

患者ケア標準書の作成（循環器内科）

研究分担者 高島成二 国立大学法人大阪大学 教授

研究要旨

研究分担者は、脳死心臓移植を行う施設に所属し、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関与する心疾患およびミトコンドリア病の病態解明をおこなうことにより研究代表者がすすめる患者ケア標準書の作成に協力する。

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・治療への応用を図り患者ケアの提案を行う。

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G0s2に注目し、その発現によりミトコンドリアの重要な機能であるATP産生の速度を増加させることを明らかにした。さらに昨年、G0s2の分解を抑制する化合物のスクリーニングを行い、ミトコンドリア病治療薬としての開発を開始し

た。本年度はこのヒット化合物のリード化及び薬物動態の解析及びミトコンドリア病に対するin vitroPOCの取得を進める。

（倫理面への配慮）

本事業の分担研究者として本年度行ったのは細胞を使った生理実験、生化学実験が中心であり、ヒトおよびヒト検体、動物を使用した実験は本事業では行っていないが今後使用するときはそれぞれの倫理指針にのっとり研究を進める

C. 研究結果

令和3年度までの研究にて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。また、G0s2の発現を上昇させる化合物同定のためのアッセイ系を組みG0s2発現を上昇させる薬物の開発を開始しヒット化合物の同定に至った。令和4年度はこの化合物のリード化を進め、その中で毒性が低く非活性のより高い化合物の同定に成功した。本薬剤は、心筋細胞の低酸素下の生存率を上昇させた。今後はin vivoでのPOC取得とさらなるリード化を進めミトコンドリア病治療薬として臨床治験を目指す。

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。これらの研究成果を踏まえ、本事業では循環器病領域におけるミトコンドリア患者ケアの提案を代表者に今後行っていく予定である。

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。さらに具体的な創薬開発を開始し、ヒット化合物の同定に至りリード化を進めることにより比較的薬物動態のすぐれた化合物による in vitro POC の取得に成功した。ミトコンドリア病の循環器領域における新たな患者ケアにつながると期待される。

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 Nishida Y, Yanagisawa S, Morita R, Shigematsu H, Shinzawa-Itoh K, Yuki H, Ogasawara S, Shimuta K, Iwamoto T, Nakabayashi C, Matsumura W, Kato H, Gopalasingam C, Nagao T, Qaqorh T, Takahashi Y, Yamazaki S, Kamiya K, Harada R, Mizuno N, Takahashi H, Akeda Y, Ohnishi M, Ishii Y, Kumasaka T, Murata T, Muramoto K, Toshi T, Shiro Y, Honma T, Shigeta Y, Kubo M, Takashima S, Shintani Y.

Identifying antibiotics based on structural differences in the conserved allostery from mitochondrial heme-copper oxidases.

Nat Commun. 2022 Dec 8;13(1):7591

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
現在のところなし
2. 実用新案登録
現在のところなし
3. その他
特記すべきことなし