薬効・安全性評価ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
山本　正道（国立循環器病研究センター・特任部長）

エネルギー代謝可視化を利用した病態モデル作出から薬効試験の臨床予測向上と支援

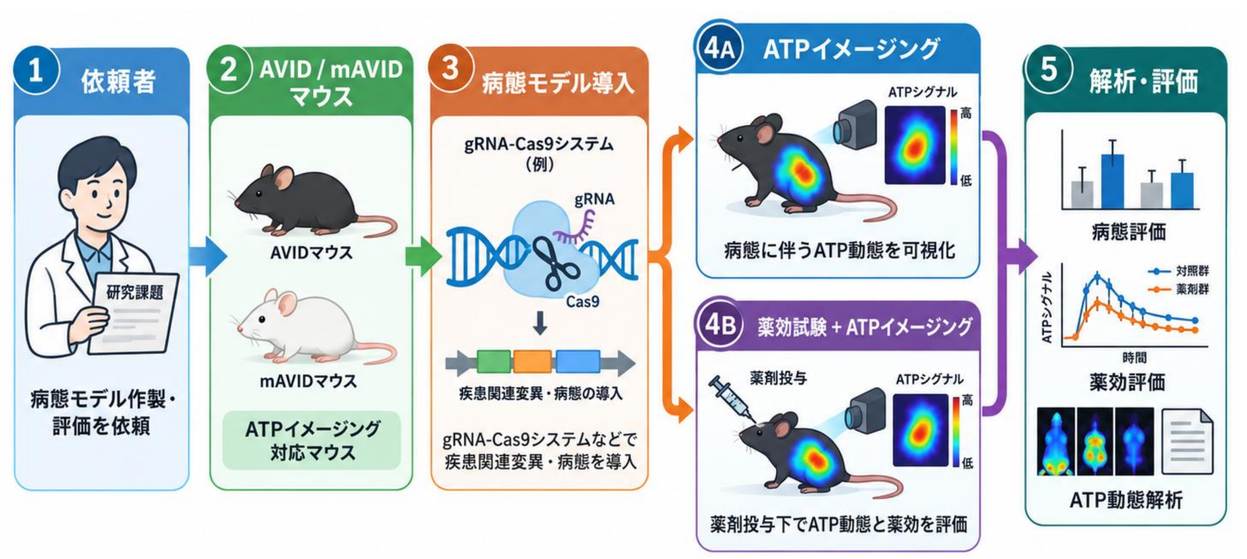
補助事業分担者（所属・職名）
朔　啓太（国立循環器病研究センター・部長）、藤原　祥高（国立循環器病研究センター・部長）、今井　宏彦（岐阜大学医学部・特任准教授）

概要

1. 背景と目的
医薬品開発における前臨床試験では、候補物質の生体内薬効や安全性をいかに高い精度で臨床へ外挿できるかが最大の課題である。従来の細胞アッセイや静的な組織評価では、生体内の臓器・細胞が刻々と変化させる生理的応答を捉えきれない。あらゆる生命活動の根幹を支えるATPは、細胞内恒常性の最も鋭敏なベンチマークである。本事業では、独自に開発した世界唯一の生体内ATP動態可視化技術とCRISPR/Cas9等による疾患モデル作出技術を融合させ、病態モデルの作製から薬効・毒性試験までをワンストップで支援する基盤の提供と、その高度化を目的とする。

2. 支援の体制と特色
本支援の最大の特徴は、生きた動物の全身・全臓器・全細胞レベルにおいて、細胞質内ATP（cATP）およびミトコンドリア内ATP（mATP）の動態を定量的・経時的・高時空間分解能でリアルタイム計測できる点にある。依頼者の多様なニーズに応じ、遺伝子改変マウス・ラットの迅速作出から、疾患発症過程や投薬直後の微細なエネルギー代謝破綻の追跡までを一貫して実施する。

3. 高度化の進展
ヒトへの臨床外挿性を抜本的に高めるため、中大動物（ブタ）評価系の開発を推進している。AAVを用いたATPセンサー遺伝子導入技術を確立して改変胚の作出・移植に成功するとともに、冠動脈バルーン閉塞による心筋梗塞モデル手技を確立した。さらに超偏極^{13}C-MRI技術を展開し、主に生体内ピルビン酸代謝Fluxイメージング開発に取り組んでいる。現在は、微小な生検組織を用いた超早期薬効判定への応用を進めている。



支援の内容

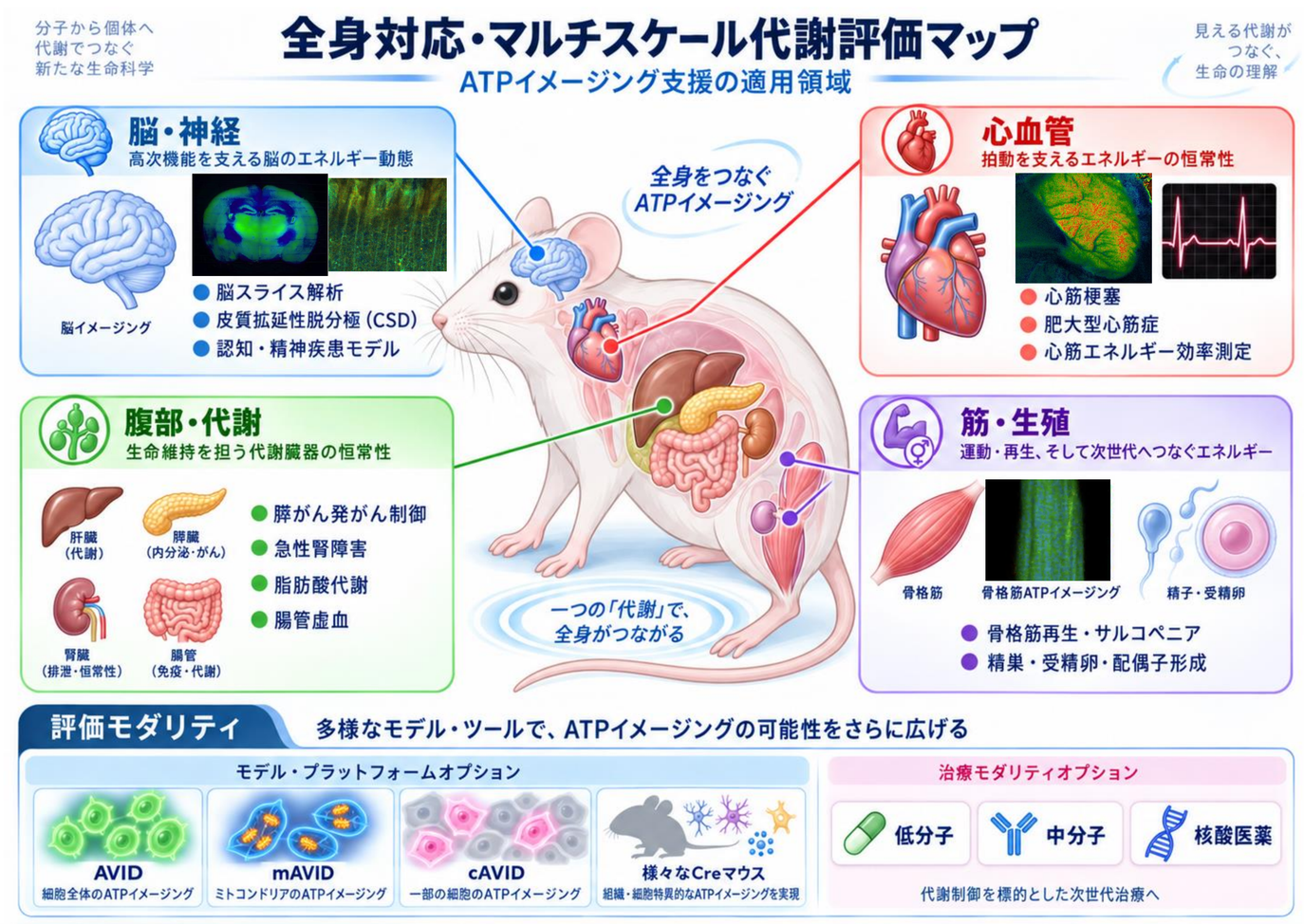
【支援メニューの体系】

遺伝子改変病態モデルの作製支援
CRISPR/Cas9技術等を駆使した各種ノックアウト（KO）、ノックイン（KI）、コンディショナルKO（cKO）マウス・ラットの迅速作製。

生体内ATP動態可視化による病態・薬効・毒性評価支援
AVID（細胞質ATP可視化）およびmAVID（ミトコンドリアATP可視化）マウスを活用した、生体イメージング・ex vivo組織スライス評価。
低分子、中分子、核酸、ペプチド等の投与下における臓器特異的安全性・代謝毒性のリアルタイム検証。

代謝フラックス評価支援（医用磁気共鳴）
超偏極^{13}C-ピルビン酸を用いたMRスペクトル解析による乳酸・重炭酸フラックス変化の検出。

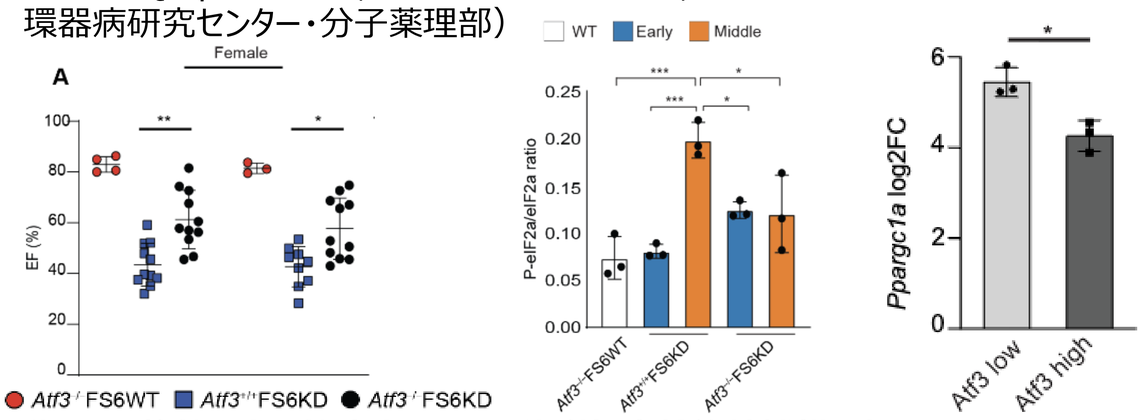
【主な支援採択課題（一部抜粋）】
- 骨格筋エネルギーに着目した尿毒症サルコペニア創薬
- マウス腎臓におけるリアルタイムATPモニタリング
- プロドラッグによる生体内ATP動態変化の時空間解析
- ストレスに伴う脳代謝変容が誘発する認知機能障害の機序解明と創薬ターゲットの創出
- 生殖器性差形成過程におけるエネルギー代謝変換の意義
- 膵癌モデルマウスを用いた薬効評価
- ATPイメージングによる精子のエネルギー代謝機構の解析
- ミトコンドリア病モデルマウスを用いた開発治療薬の薬効評価と新規バイオマーカー探索



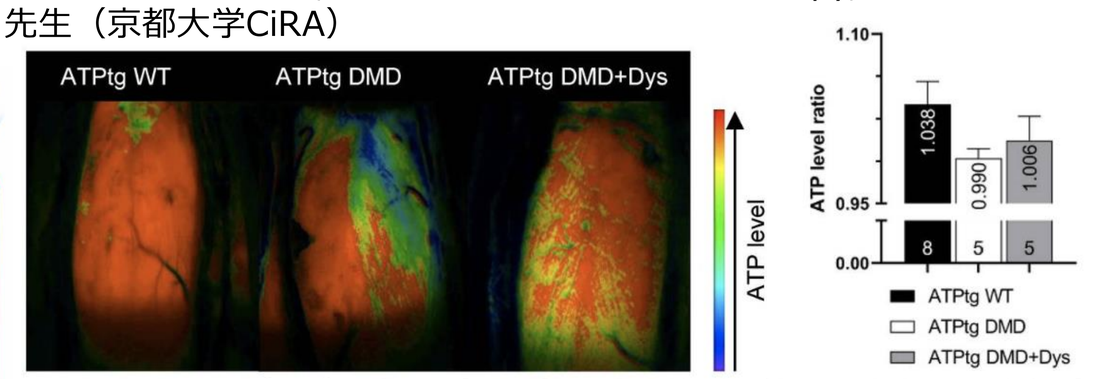
支援の成果

【代表的論文成果ハイライト】

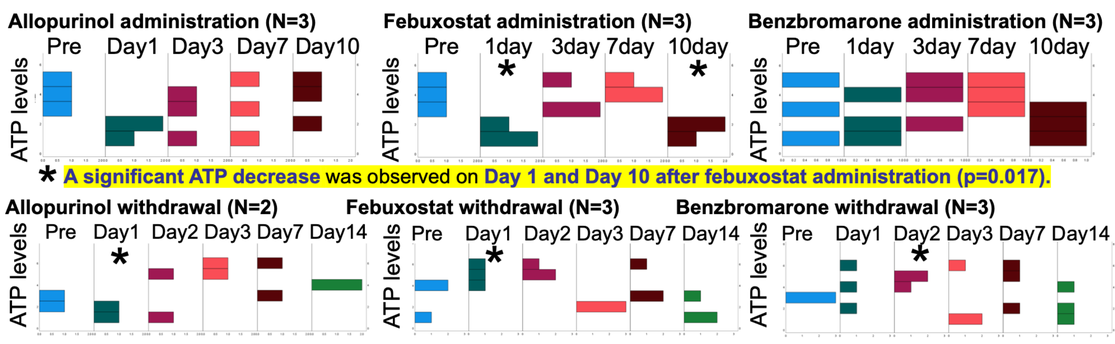
ミトコンドリア心筋症の病態代償破綻機構の解明と標的分子の同定
概要： Ndufs6欠損によるミトコンドリア病心筋症モデルにおいて、代謝代償から非可逆的障害への移行を制御する転換因子としてATF3を同定。*Atf3*遺伝子欠損が心機能低下を抑制することを解明し、難治性ミトコンドリア病における性差を考慮した個別化医療の基盤知見を提示。
論文： Qaqorh et al., *Science Advances*, 2025. 新谷泰範先生（国立循環器病研究センター・分子薬理部）



運動器・骨格筋および筋疾患における代謝恒常性維持機構の解明
概要： 骨格筋の生理・病態環境におけるエネルギー動態および代謝変容プロファイルを可視化し、創薬標的探索に直結する分子基盤を実証。
論文： Yoshioka et al., Stem Cell Research & Therapy, 2024. 櫻井英俊 先生（京都大学CiRA）



キサンチンオキシダーゼ阻害薬（XOI）投与・離脱に伴う生体内ATP動態変動と心血管予後への影響
概要： XOIの継続投与が心血管死を激減させ、離脱が予後を著しく悪化させる臨床知見に対し、ATP動態可視化技術を用いて心・生体内ATP維持が心保護の機序であることを実証した。
桑原政成　先生（自治医科大学）Eur Heart J, 2025



COIの開示　開示すべきCOI関係にある企業等はございません