

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17656

研究課題名（和文）ミトコンドリア機能障害が多発性硬化症病態に及ぼす影響の検討と治療可能性の探索

研究課題名（英文）The involvement of mitochondrial dysfunction on the pathology of multiple sclerosis and the therapeutic possibilities of the agents targeting mitochondrial dysfunction.

研究代表者

儘田 直美（Mamada, Naomi）

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：50802956

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000 円

研究成果の概要（和文）：ミトコンドリア障害の指標の一つであるGDF-15が多発性硬化症（MS）の重症度と相関しており，多発性硬化症の病態にミトコンドリア障害の関与が示唆されている．本研究では，マウスモデルを用いてMS病態へのミトコンドリア障害の影響の検討と，薬物治療の可能性について検討した．EAEマウスに対してアルギニンやピルビン酸ナトリウムを経口投与し臨床的重症度を評価した．統計学的な有意差は得られていないがピルビン酸ナトリウム投与群で臨床的重症度の軽減傾向がみられた．

研究成果の学術的意義や社会的意義

多発性硬化症の病態へのミトコンドリア障害の関与と，ミトコンドリア障害に対する治療介入の有効性について検討した．今回は検討数が不足しており統計学的有意差を得るには至らなかったが，さらに多数例での検討や治療薬の検討を行うことでミトコンドリア障害をターゲットとした治療薬開発の可能性がある．

研究成果の概要（英文）：Mitochondrial dysfunction is suggested to be involved in the pathology of multiple sclerosis (MS). In this study, we investigated the involvement of mitochondrial dysfunction in MS pathology using a mouse model. EAE was induced in C57BL/6j mice, and clinical severity was evaluated after oral administration of arginine, sodium pyruvate, and placebo. Although no statistically significant difference was found, there was a tendency for reduced clinical severity in the sodium pyruvate group. Further investigation in a larger number of cases and investigation of other therapeutic agents may lead to the development of therapeutic agents targeting mitochondrial dysfunction.

研究分野：神経内科学

キーワード：多発性硬化症 ミトコンドリア障害

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

多発性硬化症 (MS) は様々な神経症状の再発と寛解を繰り返し、神経後遺症や脳・脊髄萎縮などを生じる疾患である。先行研究でミトコンドリア障害の指標の一つである GDF-15 が MS の重症度 (EDSS) と相関することを報告した (J Neurol Sci. 405:116429, 2019)。病理学的にも脱髄巣周囲の組織にミトコンドリア異常の存在が報告されており、ミトコンドリア障害が MS の病態に関与している可能性がある。また、MS をはじめとする神経難病において就労や日常生活に支障をきたす症状の一つに疲労があり、ミトコンドリア障害との関連が示唆されている。

2. 研究の目的

上記の背景を考慮し、本研究ではマウスモデルを用いて MS 病態へのミトコンドリア障害の関与を明らかにすることを目的とした。また、薬剤などでミトコンドリア機能障害を改善させることにより病態や症状改善を認めるか否かを検証した。

3. 研究の方法

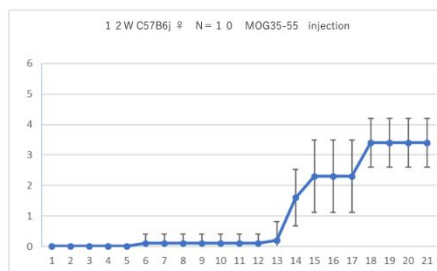
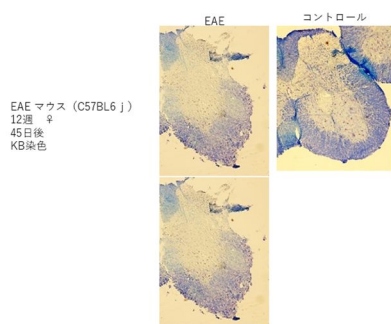
当初は欠失型ミトコンドリア DNA を持つミトコンドリア欠損マウス (ミトマウス) に実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を導入し、その重症度を野生型マウスと比較する予定であった。しかし諸事情によりミトマウスの作成・使用が困難な状況となった。そのため、マウスに EAE を導入し、EAE マウスに対してミトコンドリア病治療薬を投与しその効果を評価する実験を行うこととした。

(1) EAE マウスの作成：10 週のメス C57BL/6j マウスに対して、Hooke kit (TM) MOG35-33/CFA emulsion PTV(EK2110) を用いて EAE を誘導した。

(2) EAE マウスに対する薬剤投与：野生型マウスにミトコンドリア機能改善薬であるピルビン酸ナトリウム、アルギニン投与し、EAE 重症度の変化を検討した。C57BL/6j マウスの飲水量をチェックし、ピルビン酸ナトリウムをヒトで投与されている量 (0.5g/kg/日) と同様に決定した。ピルビン酸ナトリウムはナトリウムを含むためコントロールマウスには生理食塩水を投与した。EAE 重症度の評価：28 日間の薬剤もしくはプラセボ投与の後、臨床的重症度評価を行った。臨床的重症度は尾および下肢の麻痺により 7 段階で評価した。

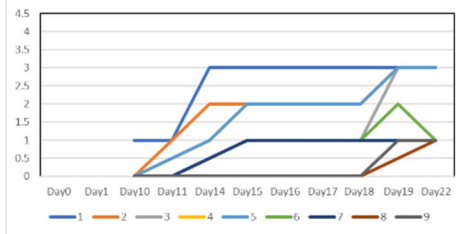
4. 研究成果

(1) EAE 誘導後 12 週のマウス脊髄の KB 染色により病理学的に脊髄側索に脱髄が引き起こされており、EAE が誘導されていることを確認した。また、臨床的にも EAE を確認した。

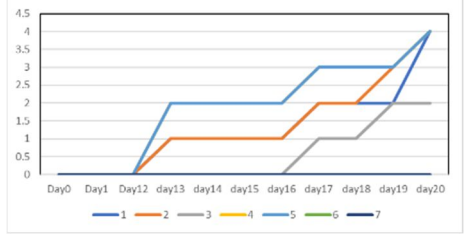


(2) EAE マウスに対してピルビン酸ナトリウム、アルギニン投与マウス 30 匹、生食コントロール 15 匹について評価を行う方針であったが、研究協力者の異動などの影響により、当初予定していた検討が行えなかった。ピルビン酸投与群 9 匹、アルギニン投与群 7 匹、生食投与群 6 匹について臨床的重症度を評価したところ、ピルビン酸投与群において EAE の臨床的重症度はプラセボと比較し軽減傾向を認めた。当初予定していた検討数の解析を行うことができず統計解析は行えていない。

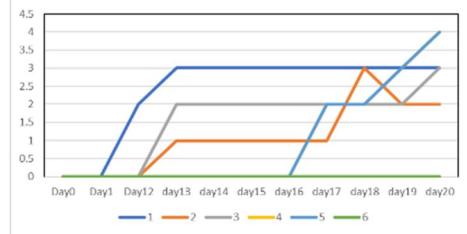
ピルビン酸投与群



アルギニン投与群



生食投与群



5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1．発表者名 石井 亜紀子
2．発表標題 MELAS5症例の臨床経過 年齢と死因についての検討
3．学会等名 日本筋学会学術集会・筋ジストロフィー医療研究会合同学術集会
4．発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究協力者	石井 亜紀子 (Ishii Akiko)		

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------