



平成 29 年 6 月 1 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
自治医科大学
岡山理科大学
筑波大学

新たな ATP 産生メカニズムの解明と そのミトコンドリア病治療薬への応用 - 治療薬候補 MA-5 はミトコンドリア機能を活性化する -

【概要】

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（あべ たかあき）教授、松橋 徹郎（まつはし てつろう）研究員（兼東北大学病院小児科）らは自治医科大学小児科の小坂 仁（おさか ひとし）教授、筑波大学の中田 和人（なかた かずと）教授、岡山理科大学の林 謙一郎（はやし けんいちろう）教授らとともに、新たな ATP^{注1} 産生活性化のメカニズムを解明しました。これまで阿部教授らのグループが報告した ATP 産生メカニズムを活性化する薬剤 Mitochonic acid 5 (MA-5) は、ミトコンドリア病^{注2} の患者由来細胞や病態モデルマウスにおいて病態を改善する効果があることを明らかにしました。

ミトコンドリアは生命活動に必要なエネルギーである ATP の約 95% を産生しています。ミトコンドリアに異常があるミトコンドリア病患者では ATP 産生低下に伴う全身性の臓器障害が起こりますが、現在ミトコンドリア病に対する確定的な治療薬が無く、その治療法の確立が急務です。これまで阿部教授らのグループは、腎臓病患者の血液中に ATP や造血因子の産生促進作用があるインドール化合物^{注3} を見出し、その誘導体のうち最も ATP 合成能をもつ化合物を Mitochonic acid 5 (MA-5) と名付け報告しました（Suzuki T. Tohoku J. Exp. Med. 2015, Suzuki T. JASN 2016）。今回、同研究グループは、MA-5 は ATP を合成するタンパク質（ATP 合成酵素^{注4}）の集合体の形成を促進し、その結果、ATP 産生が活性化されるという新たなメカニズムを解明しました。また、ミトコンドリア病患者由来の細胞を用いた研究から、MA-5 は細胞を保護する効果を持つことが明らかになりました。

本研究の成果は、ATP を合成する新たな生命現象の解明であり、また現在有効な治療法のないミトコンドリア病に対し、MA-5 は世界初かつ日本発の新しい治療薬の開発となりうることを示しています。今回の研究成果は、Cell 誌と Lancet 誌が共同でサポートする新規オープンアクセス誌 EBioMedicine 誌に 2017 年 5 月に掲載されました。本研究の一部は日本医療研究開発機構（AMED）によってサポートされました。

【研究内容】

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%を産生しています。ミトコンドリアの機能が異常となるとATPの産生が低下し、結果として全身性の臓器障害、いわゆるミトコンドリア病を引き起こすことが明らかにされています。ミトコンドリア病は、その発症時期や障害臓器などの臨床症状は様々であり、特異的な診断マーカーも確立されていないため、診断が非常に困難です。実際の患者数は不明ですが、発症頻度は約5,000人に一人との報告もあります（図1）。

これまでに東北大学の阿部教授のグループは、慢性腎臓病^{注5}による尿毒症患者の血中の腎不全物質を解析する過程で、ある種のインドール化合物にATPや造血因子の産生を亢進する作用があることを見いだしています。2015年、阿部教授のグループは、そのインドール化合物を元に人工的に合成した新規化合物 Mitochonic acid 5 (MA-5) が、ミトコンドリア病患者の皮膚から培養した細胞の生存率を上昇させることを報告しました。さらに2016年、MA-5をミトコンドリア機能異常症マウスに投与すると、心臓や腎臓の機能異常が改善し、マウスの生存率が上昇することを明らかにしました（Suzuki T. Tohoku J. Exp. Med. 2015, Suzuki T. JASN 2016）。しかし、MA-5がミトコンドリアにおいてATP産生を活性化するメカニズムについては不明のままでした。

今回研究グループは、MA-5がミトコンドリアの内部構造（クリステ^{注6}）を維持するために重要なタンパク質であるミトフィリン^{注7}に結合し、ATPを合成する酵素の複合体の形成を促進することでATP産生の効率を高めているという新しいATP合成のメカニズムを世界で初めて明らかにしました（図2）。

また、様々なミトコンドリア病患者の皮膚から培養した細胞（線維芽細胞）を用いて、MA-5の細胞保護効果を調べた結果、25症例中24症例（96.6%）という高い割合でその細胞保護効果が認められました（図3および図4）。

ミトコンドリア機能異常は、ミトコンドリア病だけでなく神経変性疾患^{注8}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となっており、MA-5はミトコンドリア病だけでなくこれらの疾患の治療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（図5）。MA-5は既に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、現在、AMED難治性疾患実用化研究事業の支援を受け、2018年にヒトへの投与に向け安全性の確認を行なっています。

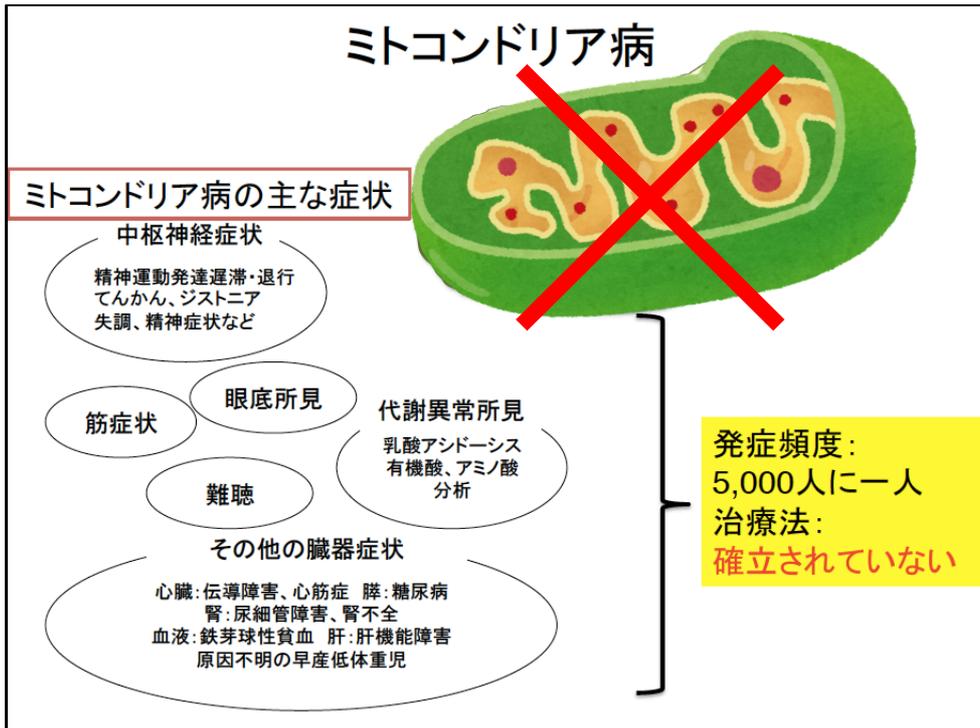


図1. ミトコンドリア病

ミトコンドリア機能異常は様々な病態を引き起こすが、治療法は確立されていない

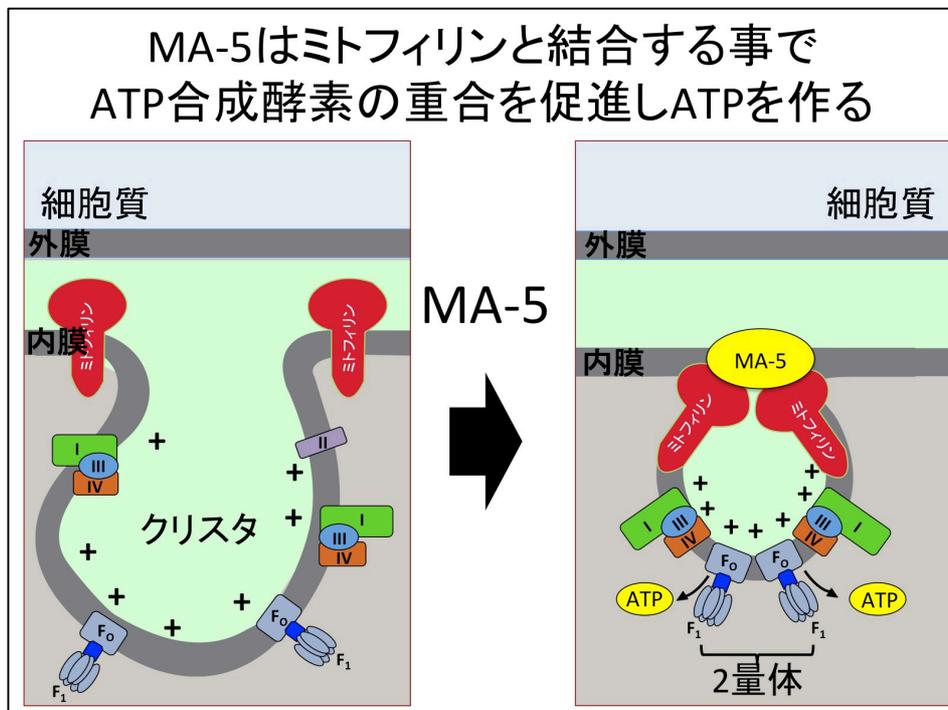


図2. ATP合成の新たなメカニズム

MA-5はミトコンドリア内のミトフィリンと結合しATP合成酵素複合体の形成を促進することでATP産生を活性化する

症例	疾患名	年齢	細胞名	遺伝子変異	蛋白質	BSO感受性	MA-5の効果
1	Leigh	8	THK2	m.10191T>C	ND3	(+)	(+)
2	Leigh	16	THK5	(-)	(-)	(+)	(+)
3	Leigh	8	THK6	m.10191T>C	ND3	(+)	(+)
4	Leigh	16	THK7	(-)	(-)	(+)	(+)
5	Leigh	0	KCMC10	m.10158T>C	ND3	(+)	(+)
6	Leigh	5	KCMC14	m.8993T>G	ATPase6	(+)	(+)
7	Leigh	2	KCMC15	p.Ala248Asp	SURF1	(+)	(+)
8	Leigh	0.8	KCMC17	c.367_368del AG	SURF1	(+)	(+)
9	Leigh	5	ME54-1	c.55C>T	NDUFA1	(+)	(+)
10	Leigh	34	THK17	(-)	(-)	(+)	(+)
11	MELAS	14	KCMC9	m.3243A>G	tRNA-Leu	(+)	(+)
12	MELAS	14	KCMC11	m.3243A>T	tRNA-Leu	(+)	(+)
13	MELAS	13	KCMC12	m.586G>A	tRNA-Phe	(+)	(+)
14	MELAS	56	THK12	m.3243A>G	tRNA-Leu	(+)	(+)
15	MELAS	20	THK28	m.3243 A>G	tRNA-Leu	(+)	(+)
16	MELAS	9	ME07-1	m.4450G>A	tRNA-Met	(+)	(+)
17	LHON	18	THK8	m.11778G>A	ND4	(+)	(+)
18	LHON	66	THK9	m.11778G>A	ND4	(-)	(-)
19	LHON	41	THK10	m.11778G>A	ND4	(+)	(+)
20	KSS	13	THK4	(-)	(-)	(+)	(+)
21	CPEO	15	THK23	(-)	(-)	(+)	(+)
22	DOA	73	THK14	c.1377_1381 delTGTA	p.Asn459Met	(+)	(+)
23	Unclassified	13	THK1	(-)	(-)	(+)	(+)
24	Unclassified	3	THK3	(-)	(-)	(+)	(+)
25	Unclassified	64	THK11	(-)	(-)	(+)	(+)
	Normal	0	THK0	(-)	(-)	(-)	(-)

MELAS ; Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes LHON ; Leber Hereditary Optic Neuropathy
KSS ; Kearns-Sayre syndrome CPEO ; Chronic progressive external ophthalmoplegia DOA ; Domestic optic atrophy

図3. ミトコンドリア病25症例に対するMA-5の効果
MA-5はミトコンドリア患者由来の皮膚線維芽細胞のうち、約96%に細胞保護効果を認めた

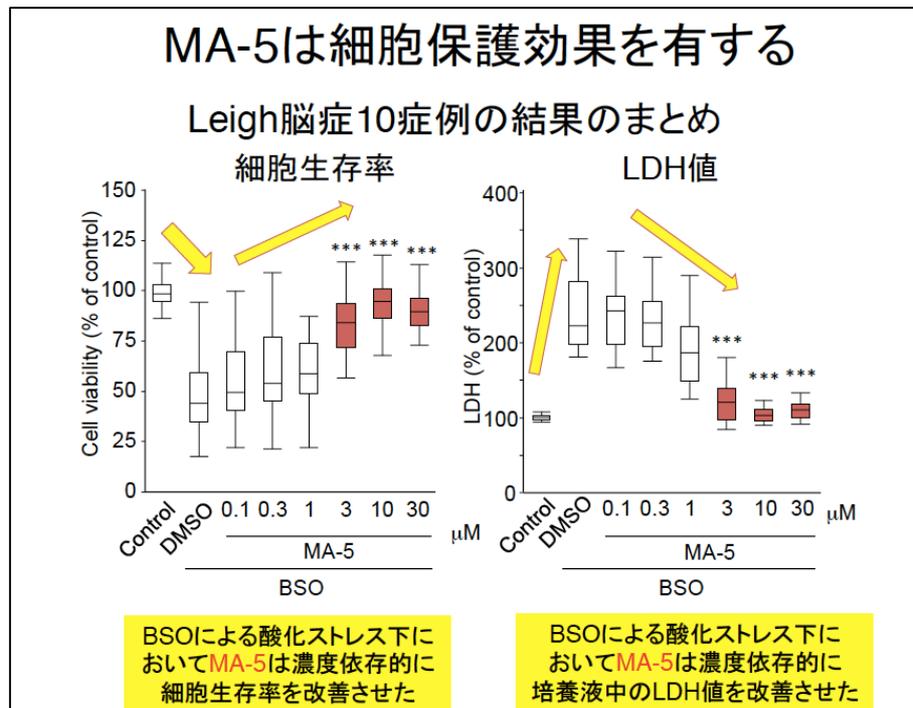
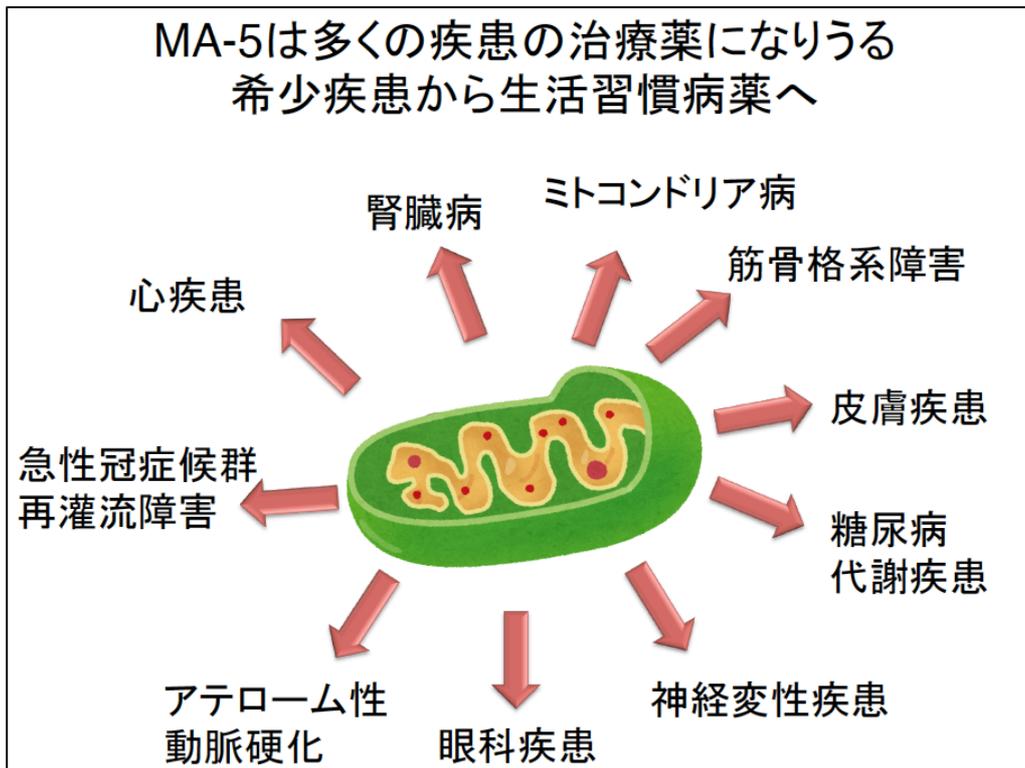


図4. MA-5による細胞保護効果



【用語説明】

- 注1. 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2. ミトコンドリア病 : 生命活動に必要なエネルギーであるATPの約95%を産生するミトコンドリアの機能異常により引き起こされる疾患。ミトコンドリアは全有核細胞に存在するため、脳、心臓、膵臓、腎臓など全身あらゆる臓器に障害が起こる。
- 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. ATP合成酵素 : ミトコンドリアにおいて、水素イオン濃度勾配と膜電位を用いてADPとリン酸からアデATPの合成を行う酵素。ミトコンドリアの内膜に存在する。
- 注5. 慢性腎臓病 : 糖尿病や高血圧、慢性腎炎などが原因となり腎臓の濾過機能が低下したり、尿蛋白が出たりする状態が3ヶ月以上持続する状態。
- 注6. クリステ : ミトコンドリア内膜の折りたたみ構造。特徴的な襞を形成して化学反応が起こる表面積を大きくしている。
- 注7. ミトフィリン : ミトコンドリア内膜のクリステ構造の根本に存在するタンパク質。クリステ構造を維持する重要な役割を持つ。
- 注8. 神経変性疾患 : 中枢神経の中の特定の神経細胞群が徐々に萎縮し、細胞死を起こしていく疾患で筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 、パーキンソン病、アルツハイマー病などが含まれる。

【論文題目】

Title: Mitochondrial Acid 5 (MA-5) facilitates ATP synthase oligomerization and cell survival in various mitochondrial diseases

Authors: Tetsuro Matsushashi, Takeya Sato, Shin-ichiro Kanno, Takehiro Suzuki, Akihiro Matsuo, Yuki Oba, Motoi Kikusato, Emi Ogasawara, Tai Kudo, Kosuke Suzuki, Osamu Ohara, Hiroko Shimbo, Fumika Nanto, Hiroaki Yamaguchi, Daisuke Saigusa, Yasuno Mukaiyama, Akiko Watabe, Koichi Kikuchi, Hisato Shima, Eikan Mishima, Yasutoshi Akiyama, Yoshitsugu Oikawa, Hsin-Jung HO, Yukako Akiyama, Chitose Suzuki, Mitsugu Uematsu,

Masaki Ogata, Naonori Kumagai, Masaaki Toyomizu, Atsushi Hozawa, Nariyasu Mano, Yuji Owada, Setsuya Aiba, Teruyuki Yanagisawa, Yoshihisa Tomioka, Shigeo Kure, Sadayoshi Ito, Kazuto Nakada, Ken-ichiro Hayashi, Hitoshi Osaka and *Takaaki Abe (*corresponding author)

Journal: EBioMedicine

日本語タイトル：「MA-5はATP合成酵素のオリゴマー化を促進させ様々なミトコンドリア病の細胞生存率を改善させる」

著者：松橋徹郎、佐藤岳哉、菅野新一郎、鈴木健弘、松尾明大、大庭悠貴、喜久里基、小笠原絵美、工藤泰、鈴木康介、小原收、新保裕子、南都文香、山口浩明、三枝大輔、向山靖乃、渡部晶子、菊地晃一、島久登、三島英換、秋山泰利、及川善嗣、何欣蓉、秋山由雅子、鈴木千登世、植松貢、尾形雅君、熊谷直憲、豊水正昭、寶澤篤、眞野成康、大和田祐二、相場節也、柳澤輝行、富岡佳久、呉繁夫、伊藤貞嘉、中田和人、林謙一郎、小坂仁、*阿部高明 (*責任著者)

雑誌名：EBioMedicine

【先行文献】

Mitochondrial 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

植物ホルモンであるインドール酢酸誘導体のMA-5はミトコンドリア病患者の線維芽細胞の生存率を高める

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

J Am Soc Nephrol. **27**: 1925-32, 2016

Mitochondrial 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

【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:pr-office@med.tohoku.ac.jp