

令和元年6月25日現在

機関番号：34204

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01923

研究課題名(和文) 一群のミトコンドリア蛋白質由来新規生理活性ペプチドによる生体調節機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of physiological regulatory mechanisms by a novel family of neutrophil-activating peptides derived from mitochondrial proteins

研究代表者

向井 秀仁 (Mukai, Hidehito)

長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部・准教授

研究者番号：20251027

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、ミトクリプタイド-1(MCT-1)ならびにミトクリプタイド-2(MCT-2)をはじめとした、我々が同定した一群のミトコンドリアタンパク質由来の新規好中球活性化ペプチド、「ミトクリプタイド」(MCTs)の生理的ならびに病態的存在意義を解明することを目的としている。そして本研究により、マウスにおいてMCT-1が腹腔への顕著な好中球浸潤を惹起すること、また肥満細胞の脱顆粒が誘導されること、アセトアミノフェン投与により誘導した実験的肝傷害の発症・拡大にMCT-1が関与していること、が示され、MCTsが様々な炎症を伴う疾患の初期段階に関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は、ミトコンドリアタンパク質由来の一群の新規好中球活性化ペプチド、「ミトクリプタイド」(MCTs)を同定しているが、それらペプチドの生体における存在意義や病態との関連は明らかとなっていない。そこで本研究では、これらMCTsの生体における役割を解明するための検討を行った。その結果、マウスにおいて実験的に誘導した肝傷害モデルにおいて、MCTsがその増悪に関与していることを、それらに対する中和抗体を用いることで、世界で初めて示すことに成功した。この研究成果は、多臓器不全や虚血傷害といった未だ有効な治療法が確立されていない炎症性疾患の治療に道を開く画期的成果であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Recently we isolated and identified a novel family of neutrophil-activating peptides, mitocryptides (MCTs), derived from various mitochondrial proteins including mitocryptide-1 (MCT-1) and mitocryptide-2 (MCT-2). Here we showed that the administration of MCTs into mouse peritoneal cavity induced dramatic neutrophil infiltration at limited concentrations. We also demonstrated that intravenous pre-injection of neutralizing antibodies against MCTs suppressed neutrophil infiltration and tissue injury in the mouse hepatic injury model caused by acetaminophen, indicating that MCTs involve the inflammation mechanisms in injury tissues.

研究分野：ペプチド科学、細胞生化学、創薬科学

キーワード：生体機能物質、活性発現の分子機構、クリプタイド、自然免疫機構、炎症、好中球、肝傷害モデル、エンドトキシン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体は、多くの化学物質を用いて構成する組織や細胞間で情報のやりとりを行うことで活動し、その「いのち」を維持している。このような生体内での情報伝達を媒介する物質の中に、糖代謝に関与するホルモンであるインスリン、グルカゴンや、痛覚の神経伝達因子サブスタンス P などをはじめとする生理活性ペプチドがある。これら生理活性ペプチドは、神経伝達物質やホルモン、あるいは細胞間情報伝達物質として、生体内での情報伝達において中心的役割を果たしており、その生体制御機構を解明することは、「いのち」とはどういうものであるのか、を知ることにも直結する重要な課題である。

そこで我々は、これらの生理活性ペプチドを同定することを目的にして、生体からそれらの単離・精製を試みてきた。その結果、好中球を活性化する3種類の新しい生理活性ペプチド、マイトクリプタイド-1 (MCT-1)、マイトクリプタイド-2 (MCT-2) およびマイトクリプタイド-CYC を精製・同定するとともに、それらはミトコンドリアタンパク質が分解・代謝される過程で生成される断片ペプチドであることを明らかにした[*J. Biol. Chem.*, **283**, 30596, (2008); *J. Immunol.*, **182**, 5072, (2009); *Prot. Pept. Lett.*, **19**, 680, (2012)] また我々は、それら以外にもミトコンドリアタンパク質由来の多くのペプチド配列が好中球を活性化することを見出し、ミトコンドリアタンパク質由来の断片ペプチドが新たな生体防御機構を形成している可能性が高いことを示した。そこで我々は、これらタンパク質配列に隠された新しい生理活性ペプチドを総称して「クリプタイド」と命名したが[*Biopolymers*, **88**, 190, (2007); *生化学*, **82**, 524, (2010)] クリプタイドは、好中球を活性化するばかりでなく、肥満細胞や膵内分泌系の活性化、細胞増殖など、広く一般的に生体内で機能していることが示唆された[*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **375**, 22, (2008); *Prot. Pept. Lett.*, **15**, 931, (2008)] さらに我々はそれらマイトクリプタイドに対する受容体の同定も試み、現在までに MCT-2 に対する受容体が、内因性リガンドについて議論のあった G タンパク質共役受容体であるホルミルペプチド受容体-2 (FPR2, 別名: ホルミルペプチド受容体様ホモログ-1) であること、しかも MCT-2 は FPR2 に対する特異的内因性リガンドであることを報告している[*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **404**, 482, (2011)]。

2. 研究の目的

最近、外傷や虚血傷害、リウマチなど、感染を伴わない炎症性疾患において、その病態初期にミトコンドリア由来の傷害関連分子パターン (damage-associated molecular patterns, DAMPs) が関与していること、その構成成分がミトコンドリア DNA (mtDNA) と内因性ホルミルペプチドであることが報告された[*Nature*, **464**, 104, (2010)]。しかしごく最近、高度に精製された mtDNA が好中球を活性化しないことから、自然免疫を活性化するミトコンドリア由来の DAMPs (mtDAMPs) を構成する分子としての mtDNA に対し相次いで疑問が提起されており[*Biochem. Mosc.*, **80**, 629, (2015); *Injury*, **46**, 975, (2015)]、mtDAMPs の構成成分として内因性のホルミルペプチドが注目されるようになった。しかし、mtDAMPs を構成する成分としての内因性ホルミルペプチドの可能性は、ホルミルペプチド受容体 FPR1 および FPR2 の情報伝達に対する阻害薬を用いて示されたもので、具体的な分子は未だ同定されていない。これに対し我々はごく最近、今までに唯一同定されている内因性ホルミルペプチドである MCT-2 をはじめとした一群のマイトクリプタイドが mtDAMPs を構成する自然免疫活性化分子である可能性が高いことを見いだしている。このような研究背景を踏まえ本研究では、ミトコンドリアタンパク質構造に隠された新しい生理活性ペプチド、「マイトクリプタイド」の機能を個体レベルで解明すること、一群のマイトクリプタイドに対する受容体を同定し情報伝達機構を明らかにすること、マイトクリプタイドがリウマチや虚血性心疾患、アルツハイマー病など、様々な非感染性炎症をともなう疾患の発症にどのように関わるかを明らかにすることで、それらの難病に対する革新的な治療法や治療薬を提供すること、を目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、ミトコンドリアタンパク質に隠された一群の新たな生理活性ペプチド、マイトクリプタイド (MCTs) の生理的存在意義および様々な病態との関わりを解明するため、1) すでに得られている MCT-1 および MCT-2 に対する中和抗体を用いることで、それらの生体機能を個体レベルで明らかにする研究、2) 未だ受容体が同定されていない MCT-1 をはじめとした MCTs に対する受容体を同定し、情報伝達機構を解明する研究、3) 様々な MCTs に対する中和抗体や、個体レベルでの解析にも使用に耐え得る拮抗阻害薬をデザイン・創製する研究、4) 創製した阻害剤や中和抗体を用いることで、MCTs がどのような疾患の発症に関わっているか、特に mtDAMPs を構成する分子群との関連を明らかにする研究、を行った。

1) 個体における MCT-1 および MCT-2 の免疫細胞へ及ぼす影響の解析: 炎症が起きると、その炎症部位に対し好中球が浸潤し、その後マクロファージなどの免疫細胞が誘引されることが知られている。そこで、好中球の遊走活性を持つ MCT-1 および MCT-2 を腹腔内に投与することで、腹腔内に浸潤してくる細胞を細胞特異的抗体を用いた染色を行うことにより解析した。

2) 傷害モデルにおける MCT-1 および MCT-2 の関与とそれらの分子形態解析: 組織傷害が起きると mtDAMPs が体循環に分泌されることにより、傷害部位に好中球をはじめとする免疫細胞を誘引すると考えられており、酷い症状では全身性炎症反応症候群に発展する。そこでマウスにおいて、アセトアミノフェン (acetaminophen, APAP) あるいはリポポリサッカライド

(Lipopolysaccharide, LPS) 投与により肝傷害を誘導したモデルを作製し、MCT-1 や MCT-2 に対する中和抗体あるいは拮抗薬を投与することで、その傷害症状が改善されるかを検討した。

3) 好中球におけるミトクリプタイド受容体の同定： まず、我々が同定しているミトコンドリアタンパク質由来の一群の新しい好中球活性化ペプチド、MCTs のうち、最も高い生物活性を持つペプチドであるミトクリプタイド-3 (MCT-3) について、MCT-3 に対する受容体との親和性を向上させた、受容体同定に有効なプローブとなるペプチドの分子設計を行った。そして、そのペプチドを用いて MCT-3 と結合するタンパク質を生化学的に同定することを試みるとともに、同定された結合タンパク質については、MCT-3 の情報伝達への関与を検討した。

4) ミトクリプタイド特異的中和抗体および拮抗阻害薬の創製： すでに我々は、MCT-1 や MCT-2 をはじめとした様々な MCTs による好中球活性化を拮抗阻害するいくつかの誘導体を得ている。しかし、これらの生理的機能を解析するためには、より高い親和性を持ち、しかも生体内でプロテアーゼ耐性を持つ化学的に安定した阻害薬の開発が必要である。そこで本研究においては、個体レベルでの解析に使用可能なミトクリプタイドに対する阻害剤の分子設計を行うため、まず好中球様細胞活性化において、MCT-1、MCT-2 ならびに MCT-3 について詳細な構造活性相関を検討した。また、未だ獲得していない MCTs の特異的中和抗体についても、引き続き獲得を試みた。

4. 研究成果

1) 個体における MCT-1 および MCT-2 の免疫細胞へ及ぼす影響の解析： 好中球の遊走活性を持つ MCT-1 を腹腔内に投与することで、腹腔内に浸潤してくる細胞を、細胞特異的抗体を用いた染色を行うことにより解析した。その結果、特定の濃度範囲 (3 nmol/kg 程度) において、MCT-1 が顕著な好中球浸潤を惹起すること、また 100 nmol/kg 以上の投与により肥満細胞の脱顆粒が誘導されることが示された。

2) 傷害モデルにおける MCT-1 および MCT-2 の関与とそれらの分子形態解析： まずマウスにおいて、APAP 投与により肝傷害を誘導したモデルにおける MCT-1 特異的中和抗体の効果を検討した。その結果、MCT-1 中和抗体の静脈投与により、肝臓への好中球の浸潤がほぼ完全に阻害されること、また組織傷害が有意に縮小することが示され、実験的肝傷害の発症・拡大に MCT-1 が関与していることが示唆された。また、エンドトキシン (リポポリサッカライド、LPS) 投与により誘導した多臓器不全モデルにおいて、マウス MCT-2 に対する特異的中和モノクローナル抗体の静脈投与により、肝臓への好中球浸潤が顕著に抑制されるとともに、症状の大幅な改善が認められた。以上の結果より、MCTs が様々な炎症性疾患の増悪と深く関わっている可能性が示唆された。

3) 好中球におけるミトクリプタイド受容体の同定： まず、我々が同定しているミトコンドリアタンパク質由来の一群の新しい好中球活性化ペプチド、MCTs のうち、最も高い生物活性を持つペプチドである MCT-3 について、MCT-3 に対する受容体との親和性を向上させた、受容体同定に有効なプローブとなるペプチドの分子設計を行った。そして、そのペプチドを用いて MCT-3 と結合するタンパク質を生化学的に同定することを試みるとともに、同定された結合タンパク質については、MCT-3 の情報伝達への関与を検討した。その結果、MCT-3 による好中球様細胞の活性化および遊走能が、G₁ タイプの G タンパク質を特異的に阻害する百日咳毒素により完全に阻害されることが示され、MCT-3 は好中球様細胞に存在する G₁ タンパク質である G₁₂ タンパク質を経て情報を伝達していることが明らかとなった。

また MCT-3 について、このペプチドにビオチンならびに架橋基を導入し、受容体とクロスリンクさせることにより受容体分子の同定を試みた。その結果、受容体候補として、MCT-3 による好中球活性化に関与することが明らかとなった G₁₂ タンパク質を含めた 4 種類のタンパク質が同定され、MCT-3 に対する受容体は、従来の G タンパク質共役受容体と異なり、G₁₂ タンパク質を含む少なくとも 4 種類以上のタンパク質からなる複合体である可能性が高いことが示された。

さらに、好中球様細胞がどのようにして MCTs を認識するのかを明らかにするため、好中球様細胞活性化において、MCT-1、MCT-2 ならびに MCT-3 について詳細な構造活性相関を検討した。その結果、いずれのペプチドも、その N 末端構造が好中球様細胞活性化には必須であること、また好中球様細胞活性化には N 末端側 6 ~ 9 残基が必要であることが示された。

4) ミトクリプタイド特異的中和抗体および拮抗阻害薬の創製： すでに我々は、MCT-1 や MCT-2 による好中球活性化を阻害する中和抗体およびそれらを拮抗阻害するいくつかのペプチド性誘導体を得ている。そこで本研究では、未だ得られていない MCTs に対する中和抗体の獲得を試みるとともに、より高い阻害活性を持つ MCTs 誘導体の創製を試みた。その結果、MCT-3 をはじめとした 3 種類の MCTs に対する特異的中和抗体を獲得に成功するとともに、より高い活性を持つ MCT-3 に対する拮抗阻害ペプチドの開発にも成功した。さらに、これら特異的抗体を用いて、非感染性の炎症を起こす因子として近年注目されている因子群であるミトコンドリア由来の傷害関連分子パターン (mtDAMPs) 中での MCTs の存在を検討した結果、MCT-2 ならびに MCT-3 関連ペプチドだと考えられる免疫活性が mtDAMPs 中に存在することが明らかとなった。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 15 件)

1. Lind, S., Gabl, M., Holdfeldt, A., Mårtensson, J., Sundqvist, M., Nishino, K., Dahlgren, C., Mukai, H., and Forsman, H.: Identification of residues critical for FPR2 activation by the cryptic peptide mitocryptide-2 originating from the mitochondrial DNA-encoded cytochrome *b*, *J. Immunol.*, **202**, 2710–2719, (2019). 査読有
 2. Marutani, T., Tamura, S., Nakashima, K., Nishino, K., Morikawa, H., Hattori, T., Kiso, Y., and Mukai, H.: Mitocryptide-3: investigation of signaling mechanisms induced by a novel neutrophil-activating peptide derived from a mitochondrial transit sequence, *Peptide Science*, **2018**, 34, (2019). 査読有
 3. Gabl, M., Sundqvist, M., Holdfeldt, A., Lind, S., Mårtensson, J., Christenson, K., Marutani, T., Dahlgren, C., Mukai, H., and Forsman, H.: Mitocryptides from human mitochondrial DNA-encoded proteins activate neutrophil formyl peptide receptors: receptor preference and signaling properties, *J. Immunol.*, **200**, 3269–3282, (2018). 査読有
 4. Shimizu, T., Hattori, T., Marutani, T., Kiso, Y., and Mukai, H.: Possible existence of *N*-formylated peptides derived from cytochrome *c* oxidase subunit I, *Peptide Science*, **2017**, 74–75, (2018). 査読有
 5. Nishino, K., Marutani, T., Hattori, T., Kiso, Y., and Mukai, H.: Mitocryptide-2: ligand recognition mechanisms of formyl-peptide receptor 1 and its homologue formyl-peptide receptor 2, *Peptide Science*, **2017**, 114–115, (2018). 査読有
 6. Marutani, T., Tamura, S., Nakashima, K., Nishino, K., Morikawa, H., Hattori, T., Kiso, Y., and Mukai, H.: Investigation of signaling mechanisms induced by mitocryptide-3, a novel neutrophil-activating peptide derived from a mitochondrial transit sequence, *Peptide Science*, **2017**, 138–139, (2018). 査読有
 7. Morikawa, H., Hattori, T., Takamuro, Y., Marutani, T., Kiso, Y., and Mukai, H.: Mitocryptide-1: investigation of pathophysiological roles of mitocryptide-1 utilizing its specific neutralizing monoclonal antibody, *Peptide Science*, **2017**, 142–143, (2018). 査読有
 8. Hattori, T., Morikawa, H., Tsutsumi, K., Marutani, T., Kiso, Y., and Mukai, H.: Mitocryptides induce neutrophil migration in vivo as mitochondrial DAMPs promote, *Peptides*, **2016**, 26–27, (2017). 査読有
 9. Hattori, T., Yamada, T., Morikawa, H., Marutani, T., Tsutsumi, K., Nishino, K., Shimizu, T., Nishi, Y., Kiso, Y., and Mukai, H.: Generation of monoclonal antibodies against mitocryptide-2: toward a new strategy to investigate the biological roles of cryptides, *J. Pept. Sci.*, **23**, 610–617, (2017). 査読有
 10. Nishino, K., Marutani, T., Tsutsumi, K., Hattori, T., Kiso, Y., and Mukai, H.: Structure-activity relationships of mitocryptide-2 for the elucidation of ligand recognition mechanisms of formyl-peptide receptor 2, *Peptide Science*, **2016**, 107–108, (2017). 査読有
 11. Yamada, T., Hattori, T., Fukui, A., Marutani, T., Tsutsumi, K., Kiso, Y., and Mukai, H.: Acquisition of specific monoclonal antibody against mitocryptide-2 for the detection of early stage of inflammation, *Peptide Science*, **2016**, 119–120, (2017). 査読有
 12. Morikawa, H., Hattori, T., Nakashima, K., Marutani, T., Tsutsumi, K., Kiso, Y., and Mukai, H.: Preparation of specific neutralizing monoclonal antibody against mitocryptide-3 for the elucidation of its physiological roles, *Peptide Science*, **2016**, 155–156, (2017). 査読有
 13. Marutani, T., Hattori, T., Tsutsumi, K., Koike, Y., Harada, A., Noguchi, K., Kiso, Y., and Mukai, H.: Mitochondrial protein-derived cryptides: are endogenous *N*-formylated peptides including mitocryptide-2 components of mitochondrial damage-associated molecular patterns?, *Biopolymers (Pep. Sci.)*, **106**, 580–587, (2016). 査読有
 14. Marutani, T., Nakashima, K., Tsutsumi, K., Hattori, T., Nishino, K., Shimizu, T., Kiso, Y., and Mukai, H.: Mitocryptide-3: characterization of its receptor molecules, *Peptide Science*, **2015**, 251–252, (2016). 査読有
 15. Hattori, T., Morikawa, H., Marutani, T., Tsutsumi, K., Kiso, Y., and Mukai, H.: Effects of mitocryptide-1 on inflammatory cells in mice, *Peptide Science*, **2015**, 253–254, (2016). 査読有
- 〔学会発表〕(計 37 件)
1. Hattori, T., Morikawa, H., Takamuro, Y., Marutani, T., Yamada, T., Kiso, Y., and Mukai, H.: Mitocryptides: first demonstration of pathophysiological involvements in inflammatory diseases, 35th European Peptide Symposium, 2018 年, Dublin, Ireland (招待講演)
 2. Marutani, T., Tamura, S., Nakashima, K., Nishino, K., Morikawa, H., Hattori, T., Kiso, Y., and Mukai, H.: Mitocryptide-3: investigation of signaling mechanisms induced by a novel neutrophil-activating peptide derived from a mitochondrial transit sequence, 10th International Peptide Symposium, 2018 年, 京都
 3. 向井秀仁: クリプタイド: タンパク質構造に隠された一群の新しい生理活性ペプチド - その発見と作用機序ならびに生理・病態的機能 -, 第 50 回若手ペプチド夏の勉強会, 2018 年, 浜松 (招待講演)
 4. 丸谷飛之、田村慎一郎、中島健太、森川弘樹、西野弘大、服部竜弥、木曾良明、向井秀仁: ミトコンドリア移行配列に由来する新規好中球活性化ペプチドに対する受容体の同定, 第 91 回日本生化学会大会, 2018 年, 京都 (若手口頭発表)

5. 小島達也、森川広樹、丸谷飛之、木曾良明、向井秀仁：ミトコンドリア DAMPs におけるマイトクリプタイド-3 の存在および分子形態の解析，第 91 回日本生化学会大会、2018 年、京都
6. 田村慎一郎、中島健太、丸谷飛之、西野弘大、服部竜弥、木曾良明、向井秀仁：ミトコンドリア移行配列由来のマイトクリプタイドに対する受容体のリガンド認識機構，第 91 回日本生化学会大会、2018 年、京都
7. 山田武慶、服部竜弥、高室義人、丸谷飛之、木曾良明、向井秀仁：マイトクリプタイド-2 の病態生理学的機能解析，第 91 回日本生化学会大会、2018 年、京都
8. 高室義人、森川弘樹、山田武慶、服部竜弥、木曾良明、向井秀仁：マウスマイトクリプタイド-1 に対する中和モノクローナル抗体の獲得とそれを用いた病態機能解析，第 91 回日本生化学会大会、2018 年、京都
9. 小島達也、森川広樹、丸谷飛之、木曾良明、向井秀仁：マイトクリプタイド-3: その存在および分子形態の解析，第 35 回関西地区ペプチドセミナー、2018 年、大津（ポスター発表賞受賞）
10. 高室義人、森川広樹、山田武慶、服部竜弥、木曾良明、向井秀仁：マウス急性肝傷害におけるマイトクリプタイド-1 の病態的機能の検討，第 34 回関西地区ペプチドセミナー、2018 年、大津
11. 丸谷飛之、田村慎一郎、中島健太、西野弘大、服部竜弥、木曾良明、向井秀仁：ミトコンドリア移行配列に由来する一群のマイトクリプタイドに対する受容体の同定，第 50 回若手ペプチド夏の勉強会、2018 年、浜松
12. 田村慎一郎、中島健太、丸谷飛之、西野弘大、服部竜弥、木曾良明、向井秀仁：ミトコンドリア移行配列由来の一群のマイトクリプタイド：それらに対する受容体のリガンド認識機構，第 50 回若手ペプチド夏の勉強会、2018 年、浜松（若手一般講演）
13. Mukai, H., Hattori, T., Marutani, T., Tsutsumi, K., and Kiso, Y.: Mitocryptides as mitochondrial damage associated molecular patterns, The 19th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience, "Chronic Inflammation - Initiation, Progression and Resolution", 2017, 大阪
14. 丸谷飛之、田村慎一郎、中島健太、西野弘大、森川広樹、服部竜弥、木曾良明、向井秀仁：ミトコンドリア移行配列由来の新しい好中球活性化ペプチド、マイトクリプタイド-3 に対する受容体分子の同定，第 54 回ペプチド討論会、2017 年、堺
15. 清水稔弘、服部竜弥、丸谷飛之、木曾良明、向井秀仁：チトクローム c オキシダーゼサブユニット I 由来 N-ホルミルペプチドの存在と分子形態の検討，第 54 回ペプチド討論会、2017 年、堺
16. 森川広樹、服部竜弥、高室義人、丸谷飛之、木曾良明、向井秀仁：マイトクリプタイド-1：特異的中和抗体を用いた病態生理学的役割の検討，第 54 回ペプチド討論会、2017 年、堺
17. 西野弘大、丸谷飛之、服部竜弥、木曾良明、向井秀仁：マイトクリプタイド-2：ホルミルペプチド受容体 1 およびそのホモログ、ホルミルペプチド受容体 2 のリガンド認識機構，第 54 回ペプチド討論会、2017 年、堺
18. 丸谷飛之、田村慎一郎、中島健太、西野弘大、森川弘樹、服部竜弥、木曾良明、向井秀仁：ミトコンドリア移行配列由来の新規好中球活性化ペプチド、mitocryptide-3 の情報伝達機構の解析，2017 年度生命科学系合同年次大会（第 90 回日本生化学会大会 / 第 40 回日本分子生物学会年会）2017 年、神戸
19. 西野弘大、丸谷飛之、服部竜弥、木曾良明、向井秀仁：Formyl peptide receptor 2 のリガンド認識機構の解明，2017 年度生命科学系合同年次大会（第 90 回日本生化学会大会 / 第 40 回日本分子生物学会年会）2017 年、神戸
20. 山田武慶、服部竜弥、丸谷飛之、木曾良明、向井秀仁：マウスマイトクリプタイド-2 に対する中和抗体の取得とそれを用いた生理機能解析，2017 年度生命科学系合同年次大会（第 90 回日本生化学会大会 / 第 40 回日本分子生物学会年会）2017 年、神戸
21. 田村慎一郎、中島健太、丸谷飛之、西野弘大、服部竜弥、木曾良明、向井秀仁：マイトクリプタイド-3 に対する受容体のリガンド認識機構の解明を目指した構造活性相関，2017 年度生命科学系合同年次大会（第 90 回日本生化学会大会 / 第 40 回日本分子生物学会年会）2017 年、神戸
22. 森川広樹、服部竜弥、中島健太、丸谷飛之、木曾良明、向井秀仁：マイトクリプタイド-3：ミトコンドリア移行配列に由来する新規好中球活性化ペプチドの生体機能の解析，2017 年度生命科学系合同年次大会（第 90 回日本生化学会大会 / 第 40 回日本分子生物学会年会）2017 年、神戸
23. 森川広樹、服部竜弥、高室義人、丸谷飛之、木曾良明、向井秀仁：マイトクリプタイド-1: 特異的中和抗体を用いた病態生理学的機能の解析，第 34 回関西地区ペプチドセミナー、2017 年、神戸
24. 西野弘大、丸谷飛之、服部竜弥、木曾良明、向井秀仁：マイトクリプタイド-2: formyl-peptide receptor 1 およびそのホモログ、formyl-peptide receptor 2 のリガンド認識機構の解析，第 34 回関西地区ペプチドセミナー、2017 年、神戸
25. Mukai, H., Hattori, T., Marutani, T., Tsutsumi, K., and Kiso, Y.: Mitocryptides: mitochondrial protein-derived neutrophil-activating peptides that promote innate immune responses, 2nd Peptides and

Proteins Symposium Singapore 2016, 2016 年, Singapore, (招待講演)

26. Mukai, H., and Kiso, Y.: Cryptides: endogenous bioactive peptides hidden in protein structures, The 8th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, “Biomolecule-Based Medicinal Science: Featuring Mid-Size Drugs”, 2016 年, 大阪 (招待講演)

27. Mukai, H., Hattori, T., Marutani, T., Tsutsumi, K., and Kiso, Y.: Mitocryptides: mitochondrial protein-derived cryptides that promote innate immune responses, The 16th Akabori Conference (German-Japanese Symposium on Peptide Science), 2016 年, 神戸 (招待講演)

28. Hattori, T., Morikawa, H., Tsutsumi, K., Marutani, T., Kiso, Y., and Mukai, H.: Mitocryptides induce neutrophil migration in vivo, 8th International peptide Symposium / 34th European Peptide Symposium, 2016 年, Leipzig, Germany (若手依頼講演、服部竜弥が講演)

29. 向井秀仁、服部竜弥、丸谷飛之、堤光己、木曾良明: マイトクリプタイド: ミトコンドリアタンパク質配列に隠された一群の免疫調節因子, 日本薬学会第 136 年会一般シンポジウム S46 新創薬資源を発掘する、マイクロプロテイン研究の新潮流, 2016 年, 横浜 (シンポジウム招待講演)

30. Hattori, T., Morikawa, H., Yamada, T., Marutani, T., Kiso, Y., and Mukai, H.: Mitocryptides: candidate factors for neutrophil-activating peptides in mitochondrial DAMPs, The 8th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, 2016 年, 吹田 (服部竜弥、若手発表賞受賞)

31. Marutani, T., Nakashima, K., Tsutsumi, K., Hattori, T., Nishino, K., Shimizu, T., Kiso, Y., and Mukai, H.: Identification of receptor molecules for mitocryptides, a novel family of neutrophil-activating peptides derived from mitochondrial proteins, The 8th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, 2016 年, 吹田

32. Mukai, H., Nakashima, K., Tsutsumi, K., Nishino, K., Marutani, T., Hattori, T., and Kiso, Y.: Structure-activity relationships of mitocryptides that are candidate factors for mitochondrial DAMPs on neutrophil activation, 8th International peptide Symposium / 34th European Peptide Symposium, 2016 年, Leipzig, Germany

33. 西野広大、丸谷飛之、堤光己、服部竜弥、木曾良明、向井秀仁: 新規好中球活性化ペプチド、マイトクリプタイド-2 の構造活性相関の検討, 第 63 回日本生化学会近畿支部例会、2016 年, 神戸

34. 服部竜弥、森川広樹、堤光己、丸谷飛之、木曾良明、向井秀仁: ミトコンドリア DAMPs の活性候補因子であるマイトクリプタイドが惹起する好中球遊走メカニズムの解析, 第 89 回日本生化学会大会、2016 年, 仙台

35. 西野広大、丸谷飛之、堤光己、服部竜弥、木曾良明、向井秀仁: ホルミルペプチド受容体 2 のリガンド認識機構解明のためのマイトクリプタイド-2 における構造活性相関, 第 53 回ペプチド討論会、2016 年, 京都

36. 山田武慶、丸谷飛之、堤光己、服部竜弥、木曾良明、向井秀仁: 初期炎症検出のためのマイトクリプタイド-2 特異的モノクローナル抗体の獲得, 第 53 回ペプチド討論会、2016 年, 京都

37. 森川広樹、服部竜弥、中島健太、丸谷飛之、堤光己、木曾良明、向井秀仁: マイトクリプタイド-3 における生理機能解析のための中和モノクローナル抗体の獲得, 第 53 回ペプチド討論会、2016 年 10 月, 京都 (森川広樹、ポスター発表賞受賞)

〔図書〕(計 2 件)

1. 丸谷飛之、木曾良明、向井秀仁: 創薬を目指した生理活性ペプチド研究の新展開〜クリプタイドを中心として〜, ペプチド創薬の最前線, 木曾良明監修, シーエムシー出版, 52-59, (2019).

2. 向井秀仁: ホルモンから見た生命現象と進化シリーズ 7 巻、生体防御・社会性 水澤寛太、矢田崇 共編 分担執筆、第 4 章 「生理活性物質とミトコンドリア」 35-47, (2016). 裳華房 (一般教養および生物系学部対象教科書)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

・長浜バイオ大学ペプチド科学研究室 http://b-lab.nagahama-i-bio.ac.jp/~h_mukai

6. 研究組織

(1) 研究分担者 なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 服部 竜弥

ローマ字氏名: HATTORI, Tatsuya

研究協力者氏名: 丸谷 飛之

ローマ字氏名: MARUTANI, Takayuki