

ミトカインミクス誘導による 多様な細胞傷害抑制法

東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科
教授 樋上 賀一

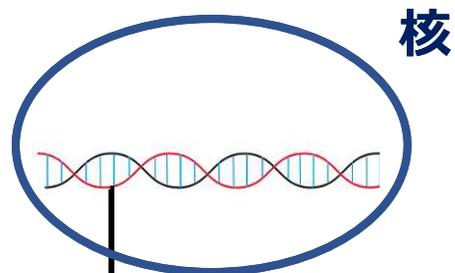
2021年10月07日

新技術の特徴・従来技術との比較

- 脂肪特異的にミトカイン選択的な非典型的 UPR^{mt}が誘導できれば、多様なストレスによる細胞障害に対して有用なミトカインミクス、新規ミトカイン、その誘導法が明らかになると期待できる。
- 従来は多様な急性・慢性ストレスに対して個別の対応が必要であったが、ミトカインミクスが実用化されれば、多様なストレスによる細胞障害に対して有用であることが期待できるため、救急対応や早期治療に有用である。

ミトコンドリアタンパク質の活性化機構

ミトコンドリアマトリクスタンパク質の活性化は、
MtSPases (MPP、MIPEPなど) により
制御されている

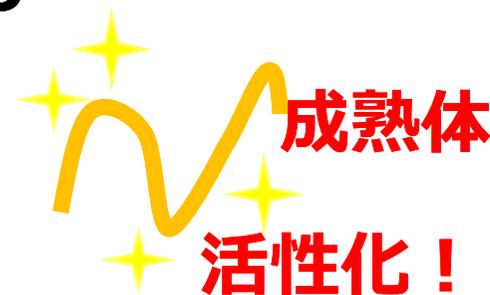


前駆体



一部のタンパク質は
MPPとMIPEPによる
2段階切断を受ける

MIPEP



MtSPases

mitochondrial signal peptidase

MPP

mitochondrial processing peptidase

MIPEP

mitochondrial intermediate peptidase

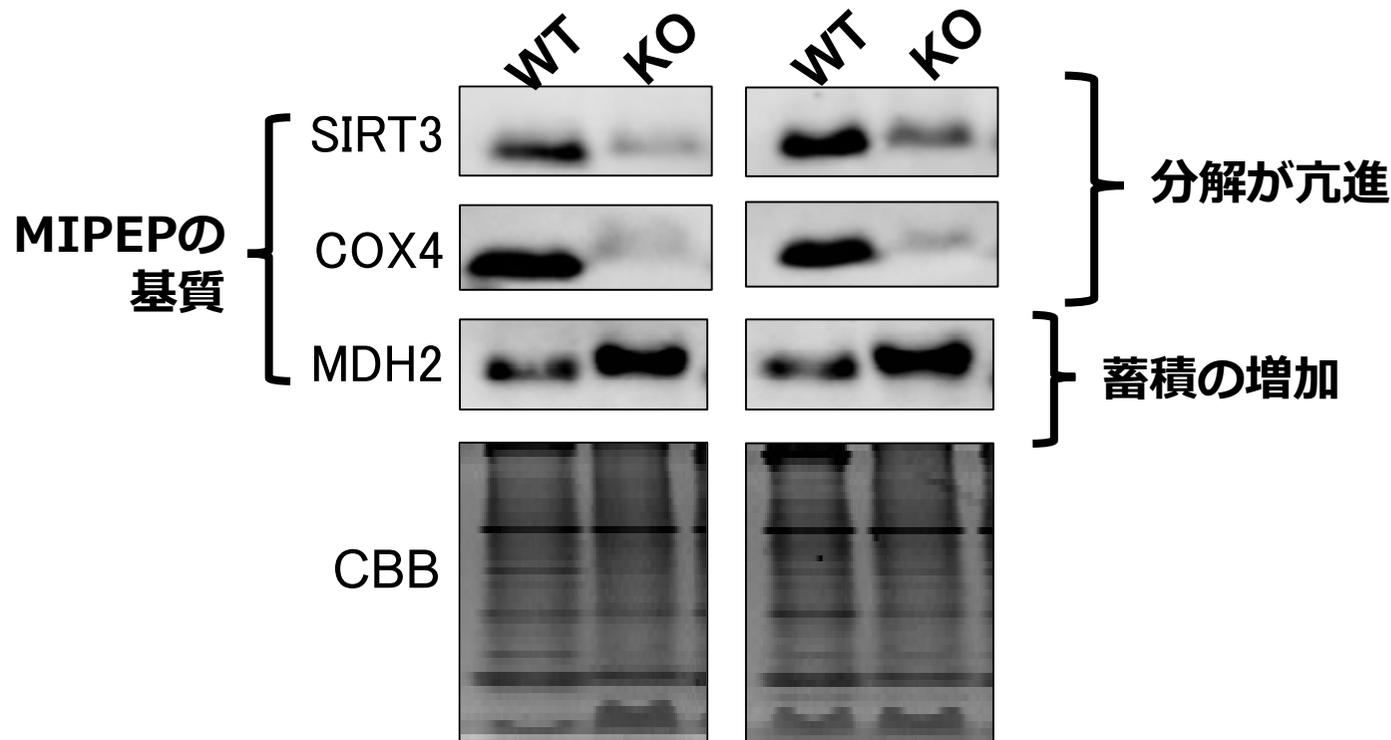
(MPPで切断された基質のN末端から8アミノ酸を切断)

中間体

成熟体

活性化!

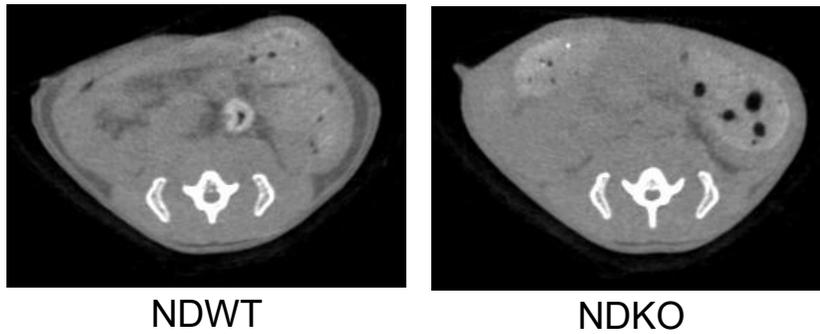
脂肪特異的MIPEP欠損による ミトコンドリアプロテオスタシス障害



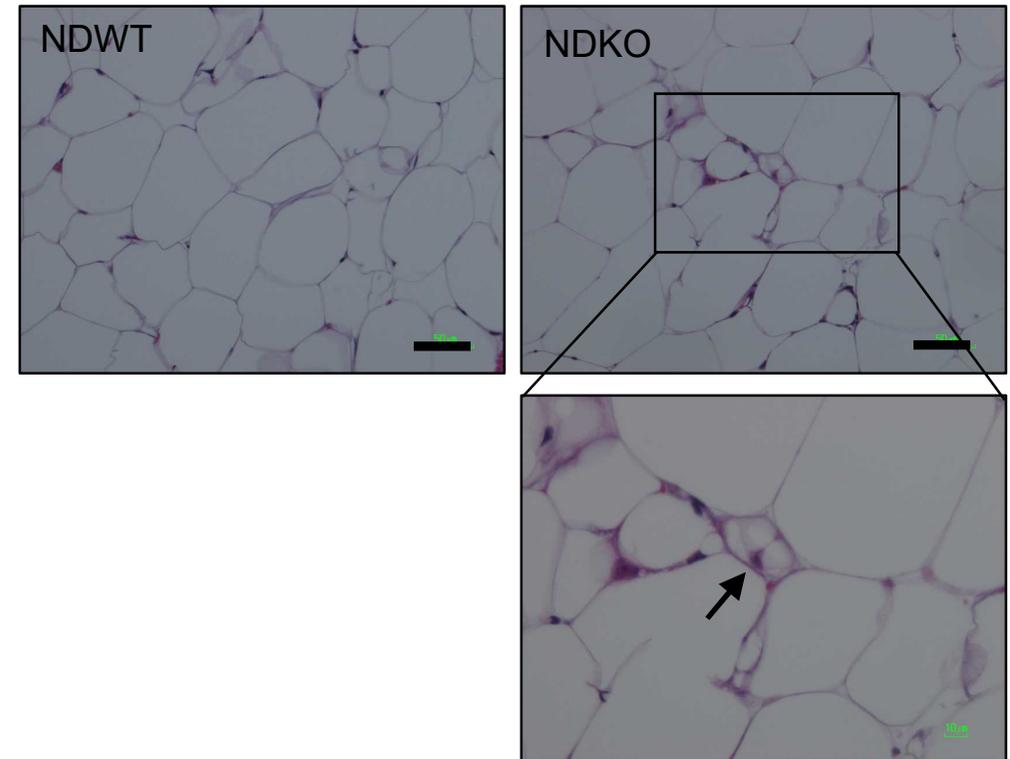
**MIPEP基質のうち8アミノ酸長い前駆体には、
分解されるものと蓄積するものが存在する**

脂肪特異的MIPEP欠損 (KO) マウスの脂肪組織は萎縮した

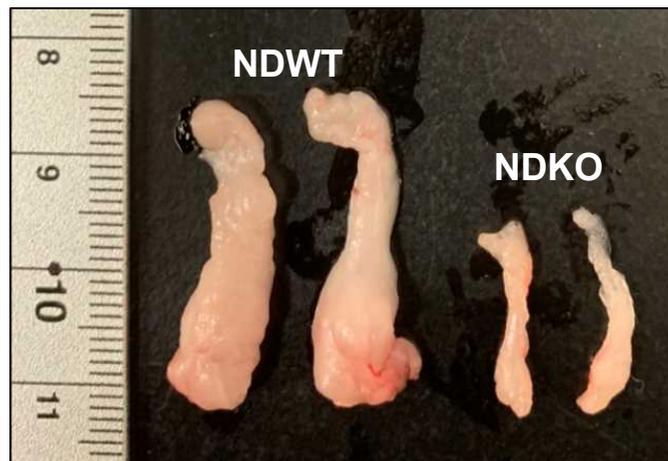
内臓脂肪のCT画像



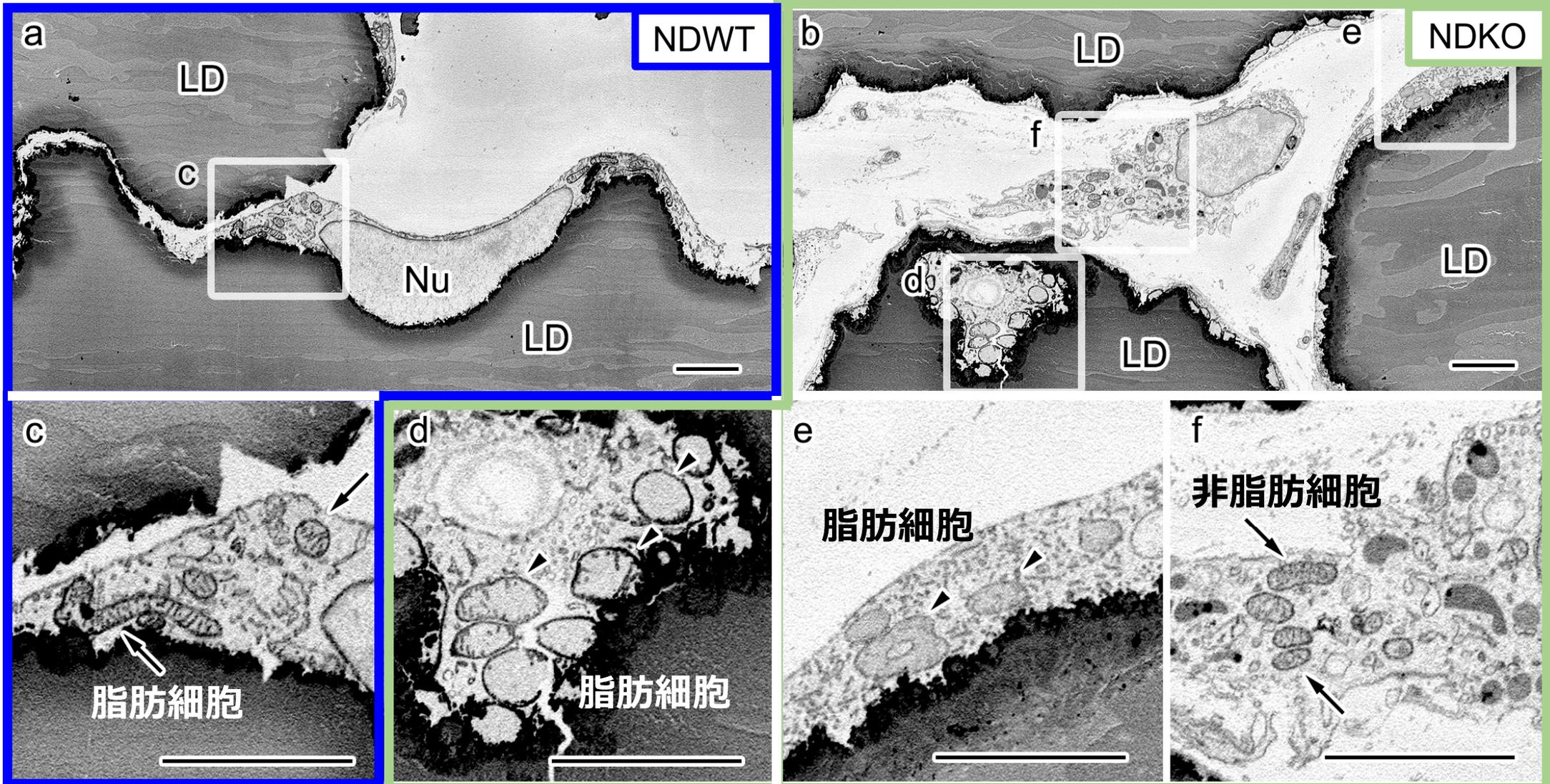
HE染色による組織像



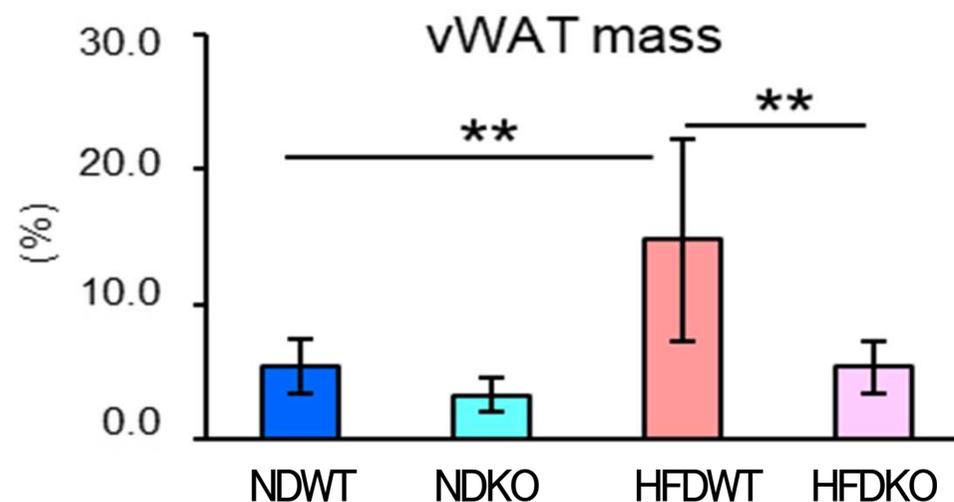
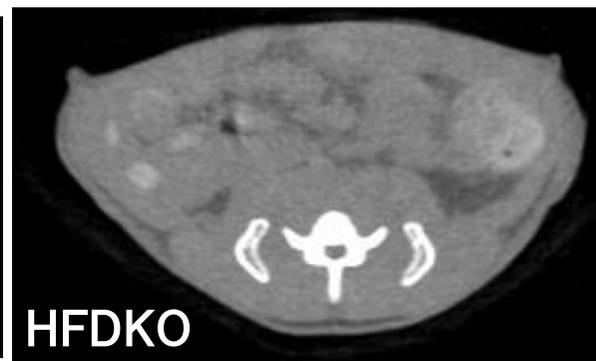
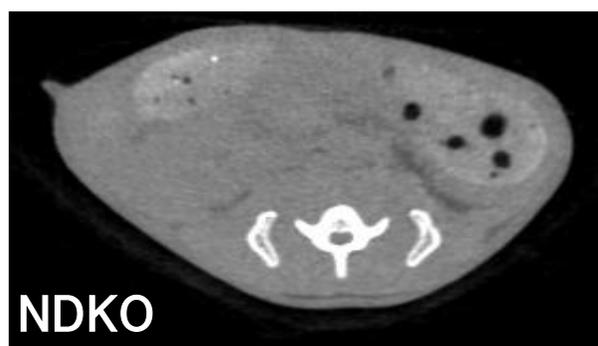
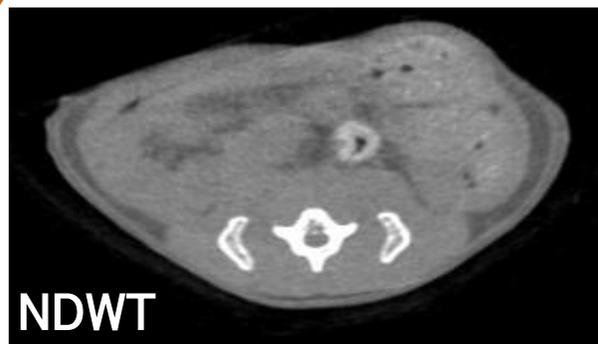
卵巢周囲脂肪組織



脂肪特異的MIPEP欠損により、脂肪細胞においてのみ、ミトコンドリアの腫大化とクリステの消失を観察

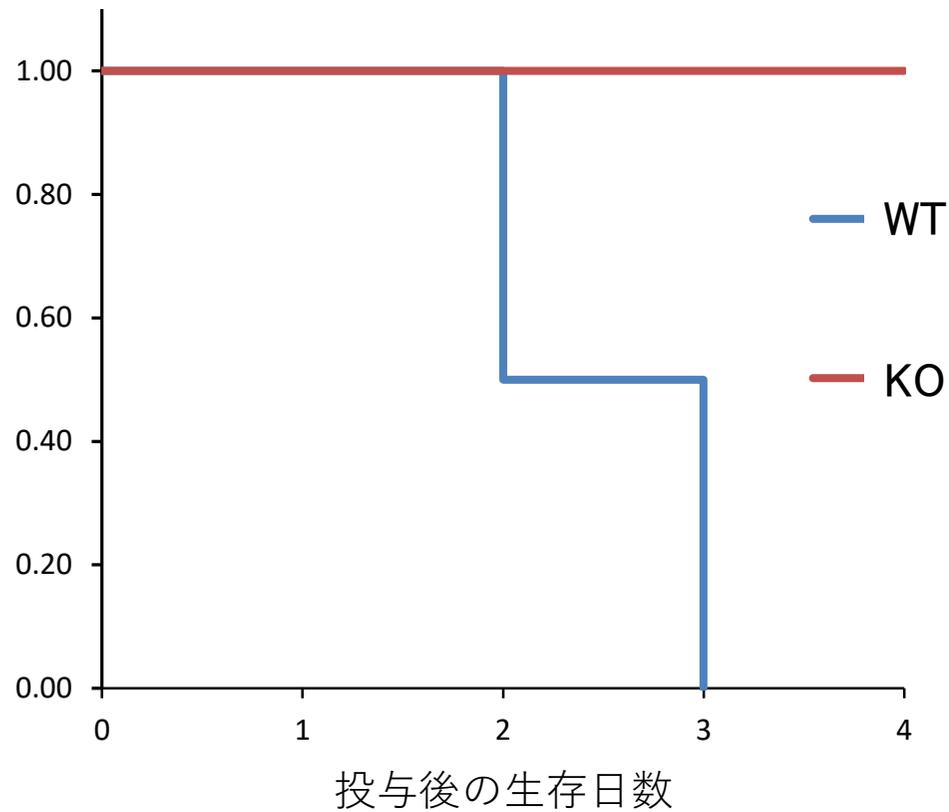


脂肪特異的MIPEP欠損による慢性栄養ストレス抵抗性

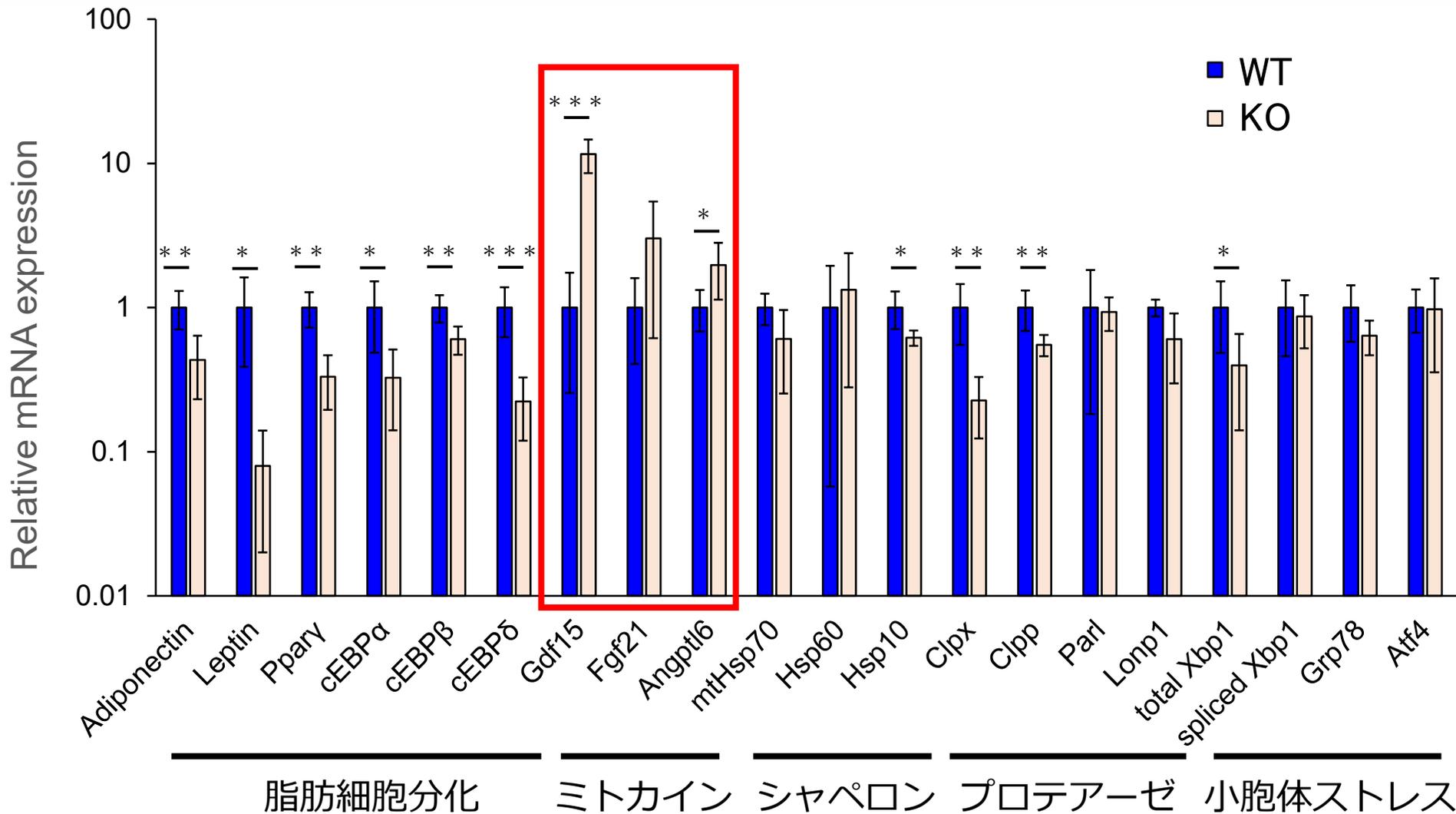


脂肪特異的MIPEP欠損による急性ストレス抵抗性

LPS投与後の生存率

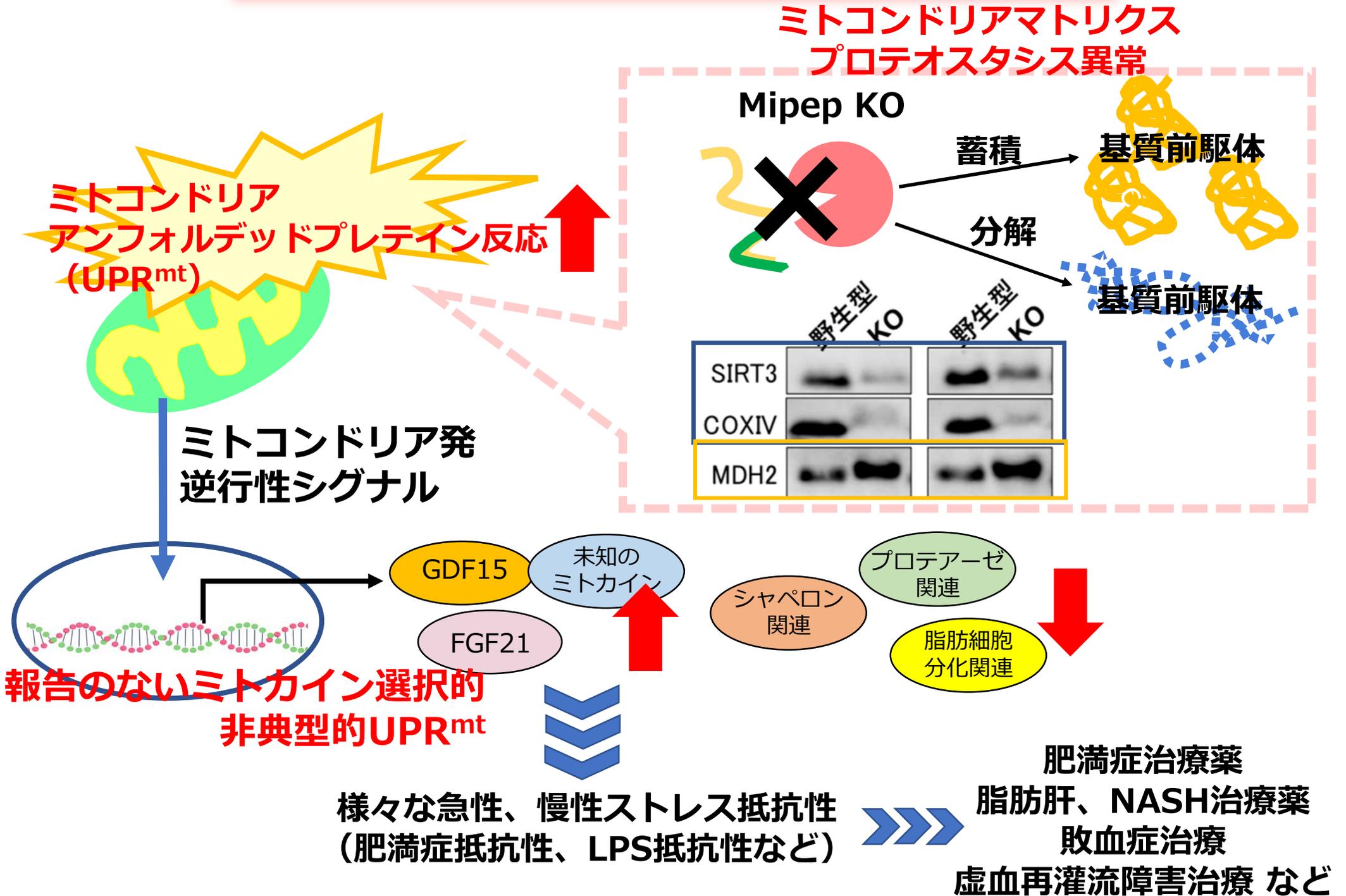


脂肪特異的MIPEP欠損による遺伝子発現の変化



脂肪特異的MIPEP欠損により、ミトカイン発現（赤枠）は誘導されたが、シャペロンやプロテアーゼ発現は誘導されず、小胞体ストレスも誘導されなかった。また、脂肪細胞分化は抑制された。

本申請の概略図



想定される用途

- 肥満症治療薬の開発
- 代謝改善薬の開発
- 敗血症や虚血再還流障害など重度組織傷害抑制薬の開発
- 上記のように、多様なストレスに対するの急性・慢性組織障害に有効であることが期待される。
- ミトカインミクスの成分が明らかになれば、より各種ストレス・各組織選択的な、組織障害に対する治療薬開発のための端緒となる。

実用化に向けた課題

- 現在、脂肪特異的MIP1P欠損マウスが肥満やLPS抵抗性に関与することを解決済み。このストレス抵抗性にGDF15がどの程度関与するのか、他にどのようなミトカインが関与するのかは、未解決である。
- 今後、GDF15欠損且つ脂肪特異的MIP1P欠損マウスを用いて、高脂肪食負荷やLPSなどのストレス抵抗性を明らかにし、ストレス抵抗性におけるGDF15の関与を調べていく。
- GDF15以外のミトカインの関与が明らかになった場合、そのミトカインを同定する。
- 脂肪特異的MIP1P欠損マウスにおいて、多種類の臓器における虚血再還流障害への予防効果を明らかにする。

企業への期待

- 脂肪特異的MIPEP欠損マウスが、各種臓器における虚血再還流障害に抵抗性を示すのかの検討(共同研究)
- 脂肪細胞におけるMIPEP欠損により誘導されるミトカインミックスの製剤化
- 脂肪細胞におけるMIPEP欠損により誘導される未知のミトカインの製剤化

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : ミトカイン混合物を調製するための
の間葉系幹細胞及び脂肪細胞、
並びに治療又は予防用医薬
- 出願番号 : 特願2021-023574
- 出願人 : 東京理科大学
- 発明者 : 樋上賀一、小林正樹、成田 匠、
瀧加奈里、平尾勇人

産学連携の経歴

- 2008年-2011年 国内企業Aからの受託研究(研究課題?)
- 2013年-2014年 国立がん研究センターからの受託研究
- 2016年-2018年 国立がん研究センターからの受託研究
- 2016年-2018年 国内企業Bと共同研究実施
- 2019年-2020年 AMEDからの受託研究(研究課題?)
- 2021年-2022年 大正製薬(株)と共同研究実施(研究課題?)

お問い合わせ先

東京理科大学

研究戦略・産学連携センター

URA 石川啓介

TEL 03-5228-7431

FAX 03-5228-7442

e-mail ura@admin.tus.ac.jp