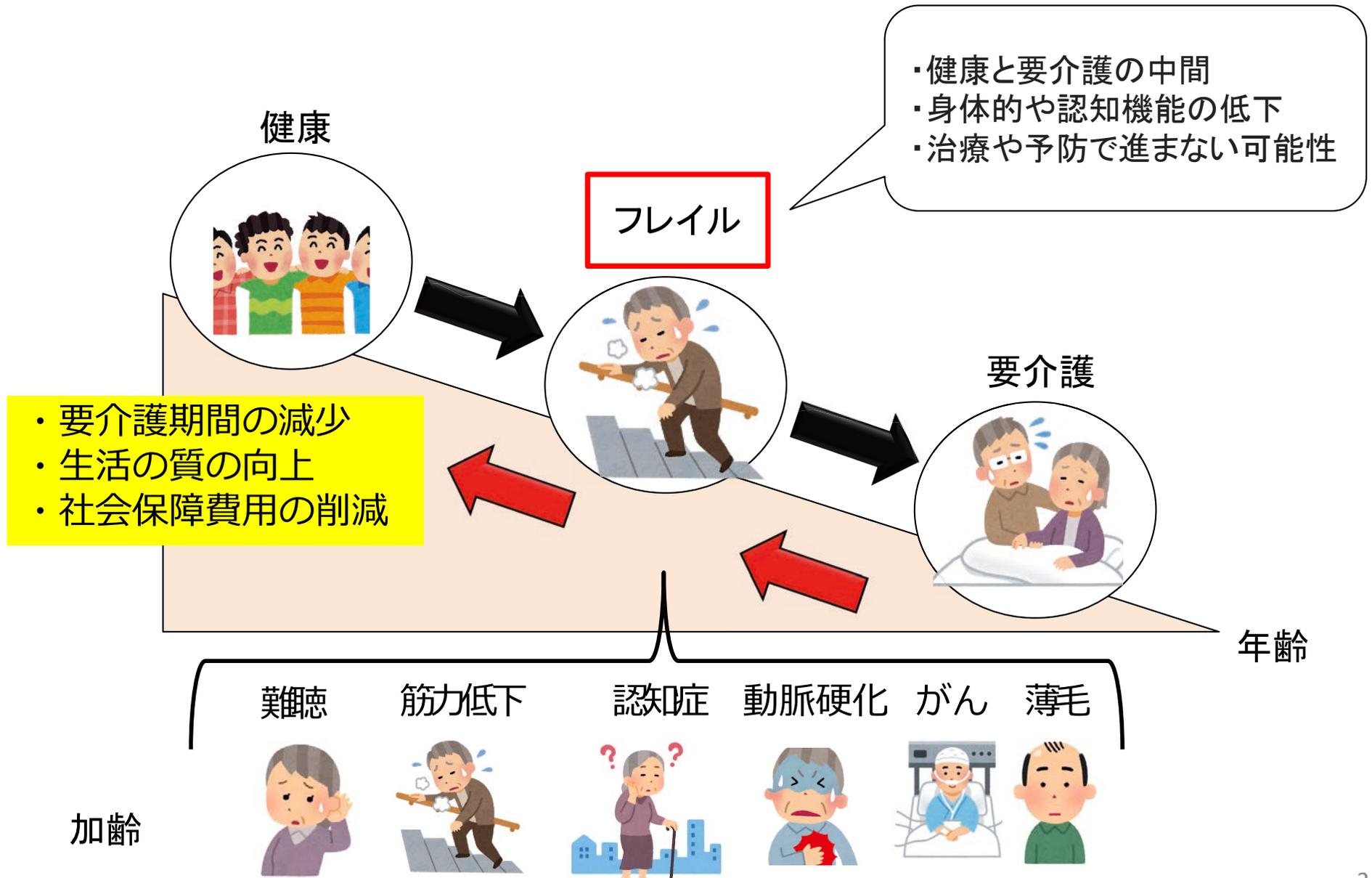


**ムーンショット型研究開発事業
目標7(AMED)**

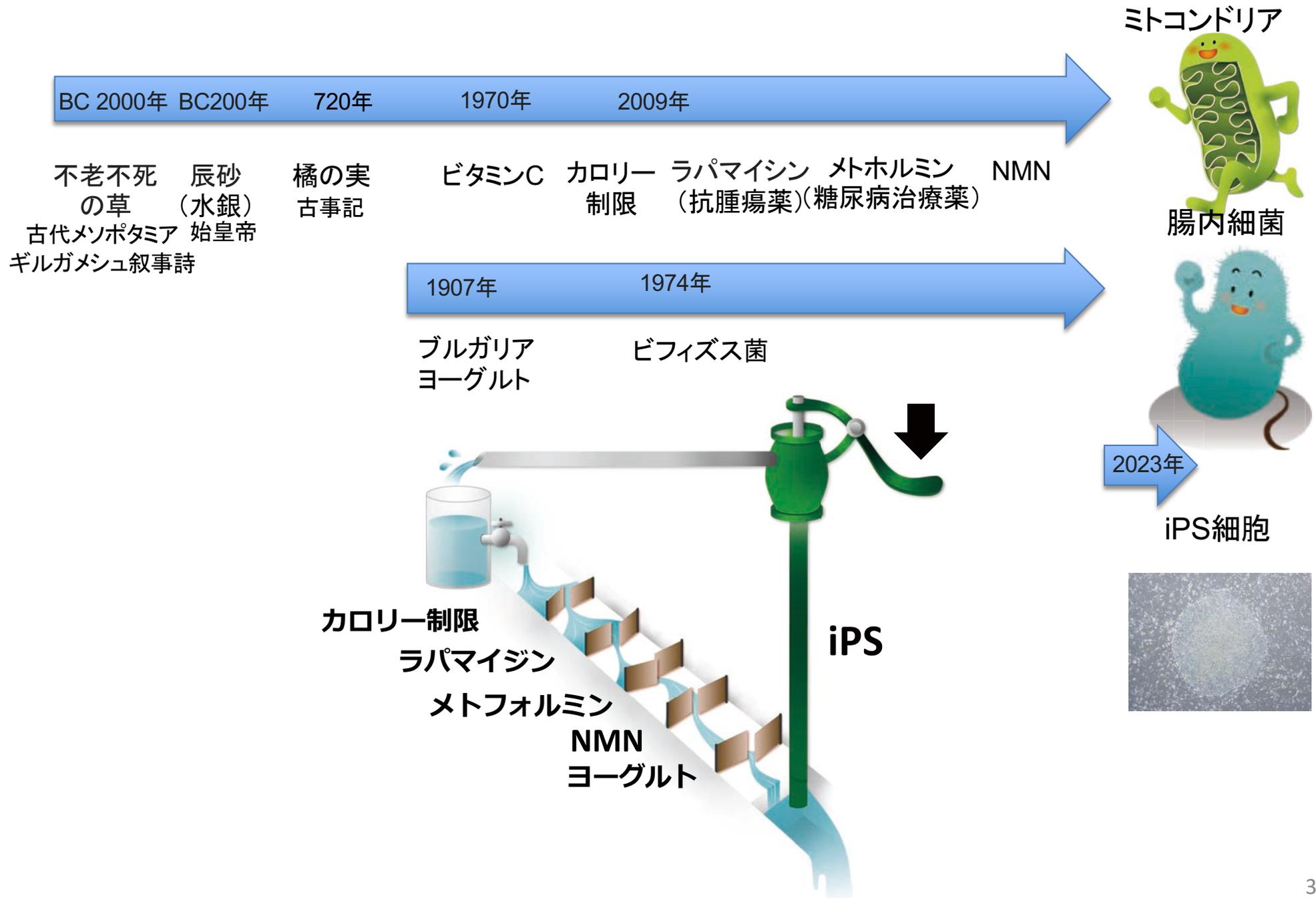
ミトコンドリア先制医療

**東北大学大学院医学系研究科
東北大学大学院医工学研究科
東北大学病院腎高血圧内分泌科
阿部 高明**

世界で最も急速に高齢化が進む我が国においては 健康寿命を延ばすことが急務である

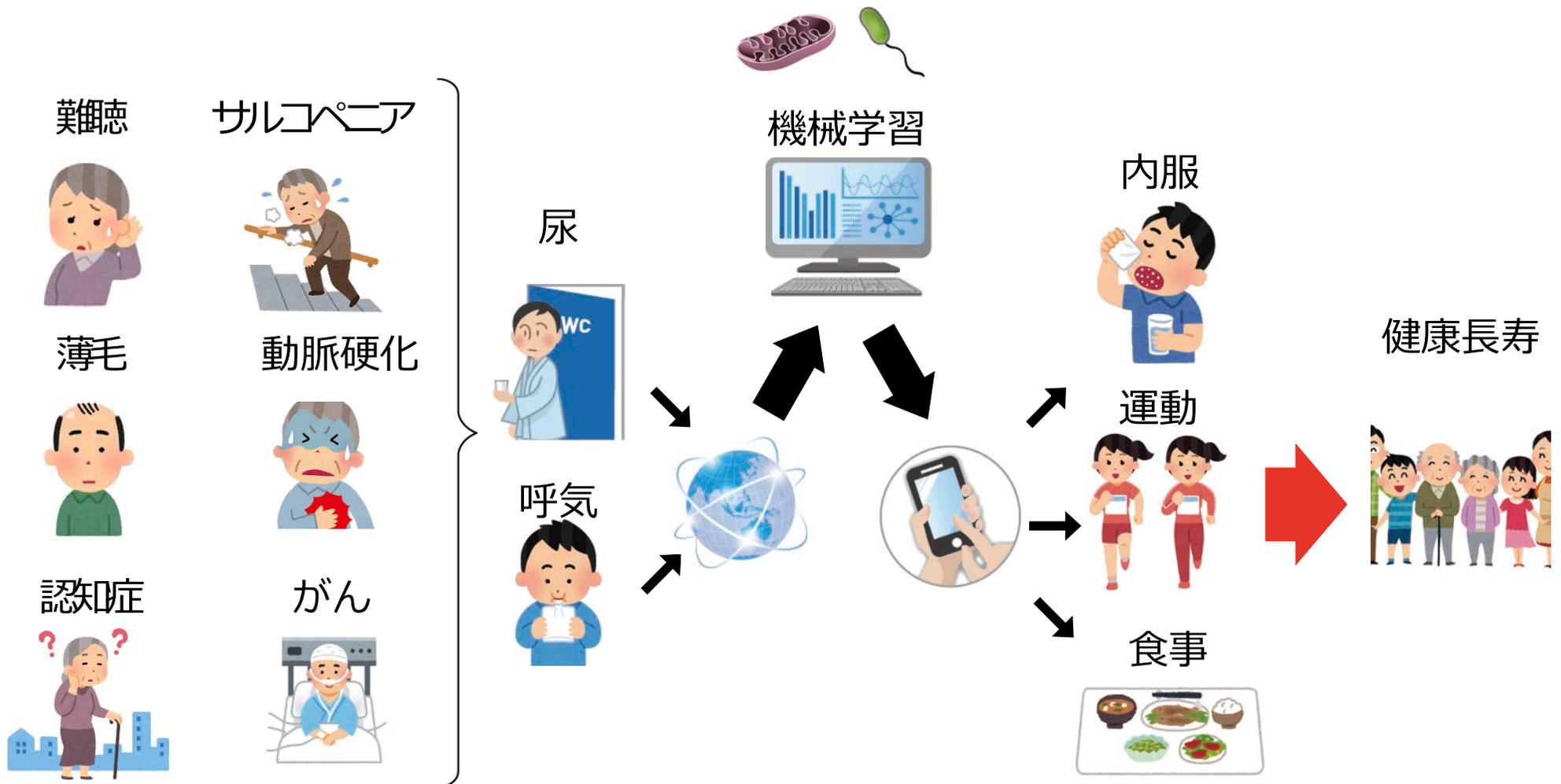


不老不死・長寿の薬



「この研究が目指す2040年の医療・介護を通して見た社会の姿」

2040年までに加齢によって生じるミトコンドリア機能低下が引き起こす未病・病気を自宅や遠隔地で非侵襲的に検知し、IoTを介して各自に最適な内服、運動、食事を提供することでサルコペニアを抑制し100歳まで健康で暮らせる社会



ミトコンドリア病(狭義)と老化(広義)

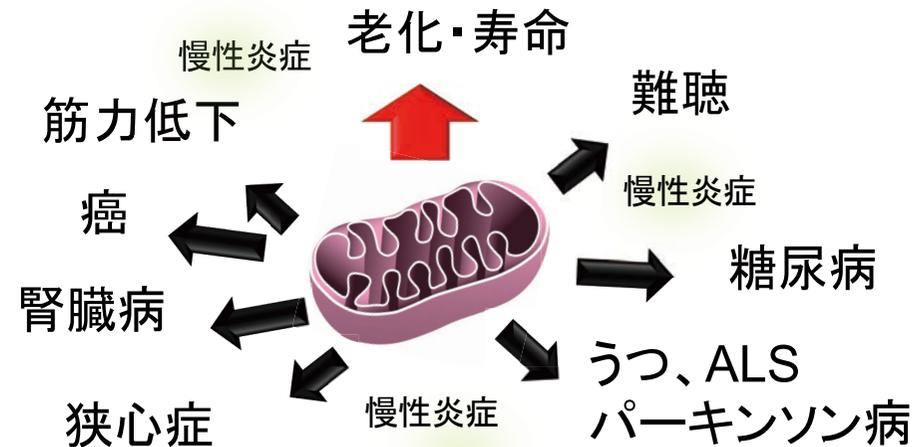
- ATPの枯渇(低酸素・虚血)
- 酸化ストレス(ROS)による細胞死

狭義のミトコンドリア病

緊急性が高いが
治療薬が無い希少疾患



広義のミトコンドリア病



- リー脳症: 乳幼児期から精神運動発達遅延を起こす
- MELAS: 脳卒中様の発作、筋力低下、知能障害を起こし小児に多い
- レーバー病: 視力低下が主症状で20歳前後に発症するケースが多い
- カンズセイヤ-症候群: 眼球運動麻痺、心伝導障害、網膜色素変性

ミトコンドリア病の問題点

構造・原因が複雑



ミトコンドリアゲノム
核ゲノム
酸化ストレス (ROS)
解糖系
脂質代謝
ダイナミックス

診断が難しい



医師
「ミトコンドリア病？」
「診断が見つからない時に出てくる診断」
「wastebasket diagnosis」
「筋肉生検が唯一の診断法」

治療薬がない



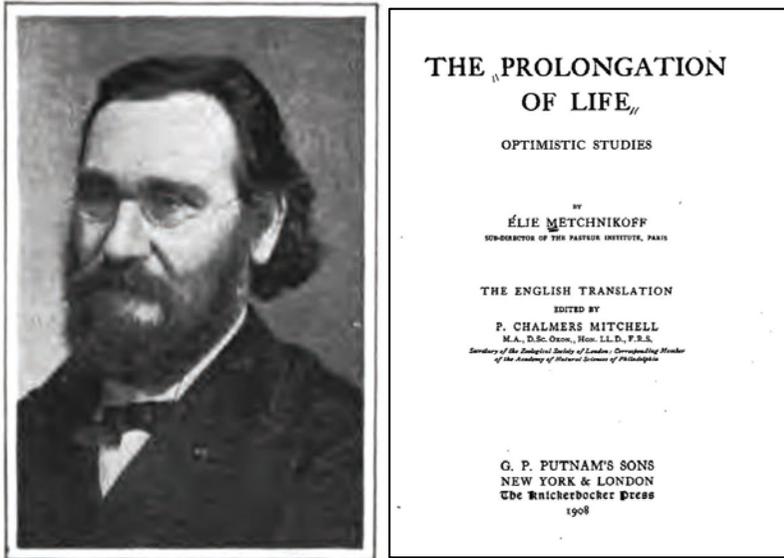
Mito cocktail

L-Carnitine CoQ10 Vit.B2 α-Lipoic acid

家族
「保険を通った治療法が・・・」
「対症療法」

日本はAMEDの支援で創薬が進んでいます！

腸内細菌と長寿



PROF. ELIE METCHNIKOFF,

長寿には地域差があつてセルビア、ブルガリア、ルーマニアでは1896年には5000名以上の長寿者がいた。

一長寿を達成するには一ある種の乳酸菌から作られたサワーミルクかBulgarian bacillusの菌の摂取を勧める。

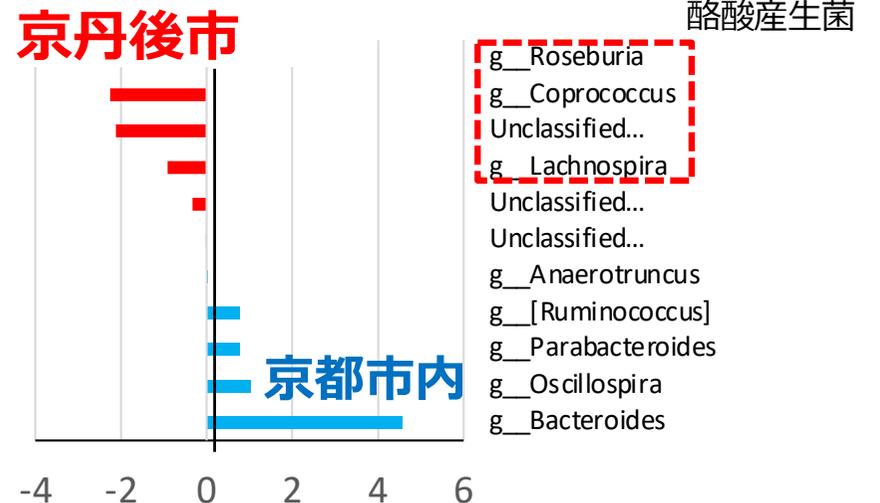
ただしどちらの場合にもミルクシュガー(サッカロース)の同時摂取が求められる。

人口10万人あたりの百歳以上の高齢者の割合



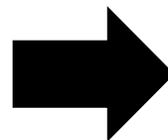
内藤裕二先生

京丹後 vs 京都市内: 腸内フローラ比較



Naito Y et al. J Clin Biochem Nutr 2019 65: 125-131.

ミトコンドリア異常と腸内細菌異常は
加齢に伴う疾患に普遍的に認められる



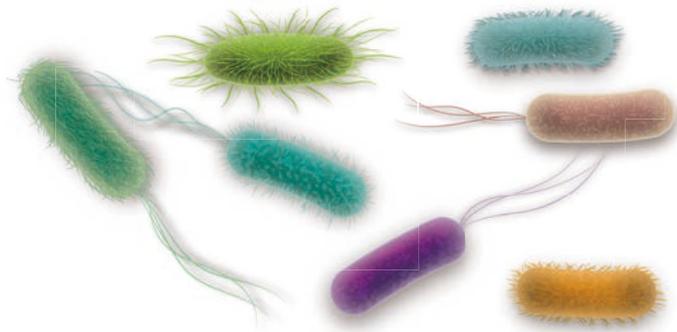
Case and Effect関係
が不明

	変異mtDNA	Circulating mtDNA	腸内細菌叢	組織内菌・代謝物
うつ病	PLoS One0:e0127280, 2015	Neuropsychopharmacol 43: 1557, 2018	Trends Neurosci. 36: 305, 2013	
過敏性腸症候群	J Dig Dis 19 :295, 2018	Inflamm Bowel Dis. 24: 2113, 2018	Gastroenterology 157: 97, 2019	
ALS	Acta Neuropathol Commun 5: 13, 2017	Front. Immunol 10: 1064, 2019	Nature 572: 474, 2019	
アルツハイマー病	Genes Brain Behav 5: 92, 2006	Mol Neurodegener15: 10, 2020	Lancet Neurol 19: 179, 2020	
パーキンソン病	Neurol 41: 38, 1991	Brain 143: 3401, 2020	Cell 167: 1469, 2016	PNAS 114: E7892, 2017
動脈硬化		Exp Gerontol 69: 70, 2015	Trends Cardiovasc Med 29: 141, 2019	Emerg Infect Dis 20: 1942, 2014
大腸癌	Sci Rep 7: 15535, 2017	Br J Cancer 105: : 239, 2011.	Nat. Med 25: 968, 2019	Gut 68: 1335, 2019
食道癌	Mol Med Rep16: 8537, 2017	Mitochondrion 47:238, 2019	Dig Dis Sci 61: 2217, 2016	Clin Cancer Res 22: 5574, 2016
膵癌	Gastroenterology 154: 1620, 2018	Cancer Prev Res 4: 1912, 2011	Nature 574: 264, 2019	Gut 2020 Aug 18, 2020
パーキンソン病	Lancet Neurol 14: :274,2015			

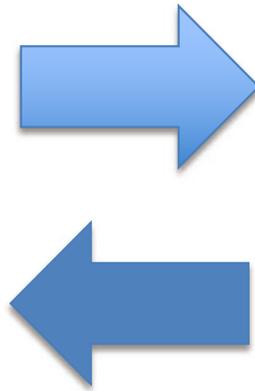
核DNA

腸内細菌とミトコンドリアそして宿主との関係は？

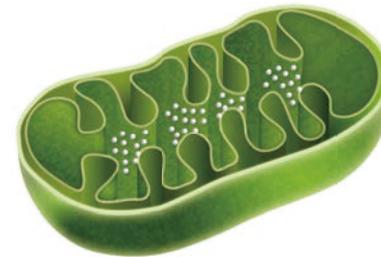
腸内細菌



?

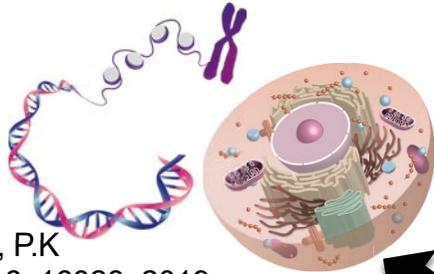


ミトコンドリア



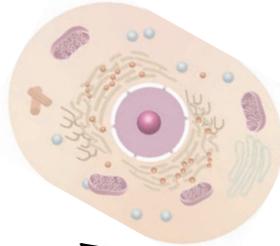
ヒト以外ではミトコンドリア腸内細菌連関が報告されていた

ミトコンドリアと核



Kopinski, P.K
PNAS 116, 16028, 2019

ミトコンドリアと細胞



Mottis A.
Science 366: 827, 2019



Han B.
Cell 169: 1249, 2017

ミトコンドリアから
腸内細菌



コラン酸

腸内細菌から
ミトコンドリア

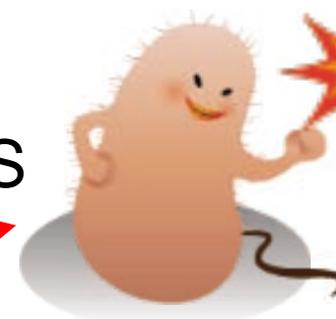


善玉菌

ROS

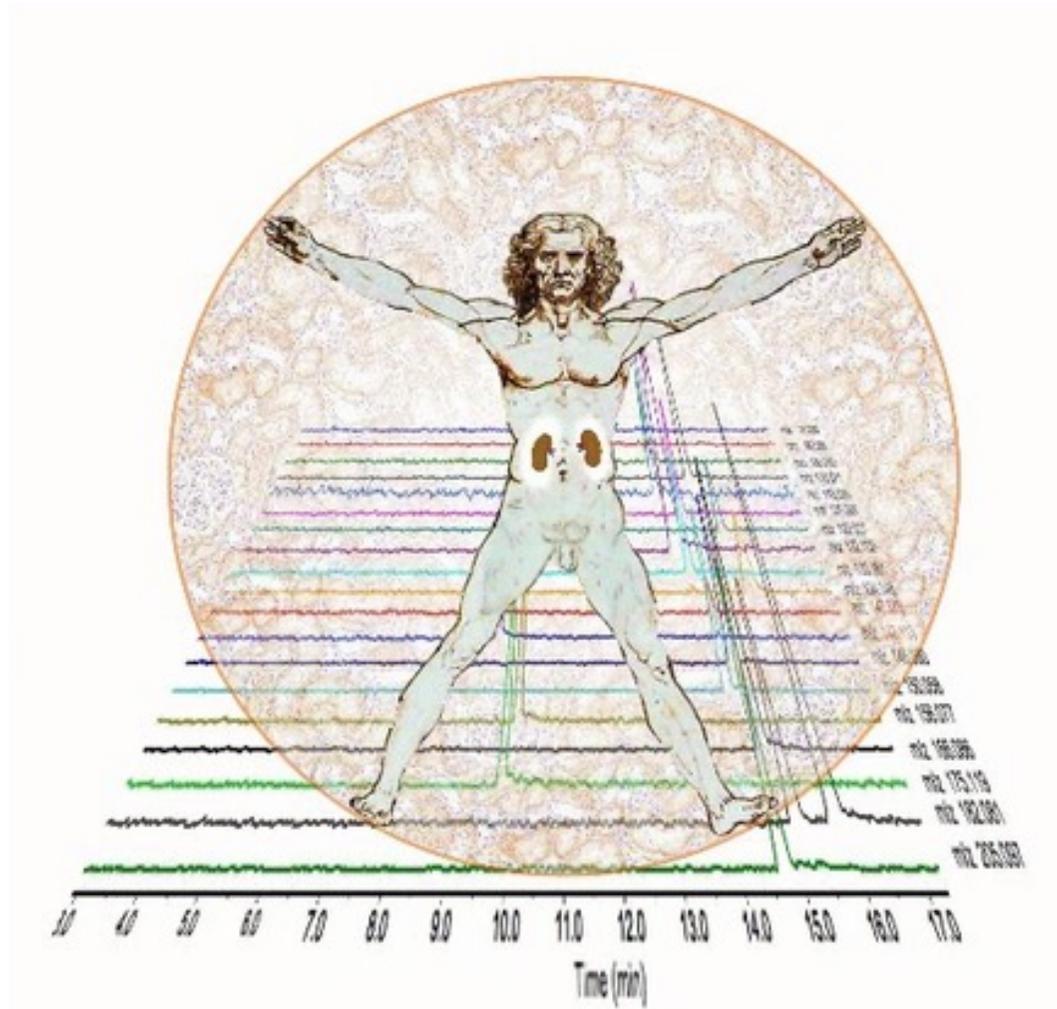


Yardeni T. Sci Signal 12 (588)
eaaw3159, 2019



悪玉菌

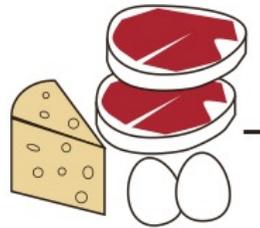
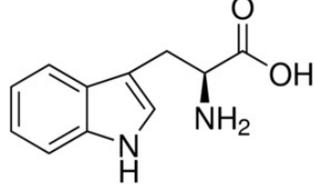
ヒトでは？



腸内細菌の代謝物はミトコンドリアを調節している

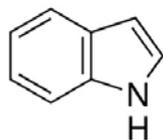
人間の腸内

トリプトファン



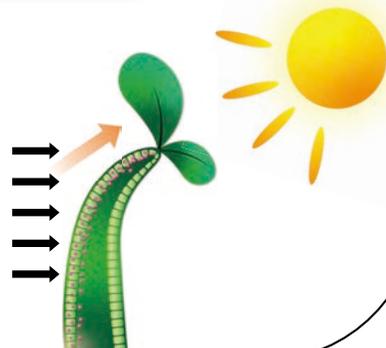
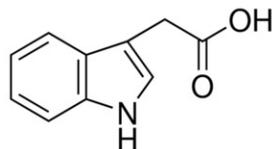
腸内細菌

インドール

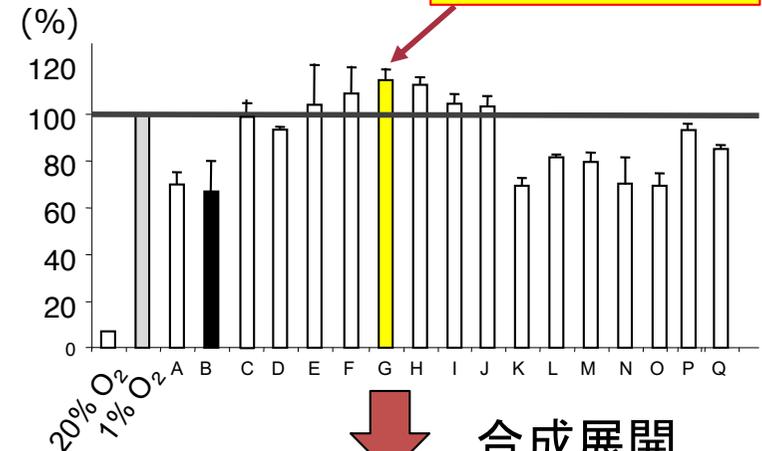


腸内細菌

インドール酢酸
(植物ホルモン)

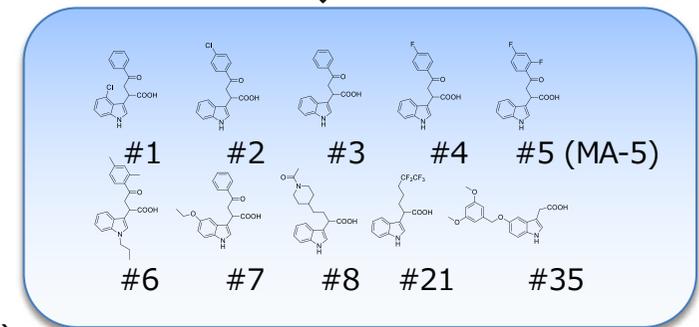


エリスロポエチン産生

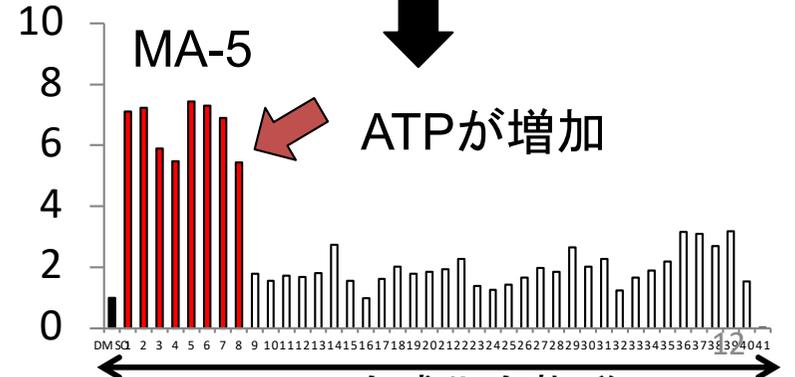


インドール酢酸

合成展開



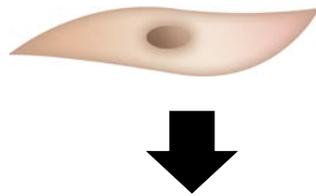
(Fold)



ATPが増加

合成化合物群

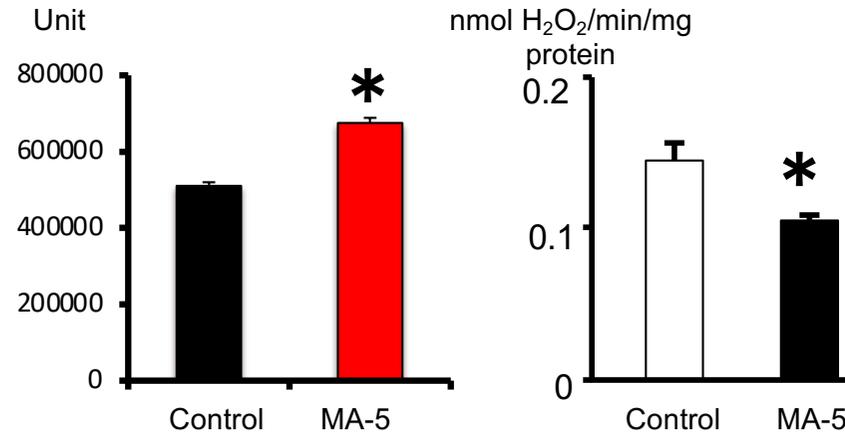
患者さんの皮膚の線維芽細胞培養で機能を見るアッセイの確立



線維芽細胞の培養



<ATP> <ミトコンドリアROS>

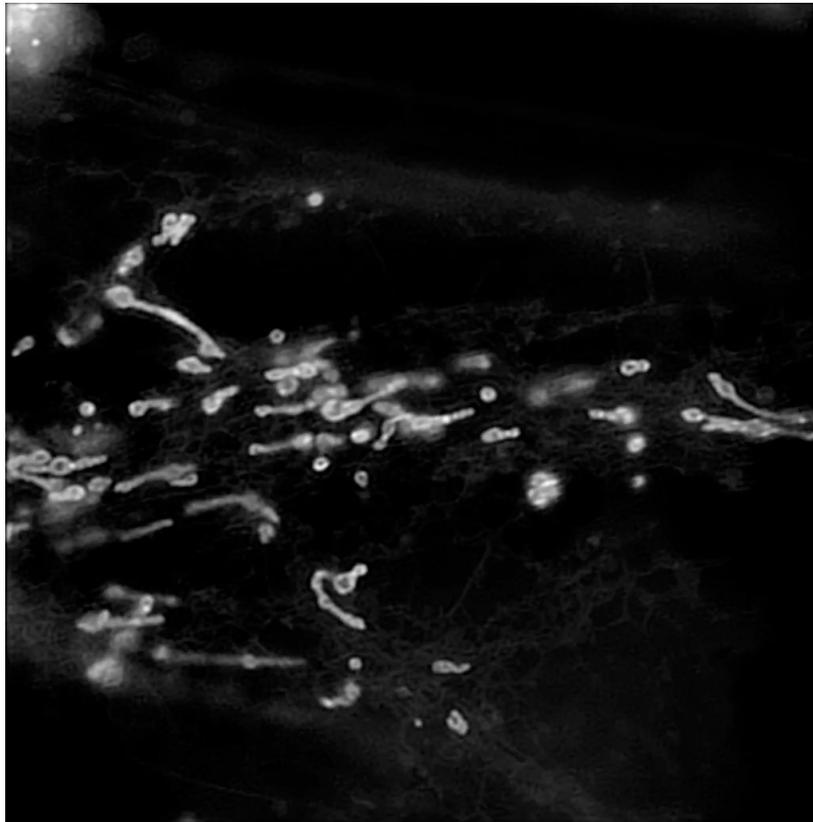


<100人の細胞で有効性を確認>

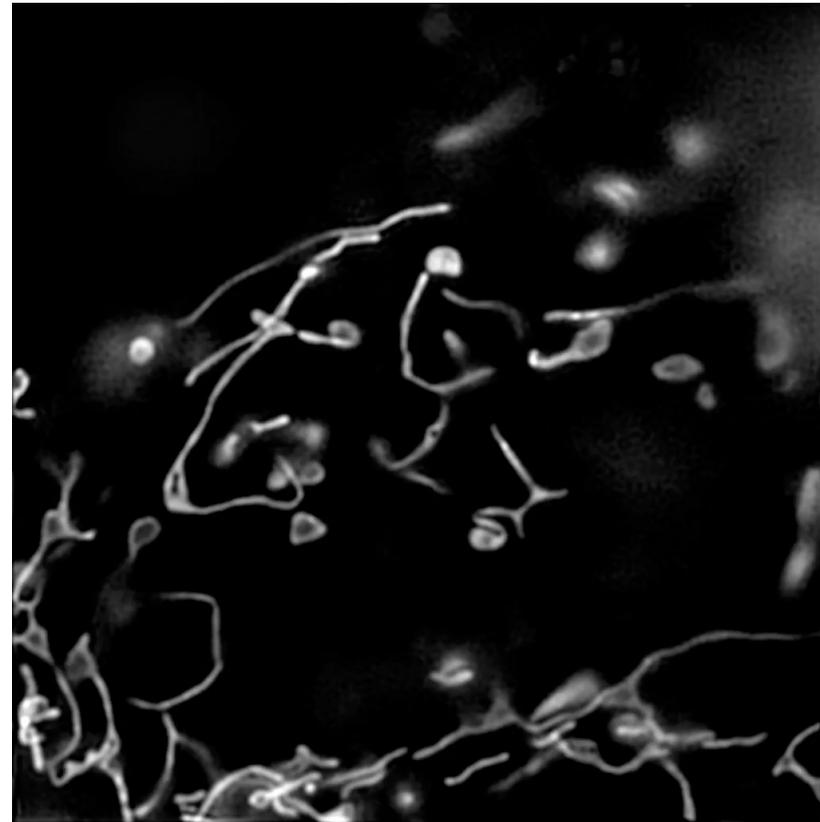
番号	疾患名	名称	Age	Mito.遺伝子変異	変異タンパク	BSO	MA-5効果	GDF-15(用/血塗)	FGF-21測定
1	Normal fib.	Nor.	0	(-)	(-)	(-)	(-)		
2	Leigh (complex I異常)	THK2	8	m.10191 T>C	ND3	(+)	(+)	4555.7	3230.0
3	Leigh	THK5	12	未検	未検	(+)	(+)		
4	Leigh (complex I異常)	THK6	8	m.10191 T>C	ND3	(+)	(+)	2051.5	3241.8
5	Leigh	THK7	16	既知の変異無し	無し	(+)	(+)		
6	Leigh	KCMC10	0	m.10158 T>C	ND3	(+)	(+)		
7	Leigh (complex I異常)	MES4-1		(c.85 C>T)	(NDLFA1)	(+)	(+)	671.2	
8	Leigh (complex IV異常)	KCMC17		(c.367_368delAG)	(SURF1)	(+)	(+)		
9	Leigh(Homoplasm)	KCMC14		m.8993 T>G	ATPase6	(+)	(+)		
10	Leigh	KCMC15		(p.Ala 248 Asp)	(SURF1)	(+)	(+)		
11	LHON (高齢)	THK9	66	m.11778 G>A	ND4	(-)	(-)	2647	434.9
12	LHON (青年)	THK8	18	m.11778 G>A	ND4	(+)	(+)	520.1	80.9
13	LHON (中年)	THK10	41	m.11778 G>A	ND4	(+)	(+)	1322.4	912.1
14	MALAS (腎障害なし)	KCMC9		m.3243 A>G	SRNA-Len	(+)	(+)		
15	MELAS (腎障害あり)	KCMC5		m.3243 A>G	SRNA-Len	未検	未検		
16	MELAS	KCMC11		m.3243 A>T	SRNA-Len	(+)	(+)		
17	MELAS	KCMC12		m.586 G>A	SRNA-Phe	(+)	(+)		
18	MELAS (腎障害あり)	THK12	56	m.3243 A>G	SRNA-Len	(+)	(+)	5505.7	1708.1
19	MELAS	MES4-1		m.4450G>A	SRNA-Mer	(+)	(+)	784.5	
20	KSS(complex normal)	THK4	13	既知の変異無し	無し	(+)	(+)	2900.2	2088.5
21	先天性大脳白質形成不全症	F488		c.217 G>A, c.574 C>T	(PNPT1)	(+)	(+)		
22	SMA(腎臓筋萎縮症)	KCMC6		未検	未検	(+)	(+)		
23	OPA1 欠損症	THK14	73	c.1377_1381delGTGAA	p.Aaa459 Metfs	(+)	(+)	1310.2	215.8
24	未分類 (Ret CKD)	THK1	13	既知の変異無し	無し	(+)	(+)	4910	789.9
25	未分類 (complex IV異常)	THK3	3	検計中	不明	(+)	(+)	1071.4	66.5
26	未分類 (Misc)	THK11	64	既知の変異無し	無し	(+)	(+)	4428	396.4

MA-5は患者ミトコンドリアダイナミクスを改善する

患者さんミトコンドリア



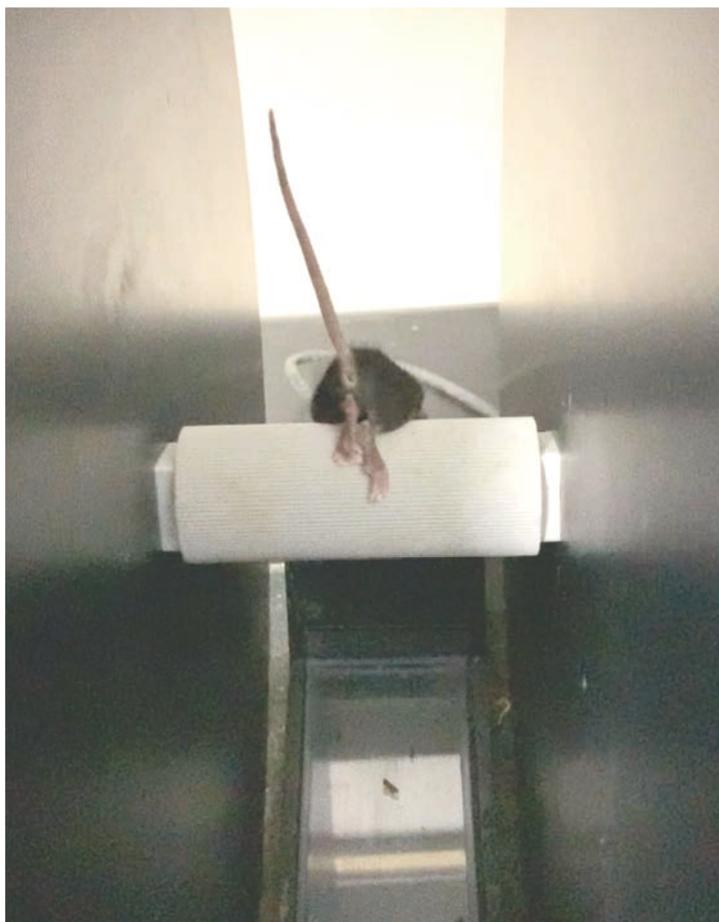
MA-5



MA-5は疾患マウスの運動機能低下を改善する

中枢神経症状による運動能力低下の評価 (Rotarod Test)

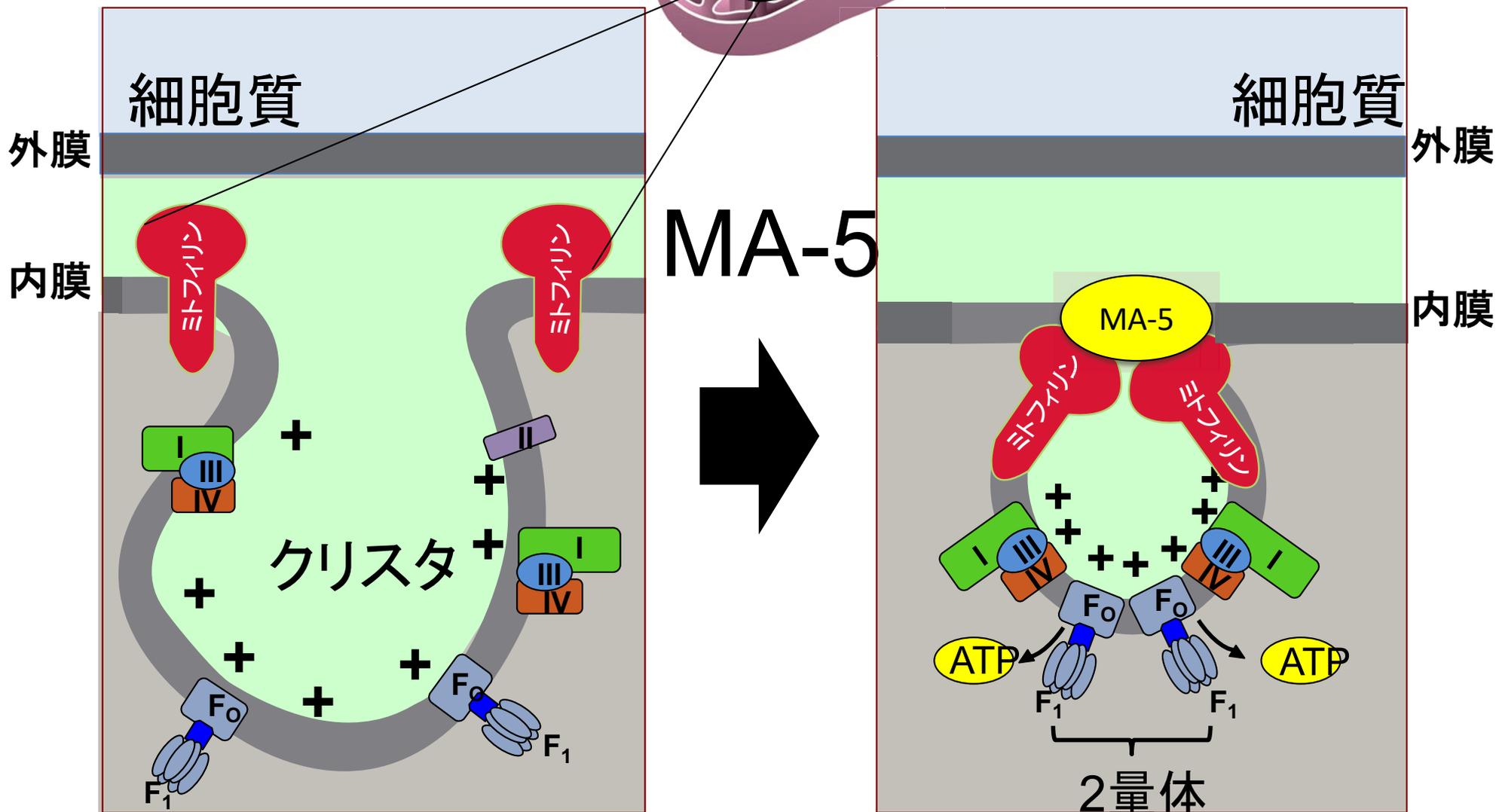
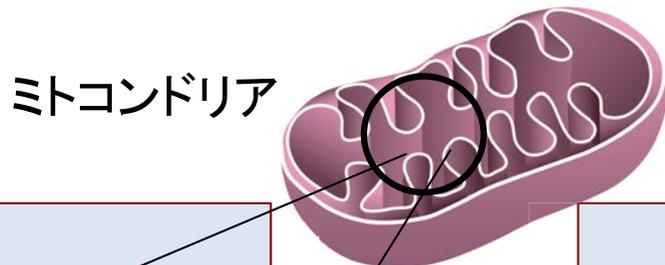
Disease mouse



Disease+ MA-5

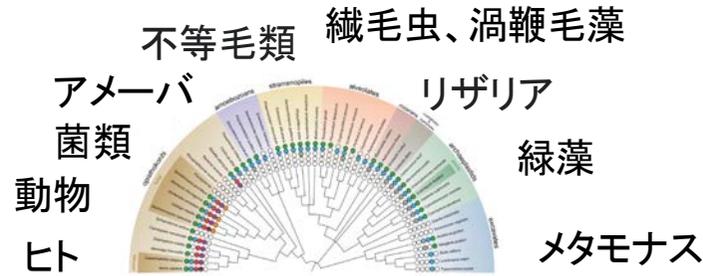


ミトフィリンと結合する事で
ATP合成酵素の重合を促進しATPを作る

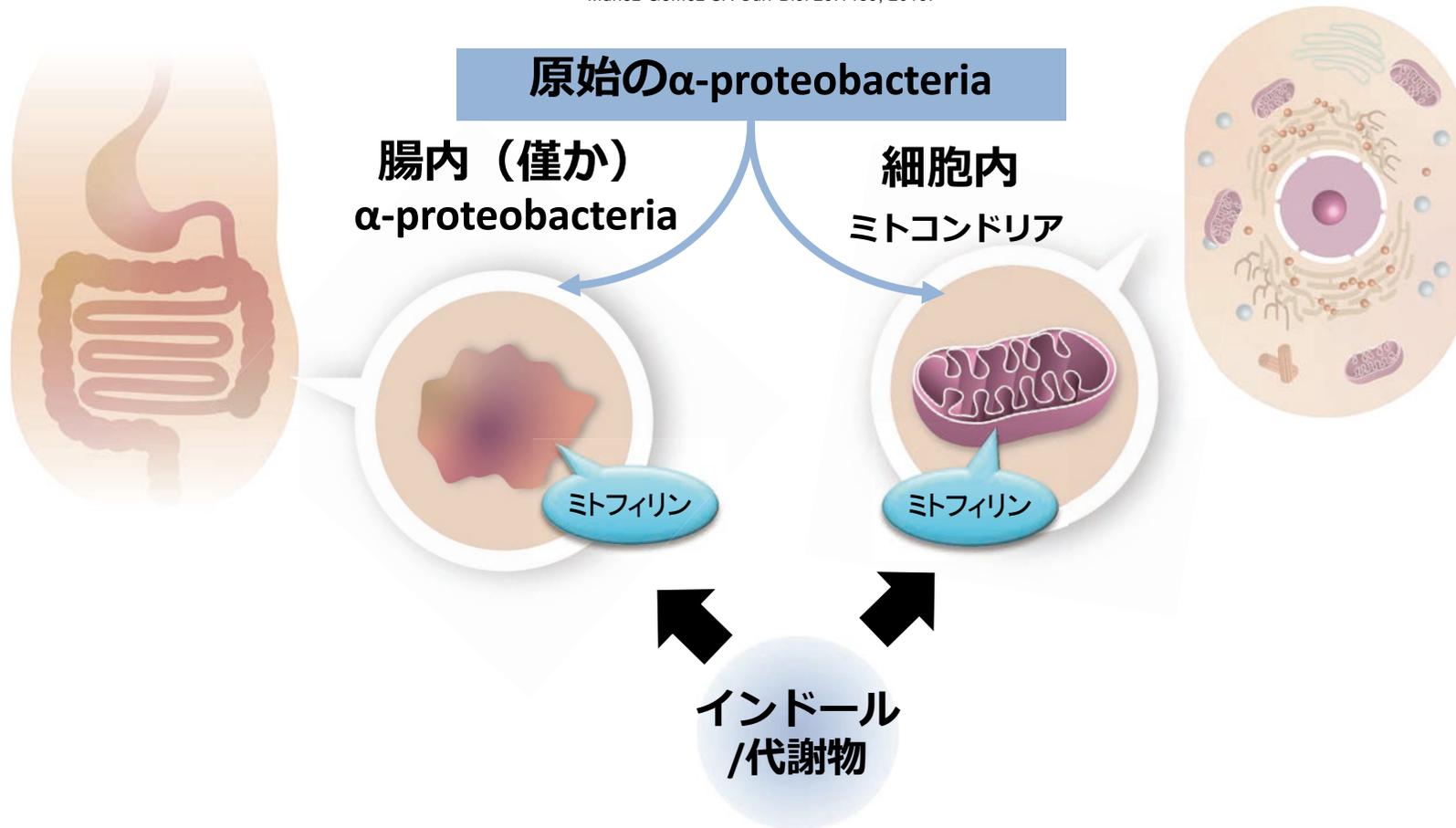


ミトコンドリアと腸内細菌の類似性

ミトフィリンはミトコンドリア祖先のバクテリアからヒトまで保存されている



Munoz-Gomez SA Curr Biol 25:1489, 2015.



“ミトコンドリア・腸内細菌連関の発見(ヒト)”

パーキンソン病
アルツハイマー病
うつ
がん
腸炎
ALS

ROS

頑張れ!

ミトコンドリア病治療薬・食品



ATP



頑張れ!

ROS

核DNA

ミトコンドリア
DNA

腸環境

悪玉菌

善玉菌

【病態解明】 「ミトコンドリア・腸内細菌ネットワーク」の解明



個別化
ミトコンドリア
医療



ミトオミックス

東北大学病院

- がん（食道、膵臓、大腸）
- うつ
- 炎症性腸疾患
- ALS、ミトコンドリア病

口腔 呼気 血液 尿 糞便 全ゲノム



癌組織



癌部
非癌部

全ゲノム
代謝物

メタボローム・メタゲノム

慶応大学



ミトコンドリア

順天堂大学 千葉県
/理研 癌センター



千葉こども
病院



東北メディカル・メガバンク

全ゲノム



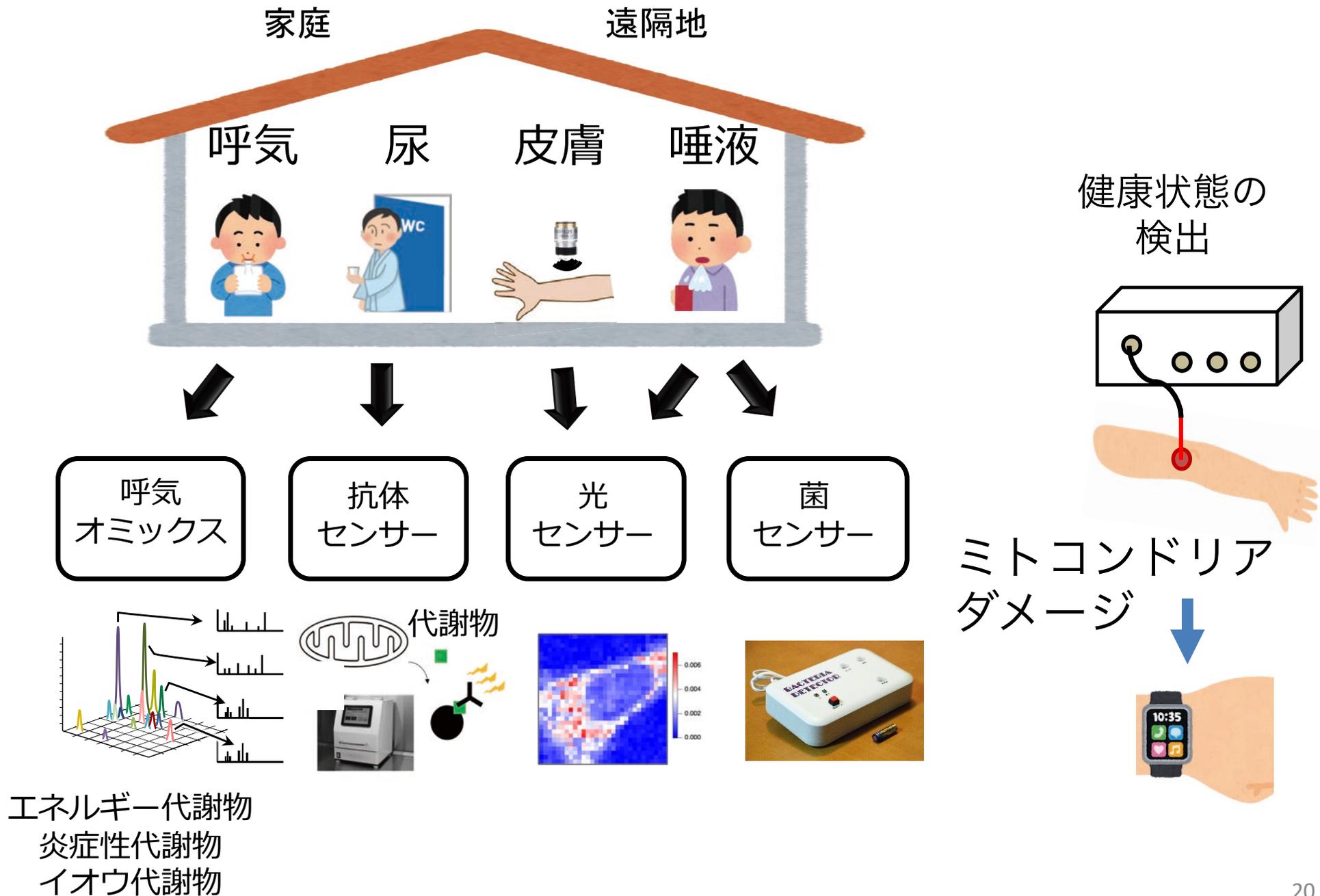
- 三世代コホート
- 企業が集めた糞便



血液 尿



【検知】非侵襲的ミトコンドリアセンサー



海外との連携

Paul Anderson
Harvard University



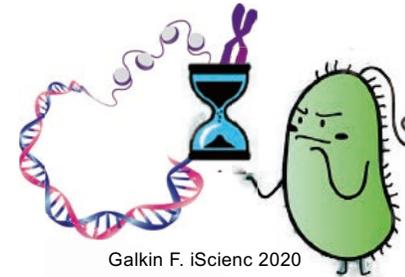
ストレス対応

ストレス

Laurie Comstock
Harvard University



腸内加齢時計

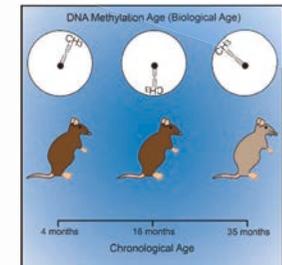


Galkin F. iScienc 2020

Vadim Gladyshev,
Harvard University



加齢エピゲノム時計



Elizabeth Jonas
Yale University

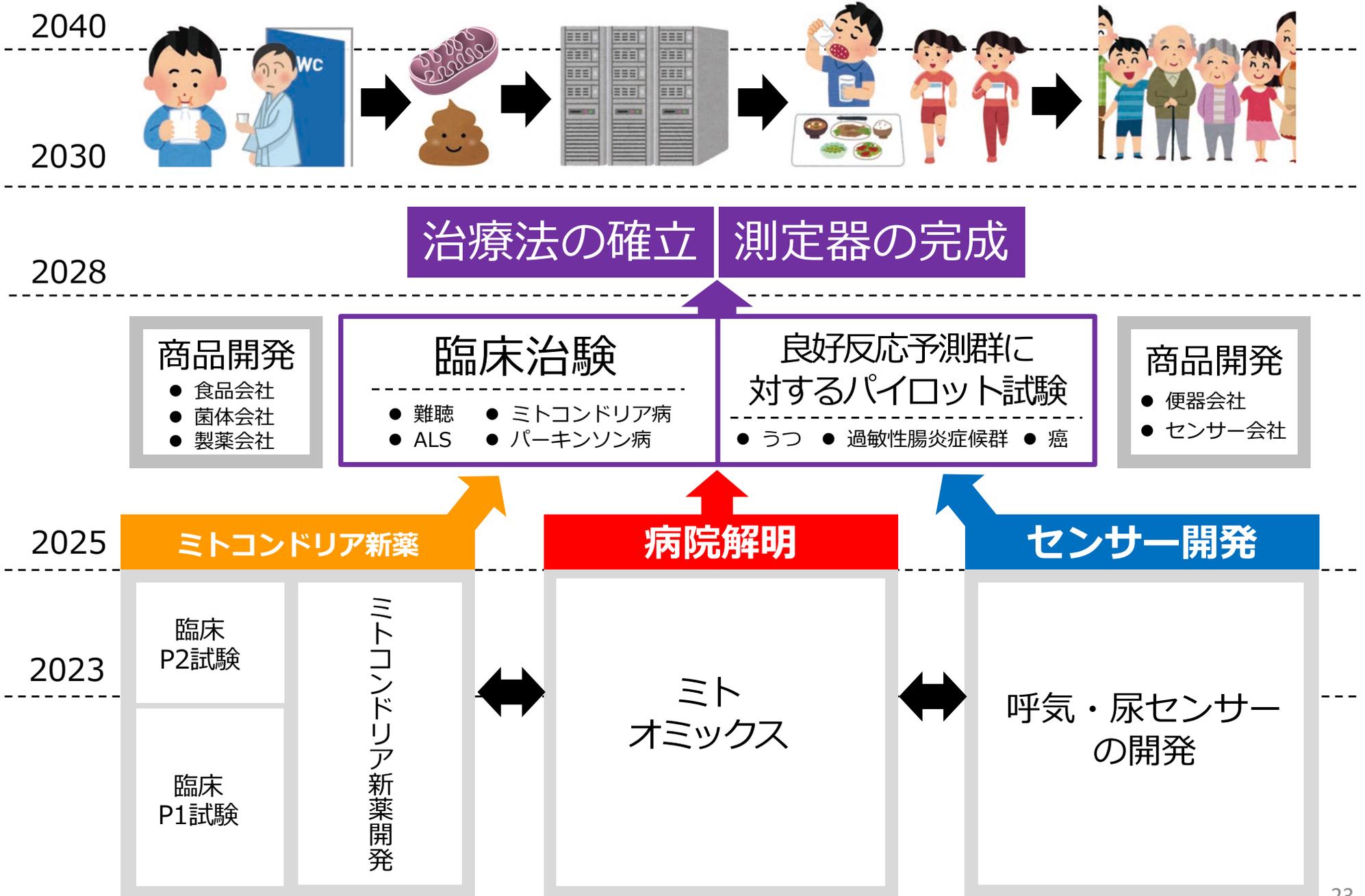


ATP

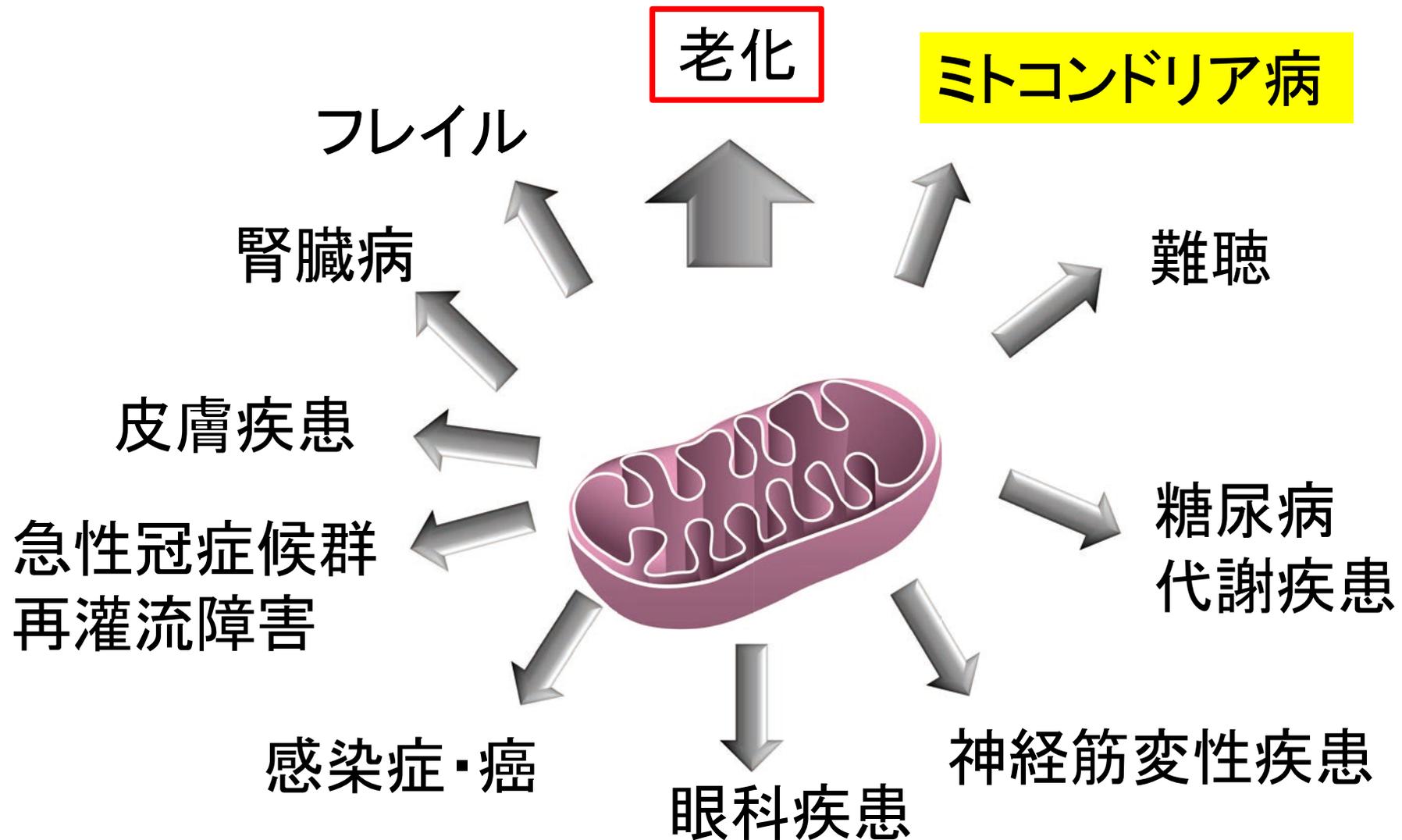


ROS

ミトコンドリア医療達成への道のり



ミトコンドリア機能改善による加齢抑制



Mito? Go to Japan!



Tohoku University Hospital



狭義のミトコンドリア病

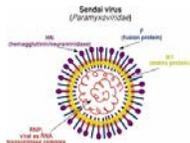
海外から



日本国内

広義のミトコンドリア病

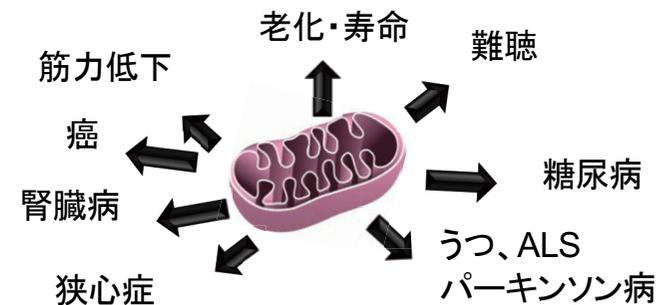
治験・治療のメッカに



センダイウイルス



瀬名秀明
撮影=佐々木隆二



あまり長く生きることは迷惑なのだろうか!?

To live too long is nuisance!?

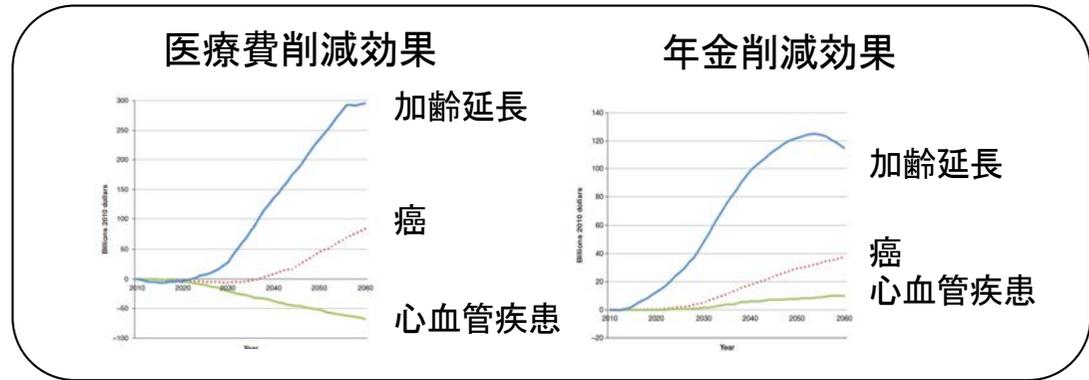


LIFE Magazine
Old Age
July 13, 1959

- ・人口が増えると消費が増え環境は悪くならないか
- ・若い労働者が仕事から閉め出されないか
- ・社会保障制度が破綻しないか



健康寿命の延伸による介護費の削減度合い



Goldman D. Cold Spring Harb
Perspect Med 6:a025072, 2015



”老人の治療”でなく”老化という疾患”の治療
医療として国民福祉に貢献



Public domain as Title 17 of the United States Code

ELSIを考えてゆく事が必要

END