

平成 21 年 3 月 25 日現在

研究種目：基盤研究 (C)  
研究期間：2006～2009  
課題番号：18591155  
研究課題名 (和文) Leigh 脳症をきたす新たなミトコンドリア機能異常症の解明とその治療法の確立  
研究課題名 (英文) Diagnosis and treatment in the new mitochondrial dysfunction causing to Leigh syndrome  
研究代表者  
内藤 悦雄 (NAITO ETSUO)  
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・非常勤講師  
研究者番号：30227706

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：脳・神経、Leigh 脳症、高乳酸血症、高ピルビン酸血症、ミトコンドリア機能、ミトコンドリア DNA 異常症、ジクロロ酢酸ナトリウム、ビタミン B1

## 1. 研究計画の概要

ミトコンドリア機能異常症は細胞が生きるために必要なエネルギーを産生するミトコンドリアの機能障害により生ずる疾患群である。本疾患では種々の臨床症状を呈するが、特にエネルギー供給を常に必要とする中枢神経系や筋肉において症状が出現しやすい。ミトコンドリア機能異常症の中には進行性の神経症状を主症状とする Leigh 脳症がある。この Leigh 脳症は乳幼児期に発症し、中枢神経系の特異的な画像所見および高乳酸血症・高ピルビン酸血症を呈し、精神運動発達遅延、痙攣などの神経症状を伴う小児難病である。この Leigh 脳症は種々の病因に基因している。これまでにピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) の異常や電子伝達系酵素異常やミトコンドリア DNA 異常などが報告されている。本研究では Leigh 脳症をきたす新たなミトコンドリア機能異常症の解明とその治療法の確立である。

## 2. 研究の進捗状況

(1) 本研究で行った日本人 Leigh 脳症 70 例

(男 41 例、女 29 例) の病因解明では 35 例 (男 22 例、女 13 例) において病因を明らかにすることができた。この内訳は PDHC 異常症 5 例 (これらの遺伝子変異は C101F 変異が 1 例、S152P 変異が 1 例、L216F 変異が 1 例、R263G 変異が 2 例)、複合体 I 欠損症 4 例、複合体 IV 欠損症 4 例、ミトコンドリア DNA 異常症 22 例 (A3243G 変異は 1 例、A8344G 変異は 1 例、T8993C 変異は 2 例、T8993G 変異は 16 例、G13513A 変異は 2 例) であり、半数の Leigh 脳症患者では病因が判明した。そのうち 63% がミトコンドリア DNA 異常症であり、T8993G 変異が最も多いことが判明した。

(2) 病因が不明であった症例の培養細胞は全て凍結保存しており、必要に応じてこれらの症例の培養細胞を増やして、種々の検討が行える。

(3) 現時点では、Leigh 脳症に対する根本治療法は未だ確立されていないが、一部の症例では有効な治療がみられた。それはジクロロ酢酸ナトリウムが 12 例で、ビタミン B1 が 6 例で、ACTH が 4 例で有効であった。

### 3. 現在までの達成度

おおむね順調に伸展している。

(理由) 本研究で行った日本人 Leigh 脳症 70 例 (男 41 例, 女 29 例) の病因解明では半数の 35 例 (男 22 例, 女 13 例) において病因を明らかにすることができた。病因が不明であった症例の培養細胞は全て凍結保存しており、必要に応じてこれらの症例の培養細胞を増やして、種々の検討が行える。これらの中には既知の酵素活性は正常だが、著明なピルビン酸代謝障害を有している症例が数例見つかっており、今後の研究はこれまで十分には検討されていないミトコンドリア膜における輸送機構を中心に検討を行う。

現時点では、Leigh 脳症に対する根本治療法は未だ確立されていないが、一部の症例において有効な治療がみられた。それらはジクロロ酢酸ナトリウムが 12 例で、ビタミン B1 が 6 例で、ACTH が 4 例で有効であった。

有効であったこれらの治療を組み合わせることや新たな病因解明により新たな治療法を確立することができる。

### 4. 今後の研究の推進方策

(1) 本研究では Leigh 脳症をきたすミトコンドリア病患児多数例から得た培養細胞を用いて、これまで十分には検討されていないミトコンドリア膜における輸送機構を中心に検討する。大部分のミトコンドリア酵素は細胞質で合成された後ミトコンドリア外膜と内膜を通過してミトコンドリア内へ輸送される。この輸送にはヒートショック蛋白質などが関与しており、この輸送機構の異常症患者では同じ輸送機構に関係する複数のミトコンドリア酵素の活性低下が考えられる。我々はこれまでに複数のミトコンドリア酵素の活性低下を伴う数例の患児を見い出しており、これら

の症例におけるこの輸送機構について検討する。さらに、ピルビン酸もミトコンドリア内膜に存在する特異なキャリアーを介して内膜を通過する。このキャリアーの異常症ではミトコンドリア内のピルビン酸の代謝ができないためミトコンドリア機能異常症を呈する。これを解明するためには、培養細胞のジギトニン処理により得られるインタクトなミトコンドリアを用いて、このピルビン酸の輸送機構の解明を行なう。

(2) Leigh 脳症をきたすミトコンドリア病の治療法は未だ確立されていないが、本症にはビタミン B1 大量投与により臨床症状の改善、乳酸値の低下がみられるビタミン B1 反応例が存在する。しかしビタミン B1 単独投与ではその治療効果が不十分である症例には PDHC の活性化剤であるジクロロ酢酸ナトリウムとの併用療法を行なう。

### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 4 件)

- ① 内藤悦雄、タンデム質量計による新生児マス・スクリーニングが早期発見・治療に有用であったグルタル酸血症 I 型女児例、特殊ミルク情報、44, 9-12, 2008 年、無
- ② 内藤悦雄、ミトコンドリア異常症、小児内科増刊号、39, 529-532, 2007 年、無
- ③ 内藤悦雄、ブドウ糖負荷試験、小児内科、38, 1475-1477, 2006 年、無
- ④ 内藤悦雄、代謝性アシドーシスの治療、小児科診療、69, 1684-1689, 2006 年、無

〔学会発表〕 (計 2 件)

- ① 内藤悦雄、培養細胞のピルビン酸脱水素酵素複合体活性が正常で E1 $\alpha$  サブユニット遺伝子変異を有していた 15 女児例の臨床像、日本小児神経学会総会 2008 年 5 月、東京
- ② 内藤悦雄、ジクロロ酢酸ナトリウム療法を 13 年間続けた G291R 変異を有したピルビン酸脱水素酵素欠損症の 1 女児例、日本小児神経学会総会 2007 年 7 月、大阪