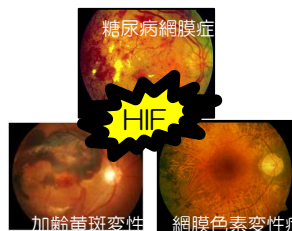


低酸素応答制御機能を持つ静岡県産魚類由来由来成分の探索と疾患制御に関する研究

令和1-3年度
シーズ創出研究委託事業

1. 研究概要・背景

我が国の中途失明原因疾患には糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、網膜色素変性症等の網膜疾患が含まれ、患者数は増加傾向にある。近年、低酸素誘導因子 (HIF) がこれらの疾患の病態に関与することが明らかとなり、異常増加したHIFを抑制することで疾患が抑制される可能性が示された。



一方、既存のHIF阻害剤の多くは抗がん剤であることから、眼科疾患への適応が困難である。より安全に摂取することが可能な、新しいHIF阻害剤の開発が望まれている。

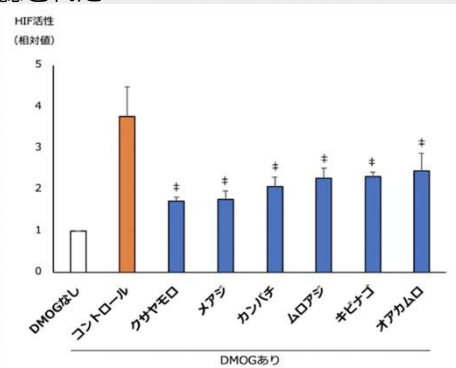
2. 成果目標

これまでの研究で、安全性の高い新規HIF阻害剤として、静岡県産魚類6種が、HIF阻害作用を持つことがわかった。

本研究ではこれらの魚類に含まれている有効成分の同定と、マウス網膜疾患モデルを用いた同定成分の疾患抑制効果の検証を行うことを目的とする。また、製剤化を含めた、魚類の産業利用を推進することを目的とする。

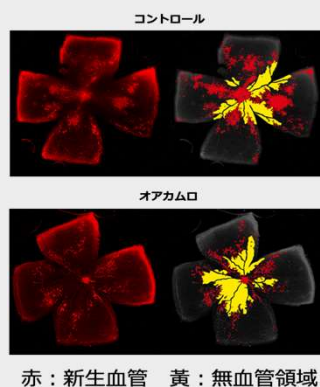
3. これまでの成果

成果① HIFルシフェラーゼアッセイにより6種の魚類のHIF抑制作用が確認された

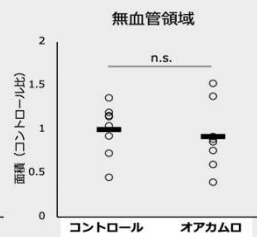
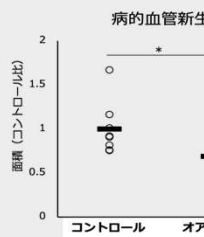
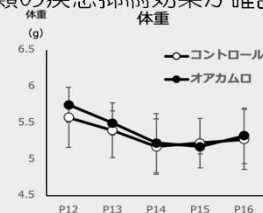


Shoda C, Kurihara T, Nutrients, 2020

成果② 糖尿病網膜症モデルマウスで魚類の疾患抑制効果が確認された

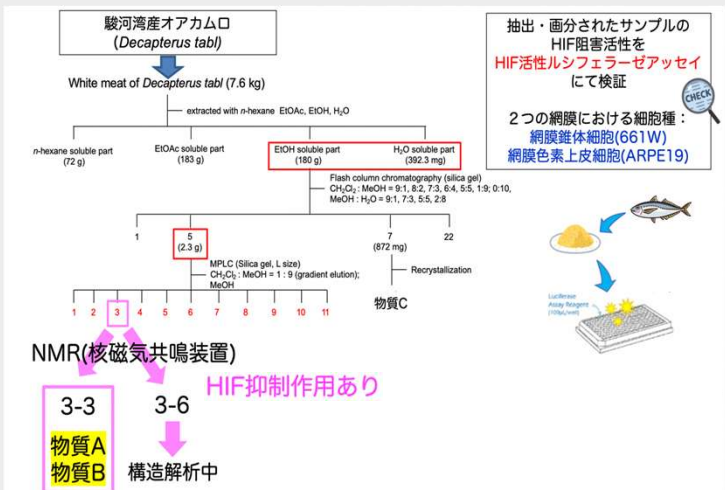


赤：新生血管 黄：無血管領域

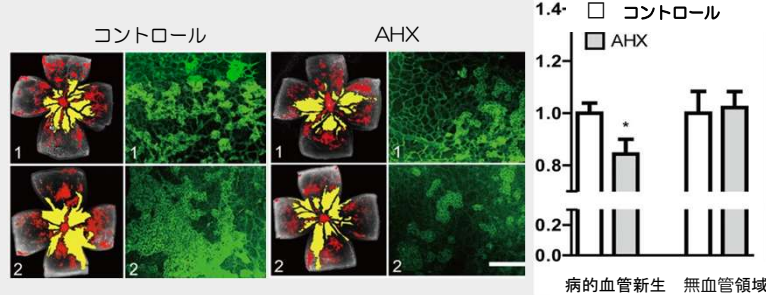


Shoda C, Kurihara T, Nutrients, 2020

成果③ 成分解析により、有効成分A/Bが単離精製された



成果④ AHX(オアカムロに含有)は疾患抑制効果を示した



※ 2-アザヒポキサンチン(2-azahypoxanthine : AHX)

Lee D, Kurihara T, Biomolecules, 2020

考察(今後の予定)

- ① 研究開発
化合物の単離精製、スクリーニングを引き続き継続
化合物によるHIF抑制メカニズムの解明
- ② 実証試験
網膜疾患モデルマウスを用いた安全性・有効投与量の検証 ※特許申請
- ③ 実用化研究と産業応用
製剤化、臨床研究

実施体制

慶應義塾大学医学部眼科学教室 光生物学研究室
栗原 俊英、正田 千穂、三輪 幸裕

静岡県水産・海洋技術研究所
二村 一視、岡本 一利*1)

静岡大学グリーン科学技術研究所
河岸 洋和*2)、呉 静

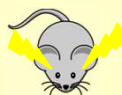
* 1) : 現所属 MaOI機構
* 2) : 現所属 静岡大学農学部

3施設それぞれの強みを生かした共同研究体制



HIF活性スクリーニング

- Luciferase assay
- 眼疾患モデルマウスでの効果確認
- 糖尿病網膜症モデル
- 加齢黄斑変性モデル
- 近視モデル
- 緑内障モデル
- 網膜色素変性症モデル etc...



化合物の単離・精製

- 高速液体クロマトグラフ分析装置(HPLC)
- 構造解析
- 飛行時間型質量分析装置(ESI-TOF-MS)
- 赤外分光光度計(IR)
- 旋光計([α]_D)
- 円二色性分散計(CD)
- 核磁気共鳴装置(500MHz NMR)