

【目的】本研究課題では、①各種遺伝子改変動物を用いたアディポネクチンの受容体 1 (AdipoR1) / AdipoR1 結合タンパク質 (AR1BP) の生理的・病態生理的意義の解明、②ヒト型 AdipoR マウスを用いた AdipoR 活性化低分子化合物および抗体の最適化を計画の 2 つの柱として、糖尿病・Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) 治療薬創製に向けた肝臓における新規シグナル伝達経路の解明を目指した。

【方法および結果】1. 各種遺伝子改変動物を用いた AdipoR1/AR1BP の生理的・病態生理的意義の解明：肥満・2 型糖尿病および MASLD モデルマウスの肝臓において AR1BP の発現が mRNA レベル、タンパクレベルで低下していることが確かめられた。また siRNA を用い、肝臓の AR1BP をノックダウンすると、アディポネクチンによる肝臓での AdipoR1/AMP-activated protein kinase (AMPK) の活性化は低下し、アディポネクチン/AdipoR1 による糖新生の抑制および脂肪酸燃焼効果が消失したことから、AR1BP は肝臓におけるアディポネクチン/AdipoR1 経路の鍵分子であることが明らかになった。肝細胞特異的 *AdipoR1* 欠損マウスは、肝臓において AMPK の活性化が低下し、糖新生関連遺伝子の発現が上昇し、耐糖能障害およびインスリン抵抗性を認め、グルコースクランプ試験においては、糖産生が亢進していることが分かった。そのメカニズムとして、AdipoR1 シグナルがグルカゴンシグナルの一部を直接的に抑制することが明らかとなり糖新生が抑えられることが分かった。また肝細胞特異的 *AdipoR2* 欠損マウスは、肝臓において peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) シグナルが低下し、酸化ストレス消去系遺伝子、脂肪酸燃焼関連遺伝子の発現が低下し、肝臓における中性脂質含量が増加し、インスリン抵抗性が認められた。また AdipoR 活性化低分子化合物 (AdipoRon) は肝臓において AdipoR1/AMPK 経路および AdipoR2/PPAR α 経路を活性化し、肝臓における糖新生を抑制するだけでなく、MASLD も改善することを明らかにした。2. ヒト型 AdipoR マウスを用いた AdipoRon および AdipoR 活性化抗体 (AdipoRaMab) の最適化：AdipoRaMab を週 1 回、4 週間、高脂肪食を負荷した肥満・2 型糖尿病モデルマウスに投与した結果、高脂肪食によるインスリン抵抗性が改善することが明らかになった。一方で *AdipoR1*・*R2* ダブル欠損マウスでは、その改善効果がなかったことから、AdipoRaMab によるインスリン抵抗性改善作用は AdipoR を介していることが確かめられた。次に MASLD モデルマウスに AdipoRaMab を投与したところ、肝臓における PPAR α シグナルを活性化し、炎症性サイトカイン、また線維化関連遺伝子の発現を抑制し、MASLD の病態改善効果を有することが明らかになった。さらにヒト型 AdipoR マウスでも AdipoRon および AdipoRaMab は抗糖尿病、抗 MASLD 効果を発揮したことより、現在得られている低分子化合物および抗体は生体内においてヒト AdipoR を介して作用することが確かめられた。

アディポネクチン受容体 (AdipoR) は疾患治療の鍵分子である

