

2021年3月19日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

## ミトコンドリア機能異常に対する新規治療法の開発 — タウリンによる酸化ストレス抑制・網膜組織の保護 —

慶應義塾大学医学部眼科学教室の坪田一男教授、小沢洋子特任准教授（聖路加国際大学研究教授兼任）、本間耕平特任助教、同生理学教室の岡野栄之教授らを中心としたグループは、網膜変性を引き起こすミトコンドリア遺伝子変異を持つ患者由来の人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cells ; iPS 細胞）を用いた研究において、アミノ酸の一つであるタウリン（注 1）が、酸化ストレス亢進を防ぐことで、細胞の増殖と生存を維持し、網膜変性を抑制することを見出しました。

ミトコンドリアはエネルギー代謝などに重要な細胞内小器官で、ミトコンドリア異常は網膜色素変性だけでなく、加齢黄斑変性や老化に伴う多くの疾患の病態メカニズムに関係しています。しかし、その対処法は現在も明らかにされていません。

今回の研究では、ミトコンドリア遺伝子の変異によりその機能異常をきたし、網膜や筋肉、神経組織の変性を生じる mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) という疾患の患者体細胞に由来する iPS 細胞 (MELAS-iPS 細胞)、およびこれを 3 次元網膜組織 (オルガノイド) に分化誘導して作製した網膜色素上皮 (retinal pigment epithelium ; RPE ; 注 2) が用いられました。代謝物の網羅的解析から、MELAS-iPS 細胞では、エネルギー代謝の不均衡をきたし、酸化ストレスが亢進していることが示されました。また、MELAS-iPS 細胞を眼の網膜を構成する RPE に分化誘導すると、酸化ストレス亢進に伴い、本来の上皮としての性質を失い、上皮間葉転換 (epithelial mesenchymal transition ; EMT ; 注 3) をきたすことにより変性することが示されました。そして、本研究でそのいずれもがタウリンで抑制されることを明らかにしました。

今回の研究成果により、ミトコンドリア機能異常による網膜変性の治療にタウリンが効果を持つ可能性が示されました。今後はこれをもとに、現在治療法のない失明疾患に、新規予防治療法が開発されることが期待されます。

本研究成果は、2021年3月8日（英国時間）に、『Redox Biology』のオンライン版に掲載されました。

### 1. 研究の背景と概要

網膜が変性する疾患には網膜色素変性や加齢黄斑変性などの疾患があります。これらは加齢とともに進行するため、高齢化の進展に伴って社会問題になっています。我々はこれまでに、ロドプシン遺伝子異常を持つ患者由来の iPS 細胞を用いた新規治療法を提案してきました（参考文献 1）。今回は、その iPS 細胞研究の手法をさらに発展させ、ミトコンドリア遺伝

子変異を持ち、網膜変性をきたす難病である MELAS 患者由来の iPS 細胞を用いた解析を行いました。MELAS では細胞のミトコンドリア内にあるミトコンドリア DNA (mtDNA ; 注 4) に変異があります。核内にある DNA とは異なりゲノム編集 (注 5) が難しく、また、マウスモデルでは再現できないことから、これまで研究が困難とされてきました。そこで、熊本大学の江良沢実教授が樹立した MELAS 患者由来の MELAS-iPS 細胞およびこれを分化誘導した RPE 細胞を用いて病態解析を行いました。また、薬剤スクリーニング系を立ち上げ、タウリンが病態治療に有用である可能性を示しました。

今回の研究は、網膜変性をきたす遺伝子変異についての解析ではありますが、この結果は将来、ミトコンドリアに異常をきたすさまざまな疾患の治療法開発に役立つと考えられます。

## 2. 研究の成果と意義・今後の展開

MELAS-iPS 細胞では、細胞呼吸・エネルギー代謝の低下、酸化ストレスの亢進が認められ、細胞内の抗酸化物質であるグルタチオンが枯渇するため細胞が脆弱になることが明らかにされました。MELAS-iPS 細胞ではグルタチオンを作り出すペントースリン酸化経路 (PPP) が活性化していましたが、それでもグルタチオンの総量は低下しました。タウリンはグルタチオンとは別の経路で酸化ストレスを抑制し、細胞の増殖や生存を改善しました。また、RPE の上皮間葉転換すなわち EMT がミトコンドリア異常で生じることが明らかとなりました。EMT が起こると網膜視細胞はバリアを失い、その機能を維持できなくなることから視機能低下に陥ると考えられます。今後は、このような眼病態にタウリンが有効であるかを含め、さらに解明する予定です。

また、今回は薬剤スクリーニングにおいて、MELAS-iPS 細胞に 2-デオキシグルコース (2DG ; 注 6) を添加して糖代謝を阻害する方法を確立しました。これによりタウリンの有効性が示されました。今後はこの方法を用いて、さらにミトコンドリア治療に適した薬剤の開発につなげる予定です。

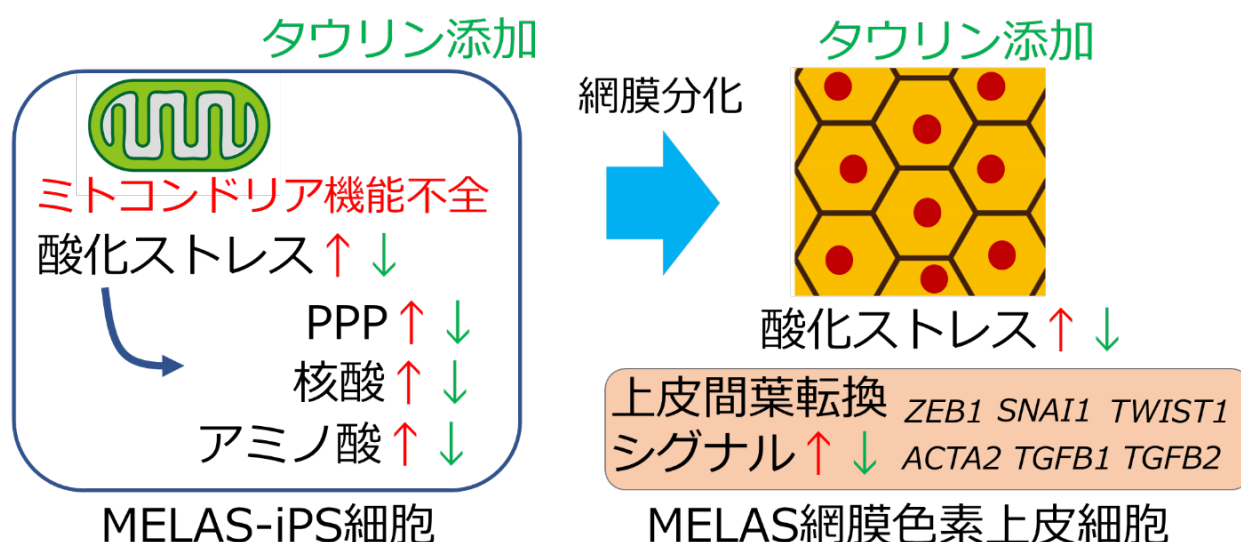


図1 MELAS 疾患メカニズムとタウリンの効果

緑の矢印は、タウリン添加時の改善を示し、赤い矢印はミトコンドリア機能不全の状況を表します。

### 3. 特記事項

本研究は JSPS 科研費 (JP19K09977, JP20K09833, JP18K09422)、公益財団法人持田記念医学薬学振興財団持田記念研究助成、慶應義塾大学次世代研究プロジェクト推進プログラム、慶應義塾基軸プロジェクト研究推進プログラム塾内助成、JSR 株式会社からの支援によって行われました。

### 4. 論文

英文タイトル : Taurine rescues mitochondria-related metabolic impairments in the patient-derived induced pluripotent stem cells and epithelial-mesenchymal transition in the retinal pigment epithelium

タイトル和訳 : タウリンはミトコンドリア遺伝子変異を持つ患者由来 iPS 細胞の代謝不全を改善し網膜色素上皮細胞の上皮間葉転換を抑制する

著者名 : 本間耕平、戸田枝里子、長田秀斗、永井紀博、江良択実、坪田一男、岡野栄之、小沢洋子

掲載誌 : Redox Biology (オンライン)

DOI : 10.1016/j.redox.2021.101921

#### 【参考文献】

1. タイトル : The use of induced pluripotent stem cells to reveal pathogenic gene mutations and explore treatments for retinitis pigmentosa

掲載誌 : Molecular Brain 2014

DOI : 10.1186/1756-6606-7-45

#### 【用語解説】

(注 1) タウリン : MELAS に伴う脳卒中発作の治療薬として承認されたが、そのメカニズムは明らかにされていなかった。

(注 2) 網膜色素上皮 (retinal pigment epithelium ; RPE) : 網膜を構成する一層の上皮であり、網膜視細胞と、隣接する脈絡膜組織の間のバリアとなり視細胞のメンテナンスをする役割を持つ。すなわち、RPE の変性は網膜視細胞の変性を引き起こす。

(注 3) 上皮間葉転換 (epithelial mesenchymal transition ; EMT) : 上皮細胞が極性や細胞間接着機能を失い、遊走、浸潤能を得て間葉系様の細胞に変化するプロセス。がん転移などにも関連する機構。

(注 4) ミトコンドリア DNA (mtDNA) : 核内にある DNA とは別に、ミトコンドリアにはエネルギー代謝などに関連する 37 個の遺伝子が存在する。核内の DNA は基本的に両親から受け継いだ一対の遺伝子配列により成り立つが、mtDNA では一つの細胞に複数の起源のミトコンドリア DNA 配列が存在することは珍しくなく、その混在が研究を困難にしてきた。今回の研究では、ほぼ均一に近い mtDNA を持つ iPS 細胞を研究に用いることができたところが、大きな進捗につながった。

(注5) ゲノム編集：CRISPR/Cas9などのタンパク質を使って、細胞の中のゲノム配列を編集することができる新しい技術。様々な遺伝子の機能を調べる研究に使われる。

(注6) 2-デオキシグルコース (2DG)：2-ヒドロキシル基が水素原子に置換されたグルコース分子。解糖系による代謝を受けず、エネルギー代謝のうちミトコンドリア外で行われる解糖系を抑制することになる。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

---

**【本発表資料のお問い合わせ先】**

慶應義塾大学医学部 眼科学教室

特任助教 本間 耕平 (ほんま こうへい)

特任准教授 小沢 洋子 (おざわ ようこ)

TEL：03-3353-1211 内線 62402 E-mail：hommak@keio.jp / ozawa@a5.keio.jp

**【本リリースの配信元】**

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612 E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp>

※本リリースのカラー版をご希望の方は【本リリースの配信元】までご連絡ください。