

低酸素応答制御機能を持つ静岡県産魚類由来成分の探索と疾患制御に関する研究

令和4-6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. 方法

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。

魚類抽出物の各分画をスクリーニングした結果、いくつかの候補が同定され、その中から物質Aに着目し動物実験を行った。6週齢のC57BL/6Jマウスにレーザーにより脈絡膜新生血管（CNVモデル）を誘導し、6日間物質A（500 mg/kg）を経口投与した。7日目に眼球を摘出・固定し、isolectin B4染色によりCNV体積を可視化・定量化した。

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...

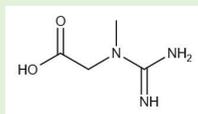
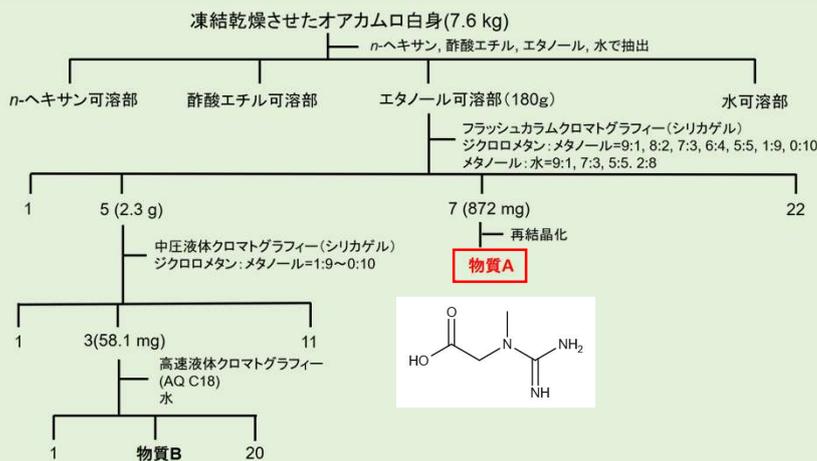


化合物の単離・精製

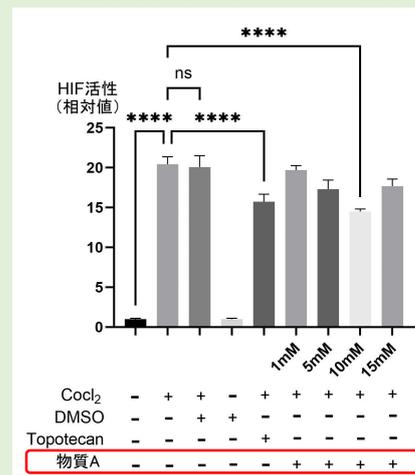
- 高速液体クロマトグラフ分析装置(HPLC)構造解析
- 飛行時間型質量分析装置(ESI-TOF-MS)
- 赤外分光光度計(IR)
- 旋光計([α]_D)
- 円二色性分散計(CD)
- 核磁気共鳴装置(500MHz NMR)

3. これまでの成果

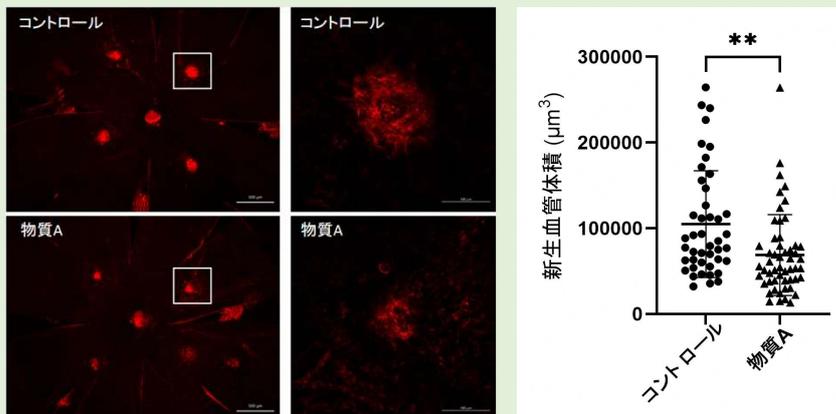
成果① 魚類抽出物の成分解析により、物質Aが単離精製された



成果② HIFルシフェラーゼアッセイにより物質AにHIF抑制作用があることが確認された



成果③ 経口投与した物質Aがレーザー誘導CNVを抑制した



4. 今後の展望

(研究成果の利用や継続する研究内容等)

- ① 物質AによるHIF抑制メカニズムの解明 - qPCR、ウエスタンブロッティングを用いてmRNA、タンパク発現の確認を行う
- ② 学会発表、論文作成、特許出願
- ③ 実用化研究と産業応用実用 製剤化、臨床研究