

配信先：大学記者会（東京大学） 文部科学記者会 科学記者会

2023年11月10日

東京大学
虎の門病院
日本医科大学

アディポネクチン受容体を活性化する抗体を初めて取得 ——月1回投与による糖尿病・非アルコール性脂肪性肝炎の 新たな治療薬になることが期待される——

発表のポイント

- ◆アディポネクチンと同様にアディポネクチン受容体活性化を有する抗体を取得した。
- ◆これまでの内服薬にはない半減期の長い抗体により、月1回投与で糖尿病・非アルコール性脂肪性肝炎を治療するという新しい着想である。
- ◆糖尿病や非アルコール性脂肪性肝炎の治療以外にも、アディポネクチンの作用低下が原因となる慢性疾患の治療の可能性とアディポネクチン受容体研究の発展に寄与することが期待される。

概要

東京大学の山内敏正教授、門脇孝名誉教授（現・虎の門病院 院長）、岩部（岡田）美紀特任准教授、日本医科大学の岩部真人大学院教授、田辺三菱製薬株式会社の浅原尚美、和田浩一、岡幸蔵（創薬本部）らによる研究グループは、半減期の長いアディポネクチン受容体活性化抗体を取得し、アディポネクチン（注1）と同様にアディポネクチン受容体（注2）活性化を有すること、肥満糖尿病あるいは非アルコール性脂肪性肝炎（注3）を発症したマウスにおいて治療効果を有することを明らかにしました。

半減期の長いアディポネクチン受容体活性化抗体は世界で初めての報告である点で新規性があり、この研究成果は、治療効果の持続と服薬アドヒアランス（注4）の点で今後役立つ可能性があることが期待されます。

本研究成果は、日本時間2023年11月11日に米国科学誌「Science Advances」に掲載されます。

発表内容

研究グループはこれまでに、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が、抗糖尿病、抗メタボリックシンドローム作用を有するのみならず、元気で長生きを助ける善玉のホルモンであることを明らかにしてきました。実際、肥満によって起こる、血液中のアディポネクチンの量の低下は、メタボリックシンドロームや糖尿病の原因になるのみならず、心血管疾患や癌のリスクを高め、短命になるリスクが高まることが知られています。さらに、アディポネクチンと同じような効果を持つ物質、またアディポネクチンの作用を細胞内に伝えるアディポネクチン受容体を活性化することができる大学発となる内服薬（低分子化合物）の種を、マウスを用いた実験により発見することに成功しています。

2型糖尿病の治療薬は複数の内服薬や注射薬が承認されており、幅広い治療選択肢が提供されていますが、血糖コントロール、糖尿病が原因で発症する心血管疾患などの発症予防効果や

安全性において不十分な点も多く、その理由の一つとして服薬アドヒアランスが低いことが挙げられています。そこで研究グループは月に1回という少ない頻度での投与を可能にする半減期の長い抗体医薬により、アディポネクチン受容体を活性化することで服薬アドヒアランスを向上させ、治療効果を強化することを着想し、抗体の取得を試みました。14年にわたる研究の成果で、アディポネクチン受容体に結合してアディポネクチンと同じような効果を持つマウス抗体の取得に成功しました。また、高脂肪食を与えることにより肥満糖尿病を発症したマウスに取得した抗体を投与したところ、糖尿病の改善と非アルコール性脂肪性肝炎の予防効果が認められました。さらに、高脂肪食を与えることにより非アルコール性脂肪性肝炎を発症したマウスにおいても治療効果が認められました。

このマウス抗体は生体内の抗体と同じ半減期を持つことを確認しており、人に投与できる抗体に変換することにより月1回の投与による治療が可能になると期待できます。

これは、糖尿病や非アルコール性脂肪性肝炎の治療だけでなく、アディポネクチンの作用低下が原因となる慢性疾患の治療効果にも波及する可能性とアディポネクチン受容体研究の発展に寄与することが期待されます。

発表者・研究者等情報

東京大学

大学院医学系研究科

代謝・栄養病態学分野

山内 敏正 教授

兼：医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 科長

門脇 孝 東京大学名誉教授

現：国家公務員共済組合連合会虎の門病院 院長

先進代謝病態学

岩部（岡田） 美紀 特任准教授

日本医科大学

大学院医学研究科

内分泌代謝・腎臓内科学分野

岩部 真人 大学院教授

論文情報

雑誌名：Science Advances

題名：A monoclonal antibody activating AdipoR for type 2 diabetes and non-alcoholic steatohepatitis

著者名：Naomi Asahara#, Miki Okada-Iwabu#, Masato Iwabu, Kouichi Wada, Kozo Oka, Toshimasa Yamauchi*, and Takashi Kadowaki* (*:責任著者) (#共同筆頭著者)

DOI：10.1126/sciadv.adg4216

URL：<http://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adg4216>

注意事項（解禁情報）

日本時間 11 月 11 日午前 4 時（米国東部標準時：10 日 14 時）以前の公表は禁じられています。

用語解説

（注 1）アディポネクチン

脂肪細胞から分泌されるホルモンで抗糖尿病作用、抗動脈硬化作用、抗炎症作用を併せもつ分子であることが明らかになっている。肥満で血液中の濃度が低下し、そのことがライフスタイルに関連する疾患の原因の一部になっている。

（注 2）アディポネクチン受容体

アディポネクチンの作用を細胞内に伝える分子。アディポネクチン受容体には AdipoR1 と AdipoR2 が存在し、ライフスタイルに関連する疾患に対する鍵分子として知られている。

（注 3）非アルコール性脂肪性肝炎

アルコールや肝炎ウイルスへの感染といった原因がないにもかかわらず、肝臓に脂肪沈着、炎症、線維化といった変化を生じる病気。

（注 4）服薬アドヒアランス

患者さん自身が、医師の説明もよく聞いた上で、医師と共に一緒に決めた治療方針に沿って薬も含めた治療に取り組んでいくことを指す。

問合せ先

（研究内容については発表者にお問合せください）

〈広報担当連絡先〉

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、小岩井

Tel：03-5800-9188 E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 広報企画室

担当：関口

問い合わせ URL：<https://req.qubo.jp/toranomon/form/media>

Tel：03-3588-1111（代表）

日本医科大学 学事部 庶務課

E-mail：nms-shomuka@nms.ac.jp