

2022年9月14日

報道機関 各位

東北大学大学院生命科学研究科  
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

### 新規ミトコンドリア病治療薬候補 MA-5 の神経筋疾患への展開 筋ジストロフィーおよびパーキンソン病の線虫疾患モデルで病態改善効果

#### 【発表のポイント】

- 筋ジストロフィーやパーキンソン病など神経筋疾患は、筋細胞や神経細胞の病変によって運動障害を来す難病で、治療薬の開発が待たれている。
- 線虫の疾患モデルを用いて、これら神経筋疾患に対する東北大学発ミトコンドリア治療薬候補化合物 MA-5 の治療効果を検討した。
- 疾患線虫モデルにみられる病態が MA-5 の投与によって改善され、MA-5 がヒトの神経筋疾患の改善・緩和に有効である可能性が示唆された。

#### 【研究概要】

筋ジストロフィーやパーキンソン病などの神経筋疾患は、骨格筋や心臓、中枢神経系の損傷が進行して運動障害を来す難病であり、治療薬の開発が待たれています。これらの神経筋疾患においては、ミトコンドリアの機能障害が病態の進行に深く関わることが知られています。東北大学大学院生命科学研究科の東谷篤志教授は、ミトコンドリア病治療薬候補化合物 MA-5 を開発している同大学院医学系研究科・医工学研究科の阿部高明教授と共同で、疾患モデル生物の1つである線虫 *C. elegans* の筋ジストロフィー症モデルならびにパーキンソン病モデルに MA-5 を投与し、その効果を調べました。その結果、両疾患モデルに対して MA-5 が有効に作用すること、運動能力低下の改善、筋ミトコンドリア崩壊の抑制、ドーパミン神経損傷の緩和などの効果がみいだされ、MA-5 は様々な神経筋疾患に対しても有効に作用する可能性が強く示唆されました。

本研究は、雑誌 *International Journal of Molecular Sciences* に 2022 年 8 月 24 日付けで発表されました。

阿部教授の開発した MA-5 は現在、成人健常者を対象とした第 1 相臨床試験を進めています。本研究は、主として AMED ムーンショット型研究開発事業の支援を受けて行われました。

## 【研究内容】

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および同大学院医工学研究科の阿部高明（あべ たかあき）教授らの研究グループは、これまでに、ミトコンドリア病治療薬候補化合物であるMA-5を開発してきました。この化合物は直接ミトコンドリアに作用し、ミトコンドリア病患者さん由来の培養細胞の細胞死を抑制し、ミトコンドリア病のモデルマウスにおいて心臓・腎臓の呼吸を改善し、生存率を上昇させました。その作用機序として、MA-5がミトコンドリアのクリステ構造<sup>注1</sup>の安定化とともにATP合成酵素の活性を高めることが明らかになっています。

ヒトの神経筋疾患である筋ジストロフィー症やパーキンソン病などにおいても、同様にミトコンドリア機能の低下が病態の進行に深く関わることが知られています。そこで、今回、生命科学研究科の東谷篤志（ひがしたに あつし）教授らの研究グループとの共同研究で、モデル生物の1つである線虫*C. elegans*の筋ジストロフィー症モデルならびにパーキンソン病モデルに対するMA-5の効果を調べました。線虫は約2万種の遺伝子を有し、その4割はヒトの遺伝子と共通の働きをすることが知られており、ヒトのデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）の原因遺伝子であるジストロフィン遺伝子<sup>注2</sup>は線虫において*dys-1*遺伝子として保存されています。*dys-1*遺伝子変異により、線虫では運動能力の低下、筋萎縮、筋細胞ミトコンドリアの断片化と消失、ミトコンドリア内カルシウム濃度の過剰蓄積など、ヒトDMD疾患と類似の症状があらわれます。

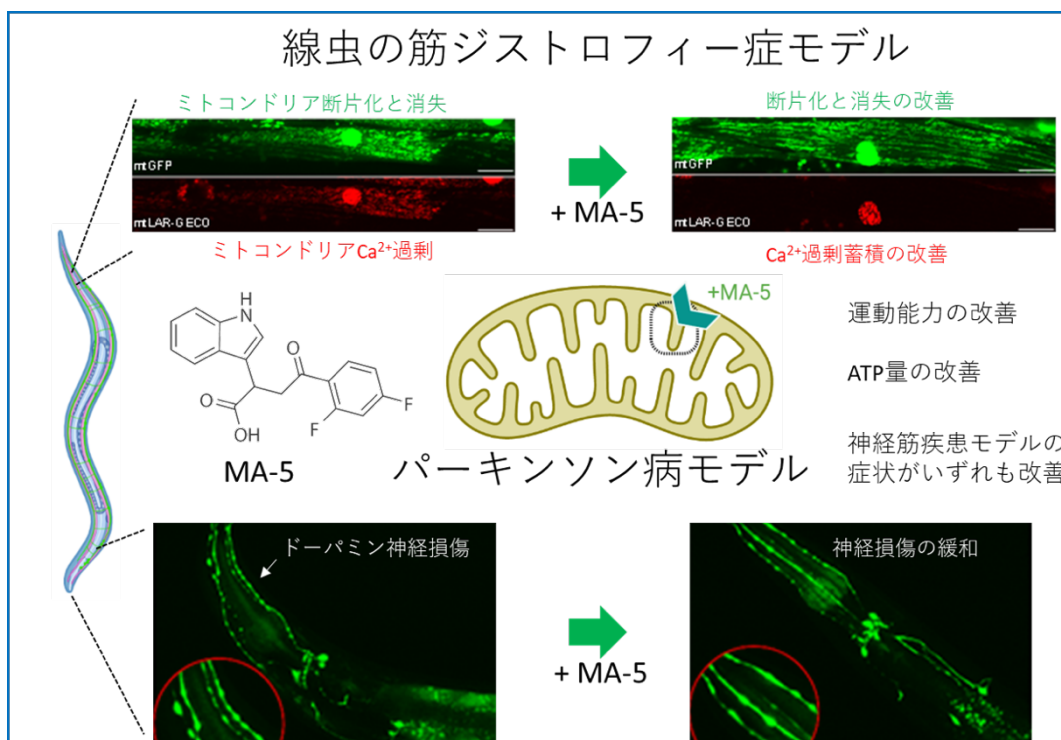
線虫*dys-1*変異体に対してMA-5を投与した結果、DMDモデルの症状を緩和し、運動能力の有意な改善につながるということが明らかになりました（図1）。また、ミトコンドリアを傷害する薬剤（ロテノン）で処理して人為的に作成したパーキンソン病モデルや頭部ドーパミン神経損傷モデルの線虫に対するMA-5の投与効果についても調べました。その結果、ロテノン処理によるドーパミン神経損傷においてもMA-5の投与が有意に改善することが明らかになりました（図1）。さらに、MA-5の標的である、ミトコンドリア内膜タンパク質ミトフィリンの遺伝子*immt-1*を機能欠損させた線虫を用いた解析から、MA-5は線虫のミトコンドリアのクリステ構造の維持・安定化に働くことも明らかになりました。

**結論:**MA-5は、ミトコンドリア機能の低下により生じる筋ジストロフィー症やパーキンソン病をはじめとする様々な神経筋疾患の発症予防や治療に役立つことが期待されます。

**支援:**本研究は、主としてAMED ムーンショット型研究開発事業：目標7「2040年までに、主要な疾患を予防・克服し、100歳まで健康不安なく人生を楽しむためのサステイナブルな医療・介護システムを実現」の達成に向けて研究開発JP22zf0127001ならびに「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」の支援 16814305 一部を受けて行われました。

### 【用語説明】

- 注1. クリステ構造：ミトコンドリアは外膜と内膜の二重膜の構造をとる細胞内小器官であり、その内膜が内側に陥入したひだ状の構造を指す。クリステにはエネルギーATPを生産するまでのタンパク質群が存在し、ミトコンドリアが機能する上で重要かつ不可欠な構造である。
- 注2. ジストロフィン遺伝子：ジストロフィンは、筋肉の細胞膜の内側に存在し筋細胞膜を支えるとともに、細胞骨格（アクチン）との橋渡しにより、筋肉の構造を保つ働きをするタンパク質で、それをコードする遺伝子の変異により筋ジストロフィー症が発症する。



**【図1】MA-5の投与による線虫の筋ジストロフィー症モデルならびにパーキンソン病モデルの改善効果**

上:線虫 *dys-1* 遺伝子変異体の筋細胞の核(中央の丸)とミトコンドリアを GFP 緑色蛍光で可視化(写真上の緑)、同細胞をミトコンドリア  $Ca^{2+}$ センサーLAR-GECO 赤色蛍光で可視化(写真下の赤)。**MA-5**の投与によりミトコンドリア断片化ならびに  $Ca^{2+}$ の過剰蓄積が改善する。

下:低濃度のロテノン进行处理することで、線虫の頭部ドーパミン神経損傷、パーキンソン病モデルが生じる(左)。**MA-5**の投与により損傷が緩和される(右)。

### 【論文題目】

Title: Mitochondrial Acid 5 Improves Duchenne Muscular Dystrophy and Parkinson's Disease Model of *Caenorhabditis elegans*

Authors: Xintong Wu, Sato Nagasawa, Kasumi Muto, Maiko Ueda, Chitose Suzuki, Takaaki Abe, Atsushi Higashitani

タイトル: ミトコンドリア酸 5 は線虫におけるデュシェンヌ型筋ジストロフィー症モデルとパーキンソン病モデルの症状を改善する

著者: 呉 欣桐、永澤 里衣、武藤 夏澄、上田 麻衣子、鈴木 知登世、阿部 高明、東谷 篤志

筆頭著者情報: 呉 欣桐、東北大学大学院生命科学研究科 博士課程後期 3 年

雑誌: International Journal of Molecular Sciences, 2022, **23**, 9572.

DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23179572>

### 【研究者情報】

東北大学大学院生命科学研究科 教授 東谷 篤志

研究室 <https://www.lifesci.tohoku.ac.jp/research/fields/laboratory.html?id=2550>

研究者 <https://researchmap.jp/read0179340>

#### 【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 (ひがしたに あつし)

電話番号: 022-217-5715

E メール: [atsushi.higashitani.e7@tohoku.ac.jp](mailto: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

担当 高橋 さやか (たかはし さやか)

電話番号: 022-217-6193

E メール: [lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp](mailto:lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp)

東北大学大学院医学系研究科 広報室

東北大学病院 広報室

電話番号: 022-717-8032

E メール: [press@pr.med.tohoku.ac.jp](mailto:press@pr.med.tohoku.ac.jp)