

ゲノム創薬・創発フォーラム 第9回シンポジウム

「ミトコンドリアの機能と疾患から創薬を探る」

2022年2月24日(木) 13:00 - 17:20

ゲノム創薬・創発フォーラムはヒトゲノム解明が進みつつあった1998年に発足したゲノム創薬フォーラムに源流をもちます。2013年には創薬だけでなく様々な医療分野への展開を目指したゲノム創薬・医療フォーラムとなり、2019年より、異なる分野の専門家の議論によるイノベーションを誘発したいという思いが「創発」という言葉に込められ、新たにゲノム創薬・創発フォーラムとして発足しました。

次世代シーケンサーなど近年のゲノム解析技術の目覚ましい発展により、核ゲノムだけではなくミトコンドリアゲノムの変異や配列の違いが、疾患を含む様々な形質と関連していることが明らかになってきています。ミトコンドリアはすべての細胞においてエネルギー代謝を司っており、その機能低下・異常は種々臓器において様々な症状につながります。特に小児発症の場合には、症状が多彩で目つ重篤・致死の場合も多く、これらのミトコンドリア病の原因としてミトコンドリアゲノムの異常が2-3割を占めると言われています。更に、現状は根本的な治療法がなく対象療法に留まっているなど、ミトコンドリア病に対する治療法の研究開発が望まれている状況です。

そこで第9回目となる今回のシンポジウムは、「ミトコンドリアの機能と疾患から創薬を探る」というコンセプトで以下の視点からプログラムを構成致しました。

- ・ミトコンドリア病の実際 ゲノム変異 機能異常／疾患 病因遺伝子の探索と診断
- ・ミトコンドリア病を標的としたアカデミアにおける創薬への取り組み
- ・ミトコンドリア病にフォーカスした製薬会社における創薬戦略

今回もオンライン開催となりますが、多くの皆様にご参加いただき、専門家との意見交換を通じて、新たな気付き「創発」が得られる会になりますと幸いです。

オーガナイザー：

石川 俊平 東京大学医学部教授

山内 理夏子 田辺三菱製薬株式会社創薬本部フロンティア創薬ユニット長

ゲノム創薬・創発フォーラム 第9回シンポジウム
The 9th Symposium of Genome Drug Discovery & Emergence Forum

日時：2022年2月24日 13:00-17:20 / Time & Date: 13:00-17:20, February 24th, 2022

会場：オンライン会議 / Venue: Web meeting

主要テーマ：「ミトコンドリアの機能と疾患から創薬を探る」

Main theme: "Drug Discovery Based on Mitochondria-Related Functions and Diseases"

座長：石川 俊平 東京大学医学部教授

山内 理夏子 田辺三菱製薬株式会社創薬本部フロンティア創薬ユニット長

Chairs: Shumpei Ishikawa, MD, PhD, Professor, School of Medicine, The University of Tokyo

Rikako Yamauchi, PhD, Vice President, Head of Research Unit/Frontier Sohyaku, Innovative Research Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

13:00-13:05 「開会挨拶」松島 綱治 東京理科大学 生命医科学研究所 教授

"Opening remark" Koji Matsushima, MD, PhD, Professor, Graduate School of Biological Sciences, Tokyo University of Science

13:05-13:10 「開催趣旨」石川 俊平 東京大学医学部教授

"Organizing purposes" Shumpei Ishikawa, MD, PhD, Professor, School of Medicine, The University of Tokyo

13:10-13:55 1. 「ミトコンドリア先制医療」阿部 高明
東北大学大学院 医工学研究科・医学系研究科 教授

"Mitochondrial Medicine" Takaaki Abe, MD, PhD, Professor, Tohoku University Graduate School of Biomedical Engineering, and Tohoku University Graduate School of Medicine

13:55-14:40 2. 「ミトコンドリア病のゲノム解析と治療への展開」岡崎 康司

順天堂大学 難病の診断と治療研究センター センター長 ; 理研 生命医科学研究所 チームリーダー

"Genome analysis of mitochondrial disease and therapeutic approach" Yasushi Okazaki, PhD, Director, Intractable Disease Research Center, Juntendo University; Team Leader, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences

Break

14:50-15:35 3. 「DNA塩基配列選択的ポリアミドによるミトコンドリア病治療とミトコンドリア活性化」杉山 弘

京都大学大学院理学研究科化学専攻 教授

"The therapy of Mitochondria disease and activation of Mitochondria by DNA-sequence selective polyamides" Hiroshi Sugiyama, PhD, Professor, Department of Chemistry, Graduate School of Science, Kyoto University

15:35-16:20 4. 「ミトコンドリアを標的とする核酸ナノ医薬品の創製を目指して」山田 勇磨
北海道大学大学院薬学研究院 准教授

"Toward the development of mitochondria-targeted nucleic acid based nano medicine" Yuma Yamada, PhD, Associate Professor, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University

Break

16:30-17:15 5. 「アステラス製薬におけるプライマリ・フォーカス（ミトコンドリア）の戦略と実行」

長瀬 逸郎 アステラス製薬株式会社プライマリ・フォーカス・リード（ミトコンドリア）部長

**“Strategy and execution on Primary Focus (mitochondria) in Astellas”
Itsuro Nagase, DVM, PhD, Vice President, Primary Focus Lead
(mitochondria), Astellas Pharma Inc.**

**17:15-17:20 「閉会挨拶」 山内 理夏子 田辺三菱製薬株式会社創薬本部フロンティア創薬ユニット
長
“Closing remark” Rikako Yamauchi, PhD, Vice President, Head of Research
Unit/Frontier Sohyaku, Innovative Research Division, Mitsubishi Tanabe
Pharma Corporation**

ミトコンドリア先制医療

東北大学大学院
医工学研究科・医学系研究科 教授
阿部 高明

世界で最も急速に高齢化が進む我が国においては、健康寿命を延ばし平均寿命と健康寿命の差を縮めることが、個人の生活の質の低下を防ぐのみならず保障費の削減につながり社会的負担を軽減する観点からも重要である。ヒトは加齢とともに難聴、筋力低下、認知症、動脈硬化、がんになって行く。特に高齢者では筋肉量の減少（サルコペニア）により歩行速度が低下し握力が衰える虚弱高齢者（フレイル）に陥りやすく創傷治癒、感染、褥瘡、死亡リスクが高くなる。フレイルは治療や予防で進まない可能性がありその改善により要介護期間の減少や生活の質の向上、ひいては社会保障費用の削減が期待される。

ミトコンドリアは生体の細胞内エネルギー産生の 90%以上を担いその機能異常は ATP の減少により様々な病態を引き起こす。トコンドリア病と聞くと小児に好発する疾患（MELAS、Leigh 脳症など）を思い浮かべるが（狭義のミトコンドリア病）、難聴、ALS、うつ病、過敏性腸症候群、癌などでもミトコンドリアの異常が報告されている。これらの疾患は一義的には病因遺伝子や酵素異常がその本態であるが、病態の進展の過程でミトコンドリアの機能異常が関与していると考えられ、ミトコンドリア機能の改善が病勢の予後に影響する可能性が示唆される（広義のミトコンドリア病）。従って低下したミトコンドリア機能を回復させることこそが QOL を維持した健康寿命をもたらす“セントラルドグマ”である。しかしミトコンドリアの低下を早期に診断しどのように治療するかという点は未だ解決されていない。

我々は植物ホルモンの Auxin としても知られるインドール酢酸をリード化合物としたインドール化合物 MA-5 に細胞内 ATP を増加させる作用があることを見いだした。MA-5 は ATP 合成酵素の 2 量体形成の促進、MICOS 複合体の重合を促進し、ミトコンドリアダイナミクスの改善をもたらした。さらに MA-5 は遺伝的背景の異なる様々なミトコンドリア病患者由来皮膚線維芽細胞 25 名中 24 名の細胞で酸化ストレス下における細胞死亡率を改善させた。これらのことから MA-5 は新たな作用機序を持つミトコンドリア病治療薬となる可能性が見いだされた 2022 年より臨床第 1 相試験が開始された。

現在、AMED ムーンショットプログラムでは「2040 年までに 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」を達成するために非侵襲的な検査法を開発することでミトコンドリア機能が判定され、適切な介入が未病段階から家庭、地域で行われることで、サルコペニア、うつ、難聴、癌、フレイルにならない健康社会を達成すべくミトコンドリア先制医療が展開されており紹介する。

ミトコンドリア病のゲノム解析と治療への展開

順天堂大学 難病の診断と治療研究センター センター長
理研 生命医科学研究所 チームリーダー
岡崎 康司

ミトコンドリア病は、先天性代謝異常症の中で最も頻度が高く、5,000~7,500 人に 1 人の割合で発症する。ミトコンドリア病は、ミトコンドリア DNA (mtDNA) の異常によるもののみならず、約 1,500 の核にコードされたミトコンドリアタンパク質の変異によって起こる。成人例のミトコンドリア病は約 75%が mtDNA 異常によるのに対し、小児期発症のミトコンドリア病の約 75%は、核 DNA の異常によって発症する。ミトコンドリア病の原因遺伝子は、これまでに 400 以上の原因遺伝子が報告されている。しかし、患者の正確な遺伝子診断は、まだほとんど実施されていないのが現状である。我々のグループは、厚労省の難治性疾患実用化研究事業（村山班）と連携して、小児期に発症したミトコンドリア病の患者に対して、遺伝子パネル検査や、全エキソーム(WES)、全ゲノムシーケンスを行い、新規の原因遺伝子を同定して報告してきた（MRPS23、QRSL1、SLC25A26、C1QBP、IARS、ATAD3 del、COQ4、GTPBP3、ECHS1、TOP3A、PTCD3、NDUFA8、ATAD3 dup など）。これらの経緯や、現在の診断パネルの位置づけ、未診断のミトコンドリア病に対してマルチオミックス解析などを施行している現状について報告する。遺伝子解析により診断を確定できる割合は約 4 割で、約 3 割は意義不明のバリエーション（Variant of uncertain significance: VUS）、残りの約 3 割はバリエーション未検出である。VUS の検証には数ヶ月以上を要し、特に重篤な例が多い小児発症例では診断および治療の大きな障壁となっている。私たちの研究グループでは、これらの課題を解決するために、AMED の支援を受け VUS を網羅的に解析することにより、迅速診断および早期介入の実現を目指している。これらの進捗についても報告する。ミトコンドリア病に対する治療として、我々のグループの成果から医師主導型治験に結びついた例についても紹介したい。

1. *Hum Mutat* 2021;42(11):1422-1428.
2. *Med (N Y)* 2021;2(1):49-73.
3. *Int J Cardiol* 2021 341:48-55.
4. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):169.
5. *Sci Rep* 2019;9(1):10549.
6. *PLoS Genet* 2016;12(1):e1005679.

DNA 塩基配列選択的ポリアミドによるミトコンドリア病治療とミトコンドリア活性化

京都大学大学院
理学研究科化学専攻 教授
杉山 弘

我々の研究グループは遺伝子発現の人為的制御を可能にするため、塩基配列選択的 DNA 結合分子“ピロール-イミダゾールポリアミド(PIP)”を用いて、遺伝子発現のオン/オフを切り替えられる“人工遺伝子スイッチ”の開発に取り組んでいる。すでに細胞内の特定の DNA 配列に結合する PIP にミトコンドリアを透過するためのペプチド導入した「MITO-PIP」を作成し、これがミトコンドリア DNA の配列に対して選択的に結合できることを報告している。¹⁾最近、この MITO-PIP に DNA をアルキル化する化合物“クロラムブシル”を結合させることで、細胞内のミトコンドリア DNA グアニンからアデニンへの変異箇所を選択的にアルキル化することを示した。さらに、生きた培養細胞をこの MITO-PIP で処理したところ、正常なミトコンドリア DNA と比較して、変異ミトコンドリア DNA の量が減少することが確認された。²⁾

またミトコンドリアを活性化するオンスイッチの開発も行っている。PD-1 免疫チェックポイント阻害に基づく癌免疫療法は、有力な治療法であるがおよそ半数の患者はこの治療に反応しない。ミトコンドリアは、免疫をになう T 細胞の活性化と機能において重要な役割を果たしている。PGC-1 は、ミトコンドリアの機能と生合成を調節しており、その発現上昇は T 細胞を活性化させ抗腫瘍効果を増強させる可能性がある。そこで、PGC-1 α/β の発現を増強する EnPGC-1 を設計し、ミトコンドリア機能の増強を評価した。EnPGC-1 で処理したマウス CD8T 細胞は PGC-1 α/β 発現が増強され、ミトコンドリア機能と生合成を増強した。また PGC-1 α/β のプロモーター領域の H3K27 アセチル化が遺伝子活性化のメカニズムであることが示された。³⁾マウス CD8T 細胞のトランスクリプトーム解析の結果、PGC-1 α/β の発現上昇は、T 細胞の活性化、増殖に関連する遺伝子群を活性化することが示された。さらに、EnPGC-1 と PD-1 阻害の組み合わせは、効果的な腫瘍退縮を引き起こし、PD-1 単独と比較して担癌マウスの生存を延長した。今回開発した EnPGC-1 は、PD-1 阻害と相乗的に作用し CTL の殺腫瘍効果を高めることが示され、PD-1 阻害による癌免疫療法と組み合わせることにより反応性の低い癌患者を治療するための新しい道を開く可能性を示した。

1) Hidaka, T.; Pandian, G.; Taniguchi, J.; Nobeyama, T.; Hashiya, K.; Bando, T.; Sugiyama, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 8444-8447.

2) Hidaka, T.; Hashiya, K.; Bando, T.; Pandian, G. N.; Sugiyama, H. *Cell, Chemical Biology*, in press doi.org/10.1016/j.chembiol.2021.08.003

3) Malinee M.; Pandian, G. N.; Sugiyama, H. *Cell, Chemical Biology*, in press doi.org/10.1016/j.chembiol.2021.08.001

ミトコンドリアを標的とする核酸ナノ医薬品の創製を目指して

北海道大学大学院
薬学研究院 准教授
山田 勇磨

COVID-19 感染症予防のための mRNA ワクチンとして、治療用 mRNA を含有する Lipid nanoparticle (LNP) が世に出てから、核酸含有 LNP の臨床有用性が認められ、本領域の研究分野が一気に加速した。細胞の中で核酸が機能する場としては、核、細胞質以外に独自のゲノム装置を有するミトコンドリアが挙げられる。ミトコンドリアゲノムの変異・欠損が原因となるミトコンドリア病は難病であり、現在は対症療法が主流であり根本治療として遺伝子治療の実現が期待されている。この治療を実現するために、ミトコンドリアへ遺伝子・核酸などを送達する Drug Delivery System (DDS) が必要となるが、核・細胞質を標的とした研究と比較してその報告は少ない。ミトコンドリアを標的とする遺伝子治療は、次世代の治療法を切り開く事が予想される。そのため、COVID-19 感染症のように緊急性の高い未知の疾患に対する大きな武器になる可能性がある。我々は、ミトコンドリアと膜融合可能なナノカプセル・MITO-Porter を考案し、タンパク質、核酸などの高分子を MITO-Porter に内封し、培養細胞ミトコンドリアへの分子送達に成功している [1, 2]。現在は、MITO-Porter の開発研究で培ったミトコンドリア分子送達技術を基盤とし、「ミトコンドリアを標的とする遺伝子治療用ナノカプセルの創製」を究極の目標に据え、ミトコンドリア病患者細胞を対象とし、独自に設計した治療用核酸・遺伝子をミトコンドリア送達し、治療効果を評価する自主臨床研究を精力的に進めている。その成果として、『変異ミトコンドリアを標的とした治療用核酸送達療法』の研究を進め、治療用 RNA を MITO-Porter システムを用いて送達する事により、ミトコンドリア病患者細胞の RNA 変異率を低下させ、ミトコンドリア呼吸能を回復させる事に成功した [3, 4, 5]。本講演では、我々の研究成果を中心にミトコンドリア標的型 DDS を概説するとともに、ミトコンドリアを標的とした遺伝子治療戦略に関する研究成果を提示し、ミトコンドリア標的型ナノカプセルが『ミトコンドリアを標的とする創薬』にどのように貢献できるのかも含め議論したい。

- [1] Yamada Y. et al, *Biochim. Biophys. Acta* 1778: 423-432 (2008).
- [2] Yamada Y. et al, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 154-155: 187-209 (2020).
- [3] Kawamura E. et al, *Mol. Ther. Nucleic Acids* 20: 687-698 (2020).
- [4] Yamada Y. et al, *Sci. Rep.* 10: 7511 (2020).
- [5] Yamada Y. et al, *Mitochondrion*. 55: 134-144 (2020).

アステラス製薬における Primary Focus (ミトコンドリアバイオロジー) の戦略と実行

アステラス製薬株式会社
プライマリ・フォーカス・リード (ミトコンドリア) 部長
長瀬 逸郎

アステラスは研究開発の戦略として「Focus Area アプローチ」という考え方をとっています。具体的には3つの構成要素、(1) 病態関連性が高いバイオロジー、(2) 汎用性のあるモダリティ/テクノロジー、(3) これらバイオロジー、モダリティ/テクノロジーの2つの要素により解決が期待されるアンメットメディカルニーズの高い疾患の組合せの集合を Focus Area として定義しています。この Focus Area アプローチの考え方に基づいて選定した Primary Focus に重点的に研究開発投資を行い、革新的な治療法の研究開発に取り組んでいます。具体的には視力の回復や維持を実現する新たな治療選択肢を提供する細胞医療を含む「再生と視力の維持・回復」、「遺伝子治療」、「がん免疫」などがあり、「ミトコンドリアバイオロジー」はその一つです。

Primary Focus (ミトコンドリアバイオロジー) のターゲットであるミトコンドリアの機能はとても複雑です。エネルギーを産生する細胞内小器官というのが最も一般的な理解ですが、ミトコンドリアにはそれ以外にも多面的な機能があり、それらは複数の生化学的な経路で制御されています。事実、ミトコンドリアは老化に関わるプロセスにおいて重要な役割を果たしており、ミトコンドリアの機能が異常をきたすと、様々な疾患の原因になったり、その症状を悪化させたりすることが知られています。アステラスは、このミトコンドリア機能に着目した革新的なアプローチで、ミトコンドリア病を含むこれらアンメットメディカルニーズの高い疾患に対して新たな治療機会を提供できるよう研究開発を進めています。

アステラスは、「遺伝子調節とミトコンドリア生合成」、「ミトコンドリアのストレス応答」、「代謝 (NAD+) 増強とミトコンドリア膜電位の上昇」、「ミトコンドリアのダイナミクス」の全ての分野に低分子化合物のプロジェクトを持ち、その研究開発を進めています。これに加え、2021年にはミトコンドリア細胞医療のリーディングカンパニーである Minovia 社と共同研究開発契約を締結し、他家細胞を用いたミトコンドリアトランスファーの治療プラットフォーム確立にも積極的に取り組んでいます。

このように、アステラスは「変化する医療の最先端に立ち、科学の進歩を患者さんの価値に変える」を VISION とし、ミトコンドリア関連疾患に苦しむ患者さんの明日を明るい未来に変えることにコミットしています。