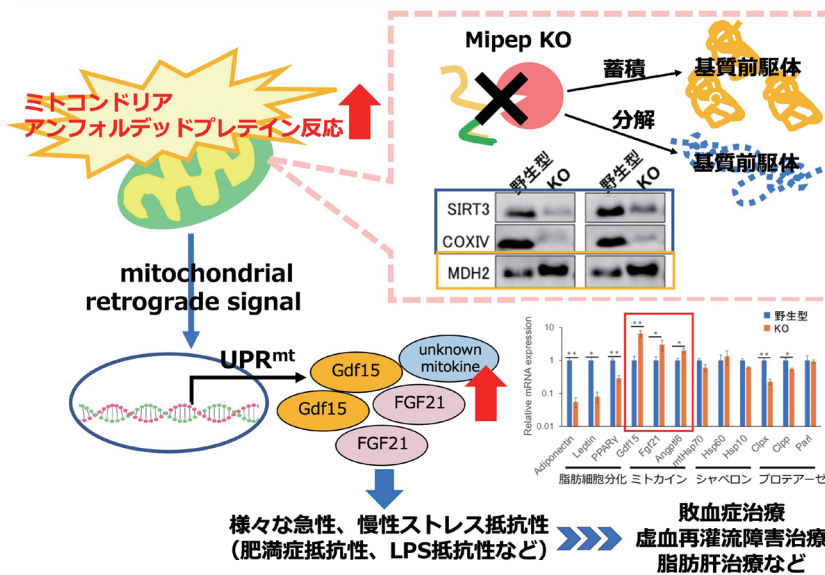


## 研究概要

我々は、ミトコンドリアシグナルペプチダーゼの1つである mitochondria intermediate peptidase (MIPEP) が脂肪細胞においてミトコンドリアマトリクスタンパク質の成熟を介して、ミトコンドリアプロテオスタシスを制御していること、この MIPEP欠損による非典型的なミトコンドリアアンフォールデッドプロテイン反応 (UPR<sup>mt</sup>) は、GDF15をはじめとするミトカイン発現を介して、代謝改善や組織障害に対する抵抗性、いわゆるミトホルミシスを誘導できること、脂肪特異的MIPEP欠損マウスの解析が未知のミトカインを含むミトホルミシス誘導による幅広い生体防御法・医薬品の開発につながると考えています。

## 研究成果

脂肪細胞特異的に MIPEPを欠損するマウスは、食餌誘導性肥満症に抵抗性を示しました。また、白色脂肪組織 (WAT) では、ミトコンドリア関連遺伝子発現が減少したものの、一部のミトコンドリアマトリクスタンパク質が蓄積して、プロテアーゼやシャペロンではなくミトカインのみ発現が増加する非典型的なUPR<sup>mt</sup>が誘導されました。さらに、このマウスはGDF15などミトカイン発現誘導を介して、急性及び慢性の細胞傷害に対して抵抗性を示しました。以上より、本発明技術は、急性及び慢性ストレス疾患に対する包括的な治療法や予防法の開発に資すると考えられます。



### 従来・競合との比較

- 新規脂肪細胞由来ミトカインの同定
- ミトホルミシス誘導機構の解明
- 多様な細胞傷害ストレスに対する包括的な抑制が可能

### 想定される用途

- 肥満症治療薬の開発
- 代謝改善薬の開発
- 敗血症など重度組織傷害抑制薬の開発

### 実用化に向けた課題／

### 企業など研究パートナーに期待すること

脂肪細胞特異的 MIPEP KO マウスを用いた評価系を確立しており、有効な化合物の探索等を共同研究で行いたい。

## POINT

- 本発明技術によって、ミトカイン由来の急性及び慢性ストレス疾患に対しての包括的な治療法や予防法に関する医薬品開発が期待できます。

## 今後の展開

2022年度末：急性及び慢性ストレスに対する GDF15 の関与を解明する。また、新規ミトカインを同定予定。

2022年度末：ミトホルミシス誘導メカニズムを解明予定。

2022年度末：ミトホルミシスを誘導可能な化合物を同定予定。

### ■ 知的財産権：

「ミトカイン混合物を調製するため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」  
(特願2021-23574)

### ■ 活用した公的資金事業等の名称：

2020年度 科学研究費助成事業 基盤研究 (B)