



## 糖尿病の鍵・アディポネクチン受容体と同等の作用を示す低分子ペプチドを発見！ ～インスリン抵抗性の改善および抗糖尿病作用に期待～

脂肪細胞から分泌される善玉ホルモンであるアディポネクチンは、骨格筋においてアディポネクチン受容体 1 (AdipoR1) との結合を介してグルコースの取り込みを促進することで抗糖尿病作用を示すと知られています。しかし、アディポネクチンの欠乏は、インスリン抵抗性およびⅡ型糖尿病を誘発するため、アディポネクチンと同等の作用を示す成分の開発が求められていました。

今回、九州大学大学院農学研究院の松井利郎教授の研究グループは、アディポネクチン受容体 1 (AdipoR1) のアゴニスト(※1)作用を有する生理活性低分子ペプチド(※2) Tyr-Pro の発見に成功しました。Tyr-Pro は、ラット由来の骨格筋細胞 (L6 細胞) において AdipoR1 のアゴニストとして作用し、AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) /グルコース輸送体 4 型 (GLUT4) 経路を活性化することで、インスリン非依存的に細胞内へのグルコース取り込みを促進することが明らかとなりました。また、生体膜模倣タンパク質モデルを用いて Tyr-Pro と AdipoR1 の結合新和性を評価することで、Tyr-Pro は AdipoR1 のアゴニストとして作用し、抗糖尿病作用を示す有用な機能性分子であることが明らかとなりました。

これまでに、AdipoR アゴニスト作用を有する低分子化合物としてアディポロンが報告されていますが (Okada-Iwabu *et al.*, *Nature*, 503, 493-499, 2013)、天然の食品成分についての報告はほとんどないのが現状です。それに対して、本研究で明らかとした AdipoR1 アゴニストとして作用する生理活性低分子ペプチド Tyr-Pro は、インスリン抵抗性の改善および抗糖尿病作用を発揮する新規の食品成分として今後の展開が大いに期待されます。

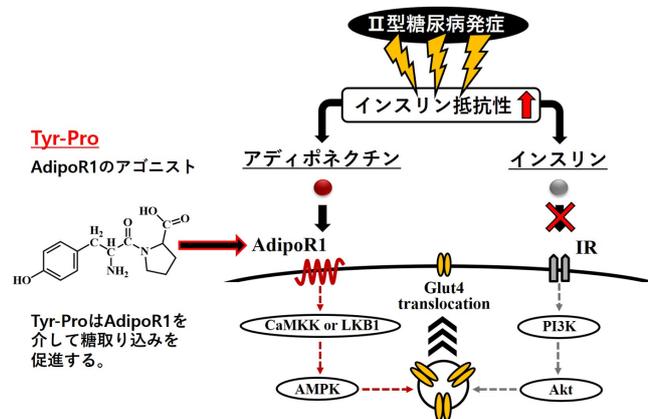
本成果は、2021 年 11 月 12 日 (金) 19 時 (日本時間) に英科学誌「*npj Science of Food*」にオンライン掲載されました。なお、本研究は日本学術振興会科学研究費 (JP18H02157、JP21H04863) の支援を受けました。

### 研究者からひとこと：

今回の研究で、AdipoR1 アゴニストとして作用する低分子ペプチド Tyr-Pro を初めて発見しました。今後、自然発症Ⅱ型糖尿病モデルである SDT ラットを用いて Tyr-Pro の長期投与試験を実施し、糖尿病予防・改善作用の評価を目指していきます。AdipoR1 を活性化するアゴニストの開発は、糖尿病などの生活習慣病に対する根本的な治療対策となると強く期待されます。



松井 利郎 教授



**Tyr-Proはインスリン非依存的に糖取り込みを促進し、インスリン抵抗性の改善および抗糖尿病作用を示す。**

(参考図)

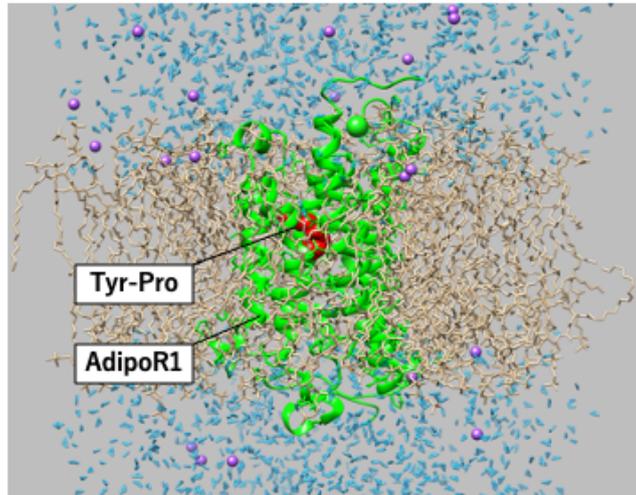
ラット由来の骨格筋細胞 (L6 細胞) において低分子ペプチド Tyr-Pro は、AdipoR1 を介して AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) 経路を活性化することにより細胞膜へグルコース輸送体 4 型 (GLUT4) をトランスロケーションさせ、インスリン非依的にグルコース取り込み促進作用を有する。

【お問い合わせ】 大学院農学研究院 教授 松井 利郎

電話：092-802-4752 FAX:092-802-4752

Mail: tmatsui@agr.kyushu-u.ac.jp

## アディポネクチン受容体1 (AdipoR1) とTyr-Proの結合モデル



**Tyr-ProはAdipoR1に結合して糖取り込みを促進し、抗糖尿病作用を示す。**

### ■背景

九州大学大学院農学研究院の松井利郎教授の研究グループは、食品成分、特に、低分子ペプチド※1 (ジ・トリペプチド) の新たな生理機能の発見に取り組んでおります。

アディポネクチンは、脂肪細胞から分泌される善玉ホルモンであり、骨格筋においてアディポネクチン受容体1 (AdipoR1) との結合を介してグルコース取り込みを促進することで抗糖尿病作用を示すと知られています。アディポネクチンの欠乏は、インスリン抵抗性およびⅡ型糖尿病を誘発するため、アディポネクチンと同等の作用を示す成分の開発が求められています。これまでに、AdipoR アゴニスト※2 作用を有する低分子化合物としてアディポロンが報告されていますが (Okada-Iwabu *et al.*, *Nature*, 503, 493-499, 2013)、天然の食品成分に関してはほとんど報告されておりません。

### ■内容

ジペプチドである Tyr-Pro は、ラット由来の骨格筋細胞 (L6 細胞) において AdipoR1 のアゴニストとして作用し、AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) /グルコース輸送体 4 型 (GLUT4) 経路を活性化することで、インスリン非依存的に細胞内へのグルコース取り込みを促進することが明らかとなりました (参考図)。さらに、生体膜模倣タンパク質モデルを用いて Tyr-Pro と AdipoR1 の結合新和性を評価することで、Tyr-Pro は AdipoR1 のアゴニストとして作用し、抗糖尿病作用示す有用な機能性分子であることが明らかとなりました。

### ■効果

AdipoR1 のアゴニストとして作用する生理活性低分子ペプチド Tyr-Pro は、インスリン抵抗性の改善および抗糖尿病作用を発揮する新規の食品成分として今後の展開が大いに期待されます。

### ■今後の展開

自然発症Ⅱ型糖尿病モデルである SDT ラットを用いて、Tyr-Pro の長期投与試験を実施し、糖尿病発症予防作用あるいは改善作用を評価する予定です。また、AdipoR1 アゴニスト作用を示した Tyr-Pro の構造をもとに AdipoR1 を活性化させるさらなる生理活性ペプチド (トリペプチド) の開発を目指していきます。

## ■発表論文

掲載誌：npj Science of Food 誌 2021 年 11 月 12 日 On-line 掲載

著者名：Yuna Lee, Akihiro Nakano, Saya Nakamura, Kenta Sakai, Mitsuru Tanaka, Keisuke Sanematsu, Noriatsu Shigemura, Toshiro Matsui

論文名：In vitro and in silico characterization of adiponectin-receptor agonist dipeptides

## 【用語解説】

※ 1 ペプチド：アミノ酸がつながった化合物であり、発酵食品などに含まれる身近なタンパク質分解物。

※ 2 アゴニスト：生理活性物質の受容体に結合して、その生理活性物質が持つ作用と同じ、または類似の作用を発現する物質のこと。