

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
 分担研究報告書

ミトコンドリア病の病態に關与する新規因子の検索

研究分担者 北風政史 国立循環器病研究センター 部長

研究要旨 研究分担者は、脳死心臓移植を我が国で最も多く行う施設に所属し、重症心不全の病態解明、治療への応用を目的として研究を行っている。臓器の中で最もミトコンドリアが多く存在する心臓においては、ミトコンドリア病の病態が心機能不全として特異的に表れることが知られている。しかし、ミトコンドリア機能の心不全における具体的な重要性についてはまだほとんど解明されていない。本研究では心臓におけるミトコンドリア機能の解析を中心に、病態特異的に変化する新しい遺伝子の機能解析を行い、ミトコンドリア機能が關与する心疾患およびミトコンドリア病の病態解明、治療への応用をめざす。

A . 研究目的

ミトコンドリア病は主にミトコンドリアを構成するタンパク質、特に酸化リン酸化にかかわるタンパク質の異常によって発症することが知られている。酸化リン酸化を担うタンパク質群は数十からなる複合体を形成しており、酸素を消費して体内で消費される大部分のATPを産生する。

本研究ではATP代謝とくにその調節にかかわる分子の新たな同定をすすめることにより、ミトコンドリア病を含めたエネルギー代謝心疾患の病態の解明・治療への応用を図ることを目的とする。

B . 研究方法

心臓は体内で最も多くのミトコンドリアを含有する臓器であり、酸化リン酸化を担うタンパク質およびその調節蛋白質が最も多く存在する。我々はエネルギー枯渇状態に敏速に対応する調節因子を同定するため、心筋細胞を低酸素ストレスに暴露した時に一過性に誘導される因子に注目しその生化学的解析を行った。

（倫理面への配慮）

本年度は年度の最後において、研究代表者よりミトコンドリア病患者から採取した初代培養細胞を譲り受け実験を行うため、双方の臨床研究の倫理委員会に実験計画を申請、承諾のもと細胞の譲渡を行った。

C . 研究結果

24年度までの研究において、ミトコンドリアATP濃度を上昇させるタンパク質G0s2を同定した。G0s2は低酸素により発現誘導され、直接ミトコンドリアFoF1-ATPsynthaseに結合することが示された。さらに、G0s2を強制発現させた細胞はATP産生速度が上昇することが明らかとなった。培養心筋細胞により増大するATP産生速度の上昇のほぼ8割がG0s2の発現上昇により担われることが明らかになり、低酸素ストレス化におけるG0s2発現誘導の重要性が示された。G0s2を強制発現させた細胞においては低酸素にしたときにATP産生能の低下が抑制され、細胞保護的な作用が観察された。これらの成果は、25年度中に下記した論文にて発表した。

D . 考察

G0S2は生体内で最も多くのATPを産生するFoF1-ATPsynthaseの活性化タンパク質として初めて同定された分子である。G0s2の発現上昇はATP産生速度を、ミトコンドリア内膜の表裏でのプロトン濃度勾配が同じ条件で増加させた。この事実は、低酸素によりプロトン濃度勾配が低下した状態でもG0s2はFoF1-ATPsynthaseのATP産生効率を上昇させうることを示唆する。G0s2の発現を上昇させ

るような薬剤はミトコンドリア病を含めATP代謝がかかわる多くの疾患の治療薬となることが期待される。

E . 結論

ミトコンドリアFoF1-ATPsynthaseに直接結合してATP産生速度を上昇させるタンパク質G0s2を同定し、ミトコンドリア病の創薬標的としての可能性を示した。

F . 健康危険情報

現在まで有害の事象なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1)Kioka H, Kato H, Fujikawa M, Tsukamoto O, Suzuki T, Imamura H, Nakano A, Higo S, Yamazaki S, Matsuzaki T, Takafuji K, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Shintani Y, Yoshida M, Noji H, Kitakaze M, Komuro I, Asano Y, Takashima S. Evaluation of intramitochondrial ATP levels identifies G0/G1 switch gene 2 as a positive regulator of oxidative phosphorylation. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 111(1): 273-8. (2014)

2 . 学会発表

該当なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

1 . 特許取得

発明名称 G 0 s 2 タンパク質を含有してなるATP産生促進剤

出願国・種類 日本・公開特許

出願番号(出願年月日) 特願 2012-119937 (2012-5-25)

発明者 高島成二、北風政史、朝野仁裕、小野薬品工業株式会社

出願人 高島成二、北風政史、小野薬品工業株式会社

2 . 実用新案登録

現在のところなし

3 . その他

特記すべき事項

