

## 9.2 有害事象発現時の対応

### 9.2.1 有害事象の定義

有害事象とは、薬剤が投与された際に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことであり、当該薬剤との因果関係の有無は問わない。

なお、有害事象の評価期間は、薬剤の投与開始時から最終の投与終了24時間後までとする。

### 9.2.2 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、薬剤が投与された際に薬剤との因果関係の有無にかかわらず発現した以下のような事象をいう。

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの\*
- ③ 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 永続的若しくは重大な障害及び機能不全に陥るもの
- ⑤ 先天異常を来すもの
- ⑥ その他の重大な医学的事象

\*「生命を脅かす」とは、その事象が起こった際に被験者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。

### 9.2.3 副作用の定義

副作用とは、薬剤との因果関係が「関連なし」の場合以外、すなわち因果関係を明確に否定し得ないものをいう。

#### 因果関係の判定基準

分類	基準
1. 明らかに関連あり	時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）があり、かつ下記のいずれかに該当する場合。 偶然の再投与により同様の所見を認める場合、薬剤感受性試験（リンパ球培養法、皮膚テスト他）陽性の場合又は体液や血中濃度測定により中毒量であることが認められる場合等。
2. 多分関連あり	時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置など当該被験薬、対照薬以外の要因がほぼ除外される場合。
3. 関連なしとはいえない	時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置など他の要因も推定されるが、当該薬剤による可能性も除外できない場合。 （例えば、類似化合物を含めて過去に同様の報告のあるもの、薬理作用から推定されるもの等）
4. 関連なし	時間的に相関関係がない場合、あるいは原疾患、合併症、併用薬、併用処置など他の要因によると明確に説明できる場合。

このうち、因果関係が否定できないもの（「1. 明らかに関連あり」、「2. 多分関連あり」、「3. 関連なしとはいえない」）を副作用として取り扱う。

#### 9.2.4 有害事象の程度（重症度）

症状の程度の判定基準は下記の通りとする。

##### 症状の程度の判定基準

分類	基準
1.軽 度	随伴症状に対する処置を必要とせず、薬剤の用量、投与速度等を変更せずに投与の継続が可能な程度。
2.中等度	随伴症状に対する処置あるいは薬剤の用量、投与速度の変更、中断、中止（患者の希望による中止を除く）を必要とする程度。
3.高 度	薬剤の投与を中止し（患者の希望による中止を除く）、さらに何らかの処置をせざるを得ない程度。

#### 9.2.5 予測できない副作用の定義

予測できない副作用とは、副作用のうち、薬剤概要書に記載されていないもの、あるいは記載されていてもその性質や重症度が記載内容と一致しないものをいう。

#### 9.3 被験薬の予想される禁忌、副作用

予想される①禁忌、②副作用は、以下のとおりである（アルギン注、アルギニン注「モリシタ」の添付文書に基づく）。

##### ① 禁忌

アルギナーゼ欠損症の患者

##### ② 副作用

アルギン注承認時の臨床試験で7例に投与されたが、副作用は認められていない。

アルギニン注「モリシタ」（下垂体機能検査用試薬）では、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないが、市販後、次の副作用が報告されている。

種類／頻度	頻度不明
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹、蕁麻疹
消化器	一過性の嘔気

注：投与を中止するなど、適切な処置を行うこと

#### 10. 中止基準と手順

##### 10.1 投与中止基準

下記に該当した場合は、臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師は薬剤の投与を中止し、適切な処置をとる。

##### (1) 被験者の申し出

被験者が中止を申し出た場合

##### (2) 安全性に対する配慮

- ①有害事象を認め、臨床研究継続が困難と判断した場合
- ②妊娠が判明した場合（中止後も追跡調査【「7.4.5追跡調査」を参照】を行う）
- ③合併症などで臨床研究継続が困難と判断した場合
- ④症状の増悪・不変により、被験者の安全性確保のため、他の治療へ変更する必要があると判断した場合

### (3) 臨床研究対象として不適

- ①臨床研究対象として不適切であったことが判明した場合
- ②選択基準、除外基準に抵触することが組み入れ後に判明した場合
- ③やむを得ない理由により臨床研究実施計画書から逸脱せざるを得ないと判断した場合
- ④その他、投与中止が必要と判断した場合

## 10.2 中止手順

### 10.2.1 一般的手順

臨床研究責任医師及び臨床研究分担医師は、薬剤投与の中止基準に該当する被験者が判明した場合にはその旨を説明し、薬剤の投与を中止する。また、被験者からの申し出により臨床研究を中止した場合は、可能な限りその理由を確認し、中止時の観察及び検査を実施し、評価を行う。

中止後には、必要に応じて、代替治療等の適切な処置を実施する。中止した症例については、中止までの調査内容、中止年月日、中止理由、処置、その後の経過等について症例報告書に記載する。

### 10.2.2 緊急手順

上記の一般的手順に加え、薬剤投与中に頭痛、嘔吐等が増強した場合は、直ちに薬剤の投与速度を遅くするなど適切な処置を行う。

## 11. 統計解析

### 11.1 症例及び観測値の取り扱い

測定検体が凝固、溶血、乳びなどの理由で臨床検査値が参考値となった場合や、臨床研究途中において規定違反が発生した場合、それ以降の観測データは基本的に欠測値とする。なお、定量限界以上については定量限界上限値とし、定量限界以下については0の値として扱い、一覧表にその旨を明示する。

### 11.2 有効性評価

#### 11.2.1 有効性評価に関する解析対象集団

本臨床研究における主たる解析対象集団は以下の症例の条件を満たす最大の解析対象集団（FAS）とする。

- ・症例登録を行い、選択基準に適合、かつ除外基準に抵触しない症例で、薬剤の投与を1回でも行い、主評価項目の評価が行われた症例

### 11.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

臨床研究組み込み症例の概要を示すとともに、人口統計学的変数（性別、年齢など）、疾患因子（合併症、既往歴など）、他の関連すると考えられる因子について要約を示し、比較可能性の検討を行う。順序のない分類データは Fisher の直接確率計算法又は  $\chi^2$  検定、順序のあるデータ及び計量データは Wilcoxon の順位和検定又は対応のない t 検定を用いる。なお、有意水準は両側 15% とする。

### 11.2.3 評価項目の解析方法

#### (1) 主要評価項目

第 1 日目の投与終了 2 時間後の臨床症状の改善の有無

#### (2) 副次評価項目

1) 各日の薬剤投与終了後の脳卒中様発作症状の推移

2) 2～5 日目の脳卒中様発作症状の改善の有無

3) 血中アルギニン、血中シトルリン、乳酸、ピルビン酸、血中 NO<sub>x</sub>、c-GMP、ADMA の推移

## 11.3 安全性評価

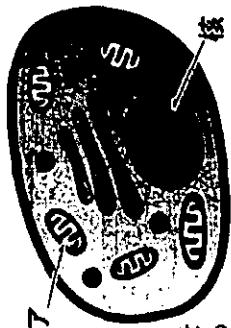
### 11.3.1 安全性評価に関する解析対象集団

症例登録を行い、薬剤の投与を 1 回でも行った集団とする。なお、有害事象が発現した場合、投与後に除外基準に抵触することが判明した場合もすべて集団に含めるものとする。

### 11.3.2 安全性評価項目と解析方法

発現した副作用全体及び各副作用について、その発現率を求める。

### 細胞内にあるミトコンドリア



ミトコンドリア  
一つの細胞に  
数百~数千  
存在し、  
細胞の  
エネルギーを  
つくっている

# 医療新世紀

## ミトコンドリア病

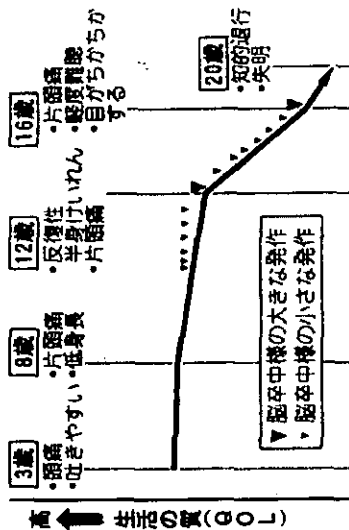
特定疾患(難病)ではないものの、それに近い疾患に「ミトコンドリア病(ミトコンドリア脳筋症)」がある。症状は多岐だが、患者の80~70%は三大病型に属するとされる。小児から十歳代にかけて発症例が多い「メラス(MELAS、脳卒中様症候群)」は、三大病型の中で最も多く、脳卒中に似た症状が現れる。

このメラスには「ミノ酸」の一つであるアルギニンの投与が治療や予防に劇的な効果があることと、名古屋大学病院(久留米市)の吉岡清敏・小崎敏助教が世界で初めて突き止めた。厚生労働省も「小児期発症のミトコンドリア脳筋症に対する新しい治療開発に関する研究班」を設置した。

### ■見逃しやすい

「メラスは、小児期の患者が症状をうまく表現できないため見逃しやすい。頭痛や嘔吐、低身長、吐きやすさ、運動も乏しなどがあり、母系系統には頭痛や腰痛などがあれば、一度は

### 典型的なMELAS患者の経過と主な症状



「ミトコンドリア病を疑う必要がある」。同研究班長の吉岡助教は指摘する。

「ミトコンドリア(細胞内小器官)は、体の細胞中において、そのエネルギーをつくる。細胞の核DNAとは別に、独自のDNAを持ち、母親からだけ子体に遺伝する。細胞の核DNAとは違って、その複製に間違いが多いとされる。約一万五千ある塩基配列のうち、既に百八十カ所以上の点変異が判明している。点変異の場所次第では、遺伝子に不具合が起こり、エネルギーづくりに影響が出ることもある」。

### ■メラスは32%

「ミトコンドリアの異常は、特に細胞内でエネルギーを大量消費する脳・中枢神経系や筋肉の病気になる。いろいろな言語に障害が出ることも多く、日本では糖尿病を患う患者は十万人を超えるともいわれる。ただ吉岡助教は「糖尿病患者約六百五十万人の二割

(百三十万人)はミトコンドリア病だろう。しかし症状が多岐で専門家が少なく診断が難しい。片頭痛持ちや低身長のミトコンドリア病患者は、どのぐらいに分らないと話す。研究班は、世界的な規模でミトコンドリア病の患者を調

べた。七百五十一例の報告があり、うち百四十一例(32%)がメラスだった。アインラントの地域調査では、メラス型の発症を持つ人は人口十万人当たり一・六・三人と推定

### ■国際臨床試験

「メラスの平均年齢は、小学高学年で脳卒中の小発作を起し始め、何回か大きな発作を起して脳が損傷し、生活の質(QOL)が落ちて死に至ることが多い」と吉岡助教は、小発作の症状は「目のちらつき、後頭部の血流低下」を身振りで一過性の昏倒などがあるという。

吉岡助教は一九九五年、十二歳(当時)の少女が脳卒中様の発作時に血中のアルギニン値が非常に低いことに気付いた。別のメラスの子供が大きな発作で意識不明の状態になった時、体重一、五kgのアルギニンを静脈注射すると約二十分で発作が収まり、一日でほぼ回復させることに成功した。

アルギニンを投与すると、眠くなって血流が滞りにくくなった。脳血管などを押し広げるとみられる。「私がこの二年半の間に治療した六例の患者に限ると、アルギニンは発作にもよく効くが、経口投与して発作予防に使う方がより有効だ」と吉岡助教は言う。

日本だけでは患者数が少ないため、七月にオランダで開かれる会議で、日、米、英、露、伊、五カ国の共同臨床試験を提案、足並みがそろえば試験に入り効果を確認、アルギニンをメラス治療薬として厚生労働省に承認申請する考えだ。

## 医薬の窓

★新しい検査法でCOPD患者の延命も

が33%増加することも確認。米胸部学会は近く、COPD患者に対する肺活量測定法を実施する回数を増や

米臨床医学誌「ニュー・イングランド」に掲載

# 治療と予防にアルギニン有効

多量アルギニン

# 市民公開講座

## 「ミトコンドリアtRNA異常症の分子病態解明の戦略」

### ミトコンドリア研究会 臨床セミナー

座長 古賀靖敏 久留米大学医学部小児科 助教授  
後藤雄一 国立精神神経センター疾病研究第二部 部長

演者 「MELAS200例の臨床症状、検査所見、分子遺伝学」  
後藤雄一 国立精神神経センター疾病研究第二部 部長

「 $\rho$ ゼロ細胞モデルを用いたエネルギー不全の分子基盤」  
米田 誠 福井大学医学部第2内科 講師

「ミトコンドリアtRNA異常症の塩基修飾」  
渡辺公綱 東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生命科学専攻 教授

「ミトコンドリアtRNA異常症のプロセッシング」  
古賀靖敏 久留米大学医学部小児科 助教授

「ミトコンドリア病モデルマウス(mito-mice)の開発」  
中田和人 筑波大学生物科学系 講師、科学技術振興機構 さきがけ

日時 2003年12月20日(土)13:00

場所 九州大学医学部百年講堂

(福岡市東区馬出3丁目1番1号)

主催 久留米大学医学部  
共催 財団法人 長寿科学振興財団  
ミトコンドリア研究会  
九州大学医学部

入場無料

研究事業名 小児期発症のミトコンドリア脳筋症に対するL-アルギニンおよびジクロロ酢酸療法の効果判定と分子病態を踏まえた新しい治療法開発に関する臨床研究

事務局 久留米大学医学部小児科 古賀靖敏

〒830-0011 久留米市旭町67 TEL:0942(31)7565 FAX:0942(38)1792

# 分 担 研 究 報 告

小児期発症のミトコンドリア脳筋症に対するL-アルギニンおよびジクロロ酢酸  
療法の効果判定と分子病態を踏まえた新しい治療法開発に関する臨床研究

3243 近傍の点変異と臨床病型

分担研究者 後藤雄一 国立精神・神経センター神経研究所部長

研究要旨

ミトコンドリア病では最も多い点変異である 3243 変異の両隣の 3242 変異と 3244 変異を有する患者を見いだした。そのうち、3242 変異は臨床表現型は、典型的な 3243 変異 MELAS ときわめて類似したが、3244 変異例はその病因性を確認できなかった。同じ転移 RNA 内の点変異でありながら MELAS と MELAS 以外の臨床病型を呈することから、これらを比較することが MELAS の病態を形成する要因を解明することにつながると考えられる。

A.研究目的

ミトコンドリア病（脳筋症）の原因として、ミトコンドリアDNA点変異が数多く報告されている。中でもtRNA-Leu(UUR)領域は変異のホットスポットといわれている。

我々は、ミトコンドリア病で最も頻度の高い A3243G 変異を発見し、その後同じ tRNA-Leu(UUR)領域において、3250、3260、3271、3291 などの変異を報告してきた。その多くは MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) の臨床病型を示すが、その他のミトコンドリア病の原因とされる変異の報告もされており、多彩な病型を呈することが明らかになってきた。

今回我々は、3243 変異の直前と直後である 3242 と 3244 の変異を有する症例を新たに経験した。

G3242A と G3244A 変異を有する 2 症例につき、それぞれの臨床症状の特徴、点変異の病因性についての病理学的、生化学的、分子遺伝学的検討を行いその相違点を明らかに

し、これらの 2 つの変異を通し、ミトコンドリア病の原因点変異として最多の A3243G 変異の、病態を形成する要因につき検討し、さらに、tRNA-Leu(UUR)の点変異と臨床症状の関係につき考察する。

B.研究方法

(1) 3244 変異例（山口大学小児科例）

6歳、女児で妊娠分娩歴、家族歴、発達歴には特記事項なし。

現病歴：4歳 9ヶ月に嘔吐の後に間代性けいれん、意識消失（1分）。4歳11ヶ月に同様の発作を4回。5歳 0ヶ月に同様の発作が頻回になり、大学病院に入院。

検査所見：（血液生化学）乳酸は血液 43.3 mg/dl、髄液 119.8 mg/dl、ピ酸は血液 1.03 mg/dl、髄液 3.97 mg/dl、CK 387 U/Lと優位に上昇している。（脳波）広汎な徐波、両側前頭部に鋭波が出現している。（画像所見）CTでは、大脳基底核石灰化、大脳皮質・白質のびまん性萎縮を認め、MRI では、脳室周囲深部白質のびまん性高信号、大脳皮質



のびまん性の萎縮・多発性高信号、左後角優位の脳室拡大を認める。

以上から、典型的なMELASの臨床症状と一致する。

(2) 3242 変異例 (岩手医科大学小児科例) 11ヶ月、女兒で家族歴には特記すべき事なし (母も祖母も健康)

妊娠歴：切迫早産あり、分娩歴：在胎37週、体重1985 g で出生

現病歴：出生直後から、多呼吸、哺乳障害、貧血があり、5ヶ月時に筋緊張低下と嘔吐の精査のため大学病院に入院した。

検査所見：(血液生化学) 乳酸は96.5 mg/dl、ピルビン酸が3.89 mg/dl、CK 616 U/Lと高値であった。(頭部CT・MRI) 大脳皮質の非特異的びまん性萎縮、(心エコー) 全周性の心筋肥厚と心機能低下を認めた。

経過：腎障害 (尿細管障害)、肥大型及び拡張型心筋症を合併し、人工呼吸管理となる。しかし、徐々に症状が改善し、1歳時に抜管した。感染時には、アシドーシスが強くなり挿管した。

### (3) 方法

(ア) 病理、組織化学的検索：

(イ) 分子遺伝学的検索：骨格筋、筋芽細胞、線維芽細胞を用いたミトコンドリア DNA 配列の決定。確定した変異のヘテロプラスミーを確認するための、PCR-restriction fragment length polymorphism 法、Taq-Man 法を用いた解析。

(ウ) ATP 合成能測定：ルシフェラーゼを用いた ATP 産生能を、各種基質を用いて測定、線維芽細胞、サイブリッドで測定。

(倫理面への配慮)

国立精神・神経センター倫理委員会で承認を受けた説明文書を用いて、主治医が診断、検体保存、研究利用について説明し、同意書

に署名をしていただいた。

## C. 研究結果

### (1) 3244 変異例

病理組織化学的検索：筋線維の 15%以上に ragged-red fiber を認め、その多くが COX 活性を有する。SDH 染色で濃染する小動脈血管壁を認める。

分子遺伝学的検索：3244 位の G が A に変異しているミトコンドリア DNA が、骨格筋で 94%、線維芽細胞で 90%の比率で認めた。

ATP 合成能：90%の変異率をもつ線維芽細胞において、複合体Ⅲ活性の低下を示す結果を得た。また、HeLa 細胞から作成したローゼロ細胞 (ミトコンドリアは存在するが、ミトコンドリア DNA を欠く) に患者由来の細胞質を融合させたサイブリッドでは、90%以上の比率をもつクローンでは、複合体ⅢとⅣの活性低下を示した。

### (2) 3242 変異例

病理組織化学的検索：筋線維の大小不同、筋鞘膜下にミトコンドリアの集積を多数認める。COX 活性は正常で、血管の異常も認めない。

分子遺伝学的検索：3242 位の G が A に変異しているミトコンドリア DNA が、骨格筋で認められた。PCR-RFLP 法 (検出感度約 20%)、Taq-Man 法 (検出感度約 5%) で、骨格筋、筋芽細胞、線維芽細胞で 100% (ホモプラスミー) で認められた。さらに、COⅢサブユニット内に、6481 (T->C) 変異 [Valine → Alanine] を認めた。

ATP 合成能：各基質での測定で、正常範囲であった。またサイブリッドを作成したが、すべて変異型をもつものしか得られなかった。

## D. 考察

3244 変異に関しては、典型的な MELAS の

変異である 3243 変異と同様に、臨床症状、筋病理所見、生化学的所見などが一致し、病因性が確認できた。3244 変異は 3243 変異と きわめて類似した細胞病態をもつものと考えられる。

一方、3242 変異は、ホモプラスミーの変異であり、今回の検討では明らかな病因性は確認できなかつた。しかし、最近 Myelodysplastic syndrome の患者で、3242 変異がヘテロプラスミーで確認され、骨髄と CD43 陽性細胞にのみ変異型が確認されたという [Blood 2004; 103: 1499-1502]。しかし、病的意義は明確になっていない。また、このロイシン転移 RNA 内には、3290 変異のように、多型と考えられているものが存在する。したがって、3242 変異の病因的意義付けは、現状では定かでないとするのが妥当と考える。

このロイシン転移 RNA 上には、多くの点変異の存在が明らかになっている。MELAS とそれ以外の病型を来す変異の位置に一定の傾向を認めなかつた。

#### E. 結論

臨床病型に注目し、MELAS を呈する点変異に共通する病型特異的な分子機構の解明することが、ミトコンドリア病の原因点変異として最頻の 3243 変異が MELAS の病態を形成する要因の解明につながると考えられる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Komaki F, Akanuma J, Iwata H, Takahashi T, Mashima Y, Nonaka I, Goto Y: A novel mtDNA C11777A mutation in Leigh syndrome. Mitochondrion 2: 293-304, 2003.

Sudo A, Honzawa S, Nonaka I, Goto Y: Leigh syndrome caused by mitochondrial DNA G13512A mutation: frequency and clinical features in Japan. J Hum Genet 49: 92-96, 2004.

##### 2. 学会発表

(国際学会)

Yu-ichi Goto, Masakazu Mimaki, Akira Sudo, Jun Akanuma, Hirofumi Komaki, Ichizo Nishino and Ikuya Nonaka: MELAS : Overview on 200 patients. The Vth Japanese-French Workshop on Muscular Dystrophies, 6.13, 2003, Tokyo

(国内学会)

後藤雄一: ミトコンドリア病の治療. 第 46 回日本小児神経学会総会イブニングトーク、5.23、2003、福岡

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）  
分担研究報告書

小児期発症のミトコンドリア脳筋症に対する L-アルギニンおよびジクロロ酢酸療法の効果判定と分子病態を踏まえた新しい治療法開発に関する臨床研究

Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes(MELAS)に対するジクロロ酢酸ナトリウム(DCA)療法、L-アルギニン療法における治療効果の検討

分担研究者 二瓶健次 国立成育医療センター神経内科医長  
研究協力者 阿部裕一、本田真美、長澤哲郎

研究要旨

1) ELAS 患者 6 例の症状安定期の脳 MRI, H1-MRS と血液、髄液乳酸値、2) 2 例についてジクロロ酢酸ナトリウム経口投与 (DCA 療法) の臨床効果と H1-MRS, 髄液、血液乳酸値、3) 卒中様発作急性期、安定期の画像所見、4) 卒中様発作急性期における L-アルギニン療法の臨床効果と画像所見に関する検討をおこなった。

1) 症状安定期の血液、髄液検査では乳酸高値、乳酸・ピルビン酸比の上昇が認められたが、H1-MRS 検査では乳酸ピークを示したケースがある一方で明らかな乳酸ピークを示さないケースもみられた。2) DCA 療法をおこなった 2 名について投与前後の血液、髄液中の乳酸値を測定したところ投与後に乳酸の低下を認めた。また発作を繰り返していたケースでは投与前後の一定期間内において卒中様発作頻度の改善を認めた。H1-MRS での乳酸ピークは軽度改善を示すケースを認めた。3) 症例 2 で 8 ヶ月の経過観察期間中に 6 回の卒中様発作を認め MRI 拡散強調画像 (DWI) 検査において高信号域の出現を認めた。H1-MRS では発作急性期、回復早期には乳酸ピークを認めたが、時間経過後の回復期、症状安定期には乳酸ピークは認められなかった。また  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD,  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO を用いた SPECT 検査では急性期、回復期のいずれにおいても DWI 高信号域と一致する集積低下を認めた。4) 同ケースの 6 回の卒中様発作のうち症状、検査所見を参考に重炭酸ナトリウムによるアシドーシスの補正と L-アルギニンの経静脈投与、アシドーシスの補正のみ、経過観察のみをおこなったところいずれの場合も 24 時間以降の症状は軽快した。卒中様発作時 L-アルギニン投与によりある程度の治療効果を認めたが、症状によってはアルギニン未投与でも比較的速やかに症状の改善を認めた場合もあり治療開始の判断基準、治療効果についてさらなる検討をおこなう予定である。

A.研究目的

Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes(MELAS) はミトコンドリア病の一病型で小児期に発作性の頭痛、嘔吐、半身けいれんなどで発症する。本症の原因として 80% の患者でミトコ

ンドリア DNA の tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 遺伝子の A3243G をはじめとする変異が報告されている。<sup>1)</sup>

MELAS 患者における臨床検査値の特徴として病態を反映した血液、髄液乳酸の上昇を認められるが、H1-MRS 検査にて卒中様急性

期、慢性期病変部での乳酸ピーク上昇<sup>2)</sup>、卒中様病変部をはじめとしてMRIで正常とおもわれる領域においても乳酸ピーク上昇が確認されている。<sup>3)</sup> また卒中様病変部の画像検査の特徴として一般的に知られている血管支配領域に一致しないCT画像での低吸収域、MRI T2強調画像(T2W)での高信号域のほかに卒中様発作後の比較的早期から拡散強調画像(DWI)での高信号域の出現<sup>4)</sup>、apparent diffusion coefficient(ADC)の変化<sup>4,5,6)</sup>、卒中様発作早期にDWIで変化を認めない領域でのH1-MRSでの乳酸ピーク上昇<sup>7)</sup>などの報告がある。SPECT検査では卒中様部位の血流増大<sup>8)</sup>、低下<sup>9)</sup>などさまざまな報告がありMELAS患者の臨床経過と画像変化の検討は必要と思われる。

一方MELASに対する治療としては急性期代謝性アシドーシスの補正、各種ビタミン療法、ステロイド療法などの治療がおこなわれてきたがいずれもその効果は一定せず不明である<sup>10)</sup>。近年新しい治療法として非発作時のジクロロ酢酸(DCA)療法<sup>11)</sup>、卒中様発作に対する治療としてL-アルギニン療法<sup>12)</sup>が試みられ、発作頻度の減少、卒中様発作後症状回復を認めたと報告されている。

今回我々はMELAS診断の6名(男2名、女4名)に対してH1-MRS検査、血液検査、髄液検査をおこない乳酸、ピルビン酸値と画像の比較検討をおこなった。さらにこのうちの女性2名に対してインフォームドコンセントをおこなった上で維持療法としてDCA療法、卒中様発作に対してL-アルギニン療法を単独または併用でおこない治療前後のプロトンMRS、MRI、RIなどの画像検査、髄液検査所見、症状をもとに治療効果について検討した。

## B.研究方法

対象：当院でフォロー中のMELASの6名で

(年齢1歳? 22歳男2名、女4名)臨床症状、髄液、血液乳酸、ピルビン酸高値に加えて筋生検または遺伝子検査によって診断された(表1)。今回の検査、治療開始する場合においてそれ以前より投与されていた抗けいれん薬、ビタミン剤などの内服薬に関しては特に中止をせずに各検査をおこなった。

H1-MRS条件：Gyrosan Intera マスター

1.5T(PHILIPS社製)を用いた。測定方法はH1-MRS シングルボクセル法、PRESS法でTR=2000ms, TE=272ms, 積算回数128回、ボクセルサイズは1cm<sup>3</sup>以上の条件でおこなった。

1) ELAS患者の症状安定期の脳MRI, H1-MRSと血液、髄液乳酸値の関係についての検討：卒中様発作を認めず症状安定期と判断された時期に上記6名に対してH1-MRS検査、血液、髄液検査をおこなった。

2) ジクロロ酢酸ナトリウム経口投与(DCA療法)の臨床効果とH1-MRS, 髄液、血液乳酸値に関する検討：6名のMELAS患者のうち2名(症例1: 22歳女児、症例2: 3歳女性)に対して症状安定期よりジクロロ酢酸(DCA)を20-40mg/kg/day およびビタミンB1を50-75mg/dayで経口投与をおこない投与前後の血液、髄液中の乳酸値、およびH1-MRS検査をおこなった。

3) 卒中様発作急性期、安定期の画像検査および4) 卒中様発作急性期におけるL-アルギニン療法の臨床効果と画像検査結果に関する検討：症例2に関してDCA投与前5回、後1回の卒中様発作の発症12時間以内にL-アルギニンの経静脈投与(0.5g/kg/day、1時間で投与)を単回および複数回おこなった。L-アルギニン投与の有無に関しては卒中様発作時症状、検査結果を考慮した(表4)。

L-アルギニン投与期間中内服薬投与以外は経口摂取、栄養注入はおこなわなかった。維持

輸液としては乳酸を含まない輸液を用い 80-90ml/kg/day で持続点滴をおこなった。1, 2 回目の発作を除くアシドーシスを認めた発作に対しては L-アルギニン投与前に重炭酸ナトリウムの静脈内投与によってアシドーシスの補正をおこなった。各発作の急性期 (8-36 時間)、回復期 (発作後 7-54 日) に患者の臨床状態を考慮した上で MRI、H1-MRS、<sup>99m</sup>Tc-ECD・<sup>99m</sup>Tc-HMPAO を用いた SPECT 検査をおこなった。

倫理面への配慮: L-アルギニンおよびジクロロ酢酸を治療に用いるに当たり家族に対して治療の主旨、副作用等に関する説明を十分におこない同意を得た上で投与した。

### C. 研究結果

1) 患者背景および MRI, MRS 検査時の乳酸・ピルビン酸値を表 1 に示す。症状安定期の血液、髄液検査では乳酸高値、乳酸・ピルビン酸比の上昇が認められたが、プロトン MRS 検査における乳酸ピークを示したケースがある一方で明らかな乳酸ピークを示さないケースもみられた (表 2)。2) DCA 療法をおこなった 2 名 (症例 1, 2) について投与前後の血液、髄液中の乳酸値を測定したところ投与後に乳酸の低下を認めた (表 3)。また症例 2 では DCA 投与前では卒中様発作を繰り返していたが投与開始後は卒中様発作頻度の低下を認めた。また DCA 投与前後のプロトン MRS で症例 1 では乳酸ピークの軽度改善を認めた。

症例 2 (初回発作時 3 歳 7 ヶ月) で 2003 年 6 月より 8 ヶ月の経過観察期間中に 6 回の卒中様発作を認めた。発作時の症状として嘔吐は 6 回すべてで認めたが、意識障害、けいれんを伴わず典型的な発作ではなかった場合にはアシドーシス、DWI 検査結果などを考慮して卒中様発作と判断した (表 4)。各卒中様

発作の急性期、回復期に MRI, H1-MRS, SPECT 検査を実施した (表 5, 6)。卒中様発作急性期 4 回の MRI 検査のうち 3 回で MRI 拡散強調画像 (DWI) 検査において左後頭葉、両側後頭葉を中心とする高信号域を認めた。同時に apparent diffusion coefficient (ADC) map を作成しているが ADC の低下を示す領域は認めなかった。H1-MRS では発作急性期、回復早期には乳酸ピークを認めたが、時間経過後の回復期、症状安定期には乳酸ピークは認められなかった。<sup>99m</sup>Tc-ECD, <sup>99m</sup>Tc-HMPAO を用いた SPECT 検査では急性期 (発作 3 発症 36 時間後: <sup>99m</sup>Tc-HMPAO)、回復期 (発作 1 発症 13 日: <sup>99m</sup>Tc-ECD、発作 3 発症 17 日後: <sup>99m</sup>Tc-HMPAO) のいずれにおいても左後頭葉の DWI 高信号域と一致する集積低下を認めた。初回卒中様発作以後の観察期間中におこなった MRI では初回発作時に認めた左後頭葉病変を中心としたびまん性的大脑皮質の萎縮の進行を認めた。

症例 2 で認めた 6 回の卒中様発作のうち症状、検査所見を参考に重炭酸ナトリウムによるアシドーシスの補正と L-アルギニンの経静脈投与、アシドーシスの補正のみ、経過観察のみをおこなったところいずれの場合も 24 時間以降の症状は軽快した。

### D. 考察

MELAS 患者において髄液中の乳酸値の上昇は診断時の有意な所見と考えられるが、近年 H1-MRS による脳実質内の乳酸ピークの観測によって病勢の評価が試みられている<sup>2,3)</sup>。

我々の経験した MELAS 症例の症状安定期では血液・髄液中の乳酸高値と H1-MRS 検査における乳酸ピークの存在は相関を示さない場合があり、乳酸の髄液濃度は実質内濃度を必ずしも反映しない場合があると考えられた。また H1-MRS 検査において安定期、卒中様発

作回復期に正常パターンを示しているにもかかわらず、卒中様発作急性期、回復早期の乳酸ピークを認めている場合があり安定期、卒中様発作回復期の H1-MRS のパターンからは発作の予測は困難な場合があると考えられた。

DCA はピルビン酸脱水素酵素を不活化するピルビン酸脱水素酵素キナーゼを阻害することにより TCA 回路のピルビン酸脱水素酵素 E1 複合体の反応を促進させ結果として細胞・組織内の乳酸蓄積を抑えアシドーシスを予防すると考えられている<sup>13)</sup>。また MELAS 患者に DCA を投与することで血中の乳酸値を低下させ卒中様発作の頻度を低下させることが知られている<sup>11)</sup>。

今回2症例に対して症状安定期からの DCA 投与をおこない、血液・髄液中の乳酸の低下および H1-MRS の乳酸ピーク軽度改善を認め DCA の乳酸低下作用を確認できた。また DCA 投与前後での卒中様発作頻度は投与前後で減少しており、発作の予防に対してある程度の効果を示していると思われる。DCA 投与によって末梢神経障害など副症状を認める場合もあるが、臨床症状、乳酸値、DCA 血中濃度モニタリングの上で慎重に投与することで今後も MELAS 患者に試みる価値のある治療と考えられた。

MELAS における SPECT 検査において卒中様部位の血流増大<sup>8)</sup>、低下<sup>9)</sup>などさまざまな報告があり卒中様発作の病態で不明な点が残されていると思われる。症例2の卒中様発作時の<sup>99m</sup>Tc-ECD、<sup>99m</sup>Tc-HMPAO を用いた SPECT 検査では急性期（発作3発症36時間後：<sup>99m</sup>Tc-HMPAO）、回復期（発作1発症13日：<sup>99m</sup>Tc-ECD、発作3発症17日後：<sup>99m</sup>Tc-HMPAO）のいずれにおいても左後頭葉の DWI 高信号域と一致する集積低下を認めたが、DWI 検査で両側後頭葉の高信号域を認

めた発作3の結果の解釈において ADC 低下領域を認めていないこと、左後頭葉で萎縮が認められ始めていたこと、SPECT が同一画像内で絶対的な血流動態を意味しないことを考慮した場合、左後頭葉の集積低下は相対的右後頭葉の高集積を示唆するとも考えることができるため SPECT の結果単独での血流動態の解釈は困難であると考えられた。

近年 MELAS 卒中様発作で DWI の有用性が報告されている<sup>4)</sup>。今回我々の経験した症例2では観察期間中に6回の卒中様発作を認め、発作急性期におこなった MRI 検査4回のうち3回で DWI で異常信号の出現を認めた。本症例は3歳で精神発達遅滞もあり視野障害、頭痛などの症状を訴えることは困難である。画像診断における卒中様発作病変の検出では、DWI より H1-MRS で優れているという報告があるが<sup>7)</sup>、卒中様発作を認めない状況において H1-MRS で乳酸ピークを認める場合があることを考慮すると<sup>2)</sup>、必ずしも発作時の乳酸ピークの存在が梗塞様病変部を示唆する結果とはいえない。症例2の卒中様発作では症状出現後8-10時間後の検査ですでに DWI で高信号域を認めていることから卒中様発作病変部の検出は報告されている時間より<sup>2)</sup>早期から可能であると考えられる。また H1-MRS の検査時間は DWI 検査と比較してより長い検査時間を必要とするため急性期の検査に限れば、状態が不安定である場合、症状を訴えることのできない場合、長時間の安静が保てないような状況でも DWI は比較的短時間でおこなうことのできる検査であり、卒中様発作の病変部の検出やアルギニン投与をおこなうべきか否かの判断の根拠として有用な検査であると考えられた。

MELAS の卒中様発作の病因としてアルギニン低値に起因する NO の不足の関与が疑われており、卒中様発作時の L-アルギニン投

与により早期に症状の改善を認めたという報告がある<sup>12)</sup>。今回経験した症例2の卒中様発作時においてもL-アルギニン投与により症状の改善を認めておりこの報告を支持する結果を得た。しかし症状によってはアルギニン未投与でも比較的速やかに症状の改善を認めた場合もあり、今後も治療適応の条件や治療効果についてはさらなる検討が必要である。

#### E. 結論

症状安定期からのDCA投与によって血液、髄液中の乳酸の低下およびH1-MRSの乳酸ピーク軽度改善を認めDCAの乳酸低下作用を確認できた。またDCA投与前後での卒中様発作頻度は投与前後で減少しており、発作の予防に対してある程度の効果を示していると考えられた。

卒中様発作時L-アルギニン投与によりある程度の治療効果を認めたが、症状によってはアルギニン未投与でも比較的速やかに症状の改善を認めた場合もあり治療開始の判断基準、治療効果についてさらなる検討をおこなう予定である。

#### 参考文献：

- 1) Goto Y, Nonaka I, Horai S: A mutation in the tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. : Nature 348:651-653, 1990
- 2) Pavlakis SG et al: Magnetic resonance spectroscopy: use in monitoring MELAS treatment. ; Arch Neurol. 55:849-52, 1998
- 3) Wilichowski E et al: Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of cerebral metabolic disturbances in patients with MELAS: Neuropediatrics 30: 256-63, 1999
- 4) Ohshita T et al: Serial diffusion-weighted imaging in MELAS: Neuroradiology 42: 651-6, 2000
- 5) Wang XY et al: serial diffusion-weighted imaging in a patient with MELAS and presumed cytotoxic oedema: Neuroradiology 45: 640-3, 2003
- 6) C Oppenheim et al: Can diffusion weighted magnetic resonance imaging help differentiate stroke from stroke-like events in MELAS?: J Neurol Neurosurg Psychiatry 69: 248-50, 2000
- 7) Abe K et al: Comparison of conventional and diffusion-weighted MRI and proton MR spectroscopy in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like events: Neuroradiology 2003 Dec 12(Epub)
- 8) increased cerebral blood flow in MELAS shown by Tc99m HMPAO brain SPECT: Peng NJ et al: Neuroradiology 42: 26-9, 2000
- 9) Watanabe Y et al: SPECT findings in mitochondrial encephalomyopathy: J nucl Med. 39: 961-4, 1998
- 10) 田原卓浩: ミトコンドリア異常症の薬物治療: 小児内科 30 :1194-98, 1998
- 11) Yasuhiro Kuroda et al: concomitant administration of sodium dichloroacetate and vitamin B1 for lactic acidemia in children with MELAS syndrome ; J pediatr 131: 453-5,1997
- 12) Koga Y et al: Effect of L-arginine on the acute phase of strokes in three patients with MELAS : Neurology 58: 827-8, 2002
- 13) 佐藤 猛ら: 脳卒中様症状を伴うミトコンドリア異常症 (MELAS): 小児内科 30:1156-58,1998
- 14) 森雅人ら: MELAS に対する DCA 治療の長期予後 (会議録): 脳と発達 33,Supl.:S299,2001

結果：表 1：患者背景および MRI, MRS 検査時の乳酸・ピルビン酸値

patients	1	2	3	4	5	6
age at MRS	22y	3y7m	1y0m	10y	18y	21y
sex	F	F	M	F	F	M
age of onset	10y	9m?	*	5y	9y	8y
headache	-	+?	-?	-	+	+
strokes	+	+	-	+	-?	-
seizures	+	+	-	-	-	-
deafness	+	-	-	+	-	+
short stature	+	+	-	+	+/-	+
myopathy	+	+	-	+	+/-	+/-
ocular myopathy	+	-	-	+	-	-
cardiomyopathy	-	+	-	-	-	-
mtDNA mutation	+	+	+	?	?	?
RRF **	+	+	***	+	+	+
lactate/pyruvate						
in serum(mg/dl)	30.5/1.73	21.5/0.95	9.1/0.52	26.8/0.81	29.5/0.92	15.5/0.17
in CSF(mg/dl)	55.7/2.03	34.2/2/16	11.5/1/02	38.1/1/37	28.8/1.66	30.4/1/3

\*:silent \*\*:ragged red fiber \*\*\*:未実施。血液乳酸正常値 3.0-17mg/d  
血液ピルビン酸正常値 0.3-0.94mg/dl

表 2：症状安定期の MRI, MRS 結果

症例	atrophy	MRI 異常高信号			MRS
		T2W	FLAIR	DWI	Lactate peak
1AM	+	+	-	-	+
2AN	+	-	-	-	-
3AK	-	-	-	-	-
4MJ	+	+	-	-	+
5HH*	-	-	-	-	+
6IA	+	-	-	-	-

\*時折頭痛、嘔吐あり



表 3 : DCA 投与前後の血液・髄液乳酸平均値の変化

症例	血液乳酸平均 (測定回数)		髄液乳酸平均 (測定回数)	
	投与前	投与後	投与前	投与後
1	25.7(5)	8.4(2)	42.3(3)	23.9(1)
2	51.5(19)	20.6(2)	46.5(3)	28.6(1)

(mg/dl)

表 4 : 卒中様発作時症状、検査異常とアルギニン投与の有無

発作	嘔吐	意識障害	けいれん	乳酸高値	PH↓DW1異常	アルギニン	症状改善
1	+	+	+	+	+	+	+
2	+	-	-	+	-	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	?	+
5	+	+	+	+	+	未	+
6	+	+	-	+	+	未	+

未 : 検査未実施

発作 1 - 5 : DCA 投与前 発作 6 : DCA 投与後

表 5 : 急性期画像検査の異常所見の有無

発作	発症後検査(hr)	MRI (DWI)	FLAIR	T2	MRS)	SPECT
1 *	10	+	+/-	-	未	未
2	9	+	+	+	未	未
3 - 1 *	8	+	+	+	+	未
3 - 2 *	36	(MRI 未実施)				+
4	20	-	+/-	+/-	+/-	未

未 : 検査未実施 (発作 5, 6 は MRI, SPECT とともに急性期検査未実施)

\* : アルギニン投与あり

表 6：回復期画像検査の異常所見の有無

回復期	発症後検査(日)	MRI(DWI)	FLAIR	T2	MRS)	SPECT
1-1*	7	+	+	+	+	未
1-2*	13	(MRI 未実施)				+
1-3*	26	↓	↓	+	-	未
3*	17	(MRI 未実施)				+
5-1*	7	+	-	+	未	未
5-2	54	+/-	+	+	-	未

未：検査未実施

(発作 2, 4, 6 は MRI, SPECT とともに急性期検査未実施)

\*：急性期アルギニン投与あり

## F.健康危険情報

特になし

## G.研究発表

### 1.論文発表

なし

### 2.学会発表

本田真美、二瓶健次、長沢哲郎、堤義之、宮坂実木子：「ミトコンドリア脳筋症における MRS の検討」、第 45 回日本小児神経学会総会、2003 年 5 月 23 日、福岡

## H.知的財産権の出願・登録状況

### 1.特許取得

なし

### 2.実用新案登録

なし

### 3.その他

なし

小児期発症のミトコンドリア脳筋症に対する L-アルギニンおよびジクロロ酢酸  
療法の効果判定と分子病態を踏まえた新しい治療法開発に関する臨床研究

MELAS 筋細胞における細胞死過程とその抑制系の検討

分担研究者 山形崇倫 自治医科大学小児科学講師  
研究協力者 森 雅人 自治医科大学小児科学講師

研究要旨

MELAS 筋芽細胞を用いて、ミトコンドリア遺伝子異常を持つ筋芽細胞がエネルギー供給不足により細胞死を起こすことを確認し、その細胞死の過程を検討した。更に、その細胞死に対して MELAS 治療薬であるジクロロ酢酸ナトリウム (DCA)、チトクローム C を添加することによる変化を検討した。エネルギー不足により誘導される細胞死は cytochrome C の放出に引き続く、caspase-9, -3 の活性化による経路と、近年、注目されている小胞体ストレス細胞死に関与すると考えられる caspase-4 が活性化される経路が確認された。この細胞死は DCA 添加により用量依存的に抑制され、DCA によりエネルギー枯渇が改善され、細胞死への誘導が減るものと考えられた。一方、チトクローム C 添加ではこの細胞死には変化がなく、チトクローム C の臨床的な効果は別の経路による作用と思われた。ミトコンドリア異常症では疾患モデルが難しく、また、case-control による薬剤の効果の検討が難しく、この筋芽細胞を用いた実験系では条件の変更が容易であり、薬剤の効果などの比較検討には有用な実験系と思われた。

A. 研究目的

ミトコンドリア (mt) の機能にはエネルギー産生とともに、アポトーシスにおいても中心的な役割をすることがわかっている。そのミトコンドリア異常症の1つである MELAS ではストレスなどを誘因とした急激な症状の増悪がみられ、部分改善をしながら繰り返し次第に進行していく症状と、慢性進行性に増悪する症状がみられる。我々はこのような MELAS の病態にどのような細胞内機構が関与するかを検討する目的で MELAS 培養筋芽細胞を用いて細胞死プロセス、特にアポトーシスシグナルの関与を検討してきた。今回は

グルコース欠乏条件で惹起される MELAS 筋芽細胞の細胞死について、従来から注目されているミトコンドリアを介したアポトーシスシグナルと、更に、小胞体(ER)ストレスを介したアポトーシスシグナルの関与を検討した。

B. 研究方法

臨床症状及び遺伝子検索にて MELAS と診断された患者よりインフォームドコンセントのもと採取した筋芽細胞を SV40 にて不死化し、クローン化した。クローンの中からミトコンドリア DNA(mtDNA) A3243G 変異を 0%(2D4)有する細胞株と 80%(2D2)有する細

胞株を使用した。変異 DNA 率は継代培養を経ても変化のないことを確認し、変異 0%株を対照として以下の実験を行った。

通常培地 (HamF12, 10%FCS) で培養した後、グルコース欠乏培地 (RPMI1640 グルコースなし, FCS 無添加) に変更し培養を続けることにより、約 24 時間後には 80%(2D2) の細胞株は細胞死が誘導され、生存率は約 10%程度となり、0%(2D4)の細胞株は細胞死が誘導されず、生存する系を使用した。これらの細胞を用いてミトコンドリアを介したアポトーシスシグナルである cytochrome c 抗体、活性型ヒト caspase-3 抗体、活性型ヒト caspase-9 抗体、ER ストレス細胞死の特異蛋白であるマウス caspase-12 と相同性が高い活性型ヒト caspase-4 抗体 (活性型ヒト caspase-3 抗体、活性型ヒト caspase-9 抗体、活性型ヒト caspase-4 抗体は国立精神神経センター、桃井隆博士より供与) を用いて蛍光抗体染色を行った。また、細胞死の検討として Hoechst 染色、TUNEL 染色を行い、核の変化を同時に観察した。

また、グルコース欠乏培地に MELAS 治療薬であるジクロロ酢酸ナトリウム (DCA) を 50 $\mu$ g/ml、100 $\mu$ g/ml、250 $\mu$ g/ml、500 $\mu$ g/ml の濃度で、チトクローム C は 10 $\mu$ g/ml、50 $\mu$ g/ml、100 $\mu$ g/ml、500 $\mu$ g/ml の濃度で加え、生存率を検索し、この系における薬剤の細胞死への関与を検討した。

### C. 研究結果

細胞死が誘導された 2D2 細胞株では cytochrome C とそれに続く、活性型 caspase-9 抗体、活性型 caspase-3 抗体、さらには活性型 caspase-4 抗体による蛍光抗体染色で細胞質に瀰漫性の染色が確認された。2D4 細胞株、通常培養での 2D2 細胞株では染色されなかった。また、細胞死のみられた細胞では

Hoechst 染色により核の濃縮像が確認され、TUNEL 陽性細胞が多数確認された。

MELAS 治療薬を添加した検討では DCA は添加した薬物の濃度に依存して生存率が改善していた。チトクローム C では生存率に変化はみられなかった。

結果のまとめ

	80%細胞 Glc(-)	80%細胞 Glc(+)	0%細胞 Glc(-)	0%細胞 Glc(+)
TUNEL	++	-	-	-
活性化caspase-9/-3 抗体染色	++	-	-	-
活性化Caspase-4 抗体染色	++	-	-	-

### D. 考察

我々はこれまで MELAS 培養筋芽細胞を用いてグルコース欠乏状態による細胞死が mt を介した cytochrome c 放出、caspase-9、-3 活性化を経るアポトーシスシグナルの経路が作動することを確認し、それに加え、近年注目されている ER ストレスによるアポトーシスが、同時に作動することを今回報告した。ER ストレスの細胞死機構には mt を介して caspase-9 が活性化される経路と ER に局在する caspase-12 が直接細胞死を実行する経路が存在する。その ER ストレスの細胞死の誘因には ATP 産生低下などによるストレス回避機構の破綻が関与することもわかってきた。mt 異常症では電子伝達系の異常により ATP 産生機能は低下しており、この ER ストレス回避機構も破綻しやすいと考えられ、今回の結果はミトコンドリア異常症においても ER ストレス細胞死がその病態に関与している可能性が高いことが示唆された。

MELAS 筋芽細胞ではグルコース欠乏により ER ストレスによる caspase-4 の活性化による経路、cytochrome c 放出、caspase9/3 活性化による経路の 2 つがメカニズムとして存在