

2020年12月4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

難病封入体筋炎に対する新規治療薬の発見 ミトコンドリア病治療薬候補 MA-5 は患者筋細胞に対して保護効果を示す

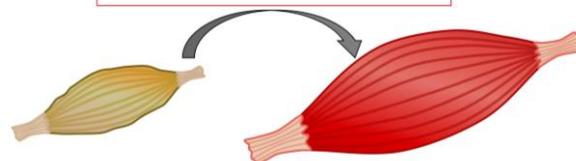
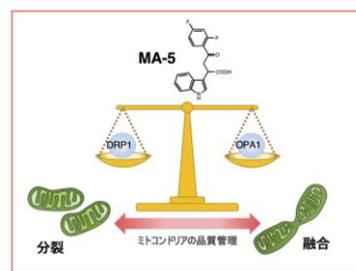
【研究のポイント】

- 封入体筋炎^{注1}患者由来の筋細胞を解析し、その病態の一因としてミトコンドリアの機能異常があることを示した。
- 新規ミトコンドリア病治療薬候補 Mitochonic acid 5 (MA-5)は、封入体筋炎患者由来の筋細胞において細胞保護効果があることが明らかになった。
- MA-5は治療法の乏しい封入体筋炎の新たな治療薬になる可能性が示唆された。

【研究概要】

封入体筋炎は筋肉の萎縮をきたす難治性の疾患であり、現在、有効な治療法がありません。東北大学大学院医学系研究科および大学院医工学研究科病態液性制御学分野の阿部高明教授、小児病態学分野の及川善嗣医員は、東北大学で開発中の新規ミトコンドリア病治療薬候補 Mitochonic acid 5 (MA-5) が封入体筋炎に対して有効であることを明らかにしました。封入体筋炎患者筋由来の筋肉細胞に MA-5 を投与すると、筋芽細胞の ATP^{注2} 産生の増強、低下したミトコンドリア機能の改善が観察され、細胞保護作用があることが明らかになりました。これらのことから封入体筋炎の病態の一因としてミトコンドリアの機能異常があり、MA-5 が新たな治療薬になる可能性が示唆されました。本研究によって、難治疾患である封入体筋炎に対する治療の発展に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2020年12月2日(現地時間)電子ジャーナル PLoS One に掲載されました。



【研究内容】

近年、高齢化にともなう筋力の低下や筋萎縮が社会問題となっていますが、いまだ確立した診断法や治療法はありません。筋力の低下や筋萎縮の原因のひとつとして、ミトコンドリアの機能異常が報告されています。ミトコンドリアは細胞内のエネルギー産生工場というべき細胞小器官であり、生命活動維持に必要なエネルギー（ATP）の95%を産生しており、その機能異常は、ミトコンドリア病だけではなく、神経筋疾患や心臓病、腎臓病、糖尿病等の疾患の原因となることが明らかになっています。

国の指定難病である封入体筋炎は、ミトコンドリアの機能異常が一因となる難治筋疾患です。現時点で、封入体筋炎の診断は困難で発見まで長期間を要し、また、有効な治療法が存在しないため、新しい診断方法やその治療法の発見が望まれています。今回、東北大学大学院医工学研究科の分子病態医工学分野阿部高明（あべ たかあき）教授らのグループは、新規ミトコンドリア病治療薬候補 Mitochonic acid 5（MA-5）が封入体筋炎患者由来の細胞の病態改善に有効であることを報告しました。MA-5 は阿部教授のグループが 2015 年にインドール化合物^{注3}を元に開発した新薬です。MA-5 には ATP 産生の効率を高める効果があり、ミトコンドリア病患者の細胞の生存率を上昇させることが報告されています。封入体筋炎患者の筋肉由来の細胞および皮膚由来の細胞を用いてミトコンドリア機能を調べたところ、健常な人の細胞に比べてミトコンドリア機能が低下していることが明らかになりました（図1）。また患者由来の細胞では、ミトコンドリアの品質を維持に関与している Opa1^{注4}と Drp1^{注5}というミトコンドリアの動きを調節する遺伝子の発現が低下していました。そこで筋肉細胞に MA-5 を投与したところ、低下していた細胞内の ATP が上昇し（図2）、またミトコンドリアの活動性（ダイナミクス）が改善して細胞保護作用があることが明らかになりました（図3）。

さらに、封入体筋炎の患者血中では、ミトコンドリア病の患者のバイオマーカーとして報告されているタンパク質 GDF15^{注6}が上昇していることも明らかになりました。そこで、封入体筋炎患者由来の細胞に対する MA-5 の効果を検討したところ、MA-5 は細胞の活性酸素（ROS）^{注7}の産生を低下させ（図4）、細胞保護効果を示す事が明らかになりました。

結論:新規ミトコンドリア病治療薬候補 MA-5 の封入体筋炎での有効性が明らかにされたことで、今後、封入体筋炎のさらなる病態の解明や治療法の開発がさらに進むことが期待されます。MA-5 は国内外の特許申請を完了している日本発かつ世界初の化合物であり、また非臨床試験が終了しておりヒトへの臨床治験に向けて準備を行っています。

支援:本研究は、AMED 難治性疾患実用化研究事業の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. 封入体筋炎:封入体筋炎は筋力低下と筋肉の萎縮をきたす進行性の疾患であり、その病態は不明で現在有効な治療法が確立していない。男性の割合が多く、初発年齢は平均 64.4 歳とされている。
- 注2. 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。
- 注3. インドール化合物:一部の細菌で産生される有機化合物の一種。哺乳動物の排泄物中に存在する。
- 注4. Opa1 (Optic atrophy 1):ミトコンドリアの融合を制御する遺伝子。
- 注5. Drp1 (Dynamin related protein 1):ミトコンドリアの分裂を制御する遺伝子。
- 注6. GDF15 (Growth and differentiation factor 15):脳や胎盤で高発現している成長因子で、TGF- β スーパーファミリーの一種。GDF-15 はホモダイマーを形成した活性型として、軟骨や骨の形成、活性化したマクロファージのアポトーシス調節、ドーパミン反応性ニューロンの生存促進などに関与していることが明らかになっている。近年ではミトコンドリア病のバイオマーカーとして注目されている。
- 注7. 活性酸素 (ROS, reactive oxygen species):生体内では、栄養素はグルコースや脂肪酸に分解されたあとにミトコンドリアにおいて酸化リン酸化反応を経てエネルギーに変換される。その過程で発生する副産物が ROS であり、ROS は他の分子を酸化する力が強く、過剰に産生されるとタンパクや DNA といった重要な生態成分を酸化損傷させ、老化の促進や生活習慣病などの疾患の発症に関与する。

封入体筋炎

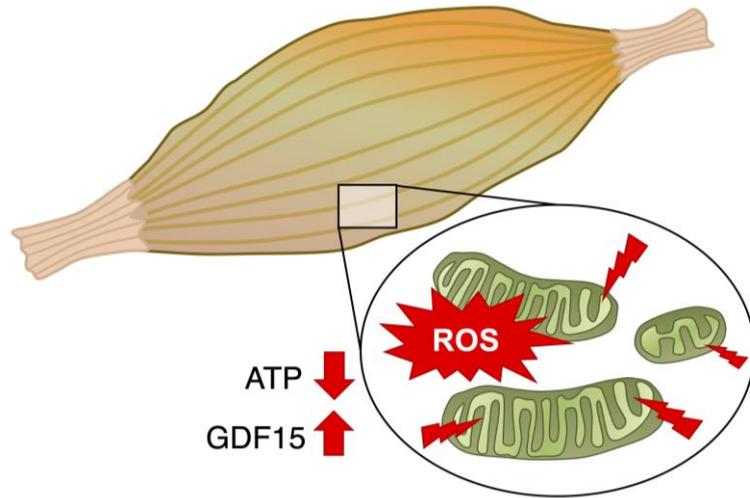


図 1. 封入体筋炎患者由来細胞におけるミトコンドリアの機能異常
ATP 減少、活性酸素 (ROS) 増加、GDF15 の増加が観察された。

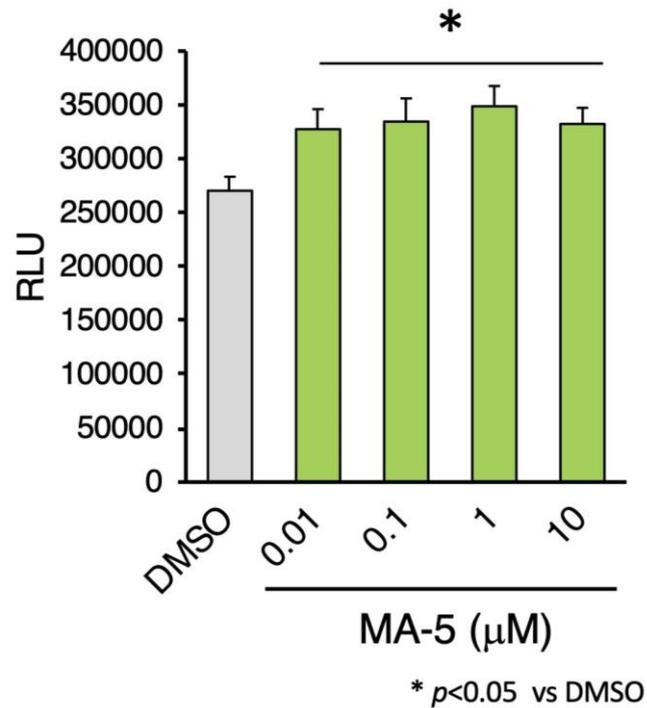


図 2. MA-5 は細胞の ATP 産生を促進する
細胞に MA-5 を投与すると細胞内の ATP 量が増加することが観察された。

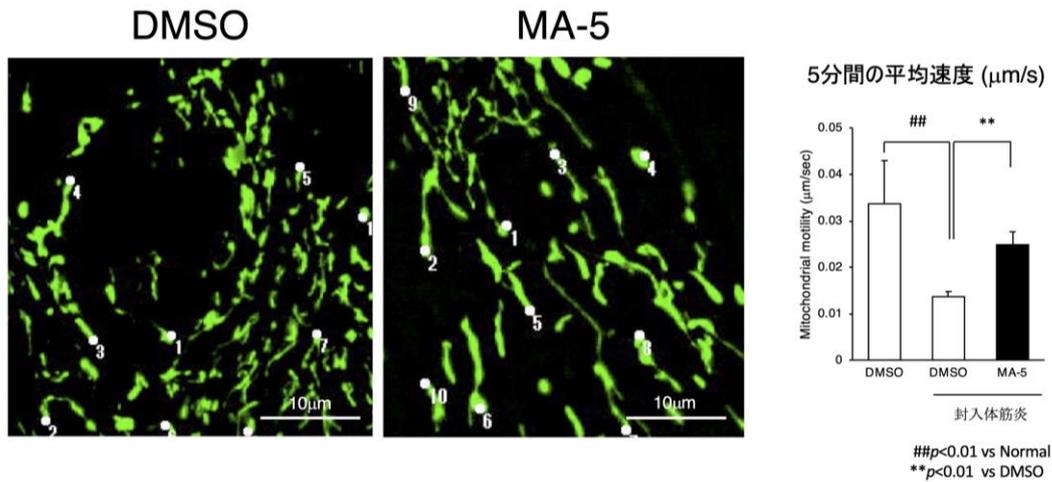


図 3. MA-5 はミトコンドリアの活動性を増加させる
 ミトコンドリアを薬剤で染色し顕微鏡で 5 分間観察したところ、MA-5 投与によってミトコンドリアの活動性が上がることが示された。

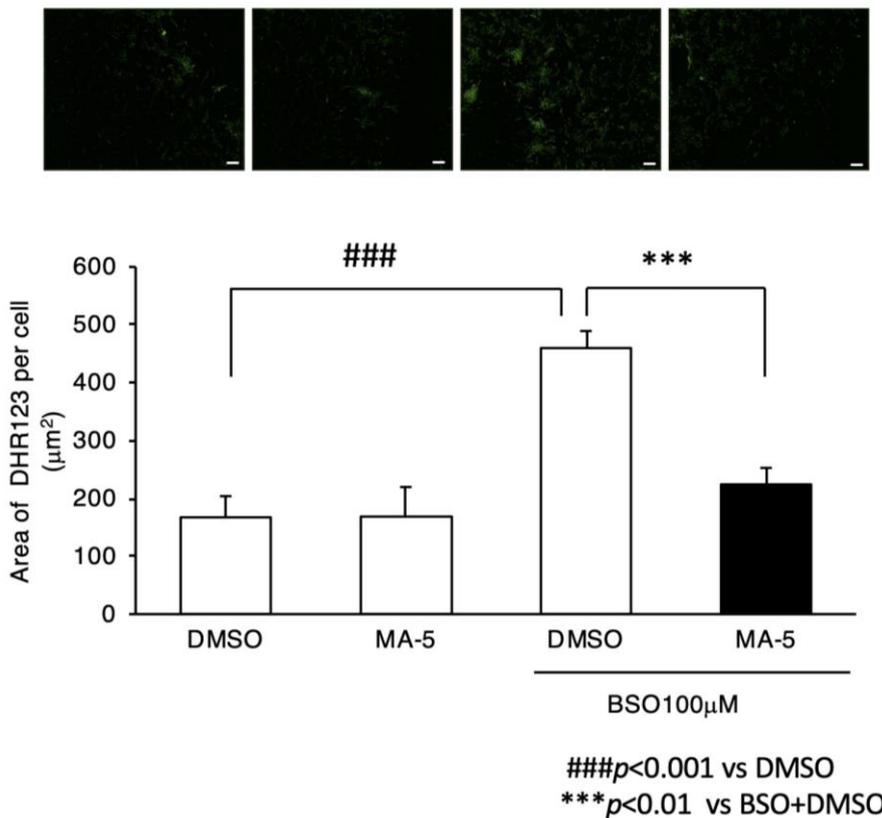


図 4. MA-5 は活性酸素 (ROS) 産生を低下させる
 薬剤 (BSO) で酸化ストレスを誘導した細胞において、過酸化水素を検出する色素 (DHR123) で ROS を検出した。MA-5 を投与すると ROS の産生が減少している。

【論文題目】

Title: Mitochondrial dysfunction underlying sporadic inclusion body myositis is ameliorated by the mitochondrial homing drug MA-5

Authors: Yoshitsugu Oikawa, Rumiko Izumi, Masashi Koide, Yoshihiro Hagiwara, Makoto Kanzaki, Naoki Suzuki, Koichi Kikuchi, Tetsuro Matsushashi, Yukako Akiyama, Mariko Ichijo, Takafumi Toyohara, Takehiro Suzuki, Eikan Mishima, Yasutoshi Akiyama, Yoshiaki Ogata, Chitose Suzuki, Hironori Hayashi, Eiichi N. Kodama, Ken-ichiro Hayashi, Eiji Itoi, Masashi Aoki, Shigeo Kure, Takaaki Abe*

*責任著者

日本語タイトル: 封入体筋炎のミトコンドリア機能異常は MA-5 により改善する

著者: 及川善嗣、井泉瑠美子、小出将志、萩原嘉廣、神崎展、鈴木直輝、菊地晃一、松橋徹郎、秋山由雅子、一條真梨子、豊原敬文、鈴木健弘、三島英換、秋山泰利、尾形佳昭、鈴木千登世、林宏典、児玉栄一、林謙一郎、井樋英二、青木正志、呉繁夫、阿部高明

掲載誌名: PLoS One

DOI: 10.1371/journal.pone.0231064. eCollection 2020.

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医工学系研究科分子病態医工学
東北大学大学院医学系研究科病体液性制御学
教授 阿部 高明

電話番号: 022-717-7163

Eメール: takaabe@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室
東北大学病院広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp