

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
 分担研究報告書

MELAS A3243G 変異を有する患者における血中の酸化ストレスおよび抗酸化力の検討

分担研究者 米田 誠 福井県立大学 看護福祉学部 教授

研究要旨 脳卒中様発作を呈する MELAS 患者において、発作間欠期においても全身の酸化ストレスが亢進していることが、FRAS4 による血液中の d-ROMs および BAP の測定で明らかとなった。ミトコンドリア病患者において、酸化ストレスおよび抗酸化力の良い指標となることが示され、抗酸化療法の効果のモニタリングにも利用できると思われる。

A. 研究目的

Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) は、繰り返す脳卒中様発作を特徴とし、その発作はしばしば重篤な神経学的症状を引き起こし予後を規定する。既に、この脳卒中様発作病巣において、酸化ストレスが亢進していることが PET を用いた我々の研究で明らかにされている (Ikawa, Yoneda et al. Mitochondrion 2009)。一方、A3243G 変異を有しても、脳卒中様発作をきたさない患者もいる。

今回、我々は、A3243G 変異を有する患者において、脳卒中様発作を呈する患者と非発作の患者において、血液中の酸化ストレスおよび抗酸化力を比較検討した。

B. 研究方法

ミトコンドリア遺伝子 A3243G 変異を有する患者 14 名 (男性 7 名, 女性 7 名, 平均 32.1 歳) と正常対照者 34 名 (男性 20 名, 女性 14 名, 平均 34.6 歳) (対照群) における、血液中の酸化ストレスマーカー (d-ROMs) と抗酸化力マーカー (BAP) を FRAS4R を用いて測定し、各群で比較検討した。患者群はさらに、脳卒中様発作の既往があり発作間欠期にある MELAS 患者 10 名 (男性 5 名, 女性 5 名, 平均 27.8 歳) (以下、発作群) と、同変異は有するが糖尿病、心筋症のみを呈し発作の既往のない患者 4 名 (男性 2 名, 女性 2 名, 平

均 42.8 歳) (非発作群) に分け検討した。

(倫理面への配慮) この研究は、福井大学医学部倫理委員会の承認のもとに行い、患者あるいは家族には十分な説明を行った上、文書による同意を得た。

C. 研究結果

A3243G 変異を有する患者全体では、d-ROMs は対照群に比べ有意に上昇しており ($p < 0.005$), BAP/d-ROMs 比は有意に低下していた ($p < 0.02$)。発作群では、d-ROMs, BAP とともに対照群に比べ有意に上昇していた ($p < 0.01$)。一方、非発作群では対照群より BAP が有意に低下していた ($P < 0.001$)。

D. 考察

脳卒中様発作を呈する MELAS 患者においては、発作間欠期においても全身の酸化ストレスが亢進していることが明らかとなった。血液中の d-ROMs および BAP の測定は、ミトコンドリア病患者において、酸化ストレスおよび抗酸化力の良い指標となることが示され、抗酸化療法の効果のモニタリングにも利用できると思われる。

E. 結論

血液中の d-ROMs および BAP の測定は、ミトコンドリア病患者において、酸化ストレスおよび抗酸化力の良い指標となる。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

- 1) 吉井幸恵, 米田誠, 井川正道, 古川高子, 清野泰, 森哲也, 吉井裕, 大山伸幸, 岡沢秀彦, 佐賀恒夫, 藤林靖久. ミトコンドリア病 MELAS 患者由来サイブリッドを用いた細胞内還元状態と放射性 Cu-ATSM 集積に関する検討. 日本イメージング学会誌, 第 5 巻, 2012.
- 2) 井川正道, 米田誠. ミトコンドリア病. PHARMSTAGE. 2012; 12, 48-52.
- 3) Yoshii Y, Yoneda M, Ikawa M, Furukawa T, Kiyono Y, Mori T, Yoshii H, Oyama N, Okazawa H, Saga T, Fujibayashi Y. Radiolabeled Cu-ATSM as a novel indicator of overreduced intracellular state due to mitochondrial dysfunction: studies with mitochondrial DNA-less 0 cells and cybrids carrying MELAS mitochondrial DNA mutation. Nucl Med Biol. 39:177-85, 2012
- 4) Tsujikawa T, Yamamoto T, Ikawa M, Yoneda M, Kimura H. Crossed cerebellar hyperperfusion after MELAS attack followed up by whole brain continuous arterial spin labeling perfusion imaging. Acta Radiol. 53:220-2, 2012
- 5) Ikawa, M., Arakawa, K., Hamano, T., Nagata, M., Nakamoto, Y., Kuriyama, M., Koga, Y. Yoneda, M. Evaluation of Systemic Redox States in Patients Carrying MELAS A3243G Mutation in Mitochondrial DNA. Eur Neurol 67:232-7, 2012.
- 6) 井川正道, 岡沢秀彦, 米田誠. 62Cu-ATSM PET-. Modern physician 2013;33, 577-579
- 7) 井川正道, 米田誠, 田中雅嗣. ミトコンドリア心筋症. 循環器内科 2013; 72, 592-598.

- 8) Masamichi Ikawa, Makoto Yoneda, Tomoko Muramatsu, Akiko Matsunaga, Tetsuya Tsujikawa, Tatsuya Yamamoto, Nobuyuki Kosaka, Kazuyuki Kinoshita, Osamu Yamamura, Tadanori Hamano, Yasunari Nakamoto, Hirohiko Kimura. Detection of preclinically latent hyperperfusion due to stroke-like episodes by arterial spin-labeling perfusion MRI in MELAS patients. Mitochondrion 13:676-680, 2013.
- 9) 井川正道, 米田誠. MERRF 代謝性ミオパチー, 2014 (印刷中)

2) 学会発表

- 1) Makoto Yoneda. PET Imaging of oxidative stress in neurodegenerative diseases using 62Cu-ATSM. International Symposium of Asian Association of Aging Research 2012, Fukuoka, Japan, 8.24-26, 2012
- 2) Makoto Yoneda, Masamichi Ikawa, Yukie Yoshii, Yasunari Nakamoto, Yasuhisa Fujibayashi, Hidehiko Okazawa. In Vitro and in vivo imaging of over-reduction states (oxidative stress) in MELAS using PET Radiopharmaceutical Cu-ATSM, The 64th Annual Meeting of American Academy of Neurology, New Orleans, LA, USA, 2012.
- 3) Masamichi Ikawa, Hidehiko Okazawa, Takashi Kudo, Yasunari Nakamoto, Yasuhisa Fujibayashi, Makoto Yoneda. PET Imaging of striatal oxidative stress in patients with Parkinson's disease using 62Cu-ATSM, The 64th Annual Meeting of American Academy of Neurology, New Orleans, LA, USA, 2012.
- 4) Makoto Yoneda, PET imaging of oxidative stress in neurodegenerative disorder. International Symposium on Mitochondria 2013. Tokyo, November 6 to 7, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし