

ミモシンおよびミモシルペプチド：創薬・機能性化粧品開発原料

創薬・機能性原料として有用な、非タンパク構成アミノ酸ミモシン（Mim）とミモシン導入ペプチド

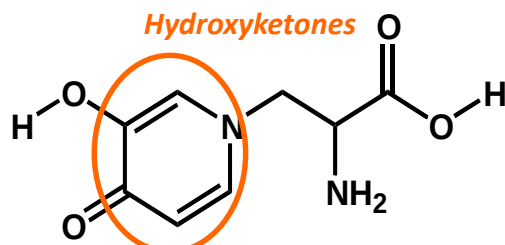
分子デザインとバイオアッセイ等で最適化・最大化した活性ペプチドを化粧品添加物、衛生用品添加物、医薬品添加物等への原料としてご提供いたします。

ミモシンをはじめとするヒドロキシケトン類は、腫瘍選択的細胞障害活性やアポトーシス誘導能等があり注目されておりますが、光学純度も物理化学的性状も解明されておらず、ミモシンを導入したペプチドの研究は知られておりませんでした。そこで、ハイペップ研究所ではミモシン研究を進め、その結果、効率の良い採材法、工業的製造法【精製法】、品質管理法、誘導体化法等を確立し、当該化合物の有効利用への道を切り拓きました。



ハイペップ研究所が中心となって行ったミモシンプロジェクトの成果として、ミモシンはメラニンの産生に関与するチロシナーゼ、炎症に関与するシクロオキシゲナーゼやリポオキシゲナーゼ等の酵素阻害活性を有するだけでなく、高い抗酸化活性も有することを発見しました。

※本研究開発は平成19-20年度経済産業省地域資源活用型研究開発事業の支援で行いました。



2-amino-3-(3-hydroxy-4-oxo-4H-pyridin-1-yl)-propionic acid

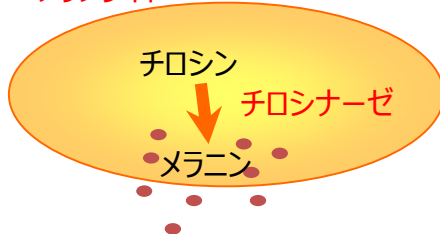


ミモシン関連誘導体は、創薬・機能性化粧品添加物（美白・抗菌等）への応用が期待されます。

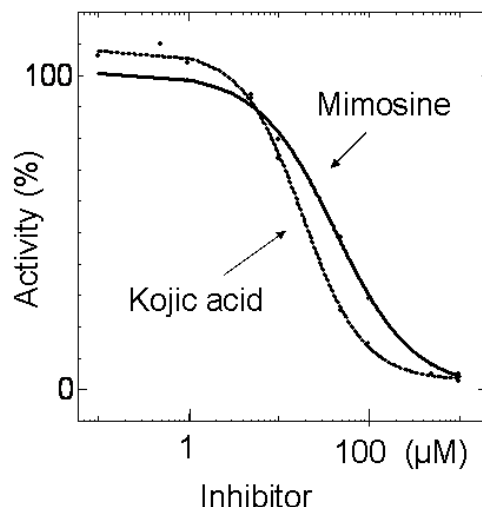
ハイペップ研究所ではミモシンを誘導体化し、研究用試薬にするための合成法、品質管理法を確立しました。当該試薬を用いて新規なペプチドを合成し、高純度に精製する手法を確立し、ミモシン含有ペプチドライブラリーを各種構築しました。

ミモシンは美白成分として有名なコウジ酸と同じメカニズムで美白活性を示します。その活性はチロシナーゼ阻害活性測定試験の結果から同程度の活性であることを明らかにしました。

メラノサイト



ミモシン導入機能性ペプチドに期待できる作用		化粧品	医薬品	衛生用品	食品
1	抗酸化作用	○	○	○	○
2	αMSHアンタゴニスト	○	○		
3	美白作用	○			
4	抗ウイルス活性	○	○	○	
5	抗腫瘍活性		○		
6	抗菌活性	○	○	○	
7	血管新生阻害		○		
8	抗炎症作用		○		
9	脱毛	○			
10	脂肪抑制				○

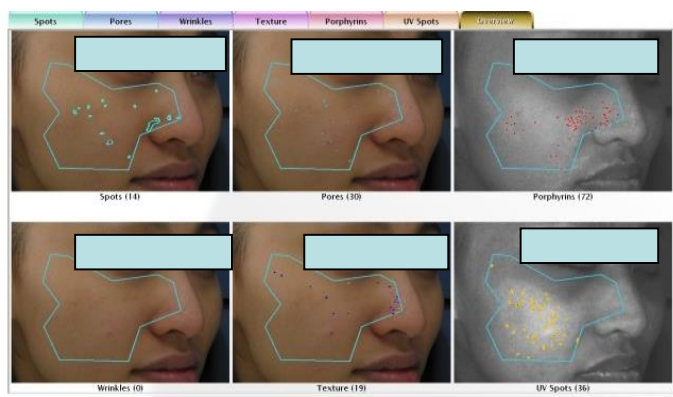


ミモシンおよびミモシルペプチド：創薬・機能性化粧品開発原料

皮膚安全性試験の実施

ミモシンはギンネムに含まれる異常（非タンパク質構成）アミノ酸です。ミモシンの物理学的性状・化学的性状に関しては、これまでほとんど解明されていませんでした。また、ギンネムは沖縄地方に限定して大量に生育し、家畜が食すると脱毛が起こることなどから有害とされ、有効利用されてこなかった植物です。ところが、多量に服用しなければ、**細胞毒性や急性皮膚毒性はないことが証明されました**。すなわち、美白活性有効濃度（マイクロモラーオーダー）のミモシンを皮膚に塗布してもかゆみや異変を訴えるボランティアはいませんでした。また、写真に示すように、紅斑、湿疹、乾鱗、にきびのような副作用も全く観察されませんでした。このことから、ミモシンは安全性が高いと考えられます。これまでの他グループの報告は低純度の化合物、あるいは、稚拙な研究技術による結果ではないかと推定されます。

安全性試験実施項目	パッチテスト (ボランティア 5名)
かゆみ	0/5
紅斑	0/5
湿疹	0/5
乾鱗	0/5
にきび	0/5



主要論文

Nokihara, K, et.al., *Amino Acids*, **54**, 27-36, 2012.

Nokihara, K, et.al., *Peptide Science 2010, Japanese. Peptide Society*, p 282, 2011

ハイペップ研究所のミモシンプロジェクトの歩み

- 2004-2006 沖縄バイオ企業補助事業に採択され、分子デザイン・ライブラリー構築・高効率合成・検定・精製の基盤技術を沖縄ラボに構築
- 2007-2008 沖縄特有の資源として異常アミノ酸ミモシンを製造、応用する基盤技術を完成。天然（植物）ギンネムからミモシンを大量に単離精製し、誘導體化、品質管理法等を確立。関連特許2件申請済
- 2010-現在 国内外のビジネスマッチングや展示会等でのPR活動、大手化粧品会社数社へのサンプル提供などを実施中

最近の話題「L-ミモシン」の投与による免疫増強と、侵襲性カンジダ感染症の予防

米国テキサス大学サウスウェスタン医療センターの研究グループによって、「L-ミモシン」の投与による免疫増強が侵襲性カンジダ感染症の新たな治療になり得ることが発表されました。

カンジダは人間の皮膚や腸に普通に生息しているカビの一種で、通常は皮膚や口の中、女性の膣内に発生しており、内臓にカンジダを持つ人は半数にも及びます。通常は無害ですが、カンジダが増え過ぎ、内臓から血液に漏れると「侵襲性カンジダ感染症」となり致死率はおよそ30%です。深刻な侵襲性カンジダ感染症に対する抗生物質はありますが、必ずしも効果があるとは限りません。そもそも薬に耐久力を持ったものも発生しつつあります。研究グループは、内臓に存在する細菌類（特に腸内細菌）がカンジダの増殖を押さえ込んでいるのではないかと注目し、カンジダに感染したネズミに「L-ミモシン」を投与し検証しました。

「L-ミモシン」は、HIF-1αという転写因子の活性を増強することが知られています。実験の結果「HIF-1α」が天然の抗生物質であるLL-37を内臓に作らせてカンジダを100分の1に押さえ込んでいたことがわかりました。腸の免疫系を増強してカンジダを減らすというアプローチは侵襲性感染症を防ぐ新たな治療法になり得るかも知れません。

文献情報

Boosting gut bacteria defense system may lead to better treatments for bloodstream infections, study shows
Fan D et al. Activation of HIF-1α and LL-37 by commensal bacteria inhibits *Candida albicans* colonization. *Nat Med*. 2015 Jun 8.

Activation of HIF-1α and LL-37 by commensal bacteria inhibits *Candida albicans* colonization. – PubMed – NCBI " title="Activation of HIF-1α and LL-37 by commensal bacteria inhibits *Candida albicans* colonization. – PubMed – NCBI *Nat Med*. 2015 Jul;21(7):808-14.