

日本学士院賞 受賞者

門脇

孝



専攻学科学目 内科学・糖尿病代謝学

生年 昭和二十七年 八月
略歴 昭和五十三年 三月
同 六一年 四月
同 六二年一〇月
平成 二年 九月
同 八年 六月
同 九年一〇月
同 一〇年 四月
同 一三年 一月
同 一五年 八月
同 二三年 四月

東京大学医学部医学科卒業

東京大学医学部助手

米国立衛生研究所（NIH）糖尿病部門客員研究員

東京大学医学部助手

東京大学医学部講師

博士（医学）

東京大学大学院医学系研究科講師

東京大学大学院医学系研究科助教

東京大学大学院医学系研究科教授（現在に至る）

東京大学医学部附属病院長（現在に至る）

博士(医学) 門脇 孝氏の「2型糖尿病・

メタボリックシンドロームの分子基盤に

関する研究」に対する授賞審査要旨

糖尿病は、わが国で現在約八九〇万人の患者が罹患し、なお増加している。糖尿病は、網膜症・腎症・神経障害の原因となり、例えば、糖尿病腎症によって透析導入を余儀なくされる患者が毎年一六、〇〇〇人以上存在する。また、糖尿病は心筋梗塞や脳卒中の最大の原因となっている。糖尿病の大部分を占める2型糖尿病の発症要因には、(1) インスリン分泌低下の体質(遺伝素因)に基づくものと、(2) 環境因子、特に、肥満・内臓脂肪蓄積によるインスリン抵抗性、いわゆるメタボリックシンドロームの病態に基づくものがあり、多くの場合両者が合わさって起こるが、インスリン抵抗性・メタボリックシンドロームの病態の比重が増加している。門脇 孝氏は自身の行った臨床疫学的研究から、2型糖尿病の発症には、(1) 遺伝素因、(2) グルコースに対するインスリン分泌低下、(3) 肥満・インスリン抵抗性、が独立した危険因子として作用することを見出した。以来、門脇氏は、遺伝素因、インスリン分泌低下、肥

満・インスリン抵抗性の三つの観点に立脚し、ヒトから得られる疫学・臨床・ゲノムなどの情報と遺伝子操作モデル動物から得られる発現・機能・生化学などの情報を、照らし合わせ統合する *Physician Scientist* としての研究手法を駆使し、2型糖尿病の基本原理や分子機構の解明を行ってきた。2型糖尿病の発症には、膵β細胞、骨格筋、肝臓、脂肪組織、脳などの諸臓器の代謝調節ネットワークの破綻が関与し、とりわけインスリンと脂肪細胞ホルモン、アディポネクチンの作用不全に起因する部分が大い。同氏は、インスリンシグナルとアディポネクチンシグナルを中心に、2型糖尿病・メタボリックシンドロームの分子基盤に関し、以下に述べるように、一貫して国際的に卓越した研究を行ってきた。特に、アディポネクチンの受容体の発見とその後の機能解析に関する一連の研究は、新しい研究領域を切り開き、世界を完全にリードしている。

1. 糖尿病原因遺伝子の解明

門脇氏は一九八八年、インスリン受容体遺伝子異常による糖尿病を発見し、ホルモン受容体異常症の分子基盤の一つを明らかにした。多数の変異インスリン受容体を同定し、その機能解析によりインスリン受容体の構造・機能相関の解明に貢献した。また、ミトコンドリア DNA3243 変異を有する糖尿病を多数同定し、「ミトコンド

リアDNA異常による「糖尿病」の病態の概念や特徴を解明し、糖尿病のサブタイプの一つとして提唱した。この糖尿病のサブタイプは糖尿病全体の約1%に存在する。さらに、日本人やアジア人の一般の2型糖尿病の遺伝子を同定し、日本人やアジア人の「易糖尿病体質」の解明を主導した。

2. 糖代謝制御に関わる鍵分子の機能と2型糖尿病発症における意義の解明

インスリンが血糖値を低下させる第一ステップは、インスリンのインスリン受容体への結合であることは広く知られていたが、その後のステップは未知であった。門脇氏は一九九四年、インスリン受容体の次のステップであるインスリン受容体基質IRS (Insulin Receptor Substrate) 1を欠損するマウスを世界に先駆けて作成し、IRS-1欠損マウスがインスリン抵抗性を呈したことから、インスリン作用と糖代謝におけるIRS-1の必須の役割を初めて証明した。さらに、IRS-1以外の基質の存在を予想し、IRS-2を発見し、IRS-1、IRS-2両者について、全身の欠損マウスと各組織特異的欠損マウスを作成し、骨格筋、肝臓、膵β細胞、脳(視床下部)、血管などの組織でIRS-1、IRS-2の役割を解明した。また、膵β細胞のグルココキナーゼやNADHシヤトル、脂肪細胞のPPARγ、PI3キナーゼ、など糖代謝制御に関わる多くの鍵分子の遺伝子操作マウスを作製し、その機能

と2型糖尿病・メタボリックシンドローム発症における意義を解明した。また、肥満に伴うインスリン抵抗性の分子機構に関して、正常の小型脂肪細胞はインスリン感受性ホルモンを分泌し、脂肪細胞肥大・肥満に伴いインスリン感受性ホルモンが低下し、インスリン抵抗性を来すという仮説を提唱した。

3. アディポネクチンのインスリン感受性亢進作用の発見とアディポネクチン受容体の同定および機能解析

アディポネクチンは、松澤佑次博士らのグループをはじめ世界で四つのグループにより独立に発見された脂肪細胞ホルモンである。門脇氏は二〇〇一年、上述の小型脂肪細胞が分泌するインスリン感受性ホルモンの本態がアディポネクチンであるという仮説を立て、アディポネクチンが低下している肥満・2型糖尿病モデルマウスにアディポネクチンを補充する実験から、アディポネクチンがインスリン感受性を亢進させ、抗糖尿病作用を有する脂肪細胞ホルモンであることを発見した。同氏は二〇〇三年、発現クローニング法により、世界に先駆けてアディポネクチンの受容体(AdipoR1, AdipoR2)を同定した。AdipoR1, AdipoR2は、七回膜貫通型の受容体であるが、N末端細胞内、C末端細胞外の、GPCRとは逆向きの新規の受容体ファミリーであった。AdipoR1は、AMPキナーゼを活性化し、AdipoR2は、PPARαを活性化する。同氏は二〇〇七年、AdipoR1,

Adipor2のダブル欠損マウスを作製することにより、これらの受容体がアディポネクチンの作用発現に必須であることを証明した。肝臓では、Adipor1がAMPKキナーゼ活性化を介し、糖新生抑制・脂肪合成低下・脂肪酸燃焼促進作用を、一方、Adipor2は、PPARα活性化を介し、脂肪酸燃焼を促進し、それぞれインスリン抵抗性を改善する。同氏は二〇一〇年、骨格筋では、Adipor1がAMPKキナーゼ活性化を介し、その下流で長寿遺伝子Sirt1とミトコンドリアのマスターレギュレーターPGC-1αを活性化し、ミトコンドリア量・機能を制御することにより、糖・脂肪酸燃焼促進、運動耐容量やインスリン感受性を調節していることを発見した。肥満においては、アディポネクチンに加えてAdipor1, Adipor2の発現も低下し、インスリン抵抗性・メタボリックシンドローム・2型糖尿病の原因となる。門脇氏らは、最近世界で初めて、低分子のアディポネクチン受容体作動薬の開発に成功し、モデル動物を用いて、このアディポネクチン受容体作動薬が2型糖尿病・メタボリックシンドロームを著明に改善することを認め、アディポネクチン―アディポネクチン受容体経路の低下することが、2型糖尿病をはじめとする生活習慣病発症における最も中心的なメカニズムであることを証明した。

このように、門脇氏は、2型糖尿病・メタボリックシンドロームの分子基盤について、アディポネクチンを中心に、一貫して世界をリードする研究を行ってきた。アディポネクチンのインスリン感受性亢進作用の発見やアディポネクチン受容体の発見及びその機能解析などの一連の研究は、極めてオリジナリティーの高い我が国発の業績であり、まさに医学・生命科学研究のブレークスルーである。同時に、門脇氏の業績は2型糖尿病を初めとする生活習慣病の分子機構の本質的理解を可能としたものであり、多数の患者が合併症で苦しみ、今なお増加している2型糖尿病の根本的な治療法開発の基盤となるべきものである。同氏の業績は、英文原著四七二編、英文総説七八編として発表され、そのインパクトファクター合計は、三、七二九、総被引用回数は三六、〇三五件、H-indexは一〇〇となっている。特に、アディポネクチンとアディポネクチン受容体に関する文献だけに限ってみても、総計一〇、〇〇〇件以上の引用回数となっている。現在、毎年二、〇〇〇報近い論文が発表されているこの研究領域を主導してきた門脇氏は、卓越した国際的評価を受けている。

以上、門脇氏は、2型糖尿病・メタボリックシンドロームの分子基盤に関する一連の傑出した研究業績により、日本学士院賞にまことふさわしい。

丹波輝輔・龍文 (五五〇號から一〇號迄抜粋)

1. Kadowaki T, Bevins CL, Cama A, Ojamaa K, Marcus-Samuels B, Kadowaki H, Beitz L, McKeon C, Taylor SI: Two mutant alleles of the insulin receptor gene in a patient with extreme insulin resistance. *Science* 240: 787-790, 1988
2. Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, Tobe K, Sakuta R, Suzuki Y, Tanabe Y, Sakura H, Awata T, Goto Y, Hayakawa T, Matsuoaka K, Kawamori R, Kamada T, Horai S, Nonaka I, Hagura R, Akanuma Y, Yazaki Y: A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N. Engl. J. Med.* 330: 962-968, 1994
3. Tamemoto H, Kadowaki T*, Tobe K, Yagi T, Sakura H, Hayakawa T, Teruchi Y, Ueki K, Kaburagi Y, Satoh S, Sekihara H, Yoshioka S, Horikoshi H, Furuta Y, Ikawa Y, Kasuga M, Yazaki Y, Aizawa S: Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *Nature* 372: 182-186, 1994 (* corresponding author)
4. Yamauchi T, Ueki K, Tobe K, Tamemoto H, Sekine N, Wada M, Honjo M, Takahashi M, Takahashi T, Hirai H, Tushima T, Akanuma Y, Fujita T, Komuro I, Yazaki Y, Kadowaki T: Tyrosine phosphorylation of the EGF receptor by the kinase JAK2 is induced by growth hormone. *Nature* 390: 91-96, 1997
5. Eto K, Tsubamoto Y, Teruchi Y, Sugiyama T, Kishimoto K, Takahashi N, Yamauchi N, Kubota N, Murayama S, Aizawa T, Akanuma Y, Kasai H, Aizawa S, Yazaki Y, Kadowaki T: Role of NADH shuttle system in glucose-induced activation of mitochondrial metabolism and insulin secretion. *Science* 283: 981-985, 1999
6. Teruchi Y, Tsuji Y, Satoh S, Minoura H, Murakami K, Okuno A, Imukai K, Asano T, Kaburagi Y, Ueki K, Nakajima H, Hanafusa T, Matsuzawa Y, Sekihara H, Yin Y, Barrett JC, Oda H, Ishikawa T, Akanuma Y, Komuro I, Suzuki M, Yamamura K, Kodama T, Suzuki H, Koyasu S, Aizawa S, Tobe K, Fukui Y, Yazaki Y, Kadowaki T: Increased insulin sensitivity and hypoglycemia in mice lacking the p85 α subunit of phosphoinositide 3-kinase. *Nature Genetics* 21: 230-235, 1999
7. Kubota N, Teruchi Y, Miki H, Tamemoto H, Yamauchi T, Komeda K, Satoh S, Nakano R, Ishii C, Sugiyama T, Eto K, Tsubamoto Y, Okuno A, Murakami K, Sekihara H, Hasegawa G, Naito M, Toyoshima Y, Tanaka S, Shioita K, Kitamura T, Fujita T, Ezaki O, Aizawa S, Nagai R, Tobe K, Kimura S, Kadowaki T: PPAR γ mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Molecular Cell* 4: 597-609, 1999
8. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Teruchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reiman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Medicine* 7: 941-946, 2001
9. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T: Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine* 8: 1288-1295, 2002
10. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsumoda M, Murakami K, Ohzeki T, Uchida S, Waki H, Tsuru NH, Shibata Y, Teruchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T: Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 423: 762-769, 2003
11. Kadowaki T & Yamauchi T: Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews* 26: 439-451, 2005

12. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K: Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes and metabolic syndrome-Adiponectin hypothesis-.(Review) *J Clin Invest*. 116: 1784-1792, 2006
13. Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Okamoto S, Shinuchi T, Suzuki R, Satoh H, Tsuchida A, Moroi M, Sugi K, Noda T, Ebimura H, Ueda Y, Kondo T, Araki E, Ezaki O, Nagai R, Tobe K, Terauchi Y, Ueki K, Murokoshi Y, Kadowaki T: Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metabolism* 6: 55-68, 2007
14. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y, Kamon J, Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P, Hara K, Tobe K, Nagai R, Ueki K, Kadowaki T: Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nature Medicine* 13: 332-339, 2007
15. Kubota N, Kubota T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Mineyama T, Ogata H, Tokuyama K, Ohsugi M, Sasaki T, Moroi M, Sugi K, Kakuta S, Iwakura Y, Noda T, Ohnishi S, Nagai R, Tobe K, Terauchi Y, Ueki K, Kadowaki T: Dynamic functional relay between insulin receptor substrate-1 and -2 in hepatic insulin signaling during fasting and feeding. *Cell Metabolism* 8: 49-64, 2008
16. Yamauchi T, Hara K, Maeda S, Yasuda K, Takahashi A, Horkoshi M, Nakamura M, Fujita H, Grarup N, Cauchi S, Ng DPK, Ma RCW, Tsunoda T, Kubo M, Watada H, Maegawa H, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Shiojima N, Shim HD, Andersen G, Witte DR, Jorgensen T, Lauritzen T, Sandbak A, Hansen T, Ohshige T, Omori S, Saito I, Kaku K, Hirose H, So WY, Beury D, Chan JCN, Park KS, Tai ES, Ito C, Tanaka Y, Kashiwaga A, Kawamori R, Kasuga M, Frogue P, Pedersen O, Kamatani N, Nakamura Y, Kadowaki T: A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4A-C2CD4B. *Nature Genetics* 42: 864-868, 2010
17. Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Sato K, Nakagawa T, Funata M, Yamaguchi M, Namiki S, Nakayama R, Tabata M, Ogata H, Kubota N, Takamoto I, Hayashi YK, Yamauchi N, Waki H, Fukuyama M, Nishino I, Tokuyama K, Ueki K, Oike Y, Ishii S, Hirose K, Shimizu T, Toubara K, Kadowaki T: Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC1 α and mitochondria by Ca²⁺ and AMPK/SIRT1. *Nature* 464: 1313-1319, 2010
18. Kubota T, Kubota N, Kumagai H, Yamaguchi S, Kozono H, Takahashi T, Inoue M, Itoh S, Takamoto I, Sasaki T, Kumagai K, Kawai T, Hashimoto S, Kobayashi T, Sato M, Tokuyama K, Nishimura S, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Yamazaki T, Ezaki O, Kawamura K, Masuda H, Moroi M, Sugi K, Oike Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Tsutsui M, Terauchi Y, Tobe K, Nagai R, Kamata K, Inoue K, Kodama T, Ueki K, Kadowaki T: Impaired insulin signaling in the endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by the skeletal muscle. *Cell Metabolism* 13: 294-307, 2011
19. Awazawa M, Ueki K, Inabe K, Yamauchi T, Kubota N, Kaneko K, Kobayashi M, Iwane A, Sasaki T, Ohsugi M, Takamoto I, Yamashita S, Asahara H, Akira S, Kasuga M, Kadowaki T: Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via macrophage-derived IL-6 dependent pathway. *Cell Metabolism* 13: 401-412, 2011
20. Yamauchi T & Kadowaki T: Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases.(Review) *Cell Metabolism* 17:185-196, 2013