管疾患の原因となる
- 脂肪の燃焼を活性にするアディポネクチンという「善玉分子」がある
- 脂肪燃焼経路を解明すれば、メタボリックシンドロームや糖尿病の治療薬開発へとつながる

## 成果

- 脂肪燃焼経路にある主要タンパク質の構造と機能の解析が進んだ
- メタボリックシンドロームや糖尿病の治療薬となる候補化合物を発見
- 今後も構造と機能の解析を進め、メタボリックシンドロームや糖尿病のよりよい治療薬候補を探していく

ヒトの体内では、アディポネクチンという「善玉分子」が、骨格筋や肝臓などの細胞膜にあるアディポネクチン受容体 (AdipoR) に結合し、脂肪を燃焼させる経路を活性化します。肥満になると、アディポネクチンのはたらきが弱くなり、メタボリックシンドロームや糖尿病につながります。そこで私たちは、AdipoRを介した

脂肪燃焼のしくみを解明し、メタボリックシンドロームや糖尿病の治療薬開発につなげようと研究を進めています。

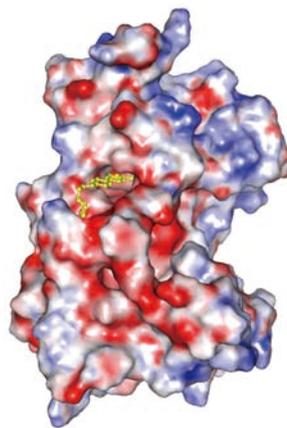
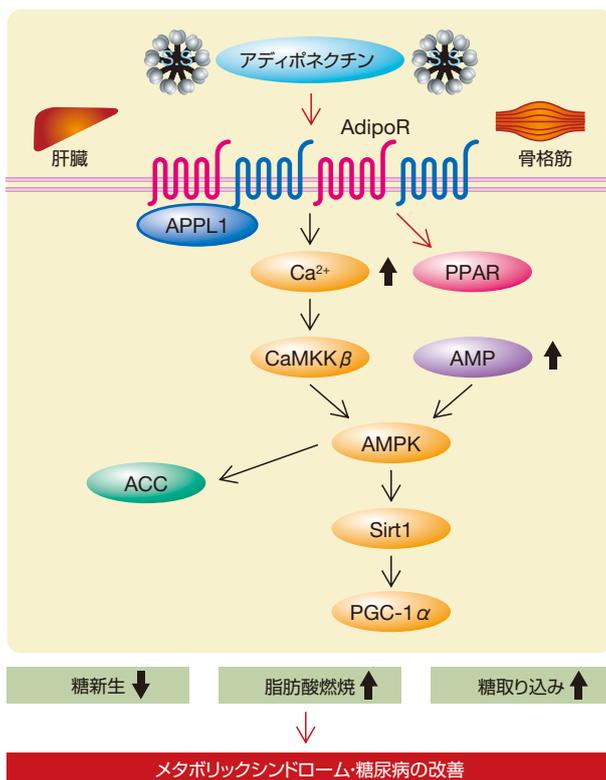
私たちのターゲットは、脂肪燃焼経路のうちでも、AdipoR、AMPK、AMPKK、ACCというタンパク質です。中でも、特殊な膜タンパク質であるAdipoRと三者複合体であるAMPKは構造解析が非常に困

難です。しかし、これらのタンパク質を、単独で、あるいは、複合体として、大量につくり、結晶化させ、構造解析に進める努力をしてきました。また、本プログラム内の「生産D3」グループとの共同研究も開始しました。

これまでのおもな成果として、AdipoR1のN末端領域とAPPL1のPTBドメインという場所とが相互作用していることを明らかにしました。また、AMPKKの一種であるCaMKK2とその阻害剤の複合体の構造解析に成功し、構造に基づいた阻害剤設計に向けて大きく前進しました。AMPKのサブユニットの1つAMPK $\alpha$ 2のキナーゼドメインと、AMPK阻害剤Compound Cの複合体の構造解析にも成功しました。これをもとに「制御C1」グループとの連携で活性スクリーニングを行い、ヒット化合物を得ています。

これらの構造解析と同時に、機能解析も進めています。すでに私たちはオスモチンというアディポネクチンの100倍活性が高い植物由来の物質を見つけています。その他にもAdipoRと結合し、AMPKを活性化させる物質があるかを検討しました。その結果、アディポネクチン以外の生体内の分子がAMPKを活性化させることを見いだしました。

また、高脂肪食を摂取したときに細胞に現れるARK 5 (AMPKファミリーの1つ) をはたらきにくくしたマウスは、高脂肪食を摂取しても肥満にならないことも見いだしました。さらに、AdipoR 1を活性化すると、運動をしたときと同じような変化が細胞内に起きることもわかりました。その変化とは、細胞内のカルシウム濃度をあげ、糖・脂質代謝改善に重要なAMPKや長寿遺伝子SIRT 1、ミトコンドリアの生合成に重要なPGC-1 $\alpha$ を活性化することです。つまり、AdipoR 1を活性化させる薬品は、擬似運動状態をつくるということがわかりました。



AMPK $\alpha$ 2サブユニットキナーゼドメインとCompound C複合体の立体構造。  
図版提供：門脇 孝、横山茂之ほか

アディポネクチンは、脂肪燃焼経路を活性化する。肥満によりそのはたらきが弱くなると、メタボリックシンドロームや糖尿病につながる。  
図版提供：門脇 孝