



テーマ名	ミトコンドリアを標的にした創薬開発(美容・健康)
組織名	学習院大学 理学部 生命科学科 柳 茂 教授
技術分野	医工連携/ライフサイエンス

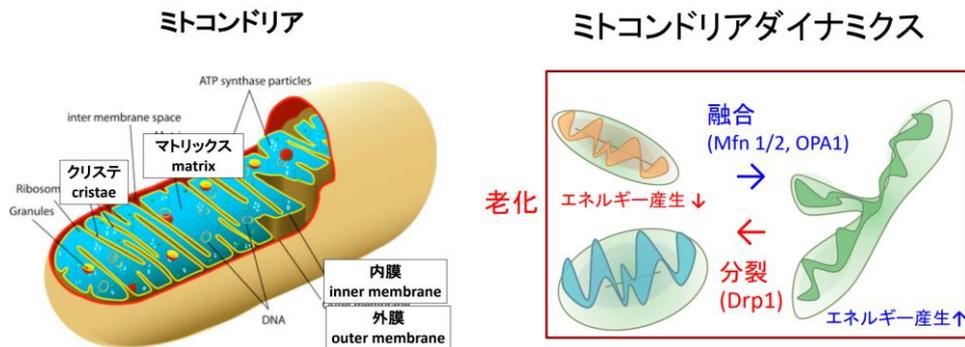
### 概要

ミトコンドリアはエネルギーの産生を行う重要な細胞小器官ですが、加齢と共にその機能が劣化すると、有害な活性酸素種（ROS）を撒き散らして老化を誘発します。

研究者らはミトコンドリアの機能を正常に保つ酵素（MITOL）を発見し、MITOL が加齢によって減少することが老化や老化に関連した様々な病気の原因の一つであることを明らかにしました。そこで研究者らは MITOL を活性化する薬剤を探索し、有望な薬剤を複数同定しました。さらにこれらの薬剤がマウスモデルを用いて皮膚老化やメタボリック症候群など様々な疾患の予防に有効であることを見出しました。

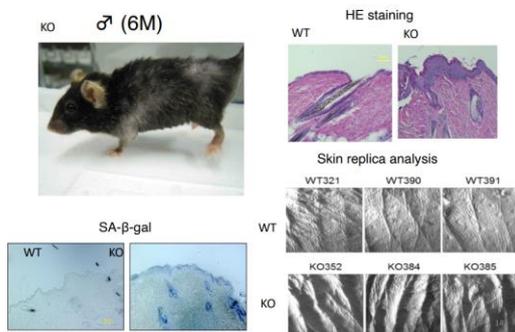
本研究は、美容・健康面での本技術の実用化・活用に関心がある企業を歓迎します。

### 簡略図

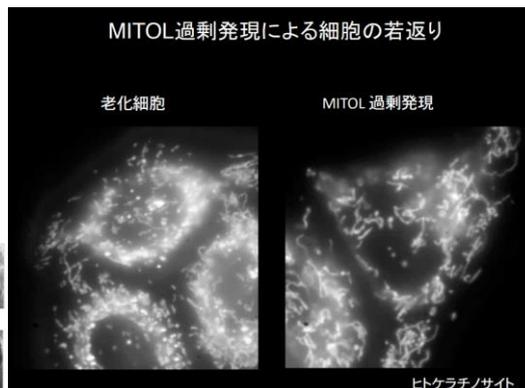


## ミトコンドリア形態異常による細胞劣化

皮膚特異的MITOL欠損マウスは皮膚老化の亢進を示す



MITOL過剰発現による細胞の若返り



## MITOL の細胞劣化への影響

## と若返り効果



## 背景

ミトコンドリアには、私たちが摂取した食物からエネルギーを取り出して、体内で利用することのできるエネルギー燃料である ATP に変換する働きがあります。また細胞周期やアポトーシスの調節などにも大きく関わっていることが知られています。ミトコンドリアの主要な役割は、先に説明した通り、エネルギー燃料である ATP 合成ですが、これは酸素を必要とする化学反応であり、ミトコンドリアは副産物として活性酸素種である ROS を発生させます。

更に、加齢などによる酸化ストレスでミトコンドリアを分裂させる分裂遺伝子 Drp1 が蓄積すると、ミトコンドリアが断片化し機能不全を起こすことで ROS を発生させる割合が大きくなってきます。

このミトコンドリアの機能不全や形態異常による ROS の大量発生は、皮膚の皺などに代表される老化や臓器疾患などの原因となっています。

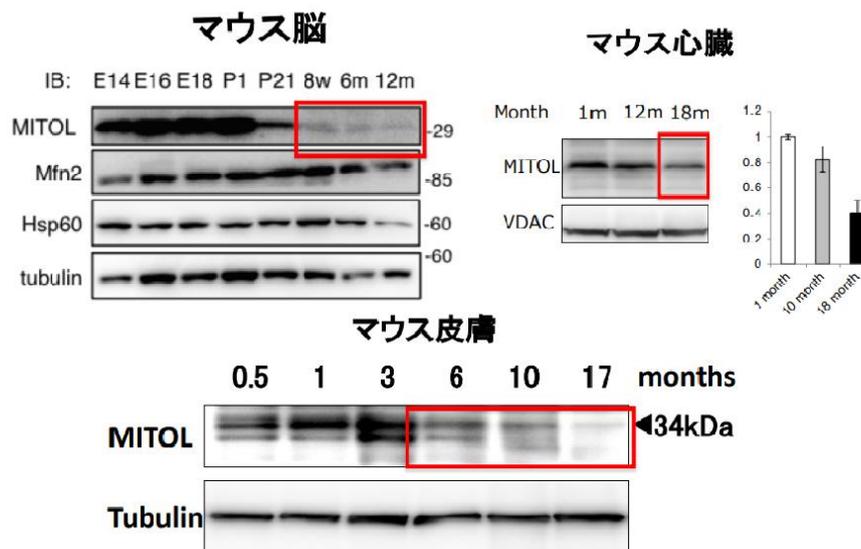
しかしながら、ミトコンドリアが酸化ストレスにより機能不全や形態異常を引き起こすメカニズムは、分かっていませんでした。

## 技術内容

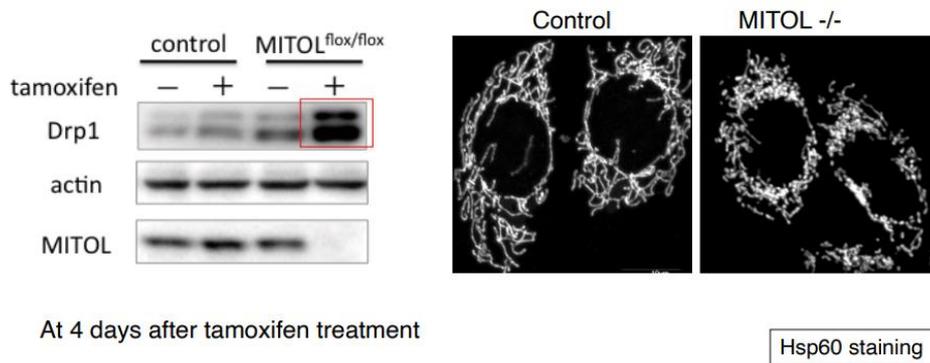
### 【MITOL は分裂因子 rp1 を分解する】

まず、研究者らは MITOL と名付けた酵素が、加齢により蓄積する分裂因子 Drp1 を分解することを発見しました。

MITOL が加齢とともに減少し、Drp1 が蓄積することでミトコンドリアの断片化を引き起こします。これにより、ミトコンドリアでエネルギーが作れなくなり、活性酸素が蓄積していくことがわかってきました。



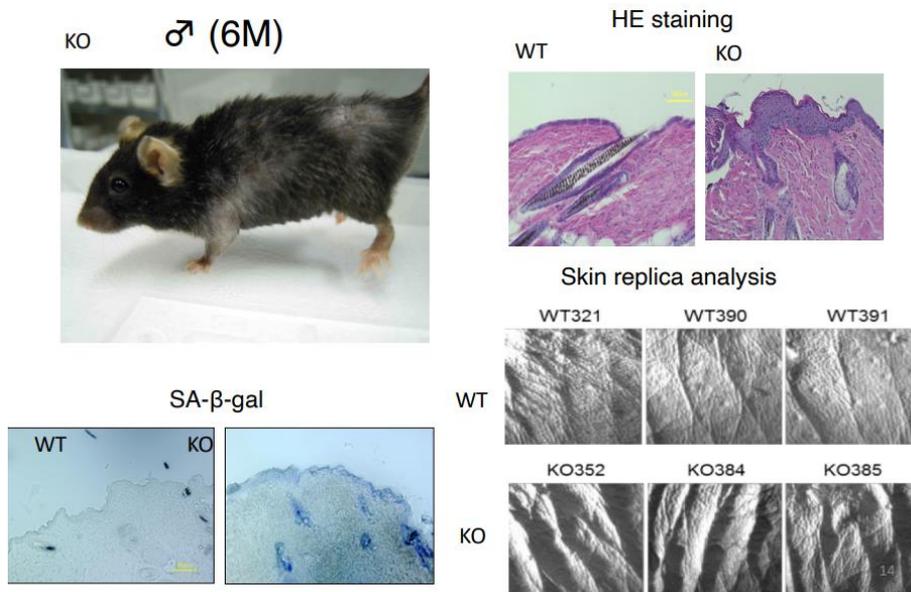
### 加齢による MITOL の発現量の低下



### MITOL 欠損による Drp1 の蓄積

#### 【皮膚老化にも MITOL が影響を及ぼす】

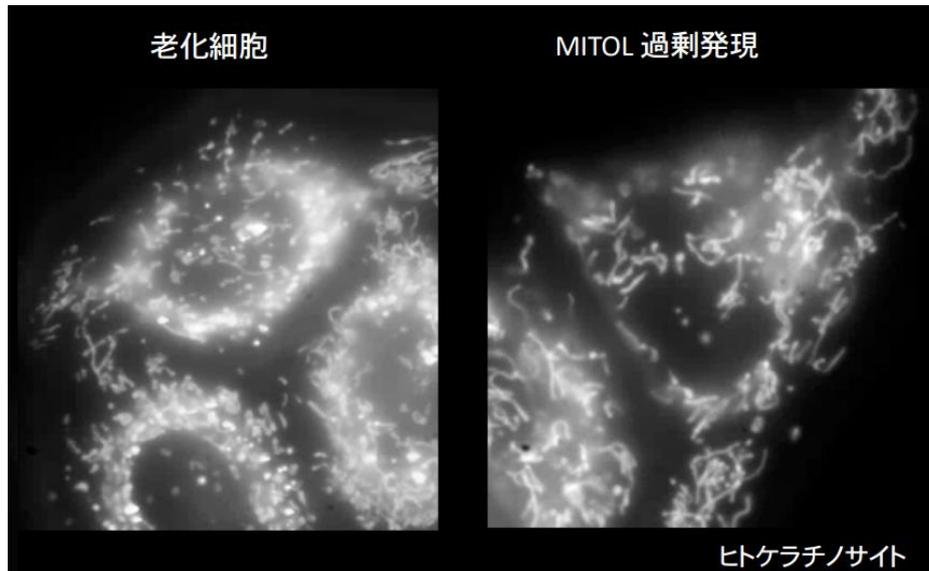
以下は、マウスの皮膚で MITOL を欠損させた実験結果です。3ヶ月～半年あまりでマウスに白髪脱毛が起こりはじめ、 $\beta$ -gal 染色で青く変色した老化細胞を確認できました。また少しの紫外線の刺激により皺が大きく進むことが分かりました。



### 皮膚特異的 MITOL 欠損マウスは皮膚老化の亢進を示す

#### 【MITOL による細胞の若返り】

上記の研究結果から MITOL が老化現象に大きく関わっていることが分かりましたが、更に、老化した細胞においても、MITOL を発現させることでミトコンドリアが活性化し、細胞の若返り現象が起こることも分かってきました。



### MITOL 過剰発現による細胞の若返り

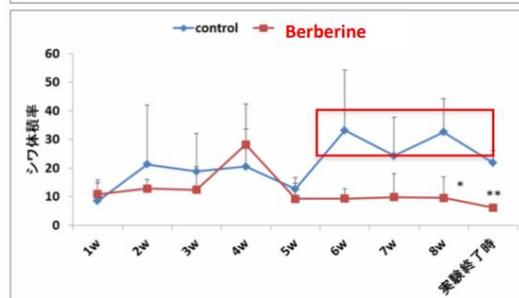
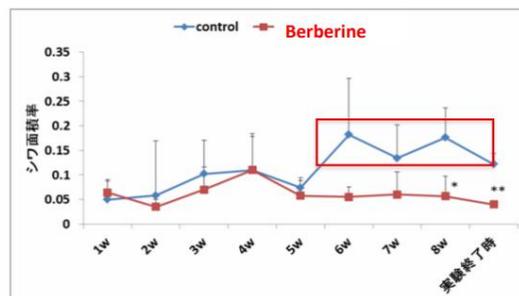
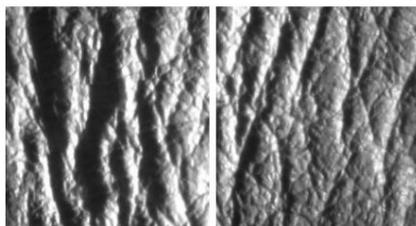
#### 【MITOL 発現誘導薬の開発】

研究者らは、これまでに MITOL 誘導する生薬のひとつオウレンに含まれるベルベリンが鍵を握っていることを発見しています。この MITOL 誘導薬は皺の形成を抑制するアンチエイジング効果が期待できます。

#### 表皮レプリカによるシワ深度の観察

純水

Berberine



MITOL 発現誘導薬は紫外線による皺の形成を抑制する



<b>技術・ノウハウの強み(新規性、優位性、有用性)</b>
・ミトコンドリアを活性化させるための直接的起因物質である MITOL の働きに起因する創薬開発を行うための知見、ノウハウを有すること。
<b>連携企業のイメージ</b>
・製薬会社 ・美容サプリメントの開発会社、研究施設 ・心臓など専門医療研究機関との連携
<b>技術・ノウハウの活用シーン(イメージ)</b>
○アンチエイジング効果に着目し、サプリメントや創薬の開発 ○ダイエット・肥満など、審美、健康目的とした褐色脂肪細胞の活性化を促すようなサプリメントや創薬の開発 ○老化防止に着目した循環器内科や神経疾患に関する創薬の開発
<b>技術・ノウハウの活用の流れ</b>
本研究にご興味があればお気軽にお問合せください。 詳しい研究紹介を含め、連携に向けご面談等のアレンジが可能です。
<b>専門用語の解説</b>
<b>MITOL (ミトコンドリアユビキチンリガーゼ)</b> ミトコンドリア外膜上に存在する基質ユビキチン化酵素の一つ。多臓器内において、老化に伴い発現減少する。ミトコンドリア近傍のシグナル制御を担う。
<b>Drp1</b> ミトコンドリア分裂に関与する因子のひとつ。
<b>ATP (Adenosine Tri-Phosphate)</b> 筋肉の収縮など生命活動で利用されるエネルギーの貯蔵・利用にかかわる分子。エネルギー通貨と呼ばれることもある。
<b>ROS (活性酸素種)</b> 反応性の高い酸素種のことを一般に活性酸素種と呼ぶ。生体内において生体高分子と反応し、分子レベルの生体酸化損傷を増加させ、様々な疾病や 老化亢進につながる。
<b>B-gal 染色</b> 細胞老化マーカーであるβガラクトシダーゼ(senescence-associated β-galactosidase, SA β-Gal)の染色により、細胞老化を検出する手法



# オープンイノベーション推進ポータル

株式会社キャンパスクリエイト

## お問い合わせ先

下記から御問合せください。

<https://www.open-innovation-portal.com/university/mitol.html>