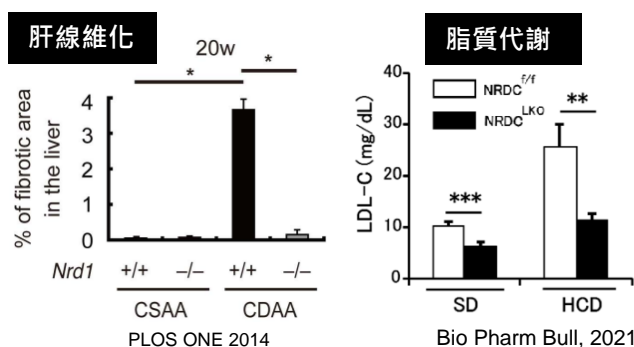


テーマ：ナルディライジンを阻害するsiRNA

■ 背景

ナルディライジンは(NRDC)はM16ファミリーに属する分子量約140kDaのメタロプロテアーゼである。細胞外や核内に局在し、局所によって異なる機能を有する。細胞外では膜タンパク質の細胞外ドメイン切断の増強作用、核内では種々の転写調節因子と協調し転写コレギュレーターとして作用する。NRDC欠損マウスはインスリン感受性亢進、炎症・発がん抵抗性など様々な表現型を呈する。右図は、コリン欠乏食(CDAA)による肝線維化の抑制、高コレステロール食(HCD)によるLDLコレステロール上昇の抑制を示す。

NRDCはTNF- α やHB-EGFなどの前駆体膜タンパク質の分泌型への切り出し(活性化)を増強し、炎症や細胞増殖を制御する。その一方で核内ではパートナー分子と協調してUCP-1やMafaなどの転写制御を行い熱産生やインスリン分泌を制御する、というユニークな特性を持つ分子である。



■ ナルディライジンを阻害するsiRNA

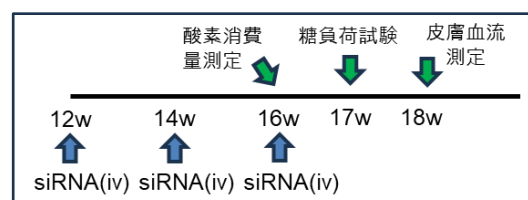
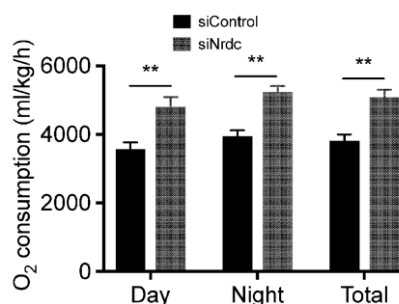
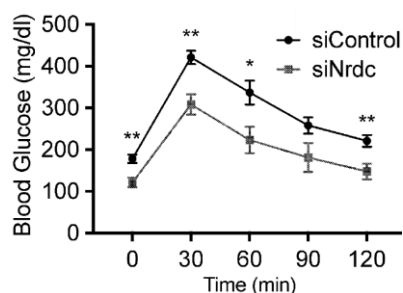
公知のNRDCの塩基配列をもとにsiRNAを設計し、合成した。マウス初代培養肝細胞へこのsiRNAをトランスフェクションし、NRDC遺伝子の発現抑制作用をRT-PCR法により確認した。次にin vivoでNRDC阻害活性を確認するため、このsiRNAは肝細胞送達用キャリアに封入した上で、試験に供した。作製したナノパーティクルの平均粒子径は80 nmである。

12週齢のC57Blマウスを高脂肪高スクロール食で飼育すると共にsiRNAを2週毎に3回静脈内投与した。試験プロトコルを右図に示す。

NRDCのsiRNA投与により、コントロール群に比較して、

- 経腹腔糖負荷試験(グルコース 1g/kg負荷)では耐糖能が改善。
- 酸素消費量血流量が有意に増加。
- 体重推移も初回投与の翌週から有意な増加抑制を認めた。

この結果はNRDC阻害によりエネルギー消費が亢進していることを示唆していると考えられる。欠損マウスの表現型を含めて考えると、NRDC阻害剤はNASHやNAFLD、2型糖尿病、肥満症などの治療薬となりえる可能性がある。



■ 製薬企業との協働

国内の患者数はNASH 200万人、NAFLD 1,000万人、2型糖尿病肥満症370万人と推定されており、NRDC阻害剤はこれらの疾患の治療薬となる可能性がある。我々と協働してこのNRDC阻害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、この成果は特許出願済である(国際公開番号PCT2022/025146A1)。

■ 薬理学講座のホームページ

<https://www.shiga-med.ac.jp/pharm/>