

Nagasaka H, Yorifuji T, Kobayashi K, Takikawa H, Komatsu H, Inui A, Fujisawa T, Miida T, Tsukahara H, Takatani T, Hayashi H	Favorable effect of 4-phenylacetate on liver functions attributable to enhanced bile salt export pump expression in ornithine transcarbamylase-deficient children.	Moleculara Genetics and Metabolism	100	123-128	2010
十河剛、乾あやの	小児非症候性肝内胆管減少症	別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ	13	592-595	2010
乾あやの、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄	巨細胞性肝炎	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ	14	473-476	2010
水落建輝、木村昭彦	胆汁酸代謝異常症-診断へのアプローチと1次胆汁酸療法-	小児科臨床	63	2081-2087	2010
Nishiura H, Kimura A, Yamato Y, Aoki K, Inokuchi T, Kurosawa T, Matsuishi T	Developmental pattern of urinary bile acid profile in preterm infants	Pediatr Int	52	44-50	2010
Mizuochi T, Kimura A, Ueki I, Takahashi T, Hashimoto T, Takao A, Seki Y, Takei H, Nittono H, Kurosawa T, Matsuishi T	Molecular genetic and bile acid profiles in two Japanese patients with 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C <sub>27</sub> -steroid dehydrogenase/isomerase deficiency.	Pediatr Res	68	258-263	2010
Komaki H, Nishigaki Y, Fuku N, Hosoya H, Murayama K, Ohtake A, Goto Y, Wakamoto H, Koga Y, Tanaka M	Pyruvate therapy for Leigh syndrome due to cytochrome c oxidase deficiency.	Biochim Biophys Acta.	1800 (3)	313-315	2010
村山 圭 森 雅人 大竹 明	ミトコンドリア病(ミトコンドリア呼吸鎖異常症)ー最も頻度の高い先天代謝異常症ー	小児科臨床	63 (10)	2071-2079	2010
村山 圭	先天性尿素サイクル異常症ーオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、アルギニノコハク酸尿症、アルギニン血症	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ	13	495-500	2010
村山 圭	周産期救急疾患への対応ー妊産婦・新生児死亡を防ぐためにー 新生児救急疾患 高アンモニア血症への対応	周産期医学	40	947-951	2010
村山 圭	先天代謝異常症を見逃さない(診断へのアプローチーfirst line検査) 高アンモニア血症	小児内科	42	1097-1101	2010

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

この病気知っていますか？

## 胆汁酸合成異常症

見逃されやすい疾患

木村昭彦

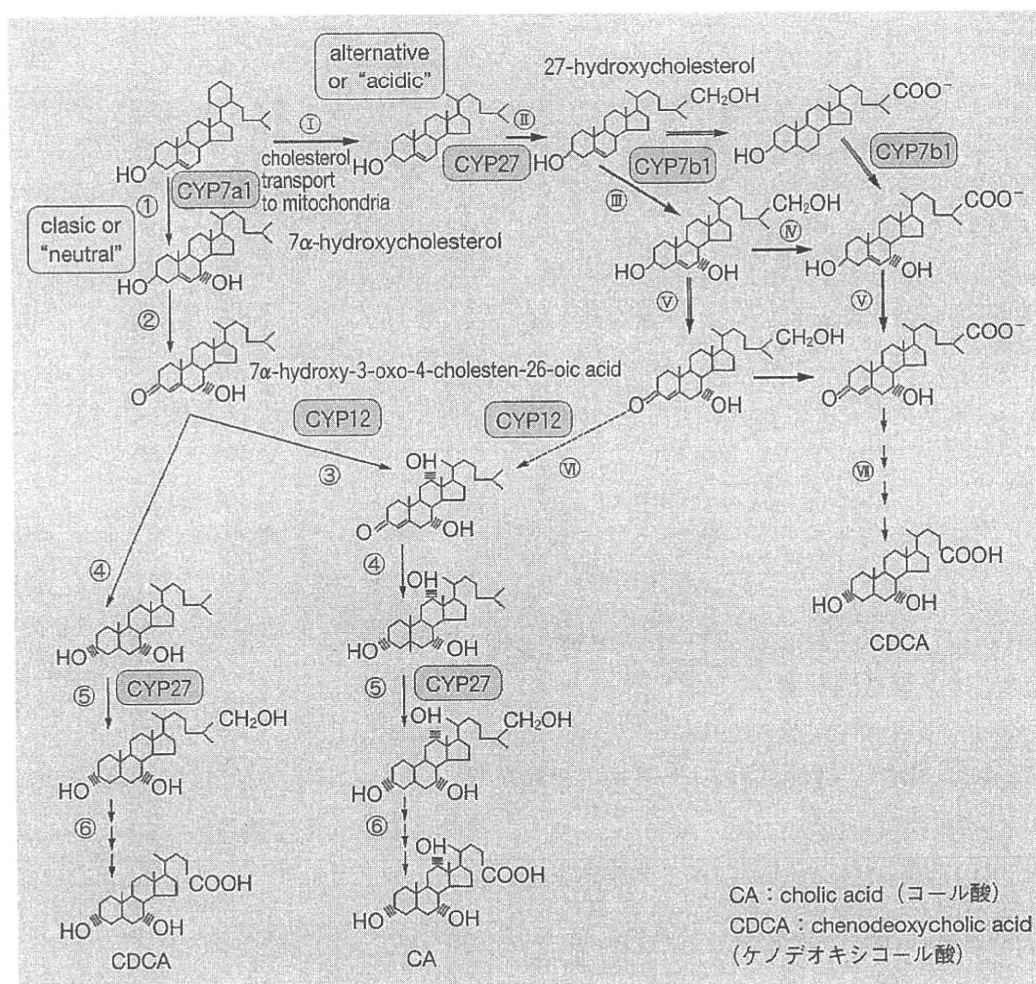
## 疫学

欧米では、胆汁うっ滞症の2%前後といわれている。わが国では、原因不明の胆汁うっ滞症の6%と最近報告された<sup>2)</sup>。

## 病因

- 胆汁酸合成異常症（胆汁酸代謝異常症）とは、胆汁酸生合成経路（①）の一次性（遺伝性）酵素欠損を病因とし、中間代謝産物の異常胆汁酸もしくは胆汁アルコールが蓄積する疾患で、それによる胆汁うっ滞性肝機能障害

## ① 胆汁酸生合成経路



microsomal cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase (CYP7a1) (ステップ①) と mitochondrial sterol 27-hydroxylase (CYP27) (ステップ②) は、それぞれ classic (neutral) pathway と alternative (acidic) pathway で最初に働く酵素である。oxysterol 7 $\alpha$ -hydroxylase (CYP7b1) (ステップ③) は、alternative (acidic) pathway の中間産物の C-7 位を水酸化する。classic (neutral) pathway の最終産物は CA と CDCA である。この一次胆汁酸は最も基本的な胆汁酸である。sterol 12 $\alpha$ -hydroxylase (CYP12) (ステップ③) は 7 $\alpha$ -hydroxy-3-oxo-4-cholesten-26-oic acid の C-12 位を水酸化し CA 産生の経路に進む。alternative (acidic) pathway の優位な最終産物は CDCA と考えられているが、近年 alternative (acidic) pathway の中間産物に CYP12 (ステップ④) が作用して、C-12 位を水酸化し CA を産生する経路が考えられている。

classic (neutral) pathway : ステップ① ; CYP7a1, ステップ② ; 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C27-steroid dehydrogenase/isomerase, ステップ③ ; CYP12, ステップ④ ; 3-oxo- $\Delta^4$ -steroid 5 $\beta$ -reductase と 3 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase, ステップ⑤ ; CYP27, ステップ⑥ ; 側鎖酸化。

alternative (acidic) pathway : ステップ② ; コレステロールを肝臓のミトコンドリアへ輸送, ステップ③ ; CYP27, ステップ④ ; CYP7b1, ステップ⑤ ; 27-hydroxycholesterol のカルボキシ基化, ステップ⑥ ; 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C27-steroid dehydrogenase/isomerase, ステップ⑦ ; CYP12, ステップ⑧ ; CDCA への変化。

実線は、現在判明しているステップを示している。破線は、確認されていないが推定されているステップを示している。

(大和靖彦ほか。小児科 2006 ; 47 : 2007-12 ; Sundaram SS, et al. 2008<sup>1)</sup>)

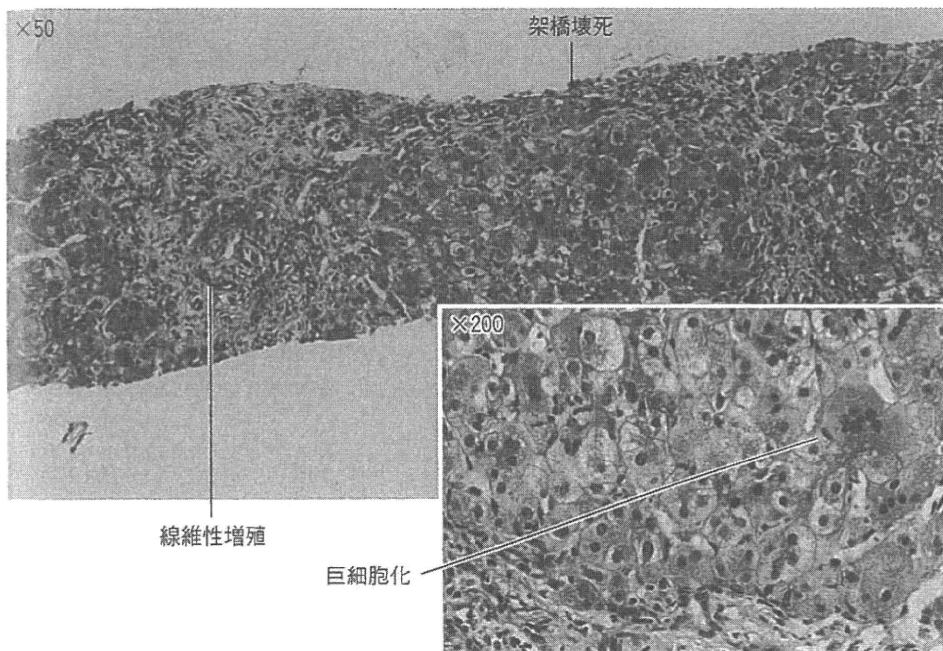
## ② 胆汁酸合成異常症の特異的胆汁酸と責任遺伝子

胆汁酸合成異常症	特異的胆汁酸および胆汁アルコール	責任遺伝子
sterol 27-hydroxylase 欠損症	胆汁アルコール, コレスタノール	CYP27
3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C27-steroid dehydrogenase/isomerase 欠損症	3 $\beta$ -dihydroxy- $\Delta^5$ and 3 $\beta$ -trihydroxy- $\Delta^5$ bile acids	HSD3B7
3-oxo- $\Delta^4$ -steroid 5 $\beta$ -reductase 欠損症	3-oxo- $\Delta^4$ bile acids	AKR1D1
oxysterol 7 $\alpha$ -hydroxylase 欠損症	3 $\beta$ -monohydroxy- $\Delta^5$ - bile acids	CYP7B
alpha-methylacyl-CoA racemase 欠損症	THCA	*
Zellweger 症候群	DHCA, THCA	*
胆汁酸抱合不全	グリシンおよびタウリン抱合型なし	BAAT, BAL

THCA : 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -trihydroxy-5 $\beta$ -cholanoic acid, DHCA : 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholanoic acid, BAAT : bile acid-CoA: amino acid *N*-acyl-transferase, BAL : bile acid-CoA ligase.

\* : ベルオキシゾーム病.

(大和靖彦ほか, 小児科 2006 ; 47 : 2007-12 ; Sundaram SS, et al. 2008<sup>1)</sup>)

③ オキシステロール 7 $\alpha$ -ヒドロキシラーゼ欠損症 (5 か月時) の肝組織像

巨細胞がみられ, 門脈域の線維性拡大および架橋形成がみられる.

(Ueki I, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008 ; 46 : 465-9)

を起こす. 乳児胆汁うっ滞症の一つであり, 常染色体劣性遺伝を示す.

- 現在までに, 7種類の疾患が発見されており<sup>1)</sup>, それぞれ疾患特異的な異常胆汁酸もしくは胆汁アルコールが検出される (②).

## 臨床症状

- 生下時より続く閉塞性黄疸 (胆汁うっ滞<sup>\*1</sup>) がみられる. いわゆる遷延性黄疸である. 鑑別疾患に胆道閉鎖症, Alagille 症候群, 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 (PFIC) などがある.
- 特徴的な症状として閉塞性黄疸 (胆汁うっ滞) があるにもかかわらず掻痒感がない<sup>\*2</sup>.
- 閉塞性黄疸 (胆汁うっ滞) があるにもかかわらず, 血清  $\gamma$ -GTP および総胆汁酸値が正常値を示す<sup>\*3</sup>.
- その他, 家族歴がある<sup>\*4</sup>. 肝病理所見 (肝生検像) は, 巨細胞性肝炎を示す. 病状が進行すると線維化が進み肝硬変へ移行する (③).

\*1 直接ビリルビンが上昇する肝機能障害.

PFIC : progressive familial intrahepatic cholestasis

\*2 乳児胆汁うっ滞症の掻痒感は一般に 4~5 か月にならないと出現しない. したがって, 乳児期早期にはみられない. 胆汁酸合成異常症は 10 歳を過ぎて診断されることもあり, その場合にも掻痒感は見られない.

\*3 胆汁酸合成異常症で検出される異常胆汁酸は, 胆管へ排泄されにくいいため血清  $\gamma$ -GTP 値が上昇しないと考えられている. また, 血清総胆汁酸値は, 現行の総胆汁酸測定キット (酵素 3 $\alpha$ -HSD を用いた測定法) では検出されないため, 正常値を示す.

$\gamma$ -GTP :  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ)

\*4 わが国では現在のところ家族歴のある症例なし.

\*5

**血清 $\gamma$ -GTP および  
総胆汁酸値が正常値**

ちなみに、血清 $\gamma$ -GTPが正常値で総胆汁酸値が高値の場合はPFIC type 1・2を疑う。

\*6

現在GC/MSを用いた詳しい血清・尿中胆汁酸分析は、順伸クリニック内胆汁酸研究所(入野博先生)で行っており、依頼されるとよい(Tel: 03-5704-4092, Fax: 03-5704-5820)。

GC/MS: gas chromatography-mass spectrometry

\*7

GC/MSによる胆汁酸分析で胆汁酸合成異常症に特異的な異常胆汁酸を検出し強く本症を疑う場合、速やかに遺伝子解析を行うことを勧める(久留米大学小児科: Tel: 0942-31-7565, Fax: 0942-38-1792)。

\*8

**ウルソデオキシコール酸**

広く胆汁うっ滞に使用されている。日本古来(日本漢方)の熊胆の成分である。胆汁排泄、胆石溶解、肝細胞保護作用、そして免疫を高める作用などが知られている。

FXR: farnesoid X receptor (ファルネソイドX受容体)

**診断**

- まず手がかりとして、生下時から続く閉塞性黄疸がある場合、血清 $\gamma$ -GTPおよび総胆汁酸値が正常値かどうか確認する。もし、前述の検査所見があれば、胆汁酸合成異常症が強く疑われる\*5。
- 次に詳しい尿中・血清胆汁酸分析を行う。この結果、②に示す疾患特異性のある異常胆汁酸を検出すれば、それに対応する胆汁酸合成異常症と診断してほぼ間違いない\*6。
- 確定診断はそれぞれの責任遺伝子の変異を検索し行われる\*7。

**治療**

- 胆汁酸合成異常症を疑った時点でウルソデオキシコール酸(ウルソ®) 10mg/kg/日投与を開始する\*8。
- 胆汁酸分析の結果、異常胆汁酸を検出したならば、ウルソデオキシコール酸を一次胆汁酸であるケノデオキシコール酸(チノカプセル®) 5~10mg/kg/日へ変更する(一次胆汁酸療法)。
- 不幸にして慢性胆汁うっ滞による肝硬変へ進展し、肝不全を起こせば肝移植の適応となる。

**胆汁酸合成異常症の進行**

- 胆汁酸合成異常症のなかにはオキシステロール7 $\alpha$ -ヒドロキシラーゼ欠損症、3-オキソ- $\Delta^4$ -ステロイド5 $\beta$ -レダクターゼ欠損症のように急速(6~12か月)に肝硬変、肝不全へ移行するものもあり早期診断が必要である。
- 一方、3 $\beta$ -ヒドロキシ- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-ステロイドデヒドロゲナーゼ/イソメラーゼ欠損症の進行は比較的緩やかで黄疸がなく、慢性肝炎としてフォローされていて成人になってから発見されることもある。本症は一次胆汁酸療法が著効する。

**一次胆汁酸療法**

- ケノデオキシコール酸は、一次胆汁酸の一つでFXRを介して胆汁酸生合成の律速酵素であるコレステロール7 $\alpha$ -ヒドロキシラーゼに強いnegative feedbackをかける。これにより胆汁酸生合成が抑制される。すなわち肝細胞毒性の強い異常胆汁酸の合成が抑制される<sup>3)</sup>。
- ところで、欧米ではもう一つの一次胆汁酸であるコール酸も治療に使用されている<sup>4)</sup>。コール酸もケノデオキシコール酸ほどではないが同様の作用がみられる。したがって、2つの一次胆汁酸を併用する治療法も試みられる。しかしながら、日本にはコール酸製剤はない。



### アドバイス

- 3-オキソ- $\Delta^4$ -ステロイド 5 $\beta$ -レダクターゼ欠損症の場合に検出される異常胆汁酸（ケト胆汁酸：3-oxo- $\Delta^4$ bile acids）は、実は他の肝疾患でも肝障害が進行すると検出される。たとえば、急性肝不全、急性肝炎、肝硬変などである。
- このような疾患の場合は、3-オキソ- $\Delta^4$ -ステロイド 5 $\beta$ -レダクターゼ欠損症のように多量（尿中総胆汁酸の70%以上）には検出されず、せいぜい多くても尿中総胆汁酸の50～60%である。ところが、新生児ヘモクロマトーシス、NICCD および高チロシン血症の一部は多量に検出され 3-オキソ- $\Delta^4$ -ステロイド 5 $\beta$ -レダクターゼ欠損症と鑑別が困難な場合がある<sup>5)</sup>。ただし、血清 $\gamma$ -GTPが高値であれば鑑別が可能な場合もある。
- したがって、3-オキソ- $\Delta^4$ -ステロイド 5 $\beta$ -レダクターゼ欠損症の診断は、血液生化学データ（血清 $\gamma$ -GTP および総胆汁酸値）と胆汁酸分析（特異的異常胆汁酸）では困難なため遺伝子検索が必要となる。その結果、一次性か二次性かが明らかとなる。

### 参考文献

- 1) Sundaram SS, et al. Mechanisms of disease : inborn errors of bile acid synthesis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008 ; 5 : 456-68.
- 2) Nittono H, et al. Diagnostic determination system for high-risk screening for inborn errors of bile acid metabolism based on an analysis of urinary bile acids using gas chromatography-mass spectrometry : results for 10 years in Japan. Pediatr Int 2009 ; 51 : 535-43.
- 3) Ichimiya H, et al. Bile acids and bile alcohols in a child with hepatic 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C27-steroid dehydrogenase deficiency : effects of chenodeoxycholic acid treatment. J Lipid Res 1991 ; 32 : 829-41.
- 4) Gonzales E, et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis : a safe and effective long-term therapy. Gastroenterology 2009 ; 137 : 1310-20.
- 5) Ueki I, et al. SED5B1 gene analysis needed for the accurate diagnosis of primary 3-oxo-Delta4-steroid 5beta-reductase deficiency. J Gastroenterol Hepatol 2009 ; 24 : 776-85.

NICCD : neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症)

まずは診断しなく  
ては

# 乳幼児突然死症候群

臨床症状からの  
診断手順

村山 圭

- 乳幼児突然死症候群 (SIDS) は、それまで元気な乳幼児が、主として睡眠中に突然死亡状態で発見される疾患で、原則として1歳未満の乳児に起こる。
- わが国での発症頻度はおよそ出生 4,000 人に 1 人と推定され、生後 2~6 か月に多く、まれには 1 歳以上で発症することがあげられている。
- 発症病態に関しては数多くの仮説が存在する。2005 年にわが国で出された SIDS に関するガイドラインのなかで、「原因に関しては睡眠に随伴した覚醒反応の低下を含めた脳機能の異常、先天性代謝異常症の存在、感染症、慢性の低酸素症の存在、等々種々のものが考えられているが、未だ解明に至らず、国内外の専門家によってその原因究明と予防法の確立にむけた研究がなされている」と記されている<sup>1)</sup>。
- SIDS の診断については、多角的な視点に立って慎重に行うことが求められていることは論をまたない。本項では SIDS と先天代謝異常症との関連について述べていきたい。

## SIDS, ALTE と先天代謝異常症

- SIDS, ALTE 様症状で発症した症例の一部に、後述のような先天代謝異常症症例が含まれていることはこれまでも指摘されている<sup>2)</sup>。普段は正常と変わらない生活をしていながら、感染や長時間の飢餓によるストレスが加わることにより SIDS, ALTE 様症状を発症することがある<sup>2-4)</sup>。
- さらに Reye 症候群やインフルエンザ脳症を含む急性脳症といった臨床型を呈することもある。
- 代表的疾患として、脂肪酸代謝異常症、ミトコンドリア呼吸鎖異常症 (MRCD)<sup>\*1</sup>、有機酸尿症、糖新生異常、フルクトース不耐症などがあげられる (①)。
- MRCD などでは、しばしば過去に臨床的異常 (筋緊張低下、精神遅滞、けいれん、肝腫大など) が認められることもあり、これまでの発達状態などの問診が重要となる。

## 検査

- **一般検査**：末梢血液検査では一部の有機酸代謝異常症に顆粒球減少をきたすため、チェックされたい。
- 生化学検査では低血糖、高乳酸血症、高アンモニア血症、高尿酸血症、肝機能障害などは代謝異常症全般においてよくみられるため、注意を払いたい。
- 高乳酸血症がある際は、ピルビン酸と併せてみたほうがよい。MRCD の際には L/P 比の開大 (20 以上) がみられることが多い。
- 可能であれば、ケトン体や AKBR (ケトン体分画) も残検体でチェックし

SIDS : sudden infant death syndrome

ALTE : apparent life threatening event (乳幼児突発性危急事態)

MRCD : mitochondrial respiratory chain disorder

\*1

MRCD は近年酵素診断が行われるようになり、その症例の多さ (少なくとも 1/5,000 人)、臨床症状の多様性は特筆される。

L/P : lactate-to-pyruvate

AKBR : arterial ketone body ratio

MCAD: medium chain acyl-CoA dehydrogenase

VLCAD: very long chain acyl-CoA dehydrogenase

LCAD: long chain acyl-CoA dehydrogenase

CPT: carnitine palmitoyltransferase

HMG: 3-hydroxy-3-methylglutaric acid

FDPase: fructose-1, 6-diphosphatase

## ① SIDS 様症状で発症する主な先天代謝異常症

### 脂肪酸代謝異常症

- 中鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ (MCAD) 欠損症
- 極長鎖/長鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ (VLCAD/LCAD) 欠損症
- カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I (CPT I) 欠損症
- カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II (CPT II) 欠損症
- アシルカルニチントランスロカーゼ欠損症
- 原発性カルニチン欠損症
- グルタル酸尿症 II 型

### 有機酸代謝異常症

- メチルマロン酸血症
- プロピオン酸血症
- メーブルシロップ尿症
- 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸 (HMG) 尿症
- 3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症
- マルチプルカルボキシラーゼ欠損症
- $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症
- 複合型グリセロール尿症

### 糖新生系異常症

- 糖原病 I 型 (von Gierke 病)
- フルクトース-1, 6-ジホスファターゼ (FDPase) 欠損症
- ビルビン酸カルボキシラーゼ欠損症

### その他

- ミトコンドリア呼吸鎖異常症 (ミトコンドリア病)
- 尿素サイクル異常症

(チョッケほか, 2006<sup>3)</sup>)

## ② 原因不明の突然死の場合の原因検索の進め方

### 来院時に採取するもの

- 血漿または血清 (なるべく輸液前): 最低 0.5 mL, できればより多く. 冷凍保存
- 尿 (なるべく第一尿): 最低 0.5 mL, できれば 3~10 mL. 冷凍保存. 導尿や膀胱穿刺を適宜行う.
- 髄液: できるだけ保存. 冷凍保存
- Guthrie 濾紙血: 少なくとも 1 スポット. 常温でしっかり乾かす.
- ヘパリン加全血: 3~5 mL くらい (もし凍結臓器があれば, その臓器からも DNA 抽出は可能). DNA 抽出用. 4°C で保存
- ウイルス分離用検体: 咽頭, 便, 髄液

### 検索項目

- アミノ酸分析, 有機酸分析
- タンデムマス分析
- ミトコンドリア呼吸鎖異常検索
- 将来的には各種遺伝子検索 (例: ミトコンドリア呼吸鎖異常症)
- ウイルス分離

### 剖検について

#### 必ず勧める.

1. 剖検がとれた場合: 検体の保存  
肝臓, 筋肉, 心筋, 腎臓など: ホルマリン保存だけでなく生検体の凍結保存 (-80°C 以下) をする.  
皮膚: 線維芽細胞の培養を行う (培養可能施設へ送付).
2. 剖検がとれなかった場合  
肝臓, 心筋, 腎臓の (ニードル) バイオプシー (心筋, 腎臓はできる範囲で)  
皮膚生検 (線維芽細胞)  
頭部・胸腹部 CT

(君津中央病院モデルより改変)

ておきたい.

- **画像検査:** 肝腫大や脂肪肝, 心拡大や心筋肥大などの有無もエコー等でチ

エックすべきである。

- 本来、先天代謝異常症の症例は SIDS とすべきではなく、SIDS, ALTE 様症状を呈した症例は、確実に代謝スクリーニングをしていくことが大切である。そのような症例に遭遇した際に、行うべき検索<sup>\*2</sup>、採取検体を明確にしたものを②に示すので、参照されたい。

## 今後の課題

- SIDS 様症状を呈する代謝性疾患のうち、新生児タンデムマス・スクリーニングは脂肪酸代謝異常症、有機酸代謝異常症の発症前スクリーニングに非常に有用であり、一部地域で行われている。
- 本検査は生後早期に診断でき、その後の医療的介入により、確実に SIDS 様症例が予防できる。全国での一刻も早い整備が強く望まれる。

\*2

検査施設に関しては日本先天代謝異常学会ホームページ (<http://square.umin.ac.jp/JSIMD/JSIMDsenmonshisetu.html>) にも記載・更新されており、ぜひ活用されたい。

## 症例 ALTE

4 か月、女児。

主訴 急激に発症した意識障害。

家族歴 血族婚なし、乳幼児期の死亡例なし、神経疾患なし。

発達歴 40 週 0 日、2,965g、正常分娩にて出生。予定 3 か月、3 か月時の体重 5,600g。

現症 これまで、発達などとくに大きな問題はなかった。3 日前から母親に感冒様症状があった。朝方哺乳させてから哺乳させていなかった。午後 6 時ごろ、顔色悪くぐったりしていることに気づき、近医に救急搬送された。低血糖 (8mg/dL) および代謝性アシドーシス (pH 6.9, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 5.8 mmol/L, BE -20) が判明。

血液ガス pH 7.205, PCO<sub>2</sub> 35.8mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 14.1mmol/L, BE -13.0。

生化学 AST 192IU/L, ALT 114IU/L, BUN 32mg/dL, Cre 0.2mg/dL, UA 15.9mg/dL, Na 141mEq/L, K 5.4mEq/L, Cl 107mEq/L, LDH 591IU/L, CK 497IU/L, 血糖 8mg/dL, NH<sub>3</sub> 207μg/dL, 乳酸 46mg/dL, 3-ヒドロキシ酪酸低値。凝固 PT 13.5 秒 (53%), APTT 33.5 秒, FDP 4.1μg/mL。

尿中有機酸 グルタル酸, 3-ヒドロキシバレリル酸, アジピン酸, スベリン酸, エチルマロン酸の上昇。

診断 グルタル酸尿症 II 型

経過 人工呼吸器を装着のうえ、集中治療を施された。その後、尿中有機酸分析にてグルタル酸尿症 II 型と診断されたが、重度の神経学的後遺症を残してしまった。

## 参考文献

- 1) 厚生労働省研究班. 乳幼児突然死症候群 (SIDS) に関するガイドライン 2005. <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/04/h0418-1.html>
- 2) 山口清次. 乳幼児突然死症候群 (SIDS) と先天代謝異常症. 母子保健情報 2006; 53: 39-45.
- 3) チョッケ, ホフマン. 松原洋一監訳. 小児代謝疾患マニュアル. 東京: 診断と治療社; 2006. p.31-3.
- 4) 村山 圭ほか. 乳児期に発症するミトコンドリア呼吸鎖異常症. 第 15 回日本 SIDS 学会学術集会抄録 2009. p.20.

## 治療を急ごう

## ミトコンドリアレスキュー

知っていなければ  
いけない治療法

村山 圭

\*1  
多くの場合軽度。

\*2  
これらは電子伝達系、トリカルボン酸 (TCA) サイクル、 $\beta$ 酸化などの脂質代謝系、アミノ酸代謝系などに分類される。

TCA : tricarboxylic acid

\*3  
さらなる詳細については成書をぜひ参考にされたい。

OXPHOS : oxidative phosphorylation

PDH : pyruvate dehydrogenase

ATP : adenosine triphosphate  
(アデノシン三リン酸)

MPV17 : MpV17 mitochondrial inner membrane protein

- 一般に代謝性疾患が疑われる場面では、代謝性アシドーシス、高乳酸血症、高アンモニア血症、低血糖、肝機能障害<sup>\*1</sup>などを認めることが多い。しかし引き続き行う有機酸分析やアシルカルニチン分析 (タンデムマス) などの検査では明らかな異常を認めず、診断に困る場合がよくある。そうした状態をミトコンドリア障害としてとらえることにより、上に述べたいろいろな検査異常を説明できることが多い。
- ミトコンドリアとは細胞内小器官の一つであり、その役割は糖、タンパク質、脂質を“燃料”としてエネルギーを産生することである<sup>\*2</sup>。
- ミトコンドリア障害は各系のさまざまな場所で起き、障害場所の機能を低下させることにより前述の検査異常が現れる<sup>\*3</sup>。
- 本項では primary か secondary かは問わず、ミトコンドリア障害を起こしているような状態に遭遇した際の対応法を、“ミトコンドリアレスキュー”という新しい概念で述べていきたい。

## primary なミトコンドリア障害

- 狭義のミトコンドリア病といえば、酸化リン酸化 (OXPHOS) による化学的なエネルギー産生に直接に関連する、酵素または酵素複合体の異常症である。これらにはピルビン酸デヒドロゲナーゼ (PDH) 複合体、TCA サイクル、呼吸鎖、ATP シンターゼが含まれる。
- インフルエンザ関連脳症を含む急性脳症や Reye (様) 症候群は、primary なミトコンドリア呼吸鎖異常症を背景にして起こることがある。したがって、臨床的に急性脳症と臨床診断した時点から、ミトコンドリアレスキュー薬を投与することは非常に理に適っているといえる。

## secondary なミトコンドリア障害

- メチルマロン酸尿症に代表される有機酸代謝異常症や脂肪酸代謝異常症、さらには尿素サイクル異常症、Wilson 病などの先天代謝異常症の多くは、secondary なミトコンドリア障害を伴ってくるのがわかってきた<sup>1,2)</sup>。こうした場合にも呼吸鎖異常症 (いわゆるミトコンドリア病) に準じて、ミトコンドリアをサポートするような、いわゆるミトコンドリアレスキュー薬の投与に躊躇する必要はない。

## ミトコンドリアレスキュー薬投与の実際

- 筆者らは、MPV17 遺伝子異常によるミトコンドリア肝症に対してミトコンドリアレスキュー薬および高脂肪食の投与を行い、肝機能が正常化しただけでなく、感染時にも悪化しなくなったことを報告している<sup>3)</sup>。

① ミトコンドリアレスキュー薬 (千葉県こども病院モデル)

一般名	商品名	用量・用法
フルスルチアミン (Vit B <sub>1</sub> )	アリナミンF <sup>®</sup>	100mg 分2~3
アスコルビン酸 (Vit C)	シナール <sup>®</sup>	1g 分2~3
ビオチン (Vit H)	ビオチン <sup>®</sup>	5mg 分2~3
酢酸トコフェノール (Vit E)	ユベラ <sup>®</sup>	100mg 分2~3
ユビデカレノン (CoQ)	ノイキノン <sup>®</sup>	50mg 分2~3
カルニチン	エルカルチン <sup>®</sup>	300mg 分2~3

各種脳症, metabolic crisis (代謝性アシドーシスを伴う意識障害)の急性期ほか, 最近は尿素サイクル異常症などにも使っている. 1歳用 (10kg) につくってあるので, 適宜調整が必要. 商品名は千葉県こども病院採用のもの.

(Chinnery P, et al. 2006<sup>4)</sup> より改変)

- 筆者は数例のミトコンドリア肝症においてミトコンドリアレスキュー薬を投与したことによる肝機能の改善も経験しており, 肝臓におけるミトコンドリアレスキューの効果を実感している.
- primary か secondary かの判別はすぐにはできるものではなく, ミトコンドリア障害が起こっていると思われるようなケースに遭遇して治療にあたる際には, 最初から ① のような薬物をルーチンに使用できることが望ましい\*4.

\*4 急性脳症に際しては, 当科では最初からミトコンドリアレスキュー薬の投与を行うことにしている (症例参照).

PT : prothrombin time

INR : international normalized ratio

APTT : activated partial thromboplastin time

FDP : fibrin fibrinogen degradation product

おわりに

- 現在ミトコンドリア異常症を中心としたミトコンドリア研究は先天代謝異常のなかでも大きなトピックスの一つであり, 今後多くのことが解明されてくることが期待される. ミトコンドリアレスキューの検証も今後症例を重ねたうえで必要になるであろう.

症例

1歳, 男児. 主訴 意識障害.

家族歴 血族婚なし, 乳幼児期の死亡例なし, 神経疾患なし. 発達歴 正常発達.

現病歴 朝から3回嘔吐がみられ, 喘鳴もみられたため日中近医を受診し処方を受ける. いったん帰宅するも午後から哺乳力低下し, 傾眠傾向, 顔色不良のため同医受診後に, 当院救急搬送となる.

血液ガス pH 6.919, PCO<sub>2</sub> 7.5mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 1.5mmol/L, BE -29.5

生化学 AST 473IU/L, ALT 236IU/L, BUN 21.5mg/dL, Cre 0.2mg/dL, UA 11.2mg/dL, Na 144mEq/L, K 4.0mEq/L, Cl 98mEq/L, LDH 727IU/L, CK 89IU/L, 血糖 51mg/dL, NH<sub>3</sub> 262μg/dL,

Lac 23mg/dL, 3-ヒドロキシ酪酸低値.

凝固 PT 20.4秒 (INR 1.91), APTT 47.2秒, FDP 1.7μg/mL.

尿中有機酸 グルタル酸, 3-ヒドロキシバレリル酸, アジピン酸, スベリン酸, エチルマロン酸上昇.

診断 グルタル酸尿症Ⅱ型.

経過 (代謝疾患に伴う) 急性脳症と臨床診断し, ICUに入室後, 中心静脈カテーテルから糖液, 炭酸水素ナトリウム, 各種ビタミン剤, ミトコンドリアレスキュー薬の投与を開始した. 翌日にはアシドーシスも改善し, 意識も戻り, 一般病棟へ転棟. 尿中有機酸分析にてグルタル酸尿症Ⅱ型と診断した. 神経学的後遺症は認めていない.

参考文献

- 1) Hui J, et al. Decreased activities of mitochondrial respiratory chain complexes in non-mitochondrial respiratory chain diseases. Dev Med Child Neurol 2006 ; 48 : 132-6.
- 2) Murayama K, et al. Mitochondrial respiratory chain disorder and liver disease in children. J Toxicol Sci 2009 ; 34(Suppl 2) : 237-43.
- 3) Kaji S, et al. Fluctuating liver functions in siblings with MPV17 mutations and possible improvement associated with dietary and pharmaceutical treatments targeting respiratory chain complex II. Mol Genet Metab 2009 ; 97 : 292-6.
- 4) Chinnery P, et al. Treatment for mitochondrial disorders. Cochrane Database Syst Rev 2006 ; 25 : CD004426.

この病気知っていますか？

見逃されやすい疾患

## ミトコンドリア呼吸鎖異常症

大竹 明, 村山 圭

## 概念

- ミトコンドリア呼吸鎖異常症 (MRCD) は最も多いエネルギー代謝系の先天代謝異常症であり, 出生 5,000 人に 1 人<sup>1)</sup> とされる。

## 臨床症状

- いかなる症状, いかなる臓器・組織, 何歳でも, そしていかなる遺伝形式でも発病する<sup>\*1</sup>。
- ミトコンドリアの最大の役割は ATP の合成でその中心的存在がミトコンドリア呼吸鎖であり, ミトコンドリア病はミトコンドリア呼吸鎖異常症 (MRCD) と読み替えて考えてもよい。
- 呼吸鎖はミトコンドリア遺伝子と核遺伝子の共同作業で生合成される (①)。したがって, ミトコンドリア病はミトコンドリア遺伝 (母系遺伝) 以外に常染色体・性染色体すべての遺伝形式で発病しうる。
- とくに幼少時期発病例は症状が多彩で重篤な症例が多く, その 9 割以上は核遺伝子異常によるものであり, ① 脳筋症状に加えて, ② 消化器・肝症状, ③ 心筋症状が 3 大病型である<sup>2)</sup>。
- 従来ミトコンドリア病において強調されている, 筋肉症状が前景にたつ比較的軽症例は年長発症例に多い。

MRCD: mitochondrial respiratory chain disorder

\*1  
1章 "多臓器に異常がみられるとき: オルガネラ病" の ② (p.55) 参照。

ATP: adenosine triphosphate (アデノシン三リン酸)

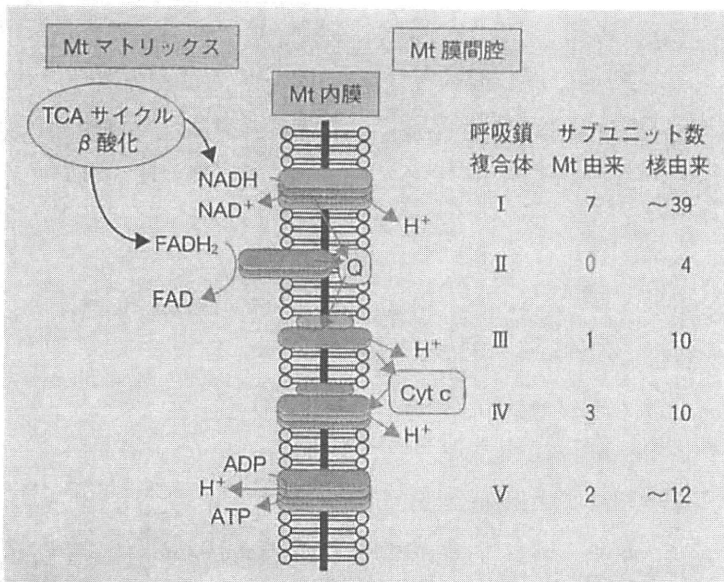
L/P: lactate-to-pyruvate (乳酸/ピルビン酸)

3-OHB: 3-hydroxybutyric acid (3-ヒドロキシ酪酸)

AA: acetoacetic acid (アセト酢酸)

\*2  
1章 "乳酸, ピルビン酸" 参照。

## ① ミトコンドリア呼吸鎖複合体



呼吸鎖複合体 I と V についてはサブユニット数が確定しておらず, 約いくつかの意味で波線 (~) を用いている。

Q: ユビキノン (コエンザイム Q), Cyt c: シトクロム c, Mt: ミトコンドリア。

## スクリーニング

- まず他の代謝疾患をしっかりと除外することが大事である。血中・尿中アミノ酸分析, 尿中有機酸分析, 血清アシルカルニチン分析は行う必要がある。
- そのうえで, 永続性の高乳酸血症があり, 食後の奇異性ケトーシス, L/P 比と 3-OHB/AA 比の上昇を認める<sup>\*2</sup> ときに, まず MRCD の存在も疑われる。高乳酸血症がはっきりしないときにはグルコース負荷試験も役に立つ (②)<sup>3)</sup>。
- 最後に強調することは, 高乳酸血症がつかまらなくても, 多臓器にまたがる障害が同時に存在するときには, 必ずミトコンドリア病を疑う必要があるこ

とである。実際に筆者らの診断した MRCD は、約 10% の症例で高乳酸血症を認めなかった。

### わが国のミトコンドリア病の現状 (3 4)

- 筆者らが 2010 年 7 月までに診断した 118 例の臨床診断を ③ に示す。病名が非常に多岐にわたることに注目いただきたい。小児神経科医だけでなく、新生児科医、小児肝臓や循環器の専門医も十分認識しておくべき疾患である。
- 診断された MRCD の内訳を ④ に示す。酵素診断で最も多いのは complex I 欠損症であり、全体の約 4 割を占める。次いで多いものは、I+IV、I+III、I+III+IV といったような複合型酵素欠損であり、complex I 欠損同様に 4 割近くを占める。次いで complex IV 欠損症、つまりシトクロム c オキシダーゼ (COX) 欠損症がある。complex II 欠損症は世界的にも報告は少ない。

COX : cytochrome-c oxydase

### Bernier の診断基準 (付表 3)<sup>4)</sup>

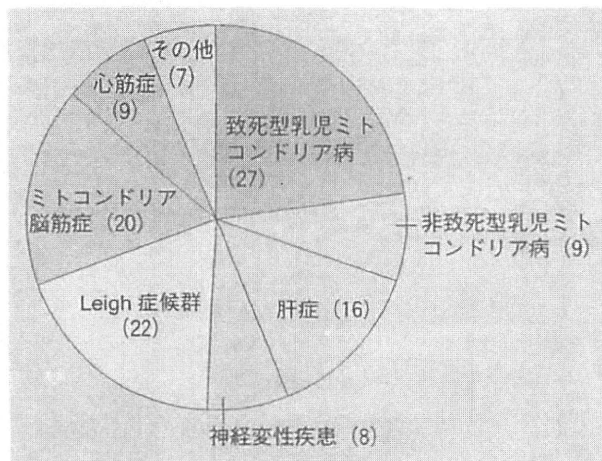
- ミトコンドリア病は症状・所見が多岐にわたるために、簡便でしかもすべてを網羅する診断基準を作ることは非常に難しい。
- 筆者らの用いている Bernier らの診断基準を付表 ③ (p.275) に示す。一見複雑そうであるが、多くのデータに基づき作られた良くてきた診断基準である。
- 診断ツールは、① 臨床症状、② 生化学検査、③ 病理組織、④ 酵素活性、⑤ 機能解析、⑥ DNA 解析、の 6 つから成る。このうち ①、② は臨床の現場で行えるが、他は特殊検査である。③ と ④、とくに呼吸鎖酵素の解析が診断に重要なことがわかる。

#### ② 呼吸鎖異常症のスクリーニング

1. 血中乳酸値の永続的上昇: 2.5mM (22.5mg/dL) 以上
2. 血中乳酸/ピルビン酸 (L/P) モル比: 20 以上
3. 動脈血 3-ヒドロキシ酪酸/アセト酢酸 (3-OHB/AA) モル比: 2 以上 (静脈血ではおよそ 3 以上を有意と取る)
4. 食後の血中乳酸値の著明な上昇
5. 食後の血中ケトン体値の上昇: 通常ケトン体は食後には低下するので、これを“奇異性ケトーシス”と表現する
6. 2g/kg の経口グルコース負荷試験 (15 分ごとに 90 分まで測定): 血中乳酸値と L/P 比の上昇
7. 尿中有機酸分析所見: 乳酸, コハク酸, フマル酸, 3-メチルグルタコン酸, 3-メチルグルタル酸の上昇

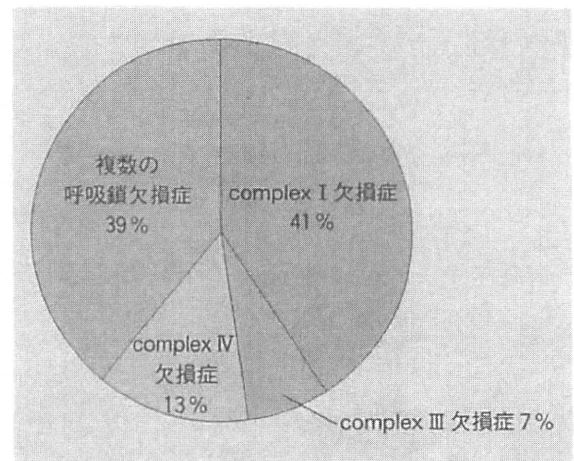
(Sokol RJ. 2007<sup>3)</sup> より改変)

#### ③ ミトコンドリア病と診断された患者の臨床診断 (人)



2010 年 7 月現在。千葉県こども病院&埼玉医科大学小児科。

#### ④ ミトコンドリア病と診断された患者の酵素診断の内訳



2010 年 7 月現在。千葉県こども病院&埼玉医科大学小児科。

BN-PAGE : blue native polyacrylamide gel electrophoresis

\*3

BN-PAGE は近年ミトコンドリア病の強力な診断法として広く行われており、酵素活性測定を補完する意味はもちろん、分子量の違いによりアセンブリー異常を推定することも可能な、優れた解析方法である<sup>3)</sup>。

### ⑤ ミトコンドリア病の治療：対症療法の前に考えること

1. 適切なエネルギー・水分・電解質管理
2. 糖質制限と脂質優先摂取  
P : F : C = 10 ~ 15 % : 50 % : 35 ~ 40 % (カロリー比) または、脂質 1 ~ 2g/kg/日
3. 消費エネルギー抑制：発熱、けいれんの処置
4. L-カルニチン 50 ~ 100 mg/kg/日
5. ミトコンドリア毒を避ける  
① バルプロ酸ナトリウム, ② テトラサイクリン系薬, ③ クロラムフェニコール, ④ ビボキシル基含有薬

(DiMauro S, et al. 2006<sup>6)</sup>)

\*4

ビタミン剤の詳細は、同じく2章“高乳酸血症を示すとき”を参照。

## 呼吸鎖酵素の解析

- 呼吸鎖酵素活性測定と blue native 電気泳動 (BN-PAGE)<sup>\*3</sup> を用いたイムノブロット解析になる。
- MRCD は組織特異性が非常に大きいので、正確な診断のためには罹患臓器を用いた呼吸鎖酵素の解析が原則になる (コラム“組織特異性”を参照)。

## 治療 (⑤)<sup>6)</sup>

- 基本的にはいずれの薬物も有用であるという十分なエビデンスはない。
- ジクロロ酢酸の有用性が否定されたことは、2章“高乳酸血症を示すとき”の項で述べた。まずは⑤に示したポイントに留意する。
- 各種ビタミンなど効果があると報告された治療法を一つ一つ順に試みるのが重要である<sup>\*4</sup>。

## 試験的治療法 (⑥)<sup>4,6)</sup>

- Kaji らは、MPV17 遺伝子異常に基づく肝型 mtDNA 枯渇症候群において、コハク酸を含む complex II を標的とした薬物療法とケトン乳+MCT ミルクを投与することにより良い効果を上げている<sup>7)</sup>。
- そのほか、試験的に試みられている治療法を⑥に示す。これも、各種ビタミン剤と同様に一つ一つ順に試みるのが重要である。

## おわりに

- 2009年10月に日本全国でミトコンドリア病が医療費補助の対象となる特定疾患に指定されたことは患者や医療者にとって非常に大きい。これに伴い新しい特定疾患認定基準が出されたので参考にされたい<sup>\*5</sup>。

### ⑥ 推奨される呼吸鎖異常症への薬物療法

薬物	作用	成人量 (/日)	小児量 (/kg/日)
● 電子受容体と補因子 コエンザイム Q10	複合体 I の酸化還元副回路 フリーラジカルの捕捉剤 (抗酸化物質)	60 ~ 300mg	3 ~ 5mg
イデベノン	複合体 I の酸化還元副回路 そして抗酸化物質	90 ~ 270mg	5mg
チアミン (ビタミン B <sub>1</sub> )	ピルビン酸デヒドロゲナーゼの補因子	150 ~ 300mg	
リボフラビン (ビタミン B <sub>2</sub> )	フラビンの前駆体として複合体 I と II に作用	50 ~ 200mg	
メナジオン (ビタミン K <sub>3</sub> )	複合体 III の副回路 (ビタミン C の存在下で)	40 ~ 160mg	
● 抗酸化物質 ビタミン E	抗酸化物質 (コハク酸 D- $\alpha$ -トコフェロールポリ エチレングリコール 1000 として)	400 ~ 800IU	25IU
アスコルビン酸 (ビタミン C)	抗酸化物質	2 ~ 4g	
● その他の作用機序 コハク酸	電子を複合体 II へ直接供与する	6 ~ 16g	
カルニチン	二次性カルニチン欠乏症への補充		50 ~ 100mg
クレアチン水和物	筋のホスホクレアチンを強化する	10g (上限)	0.1 ~ 0.2g
ジクロロ酢酸	ピルビン酸デヒドロゲナーゼ活性を強化し乳酸 アシドーシスの減少	25mg	25mg

(Sokol RJ. 2007<sup>3)</sup>)



## アドバイス

- ミトコンドリア病は、いかなる症状、いかなる臓器・組織、何歳でも、そしていかなる遺伝形式でも発病する。
- 原因の説明できない高乳酸血症があるすべての症例に加え、たとえ高乳酸血症がなくても、

単一病因では説明のできない多臓器にまたがる症状をもつ症例もすべてにおいて、ミトコンドリア病の存在を視野に入れた検索が必要で、その入り口にあたるのが呼吸鎖酵素活性の測定である (7)。

## 組織特異性

- 最近ミトコンドリア肝症、心筋症の症例を多く経験するが、それぞれ肝臓のみ、心臓のみで呼吸鎖酵素活性の低下した症例が大部分である。
- MRCDの組織特異性は恐るべきもので、肝症はもちろん、心筋症の多くの患者でも、筋肉でさえも

測定した呼吸鎖酵素活性は正常である。罹患臓器の分析が必須となる所以であるが、なんとかもつと容易なスクリーニング法、診断法がないものかと模索中である。

## 核病変遺伝子の探索

- MRCDの病因となる核遺伝子の探索は非常に難しい。それは次の理由による。①候補遺伝子が多すぎる、②ほとんどが家系特異的変異 (private mutation) である、③コモン変異がわずかである (POLG, SURF1, LRPPRC など)、④臨床型と遺伝子型の関連 (genotype/phenotype correlation) がしばしば乏しい (たとえば Leigh 症候群はす

で 30 以上の責任遺伝子がわかっている)。

- したがって大規模研究として行おうか、個々の challenge に賭けるかになってしまふところが核遺伝子の診断の難しいところである。現在筆者らは、大規模研究としてアレイと新世代シーケンスを融合させた解析を進めている。

## 参考文献

- 1) Skladal D, et al. Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. Brain 2003 ; 126 : 1905-12.
- 2) Gibson K, et al. Mitochondrial oxidative phosphorylation disorders presenting in neonates : clinical manifestations and enzymatic and molecular diagnoses. Pediatrics 2008 ; 122 : 1003-8.
- 3) Sokol RJ. Mitochondrial hepatopathies. In : Suchy FJ, et al, editors. Liver Disease in Children. 3rd ed. Cambridge : Cambridge University Press ; 2007. p.803-29.
- 4) Bernier FP, et al. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. Neurology 2002 ; 59 : 1406-11.
- 5) 大竹 明, 原嶋宏子. BN-PAGE : Blue native polyacrylamide gel electrophoresis. THE LUNG perspectives 2008 ; 16 : 533-6.
- 6) DiMauro S, et al, editors. Mitochondrial Medicine. London : Informa Healthcare ; 2006.
- 7) Kaji S, et al. Fluctuating liver functions in siblings with MPV17 mutations and possible improvement associated with dietary and pharmaceutical treatments targeting respiratory chain complex II. Mol Genet Metab 2009 ; 97 : 292-6.

MCT : medium chain triglyceride

\*5

[http://www.nanbyou.or.jp/pdf/112\\_s.pdf](http://www.nanbyou.or.jp/pdf/112_s.pdf)

## 7 ミトコンドリア病はまずその存在を疑って診断する

1. 高乳酸血症 (高乳酸血症・高アラニン血症・髄液中乳酸高値)
2. 単一病因では説明のできない多臓器にまたがる症状

呼吸鎖酵素活性と量

## 発生の観点から

須磨崎 亮\*

索引用語: 胆道癌, 膵癌, 発生, Notch, Wnt, Hedgehog

## 1 はじめに

癌組織では細胞増殖, 血管新生, 転移・細胞の遊走など発生期と同様の現象がみられことから, 腫瘍の発生・進展と器官形成の密接な関係が推測される。実際, 発癌に関与する遺伝子群には, 発生過程で重要なシグナル伝達系と共通なものが多い。われわれは遺伝子欠失マウスで, 肝外胆管(胆道系)が膵臓様組織に分化転換することを見いだした<sup>1)</sup>。近年明らかにされた胆道癌と膵癌における腫瘍発生の類似性は, このような発生生物学の知見からみても興味深い。また, 膵臓の形成時に働くシグナル伝達系が膵癌組織で再活性化され, これらのシグナルを抑制する薬剤が膵癌治療に有効であるとの結果も得られている。本稿では, 膵臓や胆管系の発生過程を紹介しながら, 腫瘍発生との関連について考えてみたい。

## 2 肝胆膵の発生と細胞分化の系譜

肝臓, 肝外胆道系, 膵臓はいずれもほぼ同

時期に前腸末端部から内胚葉性上皮芽として発生する(図1)。胆管系と膵臓の機能は全く異なるが, 肝外胆道系と膵臓は類似した発生過程を経る。一方, 肝内胆管, 胆嚢, 肝外胆管は胆汁の流出路として連続した管腔構造を保っているが, 肝内胆管と肝外胆道系は別々に発生して, 後に接続する<sup>2)</sup>。最近の研究によれば, マウスでは胎生8~9日のほぼ24時間で, 内胚葉の均一な細胞集団が肝臓や膵臓の原基に分化する。分子レベルで解析した結果を細胞分化の系譜として表現すると(図2), 前腸の前駆細胞はまず肝芽細胞と膵臓や胆道系に共通の前駆細胞に分化し, さらに前者から肝細胞と肝内胆管が, 後者から肝管・胆嚢管・胆嚢・総胆管を含む肝外胆道系と腹側膵臓が発生する<sup>3)</sup>。腫瘍発生との関連でいえば, 膵管上皮内腫瘍性病変(PanIN)と胆管上皮内腫瘍性病変(BilIN)の類似性は, 発生過程における膵臓と肝外胆管の密接な関係を反映していると考えられる。

未分化な内胚葉前駆細胞は, このような系譜に沿って段階的に臓器特異的な実質細胞へ

Ryo SUMAZAKI: Tumorigenesis of pancreas and bile ducts: Lessons learned from development

\*筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻小児科 [〒305-8577 茨城県つくば市天王台 1-1-1]

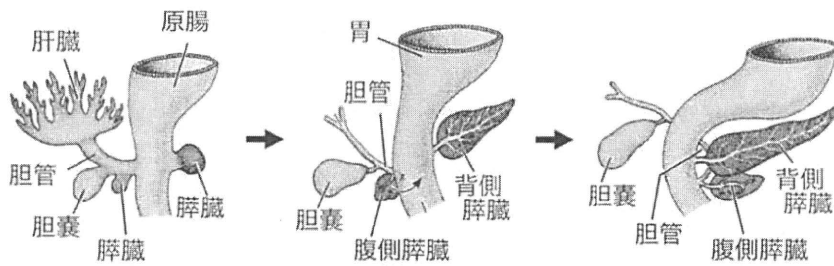


図1 肝臓，胆道系，膵臓の器官形成過程(Depvelopmental Biology, Gilbert 著より引用改変)

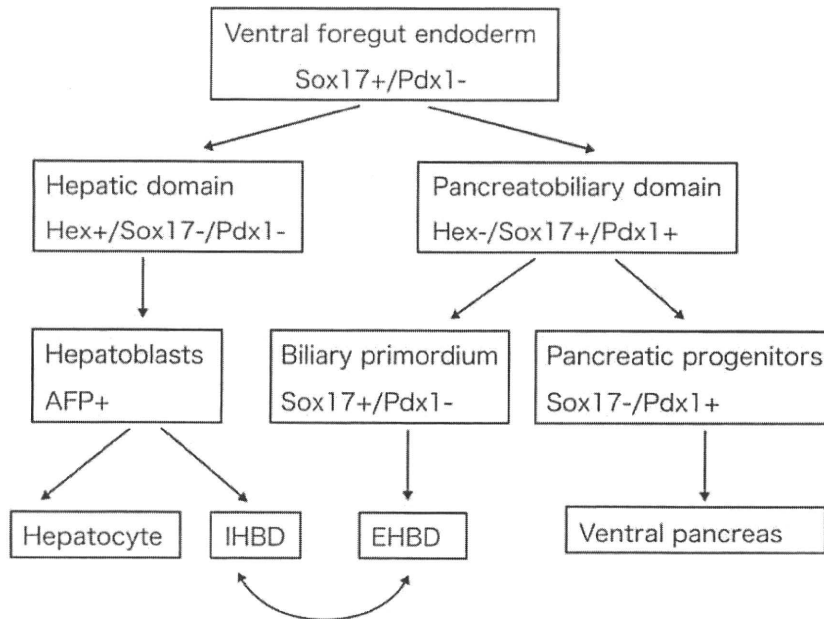


図2 肝臓，肝外胆道系，膵臓への細胞分化の系譜(文献18より引用)  
肝臓，肝外胆管，腹側膵臓はすべて前腸腹側(ventral foregut)から発生する。マウスでは，胎生8.5日にHex陽性，Sox17とPdx1は陰性(Hex+/Sox17-/Pdx1-)の肝臓原基(hepatic domain)が出現する。それに隣接して，Hex-/Sox17+/Pdx1+の腹側膵臓と肝外胆道系の原基(pancreatobiliary domain)が存在する。前者は，肝芽細胞(hepatoblasts)を経て肝細胞と肝内胆管(IHBD)に分化する。後者は，Sox17陽性の肝外胆道系の原基(biliary primordium)とPdx1陽性の膵臓前駆細胞(pancreatic progenitors)に分化する。肝内胆管と肝外胆道系(EHBD)は二次的に結合する。

と分化する。一方，胎生期に転写因子*Ptfla*が欠失すると膵臓に分化すべき細胞が小腸に分化する<sup>4)</sup>。*Hes1*が欠失すると肝外胆道系の代わりに膵臓様組織が形成される<sup>1)</sup>。これらのことから，内胚葉前駆細胞が分化する過程は連続的に進行し，分化プログラムのかなり後期に至っても，胆管，膵臓，腸管などの間で細胞分化の方向を変える能力(可塑性)が残されていると推測される。さらに従来は，

いったん分化した細胞が他種類の細胞に形質転換することは稀と考えられていたが，近年は例えば，膵臓内の外分泌，膵管，内分泌細胞間の転換が成熟後にも起こるとの概念が広まりつつある<sup>5)</sup>。特に，後述するように膵癌の発生過程で，膵外分泌細胞が膵管細胞様に転換することが判明した<sup>6)</sup>。

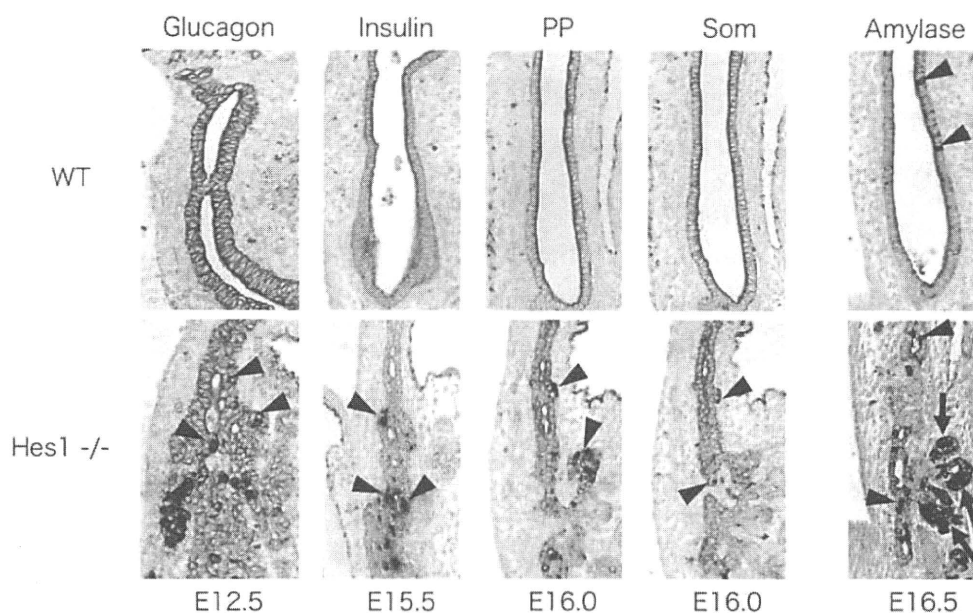


図3 Hes1欠損マウスにおける肝外胆管の発生(文献1より引用)  
胎生12.5～16.5日にかけて、胆管の構造が発生途中で徐々に膵臓組織様に分化する。WT：正常マウス(Wild Type), Hes1<sup>-/-</sup>：Hes1遺伝子欠損マウス。

### 3

## 胆道系と膵臓の発生：器官分化を制御するNotchシグナル

胆道系と膵臓の器官分化を決定する分子機構は、従来不明であった。筆者らは遺伝性胆汁うっ滞症として最も多いAlagille症候群の病態を解析中に、Notchシグナルの下流に位置する転写抑制因子Hes1が、胆管になるか膵臓になるかを決定する分子スイッチとして働いていることを見いだしたりしたので、その概要を記す。

先天的に胆管の発生が障害されるAlagille症候群の原因遺伝子がNotchのリガンドJAG1であるとの報告を受けて、われわれはNotchシグナルの胆管発生に果たす役割について研究を始めた。まず正常マウスでNotchシグナルの発現を調べると、Jagged1, Jagged2, Notch1, Notch2とHes1が胆嚢と膵臓の原基で検出された。一方、Hes1は膵臓内分泌細胞の発生を抑制することにより、これらの細胞の分化のタイミングを制御して

いることが報告されている<sup>7)</sup>。この結果からNotch-Hes1シグナルは、膵臓発生だけでなく、胆管発生でも何らかの役割を果たしていると推測した。

次に、Notchシグナルの遺伝子欠損マウスで胆管系の異常を検索した。生後まで生存するHes1遺伝子ノックアウトマウスでは、総胆管や胆嚢が全く形成されていなかった。また、このマウスの組織学的検索では、胆管上皮の細胞配列は膵臓組織様で管腔形成がなく、この部位にグルカゴン・インスリンなどのホルモン産生細胞ならびに膵外分泌マーカー陽性の細胞が見いだされた。さらに、膵外分泌腺に特徴的な腺房構造や膵内分泌細胞がクラスターを形成して分布するランゲルハンス島類似の構造も観察された(図3)。以上からHes1が欠損すると、肝外胆道系が発生の途中で膵臓組織様に変化すると解釈した。その後実際に、試験管内で胆管細胞から膵臓内分泌細胞が誘導できることが確認された。また剖検組織の詳細な検討によれば、ヒト正

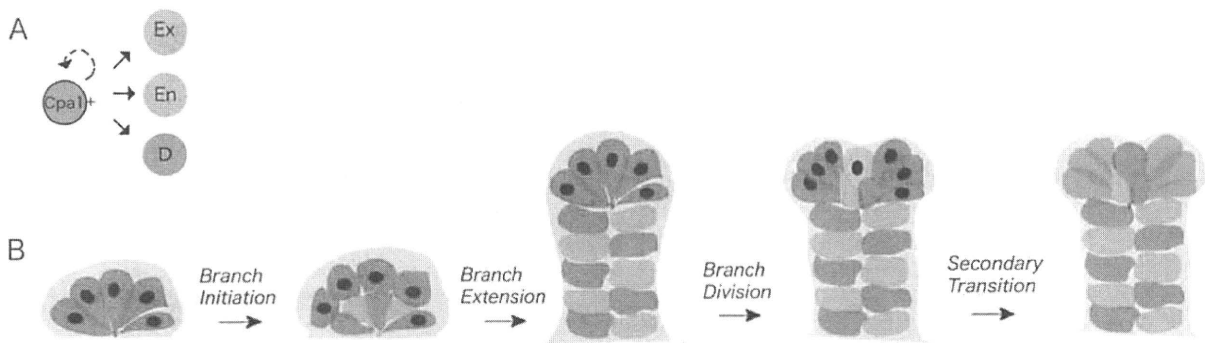


図4 膵前駆細胞から内分泌細胞，外分泌細胞，膵管細胞への分化(文献9より引用)

マウスの胎生10.5以前の膵臓原基には一様な膵前駆細胞が存在する。胎生10.5-13.5の間にCpa1陽性の多能性膵前駆細胞(赤)が伸長しつつある膵管分岐構造の先端に出現する。その前駆細胞が膵管細胞(青, D)や膵内分泌細胞(緑, En)に分化して膵管の基部を形作る。胎生14日頃には、先端の多能性前駆細胞は外分泌細胞(オレンジ, Ex)に変わり、三系統への細胞分化が終了する(Secondary Transitionとは、成熟した内分泌細胞や外分泌細胞が出現することをいう)。

常組織でも時に、大型胆管周囲に膵外分泌細胞が存在する<sup>8)</sup>。

#### 4

### 膵細胞の発生・分化と膵臓癌の発生・進展に関わるシグナル伝達系

Notch, Wnt, Hedgehogなどのシグナル伝達系は胎生期に働き、通常、成熟後は抑制される。本項ではこれらの胎生期シグナルの膵臓発生並びに膵癌発生における役割を記す。胎児マウスの膵臓内では、Carboxypeptidase A1とPdx1の両者を発現する多能性前駆細胞から内分泌細胞，外分泌細胞，膵管細胞の3者が分化する(図4)<sup>9)</sup>。多能性膵前駆細胞は胎生12.5日で最も多く、14日以降には多分化能が失われる。活性化したNotchシグナルはHes1の発現を誘導し、Neurogenin3の発現を抑制することで、膵臓内分泌細胞への分化を抑える<sup>7)</sup>。一方、Notchシグナルの下流にあるHes1はPtf1aと結合することにより、外分泌細胞への分化も抑制する。これらのことから、Notchシグナルは膵前駆細胞の未分化能維持と分化のタイミング制御の役割を担っていると考えられている<sup>10)</sup>。一方、WntやHedgehogは分泌型シグナル分子ファミリー

を構成し、初期発生では濃度依存性に細胞運命を決定する。例えばWnt/ $\beta$ -カテニン系やHedgehogは原腸で活性化しており、これらが抑制されることによって膵臓が形成される。また膵臓原基形成後にもWntシグナルは外分泌や内分泌系への分化、ランゲルハンス島の形成、生後の膵臓の成長促進、インスリン分泌の維持などの重要な作用を担っている<sup>10)</sup>。このように、胎生期の膵臓形成シグナルは、膵前駆細胞の増殖、分化に深く関わっている。

膵癌の発生メカニズムは、膵癌モデルマウスの利用によって近年、急速に解明されてきた。ヒト膵癌では大部分の症例でKras遺伝子コドン12の変異がみられる。一方、この変異型Kras蛋白を膵臓特異的に発現させたトランスジェニックマウスでは、ヒト膵癌の前癌病変PanINが観察される<sup>11)</sup>。このマウスに、さらにヒト膵癌で認められるさまざまな遺伝子異常を組み合わせることで、膵癌における多段階発癌の過程をモデルマウスで再現できるようになった。

Notchシグナルの活性化はPanIN、進行したヒト膵癌、膵癌マウスモデルのいずれでも

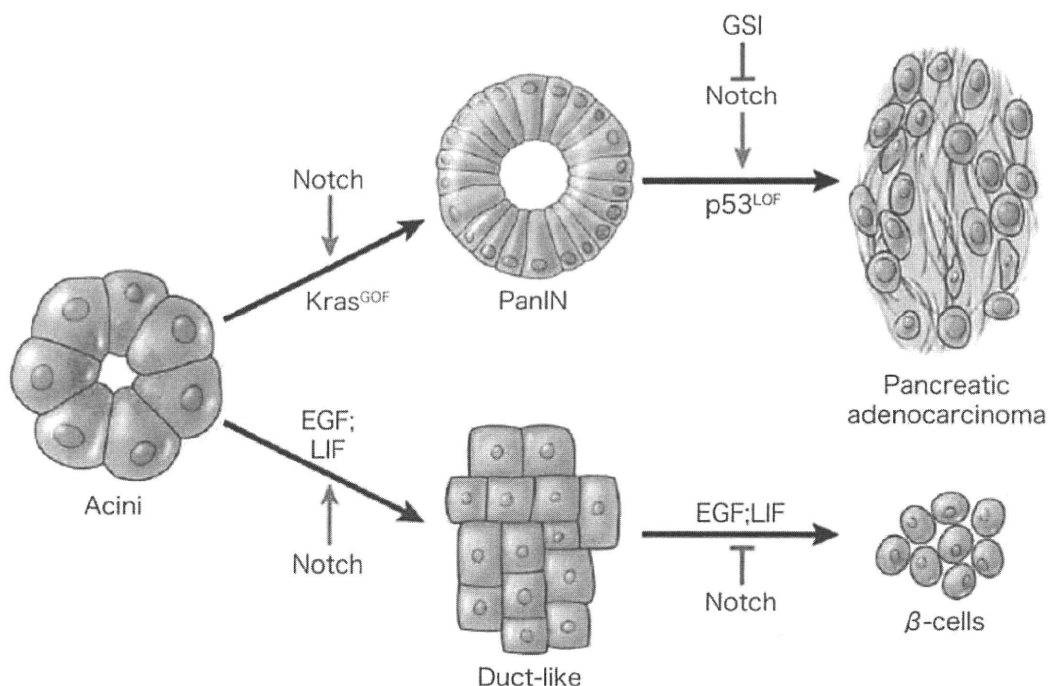


図5 Notch シグナルによる膵臓外分泌(腺房)細胞の形質転換と膵癌の発生(文献13より引用)  
 <上段>腺房細胞(Acini)にKras 遺伝子変異があり(Kras<sup>GOF</sup>), Notchが活性化されると膵管内上皮性腫瘍(PanIN)の形成が促進される. さらに癌抑制遺伝子であるp53の変異が加わる(p53<sup>LOF</sup>)と, 膵癌が発生する. Notchシグナルを遮断するγセクレターゼ阻害剤(GSI)を投与すると, 膵癌の形成が抑えられる.  
 <下段>正常な腺房細胞が傷害されると, Notchが活性化され, 形質転換が起こり, 膵管細胞(Duct-like)に脱分化する. さらに, インスリンを分泌するβ細胞に再分化する可能性も想定されている.

確認されている. 上記の膵癌モデルマウスにNotchシグナルを遮断するγセクレターゼ阻害剤を投与すると, 膵癌の発生が抑えられる<sup>12)</sup>. このメカニズムとして, 図5が想定されている. 正常な膵臓ではNotchシグナルは膵外分泌細胞が脱分化してβ細胞に形質転換する過程を促進する. もしKras遺伝子変異が存在するとNotchシグナルはPanINから膵癌が発生する過程を促進する<sup>13)</sup>. 実際, モデルマウスの解析によれば膵癌は外分泌細胞が起源であり<sup>14)</sup>, Notchシグナルの活性化は膵癌の発生を促進する<sup>13)</sup>. これらの結果から, Notchシグナルを抑制する薬剤は膵癌の分子標的薬として大きな期待を集めている.

一方, 胎児期に働くWntシグナルによって安定化されるβ-カテニンが, モデルマウス

の系で膵癌の発生を阻止することが報告された<sup>15)</sup>. 膵外分泌細胞が傷害を受けて再生する過程で, β-カテニンがゲートキーパーとして働き, 正常であれば脱分化は一過性で再び外分泌細胞に再分化する. Kras遺伝子変異が存在すると, β-カテニンが安定化されず, 脱分化の過程が永続して, PanINが発生する(図6). Hedgehogも, 転移性のヒト膵癌やモデルマウスの系で, 膵癌の進行にかかわる因子とされ, ヒト膵癌の癌幹細胞でsonic hedgehogの発現亢進が報告されている<sup>16)</sup>.

膵癌で胎生期のシグナルが再活性化される機序としては, 膵炎などによって膵細胞が傷害され, 治癒過程で脱分化・再生が起こる時に, これらのシグナル伝達系が再利用されるためと考えられている<sup>13)</sup>. また, 膵癌の