

2023年8月2日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

ミトコンドリア病治療候補薬MA-5により モデル生物の神経・筋老化を抑制 —活動性低下を改善し健康寿命延伸への寄与を目指す—

【発表のポイント】

- ミトコンドリア病治療候補薬 MA-5^(注1)により、モデル生物線虫の老化による活動性の低下が改善することを明らかにしました。
- 線虫に少量の MA-5 を投与し続けたところ、老化の過程で見られる体壁筋ミトコンドリア^(注2)の断片化と消失、Ca²⁺の過剰蓄積、神経細胞にみられる老化損傷の発症などの進行をいずれも抑制することがわかりました。
- フレイル^(注3)の発症の予防と改善への MA-5 の有効性が期待されます。

【概要】

神経や骨格筋の老化は心身の働きを弱めフレイルの発症につながるため、高齢化社会における深刻な問題です。また老化においては、様々な組織・器官におけるミトコンドリアの働きやその量が低下することも知られています。

東北大学大学院生命科学研究所の東谷篤志教授らの研究グループは、同大学大学院医学系研究所の阿部高明教授と共同で、阿部教授らが開発したミトコンドリア病治療候補薬 MA-5 が老化に伴う活動性の低下を予防・改善に有効であるかどうかを、モデル生物 C エレガンス（線虫）を用いて調べました。

その結果、線虫の加齢に伴う運動性ならびに神経反射応答性の低下が MA-5 投与によって抑えられることが確認できました。老化した線虫の細胞レベルで解析したところ、運動に不可欠な体壁筋細胞内のミトコンドリアの断片化と消失、それを惹起するミトコンドリア Ca²⁺の過剰蓄積、頭部の感覚神経では樹状突起にみられる損傷の進行がいずれも少量の MA-5 の投与を続けることで緩和されました。本成果により、MA-5 の投与によるフレイル発症の予防・改善につながることを期待されます。

本成果は、加齢研究の専門誌 npj Aging に 2023 年 8 月 1 日付けで掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

ミトコンドリアは細胞内でエネルギーを産生する細胞内小器官です。ミトコンドリア機能に障害が起こると、様々な重篤な疾患の原因となることが知られています。東北大学大学院医学系研究科の阿部高明教授らの研究グループでは、ミトコンドリア病治療薬候補化合物 MA-5 を開発してきました。現在、成人健常者を対象とした安全性・体内動態の臨床試験結果が実施され、データの解析が進められています。ミトコンドリアの働きは、細胞、組織、器官の老化にも密接に関わることが広く知られています。

今回の取り組み

モデル生物の1つである線虫 *C. elegans* は4日間で卵から成虫になり、その後、多くの卵を産卵する生殖期を経て、徐々に活動性が低下し、およそ3~4週間で寿命を迎えます。その間、からだを作る約1,000個の細胞は再生することなく、それぞれ老化することから、個体ならびに細胞レベルでの老化研究にも良く利用されています。

東北大学大学院生命科学研究所の Wu Xintong (ゴ キントウ) 博士研究員、清田未来 大学院生、東谷篤志 教授らは、阿部高明 教授とともに、モデル生物 *C. elegans* を用いて、その老化に対する MA-5 の効果を調べました。

これまでに、同研究チームは MA-5 が線虫の筋ジストロフィーやパーキンソン病など神経筋疾患モデルに対しても有効な改善効果を発揮することを報告してきました(参考文献1)。今回、少量の MA-5 の投与を続けることで、線虫の加齢に伴う運動性ならびに神経反射の応答性の低下が抑えられることが確認されました(図1)。

また細胞レベルでの解析により、運動に不可欠な体壁筋細胞内のミトコンドリアの断片化と消失、それらを惹起するミトコンドリア Ca^{2+} の過剰蓄積、頭部の感覚神経では樹状突起にみられる老化損傷の亢進のいずれもが緩和することが明らかになりました(図2)。

一方で、線虫の寿命の延伸には効果がみられませんでした。これまでの線虫の老化研究において、カロリー制限や軽度なミトコンドリア障害ストレスに伴う抗酸化酵素の活性化などが、寿命を延伸することが知られてきましたが、今回の MA-5 による作用はこれらとは異なり、老化による活動性の低下を抑えいわゆる健康寿命が延伸したものと考えられます。

今後の展開

これらの結果は、MA-5 ミトコンドリア病や神経筋疾患の治療に加えて、ヒトの老化を予防・改善し、フレイルの発症を抑え、健康寿命の延伸に資する効果についても期待されます。

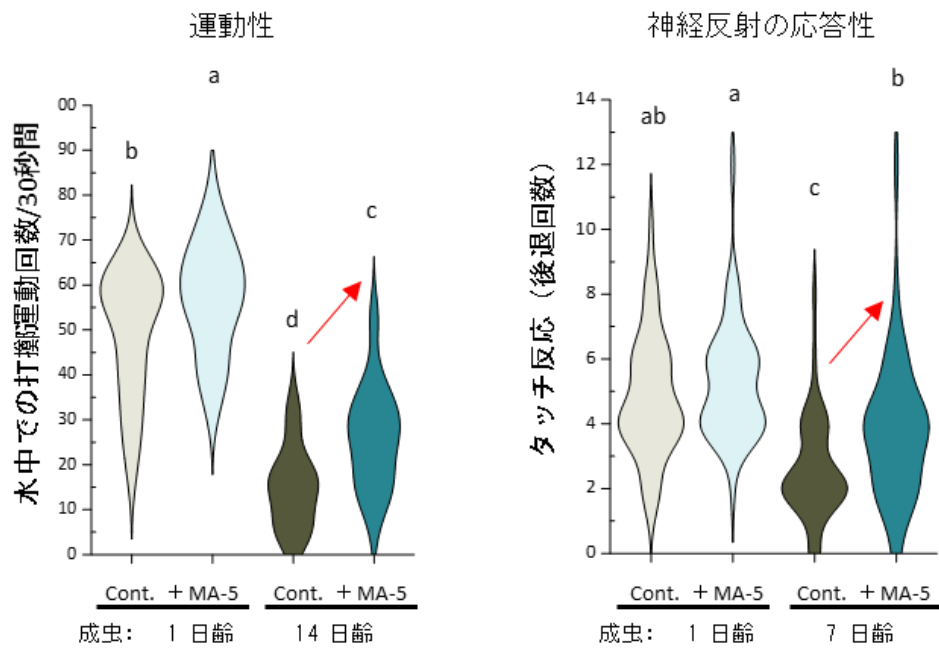


図 1. MA-5 による老化線虫にみられる運動性、神経反射の応答性低下の改善。

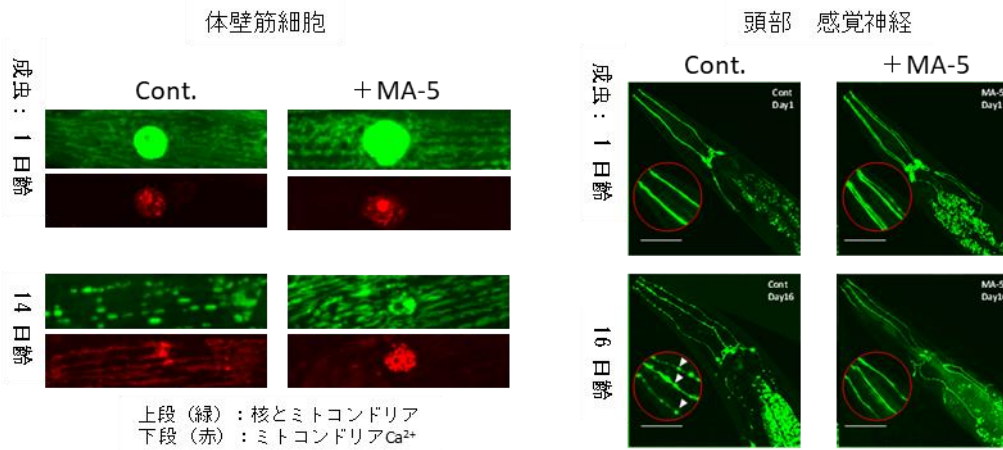


図 2. MA-5 による老化線虫にみられる体壁筋細胞ミトコンドリア萎縮と感覚神経損傷の改善。

【謝辞】

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）のAMED ムーンショット型研究開発事業 ムーンショット目標 7「ミトコンドリア先制医療」（研究代表：東北大学 阿部高明）（JP22zf0127001: <https://www.mitomoonshot.med.tohoku.ac.jp/>）、革新的先端研究開発支援授業（AMED-CREST）「メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療機器及び医療技術の創出」研究開発領域（研究開発総括：名古屋大学 曾我部正博）の支援（JP16814305）を受けて行われました。

【参考文献】

1. Wu X, Nagasawa S, Muto K, Ueda M, Suzuki C, Abe T, Higashitani A. Mitochonic Acid 5 Improves Duchenne Muscular Dystrophy and Parkinson's Disease Model of *Caenorhabditis elegans*. *Int J Mol Sci*. 2022 23:9572. DOI: 10.3390/ijms23179572.

【用語説明】

- 注1. ミトコンドリア病治療候補薬 MA-5：東北大学大学院医学系研究科および医工学研究科の阿部高明教授らが開発してきた新規化合物 Mitochonic acid-5 (ミトコニック アシッド 5、MA-5)は、既存薬とは異なる全く新しいメカニズムのミトコンドリア病治療薬として期待されています。
参考（2021年12月6日の東北大学プレスリリース）
<https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2021/12/press20211206-02-ma5.html#>
- 注2. 体壁筋ミトコンドリア：線虫 *C. elegans* の筋肉は大きく体壁筋と咽頭筋の2種類に分けられます。体壁筋は脊椎動物の骨格筋に、咽頭筋は心筋に類似し、前者は線虫の動きに、後者は摂食に関与します。今回は、線虫の老化に伴う活動性の低下を調べる目的で、体壁筋のミトコンドリア状態を観察しました。
- 注3. フレイル：加齢に伴い活動性が低下し心身が老い衰えた状態を指します。健康な状態と要介護状態の中間的な状態で、健康で長寿を目指すためにはフレイル対策が求められています。

【論文情報】

タイトル : Mitochondrial acid 5 attenuates age-related neuromuscular dysfunction associated with mitochondrial Ca^{2+} overload in *Caenorhabditis elegans*.

著者 : Xin-Tong Wu, Miku Seidam Takaaki Abe, Atsushi Higashitani*.

*責任著者 : 東北大学大学院生命科学研究科 教授 東谷篤志

掲載誌 : npj Aging

DOI : 10.1038/s41514-023-00116-2.

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科

教授 東谷 篤志

TEL: 022-217-5715

E-mail:

atsushi.higashitani.e7@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

高橋さやか(たかはしさやか)

TEL: 022-217-6193

E-mail: lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp