Voce（ボーチェ）

患者様・ご家族の方々から

みんとあっぷ（Mint-Up）
～ミトコンドリア病サポートネット～

初めまして…ではありません。JAMP-MIT3号でも寄稿させていただきまして、2度目の登場となりますが、前回自己紹介をしていませんでしたので、改めてこの場を借りてさせて頂きます。

私はミトコンドリア病の二人の娘を持つ父親です。長女がミトコンドリア病と診断されたのは1歳3カ月の時でした。乳幼児健診で眼振があることから、精密検査をすることになりましたが、CTや脳波の検査などでは何も異常が見つからず、最終のMRI検査でリー脳症特有の大脳基底核の異変が見つかったことで臨床診断がつきました。眼振が見つかってから数か月が経っていました。その後、血液検査、筋生検、皮膚生検などの検査を実施しましたが、ミトコンドリアDNAも核DNAも何一つ既知の変異と合致せず、生化学的な病変が分からないないまま、娘は何と闘っているのかモヤモヤした日々を過ごしていました。そして10年が経過したとき、当時ドイツのホルガー先生の研究報告を基に検査を実施したところ、ECHS1異常症であることが判明しました。7歳離れた妹も同じ検査結果であり、『具体的な治療が始められるかもしれない』という期待で、目の前に光が差し込んできたようでした。実際のところ、現在根本的な治療法はありませんが、この症例は、アミノ酸の1種であるバリン（valine）を完全に分解することができず、ミトコンドリアに悪影響を及ぼすことが報告されていることから、バリン制限による食事療法のプロトコルを頂きました。必要な栄養素を確保しながらバリンを制限するための食事については、栄養士さんにも協力していただき試行錯誤しています。その他には、新薬の治験に参加したこともあります。長女は笑いの絶えない明るい娘でしたが、最近では表情の変化も少なくなりました。妹も姉と同じような経緯をたどっています。ほんの少しでもいいから改善させてあげたい…。親としては祈るばかりです。

私のミトコンドリア病に対する活動のスタートは、娘がリー脳症と臨床診断されてすぐに開設した、SNS上でのリー脳症患者や家族同士の意見交換の場づくりでした。その後、小児発症ミトコンドリア病患者家族の交流の場に拡大して、とても多くの方と知り合い、今でも交流が続いている方もいます。それから、娘たちの生化学診断がついた頃と時を同じくして、日本で一番古いミトコンドリア病患者会（MCM家族の会）の代表に就任しました。代表としての4年間は、「やらなければならないこと」と「やれること」のギャップに悩んでばかりでしたが、ここでも多くの患者家族をはじめ、医療関係者や支援団体と知り合うことができました。本当に感謝しています。そして、この度、MCM家族の会の代表を退き、ミトコンドリア病患者家族のQOL向上を目的として、ミトコンドリア病支援のネットワーク『みんとあっぷ』を設立しました。国内外のミトコンドリア病関係者と連携し環境の改善を図る活動を、患者家族の皆さんとともに実施していきたいと考えています。会費は取らずに登録制とします。是非皆さまご登録をお願いします。一緒に活動をしましょう。

活動についてですが、現在、東京で多く開催されているミトコンドリア病研究に関するフォーラムや市民公開講座を、西日本エリアで開催すべく準備を進めています。ほかには、各種関係医学学会の当事者ブースへの出展も可能な限り参加します。また、海外の患者会との交流も検討しています。まだまだ産声を上げたばかりですので、無理をせず進んでまいります。皆さまご参加、応援を宜しくお願いします。

ミントアップ HP　http://mitochon-support.com/

代表　山中雅司

第5回ミトコンドリア病研究公開フォーラムのお知らせ

延期しておりました「第5回ミトコンドリア病研究公開フォーラム」をコロナウイルス感染拡大の影響から、この冬、オンラインで開催することといたしました。発表者はリモート出演となります。詳細は決定しだい当機構のホームページにてご案内いたしますので、よろしくお願いいたします。

■ホームページ　http://jamp-mit.org/

会員募集のご案内

ミトコンドリア病は最も頻度の高い遺伝病の一つで、現時点では、有効な治療法が確立されてない難病です。当機構は、多くの困難を抱えている患者様とご家族の方々のＱＯＬの向上を目指して設立されました。

当機構では、医師、研究者、メディカルスタッフ等が連携し患者様やご家族の方々の声を取り入れた様々な事業を実施しております。

当機構の活動にご賛同いただき、会員としてご支援くださる方を募集しています。

【会員の説明と会費のご案内】
●正会員……主に当会の運営に参加することを目的とする会員
　年会費……個人／5,000円　団体／50,000円
●準会員……主に当会の発する情報を享受することを目的とする会員
　年会費……個人／3,000円　団体／1口：30,000円
●賛助会員…事業を賛助することを目的とする会員
　年会費……個人／10,000円　団体／1口：100,000円
※いずれも入会金は無料です。

入会をご希望される方は、ホームページをご覧ください。

特定非営利活動法人ミトコンドリア病
医療推進機構 事務局
〒290-0143
千葉県市原市ちはら台西四丁目7番地18
【E-mail】info@jamp-mit.org

ホームページから入会申込みができます。

当機構の詳細につきましては、ホームページをご参照ください。
http://jamp-mit.org/

※入会申込書は上記ホームページの会員募集からダウンロードできます。

JAMP-MIT

第5号

◎発行人／高柳正樹　◎編集／特定非営利活動法人（NPO）ミトコンドリア病医療推進機構理事会　◎発行日／令和2年8月

特定非営利活動法人（NPO）ミトコンドリア病医療推進機構の機関誌第5号をご覧いただきありがとうございます。

ミトコンドリア病医療推進機構が平成28年（2016年）11月1日にミトコンドリア病ならびに関連疾患の患者さん、ご家族のQOLの向上を目的として創立されてから、早くも3年8か月が過ぎようとしております。

本年になり新型コロナが猛威を振るっており、私たちミトコンドリア病医療推進機構が開催予定でありました、第5回ミトコンドリア病研究公開フォーラムや武蔵野ミトコンドリア病研究会を延期せざる得ませんでした。またホームページの更新や機関誌の発行も三密を避けなければならないので、なかなか十分な活動を行うことができませんでした。中止となりましたミトコンドリア病研究公開フォーラムに関しましては新型コロナの流行の具合を見ながら開催の時期を検討しているところです。開催時期や開催方法などが決まりましたらホームページなどで皆様にお知らせいたします。

この新型コロナの流行でミトコンドリア病の患者さま、ご家族は大変不安な毎日を過ごされているのではないかと思っております。

私どもミトコンドリア病医療推進機構もできるかぎり、患者やご家族がこのような不安に打ち勝ち、しあわせに暮らしていただけるための活動を今後とも行ってまいりたいと考えております。

いろいろな学会も国内、国外とも中止や延期が相次いでおります。国際的な連携を保ち最新の情報を日本から発信する、また日本へ情報を入手することにより、日本のミトコンドリア医療の発展と拡充を目指すことも特定非営利活動法人（NPO）ミトコンドリア病医療推進機構の大きな目標です。このような状況でも広く世界から情報を入手し、ミトコンドリア病の患者さま、ご家族にお知らせしていきたいと考えております。

医学、医療の分野のみならず患者会を通じて、療養上の問題点、進学、就職などにかかわる問題点などに関して、患者さま方と医療者が情報を共有することなども非常に重要なことと考えております。新型コロナで人々のつながりが大きく損なわれている状況ですが、新しい交流の方法もいろいろと試みられております。今後これらの方法も利用して新しい時代の人々のつながりのあり方を試みてまいりたいと考えております。

この特定非営利活動法人（NPO）ミトコンドリア病医療推進機構を通じて、ミトコンドリア病ならびにその関連疾患に関心のある方々がつながり始めているのでと感じております。さらに人々がこのNPO活動をきっかけとして、広く大きくまとまっていければと思います。

機関誌の発行はこのまとまりを進めていくおおきな手掛かりになるものと思っております。第5号は川崎医科大学神経内科学の砂田芳秀教授より**「MELASに対するタウリン療法」に関しての解説**、愛媛県立中央病院新生児内科の長友太郎先生から「交友交歓」の記事、みんとあっぷ（Mint-Up）～ミトコンドリア病サポートネット～代表の山中雅司さまのご報告をいただきました。みなさま楽しんでお読みただければと思っております。

このNPOの活動を継続していくには多くの経費が必要であります。この面に関しても今後ともみな様のご理解とご支援を賜ります様、あらためてお願い申し上げます。

令和2年8月00日

特定非営利活動法人（NPO）ミトコンドリア病医療推進機構
理事長　高柳正樹

令和元年度通常総会（令和元年10月29日火曜日）について

令和元年10月29日火曜日に開催された総会にて、事務の効率化を図るため、事務所の移転について審議され承認されました。

【新事務所の所在地】
〒290-0143 千葉県市原市ちはら台西四丁目7番地18
（千葉県の認証:令和元年12月25日　登記日:令和2年01月27日）

なお、令和元年度通常総会については右記のとおりです。総会には、委任状・書面表決を含め定足数を上回る出席者があり、審議事項について出席者全員の賛成を得て承認されました。

令和元年度では、これまでの事業に加え、「出生前診断を実施している施設への補助」「ミトコンドリア病の診断・治療の啓もうのための地方でのミトコンドリア病の講演会の開催」「ミトコンドリア病の登録制度に対する補助」等の事業を実施することとしております。今年度の事業につきましては、下記の事業計画書をご覧ください。

日　時：令和元年10月29日（火）　19時～21時
会　場：ビジョンセンター東京八重洲南口

【審議事項】
1. 2018年度事業報告・収支決算（計算書類）
　1）事業報告　2）収支決算（計算書類）
2. 役員改選
3. 定款一部変更（事務所の移転）
4. 令和元年度事業計画・収支予算案
　1）事業計画　2）収支予算案
5. その他
　1）寄付をくださった方・賛助会員への報告等

令和元年度 事業計画書（令和元年9月1日から令和2年8月31日まで）

1.事業実施の方針

①ミトコンドリア病ならびにその関連疾患の臨床・基礎研究の推進及びこれらの疾患に従事する専門医ならびにパラメディカルの育成に努めることにより学術振興を深める。

②ミトコンドリア病及びその関連疾患の治療の一層の充実を図り、患者やその家族、一般市民あるいは医療従事者へのサポート活動、教育・研修活動を実施する。

2.事業の実施に関する事項【特定非営利活動に係る事業】

■ミトコンドリア病関連疾患領域における診断システム並びにカウンセリング体制の構築の支援事業

◎出生前診断は健康保険の対象となっていないため、出生前診断を行う施設への補助を実施する。

■ミトコンドリア病領域における多施設共同の臨床・基礎研究の推進、支援事業

◎国内のミトコンドリア病診断を行っている医療施設や中国・欧州諸国等の医療・研究施設との連携を促進する。

◎J-MOBankが実施しているレジストリ事業について支援する。

■ミトコンドリア病関連疾患領域における学術振興のための研究会開催

◎小児科医や遺伝カウンセラー等の医療関係者を中心に「武蔵野ミトコンドリア病研究会」にてミトコンドリア病をめぐる臨床的課題等について集中的に検討等をしていく。

■ミトコンドリア病及び医療制度に関する患者、家族等への教育・研修、および支援事業

◎ミトコンドリア病に関する正確な知識や対応などミトコンドリア病医療に関する普及・啓発事業として、患者、家族、一般市民を対象に「ミトコンドリア病研究公開フォーラム」を実施する。

■ミトコンドリア病関連疾患領域に従事する医師・パラメディカルの専門医教育・研修に対する支援事業

◎ミトコンドリア病に携わる医療関係者に対して教育公演や研修会等を行い、人材の育成事業を行う。（地方での開催予定）

■ミトコンドリア病疾患に関する情報提供及び発信事業

◎患者・ご家族、一般市民に向けたミトコンドリア病疾患に関する情報発信のためホームページの充実に努める。

◎患者・ご家族、一般市民に向けたミトコンドリア病疾患に関する情報発信のため機関誌を発行する。

ミトコンドリア病
治療・研究の
「今」

MELASに対するタウリン療法

川崎医科大学神経内科学　教授
砂田芳秀

タウリンとミトコンドリア病

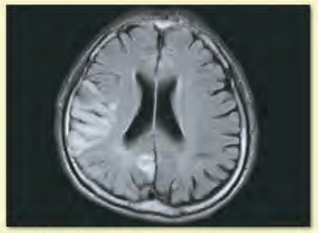
「ファイト!一発!」でおなじみの栄養ドリンクの成分としてタウリンの名前はお聞きになったことがあると思います。タウリン(図1)はウシの胆汁中から発見されたアミノ酸の一種で、胆汁酸の抱合、浸透圧調節作用、抗酸化作用、神経伝達物質様作用など多岐にわたる生理作用を有しています。タコやイカなどの魚介類に多く含まれており、われわれは主としてこれら食品の形で摂取しています。人間は体内でタウリンを合成できますが、ネコには合成経路がないためキャットフードには必ずタウリンが入っています。興味深いことに、ネコでタウリンが欠乏すると、網膜変性や心筋症などミトコンドリア病に類似した症状が現れます[1]。

▲タウリンの化学式(図1)

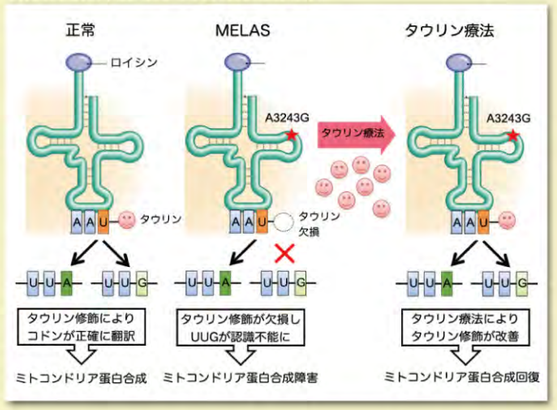
2000年から2002年にかけて東京大学の鈴木勉先生や日本医科大学の太田成男先生らによりタウリンとミトコンドリア病との関連を示す画期的な発見がありました[2][3]。ご存じのようにDNAに書かれている遺伝暗号は一旦メッセンジャーRNA(mRNA)に転写された後で、タンパク質に翻訳されます。この翻訳を仲介するのが運搬RNA(tRNA)で、mRNA上の3文字の塩基配列(コドン)に対応したアミノ酸を運搬してきます。このコドンを相補的に認識するアンチコドンの部分にタウリンが付加されていて、MELASというミトコンドリア病ではこのタウリン修飾が欠損するため、特定のコドンが正確に認識されなくなることがわかりました。こうなるとタンパク質が正常に合成できなくなり、ミトコンドリアの機能が低下してしまいます。

MELASとは

MELASはミトコンドリア病の中でも最も頻度の高い病気の一つで、低身長、全身の筋萎縮、難聴、糖尿病、頭痛、てんかん発作、乳酸アシドーシスなどいろいろな症状を呈しますが、最も特徴的な症状は反復する脳卒中様発作です(図3)。脳卒中のように突然、言葉がしゃべれなくなったり、視野の半分が見えなくなったり、手足が麻痺するなどの症状を呈します。こうした脳卒中様発作を繰り返しながら、身体機能や認知機能の障害が蓄積していきます。MELAS患者の約80%はミトコンドリアDNA(mtDNA)がコードするロイシンというアミノ酸を運搬するtRNALeu(UUR)遺伝子の一塩基変異A3243Gが原因です。この変異があるとロイシンtRNAアンチコドンのタウリン修飾が欠損し、UUGというコドンが認識されなくなり、ミトコンドリア蛋白が正常に合成できなくなります(図2)。


▲脳卒中様発作のMRI画像(図3)

▼MELASの分子病態とタウリン療法の原理(図2)



タウリン療法の開発

私たちは、MELASの患者さんで大量にタウリンを補充すれば、アンチコドンのタウリン修飾が改善し症状が良くなるのではないかと考えました(図2)。まず病気のモデル細胞の培地に高用量のタウリンを添加すると、酸素消費率や膜電位などミトコンドリアの機能が改善しました4)。そこで、2名の患者さんに1日12gのタウリンを内服してもらったところ、それまで再発を繰り返していた脳卒中様発作が9年以上にわたって消失しました[4]。タウリンの効果に手応えを感じたので、平成24～26年度に厚生労働省から研究費をいただいて、医師主導治験を行いました。脳卒中様発作を繰り返していた10名のMELAS患者さんに9～12g/日のタウリンを1年間内服していただいたところ、6名では脳卒中様発作が消失し、80%の患者では脳卒中様発作の頻度が50%以下に減少しました[5]。9名の患者さんは、さらに継続して4年間タウリンを飲んでいただきましたが、7名では発作抑制効果が継続してみられました。高用量タウリン内服により、下痢など出ることがありましたが、重篤な副作用はありませんでした。末梢血から白血球を採取して、tRNAのタウリン修飾率を測定したところ、9名中6名の患者さんではタウリン内服により修飾率が有意に増加していました。

これまでミトコンドリア病に対しては治験を経た十分なエビデンスに基づく保健適用薬はありませんでした。われわれの医師主導治験で、MELASの脳卒中様発作の再発抑制に対する高用量タウリン補充療法の有効性・安全性が示されました。そこで日本神経学会から厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にタウリンの適用追加(MELASにおける脳卒中様発作の再発抑制)の要望書を提出していただきました。2017年8月検討会議の結果を受けて、2018年4月に大正製薬が承認申請し、昨年2月効能・効果追加が承認され、保険診療でタウリンが処方できるようになりました。

タウリン療法の今後の展開と課題

タウリン療法はMELASの根本的な病態を改善する治療法であり、脳卒中様発作以外の症状にも効果が期待できます。MELASと同じA3243G変異を持つミトコンドリア糖尿病の患者さん2名にタウリンを内服していただくと、血糖値のコントロールが改善し、インスリン投与量を減らすことができました。そこで、今度はミトコンドリア糖尿病を対象としたタウリンの医師主導治験を開始しています。また、重度の心筋症に劇的な効果がみられた例もあり、タウリン療法は今後MELASのさまざまな症状に対する治療法となることが期待されています。さらに、MURRFというミトコンドリア病でもタウリン修飾が欠損しているので、病気の進行を抑制する可能性があります。

一方でまだ未解明の課題も残っています。高用量タウリンを内服しても脳卒中様発作の再発が抑えきれない、いわゆるノンレスポンダーの患者さんもおられます。変異mDNAの割合の高い(ヘテロプラスミー率が高い)重症の患者さんでは効果がでにくいのかもしれませんが、タウリンが効くレスポンダーの患者さんとの違いは何なのか、まだ完全にはわかっていません。2018年に熊本大学の富沢一仁先生のグループがタウリン修飾酵素を同定されたので、酵素活性との関連性についても研究の進展が期待されます。

【文献】
1) Schaffer SW, Jong CJ, Warner D, et al. Taurine deficiency and MELAS are closely related syndromes. Adv Exp Med Biol. 2013; 776: 153-65.
2) Yasukawa T, Suzuki T, Suzuki T, et al. Modification defect at anticodon wobble nucleotide of mitochondrial tRNAsLeu (UUR) with pathogenic mutations of mmitochodrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. J Biol Chem. 2000; 275: 4251-7.
3) Suzuki T, Suzuki T, Wada T, et al. taurine as a constituent of mitochondrial tRNAs: new insights into the functions of taurine and human mitochondrial diseases. EMBO J. 2002; 21: 6581-9.
4) Rikimaru M, Ohsawa Y, Wolf AM, et al. Taurine ameliorates impaired the mitochondrial function and prevents stroke-like episodes in patients with MELAS. Intern Med. 2012; 51: 3351-7.
5) Ohsawa Y, Hagiwara H, Nishimatsu SI, et al. Taurine supplementation for prevention of stroke-like episodes in MELAS: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019; 90: 529-36.

第3回武蔵野ミトコンドリア病研究会が2019年7月27日(土)に開催されました

「第3回武蔵野ミトコンドリア病研究会」が帝京平成大学池袋キャンパスにて開催されました。昨年度の第2回は年末に行われたため、約半年しか経っていないにも関わらず、前回を上回る33名もの先生方の参加を得て開かれました。

研究会では、非典型的な臨床経過を示すミトコンドリア病の患者さんや遺伝カウンセリングに関する報告、治療に難渋している患者さんについての相談など、7施設から多岐にわたる発表がありました。前回に引き続き、先天代謝異常症や小児神経疾患の専門家や、神経内科医、遺伝子検査等に関わる研究者、カウンセリングを担当するスタッフ、創薬に関わる企業の方等が顔を合わせて行った議論は、とても有意義なものでした。また、今回は肝臓や腎臓の専門家もご発表下さいました。ミトコンドリア病はあらゆる臓器の障害を来しうる疾患ですので、各専門分野の先生方の参加はとても心強く、参考になるご意見をたくさん聴くことができました。さらに、ミトコンドリア病研究のトップリーダーのお一人である、ドイツのHolger　Prokisch博士もいらっしゃり、示唆に富むコメントを下さいました。若い先生方も一緒に、活発に議論が交わされました。

第3回を迎えた今回の研究会には、15を超える施設から、今まで以上に幅広く多領域の専門家の方々が参加下さいました。改めて感謝申し上げます。今後も、ミトコンドリア病診療と研究に興味を持って下さる先生方が気軽に参加できる研究会を目指して参りますので、2020年度以後もよろしくお願い致します。

『栄養』

交友交歓

愛媛県立中央病院新生児内科　**長友太郎**

仕事の場面でなくても代謝の専門家の皆さんと食事をするときなど、よく「栄養」が話題に上る。私は四国の愛媛県で新生児を相手に日々奮闘しているが、体重500gの子もいれば3kgの子もいるため点滴の栄養にオールインワンの既製品を使うことはなく、ひとりひとりの体格や体調に合わせたオーダーメードの栄養組成を算出しなければならない(そしてそれを私以上の努力で調剤スタッフが作ってくれる)。時折、ふと製剤のパッケージを眺めるようになったのは専門家の皆さんの影響だろう。ご周知の通り、愛媛はみかんが有名である。温州みかんのみならず、一年を通じて途切れることなく八百屋さんの店頭に並ぶだけでも20品種以上の柑橘があり、それぞれがかなり美味である。ミトコンドリア病を通じて知り合った皆さんにもこれまで愛媛のいろいろなみかんを味わってもらい、全国にファンが増えているのは嬉しいかぎりである。みかんはビタミンCを豊富に含む果物であり、愛媛では風邪を引く人が少ない、という疫学データでもあれば喜んで披露したいところだが、残念ながらそのような都合のいい研究は見当たらない。しかし、実は「愛媛」と「栄養」は深い関係にあり、さらに言えば「栄養」は愛媛なしでは生まれなかった、という事実をご存知の方は少ないだろう。「えいよう」を辞書で調べると、必ず「営養」の文字も併記されている。これは大正の初めまでわが国で営養の文字が使われていたためである。その「営養」を生化学と区分し、社会性のある実践の学問である「栄養学」として世界に先駆けて確立させたのが、愛媛、松山東高校出身の佐伯矩(ただす)である。愛媛県の伊予市には古くから「榮養寺」というお寺があり、その近くで幼少期を過ごした佐伯がのちに「栄養」という造語を生み出したのだ。そんな一世紀前の偉人に思いを馳せながら、今日は食卓に並ぶ“いよかん”“甘平”“媛小春”“紅まどんな”のどれに手を伸ばそうか?