

筋ジストロフィー合併心不全の治療を目指した 新規ユビキノン制御遺伝子の解析

国立循環器病研究センター・上級研究員 廣瀬 健太郎



デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、ジストロフィンと呼ばれる筋細胞膜の維持に重要な役割を担うタンパク質が先天的に欠損することが原因で、骨格筋の変性、壊死、筋肉低下を引き起こす疾患です。ジストロフィン欠損は骨格筋のみではなく、横隔膜や心筋にも発現するため、呼吸筋麻痺による呼吸不全や拡張型心筋症に伴う心不全などの合併症も引き起こします。従来、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の主な死因は呼吸不全だったが、近年では呼吸不全に対する呼吸管理術の進歩により寿命が延長しました。その結果、現在では心不全が主な死因となっています。初めてのデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬として、2020年よりエクソスキップ治療薬が国内で保険承認されました。しかし、この治療薬は変異パターンによって対象患者に制限がある上、心臓には取り込まれないため心不全への治療効果が期待できません。つまり現状、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療には心不全の改善をもたらす治療薬の開発が求められています。デュシェンヌ型筋ジストロフィーの次世代治療薬として様々な分子が注目されていますが、酸化ストレスは重要な治療標的ですが、酸化ストレスとは、活性酸素種の過剰な産生によって引き起こされます。活性酸素種（ROS）は不安定であるため様々な物質と反応し、細胞膜や細胞内小器官を傷つけます。デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の細胞では、ジストロフィンの欠損によって脆弱になった細胞膜が、多角的な機序によってROSの過剰な産生を招きます。この過剰なROSが、細胞膜の破壊、ミトコンドリア障害によるエネルギーの枯渇、免疫応答活性化による線維化を誘導することで、デュシェンヌ型筋ジストロフィーを発症させます。

そこで、ユビキノン（UQ）および類縁体のイデベノン（IB）は、デュシェンヌ型筋ジストロフィーおよび合併心不全への治療薬として期待されています。UQはミトコンドリアで生合成される多機能の脂溶性分子であり、酸化ストレスから細胞を保護する作用があります。実際に、過去の臨床試験でUQ投与によるデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の筋力低下および呼吸不全の改善効果が報告されています（Spurney et al., Muscle Nerve. 2011, Salehi et al., Electron Physician. 2017）。同様に、IBの投与はマウスモデルにおける心臓の炎症と線維化を減少させ、更に心不全と運動パフォーマンスを改善させます（Buyse et al., Eur Heart J. 2009）。更に臨床試験でも、呼吸不全の改善が認められました（Servais et al., Neuromuscul Disord. 2020）。このようにデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するUQの有効性は認められていますが、その臨床成績は期待したレベルに達することはなく、臨床開発は2020年に打ち切られました。しかし現在、細胞内におけるUQがどのように制御されているか、その機序はあまりよく分かっていません。従って、未知のUQ制御機序を理解することができれば、UQの有効性向上を可能とする技術開発が期待できます。

我々の研究では、機能未知のCoq10aタンパク質に注目しています。このタンパク質は、UQと直接的に相互作用する可能性が示唆されていますが、その機能は分かっていませんでした。そこでCoq10aの機能を理解するために、我々はCRISPR-Cas9システムを用いて、Coq10aを欠損させたマウスを作製し、解析を行いました。まず、Coq10a欠損マウスの心臓および骨格筋における生理学的変化を解析しました。心臓サイズは15%ほど増大しており、心室収縮機能もまた通常的心臓よりも増加していることが分かりました。更に骨格筋においては、瞬発力に優れた筋繊維であるタイプIIBが、ミトコンドリアが豊富で瞬発性と持久力の両者を兼ね備えたタイプIIAに変化していることを見出しました。つまり、Coq10aを欠損させた心臓と骨格筋は、アスリートと類似した生理的特徴を獲得することを見出しました。では、Coq10aの機能は何か？心臓での詳細な解析を実施するため、心臓限定的にCoq10aを欠損させる欠損マウスを作製しました。興味深いことに、このCoq10a欠損心臓におけるUQ量が増加することを見出しました。更に詳細な解析の結果、増加したUQはミトコンドリア外の細胞質層にて増加していることが分かりました（図1）。UQ量増加の原因を探求するため、Coq10a欠損心臓組織における網羅的な遺伝子解析を実施したところ、異所的なPPAR経路の活性化が確認されました。その原因として、細胞質層で増加したUQが直接的にPPARタンパク質と結合し、PPAR経路を活性化する可能性を見出しています。つまり、UQはPPARタンパク質のリガンドとして機能する新たな仮説を示しています。過去の文献から、PPAR経路の活性化は、UQ量増加に寄与することが示されています。つまり、Coq10a欠損心臓は、異所的なPPAR経路の活性化を介して、UQ量を増加させることで、心臓に対して有益な効果を引き起こす可能性が示唆されました（図2）。現在、明らかにしたCoq10aによるUQ制御機構をまとめて、論文執筆中です。Coq10aによるUQ制御機構が明らかになった現在、Coq10a遺伝子を欠損させたデュシェンヌ型筋ジストロフィーのモデルマウスを作製しています。解析中ではありますが、期待通りUQ量の増加を確認しています。引き続き今後、デュシェンヌ型筋ジストロフィー発症の予防効果・治療効果を解析していきます。

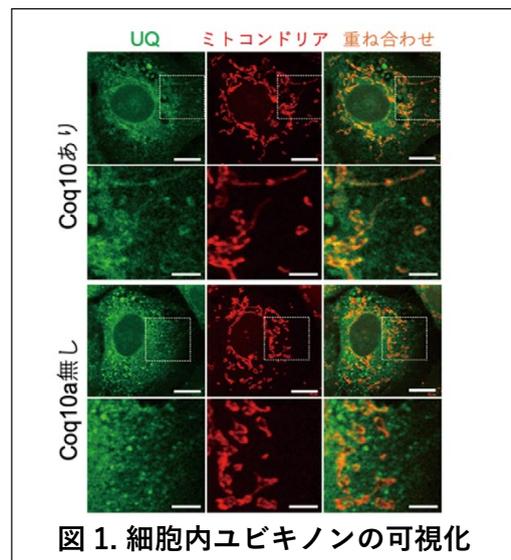


図1. 細胞内ユビキノンの可視化

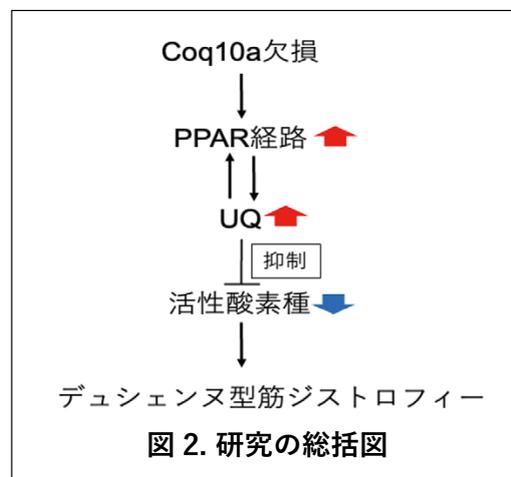


図2. 研究の総括図