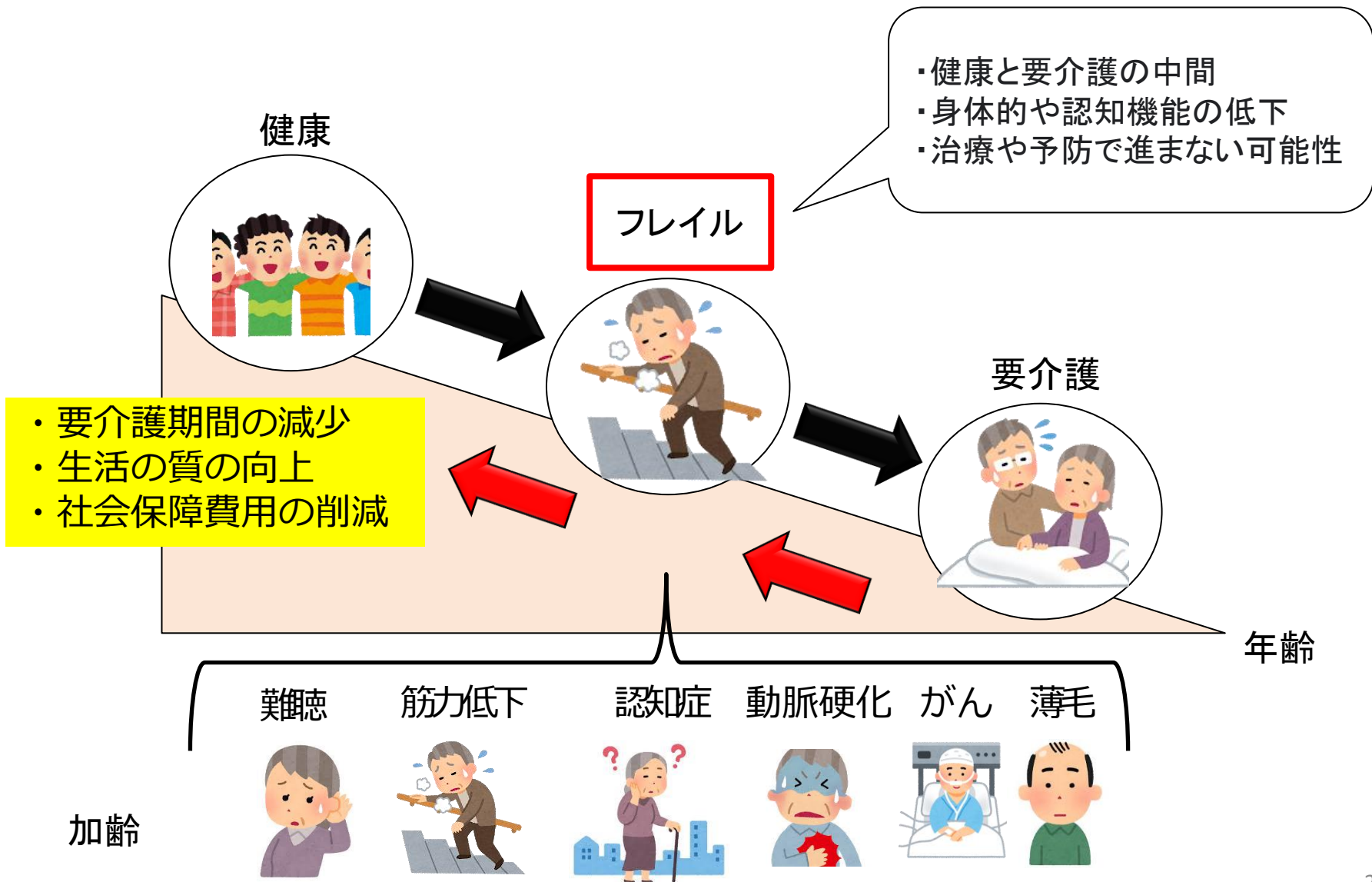


**ムーンショット型研究開発事業
目標7(AMED)**

**ミトコンドリア機能改善を介した
健康長寿**

**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
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



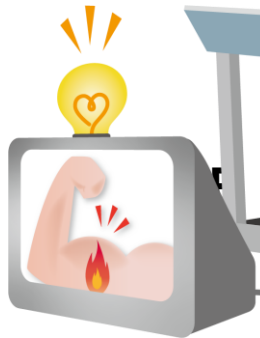
全ての道はミトコンドリアに通ず？

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

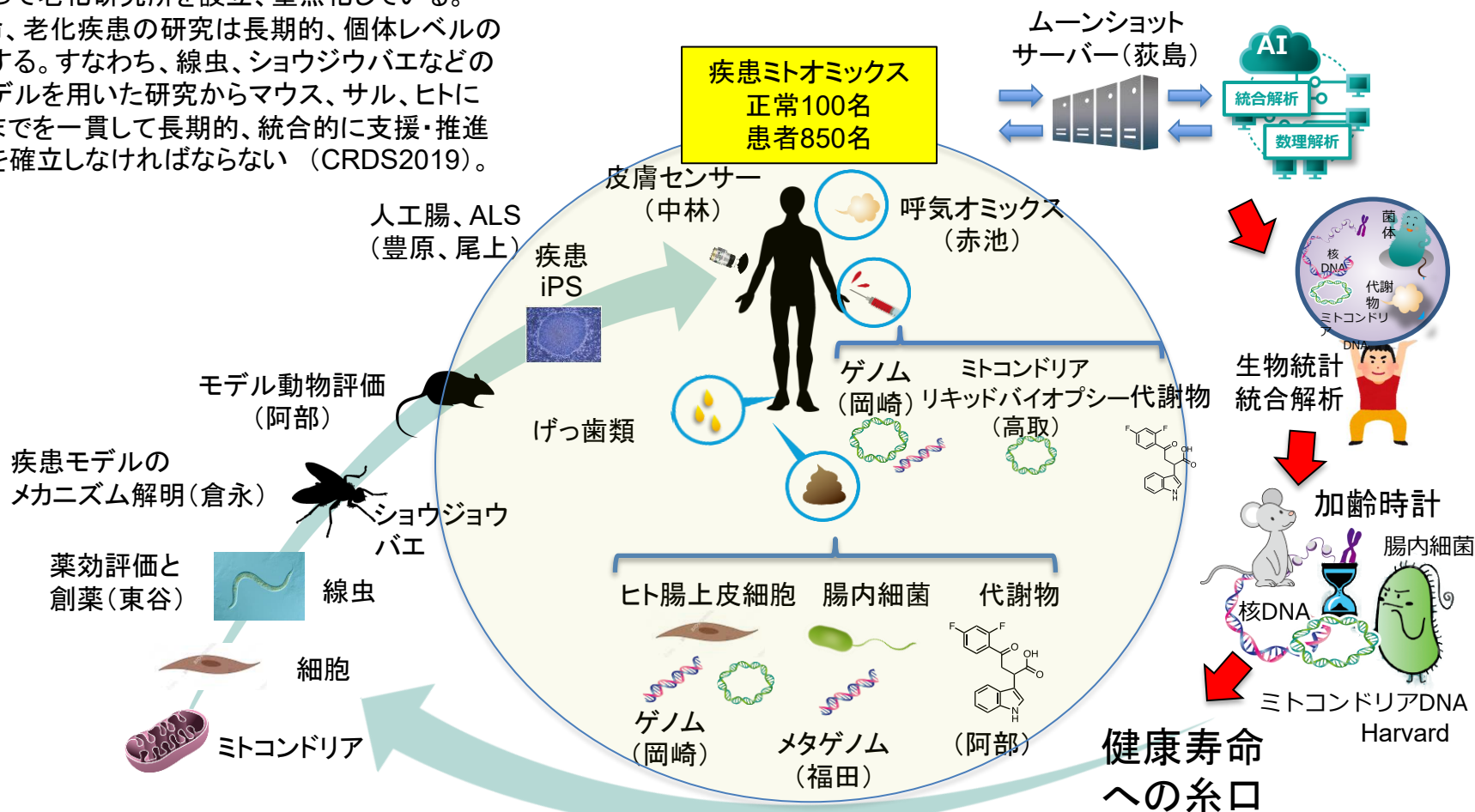
善玉菌

本プロジェクトの目指す2040年の社会の姿



本研究における加齢の一元的解析

世界は競って老化研究所を設立、重点化している。老化・寿命、老化疾患の研究は長期的、個体レベルの解析を要する。すなわち、線虫、ショウジョウバエなどの短寿命モデルを用いた研究からマウス、サル、ヒトによる研究までを一貫して長期的、統合的に支援・推進する体制を確立しなければならない (CRDS2019)。



- 培養細胞、線虫、ショウジョウバエ、マウス、ブタ及びヒトiPS細胞、腸内細菌、ヒト治験を通じてミトコンドリアの機能調節メカニズムと加齢を一元的に解明し、リハビリ・食品開発・創薬を行う。
- 基礎研究で得られた知見は直ぐに動物実験で検証して、基本原理の探索のサイクルを通して老化・寿命研究を推進し健康長寿社会を世界に先駆けて実現してゆく。

ミトオミックス

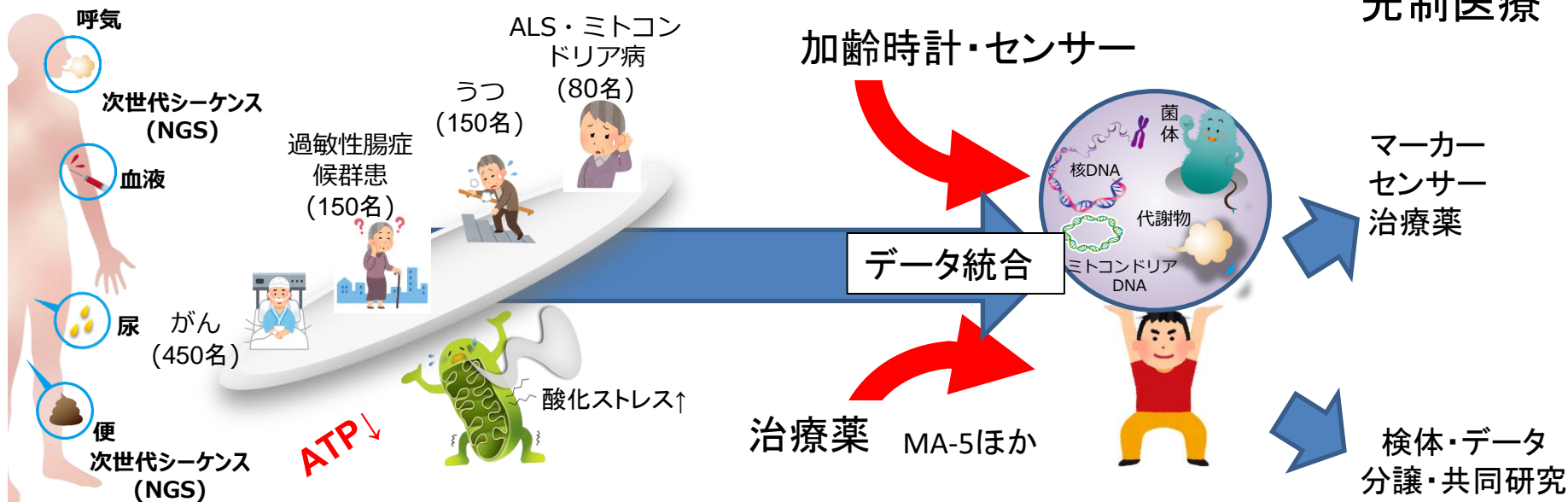


患者さんから全ての生体試料を集めてマルチオミックス解析を行い
加齢を解明し医療を作り出す医学

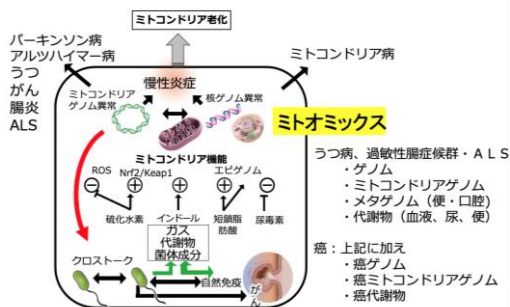
<仮説>

<検証>

ミトコンドリア
先制医療



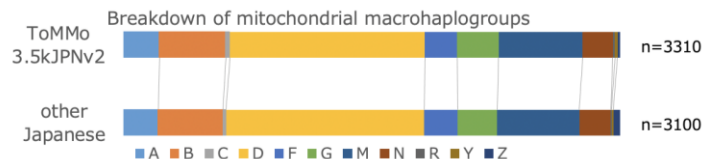
ミトコンドリアの機能低下を全人的に検索する



患者サンプル収集達成

	呼吸気	がん	うつ	IBS	メタゲノム	ミトコンドリア
サンプル数	150	130	150	150	777	30
検出率	7% (7)	77% (109)	7% (7)	0% (0)	7% (7)	7% (7)
DNAミトゲノム	0% (0)	0% (0)	77% (109)	0% (0)	7% (7)	0% (0)
ミトコンドリアゲノム	7% (7)	7% (7)	77% (109)	0% (0)	7% (7)	7% (7)
マーカー	66% (100)	7% (7)	0% (0)	77% (109)	77% (109)	77% (109)
ミトコンドリアDNA	7% (7)	7% (7)	77% (109)	7% (7)	7% (7)	7% (7)
マーカー	66% (100)	77% (109)	77% (109)	77% (109)	77% (109)	77% (109)
PCR	66% (100)	77% (109)	77% (109)	77% (109)	77% (109)	77% (109)
ミトゲノム (5-mer)	66% (100)	0% (0)	77% (109)	77% (109)	7% (7)	77% (109)
ミトゲノム	66% (100)	77% (109)	7% (7)	77% (109)	77% (109)	0% (0)
マーカー	66% (100)	77% (109)	77% (109)	7% (7)	0% (0)	77% (109)

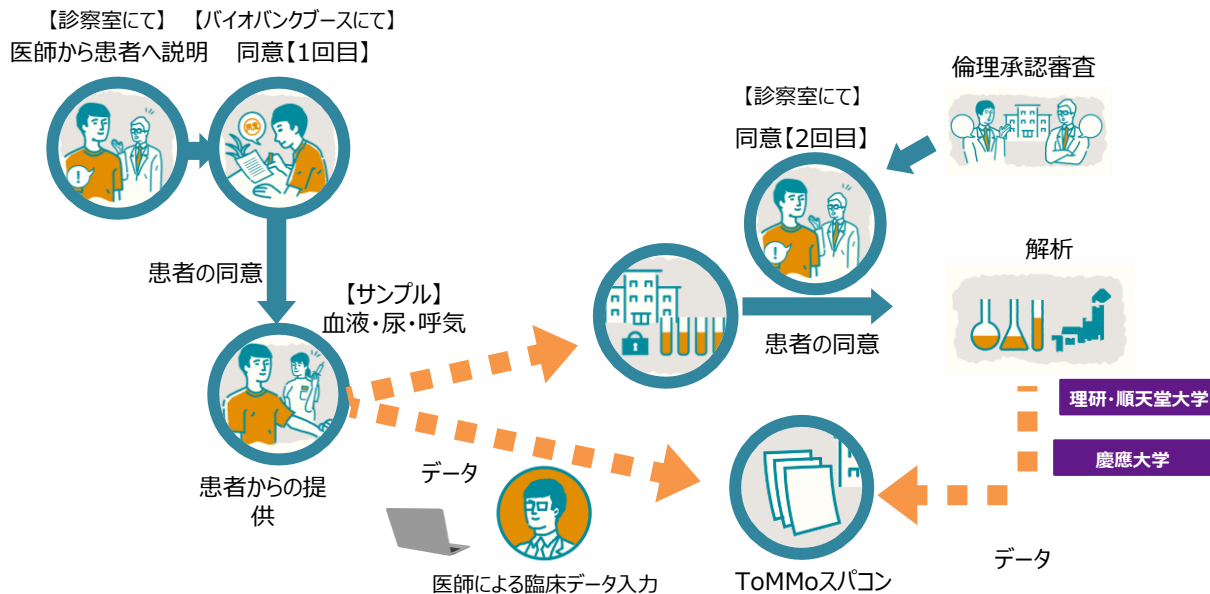
ToMMoのミトコンドリアデータは
日本人集団を代表する(3000人のデータ)



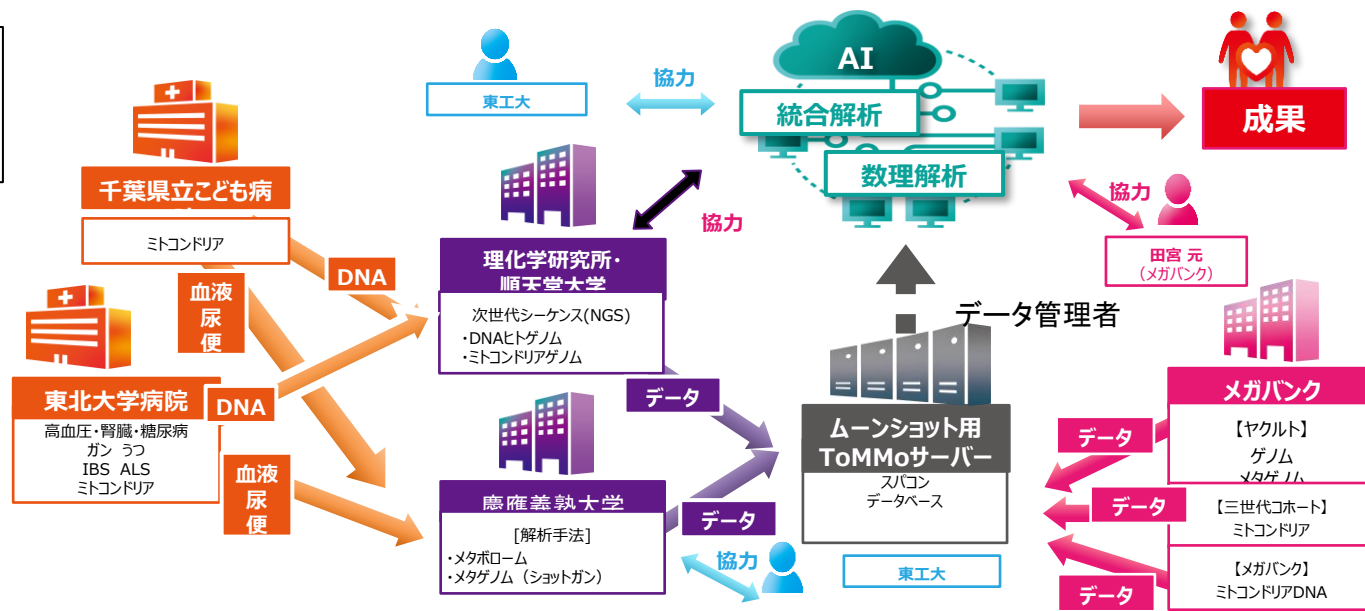
病院における検体収集とデータ管理システムの構築



検体収集システム (倫理同意を含む)



検体解析システム & データマネジメントシステム



ミトコンドリアをターゲットとした創薬

<既存薬>

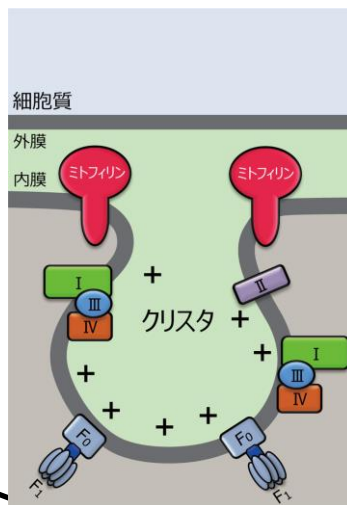
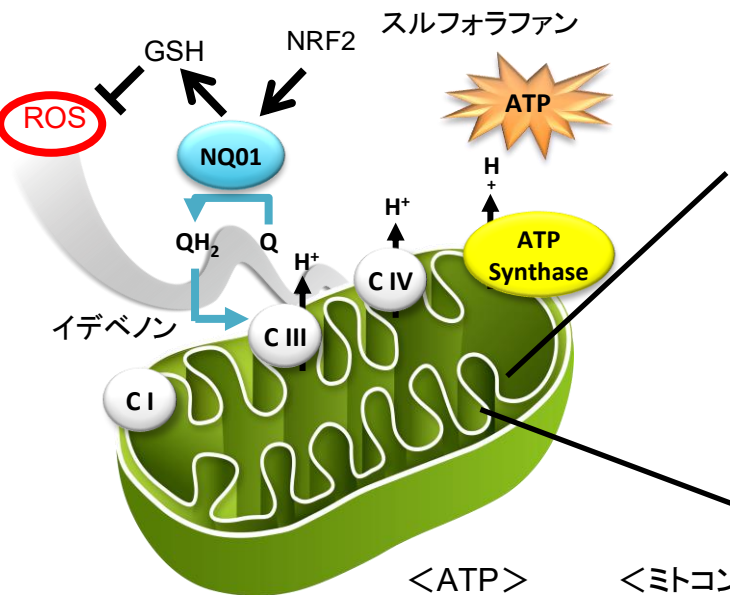
抗酸化剤

イデベノン	CoQ10
ビタミン類	リポ酸

<MA-5>

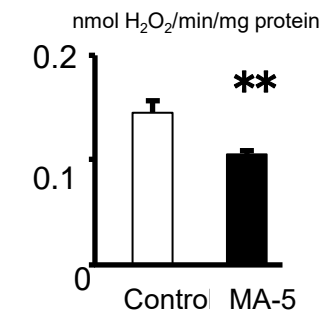
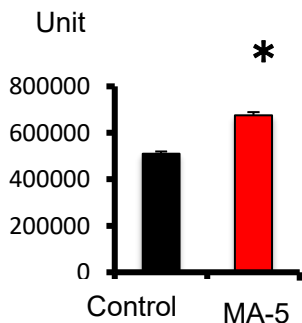
結蛋白ミフィリンを介した
新規構造活性メカニズム

どのコンプレックス(部品)
が傷んでいても効果がある

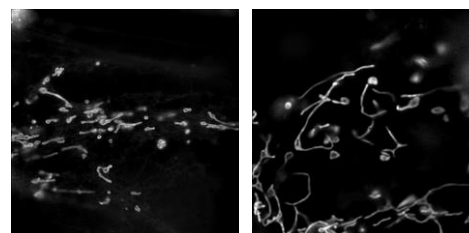


<ATP>

<ミトコンドリアROS>

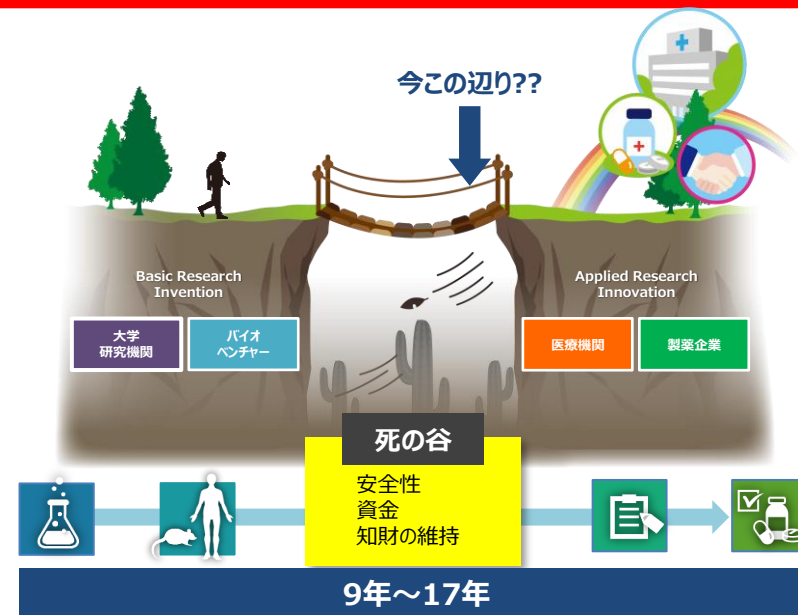


番号	疾患名	名称	Age	Mito.遺伝子変異	変異タイプ	BSO	MA-5効果	ROS(15用/血液)	ROS(21測定)
1	Normal fib.	Ner.	0	(-)	(-)	(-)	(-)		
2	Leigh (complex I異常)	THK2	8	m.10191 T>C	ND3	(+)	(+)	4555.7	3230.0
3	Leigh	THK5	12	未検	未検	(+)	(+)		
4	Leigh (complex I異常)	THK6	8	m.10191 T>C	ND3	(+)	(+)	2851.5	3241.8
5	Leigh	THK7	16	既知の変異無し	無し	(+)	(+)		
6	Leigh	KCMC10	0	m.10191 T>C	ND3	(+)	(+)		
7	Leigh (complex I異常)	MES41		(c.51 C>T)	(ND1F4)	(+)	(+)	671.2	
8	Leigh (complex IV異常)	KCMC17		(c.337_308delAG)	(SURF1)	(+)	(+)		
9	Leigh (Hemoplaxin)	KCMC14		m.899 T>G	ATP6b	(+)	(+)		
10	Leigh	KCMC15	41	(p.Ala 248 Asp)	(SURF1)	(+)	(+)		
11	LHON (高齢)	THK9	66	m.1177 G>A	ND4	(-)	(-)	2647	434.9
12	LHON (青年)	THK8	18	m.1177 G>A	ND4	(+)	(+)	510.1	88.9
13	LHON (中年)	THK10	41	m.1177 G>A	ND4	(+)	(+)	1322.4	912.1
14	MALAS (腎臓発症なし)	KCMC9		m.320 A>G	ND3A-Len	(+)	(+)		
15	MELAS (腎臓発症あり)	KCMC5		m.320 A>G	ND3A-Len	未検	未検		
16	MELAS	KCMC11		m.320 A>T	ND3A-Len	(+)	(+)		
17	MELAS	KCMC12		m.581 G>A	ND3A-Phe	(+)	(+)		
18	MELAS (腎臓発症あり)	THK12	56	m.320 A>G	ND3A-Len	(+)	(+)	5565.7	1708.1
19	MELAS	MES41		m.4496 G>A	ND3A-Met	(+)	(+)	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	F48		c.227 G>A c.529 C>T	(DPY11)	(+)	(+)		
22	SMA (腎臓発症あり)	KCMC6		未検	未検	(+)	(+)		
23	OPA1欠損症	THK14	73	c.1377_1380delTCCTAA	p.Asn69 Met	(+)	(+)	1310.2	215.8
24	未分類 (Shi, KD)	THK1	13	既知の変異無し	無し	(+)	(+)	4910	789.9
25	未分類 (complex IV異常)	THK3	3	検出中	不明	(+)	(+)	1871.4	66.5
26	未分類 (Mito)	THK11	64	既知の変異無し	無し	(+)	(+)	4428	296.4





治験施設提供



<掲載メディア>

日本経済新聞、日経バイオテック、
日経メディカル、FNNプライムオンライン、
Oテレニュース24、時事通信、河北新報、
仙台放送、宮城テレビ、東北放送、NHK ほか

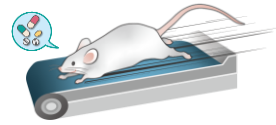
- ◆ 世界初・日本発。ミトコンドリア病克服への第一歩に。
- ◆ 開発したMA-5は、ミトコンドリア病注1患者さんの細胞や病態モデル動物で効果が確認されている画期的なミトコンドリア病治療薬候補化合物。
- ◆ 成人健常者56人を対象としてMA-5の経口投与を行う臨床試験を開始。
- ◆ 成人健常者を対象として行い、MA-5の安全性・体内動態を確認することを目的としている。
- ◆ 患者会との連携をすすめる。

MA-5の適応と考えられる疾患

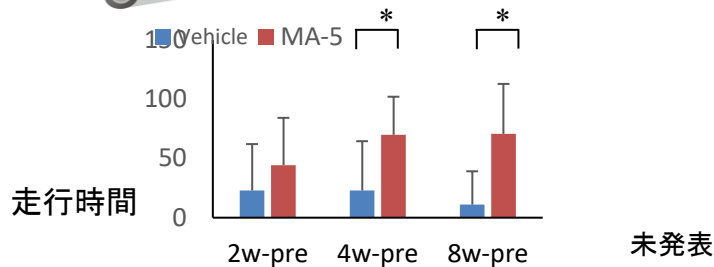
筋力低下



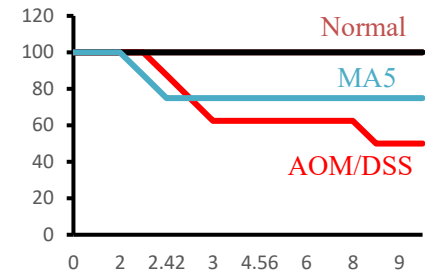
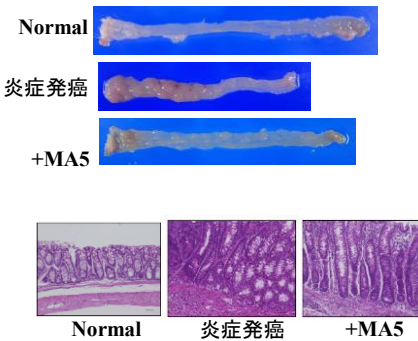
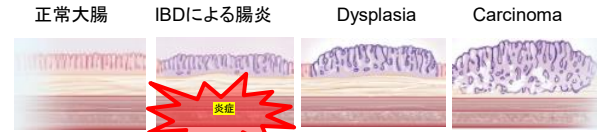
疾患マウス
+ MA-5



疾患マウス



炎症発癌

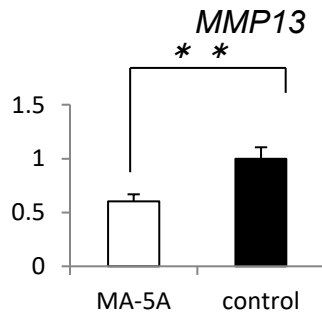
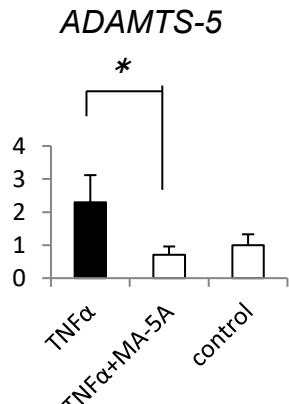
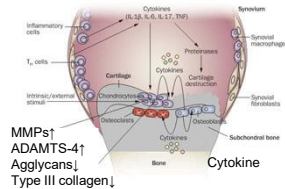


出願番号: 特願2019- 63638
 発明の名称: がんの予防又は治療剤
 出願日: 平成31年3月28日

変形性関節症



変形性関節症の軟骨細胞はIL-1β, TNF-αなどの炎症性サイトカインを産生。炎症性サイトカインは軟骨基質分解酵素であるMMP-13, ADAMTSの発現を促進。



軟骨基質分解酵素の産生抑制剤
 特許番号6977990
 登録日2021年12月3日

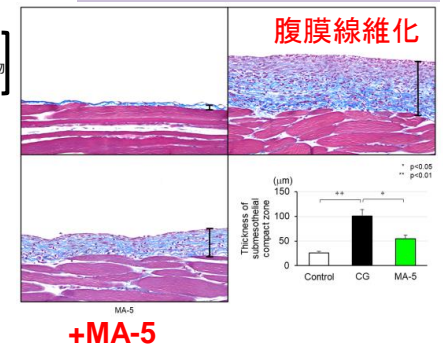
腹膜透析

長崎大学西野友哉教授との共同研究

血液透析 ↔ 腹膜透析

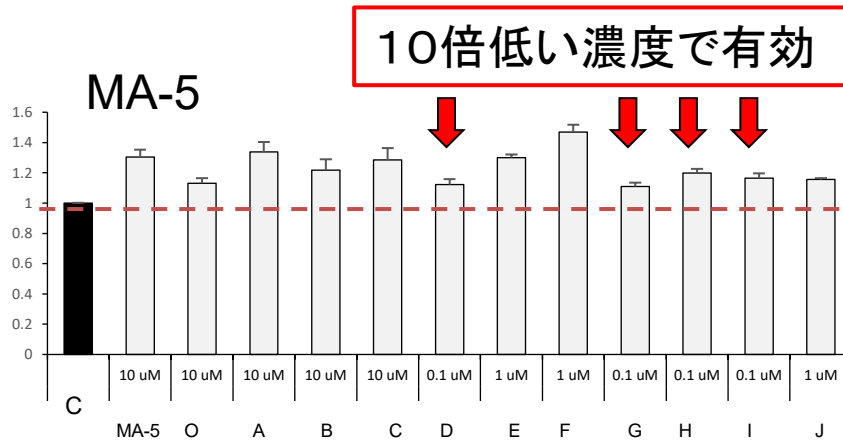


MA-5による腹膜線維化の抑制

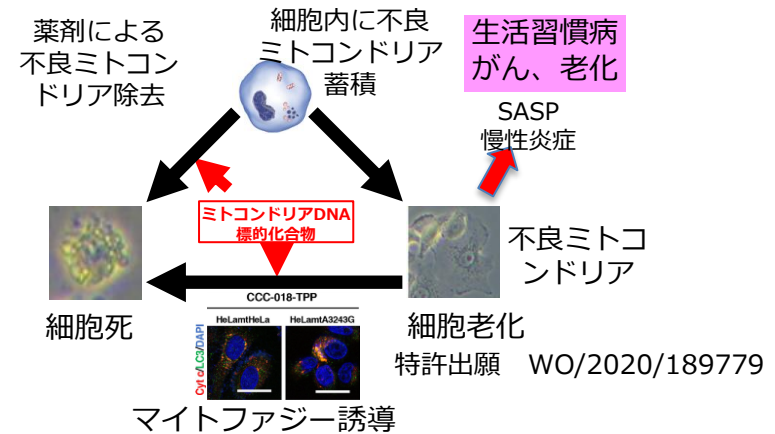


国際的にも治療の簡便さや、仕事をしながらできる点、必要電力が少ない点、必要なマンパワーが少ない点から発展途上国にも親和性がある

新たなミトコンドリア病治療薬候補化合物の発見(全て物質特許あり)



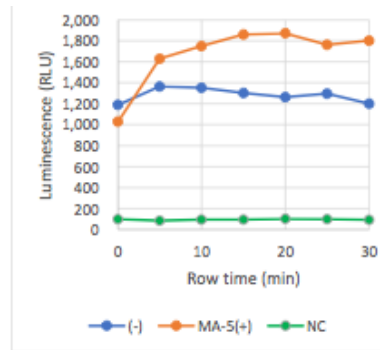
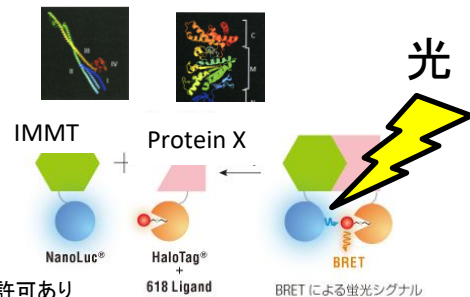
異常ミトコンドリア除去薬



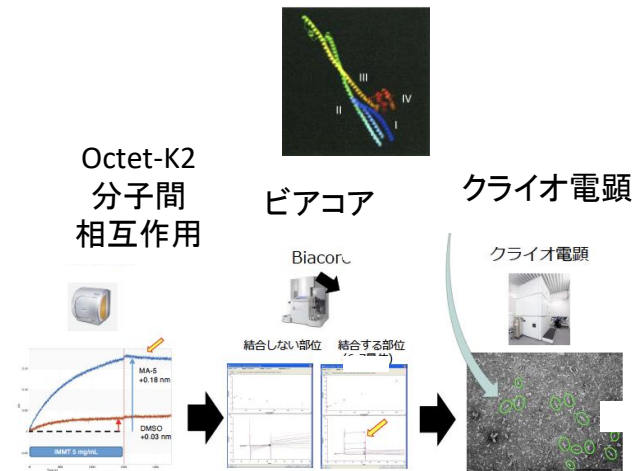
ハイスループット系の開発

ミトフィリンと蛋白質Xが結合すると光を発するスクリーニング系

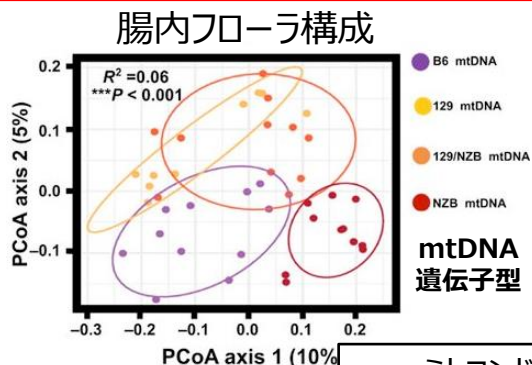
IMMT Protein X



ミトフィリン構造創薬



腸のミトコンドリア機能と寿命の解明



Yardeni et al,
Science Signal,12,
eaaw3159 2019



ヒト

医学

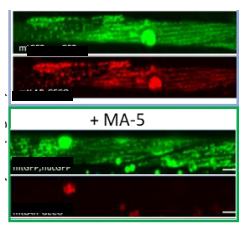
糞便からの宿主mtDNAのシーケンス解析



ミトコンドリアDNAの変異は
腸内細菌叢を変化させる

マウス

MA-5による筋疾患の緩和効果



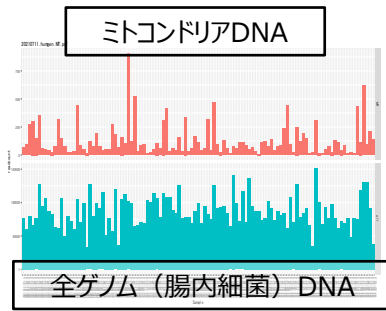
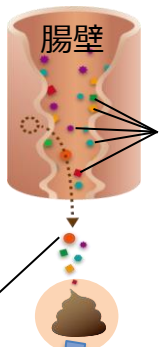
ミトコンドリア早期劣化の抑制



線虫

生命科学

糞便試料
メタゲノムDNA
網羅的解析



若者・高齢者の糞便中
(腸管内) に存在する
細菌・ミトコンドリアに相関性?

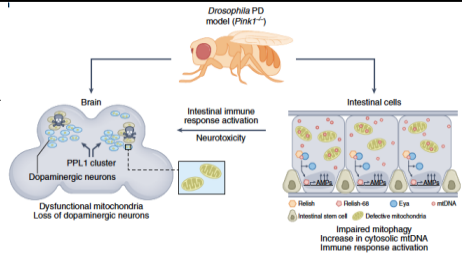
医工学

農学

脳変性疾患に伴う異常ミトコンドリアの脳内蓄積は腸
内フローラの異常と関連

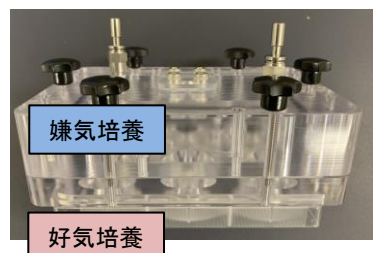
生命科学

工学



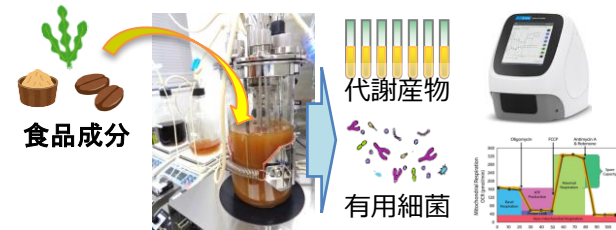
Fedele et al, Nature Aging 2: 317-331, 2022

小腸共培養モデル



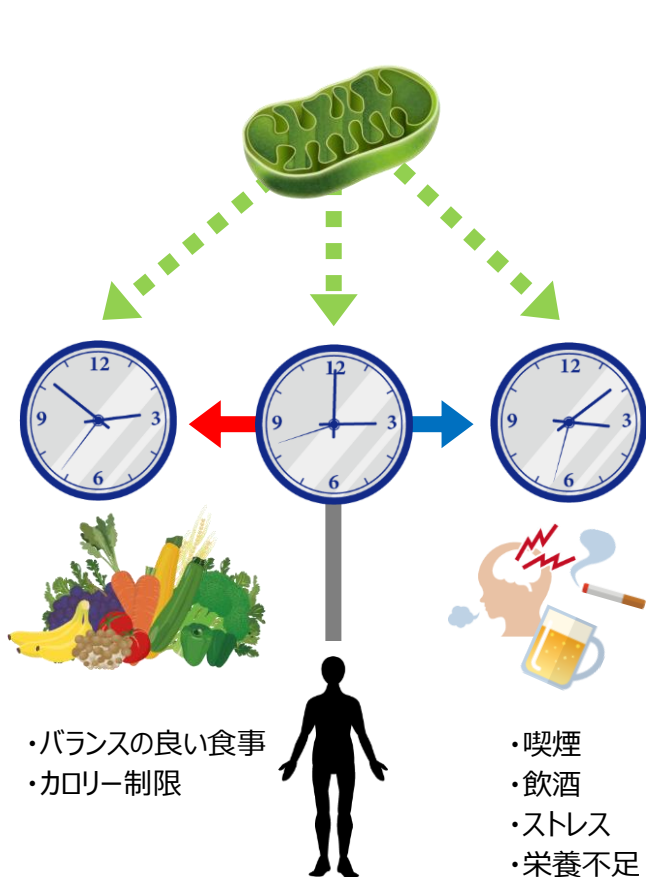
腸内細菌と腸管上皮細胞
ミトコンドリアのクロストーク?

大腸フローラ連続培養モデル



腸内フローラを介してミトコンドリアを活性化
する食品成分の探索

食品を用いた加齢への介入検討

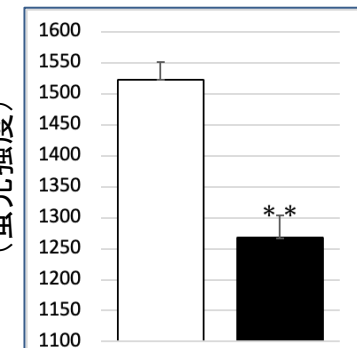


- バランスの良い食事
- カロリー制限

Quach A. Aging 9: 419, 2017

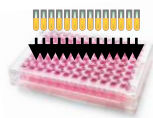
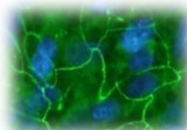
- 喫煙
- 飲酒
- ストレス
- 栄養不足

ミトコンドリア活性酸素産生 (蛍光強度)

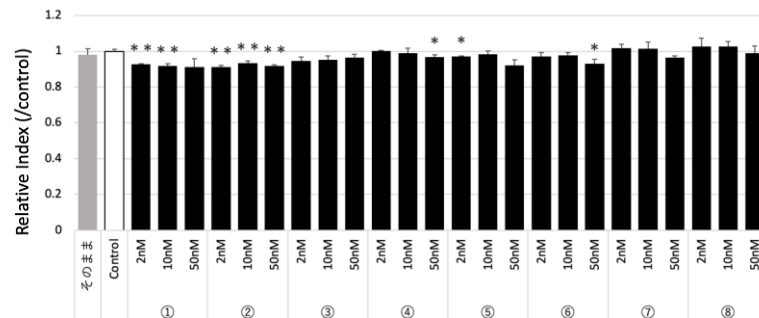


対照 食品成分

腸管上皮細胞

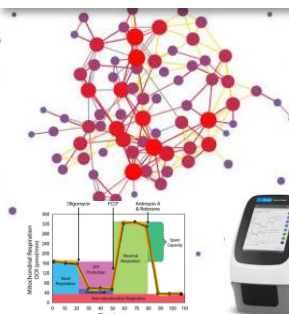


細胞生存率に与える影響



24h 食品成分 → 3h 1%DSS

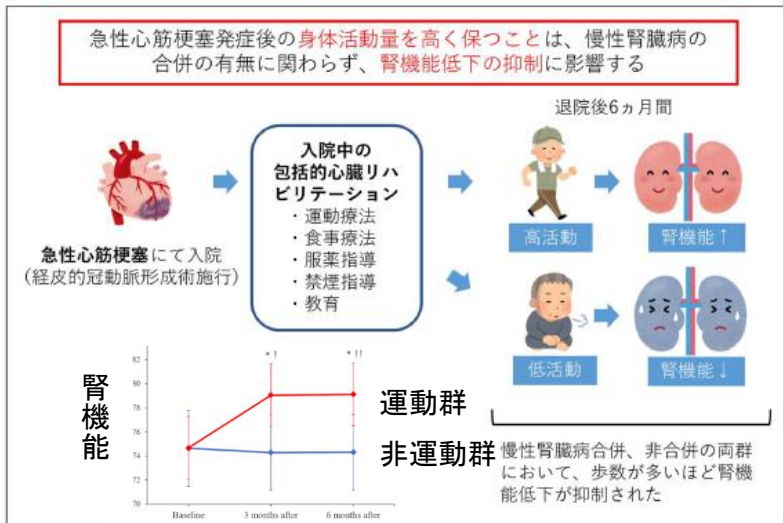
詳細機能・機構解明



MoRe食

ミトコンドリア機能に対する改善効果の高いモブライゼーション&レジリエンス食 (MoRe食) の考案





Sato T. J Cardiol . 2021 Aug;78(2):120-128.

エルゴメーターの重要性

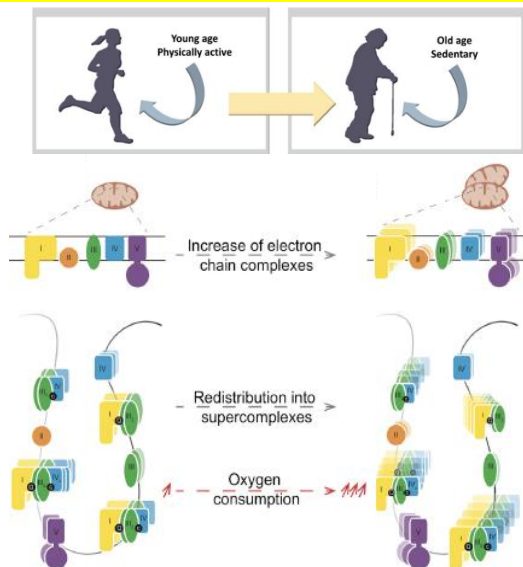


血液透析
 1回4時間、週3回、1年52週の安静臥床
 = 4x3x52 ÷ 24時間 = 26日の絶対安静



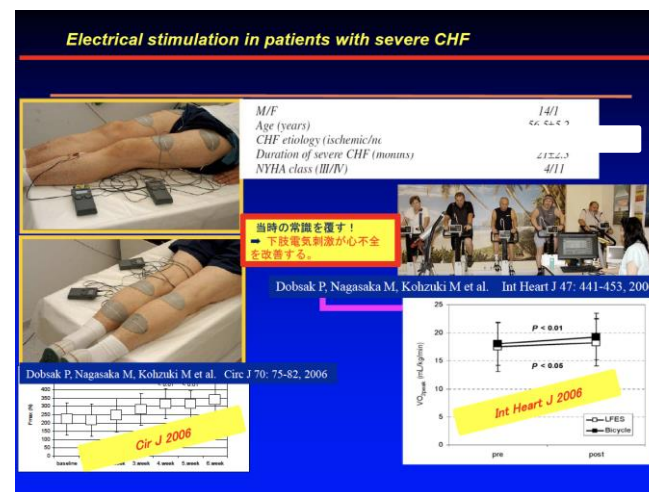
てらすエルゴ
 (昭和電機社製)

運動はミトコンドリアを凝集させATP産生を改善する



Rezus E. Int J Mol Sci 21:592, 2020
 Greggio C. Cell Metab 25: 301, 2017

電気刺激のトライアル中



非侵襲的ミトコンドリアセンサー

家庭

遠隔地

呼気 尿 皮膚 唾液

呼気オミックス
プレスリリース
2020.10.16



島津製作所上田輝久社長
大野英男東北大学総長



自宅や遠隔地で呼気。唾液、
尿プロフィールを取得できる
計測デバイスの開発

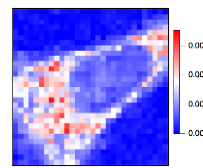
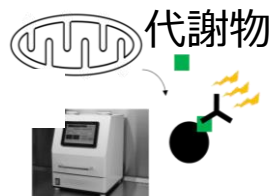
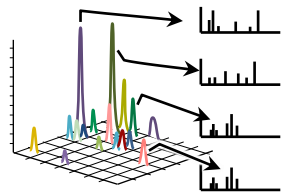
呼気
オミックス

抗体
センサー

光
センサー

菌
センサー

ミトコンドリア病患者
で確認



ミトオミックス
コホートでの検証

実用化

エネルギー代謝物
炎症性代謝物
イオウ代謝物

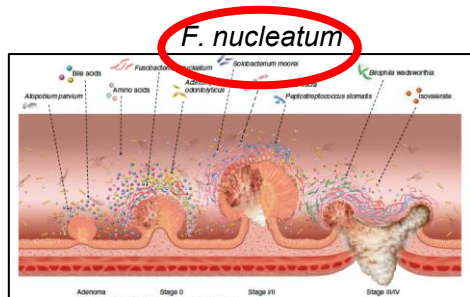


国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

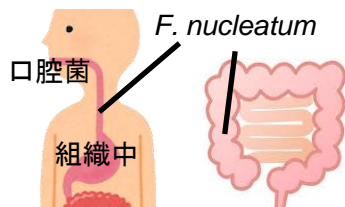
センサー開発の現状(1)

癌を惹起する細菌のポータブルセンサーの開発

外科と医工学の連携研究



Yachida S. Nat. Med 25: 968, 2019

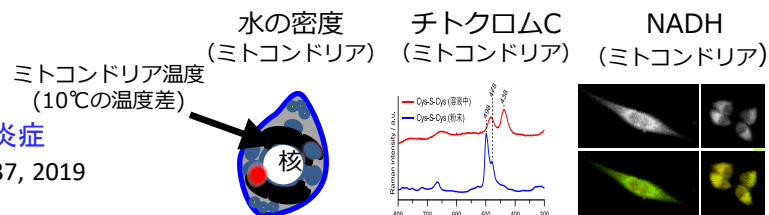
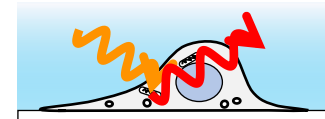


食道がんの進行予後 大腸がんの炎症

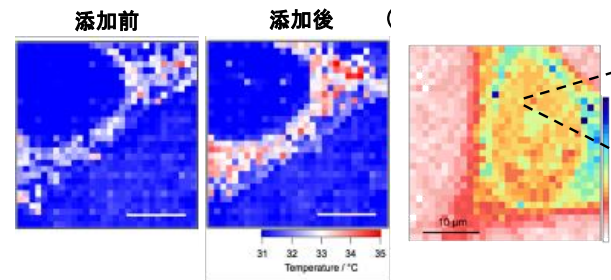
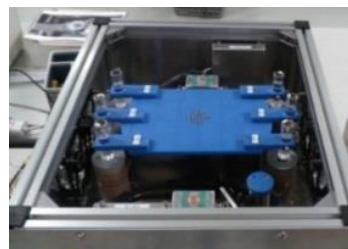
Yamamura K. Clin Cancer Res 22: 5574, 2016

非侵襲皮膚温度センサーの開発

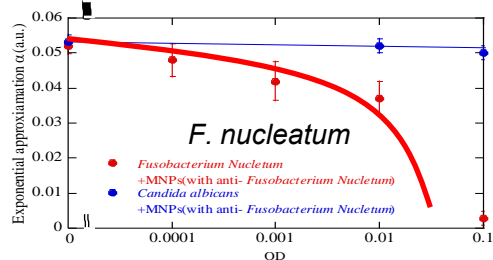
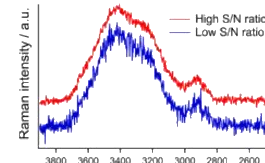
レーザー光 ラマン scattering



ポータブルIoT菌センサでリアルタイム測定、データ集計可能6種類同時測定可能



AIを用いる温度測定精度向上



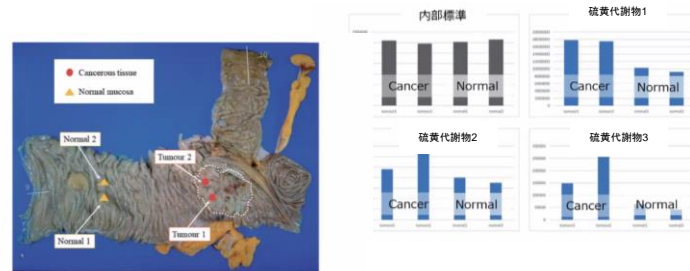
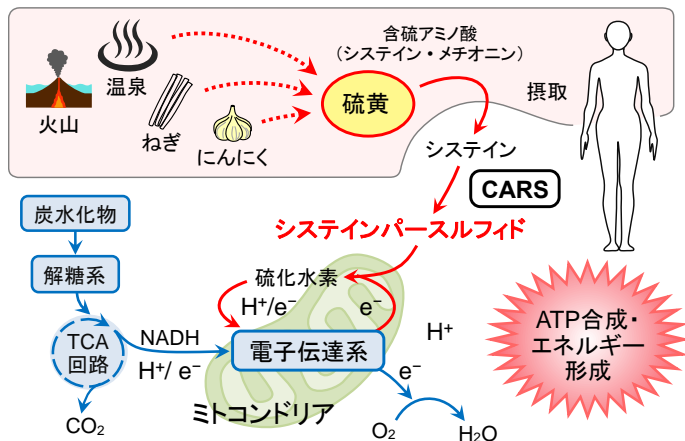
- ・40人分の唾液サンプル (健常者、がん患者) をポータブル機多菌種用センサで検出
- ・real time PCRおよびDNAシーケンサと比較
- ・腫瘍組織内でのバクテリア検出

センサー開発の現状(2)

呼気中のミトコンドリア・がん特異的代謝物の解明

呼気とミトコンドリア

癌組織で硫黄代謝は変化する



Fukuoka H. J Int Med Res . 2021 Nov;49(11):3000605211059936

呼気オミックス

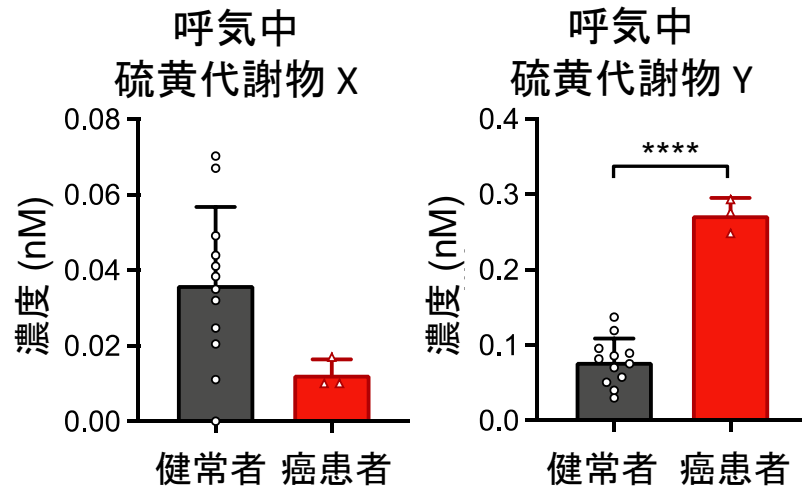
癌患者での呼気オミックス(未発表)

健常人患者 エアロゾル採取システム 全自動処理システム 質量分析システム ゲノム解析システム

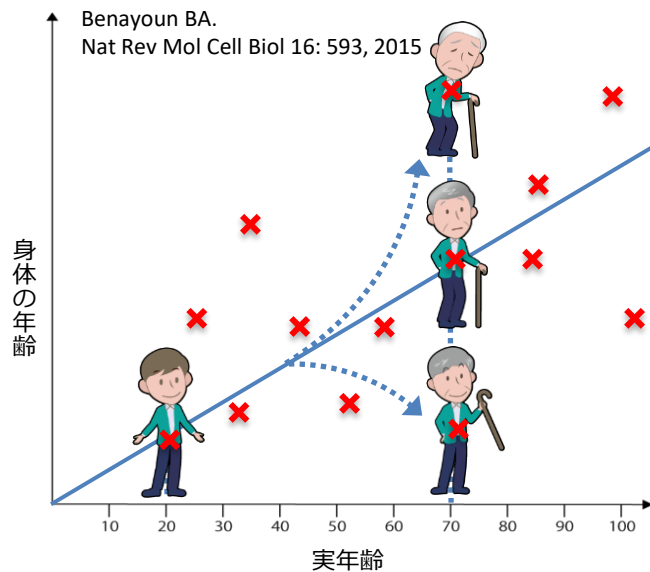
簡易型 ディスボーズバルブ 呼気採取装置

各種代謝物の同時プロファイリング

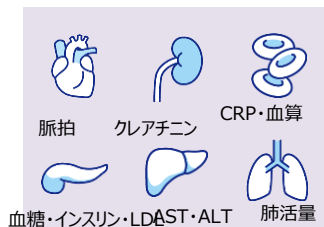
- ・非侵襲、非観血的な迅速診断 (1時間以内)
- ・簡便な呼気サンプル採取 (在宅でも実施可能)
- ・迅速な炎症性およびエネルギー代謝物解析
- ・網羅的オミックス解析
- ・生体情報のモニタリングとAI学習



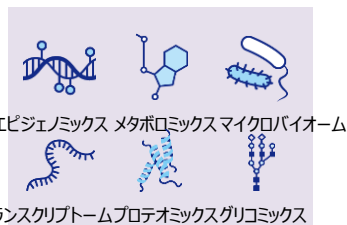
加齢は各個人によって何故違うのか



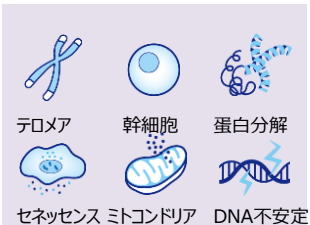
健康と病気のマーカー



複合オミックスを用いた加齢のマーカー



分子生物学的加齢マーカー



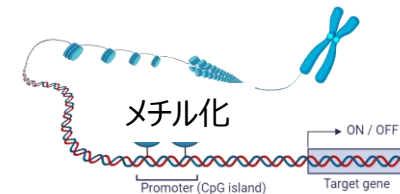
Steve Horvath



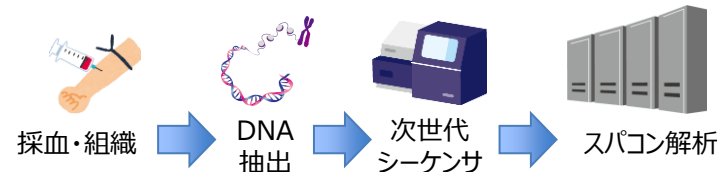
Epigenetic Age

DNA修飾による老化

DNAのメチル化を測定する
“エピジェネティック 時計”



Horvath S. Genome Biology, 14:R115 2013

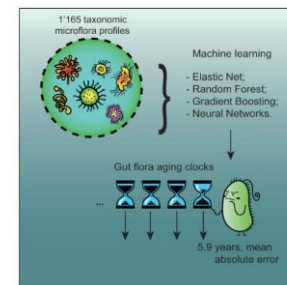


Vadim Gradyshev

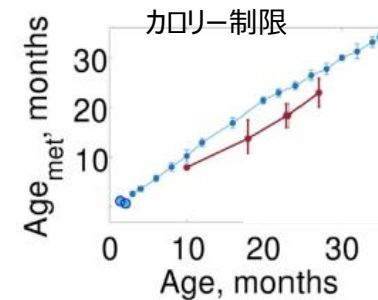


分担研究者
米国科学アカデミー会員

腸内細菌加齢時計



Galkin F. iScience 23, 101199, 2020



Petkovich DA. Cell Metab. 25: 954, 2017



ATP
ROS
SIRT



ミトコンドリア 18

ストレスセンサー



Paul Anderson
Harvard University

ストレス

ROS

腸内細菌

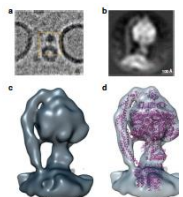


Laurie Comstock
University of Chicago

ATP合成酵素 クライオ解析



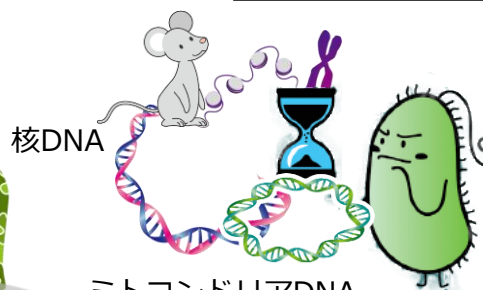
Elizabeth Jonas
Yale University



ATP



加齢時計



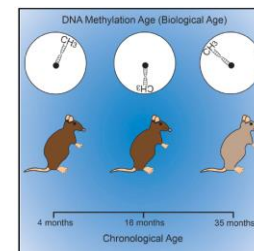
核DNA

ミトコンドリアDNA
Galkin F. iScience 2020



Vadim Gladyshev,
Harvard University

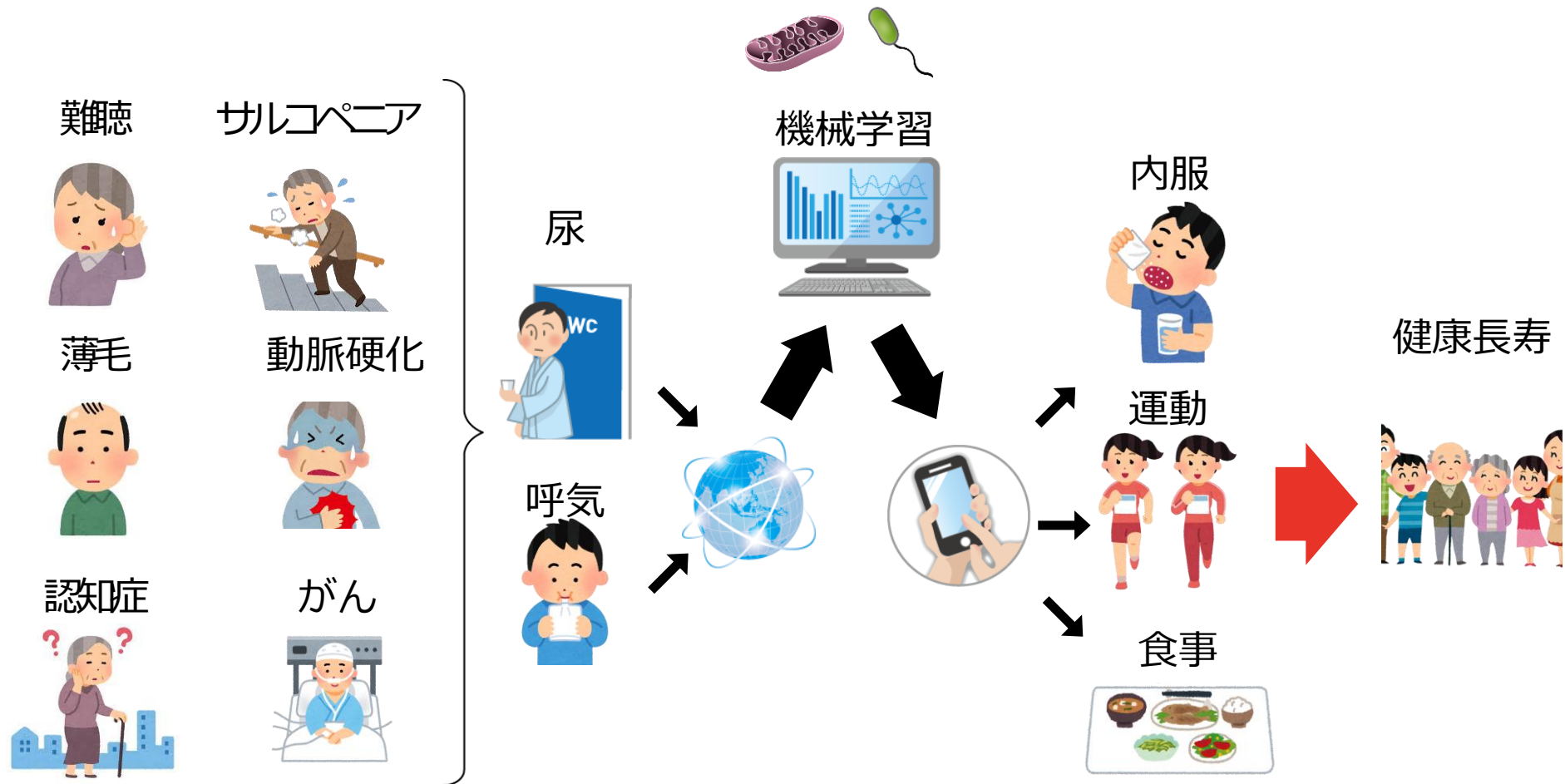
加齢エピゲノム時計



ROS

本プロジェクトの目指す2040年の社会の姿

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



この1年のプロジェクトの進捗まとめ

1、ミトオミックス(全ゲノム、ミトコンドリア、血液、尿、便、呼気メタボローム、便ゲノム解析)

- 癌、うつ病、IBS、ミトコンドリア病、ALS患者の検体収集(達成率平均25%;2~40%)
- コントロール患者(100人)のミトオミックス解析(ゲノム(30%)を除き100%)
- 東北メディカルメガバンク5万人のミトコンドリアゲノム情報収集
- 東北メディカルメガバンク+便サンプル276名分の収集
- 病院検体収集システム及び格納データベース開発

2、ミトコンドリア治療薬・食品・リハビリ開発

- 新規ミトコンドリア治療薬MA-5の医師主導治験第I相試験
- 新薬スクリーニング系の確立とより有効な特許を有する化合物の同定
- 抗酸化、ミトコンドリア補助食品の同定
- 負荷のないリハビリ開発

3、センサー開発

- 癌に関する菌を同定する菌体センサーの開発
- 皮膚センサーで細胞内温度の計測とAI学習を組み合わせ
- 呼気センサーで含特異的にミトコンドリア代謝物が同定された

4、基本原理の探究

- モデルマウスの走行時間が延長した
- ヒトiPS細胞人工腸モデルの開発がすすんだ

5、海外施設との共同研究

- ハーバード大>>>締結完了、研究開始 >加齢時計、ストレスセンサー研究開始
- イェール大学、シカゴ大学>>>最終review結果待ち

END