

## ミトコンドリア病新規治療薬の現状

埼玉医科大学小児科・ゲノム医療科・難病センター 大竹 明

### はじめに

ミトコンドリアはほとんど全ての細胞に存在する細胞内小器官で、その最大の役割はエネルギー（ATP）を作ることです。ミトコンドリアの働きが低下することが原因で起こる病気を総称してミトコンドリア病と呼びますが、その頻度は約 7,000 人に 1 人とされる最も頻度の高い先天代謝異常症です。病気の中心がどこにあるかにより「ミトコンドリア脳筋症」（リーや MELAS はその亜型）・「ミトコンドリア肝症」・「ミトコンドリア心筋症」などに分けられますが、各臓器、あるいは全身におけるエネルギー（ATP）産生不全が病気の主症状になります。私たちは、現在リー脳症を中心とする「脳神経症状を中心とするミトコンドリア病」を対象とする 5-ミノレブリン酸（以下 5-ALA）/クエン酸第 1 鉄を用いた医師主導治験を行っておりますが、今回はこの 5-ALA 治験を中心に、ミトコンドリア病新規治療薬の現状をご紹介します。



### ミトコンドリア病新規治験薬の現状

昨年タウリンのレーベル遺伝性視神経症（指定難病 302）に対する使用がドイツで認可され、さらについで先頃タウリンの MELAS 患者さん（指定難病 21 の 1 病型）への使用が日本国内で認められたことは、大きな福音となるニュースです。しかしまだ大部分のミトコンドリア病に対しては根本療法のないのが現状で、図 1 に示すような多数の新規治験が国内でも走っております。

図1. ミトコンドリア病の治験(国内)一般社団法人 こいのぼり より

<[http://koinobori-mito.jp/index.php?pathinfo=koinobori-mito.jp/index.php&pathinfo=clinical\\_trials](http://koinobori-mito.jp/index.php?pathinfo=koinobori-mito.jp/index.php&pathinfo=clinical_trials)>

治験薬#	対象疾患	開発段階	実施状況	組織・施設
<a href="#">Vatiquinone (EPI-743)</a> (UMIN000010783)	MELAS	臨床試験 フェーズ1	一般募集中 (要確認)	独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター
<a href="#">Vatiquinone (EPI-743)</a> (JapicCTI-132349) (JapicCTI-142628)	リー脳症	企業治験 フェーズ3	募集終了 実施中	大日本住友製薬
<a href="#">タウリン</a> (UMIN000029376)	MELAS	臨床試験 フェーズ3	限定募集中	川崎医科大学神経内科
<a href="#">タウリン</a> (UMIN000009358)	MERRF	臨床試験 フェーズ2	試験終了	川崎医科大学神経内科
<a href="#">ベザフィブラート</a> (UMIN000017984)	ミトコンドリア脂肪 酸代謝 異常症	臨床試験 フェーズ2/3	一般募集中 (要確認)	島根大学医学部附属病院
<a href="#">ピルビン酸ナトリウム</a> (UMIN000025880)	リー脳症	臨床試験 フェーズ3	開始前	久留米大学医学部小児科
<a href="#">ピルビン酸ナトリウム</a> (UMIN000025874)	MELAS/MELA	臨床試験 フェーズ3	募集終了 実施中	久留米大学医学部小児科
<a href="#">ピルビン酸ナトリウム</a>	ミトコンドリア病	自主臨床研究	一般募集中 (要確認)	大阪大学病院小児科
<a href="#">L-アルギニン</a> (JMA-IIA00023) (JMA-IIA00025)	MELAS	医師主導治験 フェーズ3	試験終了	久留米大学医学部小児科
<a href="#">SPP-004 (5-ALA/Fe)</a> (JMA-IIA00358)	ミトコンドリア病	医師主導治験(二 重盲検法) フェーズ3	試験終了	久留米大学医学部小児科
<a href="#">イデベノン</a> (UMIN000017939)	レーベル病 (LHON)	臨床試験 フェーズ1/2	募集終了 実施中	埼玉医科大学病院
<a href="#">皮膚電気刺激</a> (UMIN000031057)	レーベル病 (LHON)	臨床試験 フェーズ1	一般募集中	兵庫医科大学 神戸大学

この中で最も期待されていた薬剤の一つがピルビン酸ナトリウムでしたが、医薬品医療機器総合機構（PMDA）との交渉の結果昨年10月に中止となったことは、誠に残念です。タウリンが正式に認可されたことは上述しましたが、このほかにL-アルギニン、EPI-743、さらにドイツで承認されたイデベノンなどが治験を（ほぼ）終了しておりますが、今のところ正式な認可の目処は不明です。これら以外に Mitochondic acid 5 (MA-5)（東北大学阿部先生）やアポモルヒン（自治医科大学宮内・小坂先生）などが現在期待される新薬ですが、なお基礎実験の段階です。

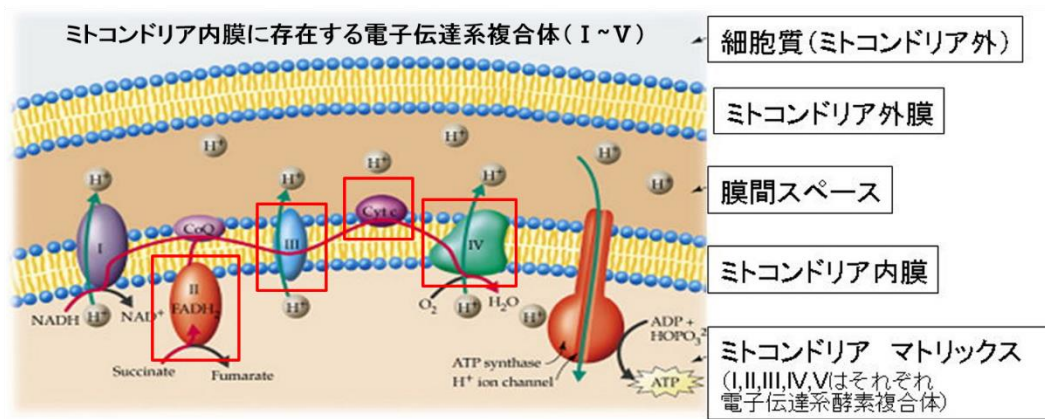
### 5-アミノレブリン酸とは？

現在行われている治験薬はその大部分が活性酸素の減少に焦点を合わせたものであり、ATPの合成を増加させるような根治療法薬ではありません。それに対し5-アミノレブリン酸（5-ALA）は呼吸鎖の構成蛋白であるヘムの前駆物質であり、鉄と結合することでヘムになります。さらに5-ALAのもう一つ好都合な点は、人体内に正常に存在する物質であるために、目的とする臓器・組織にひとりだけに入ってくれると言う点です。つまり外部から投与された5-ALAは内部で生合成された5-ALAと同じ代謝経路を辿り、最終的にヘムが合成され呼吸鎖（電子伝達系）複合体の構成要素となることが示されています（図2）。5-ALA+鉄投与によりヘム量を増加させ呼吸鎖IV活性・酵素量

を上昇させること、低下したミトコンドリア機能を改善できること、ATP 産生を増加させることが各種実験動物において示されています<sup>1)4)</sup>。さらに、ヘムの分解産物はアンチオキシダントであるビリルビンであり、これが活性酸素を有意に低下させることに繋がります。私たちはミトコンドリア病患者由来線維芽細胞でも 5-ALA+鉄投与により用量依存性に呼吸鎖 II・III・IV の活性と量を改善して ATP 産生を有意に増加させることを確認しています<sup>5)</sup>。

**図2. ミトコンドリアのエネルギー産生(ATP合成)にはALA(ヘム)が必須**

＜山形大学医学部 中島 修先生より＞



好氣的ATP合成を行う、ミトコンドリア電子伝達系 Complex II,III,IVおよびシトクロームc の活性発現には、補欠分子として、ヘムが必要

**正常なミトコンドリア機能 (ATP合成・膜電位の維持) の発揮にはALA (ヘム) の適正な供給が必須**

**脳神経症状を中心とするミトコンドリア病を対象とする SPP-004 投与試験**

SPP-004 (5-ALA+クエン酸第一鉄) 治験は第 I 相、第 II 相試験が無事終了し、昨年 6 月より第 III 相試験が進行中です。治験である性質上詳しくは申し上げられませんが、現在 8 病院で 54 名の患者さんを対象に第 III 相試験が進行中で、今のところ大きな副作用もなく全ての患者さんが脱落されずに経過しており、予定通りに行けばあと 1 年余りで終了の予定です (図 3)。

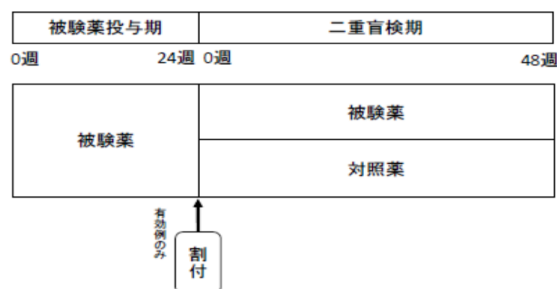
## 図3. 目的、デザイン、対象症例

### ■ 目的

脳神経症状を中心とするミトコンドリア病を対象に、5-アミノレブリン酸塩酸塩(5-ALA HCl)及びクエン酸第一鉄ナトリウム(SFC)を投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較、検討する。

### ■ 治験デザイン

多施設共同、ランダム化治療中止、プラセボ対照二重盲検並行群間試験



### 二重盲検期に移行できる症例

被験薬投与期に脳神経症状及び筋症状のNPMDSスコアが1つでも改善した症例

### おわりに

以上 5-ALA は、これまで対症療法しかなかったミトコンドリア病に初めて根本治療が行えるようになるものと期待できる薬剤です。この他にも多数の治験が走っていることは申し上げましたが、これら治験に最も必要なことは、患者さん1人1人のご協力です。患者会への参加は勿論、登録（レジストリー）制度への1人でも多くの方のご協力をお願いし、稿の結びと致します。

### 文献

- 1) S. Ogura, K. Maruyama, Y. Hagiya, Y. Sugiyama, Y. Tsuchiya, K. Takahashi, F. Abe, K. Tabata, I. Okura, M. Nakajima, T. Tanaka, 'The effect of 5-aminolevulinic acid on cytochrome c oxidase activity in mouse liver.', *BMC RES Notes*, 4, 66 (2011).
- 2) H. Atamna, J. Liu, B.N. Ames, 'Heme deficiency selectively interrupts assembly of mitochondrial complex IV in human fibroblasts: relevance to aging.', *J Biol Chem*, 276, 48410-48416 (2001).
- 3) H. Atamna, D.W. Killilea, A.N. Killilea, B.N. Ames, 'Heme deficiency may be a factor in the mitochondrial and neuronal decay of aging.', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 14807-14812 (2002).
- 4) S. Navarro, P. Del Hoyo, Y. Campos, M. Abitbol, M.J. Morán-Jiménez, M. García-Bravo, P. Ochoa, M. Grau, X. Montagutelli, J. Frank, R. Garesse, J. Arenas, R.E. de Salamanca, A. Fontanellas, 'Increased mitochondrial respiratory chain enzyme activities correlate with minor extent of liver damage in mice suffering from erythropoietic protoporphyria.' *Exp Dermatol*, 14, 26-33 (2005).
- 5) M. Shimura et al., 'Effects of 5-aminolevulinic acid and sodium ferrous citrate on fibroblasts from individuals with mitochondrial diseases.' Submitted