

樋上 賀一 Yoshikazu HIGAMI (東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科 教授)
小林 正樹 Masaki KOBAYASHI (東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科 助教)

研究の目的

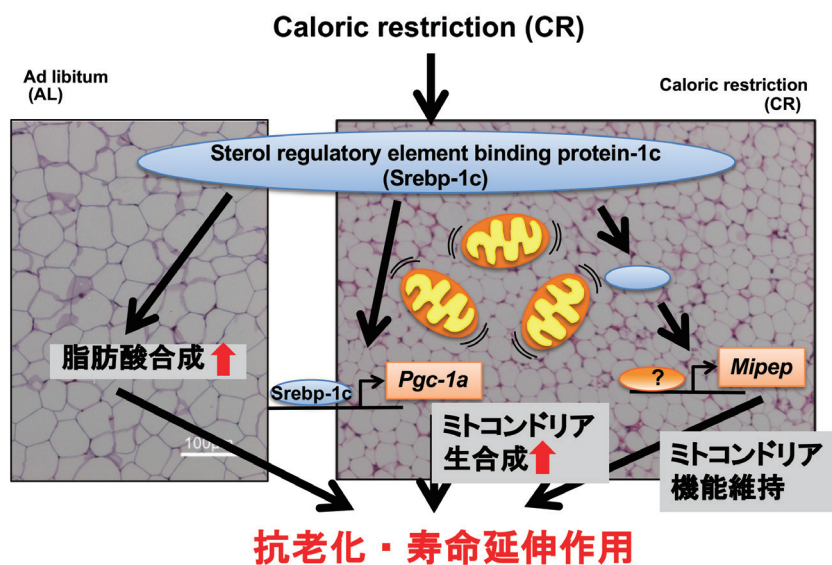
長期の摂取カロリーの制限(CR)は、代謝を改善し、加齢に伴う様々な整理的変化や老化関連疾患の発症を抑制・遅延し、寿命を延伸することが知られています。この抗老化・寿命延伸作用のあるCRの分子機構、特に脂肪組織における代謝リモデリング(脂質代謝の活性化、ミトコンドリア生合成の活性化、酸化ストレスの抑制)機構の解明に関する研究から得た知見を基盤に、脂肪組織に直接作用し、健康寿命をも延伸可能な新規肥満症治療薬、代謝改善薬の開発を目指しています。

研究の概要

CRのメカニズムとして、成長ホルモン(GH)/IGF-1シグナルの抑制などが重要であることが報告されています。しかしながら、GH/IGF-1シグナルを抑制したマウスでもCRにより寿命が延伸します。すなわち、CRによる抗老化・寿命延伸作用には、GH/IGF-1シグナル非依存性メカニズムが存在することが示唆されます。また、GH/IGF-1シグナルの抑制は骨や骨格筋の脆弱化につながる可能性があります。

我々は、脂肪酸合成関連転写因子Srebp-1cを介したミトコンドリア生合成の主要な転写補助因子Pgc-1 α 発現がGH/IGF-1シグナル非依存性に活性化されることがCRの有益な効果や脂肪組織での代謝リモデリングに重要であること¹⁾、また、ミトコンドリア中間体ペプチダーゼMipepがCRにおけるミトコンドリア機能維持に重要であることを明らかにしました²⁾。そこで、これらのタンパク質が肥満症治療薬、代謝改善薬の開発のための標的因子となり得ると考えています。

1) Fujii et al., AGING CELL, 16, 508-517 (2017). 2) Kobayashi et al., FEBS Lett, 591,4067-4073 (2017).



従来・競合との比較

- ・従来の肥満症治療薬: 中枢や消化管で作用するため、副作用が多岐にわたります。
- ・本研究: 白色脂肪組織に直接作用することで副作用の少ない薬剤の開発が期待できます。
- ・標的因子に対するノックアウトマウスも作製しており、薬効を動物レベルで評価可能です。

想定される用途

- ・肥満症治療薬、代謝改善薬の開発
- ・肥満症治療薬、代謝改善薬を開発するためのスクリーニング

実用化に向けた課題

- ・ヒト脂肪細胞での有用性の検討
- ・マウス脂肪組織での有用性の検討
- ・標的因子を制御するメカニズムの解明

企業へ期待すること

- ・化合物ライブラリーの提供、及び、評価系を用いたハイスクリーン解析などの実験環境
- ・共同研究、共同開発などによる経済的環境の整備

POINT

- ・脂肪組織選択的にカロリー制限の表現型を模倣する
- ・健康寿命延伸を目指すことが可能

今後の展開

- ・ヒト脂肪細胞での有用性の検討
- ・マウス脂肪組織での有用性の検討
- ・リード化合物の選択
- ・候補化合物の最適化
- ・マウスを用いた薬効評価

■関連制度 : 科学研究費助成事業 基盤研究(B)
2017~2020年度「リソソーム/ミトコンドリア相互作用破綻による脂肪組織肥満病態の解明と制御法の開発」
■知的財産権 : PCT/JP2019/027480

