

複合体 I バイパスを促進する化合物を同定

～5-アミノレブリン酸がミトコンドリア病（指定難病）の症状改善につながる可能性～

1 概要

ミトコンドリア^{【※1】}は電子伝達系^{【※2】}生体のエネルギー分子 ATP^{【※3】}を産生し、その働きに関わる遺伝子の変異はミトコンドリア病^{【※4】}の原因となる。ミトコンドリア病は ATP の産生低下による全身性の症状を示すが、特にエネルギー需要が高い脳や筋肉の症状が顕著に見られ、その根本的な治療法が求められている。電子伝達系は4つの呼吸鎖複合体からなり、特に複合体 I の欠損はミトコンドリア病の原因の多くの割合を占める。5-アミノレブリン酸 (5-ALA)^{【※5】}は、クエン酸第一鉄ナトリウム(SFC)と共に投与するとミトコンドリアを賦活することが知られる。しかし、電子伝達系欠損個体に対する効果はわかっていなかった。

東京都立大学大学院理学研究科の野澤菜緒子大学院生（当時）と安藤香奈絵准教授らは、ミトコンドリア電子伝達系の一部である複合体 I を欠損させたショウジョウバエに 5-ALA-HCl+SFC を摂取させると、運動機能が大きく改善されることを見つけた。さらに、これらの個体では複合体 I を欠損したまま II、IV の活性が上昇し、ATP 量が増加したことから、複合体 I を迂回して ATP が合成されることが示唆された（図1）。

本研究から、ミトコンドリアの ATP 産生を促進する新たなメカニズムが明らかになった。この知見は将来、複合体 I 欠損による疾患の治療法の開発につながる可能性がある。

なお、本プレスリリースは SBI ファーマ株式会社が同時（2023年8月17日）に発表する「東京都立大学によるオックスフォード大学出版局の科学雑誌「Human Molecular Genetics」への 5-ALA に関する研究論文発表のお知らせ～5-ALA+SFC で電子伝達系複合体 I 欠損の症状改善の可能性～」と同一の研究成果について取り上げる。

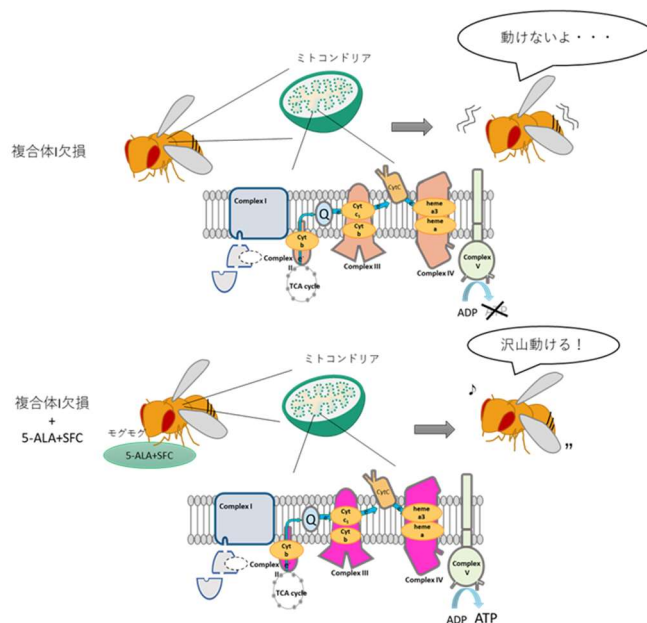


図1. 複合体 I 欠損ショウジョウバエに対する 5-ALA+SFC の効果

2 ポイント

- 複合体 I を欠損させたショウジョウバエでは、ピルビン酸^{【※6】}や乳酸^{【※7】}の蓄積、幼虫期での発達の遅れや致死、神経筋接合部の形成異常、成虫期での運動機能の低下や寿命の短縮が起きた。
- 複合体 I 欠損ショウジョウバエに 5-ALA-HCl+SFC を摂取させると、ピルビン酸や乳酸の蓄積の低下、幼虫期での神経筋接合部の形成異常が改善し、成虫期での運動機能の低下が改善された。
- 5-ALA-HCl+SFC は、複合体 I 欠損個体で、複合体 II 以降の電子伝達系での ATP 合成を亢進させた。

3 研究の背景

生体に必要となるエネルギーのほとんどはミトコンドリアで作られている。ミトコンドリアの呼吸鎖複合体(複合体I~IV)は電子の受け渡しを行い、ATP合成酵素が電子伝達系に溜まった電子を使用してエネルギー(ATP)を生産する(電子伝達系)。呼吸鎖複合体の異常はミトコンドリア病と呼ばれる多臓器障害を伴う遺伝病の原因となる。特に電子の最初の入口となる複合体Iの欠損は、電子伝達系異常によるミトコンドリア病の原因の1/3を占める。複合体I欠損は、特にエネルギーを必要とする心臓や筋肉、脳などに与えるダメージが大きく、神経症状など様々な臨床症状が現れる。呼吸鎖複合体への電子の流入の一部は、複合体IIからも起こることが知られていた。すなわち、複合体II以降を利用したATP産生を増強できれば、複合体I欠損による異常を軽減できるかもしれない。しかし、その増強の方法は知られていなかった。

呼吸鎖複合体の複合体II、III、IVとチトクロムcは、ヘムタンパク質を含む。ヘムの原料となる5-アミノレブリン酸塩酸塩(5-ALA-HCl)とヘムに必要な鉄源としてクエン酸第一鉄ナトリウム(SFC)を組み合わせると、様々なモデルでミトコンドリア賦活効果があることが知られていた。そこで今回、ショウジョウバエをモデルとして用い、複合体I欠損へのその効果を調べた。

4 研究の詳細

複合体Iのアセンブリ因子であるNDUFAF6のショウジョウバエのホモログである*sicily*を全身でノックダウンすることによって複合体I欠損ショウジョウバエを作成した。*sicily*ノックダウンショウジョウバエでは、ピルビン酸や乳酸が蓄積し、幼虫期での発達の遅れや致死、神経筋接合部の形成異常が観察された。さらに成虫期では、運動機能の低下や寿命の短縮が起きた。しかし、5-ALA-HCl+SFCを含む餌で飼育すると、幼虫期での神経接合部の形成異常が減少し、成虫期での運動機能の低下が緩和され、ピルビン酸や乳酸の蓄積が減少した。さらに、複合体Iは欠損したままだが、複合体IIと複合体IVの活性が上昇し、ATP量が増加していた。このことより、5-ALA-HCl+SFCは複合体Iを介さずにATP産生を促進していることが示された。

5 研究の意義と波及効果

本研究により、5-ALA-HCl+SFCは複合体I欠損を回避し、ATP産生を促進することで、ショウジョウバエの代謝異常を補正し、有害な表現型を緩和することが明らかになった。複合体Iのバイパスという現象は知られていたが、個体レベルでそれを促進する化合物が同定されたのは初めてであり、ミトコンドリアのATP産生の新たなメカニズムの解明につながる。また、ミトコンドリア病には現在有効な治療法がないが、複合体Iバイパスの促進による根本的な治療薬の開発につながる可能性がある。

6 論文情報

<タイトル>

5-Aminolevulinic acid bypasses mitochondrial complex I deficiency and corrects physiological dysfunctions in *Drosophila*.

<著者>

Naoko Nozawa, Marie Noguchi, Kanako Shinno, Taro Saito, Akiko Asada, Takuya Ishii, Kiwamu Takahashi, Masahiro Ishizuka, and Kanae Ando

<雑誌名>

Human Molecular Genetics

<DOI>

10.1093/hmg/ddad092

7 補足説明

[1] ミトコンドリア

細胞内にある小器官の1つ。細胞内のエネルギー生産工場としてアデノシン三リン酸(ATP)を作ることで知られている。

[2] 電子伝達系

ミトコンドリアの中に存在するエネルギー生産工場。いくつものタンパク質が集合した複合体（呼吸鎖複合体）が4つとチトクロムcからできている。これらの呼吸鎖複合体が電子を輸送してATP合成酵素が溜まった電子を使用しATPを生産している。

[3] ATP（アデノシン三リン酸）

細胞内のエネルギー通貨。ミトコンドリア電子伝達系とATP合成酵素により作られる。

[4] ミトコンドリア病

遺伝子疾患の一種で難病指定されている。ミトコンドリアの機能に関わる遺伝子に変異が入ることで発症する病気の総称。原因遺伝子は現在確認できているだけで300種類以上あり、臓器ごとに多様な症状を示す。

[5] 5-アミノレブリン酸（5-ALA）

体内のミトコンドリアで作られるアミノ酸。ヘムやシトクロムと呼ばれるエネルギー生産に関与するタンパク質の原料となる重要な物質だが、加齢に伴い生産性が低下することが知られている。5-アミノレブリン酸は、焼酎粕や赤ワイン等の食品にも含まれるほか、植物の葉緑体原料としても知られている。

[6] ピルビン酸

ミトコンドリアの中でATPを作る過程でできる物質で、生体においては糖質・脂質・アミノ酸などの合成、代謝に関与している。

[7] 乳酸

糖質が代謝の過程で生産される物質の一つ。生体内では、急激な運動をした際に筋肉で多くのエネルギーを作る際にできる生成物として知られている。

8 問合せ先

(研究に関すること)

東京都立大学大学院 理学研究科 生命科学専攻 准教授 安藤香奈絵

TEL : 042-677-2769 E-mail : k_ando@tmu.ac.jp

(大学に関すること)

東京都立大学法人

東京都立大学管理部 企画広報課 広報係

TEL : 042-677-1806 E-mail : info@jmj.tmu.ac.jp