

【目的】変形性関節症 (OA) は、世界中で非常に多く見られる退行性関節疾患である。最近の OA 膝関節の軟骨細胞を用いた研究では、ミトコンドリアの機能障害やミトコンドリア DNA (mtDNA) の変異が炎症や OA の進行を促進していることが示唆されている。ミトコンドリアの生合成・炎症・変異した mtDNA の発現を人工的に制御することで、軟骨細胞の機能回復につながる事が明らかになりつつある。しかし、ミトコンドリア活性に関連する複数の因子を生細胞内の分子レベルで制御するプログラム可能なツールは存在しない。小分子は外来の遺伝子を含まないため、薬剤として投与するのが簡単であり、イデベノンや CoQ10 のような抗酸化剤が効果的であることが示されている。ただし、mtDNA 変異の定常的な機能回復は行えないため、継続的に投与する必要がある。一方 DNA ベースの治療法は、変異型 mtDNA を直接標的にして排除することにより、問題となる部分を逆転させ、治療が可能であると考えられる。

【方法】学際的な手法により、3つの異なるワークパッケージ (WP) の下で OA 治療用回復ツールを開発した。WP1: 初めに、DNA 結合ドメインとして選択的 DNA 結合ピロールイミダゾールポリアミドを、局在化ドメインとしてミトコンドリア透過性ペプチドを、機能ドメインとして生理活性小分子を用いた。これらを順次組み立てることにより、ミトコンドリアを標的とするナノ粒子ベースの SMART (=プログラム可能な分子認識) 転写因子 (TF) を開発した。また、機能化されたナノ粒子と、OA で高発現している免疫グロブリン G (IgG) との相互作用についても調査した。WP2: 人工知能 (AI) を利用して、ゲノム全体の関連研究とメタ分析を実行し、新しい創薬標的を特定していった。また、ケミカルバイオロジーとインフォマティクスの手法を統合して、RNA エピジェネティクスを解読した。WP3: OA 患者で高度に発現することが知られている IL-6 の mRNA を検出するシリカナノ粒子ベースの SMART フレアを合成した。

【結果】WP1: ナノ粒子ベースの SMART-TF の設計に成功し、OA を引き起こすことが知られている活性酸素種に関連するミトコンドリア遺伝子 *ND6* の制御を達成した。さらに、*in vitro* 細胞株モデルおよび *in vivo* 動物モデルでのナノバイオ相互作用研究により、IgG のコンフォメーションを変化させない最適な処理条件を特定した。WP2: 化学プローブや AI プログラムによって、イノシンとプソイドウリジンによる RNA 修飾部を解読できることが実証された。3,757 人それぞれの免疫プロファイルの AI ベースのメタ分析により、変形性関節症の発症に関連する標的として CD33 および CCR2 が特定され、検証研究を実施するために OA および正常なドナーから軟骨細胞を分取した。この細胞を用いた実験を続けている。WP3: 本研究室に所属している安倍克彦は、JSPS 交換留学プログラムにて ARI (スイスの AO 研究所) を訪問し、IL-6 や TGF β R1/2 の mRNA を標的とする、シリカ SMART フレアプローブの開発に成功し、線維芽細胞や間葉系幹細胞を用いた最適化研究を続けている。まとめると、4つの異なる研究分野 (合成化学・ナノテクノロジー・機械学習・再生医療) を融合した研究において、OA のより良い治療につながる可能性のあるデータの取得に成功した。

変形性関節症におけるミトコンドリア機能障害の回復ツールの概略図

