



DNW-14019 の概要

課題番号 : DNW-14019

課題名 : 新規ミトコンドリア病治療薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

高島 成二 (国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科)

課題番号 DNW-14019 では、CCO (Cytochrome C Oxidase: Complex IV) を標的として、新たなミトコンドリア病治療薬の創出に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

低酸素時等に酸化リン酸化の律速となる CCO 複合体に結合して酵素活性を上げる低分子化合物あるいは天然物は、病態の原因である低下した ATP 産生能を直接増強する新しいミトコンドリア治療薬となりうる。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

ミトコンドリアのエネルギー産生を亢進することにより、ミトコンドリア病患者のエネルギー産生低下に伴う脳・神経系、骨格筋、心筋などに現れるさまざまな病態を改善する治療薬

- 創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス :

以下のことが PI らにより報告されている。

- 1) 独自に開発したミトコンドリア内 ATP 濃度測定法を用いた解析により、低酸素に暴露した心筋細胞で ATP 産生を正に制御する蛋白質 Higd1 を見出した。
- 2) Higd1a は CCO と直接結合して、ヘム a 周辺の構造をアロステリックに変化させることにより、oxidase 活性を上昇させ ATP 産生速度を上昇させた。
- 3) Higd1a は、CCO のコンポーネントではなく、その発現は低酸素で一過性に誘導される。
- 4) ラット心筋細胞に Higd1a を高発現させると、低酸素時の ATP 濃度の低下が抑制された。
- 5) ミトコンドリア病の Leigh 脳症患者由来の初代培養細胞に Higd1 を高発現させる

と、酸素消費速度の亢進と低酸素時の細胞死が抑制された。

また、以下のことを創薬ブースター支援により明らかにした。

1) 低分子化合物のスクリーニング法として、1次スクリーニング法（精製ウシ CCO を用いた活性測定法）、2次以降のスクリーニング法として種々の cell based assay 法（最大酸素消費速度測定法、セミインタクト細胞を用いた ATP 産生速度アッセイ法、ATP 感受性 FRET を用いたアッセイ法）を構築した。

2) 東京大学創薬機構の化合物ライブラリーの 21 万化合物に対し、1次スクリーニングを実施した結果、CCO を活性化し、種々の齧歯類および患者細胞を用いたアッセイにおいて ATP 産生能の亢進および酸素消費量の増加をもたらす、構造的に異なる複数の qualified hit 化合物群を見いだした。

3) Qualified hit 化合物のうち、活性と物性において有望な 2 つのグループに注目し新規合成展開を進め、CCO 活性化作用を大きく向上させた。

- 創薬に向けたアプローチ：

1) Hit 化合物と COX との共結晶 X 線構造解析により化合物の結合部位を同定する。

2) 高次評価モデルとして、ミトコンドリア病モデルマウスである Ndufs4 ノックアウト (KO) マウスを用いて、脳 MR spectroscopy を実施する。KO マウスにおいて、器質的病変の出現以前に脳内乳酸値の有意な上昇を認めた。

3) 薬物動態プロファイルの良い化合物を用いて高次評価モデルでの in vivo POC 試験を実施する。

- 知財対応：

出願済みの特許はない

- 最終目標：

Prelead 化合物または lead 化合物の取得。

Prelead 化合物を用いた POC in animal の取得など、創薬コンセプトの証明。

本資料は、創薬総合支援事業（創薬ブースター）による支援の終了時の情報をもとに作成しています。