

2024 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	ATP 増強剤はダウン症の低緊張と持久力低下を改善するか ーATP 合成に着目したダウン症の筋機能不全を改善する新たな戦略ー
キーワード	①ダウン症、②骨格筋低緊張、③Salvage 経路

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	フジワラ メグミ 藤原 めぐみ
配付時の所属先・職位等 (令和6年4月1日現在)	日本医科大学形態解析研究室・助教
現在の所属先・職位等	日本医科大学形態解析研究室・助教
プロフィール	大学および大学院では獣医学・生命科学を専攻し、近年では特に脳と骨格筋のエネルギー代謝と疾患病態の関連について研究を行ってきました。現在は、iPS 細胞や疾患モデルマウスを用いた研究を通じて、筋疲労やダウン症の骨格筋低緊張、脳神経系におけるエネルギー不全の改善を目指した代謝制御型治療の開発に取り組んでいます。基礎研究と臨床応用の橋渡しを担い、希少疾患から加齢性疾患まで、幅広い課題解決に貢献することを目指しています。

1. 研究の概要

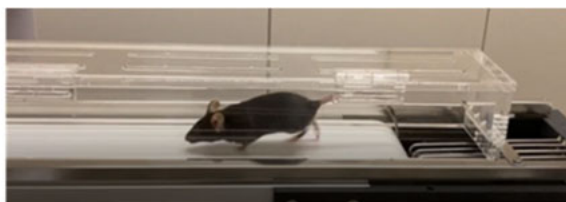
本研究では、ダウン症モデルマウス（TcMAC21）を対象に、ATP 再合成を促進する薬剤の有効性と安全性を評価した。特に、低緊張および筋持久力の改善を目的として、薬剤の短期および長期の連続投与を行い、運動機能評価、筋機能評価、ならびに毒性の病理学的解析を通じて効果判定を行った。6 日間の連続投与による運動機能改善効果を検証したほか、2 週間および 3 週間の長期連続投与により、腎臓・肝臓を中心とした主要臓器に対する毒性評価を実施し、安全性の確認を行った。また、ATP 代謝に関わる変化の検出を目的に、筋組織における ATP 量や代謝物の変動を観察した。これらの結果は、疾患特異的なエネルギー代謝改善を介した筋機能回復に対する新たな治療的アプローチの可能性を示唆するものであり、今後の展開が期待される。

2. 研究の動機、目的

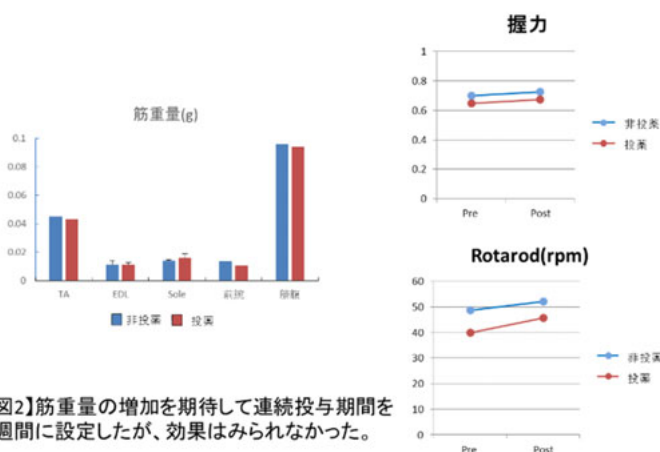
ダウン症における骨格筋低緊張および筋持久力の低下は、乳児期から顕著であり、歩行や姿勢制御の遅れなど、発達の質に大きく影響する重要な課題である。近年、ダウン症では ATP 再合成の Salvage 経路に関わる異常がある可能性が報告されており、この経路の機能低下が筋持久力低下の一因であると推察されている。本研究では、この Salvage 経路を増強する薬剤を用いることで、ダウン症に特異的な代謝制限を緩和し、エネルギー恒常性を回復させることにより、筋疲労や持久力の改善が可能かどうかを検証することを目的とした。加えて、安全性の観点から、長期連続投与による臓器毒性や副作用の有無も評価対象とし、疾患に対する治療的可能性を包括的に評価することを目指した。

3. 研究の結果

ダウン症モデルマウスに対して本剤を一週間連続投与した結果、トレッドミルによる持久走試験(図1)において、運動持久力の向上が認められた。これは、骨格筋内のATP再合成能力の向上に伴い、筋収縮能が維持されたことによるものと考えられる。そのため本研究では、持久力以外にもより多くの効果に差が出ることを期待して、2週間および3週間の連続投与後の握力や筋重量測定を実施したが、3週間投薬を行ってもそれらの数値に変化はなく(図2)、むしろ本モデルマウスにおいては長期間のトレッドミル運動負荷が非投薬群での走行成績も著しく向上してしまうことが分かった(図3)。そのため、3週間の投与はむしろ効果の差がみられないことが分かり、今後の検討は一週間の投与で行う方針を立てることができた。臓・肝臓・心筋などの主要臓器について血液検査を用いた評価を行ったが、いずれの群においても明らかな毒性所見は認められず、安全性に関して良好な結果が得られた。また、ATP代謝に関わる酵素の発現や代謝物の変動についても観察され、本剤がプリン代謝を選択的に調節している可能性が示唆された。ただし、本結果の一部は特許出願を予定しており、詳細な数値や図表の掲載は現段階では控える。今後の知財戦略と並行して、データの公開・論文化を検討する予定である。

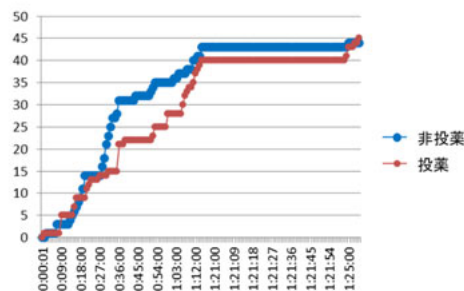


【図1】トレッドミルによるマウス走行試験の様子



【図2】筋重量の増加を期待して連続投与期間を3週間に設定したが、効果はみられなかった。

連続投与後における疲労度の比較



【図3】3週間の運動負荷と連続投与の併用療法は非投薬群の走行成績を著しく向上させた。

4. 研究者としてのこれからの展望

本研究で得られた成果をもとに、今後はダウン症以外の筋疾患モデル、特に加齢性筋力低下（サルコペニア）や筋ジストロフィーといった疾患群への応用も視野に入れて研究を進めたいと考えている。また、ATP 再合成経路のうち Salvage 経路に特異的に介入できる薬剤として、本剤の作用メカニズムのさらなる解明を進めるとともに、疾患ごとに最適な投与タイミングや期間、投与経路の検討など、臨床応用に向けた研究展開を図りたい。並行して、前臨床段階での他疾患モデルへの横断的評価や、薬剤の組成改良による安定性・効果増強を目指した開発研究にも着手し、治療戦略としての実装可能性を高める方針である。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本研究は、ダウン症をはじめとする運動機能の障害を持つ方々の生活の質を向上させることを目指して実施されました。疾患による筋機能低下は、日常生活のあらゆる動作に直結する重要な問題であるにも関わらず、これまで有効な治療法が限られていました。私たちは、細胞のエネルギー代謝の根幹であるATPの再合成に着目することで、より根本的かつ汎用性の高い治療法の確立を目指しています。本研究を進めるにあたり、助成金をはじめとする多くのご支援をいただいたことに深く感謝申し上げます。社会的な課題の解決に貢献できるよう、今後も丁寧で信頼性の高い研究を積み重ね、成果を広く還元していく所存です。