

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報年度終了報告書

ライソゾーム病におけるミトコンドリア障害

分担研究者：高柳 正樹（千葉県こども病院副病院長）

研究要旨

ライソゾーム病における、ミトコンドリア機能の研究も進み、呼吸鎖活性の異常も報告され始めている。当院で治療管理しているライソゾーム病症例におけるミトコンドリア呼吸鎖活性の検討をおこない、ライソゾーム病の病態解明を行う。

当院でライソゾーム病としてフォローしている症例、ゴーシェ病 3 例、テイザックス病 2 例、ハンター病 2 例、サンフィリップポウ病 1 例を対象に、臓器、培養細胞において、ミトコンドリア呼吸鎖酵素解析等を行い、ミトコンドリア呼吸能を評価した。

突然死した Gaucher disease III 型の 1 例は、心筋、肝臓、腎臓において有意な酵素活性の低下、蛋白量の低下を認めた。突然死症例の肝臓、心筋を用いて Autophagy marker の検出を行ったところ、ATG5 及び LC3-I, II のシグナルが低下しており、Autophagy 障害の可能性が示唆された。

今後ゴーシェ病はもとより、ライソゾーム病全般においてミトコンドリア機能の検討を行っていくことは、ライソゾーム病の病態の解明に大きな寄与をすることと考えられる。

研究協力者氏名

村山 圭（千葉県こども病院 代謝科医長）

こない、ライソゾーム病の病態解明を行う。

A. 研究目的

最近、ミトコンドリア呼吸鎖異常症の分子病理の解明が進んできており、従来から知られている MELAS や Leigh 脳症のみならず、多彩な病態・病型がある事が分かってきた。

他の先天代謝異常症（Wilson 病、メチルマロン酸血症、PDHC 欠損症など）やパーキンソン病などでも呼吸鎖の低下が起こることが分かっている。

ライソゾーム病における、ミトコンドリア機能の研究も進み、呼吸鎖活性の異常も報告され始めている。

当院で治療管理しているライソゾーム病症例におけるミトコンドリア呼吸鎖活性の検討をお

B. 研究方法

当院受診したファブリー病患者のうち当院でライソゾーム病としてフォローしている症例、ゴーシェ病 3 例、テイザックス病 2 例、ハンター病 2 例、サンフィリップポウ病 1 例を対象に、臓器、培養細胞において、ミトコンドリア呼吸鎖酵素解析等を行い、ミトコンドリア呼吸能を評価した。

さらに死亡したゴーシェ病の心筋において Autopagic marker の検索をおこない、ミトコンドリア機能障害の成因の検討を行った。

（倫理面への配慮）

患者さま個人が特定されない方法で、研究報告など行う。

C. 研究結果

突然死した Gaucher disease III 型の 1 例は、心筋、肝臓、腎臓において有意な酵素活性の低下、蛋白質量の低下を認めた。

肝臓・腎臓は Complex I 欠損が認められ、心筋は Complex I+IV の欠損が認められた。

残りの 7 症例のうち 6 例は線維芽細胞、1 例は肝臓の呼吸鎖活性を測定したが、活性は正常であった

突然死症例の肝臓、心筋を用いて Autophagy marker の検出を行ったところ、ATG5 及び LC3-I, II のシグナルが低下しており、Autophagy 障害の可能性が示唆された。

D. 考察

ゴーシェ病のモデルマウスにおいて、ミトコンドリアとその品質管理がパーキンソン病との関連において検討されている。

突然死した Gaucher disease III 型の 1 例における検討では、臓器においてミトコンドリア呼吸鎖活性の低下を示したのみならず、オートファジーの障害を示す証拠が認められた。このことから本症例においては、ミトコンドリアの品質管理に異常が生じ、その結果ミトコンドリア呼吸鎖活性の低下をもたらした可能性が高いのではと考えられる。

ゴーシェ病に限らず、ライソゾーム病においては機能障害を呈するライソゾームが、同じ細胞内小器官であるミトコンドリアに大きな影響を与えている可能性が考えられる。

今回線維芽細胞においてはミトコンドリア呼吸鎖活性の低下を見た症例はなかったが、障害臓器の直接的な呼吸鎖活性の測定がさらに必要であろうと考えられる。

E. 結論

8 例のライソゾーム病症例においてミトコンドリア呼吸能を評価した。

突然死した Gaucher disease III 型の 1 例は、心筋、肝臓、腎臓において有意な酵素活性の低下、蛋白質量の低下を認めた。さらに心筋で Autophagy marker の検出を行ったところ、ATG5 及び LC3-I, II のシグナルが低下していた。

今後ゴーシェ病はもとより、ライソゾーム病全般においてミトコンドリア機能の検討を行っていくことは、ライソゾーム病の病態の解明に大きな寄与をすることと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 井田 博幸, 衛藤 義勝, 田中 あけみ, 高柳 正樹, 酒井 規夫, 川合 基司, 田畑 恭裕. 薬剤の臨床 日本人 Gaucher 病(I 型、II 型および III 型)患者に対するセラザイムの 8 年間の製造販売後調査結果による有効性と安全性の検討. 小児科診療 76 : 1325-1334, 2013

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし