



東北大学



筑波大学
University of Tsukuba

報道機関各位

2015年11月26日
東北大学大学院医学系研究科
東北大学大学院医工学研究科
東北大学病院臨床研究推進センター
岡山理科大
自治医科大学
筑波大学

ミトコンドリア病に対する新規治療薬の開発

-新規化合物 MA-5 はミトコンドリア病モデルマウスの寿命を延長させる-

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科病態液性制御学分野および医工学研究科分子病態医工学分野の阿部 高明（あべ たかあき）教授らは、岡山理科大の林 謙一郎（はやし けんいちろう）教授、自治医科大（前神奈川県立こども医療センター）の小坂 仁（おさか ひとし）教授、筑波大の中田 和人（なかだ かずと）教授らの研究グループとともに、難治疾患であるミトコンドリア病の進行を抑える効果がある新規化合物 MA-5 を開発しました。ミトコンドリア病は、細胞内のエネルギー産生工場ともいえるミトコンドリアに障害をきたした疾患で、神経・筋、循環器、代謝系、腎泌尿器系、血液系、視覚系、内分泌系、消化器系でエネルギー（ATP）産生低下がおこり、幼少期から非常に重篤な障害をきたす希少疾患です。しかし、現在のところ厳密に効果があると確定された治療薬はありません。本研究において、阿部教授らは腎臓病患者の血液中に ATP 産生亢進作用があるインドール化合物が含まれていることを発見しました。さらに、その化合物の誘導体ライブラリーをスクリーニングし、新規化合物 MA-5 を発見しました。MA-5 はミトコンドリア病患者由来の培養細胞の細胞死を抑制し、ミトコンドリア病態マウスモデルの心臓・腎臓の呼吸を改善、生存率を上昇させました。本研究の成果は、現在治療法のないミトコンドリア病に対し、世界初かつ日本発の新しい治療薬の開発となりうる発見です。現在、MA-5 の安全性試験が行われており、安全性が確認され次第ミトコンドリア病患者の治療へ入る予定です。

今回の研究成果は、2015年11月25日17時(日本時間26日7時)に米国腎臓学会学術誌 *Journal of the American Society of Nephrology* 電子版に掲載されました。本研究は日本医療研究開発機構（AMED）の支援を受けて行われました。

【研究内容】

ミトコンドリア病^{注1}は、細胞内のエネルギー産生工場ともいえるミトコンドリア^{注2}の機能異常により、細胞内のエネルギー(ATP^{注3})が枯渇してしまう疾患で、国内では700人ほどが報告されています(図1)。幼児期より、神経・筋、循環器、代謝系、腎泌尿器系、血液系、視覚系、内分泌系、消化器系に症状を発症する遺伝性の希少疾患です(図1)。ミトコンドリア病は病気の進行が早く、できるだけ速やかに治療する必要があります。しかし、現時点ではミトコンドリア病に対して有効な治療法は無く、対症療法が各臓器症状に応じて行われているのが現状です。

東北大学のグループは、尿毒症患者の血中の腎不全物質を解析する過程で、ある種の内因性インドール化合物群にはATP産生亢進作用があることを見いだしました。さらに、その化合物誘導体ライブラリーをスクリーニングした結果、ミトコンドリア病患者の皮膚線維芽細胞の生存率を上昇させ、細胞内ATPを増やし、酸化ストレス^{注4}も減少させる新規薬剤化合物MA-5を同定しました(図2)。MA-5をミトコンドリア機能異常症マウス(Mitoマウス)に投与すると、Mitoマウスの心臓や腎臓の呼吸が改善し(図3)、生存率が上昇することが明らかになりました(図4)。

既存のミトコンドリア病治療薬の作用機序が抗酸化効果であるのに対して、MA-5はミトコンドリア内に存在するミトフィリンという膜タンパク質に結合してATPを増やすという全く新しいメカニズムであることが明らかになりました(図5)。

今回の成果から、MA-5は現在治療法のないミトコンドリア病の新しい治療薬となる可能性が示唆されました。ミトコンドリア機能異常は筋萎縮性側索硬化症(ALS)、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病などの神経変性疾患や糖尿病、老化現象などの疾患に係わっており、MA-5はこれら種々の疾患に対しても治療薬となる可能性があります(図6)。

現在、MA-5はAMED橋渡し研究の支援により安全性試験が行われており、安全性が確認され次第、ミトコンドリア病患者での臨床治験に入る予定です。

MA-5は既に国内、国際出願(特願2013-209539、PCT出願 JP2013/006916)とも完了しています。MA-5は世界初かつ日本発の新薬であり、本邦の医療・医療産業の発展にも大きく貢献する画期的な薬剤となる可能性があります。本研究はAMED橋渡し研究B「ミトコンドリア異常症の新規治療薬の臨床開発」(B20、研究代表者：阿部高明、研究期間2014年～2016年)の支援を受けて行われたものです。

【用語説明】

- 注1. ミトコンドリア病：ミトコンドリアの機能異常により生じる病態の総称。主に細胞のエネルギー産生異常による機能障害や細胞死により多種多様な臨床症状が出現する。
- 注2. ミトコンドリア：ミトコンドリアは真核生物の細胞内小器官であり、エネルギー（ATP）を産生する。十分な酸素の存在下でATPを合成し、生体の生存と維持に必用なエネルギーの90%以上を産生する。
- 注3. ATP (adenosine triphosphate：アデノシン3リン酸)：生体内でエネルギーとして使用される化学物質。ミトコンドリアに存在する酵素により合成される。ATPはそのリン酸の結合エネルギーにより生体のエネルギー代謝を担う。
- 注4. 酸化ストレス：酸素消費によるエネルギー産生が行われる際に発生する活性酸素によって、生体の障害が優位になっている状態。活性酸素による生体への障害を防ぐ機構（活性酸素の除去や障害を受けたDNAや蛋白の修復機構）とバランスが崩れた状態である。ミトコンドリア機能に異常が生じると、酸化ストレスによる細胞機能の障害や細胞死誘発され、病態が発症する。

ミトコンドリア病

- ATPの枯渇 (低酸素・虚血)
- 酸化ストレスによる細胞死

- Leigh 脳症: 幼児期から精神運動発達遅延を起こす
- MELAS: 脳卒中様の発作、筋力低下、知能障害を起こす。小児に多い
- Leber病: 視力低下が主症状で20歳前後に発症するケースが多い
- Kearns Sayre症候群: 外眼筋麻痺、網膜色素変性、心伝導ブロックが三主徴である

緊急性が高いが、治療薬が無い希少疾患

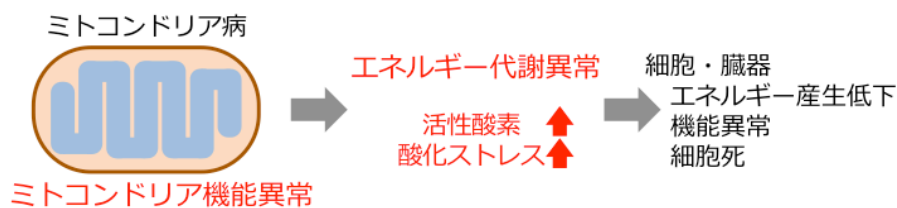


図1. ミトコンドリア病

- 1) ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群 (Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis and Stroke-like Episodes : MELAS) 急激な意識障害や運動障害など脳卒中に似た症状が現れるという特徴があり、血液・髄液中の乳酸値の上昇を認める。他に心臓、耳の難聴などの症状を伴うこともある。
- 2) カーンズ・セイヤー症候群(Kearns-Sayre syndrome : KSS) 眼の周囲の筋肉 (外眼筋) が麻痺して眼球の運動障害を主症状とする慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (Chronic progressive external ophthalmoplegia : CPEO) に眼の網膜色素変性症による視力低下と心伝導障害が合併したものをカーンズ・セイヤー症候群と呼ぶ。
- 3) リー脳症 (Leigh syndrome) 乳幼児期に発症し、精神運動発達遅滞、けいれん発作などの神経症状と筋肉の緊張低下や筋力低下などの筋肉の症状を主症状とする。
- 4) レーバー遺伝性視神経萎縮症 (Leber Hereditary Optic Neuropathy : LHON) 主に10歳から30歳くらいに両眼性の視力低下を主症状として発症します。その後除除に視神経萎縮が進行する。

MA-5によるミトコンドリア病治療

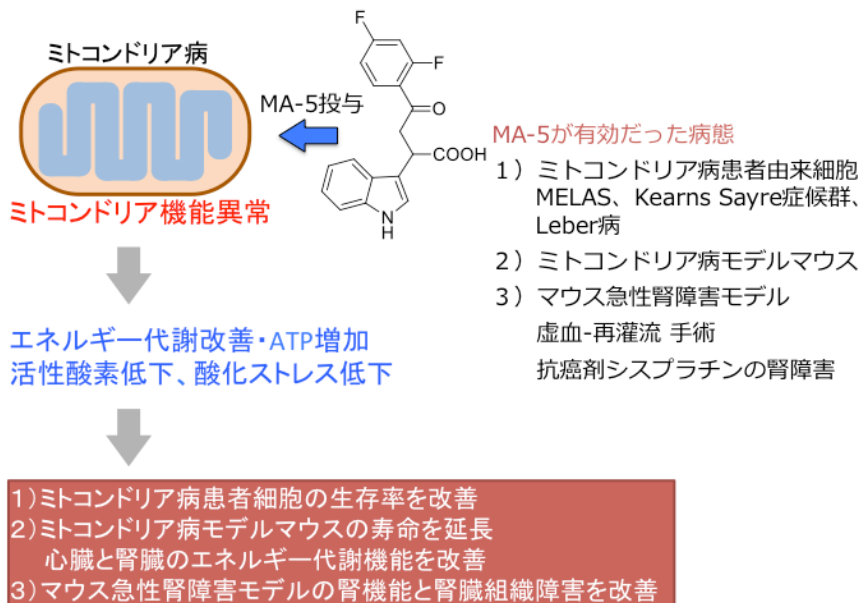
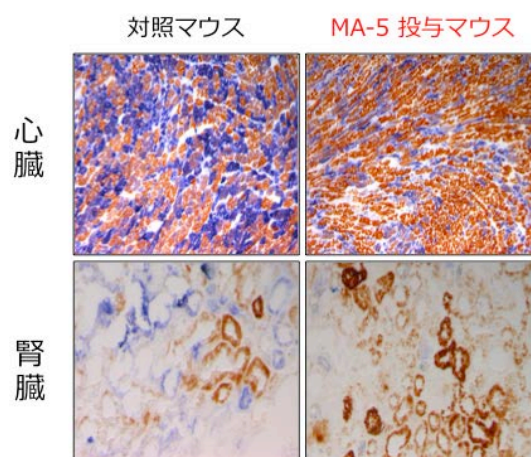


図2. MA-5によるミトコンドリア病治療

MA-5は代表的なミトコンドリア病患者皮膚由来培養細胞を用いた検討で、いずれも投与薬剤の濃度依存性に有効に細胞死を防ぐ効果を示した。

MA-5によるミトコンドリア病マウスの治療効果

心臓と腎臓のミトコンドリア呼吸器機能が改善する



青色：異常ミトコンドリア細胞、褐色：ミトコンドリア機能正常化細胞

図3. MA-5によるミトコンドリア病マウスの治療効果

MA-5はミトコンドリア病態マウスの生存率を上げる

世界初のモデル動物での効果

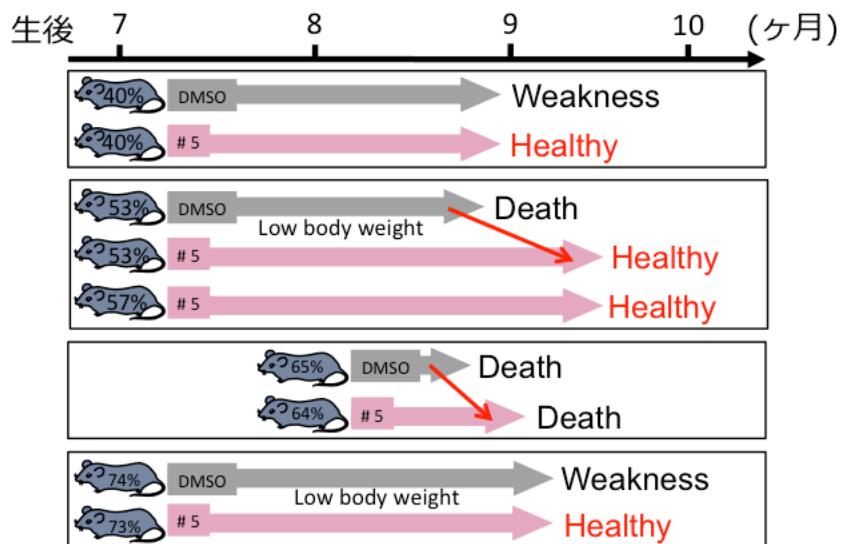


図4 MA-5による動物モデルの延命効果

標的タンパク質：ミトフィリン

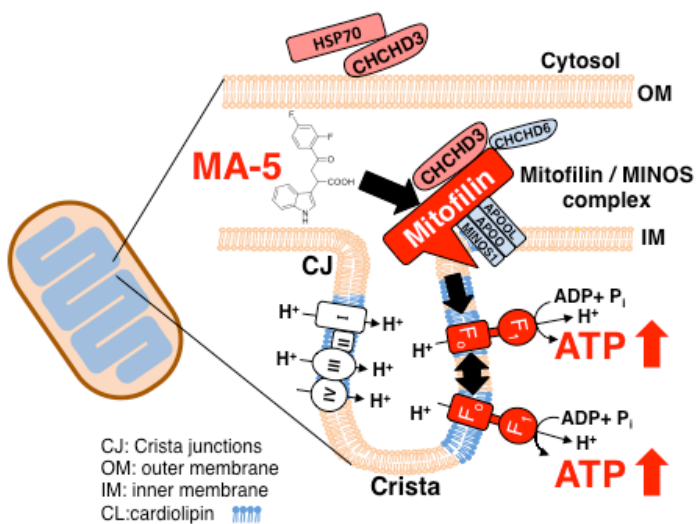


図5 MA-5の標的タンパク質はミトフィリンである

MA-5は多くの疾患の治療薬になりうる

～希少疾患から生活習慣病まで～

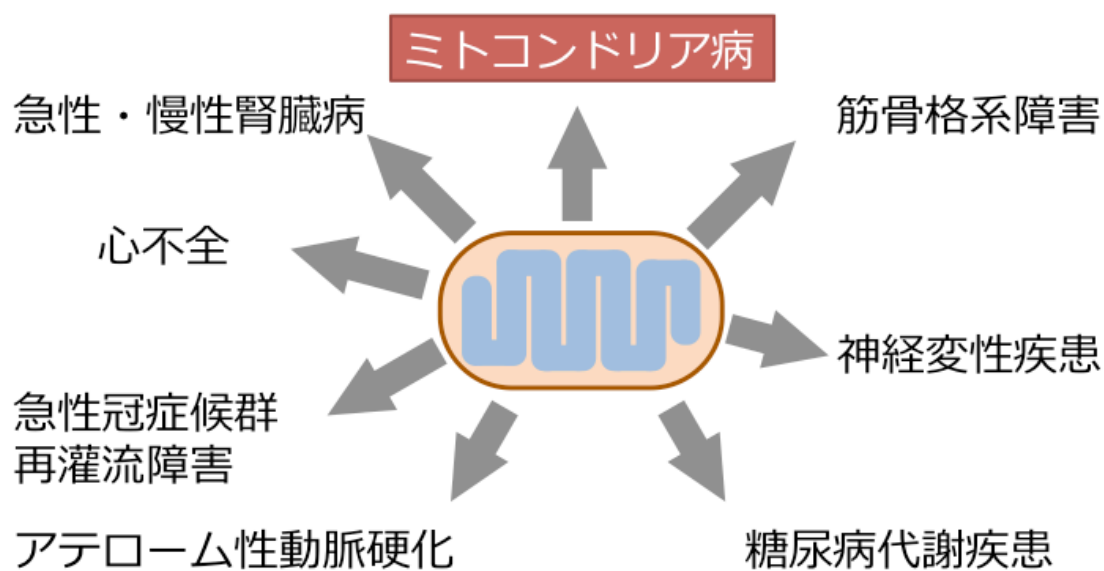


図6 MA-5は多くの疾患の治療薬となる

【論文題目】

Mitochonic acid MA-5 binds to mitochondria and ameliorates renal tubular and cardiac myocyte damages

: †Takehiro Suzuki, †Hiroaki Yamaguchi, †Motoi Kikusato, Osamu Hashizume, Satoru Nagatoishi, Akihiro Matsuo, Takeya Sato, Tai Kudo, Tetsuro Matsushashi, Kazutaka Murayama, Yuki Ohba, Shun Watanabe, Shin-ichiro Kanno, Daichi Minaki, Daisuke Saigusa, Hiroko Shinbo, Nobuyoshi Mori, Akinori Yuri, Miyuki Yokoro, Eikan Mishima, Hisato Shima, Yasutoshi Akiyama, Yoichi Takeuchi, Koichi Kikuchi, Takafumi Toyohara, Chitose Suzuki, Takaharu Ichimura, Jun-ichi Anzai, Masahiro Kohzuki, Nariyasu Mano, Shigeo Kure, Teruyuki Yanagisawa, Yoshihisa Tomioka, Masaaki Tohyomizu, Kohei Tsumoto, Kazuto Nakada, Joseph V. Bonventre, Sadayoshi Ito, Hitoshi Osaka, Ken-ichi Hayashi and *Takaaki Abe
(†co-first and *corresponding author)

(Journal of the American Society of Nephrology 電子版)

「Mitochonic acid/ MA-5はミトコンドリアに結合し、腎臓尿細管細胞障害と心筋細胞障害を改善する」

†鈴木健弘、†山口浩明、†喜久里基、橋爪脩、長門石暁、松尾明大、佐藤岳哉、工藤泰、松橋徹郎、村山和隆、大庭悠貴、渡邊駿、菅野新一郎、皆木大知、三枝大輔、新保裕子、森信芳、横路三有紀、島久登、秋山泰利、竹内陽一、菊池晃一、豊原敬文、鈴木千登世、市村隆治、安斉順一、上月正博、眞野成康、呉繁夫、柳澤輝行、富岡佳久、豊水正昭、津本浩平、中田和人、Joseph V. Bonventre、伊藤貞嘉、小坂仁、林謙一郎、*阿部高明（†筆頭著者、*責任著者）

米学術誌 Journal of the American Society of Nephrology 電子版に掲載

【参考文献】

Mitochonic Acid 5 (MA-5), a Derivative of the Plant Hormone Indole-3-Acetic Acid, Improves Survival of Fibroblasts from Patients with Mitochondrial Diseases.

Tohoku J Exp Med. 236: 225-232, 2015

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科

病態液性制御学分野

教授 阿部 高明(あべ たかあき)

電話番号：022-717-7163

Eメール：takaabe@med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部
広報室

講師 稲田 仁(いなだ ひとし)

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：hinada@med.tohoku.ac.jp

【瀬名秀明さんからのコメント】

ミトコンドリア病の新規治療薬MA-5の発見について

瀬名秀明（作家、薬学博士）

私が長編小説『パラサイト・イヴ』を発表してから20年になりますが、エネルギー代謝の要というべきミトコンドリアに関する研究は、健康長寿社会を目指すいまの私たちにとって、ますます重要で、かつ身近なものになってきたように思います。そのミトコンドリアがうまく働かないために生じるミトコンドリア病は、しかしいままでも根本的な治療方法が見つからず、難病として知られていました。

今回発表される新規ミトコンドリア治療薬MA-5は、私たちの体内にあるミトコンドリアの大切な役割を改めて教えてくれる素晴らしい成果だと思います。今後、この発見がいつかミトコンドリア病の治療薬として、大きく発展してゆくことを期待しています。