助成番号　210827	５－２

研 究 成 果 報 告 書

研究テーマ（和文）	ミトコンドリア病疾患 iPS 細胞におけるラマンイメージングによる細胞内 ROS 計測			
研究テーマ（英文）	ROS imaging analysis in mitochondria disease patient-derived iPS cells			
研究期間	2021年 ～ 2023 年		研究機関名　慶應義塾大学	
研究代表者	氏名	（漢字）	本間 耕平	
		（カタカナ）	ホンマ コウヘイ	
		（英文）	Homma Kohei	
	所属機関・職名		慶應義塾大学・特任助教	
共同研究者 ＊２名をこえる場合は、【別紙追加用紙】（P3）に３人目以降を追記してください。	氏名	（漢字）	小澤 洋子	
		（カタカナ）	オザワ ヨウコ	
		（英文）	Ozawa Yoko	
	所属機関・職名		藤田医科大学・教授	
	氏名	（漢字）	佐藤 洋平	
		（カタカナ）	サトウ ヨウヘイ	
		（英文）	Sato Yohei	
	所属機関・職名		慶應義塾大学・教授	

概要 （600 字～800 字程度にまとめてください。）

ミトコンドリアは、酸化的リン酸化による細胞内エネルギー産生に重要な役割を担っており、加齢黄斑変性症（AMD）をはじめとする老化関連疾患とミトコンドリア機能不全の関係は、いくつかの研究で示唆されている。ミトコンドリア機能障害は、網膜の視細胞を支える網膜色素上皮細胞（RPE）のアポトーシスや機能障害を誘発し、特に、ミトコンドリア病（mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MELAS）患者では、しばしば網膜中心部のジストロフィーを呈することが知られている。そこで、本研究では MELAS 患者の網膜疾患メカニズムを解明するために、ミトコンドリア DNA（mtDNA）変異 A3243G を持つ MELAS 患者由来の人工多能性幹細胞（MELAS-iPSC）を利用した。ミトコンドリアの機能障害は細胞内活性酸素種（ROS）が上昇させることが想定され、実際にメタボローム解析の結果からは ROS の上昇が示唆されたが、ラマンイメージングで想定される応答は検出されていない。このため検出感度、測定時間や解像度など技術的な改善を検討している。一方で、低濃度 2-DG 処理した MELAS-iPSC における Live/Dead イメージングにより、ミトコンドリア病 MELAS に対する薬理的な改善方法を検討した。いくつかの候補薬剤を調べた結果、タウリンが MELAS-iPSC 由来 RPE において、EMT を抑えることを示した。これらのことから、本研究で用いた薬剤スクリーニングスキームは、ミトコンドリア病に対する薬剤探索に有用である可能性が示された。さらに有効な創薬ターゲットを探るため、既存薬ライブラリーでスクリーニングを行ったところ、2-DG による MELAS-iPSC の細胞数減少を救済する薬剤を特定している。今後これらの薬剤の救済効果のメカニズムについて詳細に調べることで、ミトコンドリア病や AMD に対する新たな治療法の開発が期待される。

発表文献（この研究を発表した雑誌･図書について記入してください。）

雑誌	論文課題	ミトコンドリア病 iPS 細胞を用いた薬剤スクリーニングと作用機序解析				
	著者名	本間耕平	雑誌名	眼科薬理学会プロシーディング（Accepted）		
	ページ	～	発行年	2 0 2 4	巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	

英文抄録（100 語～200 語程度にまとめてください。）

It is known that patients with mitochondrial disease often present with central retinal dystrophy. To investigate the disease mechanism, the authors utilized iPS cells derived from patients with the mitochondrial disease, MELAS (MELAS-iPSCs). Live cell imaging of MELAS-iPSCs showed that inhibition of glucose uptake by 2-DG causes cell death in MELAS iPSCs, which is partially rescued by taurine administration. Also, Metabolomic analysis and gene expression analysis by RNA sequencing revealed that oxidative stress is involved in these processes. Here we showed that our screening system is valuable to identify the potential drugs effective for MELAS disease. In this process, we are going to investigate the rescue mechanisms by these drugs.