

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

原発性コエンザイム Q10 欠乏症の  
早期診断に向けた非侵襲的診断方法の検討  
研究分担者：小坂 仁 自治医科大学医学部小児科学

研究要旨

【目的】 原発性コエンザイム Q10 欠乏症は、CoQ10 生合成に関わる遺伝子異常によって引き起こされる。腎合併症により、未治療では腎不全に至る CoQ10 補充療法が予後を改善するため、早期診断が重要であり、筋生検や皮膚生検に変わる、侵襲性の低い診断法の確立が求められている。

【方法】 COQ 遺伝子変異を持つ 6 例の患者を対象に、血清 CoQ10 を液体クロマトグラフ質量分析計で定量した。全患者が CoQ10 を内服していたため、芽球化したリンパ球の CoQ10 を測定した。

【結果】 リンパ芽球 CoQ10 値は、対照群で平均 232.08 nmol/g protein であった。一方、患者群では COQ6 遺伝子変異 1 例と COQ8B 遺伝子変異 2 例で低下を認めしたが、3 例は正常範囲内だった。

【まとめ】 CoQ 低値の証明にはリンパ芽球 CoQ10 値は、COQ8B 遺伝子変異のある一部の患者で低下していたのみであり、筋生検や皮膚生検が必要である。

A. 研究目的

原発性 CoQ10 欠乏症は、CoQ10 生合成に関与する酵素が欠損し、CoQ10 低値をきたす疾患で、脳症、心筋症、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群（SRNS）、多臓器障害など多彩な臨床症状を呈する。CoQ10 補充療法により症状の進行を抑制できることから、早期診断が重要である。確定診断は生検筋の CoQ10 低値の証明だが侵襲性が高い。我々は、皮膚線維芽細胞で、還元型・酸化型 CoQ10 を個別に定量する系を構築し、これまで原発性 CoQ10 欠乏症を含め、ミトコンドリア病患者の皮膚繊維芽細胞で還元型・酸化型 CoQ10 患者細胞測定した。今回、より侵襲性の低い血液での診断が可能か検討した。

B. 研究計画・方法（概要）

COQ 遺伝子変異がある患者 6 例 (Table; COQ6 遺伝子変異 1 例、COQ8B 遺伝子変異 5 例) を対象とした。患者は全例 CoQ10 を内服していたため、血清 CoQ10 は薬剤の影響があると考えられた。そのため芽球化を行ったのに、そのリンパ球 CoQ10 を、液体クロマトグラフ質量分析計を用いて定量した。

芽球化リンパ球から CoQ10 を抽出し、重水素で標識した 2H9-CoQ10 を内部標準として、液体クロマトグラフ-タンデム質量分析計（HPLC-MS/MS）で測定した。

Table 1

DNA mutation	variants
COQ6	c.[782C > T]; [- (total deletion)]
COQ8B	c.[737G>A];[737G>A]
COQ8B	c. [737G>A];[532C>T]
COQ8B	c.[532C>T];[737G>A]
COQ8B	c.[737G>A];[737G>A]
COQ8B	c.[737G>A];[737G>A]

C. 研究結果.

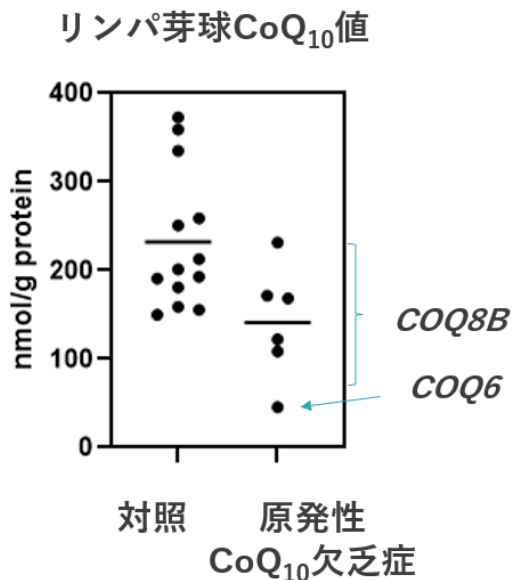


図 1. リンパ芽球の総 CoQ10 値

リンパ芽球 CoQ10 値は、対照では  $232.08 \pm 77.86$  nmol/g protein (n=13, mean  $\pm$  2SD, 149.72-372.55) であった。患者では COQ6 遺伝子変異例 (45.59 nmol/g protein) および COQ8B 遺伝子変異 2 例 (108.31, 122.10 nmol/g protein)、で低下を認めたが、COQ8B 遺伝子変異 3 例は正常範囲内であった。

D. 考察

原発性 CoQ10 欠乏症は、遺伝性 SRNS の約 1~2%を占める。病理所見としては、巣状分節性糸球体硬化症 70~80%, 異型ミトコンドリア 10~30% であり、腎予後としては、成人に達した時点での腎生存率 20~25%, 腎移植 25~30% であり、予後の悪い疾患である。CoQ10 治療により腎予後は改善するが、今回のリンパ芽球を用いた検討では、CoQ10 値は、COQ8B 遺伝子変異 3 例で低下を認めなかった。今後、皮膚線維芽細胞を入手し、CoQ10 値との相関も検討する。

E. 結論

皮膚線維芽細胞の還元型・酸化型 CoQ10 個別測定系を構築し、総 CoQ10 値と還元型 CoQ10/総 CoQ10 比の評価が可能になった。本測定法は、原発性 CoQ10 欠乏症の診断と迅速な治療に貢献でき、さらに CoQ10 還元状態評価のバイオマーカーとしての応用や病態解析にも有用と考えられる。

F 研究発表

1. 論文発表

1) Miyachi, A., C. Watanabe, N. Yamada, E. F. Jimbo, M. Kobayashi, N. Ohishi, A. Nagayoshi, S. Aoki, Y. Kishita, A. Ohtake, N. Ohno, M. Takahashi, T. Yamagata and H. Osaka (2024).

"Apomorphine is a potent inhibitor of ferroptosis independent of dopaminergic receptors." *Sci Rep* 14(1): 4820.

2) Watanabe, C., H. Osaka, M.

Watanabe, A. Miyachi, E. F. Jimbo, T.

Tokuyama, H. Uosaki, Y. Kishita, Y.

Okazaki, T. Onuki, T. Ebihara, K.

Aizawa, K. Murayama, A. Ohtake and T.

Yamagata (2023). "Total and reduced/oxidized forms of coenzyme Q(10) in fibroblasts of patients with mitochondrial disease." Mol Genet Metab Rep **34**: 100951.

2. 学会発表

1) 小林瑞、宮内彰彦、神保恵理子、小坂仁  
Leigh 脳症に対する合成アポルフィンアルカロイドの有効性の検討。第 22 回日本ミトコンドリア学会年会 2023 年 11 月 14 日つくば国際会議場

2) 渡邊 知佳, 渡邊 美有紀, 今澤 俊之, 村山 圭, 大竹 明 , 小坂 仁  
ミトコンドリア病患者細胞における CoQ10 酸化還元状態の検討。第 22 回日本ミトコンドリア学会年会。2023 年 11 月 15 日つくば国際会議場

#### H. 知的財産権

なし