

【目的】多様な遺伝子変異によって引き起こされる不均一なミトコンドリア機能障害疾患の総称であるミトコンドリア病において、機能異常の主体はエネルギー産生低下と考えられている。ミトコンドリア異常はアルツハイマー病、パーキンソン病、加齢に伴う認知機能障害等、多くの神経疾患に認められるが、ミトコンドリア病とこれらの主要な神経疾患はいずれも根本的な治療法が存在しない。本研究開発では、我々が見出した解糖系酵素 PFK1 の新規阻害剤 TLAM によるミトコンドリア機能の適応的向上が神経変性の治療標的となるか検証する。

【方法】具体的に以下の項目を計画し、実際に検証を行った。1. PFK1 阻害がミトコンドリア異常を回復できる詳細の分子機構を細胞でトランスクリプトーム解析した。2. PFK1 阻害剤によりどの患者由来 iPS 細胞で神経関連障害を回復できるか評価した。3. PFK1 阻害剤で Leigh 脳症モデルマウスでの脳障害が軽減されるか評価した。4. PFK1 阻害剤で加齢性の神経変性を軽減できるか異なるマウスモデルでも評価した。

【結果】1. 細胞レベルのトランスクリプトーム解析において、ミトコンドリア病の原因となるミトコンドリア遺伝子変異を有する細胞と、保有しない親株での発現パターンには大きな差異があった。一方で、TLAM 投与後 48 時間経過の時点において、ミトコンドリア病型の発現パターンから正常型の発現パターンへの回復は認めなかった。この結果は、解糖系阻害による短期間でのミトコンドリア機能向上には必ずしも転写レベルの作用が必要とされないことを示唆する一方で、より長期的な改善効果には転写変動が寄与する可能性は否定されない。2. 疾患 iPS 細胞を、ミトコンドリア病で最も重篤な類型である Leigh 脳症の原因遺伝子変異 (*Ndufs4* KO) を導入した疾患 iPS 細胞をゲノム編集で作製した。健常者由来 iPS 細胞と *Ndufs4* KO iPS 細胞から分化誘導した線維芽細胞と神経幹細胞において、TLAM 添加により、解糖系が阻害されるとともにミトコンドリア呼吸能が改善した。3. Leigh 脳症モデルマウス *Ndufs4* KO マウスにおいて、TLAM (100 mg/kg/day) の腹腔内投与で寿命が延長するとともに、運動機能 (rotarod assay) が向上した。病理学的解析により、主要な病変である小脳において神経細胞死の抑制と神経炎症 (ミクログリア活性) の低下が介入に伴って起きることを確認した。4. 異なる神経変性モデルとして、加齢性アルツハイマー病モデルマウス SAMP8 を用いて、TLAM の効果を確認した。TLAM (100 mg/kg/day、腹腔内投与) を 2 ヶ月投与した群と 4 ヶ月投与した群でいずれも空間認知記憶評価試験 (Barnes maze) の結果が、溶媒のみ投与した群に比べて有意に改善した。4 ヶ月投与群では別の試験 (Y maze) の結果も有意に改善した。

解糖系酵素 PFK1 阻害剤 TLAM はミトコンドリア異常を伴う神経変性モデルで改善効果がある

