

2025 年 7 月 1 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

**バース症候群モデル動物や細胞において
ミトコンドリア機能改善薬 MA-5 の有効性を確認**
希少難病の心筋症・骨格筋障害を改善する新たな治療法の可能性

【発表のポイント】

- バース症候群^(注1) 患者由来の細胞および iPS 細胞から作成した筋肉細胞において、ミトコンドリアに作用する薬 Mitochondic Acid 5 (MA-5)^(注2) がバース症候群の病態を改善することを発見しました。
- MA-5 は ATP^(注3) 産生を増加させ、酸化ストレスによる細胞死を抑制しました。ショウジョウバエのバース症候群モデルにおいても、MA-5 は運動機能を改善し、心拍数異常増加を軽減することを見出しました。
- MA-5 はミトコンドリアのクリステ構造^(注4) を改善し、ATP 合成酵素の機能を向上させるメカニズムで、バース症候群の新規治療薬となる可能性があります。

【概要】

バース症候群 (BTHS) は、Tafazzin (TAZ) 遺伝子^(注5) の変異により起こる珍しい遺伝性の病気で、この変異を持った男性で発症し、心筋症^(注6)、骨格筋障害^(注7)、好中球減少症^(注8)の症状が現れます。現在、この病気を根本的に治す方法はなく、症状を和らげる治療しかできません。

東北大学大学院医学系研究科病態液性制御学分野および医工学研究科分子病態医工学分野の阿部高明教授、東北大学病院の豊原敬文准教授らの研究グループは、バース症候群の患者から採取した皮膚の細胞および iPS 細胞から作った筋肉細胞を用いて、MA-5 がバース症候群の病態を改善することを発見しました。MA-5 を加えることで、ミトコンドリア機能を改善し、ATP 産生を増加させ、酸化ストレスによる細胞死が減少しました。さらに、ショウジョウバエのバース症候群モデルでは、MA-5 を与えると運動能力が向上し、心拍数の異常増加が軽減しました。そのメカニズムは、MA-5 がミトフィリン^(注9) と結合することでミトコンドリアのクリステ構造を改善し、ATP 合成酵素の働きを助けて効率的なエネルギー産生を実現することで治療効果を発揮すると考えられ、バース症候群の新たな治療戦略の開発につながることで期待されます。

本研究成果は 2025 年 6 月 21 日に科学誌 The FASEB Journal に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

バース症候群は、TAZ 遺伝子の変異により引き起こされる珍しい遺伝子の病気です。男性ではこの遺伝子変異があると発症します。この病気では以下の様な症状を特徴とします。心筋症（心臓の筋肉の病気）、骨格筋障害（筋力低下）、好中球減少症（感染症にかかりやすくなる）、成長遅延、運動障害などです。TAZ 遺伝子はカルジオリピン^(注10)（ミトコンドリア内膜の主要なリン脂質）の構造変化に関与しており、その機能不全によりミトコンドリアのエネルギー産生が障害されます。現在の治療法は主に症状を和らげる治療に限られており、重篤な心筋症に対しては心臓移植が行われることもあります。しかし、バース症候群の骨格筋の症状に対する有効な治療法はまだありません。

今回の取り組み

東北大学大学院医学系研究科病態液性制御学分野および医工学研究科分子病態医工学分野の阿部高明（あべ たかあき）教授、医学系研究科病態液性制御学分野の頓宮慶泰（とんぐ よしやす）、東北大学病院腎臓・高血圧内科の豊原敬文（とよはら たかふみ）准教授らの研究グループは、独自に開発したミトコンドリア機能改善薬 MA-5 がバース症候群の治療に有効である可能性を検討しました。MA-5 は、ミトコンドリアのクリステ接合部に存在するミトフィリンに結合し、ATP 合成を促進します。

患者由来細胞での検証では、4 名のバース症候群の患者提供の皮膚細胞を用いて、MA-5 の効果を検討しました。MA-5 は全ての患者の細胞で ATP 産生を増加、酸化ストレスによる細胞死を抑制しました。

iPS 細胞由来筋肉細胞での解析においては、バース症候群患者提供の細胞を用いて iPS 細胞を作成しました。これを筋肉細胞に分化させ、詳細な解析を行いました。図 1 に示すように、バース症候群モデル（図 1 A）では、iPS 細胞由来筋芽細胞においてミトコンドリア機能が低下し、細胞のタンパク質工場が調子が悪くなって困っている状態となっていました。MA-5 添加（図 1 B）により、筋肉細胞のミトコンドリア機能と細胞のタンパク質工場の機能が改善しました。遺伝子発現解析の結果 MA-5 は細胞タンパク質工場に関連する遺伝子の発現が正常化しました。これにより筋肉細胞の機能が回復しました。

ショウジョウバエモデルでの検証では、バース症候群モデルショウジョウバエに MA-5 を投与したところ、運動能力が有意に改善し、心拍数の異常増加が軽減しました（図 1B）。MA-5 は骨格筋のミトコンドリア構造異常を改善しました。図 2 は、ショウジョウバエの筋肉組織の電子顕微鏡画像を示しています。正常な筋肉組織（図 2A）では規則正しいミトコンドリア構造（黄色の矢印と赤円で表示）が観察されますが、バース症候群モデル（図 2B）ではミトコンドリア内部に異常な構造（黄色の矢印と赤円で表示）が認められました。

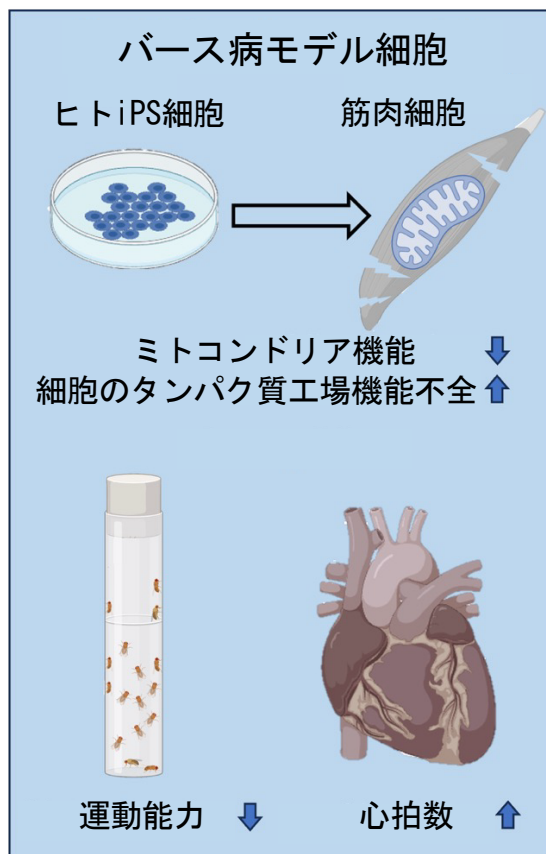
MA-5 治療後（図 2C）では、これらの異常構造が減少し、正常に近い状態（黄色の矢印と赤円で表示）に改善しました。

分子メカニズムの解明について、細胞内におけるタンパク質の相互作用を調べると、MA-5 がミトフィリンと ATP 合成酵素の相互作用を促進しました。この相互作用促進により、ATP 合成酵素の二量体化と超複合体形成が起こり、ATP 産生が効率的になります。

今後の展開

MA-5 がバース症候群モデルショウジョウバエの心筋症状（心拍数異常増加軽減）と骨格筋症状（運動能力改善）の両方を改善した結果から、バース症候群の心臓と筋肉の両方の症状を改善する可能性が示されました。MA-5 は飲み薬として開発され、現在日本で臨床試験が進行中です。将来的にバース症候群の新しい治療選択肢となることが期待されます。

A. バース症候群モデル



B. バース症候群モデル + MA-5

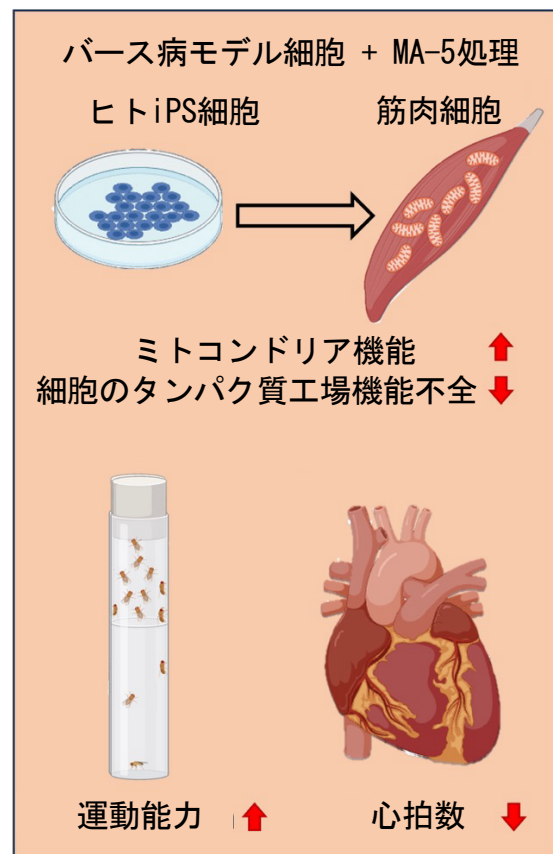
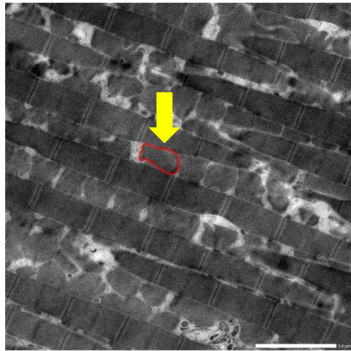
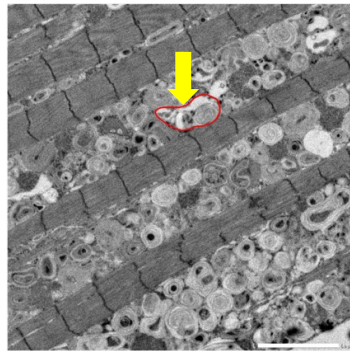


図 1. ミトコンドリア機能改善薬 MA-5 のバース症候群モデル動物や細胞における有効性を確認

A. 正常筋肉細胞



B. バース症候群筋肉細胞



C. バース症候群筋肉細胞
+ MA-5

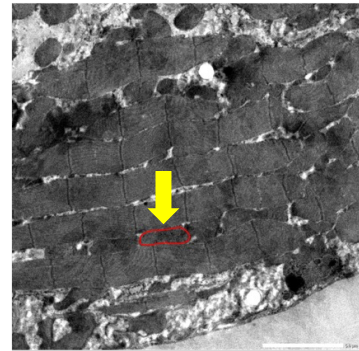


図 2. ショウジョウバエ筋肉細胞の電子顕微鏡画像

【謝辞】

本研究は、文部科学省科学研究費補助金(JSPS KAKENHI Grant Number JP21H02932)、日本医療研究開発機構(AMED)20ek0210133h0001、20ak0101127h0001、JP22zf0127001、24zf0127001h0004、冲中記念成人病研究所研究助成ならびに良陵医学振興会安斎記念糖尿病研究助成の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. バース症候群：TAZ 遺伝子の変異により引き起こされる希少な遺伝性疾患。心筋症、骨格筋障害、好中球減少症、成長遅延などを特徴とする。
- 注2. Mitochondic Acid 5 (MA-5)：植物ホルモンのインドール-3-酢酸から開発されたミトコンドリア治療薬、ミトフィリンに結合し、ATP 合成を促進する。
- 注3. ATP：ATP（アデノシン三リン酸、Adenosine Triphosphate）は、細胞内でエネルギーを貯蔵・供給する最も重要な分子です。ATP は「生命のエネルギー通貨」と呼ばれ、すべての生物にとって不可欠な分子です。
- 注4. クリステ構造：クリステ構造は、ミトコンドリアの内膜が折りたたまれて形成される構造です。クリステはミトコンドリアの効率的な ATP 産生のための巧妙な構造設計です。
- 注5. Tafazzin (TAZ) 遺伝子：Tafazzin (TAZ) 遺伝子は、ミトコンドリアの脂質代謝に関わる重要な遺伝子です。この遺伝子から作られる酵素タンパク質はミトコンドリア内膜特有のリン脂質カルジオリピンの成熟型への変換に関与し、クリステ構造の形成・維持に必須で、さらにミトコンドリアの ATP 合成の機能を安定化します。

- 注6. 心筋症：心筋症は、心筋の構造や機能に異常をきたす疾患群です。心筋症は多様な病態を示す疾患群であり、個々の患者に応じた包括的な管理が必要です。
- 注7. 骨格筋障害：骨格筋障害は、骨格筋の構造や機能に異常をきたす疾患群です。骨格筋障害は多様な原因と病態を示す疾患群であり、個々の患者の状態に応じた包括的な長期管理が重要です。
- 注8. 好中球減少症：好中球減少症は、血液中の好中球数が正常値より少ない状態です。好中球減少症は感染症リスクが高い状態であり、早期診断・適切な管理が生命予後を左右します。
- 注9. ミトフィリン（IMMT/Mic60）：ミトコンドリアのクリステ接合部に存在するタンパク質。ミトコンドリアの構造維持に重要な役割を果たす。
- 注10. カルジオリピン：ミトコンドリア内膜の主要なリン脂質。電子伝達系の最適な機能に必要。

【論文情報】

タイトル：Mitochondria-Homing Drug Mitochonic Acid 5 Improves Barth Syndrome Myopathy in a Human-Induced Pluripotent Stem Cell Model and Barth Syndrome Drosophila Model

著者：Yoshiyasu Tongu, Tomoko Kasahara, Tetsuro Matsushashi, Yoshitsugu Oikawa, Ryota Akimoto, Yuhuan Luo, Sayaka Sekine, Momoka Suzuki, Hitomi Kashiwagi, Shinichiro Kanno, Yoshikazu Tanaka, Kyohei Sato, Yusuke Okubo, Hidetaka Tokuno, Chitose Suzuki, Chiharu Kawabe, Takamasa Ishikawa, Shun Watanabe, Koichi Kikuchi, Takeya Sato, Takehiro Suzuki, Kazuhiro Igarashi, Shinji Fukuda, Tomoyoshi Soga, Kei Murayama, Erina Kuranaga, Takafumi Toyohara* and Takaaki Abe*

*責任著者：東北大学大学院医学系研究科、大学院医工学研究科教授 阿部高明、

東北大学病院腎臓高血圧内科准教授 豊原敬文

掲載誌：FASEB Journal

DOI：10.1096/fj.202401856RRR

URL: <https://doi.org/10.1096/fj.202401856RRR>

【問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院医学系研究科・大学院医工学研究科

教授 阿部 高明（あべ たかあき）

TEL: 022-717-7200

Email: takaaki.abe.d1@tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

TEL:022-717-8032

Email: press.med@grp.tohoku.ac.jp