

## 「糖尿病・代謝疾患の克服と健康長寿の実現に向けて」

東京大学 大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 山内敏正

2型糖尿病は未制圧で、脳卒中や心筋梗塞、透析導入等の原因となり、QOL低下と寿命短縮を招いている。2型糖尿病発症とその重症化、合併症発症には遺伝因子と環境因子の相互作用やエピゲノム変化が関係すると考えられるので、その分子機序解明と治療法の開発・確立を試みた。

肥満がインスリン抵抗性を惹起するメカニズムを解明する研究に取り組み、アディポネクチンのインスリン抵抗性改善作用を見出し、受容体(AdipoR)を同定、肥満の各臓器におけるアディポネクチン作用の低下が2型糖尿病、脂肪肝、動脈硬化、短命等の原因となっていること、同定したAdipoRの活性化剤(AdipoRon)は肥満に伴う諸疾患と短命を改善させることを示した。AdipoRの立体構造を解明し、最近内在する酵素活性を同定した。

糖尿病・代謝疾患の病態にメタボリックメモリーが関わることから、エピゲノム解析に取り組み、肥満・老化で低下する褐色脂肪細胞の新規主要調節因子NF1Aを同定し、エネルギー消費による肥満症の新規治療法開発を進めている。

2型糖尿病と合併症の発症・進展に遺伝因子も重要で、全国の疾患・住民コホートと共同で、世界最大規模のGWASや全ゲノムシーケンスを実施し、最近日本人に特徴的な十数ヵ所の新規遺伝子領域を同定した。リスク診断の向上を図る。さらに既知・新規領域に十数ヵ所の新規アミノ酸変異も見出し、iPS細胞も使い遺伝子型と表現型・病態を結ぶ分子機序の解明を進める。また、それに基づいた予防法・治療法の開発を行う。薬剤反応性や合併症発症に関わる遺伝子領域の同定も進めている。

2006年より糖尿病合併症予防のための大規模ランダム化比較試験J-DOIT3を、当院が主任施設となって全国の81医療機関と共同で行い、厳格な血糖・血圧・脂質への多因子介入が、特に脳卒中と腎症を抑制し、国際的なエビデンスとして報告している。各因子の合併症抑制に対する寄与の解析等を行うと共に、追跡研究を行っており、介入の効果が長い年月を経て総死亡などの抑制として観察されるレガシーエフェクトを糖尿病治療のエビデンスとして示すことが期待されるので、実施している。肥満学会が中心となって、肥満症の減量目標はどの程度が適切なかの検証するための多施設共同ランダム化比較試験を開始した。診療録直結型全国糖尿病データベース事業(J-DREAMS)は臨床疫学的なリアルワールドの解析に極めて重要で活用が期待出来る。

今後は多層的オミックス解析や診療録直結型データベースに加え、IoT、ICT、AI等が活用され、遺伝因子・環境因子の相互作用によって糖尿病が発症・重症化する原因が解明され、予防法・治療法が開発されることが期待される。

## 略 歴

氏名 やまうち としまさ 山内 敏正 生年月日 昭和42年10月14日、満51才  
現住所 東京都文京区 本籍地 京都府

## 学 歴

昭和61年3月 鹿児島ラ・サール高等学校卒業  
平成4年3月 東京大学医学部医学科卒業  
平成6年4月 東京大学大学院医学系研究科入学  
平成10年3月 東京大学大学院医学系研究科卒業（医学博士）

## 職歴および研究歴

平成4年4月 東京大学医学部附属病院内科研修医（1内、3内）  
平成5年6月 東京厚生年金病院内科研修医  
平成6年4月 東京大学医学部附属病院第3内科入局  
平成9年4月 日本学術振興会特別研究員（DC）  
平成10年4月 日本学術振興会特別研究員（PD）  
平成13年10月 ヒューマンサイエンス流動研究員  
平成15年10月 東京大学医学部附属病院内科診療部門  
糖尿病・代謝内科 文部科学教官助手  
平成16年10月 東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科  
統合的分子代謝疾患科学講座 特任准教授  
平成20年12月 順天堂大学大学院医学研究科  
スポーツロジセンター 客員教授 兼任  
平成22年12月 東京大学大学院医学系研究科  
糖尿病・代謝内科 講師  
平成26年4月 東京大学大学院医学系研究科  
糖尿病・代謝内科 准教授  
平成30年7月 東京大学大学院医学系研究科  
糖尿病・代謝内科 教授

## 所属学会

日本糖尿病学会(学術評議員, 事務局長), 日本肥満学会(理事), 日本内科学会, 日本内分泌学会(評議員), 日本臨床分子医学会(評議員), 日本病態栄養学会(評議員), 日本肥満症治療学会(評議員), 国際スポーツロジック学会(評議員), 日本体質医学会(評議員), 日本糖尿病・肥満動物学会、日本糖尿病合併症学会、日本生化学会

## 資格

第86回医師国家試験合格(平成4年5月18日、医籍登録第345161号)、  
保険医登録(平成4年8月1日、東医102450)、日本内科学会認定内科医(平成8年)、  
日本糖尿病学会糖尿病専門医(平成13年12月2日、認定番号2922)、  
日本内科学会認定総合内科専門医(平成15年12月15日、認定番号7666)、  
日本病態栄養学会認定NSTコーディネーター(認定番号05-168)、日本内科学会  
指導医、臨床研修指導医(第485号 第12回東京大学医学部附属病院指導医講習会:  
平成28年2月6日), 日本肥満学会専門医・指導医(平成25年1月1日, 認定番号133),  
日本糖尿病学会研修指導医(平成28年11月23日, 認定番号2157),  
日本病態栄養学会専門医(平成30年4月1日, 認定番号18-003)

## 受賞歴

平成11年12月	Science誌 Science Prize受賞
平成13年 8月	日本臨床分子医学会 研究奨励賞受賞
平成13年11月	ベルツ賞受賞
平成13年12月	分子糖尿病学シンポジウム 研究奨励賞受賞
平成14年 6月	日本内分泌学会 若手研究奨励賞受賞
平成15年10月	日本糖尿病合併症学会 若手研究奨励賞受賞
平成15年11月	日本肥満学会 若手研究奨励賞受賞
平成16年 3月	東京都医師会 医学研究賞受賞
平成17年10月	日本肥満学会 学術奨励賞受賞
平成18年 5月	日本糖尿病学会 学会賞(リリー賞)受賞
平成18年11月	日本医師会 医学研究助成費受賞
平成19年 4月	日本内科学会 内科学会奨励賞受賞
平成19年 6月	日本内分泌学会 研究奨励賞受賞
平成20年 7月	日本臨床分子医学会 学会賞受賞
平成21年 4月	ATVB学会 Irvine H. Page Young Investigator Research Award Finalist
平成21年 7月	日本体質医学会 研究奨励賞受賞

平成23年 3月	第7回日本学術振興会賞受賞
平成23年 4月	読売ゴールド・メダル賞受賞
平成26年 2月	日本糖尿病・肥満動物学会研究賞受賞

令和元年5月30日現在 山内 敏正

#### 公表論文 (Selected)

1. Suzuki, K., • Yamauchi, T., et al. : *Nature Genetics* 51: 379-386, 2019
2. Kubota T, • Yamauchi T, et al. : *Nat Commun* 9:4863, 2018
3. Hiraike, Y., • Yamauchi, T., et al. : *Nature Cell Biology* 19:1081-1092, 2017
4. Imamura M, • Yamauchi T, et al. : *Nat Commun* 7:10531, 2016
5. Tanabe, H., • • • Yamauchi, T., et al. : *Nature* 520: 312-316, 2015
6. Okada-Iwabu, M., Yamauchi, T., et al. : *Nature* 503: 493-499, 2013
7. Yamauchi, T., et al. : *Nature Genetics* 42: 864-868, 2010
8. Iwabu, M., Yamauchi, T., et al. : *Nature* 464:1313-1319, 2010
9. Yamauchi T, et al. : *Nature Medicine* 13: 332 - 339, 2007
10. Yamauchi, T., et al. : *Nature* 423:762-769, 2003.
11. Yamauchi, T., et al. : *Nature Medicine* 8:1288-1295, 2002.
12. Yamauchi, T., et al. : *Nature Genetics* 30:221-226, 2002
13. Yamauchi, T., et al. : *Nature Medicine* 7:941-946, 2001.
14. Yamauchi, T., et al. : *Nature* 390: 91-96, 1997.