

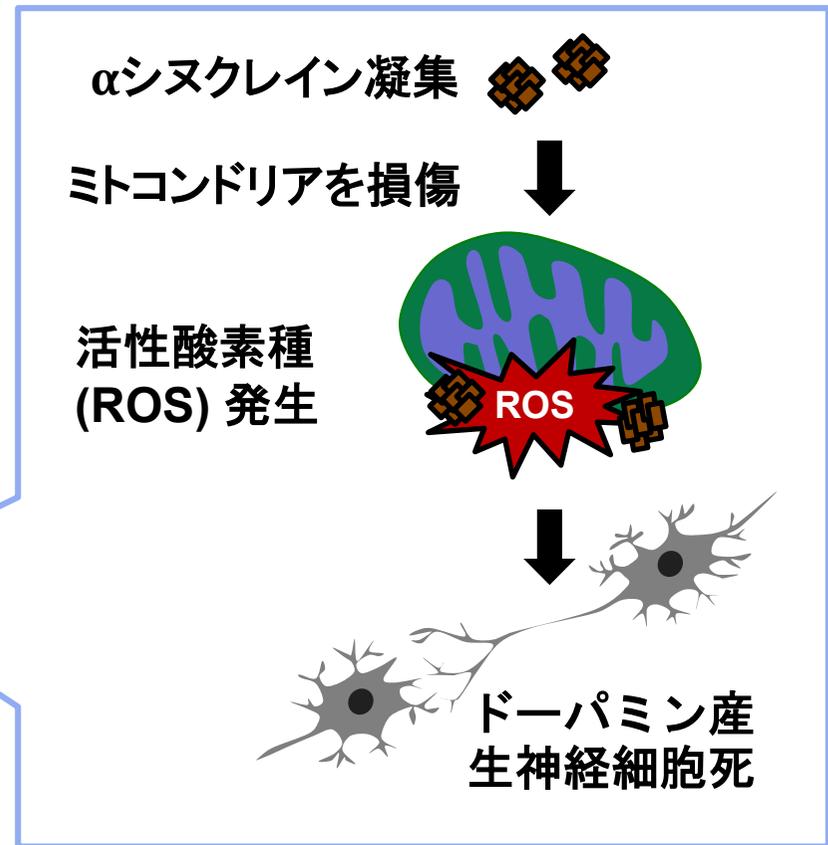
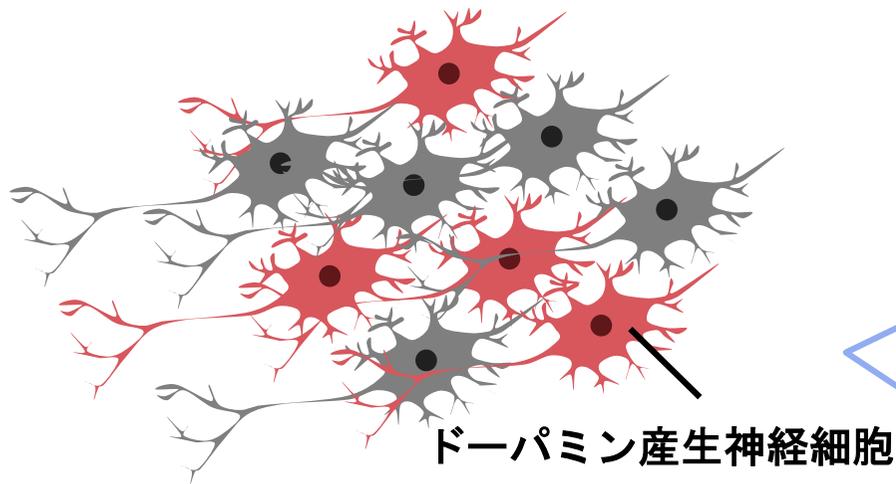
植物由来マイクロRNAを 基盤とする医薬・食品

九州大学大学院農学研究院
生命機能科学部門・食料化学工学専攻
主幹教授 立花宏文

2024年8月29日

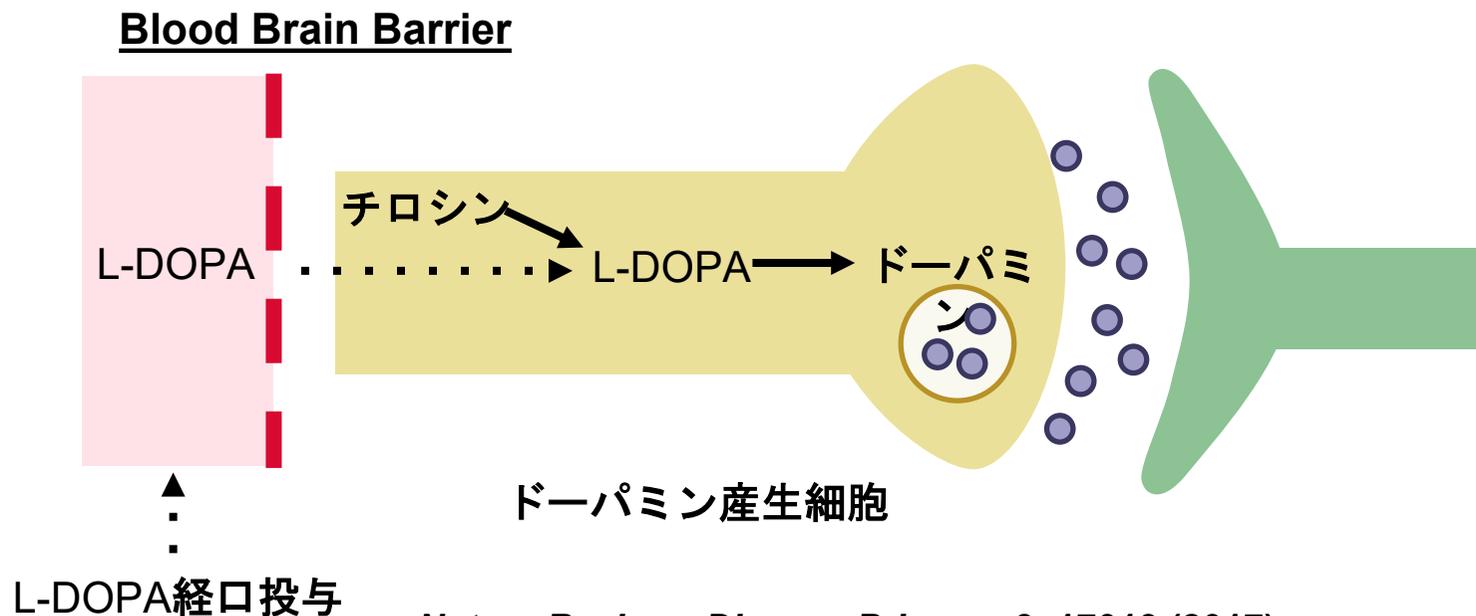
パーキンソン病とドーパミン産生神経細胞

◆ α シヌクレインの凝集・蓄積



従来技術とその問題点

パーキンソン病の現行治療法は神経伝達物質の一時的な維持を可能とする対症療法に限定されており、進行を抑制できないことが問題。



Nature Reviews Disease Primers, 3, 17013 (2017)

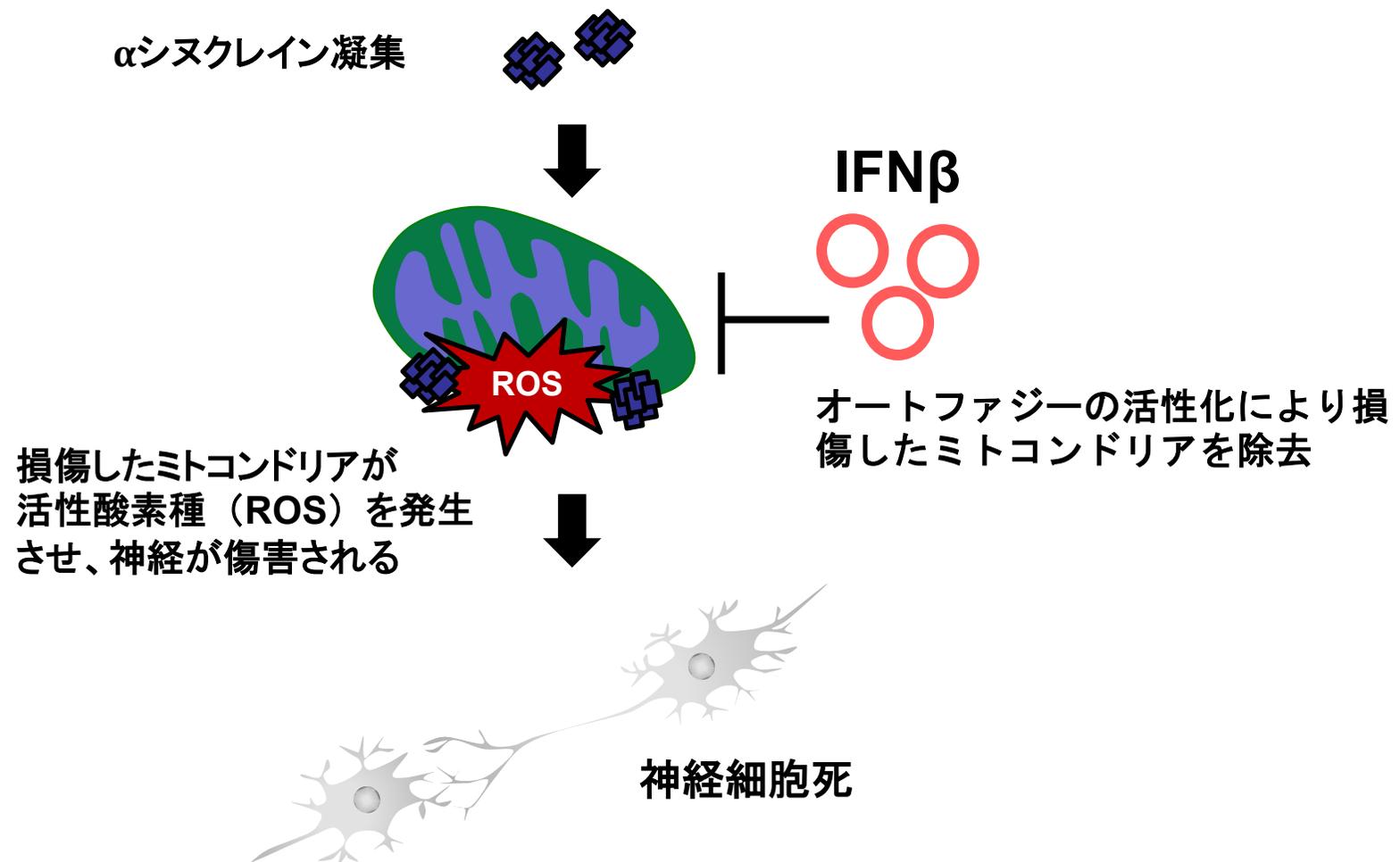
◆ 黒質・線条体におけるドーパミン産生神経細胞を保護する治療法はない



対症療法のみであるため、**神経細胞自体を保護することが重要**

IFN β ノックアウトマウスはオートファジー機能不全を介してパーキンソン病様症状を示す

Cell, 163, 324-339 (2015)



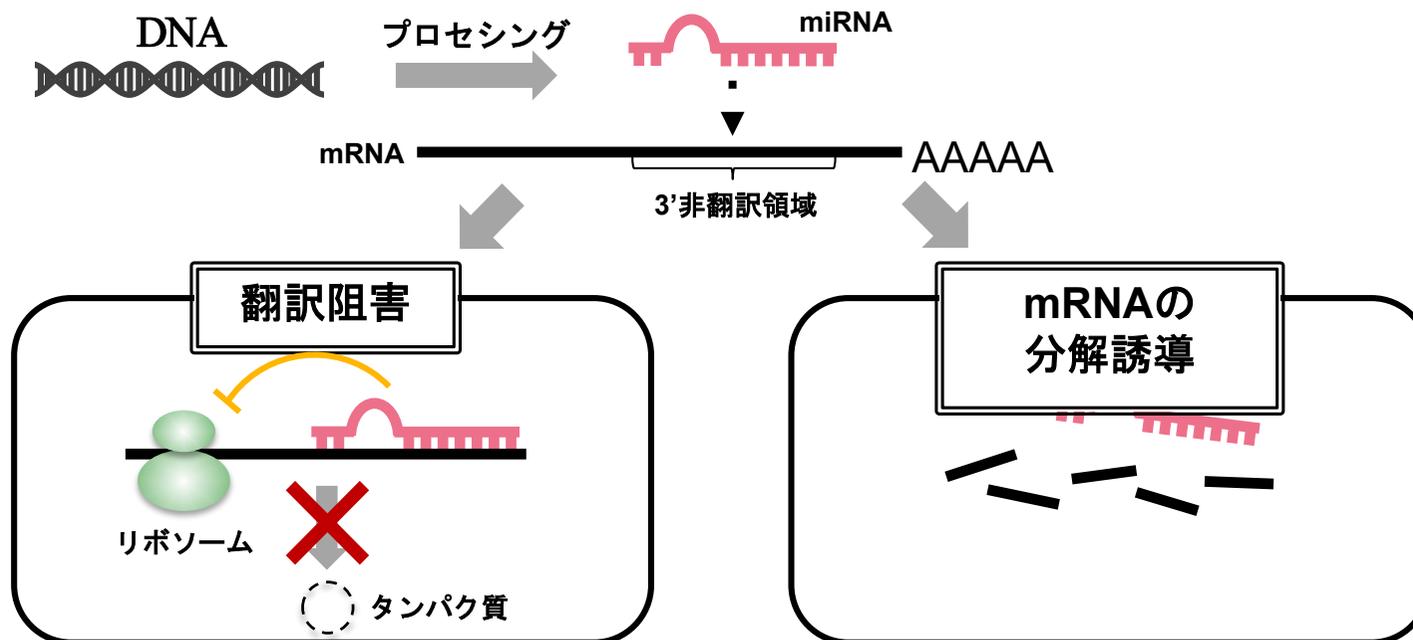
- ◆ IFN β ノックアウトマウスはオートファジー機能不全を介してパーキンソン病様症状を示す Cell, 163, 324-339 (2015)
- ◆ IFN β は神経疾患の一種である多発性硬化症の治療薬



IFN β 様活性を示す物質は
抗パーキンソン病作用が期待できるのでは？

植物由来miRNA

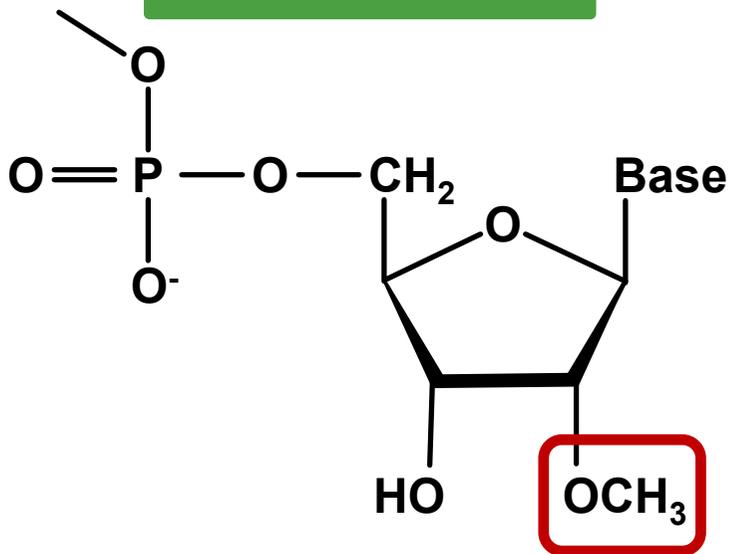
- ✓ 約20塩基の一本鎖ノンコーディングRNA
- ✓ 標的mRNAの3'非翻訳領域に結合し、遺伝子の発現を負に制御
- ✓ 様々な生命現象に関与



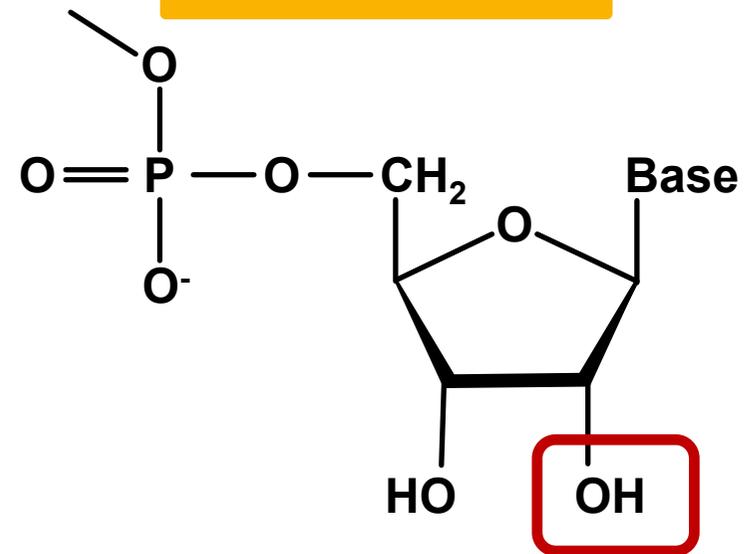
植物由来miRNA

✓ 3'末端リボースがメチル化

植物マイクロRNA



動物マイクロRNA



植物由来miRNA

- ✓ 植物において相補的な遺伝子の発現を抑制し
植物の発生やストレス応答など様々な生体反応を制御する

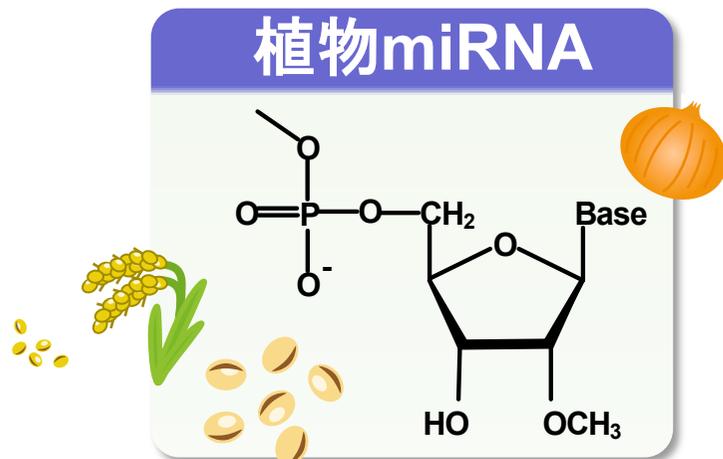
Plant Mol. Biol. Rep., 32, 1257-1269 (2014)

miR172は花の発達と開花時期を制御

PLoS Genet., 18(4), e1010157 (2022)

miR169 は乾燥ストレス下において
植物の水分保持能力を向上

Environ. Exp. Bot., 184, 104369 (2021)



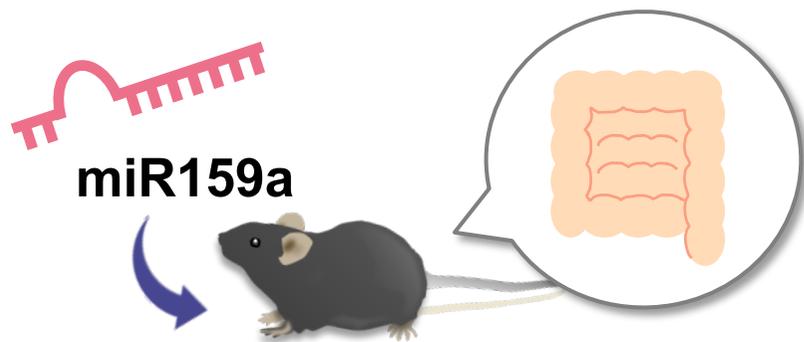
植物における機能

植物の発育

ストレスに
対する応答

生体調節因子としての植物由来miRNA

大豆由来のmiR159aは
結腸がんマウスの腫瘍成長を抑制する
J. Nutr. Biochem., 92, 108627 (2021)



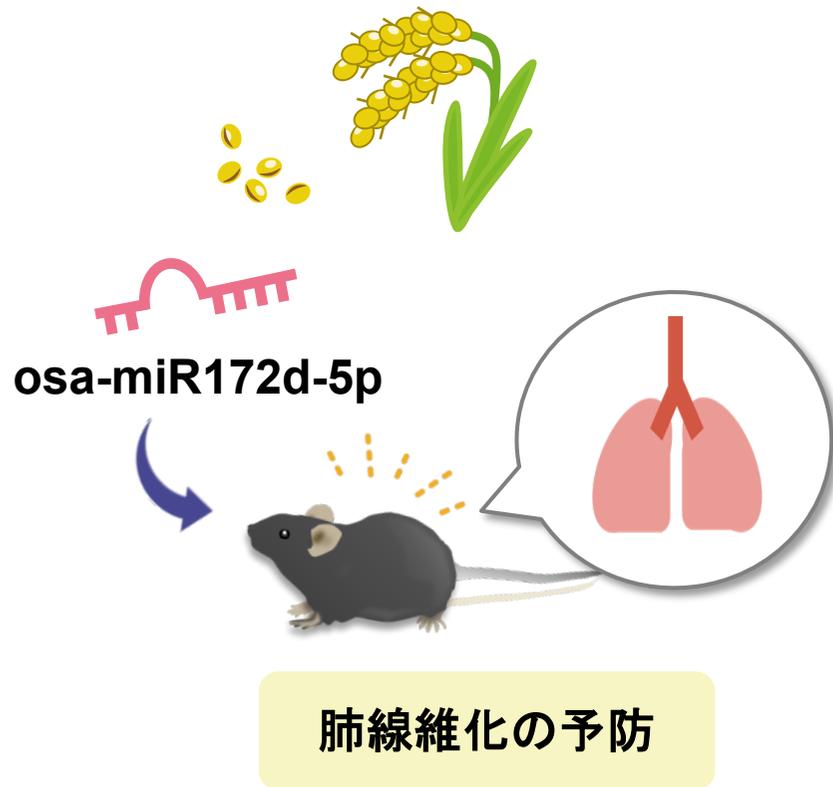
結腸がんに対する
抗腫瘍効果

スイカズラ由来のmiR2911は
肝臓において線維化を抑制する
Cell Res., 31, 247-258 (2021)

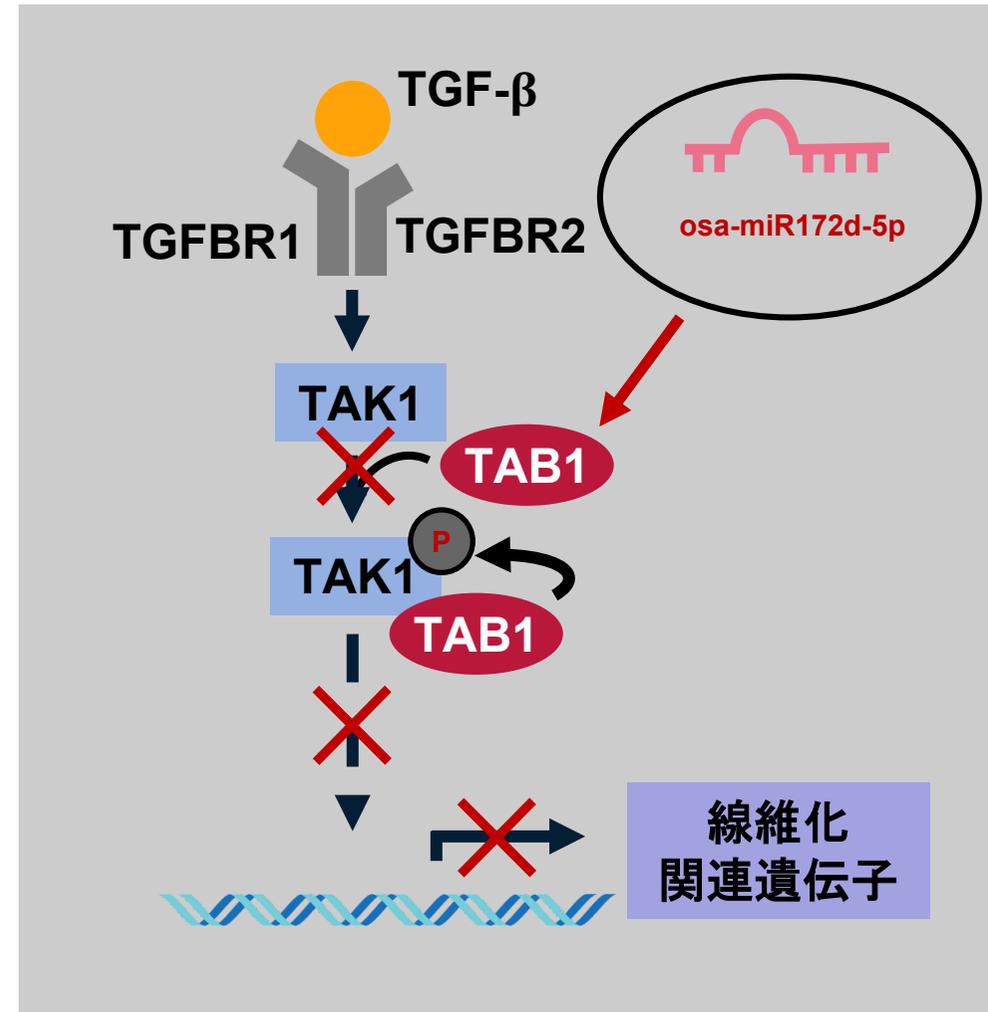


肝線維化の抑制

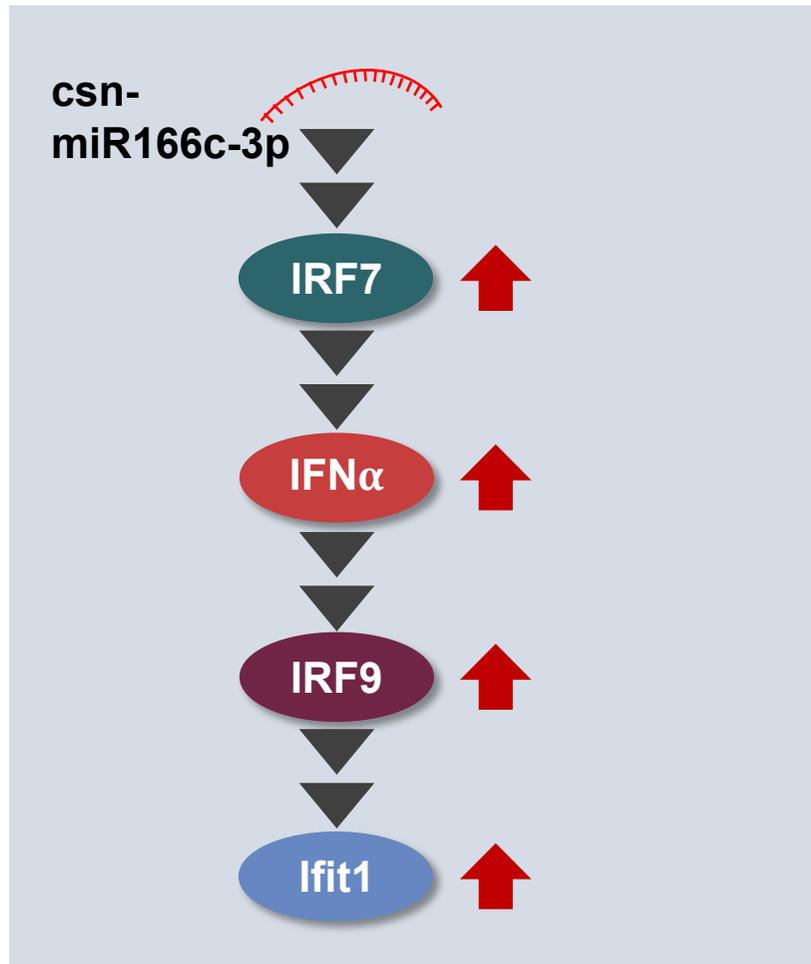
生体調節因子としての植物由来miRNA



Sci. Rep.,13, 2128 (2023)



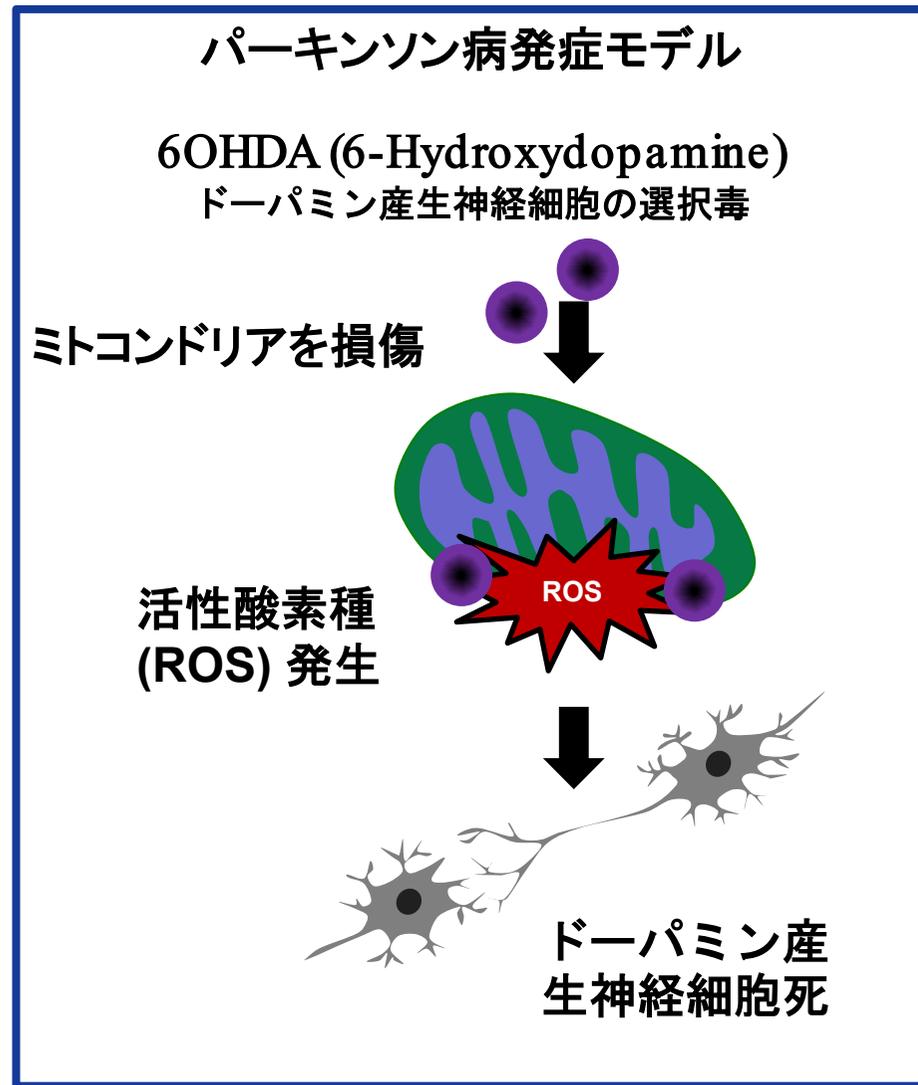
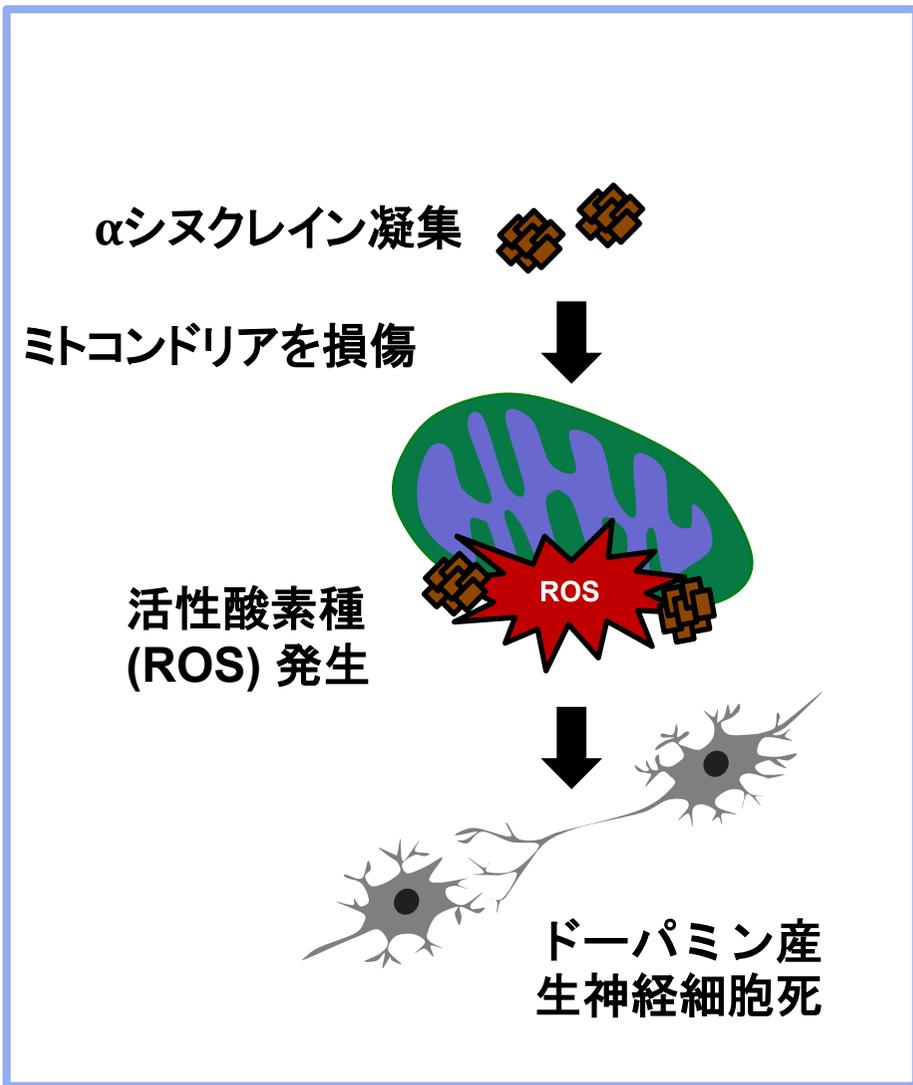
Type I Interferon経路を活性化する植物由来miRNAの同定



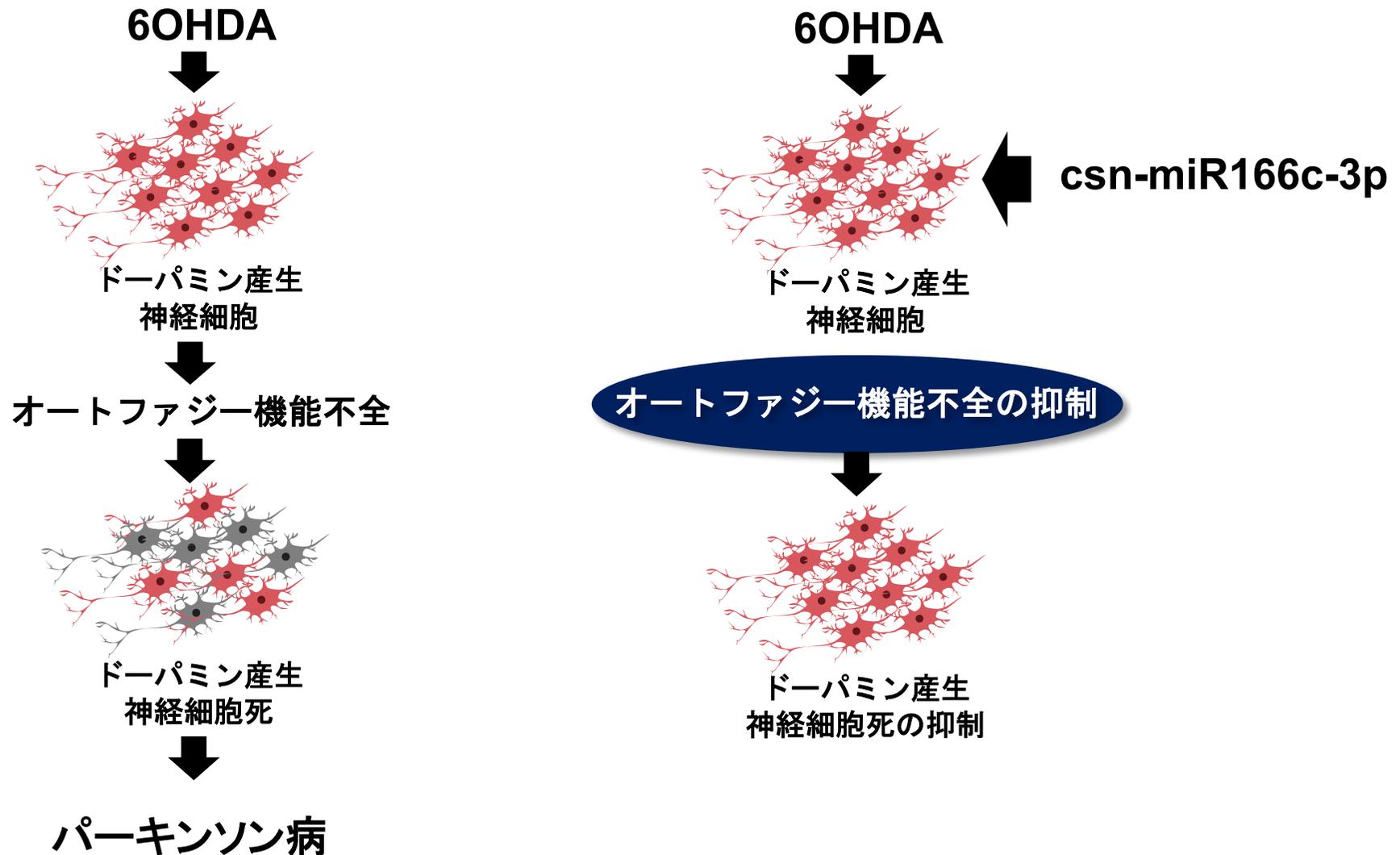
csn-miR166c-3pにより

- ✓ IRF7核内移行が誘導された
- ✓ IFN α 遺伝子発現が増加した
- ✓ IRF9タンパク質発現が増加した
- ✓ Ifit1遺伝子発現が増加した

パーキンソン病モデルマウス

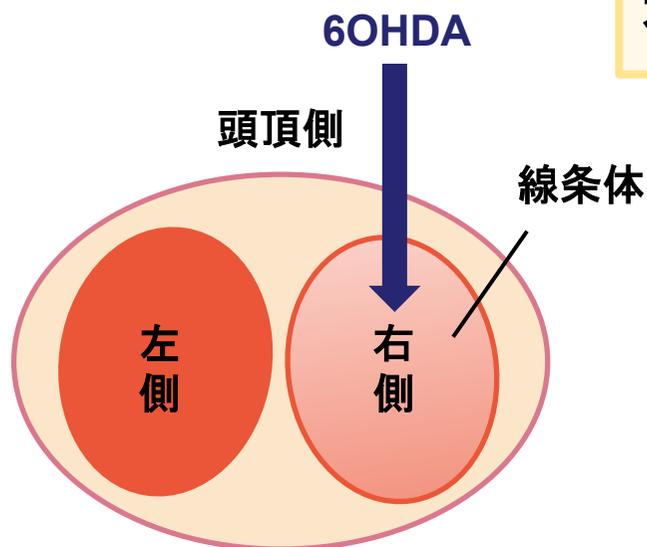


csn-miR166c-3pによる神経細胞オートファジー機能不全の抑制

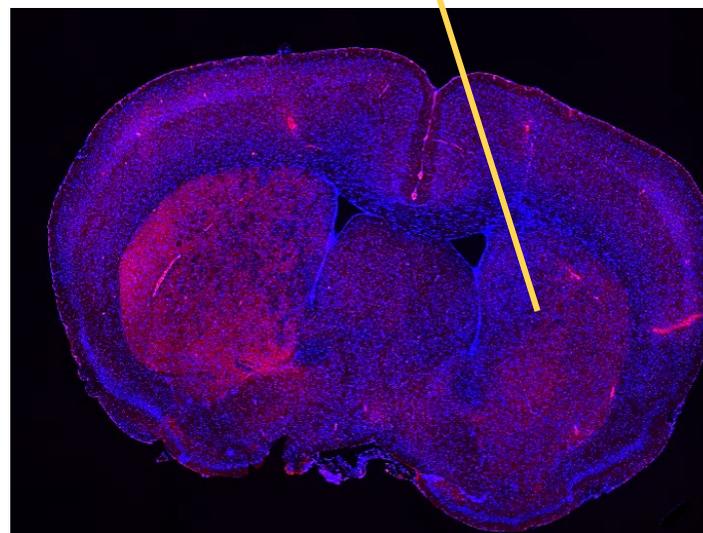


6OHDA誘導性パーキンソン病モデルマウス

6OHDA (6-Hydroxydopamine)
ドーパミン産生神経細胞の選択毒



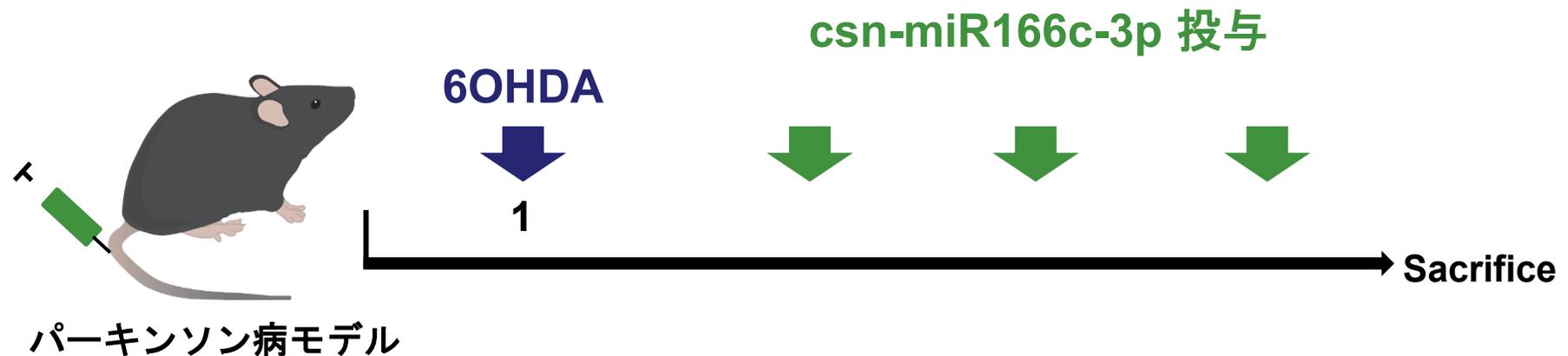
右側線条体に 6OHDA を投与しているため
右側のTH⁺細胞 (ドーパミン産生神経細胞)のみが減少



赤 : TH 青 : 核

TH (Tyrosine hydroxylase): ドーパミン産生神経細胞マーカー

csn-miR166c-3p が パーキンソン病モデルマウスに与える影響



<群構成>

- ・ 正常群
- ・ 6OHDA + NC mimic 群
- ・ 6OHDA + csn-miR166c-3p mimic 群

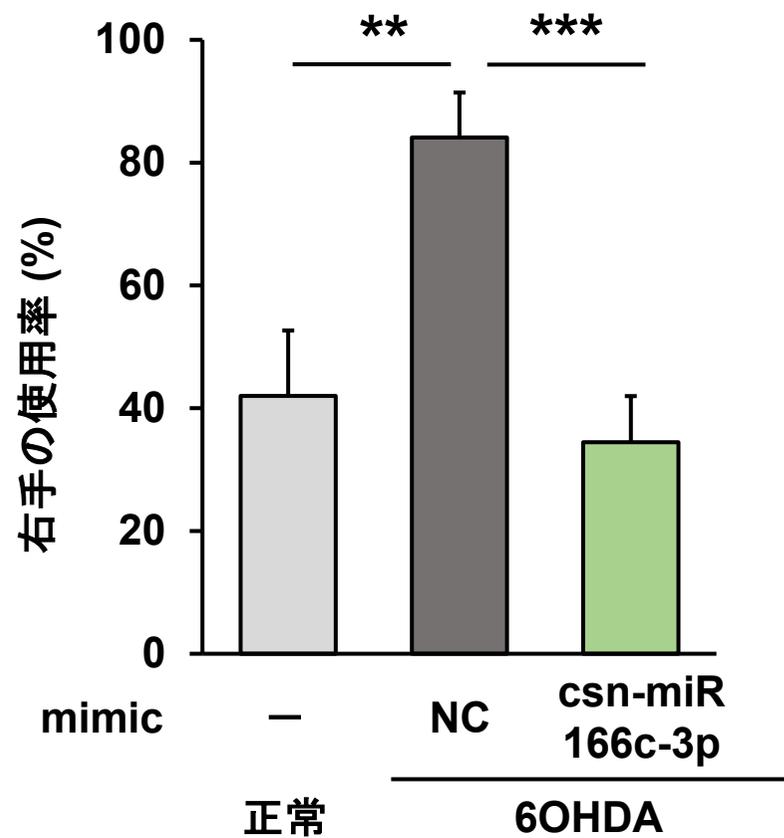
<評価項目>

- 行動障害の評価
 - ・ シリンダー試験⇒右手の使用率
- ドーパミン産生神経細胞の保護作用の評価
 - ・ 脳におけるTH (Tyrosine Hydroxylase) 発現

csn-miR166c-3p が パーキンソン病モデルマウスに与える影響

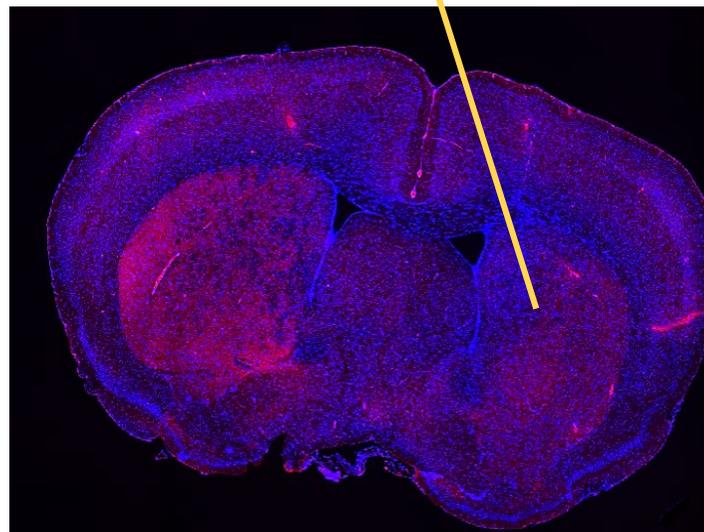
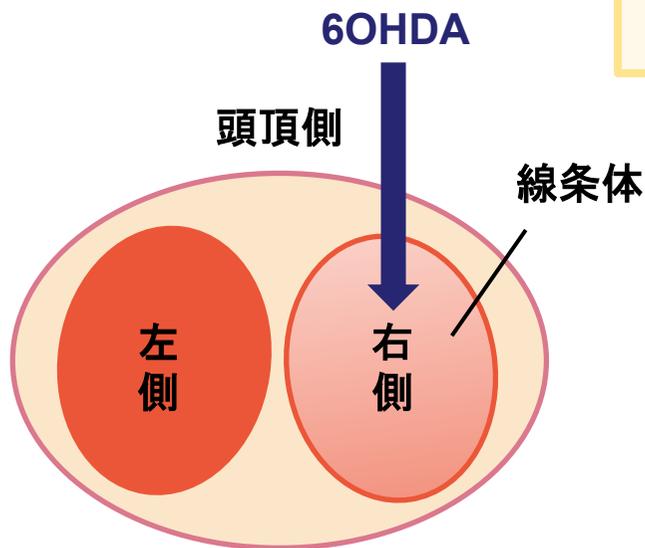


$$\text{右手の使用率 (\%)} = \frac{\text{右手の使用回数}}{(\text{右手} + \text{左手}) \text{の使用回数}} \times 100$$



csn-miR166c-3pはパーキンソン病モデルマウスにおけるドーパミン産生神経細胞の減少を抑制

右側線条体に 6OHDA を投与しているため
右側の TH⁺細胞 (ドーパミン産生神経細胞のみ) が減少

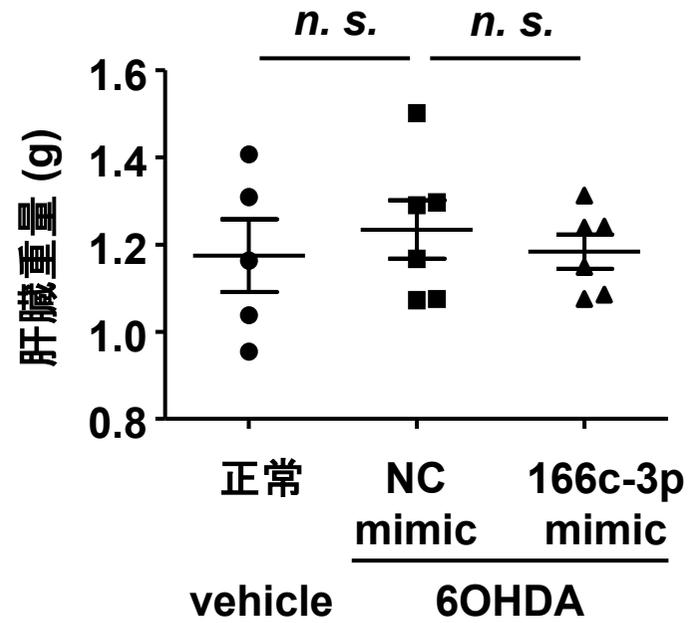
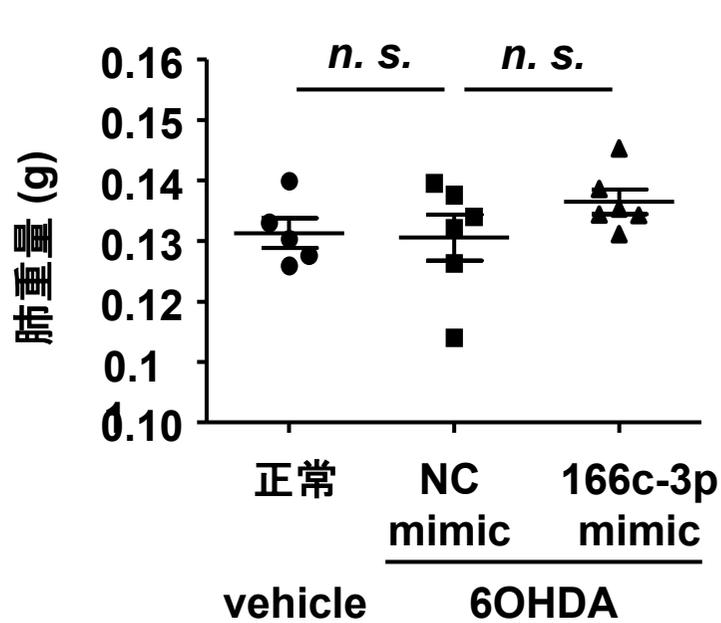


赤: TH 青: 核

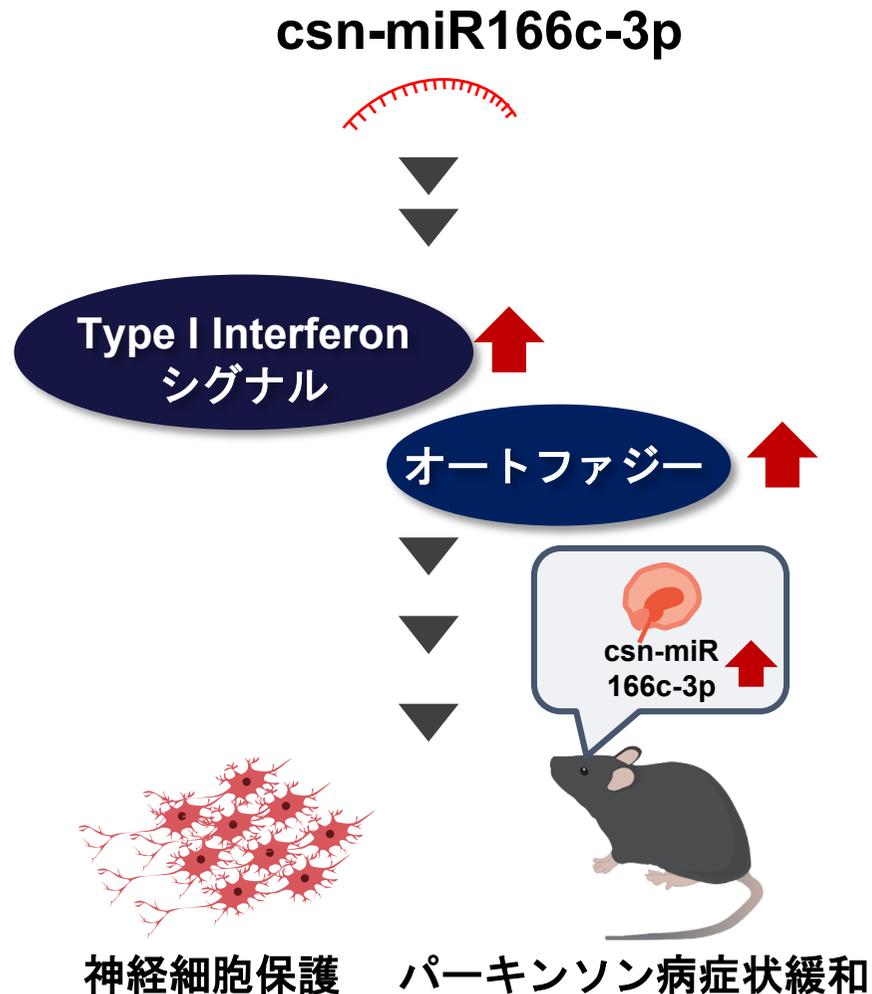
TH (Tyrosine hydroxylase): ドーパミン産生神経細胞マーカー

$$\text{左側に対する右側線条体の TH}^+\text{領域の減少の割合 (\%)} = \frac{(\text{左} - \text{右}) \text{の蛍光強度}}{\text{左の蛍光強度}} \times 100$$

csn-miR166c-3p が パーキンソン病モデルマウスに与える影響



csn-miR166c-3p の生体調節作用

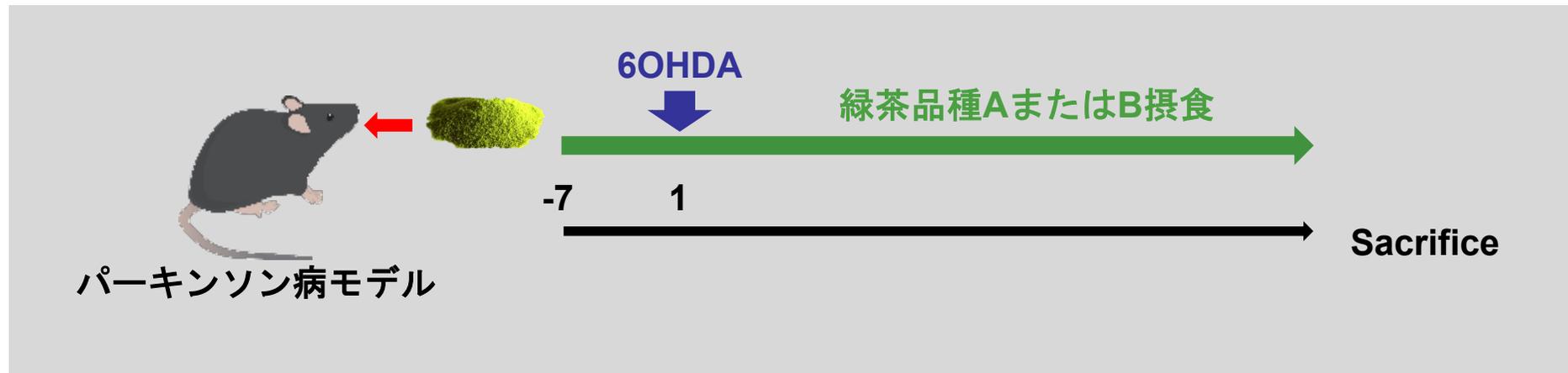


csn-miR166c-3p は

- ✓ Type I interferon関連遺伝子の発現を誘導
- ✓ オートファジーを亢進
- ✓ ドーパミン産生神経細胞死を抑制
- ✓ パーキンソン病症状を緩和
- ✓ 脳内に到達

csn-miR166c-3p高含有緑茶摂取によるパーキンソン病発症予防

緑茶A (csn-miR166c-3pが多い品種)
緑茶B (csn-miR166c-3pが少ない品種)

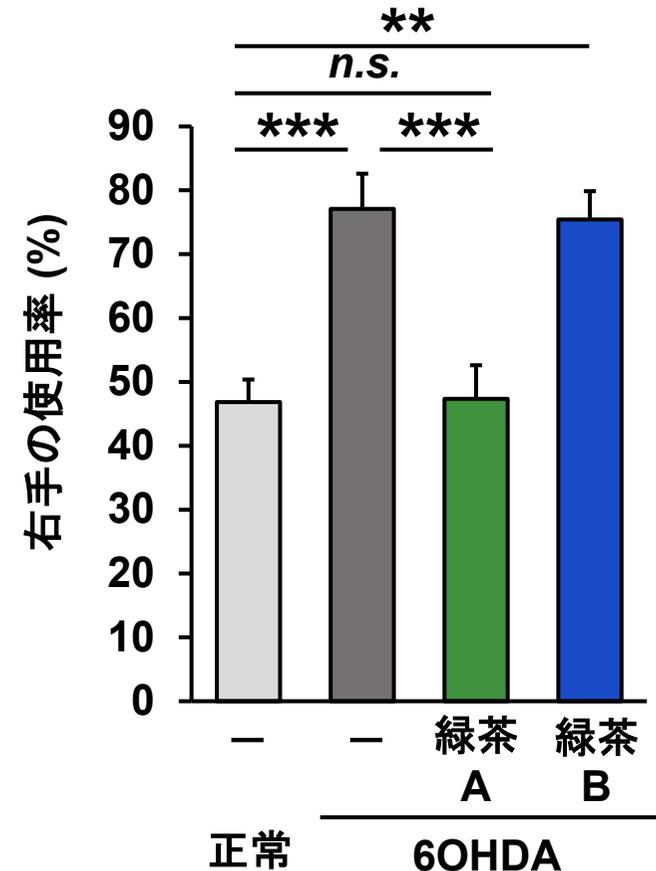


csn-miR166c-3p高含有緑茶摂取によるパーキンソン病発症予防

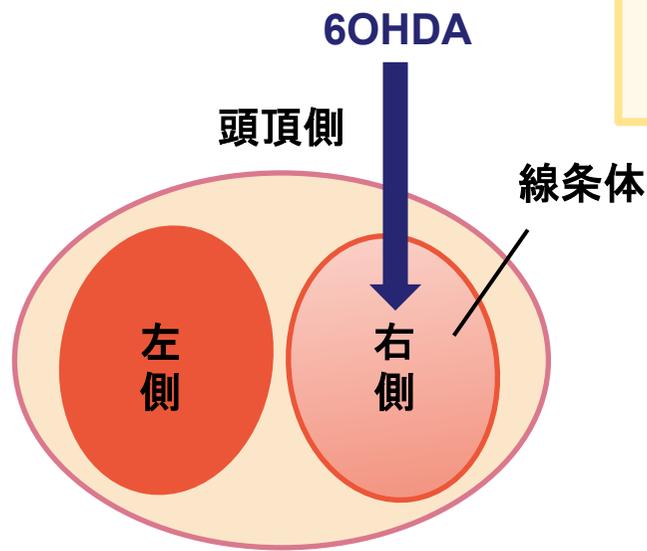
緑茶A (csn-miR166c-3pが多い品種)
緑茶B (csn-miR166c-3pが少ない品種)



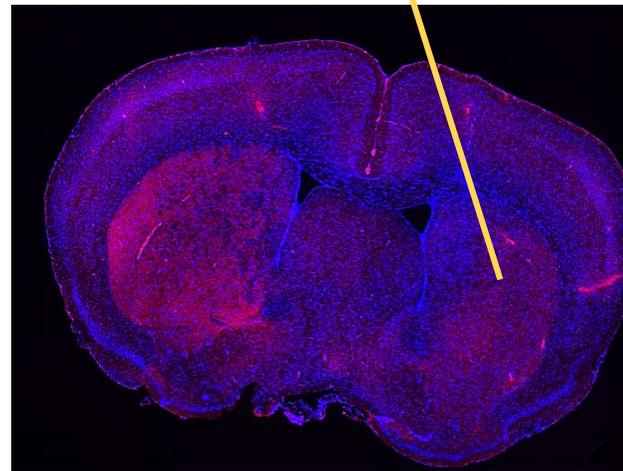
$$\text{右手の使用率 (\%)} = \frac{\text{右手の使用回数}}{(\text{右手} + \text{左手}) \text{の使用回数}} \times 100$$



csn-miR166c-3p 高含有緑茶摂取は パーキンソン病モデルマウスにおけるドーパミン産生神経細胞の 減少を抑制



右側線条体に 6OHDA を投与しているため
右側のTH⁺細胞 (ドーパミン産生神経細胞のみが減少

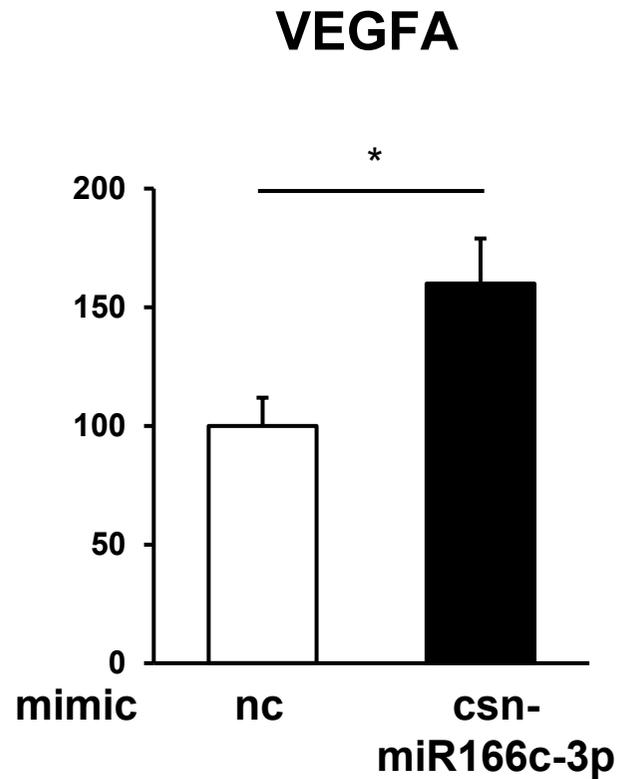


赤 : TH 青 : 核

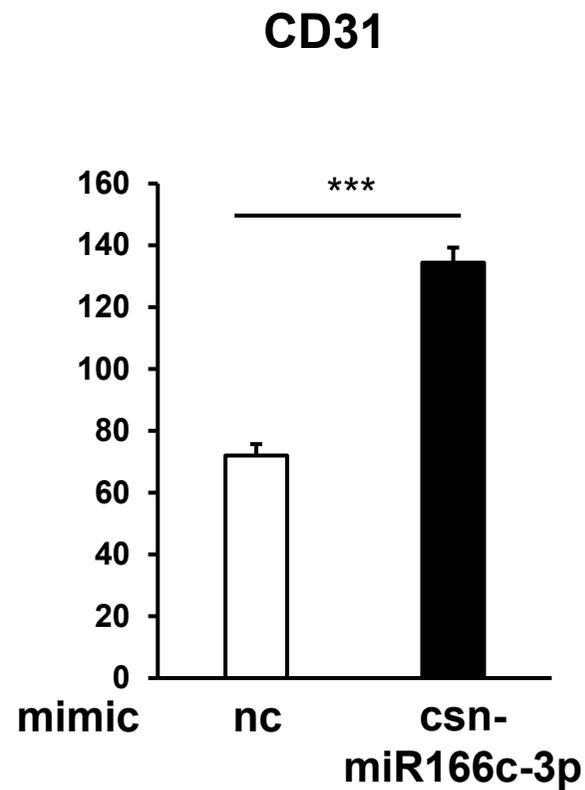
TH (Tyrosine hydroxylase) : ドーパミン産生神経細胞マーカー

$$\text{左側に対する右側線条体の TH}^+\text{領域の減少の割合 (\%)} = \frac{(\text{左} - \text{右}) \text{の蛍光強度}}{\text{左の蛍光強度}} \times 100$$

csn-miR166c-3pによる血管新生関連遺伝子発現の増強作用

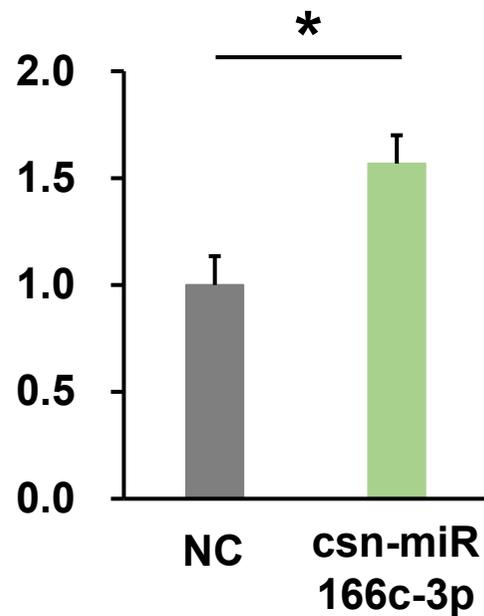


csn-miR166c-3pのCD31 (血管マーカー) 発現増強作用



csn-miR166c-3pによる血管新生関連遺伝子発現の増強作用

ヒト肺動脈内皮細胞におけるVEGF発現



csn-miR166c-3pの尻尾壊死抑制効果

2= 壊死が進み、尻尾の先端が干切れている。
1= 一部壊死し、黒くなっている。
0= 全く壊死していない。

NC



csn-miR166c-3p



新技術の特徴・従来技術との比較

- ・ L-DOPA投与療法は投与後2時間は効果が持続するものの、2時間以降は効果が持続せず、急に動けなくなること、持続時間を延ばすための過剰摂取は、身体が勝手に動く不随意運動を誘発するなど、依然として副作用が多いのが課題。
- ・ 本発明の植物由来マイクロRNAは神経細胞のオートファジーを活性化することで神経細胞死を予防することで効果を発揮。
- ・ 血管成長因子VEGFの発現増強作用があり、海馬における血管新生効果や末梢組織における血管保護作用が期待される。

想定される用途

IFN様作用

- ・パーキンソン病治療薬、多発性硬化症治療薬

オートファジー亢進作用

- ・アルツハイマー病、脳梗塞、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、てんかん、神経障害性疼痛の治療薬

VEGF発現促進作用

- ・アルツハイマー病、パーキンソン病、脳梗塞、虚血性脳疾患の治療薬
- ・ゴースト血管治療薬、創傷治療薬

想定される用途

- **脳機能／認知機能に関連した機能性食品**
- **オートファジーに関連した機能性食品食品**
- **血管新生・保護作用に関連した機能性食品**

実用化に向けた課題

- **期待される治療効果の実証研究
(細胞試験、動物試験)**
 - ・ アルツハイマー病、脳梗塞、虚血性脳疾患
 - ・ ゴースト血管、創傷
- **植物マイクロRNAの臨床試験**

企業への期待

- **期待される治療効果の共同研究
(動物試験や細胞試験)**
- **植物マイクロRNAを関与成分とする
機能性食品の開発／臨床試験**

企業への貢献、PRポイント

- **本技術の導入にあたり必要な追加実験を行うことで科学的な裏付けを行うことが可能。**
- **本格導入にあたっての技術指導等。**

本技術に関する知的財産権

- **発明の名称** : 神経疾患用医薬組成物及び神経疾患改善用食品組成物
- **出願番号** : 特願2023-014354
- **出願人** : 九州大学
- **発明者** : 立花宏文

お問い合わせ先

九大OIP株式会社
サイエンスドリブンチーム

T E L 092-400-0494

e-mail transfer@airimaq.kyushu-u.ac.jp