

GM3促進炎症抑制剤及びサイトカイン産生抑制剤

- 極長鎖GM3分子種による慢性炎症惹起メカニズムに関する研究により、炎症性サイトカイン産生を促進する分子種および抑制する分子種を見出し、特許出願済み
- 上記に関する高脂血症治療剤スクリーニング方法を開発

【技術の概要】

本技術に関する一連の研究において、メタボリックシンドロームの患者血清および糖尿病肥満モデルマウスの内臓脂肪組織で産生されるガングリオシド：飽和極長鎖GM3が、ヒト由来単球やマウス由来マクロファージからの炎症性サイトカイン産生を強力に促進すること、短鎖・不飽和GM3が炎症性サイトカイン産生を抑制することを見出した。

註) 本技術の詳細については右記URLをご参照ください <http://www.jst.go.jp/chizai/news/biojapan2017.html>

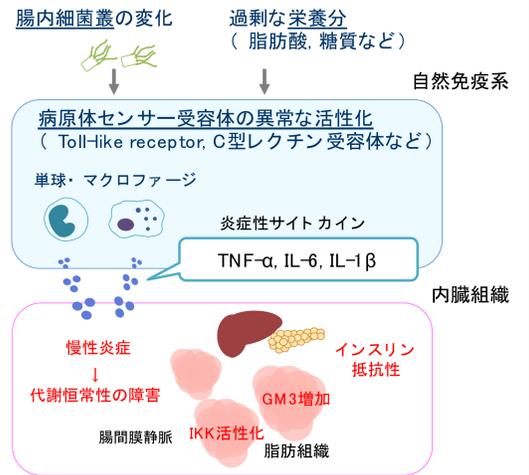
＜背景＞

自然免疫系の活性化によるメタボリックシンドロームの発症・増悪

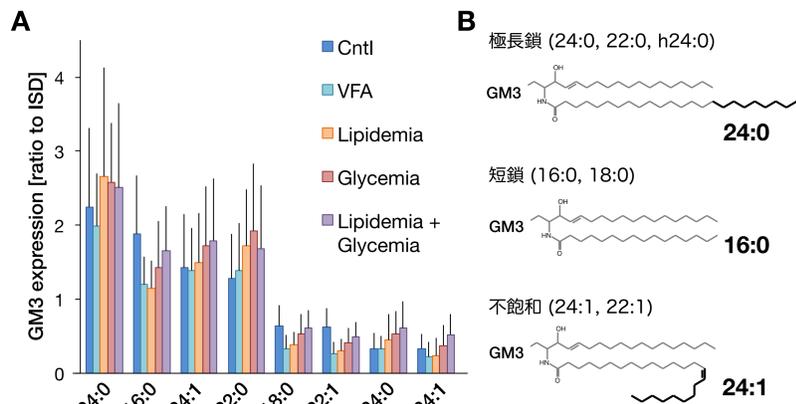
内臓脂肪組織における代謝恒常性が、自然免疫系の活性化によって抑制されることが、近年明らかとなってきた。過食による腸内環境の悪化や過剰な脂肪酸・脂質は、本来は自然免疫応答に必要とされるToll-like receptorなどの異常な活性化を引き起こし、炎症性サイトカインが産生される。これが、肥大化した脂肪組織における慢性炎症を引き起こし、インスリン抵抗性や脂質代謝異常の引き金となる。

GM3ノックアウトマウスにおける脂肪組織炎症の緩和

肥満モデルマウスの脂肪組織では、スフィンゴ糖脂質のひとつ：ガングリオシドGM3の合成が亢進する。GM3合成酵素欠損マウスでは、インスリン抵抗性だけでなく、上流の炎症性サイトカイン産生も緩和される。このことから、脂肪細胞由来GM3が自然免疫系を活性化し、慢性炎症の惹起に関わる可能性が考えられた。

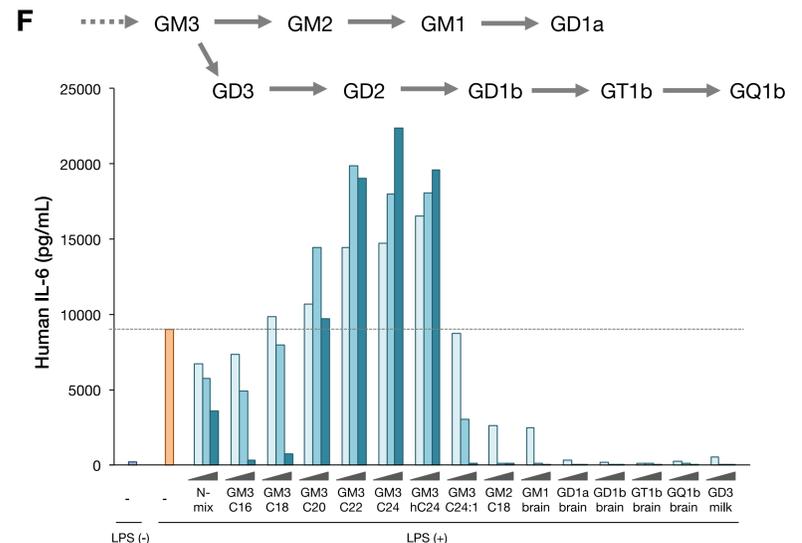
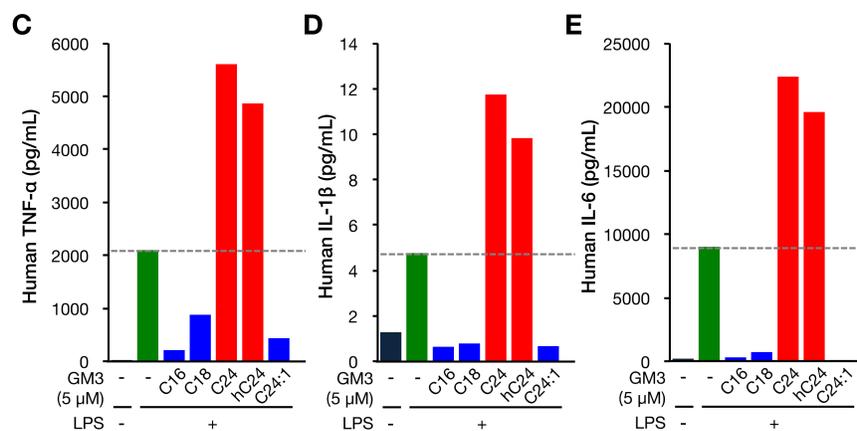


＜研究結果(一部)および提供可能な技術＞



メタボリックシンドローム患者の血清GM3分子種のLC-MS/MS解析(A)と主要なアシル鎖構造(B)

少なくとも血中には、アシル鎖長が24, 16, 不飽和結合をも24:1, α位に水酸基をもつh24など多彩なGM3分子種が存在し、疾患の進行に沿って各分子種ごとに異なった発現変動を示す



リポ多糖(LPS)とGM3分子種を用いて単球を刺激し、産生したTNF-α (C)、IL-1β (D)、IL-6 (E)をELISA法で定量した。その結果、飽和極長鎖GM3による炎症性サイトカイン産生の亢進と、短鎖・不飽和GM3による抑制が認められた。さらに、GM3から派生するガングリオシド分子種についても比較した結果、飽和極長鎖GM3のみが炎症性サイトカイン産生の亢進を示し、ほとんどのガングリオシドは強力な抑制効果を示した(F)

炎症性サイトカイン産生を促進する分子種および抑制する分子種を見出し、特許出願済み

一連の研究において、高脂血症治療剤スクリーニング方法を開発

【想定される用途】

- 見出した分子種による2型糖尿病・高脂血症・高血圧・肥満の治療、高脂血症治療薬のスクリーニング

【ライセンス可能な特許】

- インスリン抵抗性病態を示す疾患の検出方法 (WO2007139224)
- 高脂血症治療剤のスクリーニング方法 (WO2011065389)

【紹介可能な特許：公益財団法人 野口研究所からの出願】

- GM3促進炎症抑制剤及びサイトカイン産生抑制剤 (WO2017094705)
- 疾患を検出する方法 (WO2016072364)

代表発明者：

井ノ口 仁一
東北医科薬科大学 教授
同 分子生体膜研究所 所長

連絡先 : JST知的財産マネジメント推進部
ライセンス担当

phone: +81-3-5214-8486

e-mail: license@jst.go.jp