

神経難病研究センター

テーマ：加齢黄斑変性症の治療に期待されるミトコンドリアフェリチン発現誘導剤

■ 背景

ミトコンドリアフェリチン(FtMt)は2001年に報告されたフェリチンでミトコンドリア内に存在する。FtMtは分子の中心にある鉄が電子授受することで抗酸化作用を発揮し、細胞を酸化ストレスから保護している。加齢黄斑変性症(AMD)ではFtMt遺伝子変異が確認されており、FtMtとの疾患関連性が示唆されている。

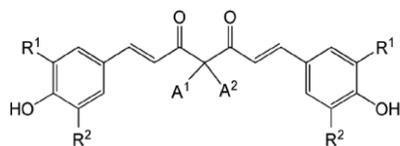
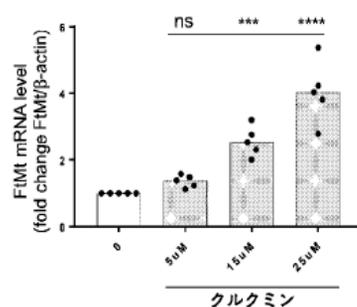
AMDの治療には血管新生阻害を目的にVEGF抗体が使用されている。しかしながら、眼球への直接投与であるため侵襲性が高く、また月1回程度の繰り返し投与が必要であるため、患者さんの肉体的負担が大きい。

我々は、ヒト網膜色素上皮細胞株(ARPE-19)を用いてFtMt遺伝子を過剰発現させると、VEGF分泌量が半減し、血管増生を抑制すること、逆にFtMtをノックダウンさせるとVEGF mRNA/蛋白量が亢進し、血管増生が誘導されることを確認している(Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 3635)。FtMtの作用はVEGF抗体の作用と類似しており、FtMt発現亢進剤にはVEGF抗体との置換え、あるいはスタビライザーとしてVEGF抗体の投与間隔延長作用が期待できる。

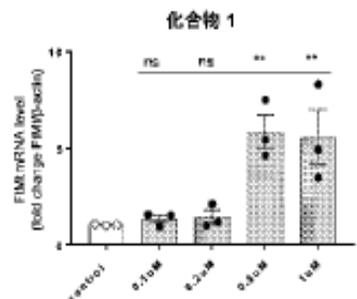
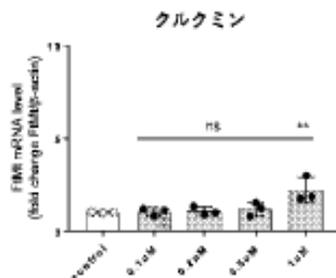
■ クルクミン及びクルクミン誘導体のミトコンドリアフェリチン発現誘導効果

ARPE-19細胞を、クルクミン存在/非存在下に24時間培養後にリアルタイムPCRを用いてFtMt mRNA量を解析した。右図に示すように、クルクミンは15 μ M以上の濃度域において、FtMt mRNAを発現亢進させた。

同様に我々が合成したクルクミン誘導体を処理したところ、クルクミンよりも低濃度域からFtMtを強く、発現させる作用が認められた(下図)。



クルクミン誘導体の化学式



■ 共同研究

我々が見出したクルクミン誘導体のミトコンドリアフェリチン発現誘導効果は0.5 μ Mから認められているが、点眼薬としての適用を考慮すると十分に治療濃度域に入っていると考えられ、加齢黄斑変性症の治療薬としての可能性がある。我々と協働してこのミトコンドリアフェリチン発現誘導剤の研究開発に取り組んでくださる企業を求めています。なお、この化合物を含む特許(特願2020-39302)は出願済である。

■ 神経難病センターホームページ

<https://www.mnrc.jp/>