



難病「ミトコンドリア病」発症の原因解明！ 臨床試験へ向けた薬剤開発に成功

(概要説明)

- ・ ミトコンドリア病は遺伝子の変異が原因で起こる病気で、全身の筋力低下や心臓機能の低下などの症状（ミトコンドリアミオパチー）が見られます。10万人に9～15人程発症する病気です。症状の重症度は様々で、軽度なものから死に至るものまであります。例えば、MELASと呼ばれるタイプの場合、発症後5年程度で多くの方が亡くなります。未だ治療法が無く、国から難病に指定されている病気です。なぜ特定の遺伝子に変異があるとミトコンドリアミオパチーを発症するのかその分子機構は不明でした。今回、その発症機構を解明しました。さらに、その発症の原因を押さえる薬剤の開発にも成功し、臨床試験を検討中です。

細胞内に存在するミトコンドリアは、すべての細胞のエネルギーであるATPを産生する場所です。今回、我々はミトコンドリア病の患者では、ある酵素の活性が低下していることを突き止めました。この酵素活性が低下すると、ミトコンドリアにおいてATPを産生するために必要な蛋白質を正確に作ることができないため、ATPの産生が低下することが明らかになりました。そのため、体内でエネルギーが多く必要である組織である筋肉や心筋の働きが低下することを明らかにしました。

本研究成果は、3月4日AM2:00（日本時間）世界的に有名な米科学誌「セル」の姉妹紙「セル・メタボリズム」の電子版に掲載されました。

(URL:[http://www.cell.com/cell-metabolism/abstract/S1550-4131\(15\)00052-2](http://www.cell.com/cell-metabolism/abstract/S1550-4131(15)00052-2))

論文タイトル

「Cdk5rap1-Mediated 2-Methylthio Modification of Mitochondrial tRNAs Governs Protein Translation and Contributes to Myopathy in Mice and Humans」

図を用いた詳細な説明は次ページ以降にあります。

また、直接説明することも可能ですので、必要でしたら富澤までいつでもご連絡いただきたく存じます。

【お問い合わせ先】

熊本大学

大学院生命科学研究部（医学系）

担当：富澤一仁（分子生理学・教授）

電話：096-373-5050

Fax：096-373-5052

e-mail：tomikt@kumamoto-u.ac.jp

(詳細な説明)

ミトコンドリアは、酵母からヒトまでのすべての細胞に存在する細胞内小器官であります。細胞のエネルギー源である ATP の産生という非常に重要な役割を担っています。

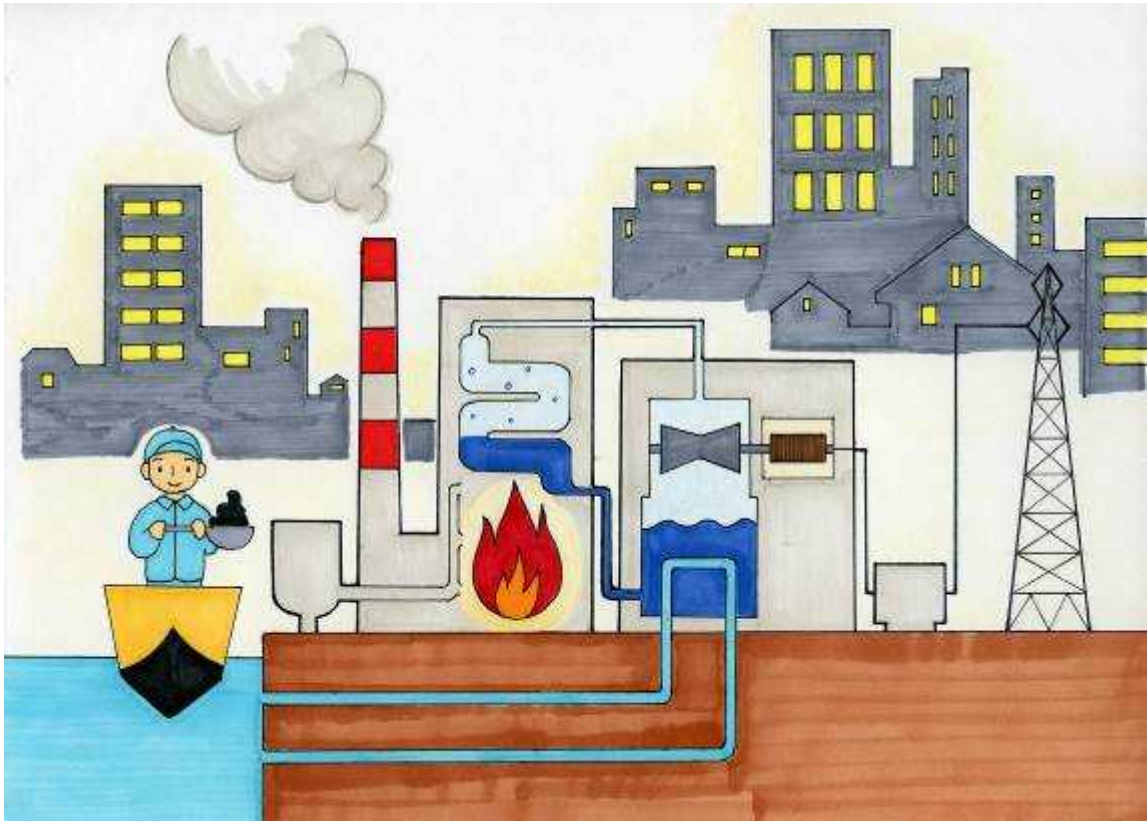
細胞の核には、遺伝子 (DNA) という我々の体を作る設計図が存在し、それを基にしてタンパク質が作られます。実は、細胞にはもう一つ別の DNA が存在します。その存在場所が、ミトコンドリアです。ミトコンドリアには、独自の DNA が存在し、核の DNA 同様 DNA から RNA が作られ、そしてタンパク質が作られます。このミトコンドリア DNA から作られるタンパク質は、すべて ATP を合成するために必要なものです。

ミトコンドリア病は、DNA の変異が原因で起きます。核の DNA に変異が起きて発症する場合もあるし、ミトコンドリア DNA に変異が起きて発症する場合もあります。DNA に変異が生じると、ATP が十分産生できなくなり、多くのエネルギーが必要な筋肉や心臓の働きが低下することはこれまで知られていました。しかし、DNA に変異が生じるとなぜ ATP の産生が低下するか、そのメカニズムが不明なため、未だにミトコンドリア病の根本的な治療法は無く、多くの患者が苦しんでいます。

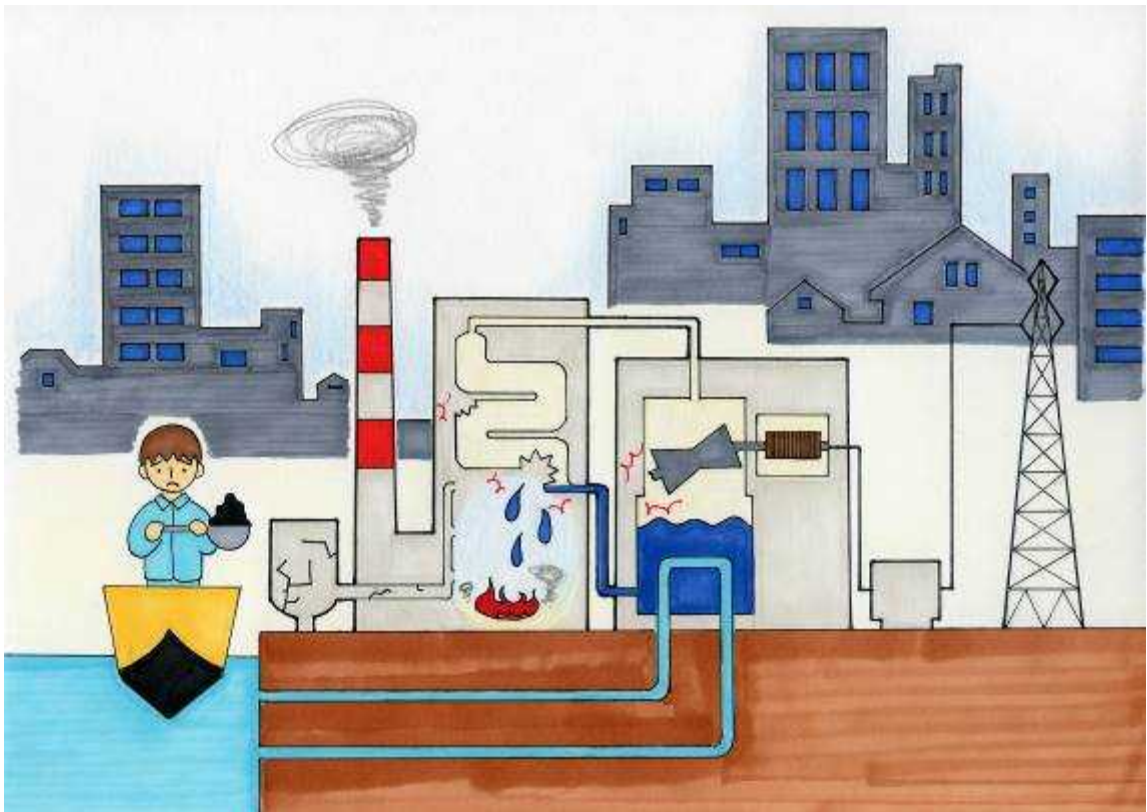
今回私たちは、そのメカニズムを解明しました。そのメカニズムについて、ミトコンドリアを火力発電所にたとえて説明します。ミトコンドリアは、細胞のエネルギーを産生するので、火力発電所のようなものです。火力発電所は、タービン、ボイラー、発電機、煙突など様々な部品から成り立ちます。技術者は、これら部品を設計図どおりに作製し、組み立てます。設計図通りに正確に作られた火力発電所は、正常に稼働します。

火力発電所をミトコンドリアに置き換えると、DNA (設計図) を基に部品 (タンパク質) を作る技術者の役目をしているのが、転移 RNA (tRNA) です。通常、tRNA は、Cdk5rap1 という酵素により硫黄修飾を受けています。硫黄修飾を受けた tRNA は、優秀な技術者となり、設計図どおりに部品を組み立てることが出来ます。ミトコンドリア病患者の細胞では、酸化ストレスが亢進していることが知られています。Cdkrap1 は酸化ストレスに極度に弱い酵素です。酸化ストレス下では、酵素活性が無くなります。ミトコンドリア病患者では、この酵素活性が低下しているため、硫黄修飾されていない tRNA がミトコンドリアに多く存在するようになります。この修飾されていない tRNA が誤った部品を作製し、その部品で火力発電所を組み立てるので、十分な発電ができない発電所が出来てしまうことを明らかにしました。その結果、エネルギー (ATP) 不足に成り、ミトコンドリア病を発症することを突き止めました。

さらに、私たちは、硫黄修飾されていない tRNA をあたかも修飾された tRNA のような形態にする薬剤の開発に成功しています。今後は、この治療薬がミトコンドリア病の治療薬になるか臨床研究を実施していきたいと考えています。



技術者が設計図どおり組み立てることにより、正常に稼働する火力発電所ができる。



技術者が設計図と異なる部品を組み立てると、発電を十分にできない火力発電所ができてしまう。