

秋田大学研究グループの成果が英国科学誌「Scientific Reports」に掲載

微生物が生産する化合物から 血栓溶解に重要な細胞内 RSK1 酵素を発見 ～脳梗塞や心筋梗塞に対する新しい治療標的の同定～

秋田大学大学院医学系研究科 分子機能学・代謝機能学講座（久場 敬司 教授）の小泉 幸央（こいずみ ゆきお）助教らの研究グループは、北里大学、医薬基盤・健康・栄養研究所、東京農工大学との共同研究により、微生物が生産する化合物が上昇させる血栓溶解活性には細胞内に存在する RSK1 という酵素の活性化が重要であることを発見し、既存の血栓溶解剤とは異なる新しいメカニズムで血栓溶解活性を増加させることを見出しました。今回の発見から、脳梗塞や心筋梗塞といった血栓性疾患の新しい治療薬の開発が期待されます。

本研究成果は、英国 Nature Publishing Group のオンライン科学雑誌「Scientific Reports」に掲載されます（情報解禁日:2018年4月3日10時:英国夏時間、2018年4月3日18時:日本時間）。

【研究背景】近年の食の欧米化にともなった脳梗塞や心筋梗塞といった血栓性疾患の発症は増加しており、その治療ならびに予防は極めて重要です。血栓溶解療法はtPAやuPAといった血栓溶解を活性化する酵素製剤が用いられており、血中の短い半減期、大量投与の必要性、全身性の出血傾向、緊急治療に限定、長期投与が不可といった問題点を有していることから、経口投与可能な低分子血栓溶解剤の開発が求められています。小泉 幸央 助教の研究グループは、新しい血栓性疾患治療薬の開発を目的に微生物資源から血栓溶解活性を増加させる化合物の探索を行った結果、糸状菌の一種が生産する環状ペプチド化合物、マルホルミンA₁ (MA₁) をこれまでに見出してきました。しかしながら、MA₁による血栓溶解の活性化メカニズムの詳細は不明なままでした。

【研究内容と成果】蛍光標識したMA₁と血球細胞を反応させた結果、細胞質内で蛍光が検出されたことから、MA₁は細胞質内の分子を標的としていることがわかりました。次に、網羅的タンパク質アレイ解析を用いてMA₁と反応させた細胞の中で変動するタンパク質を調べた結果、p90リボソームS6キナーゼ (RSK) 1のリン酸化が増加していることを見出しました。RSKの阻害剤やゲノム編集技術を活用したノックアウト実験から、MA₁が上昇する血栓溶解活性にはRSK1の活性化が重要であることがわかりました。MA₁はMAPキナーゼ経路を活性化させることによりRSK1の活性化を導くことも見出しました。また、MA₁によるRSK1の活性化は、uPA遺伝子の発現上昇とuPA分泌の増加を誘導することによって、血栓溶解活性を上昇させることがわかりました。

【今後の展開】今回の結果は、RSK1の活性化が新規な血栓溶解療法の分子標的であることを示すものでした。今後、本環状ペプチドを基盤とした血栓性疾患治療薬の開発が期待されます。

【用語説明】

血栓溶解：血栓の主成分であるフィブリンを分解すること。

tPA・uPA：血中のプラスミノゲンをフィブリン分解を担うプラスミンに変換するプラスミノゲン活性化因子。

糸状菌：菌糸を形成する微生物の一種。発酵食品や医薬品製造に重要な役割を果たしている。

ペプチド：アミノ酸が結合した化合物。

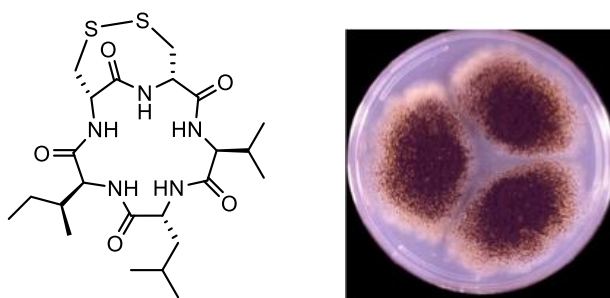
キナーゼ：タンパク質をリン酸化する酵素。細胞内シグナル伝達に関与する。

MAPキナーゼ経路：分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼが活性化される経路。様々な細胞の機能発現において重要な働きをしている。

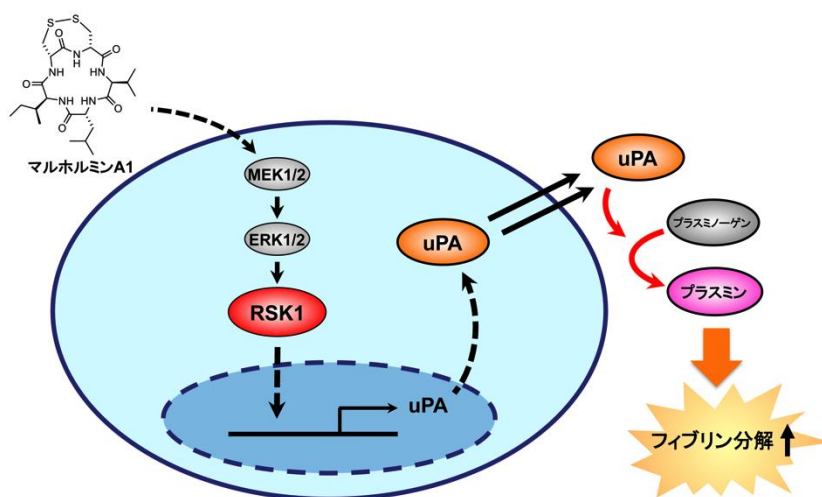
【発表論文】

Koizumi Y*, Nagai K, Gao L, Koyota S, Yamaguchi T, Natsui M, Imai Y, Hasumi K, Sugiyama T, Kuba K. Involvement of RSK1 activation in malformin-enhanced cellular fibrinolytic activity. *Scientific Reports* (2018). DOI:10.1038/s41598-018-23745-0.

【図】



マルホルミン A₁ とその生産菌 *Aspergillus niger*



マルホルミン A₁ が活性化する細胞性血栓溶解の作用機序

【お問い合わせ先】

秋田大学大学院医学系研究科
分子機能学・代謝機能学講座 助教 小泉 幸央 (こいずみ ゆきお)
TEL : 018-884-6075
FAX : 018-884-6443
E-mail : ykoizumi@med.akita-u.ac.jp