

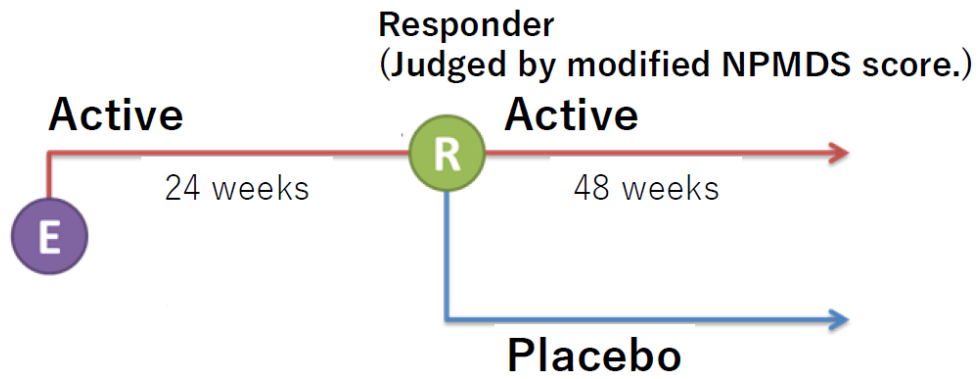
## ミトコンドリア病治療についての最近の話題 (2019. 6. 22)

ミトコンドリア病の根治的治療法はなく、一般的に高脂肪食及びミトコンドリア病ビタミンカクテル等を使用していくことになる。これまでに MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) 等一部疾患 (症状) に対する治療薬の開発が行われているが、いずれも対症療法であり根治療法には成り得ていないのが現状であった。その中で、tRNA<sup>Leu(UUR)</sup>機能の異常により起こる 3243 変異を持つ MELAS を対象とするタウリン補充療法が今年 2 月に承認になったことは素晴らしい。tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> が正常に働くためには“ゆらぎ構造”を保つことが必要で、3243 変異を持つ患者においてタウリンの大量補充がそれを助けるためとされる。

最後に 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) /クエン酸第一鉄ナトリウムについて少し触れる。5-アミノレブリン酸は各種生物に存在する生体内物質で、呼吸鎖の構成蛋白であるヘムの前駆物質であり、鉄と結合することでヘムになる。外部から投与された 5-ALA は内部で合成された 5-ALA と同じ代謝経路を辿り、最終的にヘムが合成され、呼吸鎖複合体の構成要素となる。さらに [5-ALA+鉄] 投与により、ヘム量を増加させ呼吸鎖 IV 活性・酵素量を上昇させること、低下したミトコンドリア機能を改善できること、ATP 産生を増加させることが各種実験動物において示された。我々はミトコンドリア病患者由来線維芽細胞でも [5-ALA+鉄] 投与により用量依存性に呼吸鎖 II・III・IV の活性と量を改善して ATP 産生を有意に増加させることを確認している。さらに、ヘムの分解産物はアンチオキシダントであるビリルビンであり、これが活性酸素を有意に低下させることも証明されている。

[5-ALA+鉄] 投与は、Phase I と Phase II においてその安全性と認容性は証明され、最終的に有効性を確認するための Phase III 試験 (図 4) が現在進行中である。対象は 3 カ月～成人までの脳神経症状を中心とするミトコンドリア病 (Leigh 脳症および Leigh/MELAS オーバーラップ症候群) であり、最初の 24 週間被験薬を投与し、ミトコンドリア病評価スケール The Newcastle Paediatric Mitochondrial Disease Scale (NPMDS)<sup>21)</sup> のうち神経・筋症状を評価する 11 項目のいずれかで改善の認められた患者が二重盲検期に進む。被験薬投与期に改善した神経・筋症状の NPMDS スコアが、二重盲検期の連続する 2 時点で続けて悪化した場合を効果不十分と判定し、二重盲検期 48 週時点における「治験薬の効果が不十分」となった被験者の割合を被験薬投与群と偽薬投与群で比較し、その差を主要評価項目としている (double blind, randomized withdrawal trial)。54 例が参加して始まった本試験は、脱落者は 1 人もいない状態で、現在ほぼ全ての被験者が 24 週後のターニングポイントを通過し、約 30 名が二重盲検期に進んでいる。これまで対症療法しかなかったミトコンドリア病に初めて根本治療が行えるようになるものと非常に期待でき、今後の進展が待たれる。

*An outline of phase III study with 5-aminolevulinic acid*



Double blind,  
Randomized withdrawal trial

Now ongoing