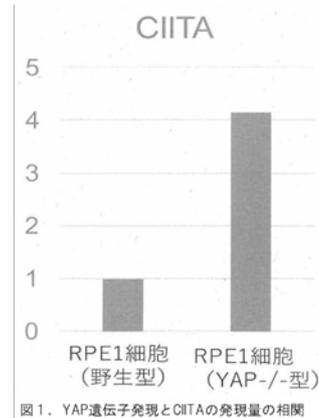


研究テーマ番号	IPSN204004
研究・発明のタイトル	YAP 阻害活性を有する IL-8/MHC class II 関連遺伝子の発現増強薬
研究分野	医薬（免疫抑制薬）
1) 研究・発明の概要	<p>1) YAP (Yes-associated protein、YAP65) は、Hippo 腫瘍抑制経路の主要なエフェクターとして機能する転写共役因子である。YAP を介する Hippo シグナル伝達系は、幹細胞と前駆細胞の増殖活性を調節するなどして、組織成長と器官サイズを制御する。また、YAP は潜在的な癌遺伝子の 1 つで、その制御異常が腫瘍形成を誘導する可能性があり、様々な種類のヒト腫瘍で YAP の高発現が報告されている。インターロイキン 8 (IL-8) や MHC class II 関連遺伝子は、炎症疾患に関与することが知られている。IL-8 は、ピロリ菌感染時に大量産生され、慢性胃炎や胃癌の発生を誘導することが知られている。また、サルモネラ菌などの病原菌による感染時にも IL-8 は大量に産生され、下痢・腸炎・クローン病などの炎症疾患や慢性炎症経過中の大腸癌の発生に関与する。この IL-8 や MHC class II 関連遺伝子を制御することは、数多くの疾病の治療戦略上重要である。今回、発明者らは、野生型胚と YAP 変異体 (hir) 胚の間で網羅的な RNA-seq 解析を行い、YAP 遺伝子と免疫関連遺伝子の発現が相関することを見出した。YAP 発現を阻害することで、IL-8 および MHC class II 関連遺伝子発現が増強される。YAP 活性の阻害という新規な機序による免疫抑制薬の開発が期待される。</p>
2) 成果概要	<p>2) ・発明者らは、サルモネラ菌感染により発現変動する遺伝子を細胞レベルで調べ、YAP 活性に関連する遺伝子である結合組織成長因子 (CTGF) やシステインリッチタンパク質 61 (CYR61) の遺伝子発現が低下することを見出した。</p> <p>・また、YAP 遺伝子欠損 RPE1 (YAP^{-/-}) 細胞において、IL-8 遺伝子および MHC class II 関連分子である CIITA の発現が野生型 RPE1 細胞より上昇することを見出した (図 1)。</p> <p>・YAP 活性調節化合物 (ベルテポルフィン、Y27632、プレビスタチン、ラトランクリン B、サイトカラシン D、ジンバスタチン、ボツリヌス C3 毒素、スタチン、ドブタミンなど) を用いて YAP 活性を調節し、IL-8 産生やアレルギーの原因となる異物、非自己抗原である癌・肉腫の抗原、感染症の原因となる病原体などの非自己抗原、多くの難病指定の自己免疫病の原因となる自己抗原認識と抗原提示に関わる MHC (ヒトでは HLA) などの発現制御が可能になると考えられる。</p> <p>・YAP は MHC class II 関連分子の遺伝子発現を負に制御していると考えられる。YAP 遺伝子発現を阻害することで、IL-8 および MHC class II 関連遺</p>





3) 適用分野・目標	伝子発現を亢進し、免疫応答を制御することで、極めて多くの疾病発生の予防・治療に繋がることが期待される。
4) 今の研究予定	3)・IL-8 または MHC class II 関連遺伝子の発現増強薬の提供 ・微生物感染・炎症制御機構と腸マイクロビオームの制御により、難治性疾患クローン病等炎症性腸炎や同経過中の発癌を予防・治療する創薬・治療戦略への展開 4)・炎症や癌における YAP の役割解明および創薬シーズの探索 ・ゲノム編集技術による各種遺伝子欠失細胞、ヒト腸オルガノイド、YAP 欠損マウスを作製し、感染モデルでのサイトカイン産生、菌増殖・排除、抗原認識等の宿主-病原体相互作用を制御における YAP の役割、YAP による腸管粘膜・免疫組織の 3 次元構築機序と腸マイクロビオーム制御の解明
希望する提携の種類	提携形態は問わない。また、本件に係る医薬の研究開発に関心のある企業の参画を求める。
特許出願（予定）	出願済
関連特許の出願の有無	無
学術発表（予定）	無
共同研究の有無	無

註：本資料は知的財産戦略ネットワーク（株）が全ての権利を有しており、本目的外の使用を禁ずる。