Leigh脳症
ECHS1異常症における食事療法の試み

第３回ミトコンドリア病研究患者公開フォーラム

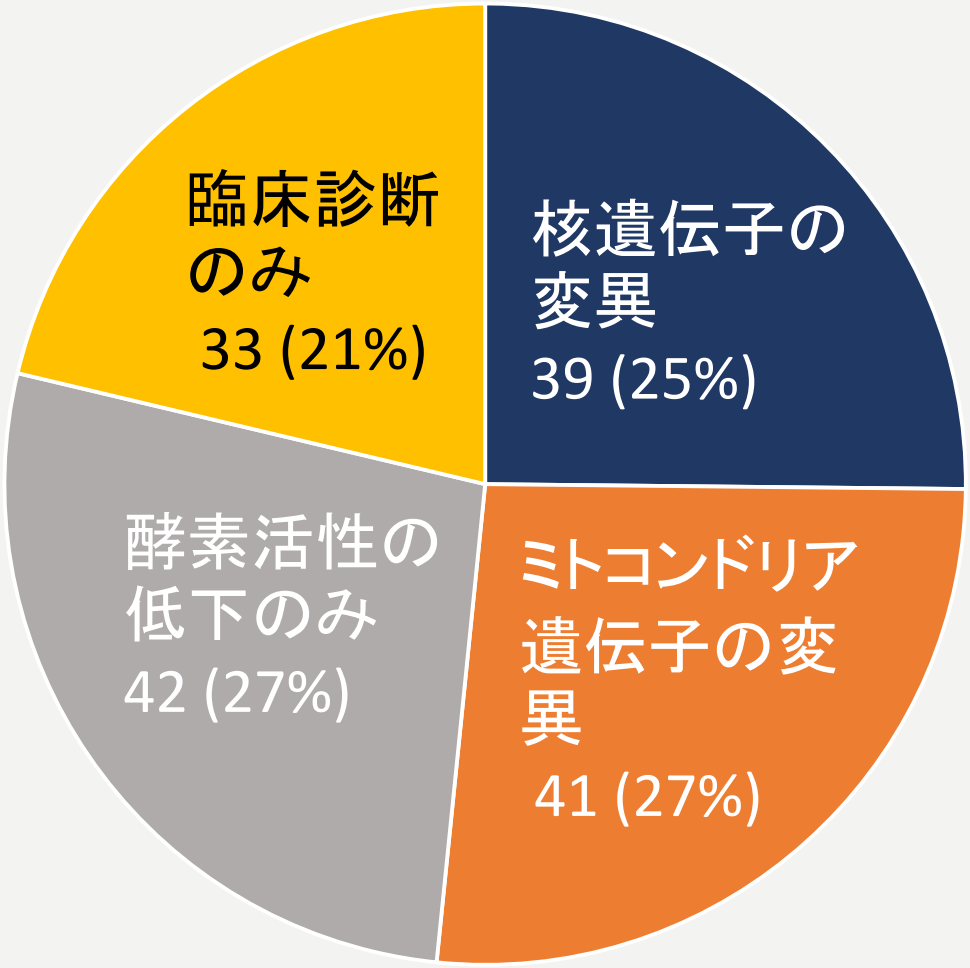
2018年2月24日(土）

日本大学病院小児科　小川えりか

はじめに

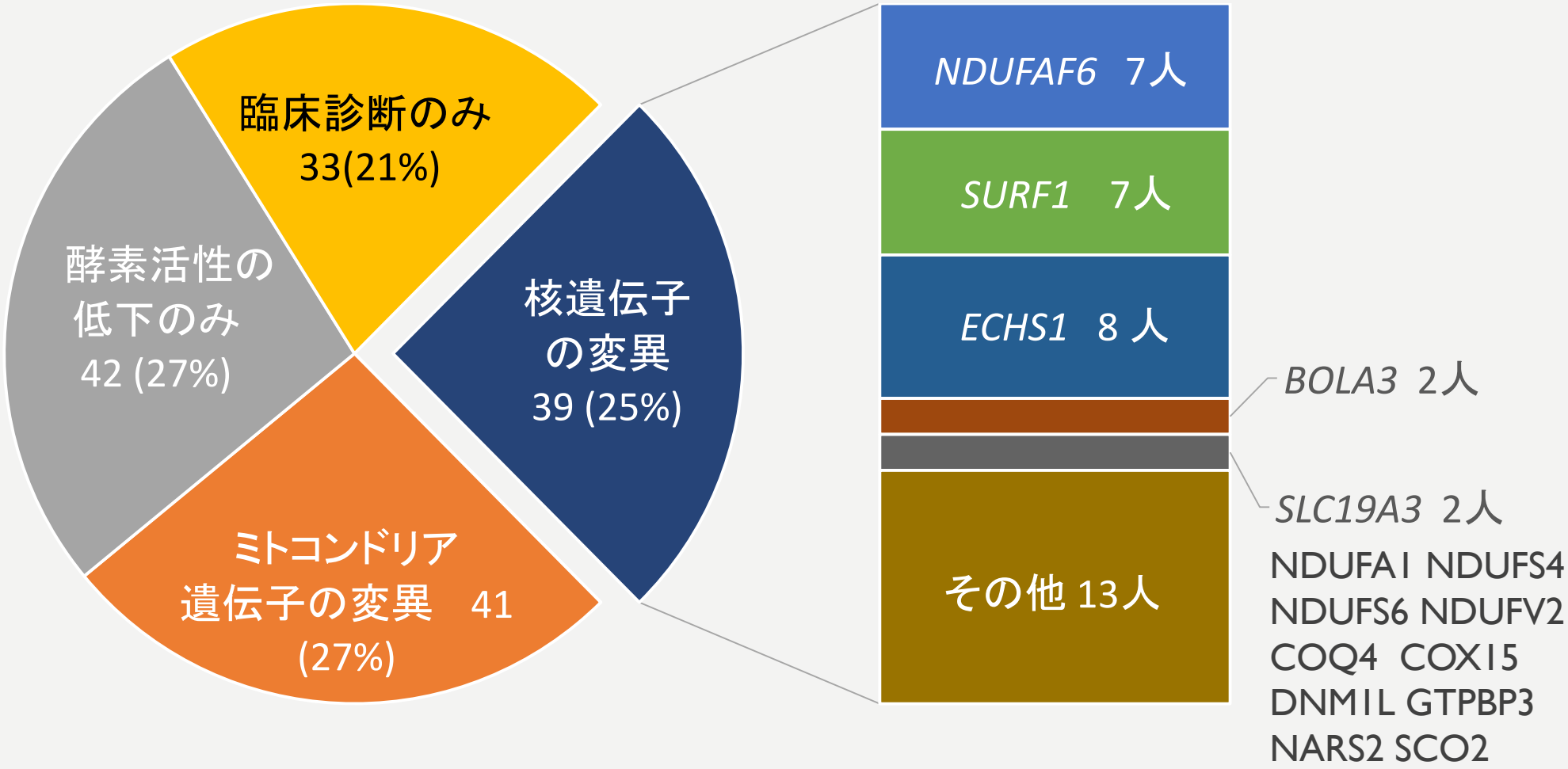
- Leigh（リー）脳症は、小児期にみられるミトコンドリア障害のなかで、MELASとともに多くみられる病型です
- 乳幼児期に発症し、徐々に退行が進む、慢性進行性の難治性疾患です
- 頭部MRIで脳幹や大脳基底核に左右対称性の病変を呈します

Leigh脳症155人の内訳



遺伝子変異が分かっているのは約半数

Leigh脳症の原因となる核遺伝子変異



ECHS1ってなんですか?

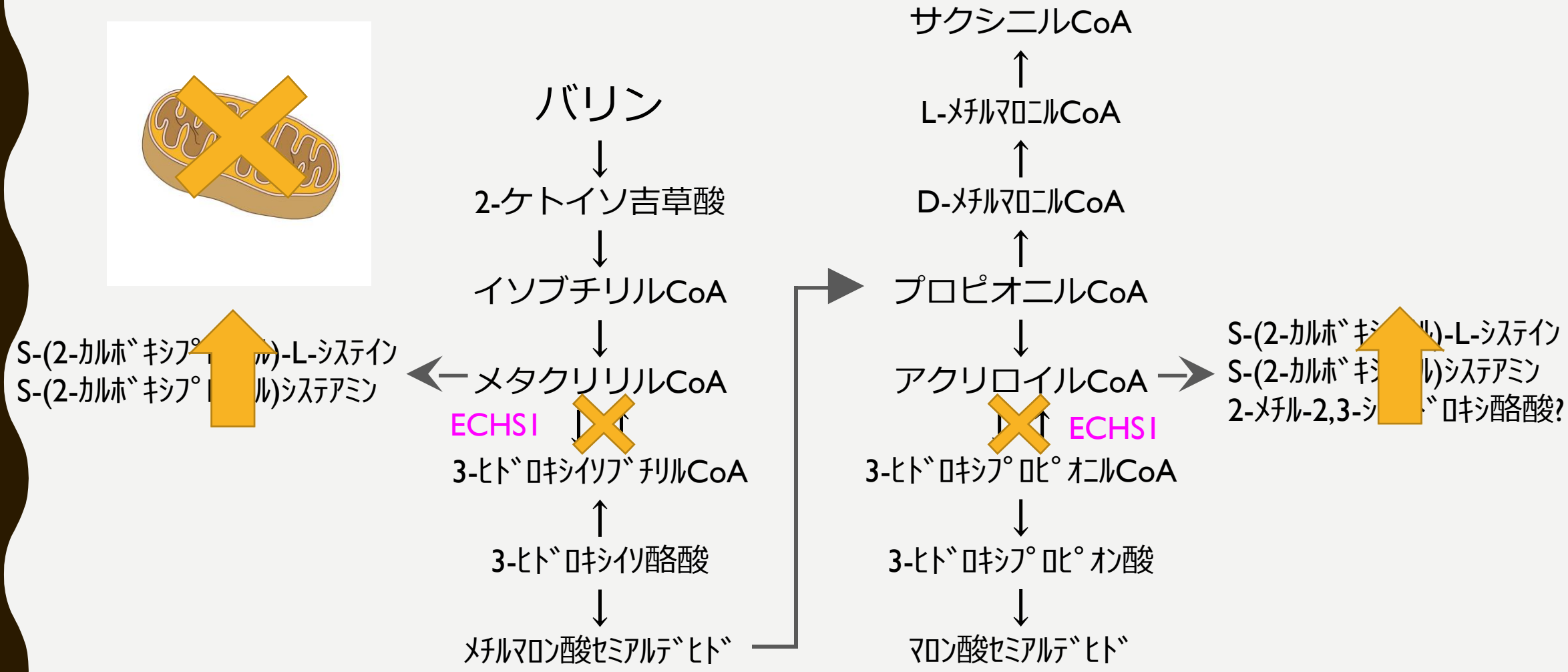
- ECHS1遺伝子は、「バリン」というアミノ酸の代謝に関係している遺伝子です
- 2014年以降、Leigh脳症の原因遺伝子として注目されています

食事　たんぱく　アミノ酸

- わたしたちの栄養は、たんぱく質、脂肪、炭水化物からなっています
- たんぱく質は、アミノ酸が集まってできています
- アミノ酸は２０種類あり、「バリン」はそのひとつです
- 食事から摂取されたたんぱく質は体内でアミノ酸に分解され、アミノ酸はさらに様々なほかの物質に分解（代謝）されます

バリンとECHS1

- ECHS1遺伝子は、「バリン」を代謝する際に必要となる酵素のひとつ、エノイル-CoA ヒドラターゼ（Enoyl-CoA hydratase, short chain 1）の遺伝子です
- ECHS1異常症では、バリンの分解が途中段階で止まってしまい、ミトコンドリアを障害する代謝産物が体にたまると考えられます

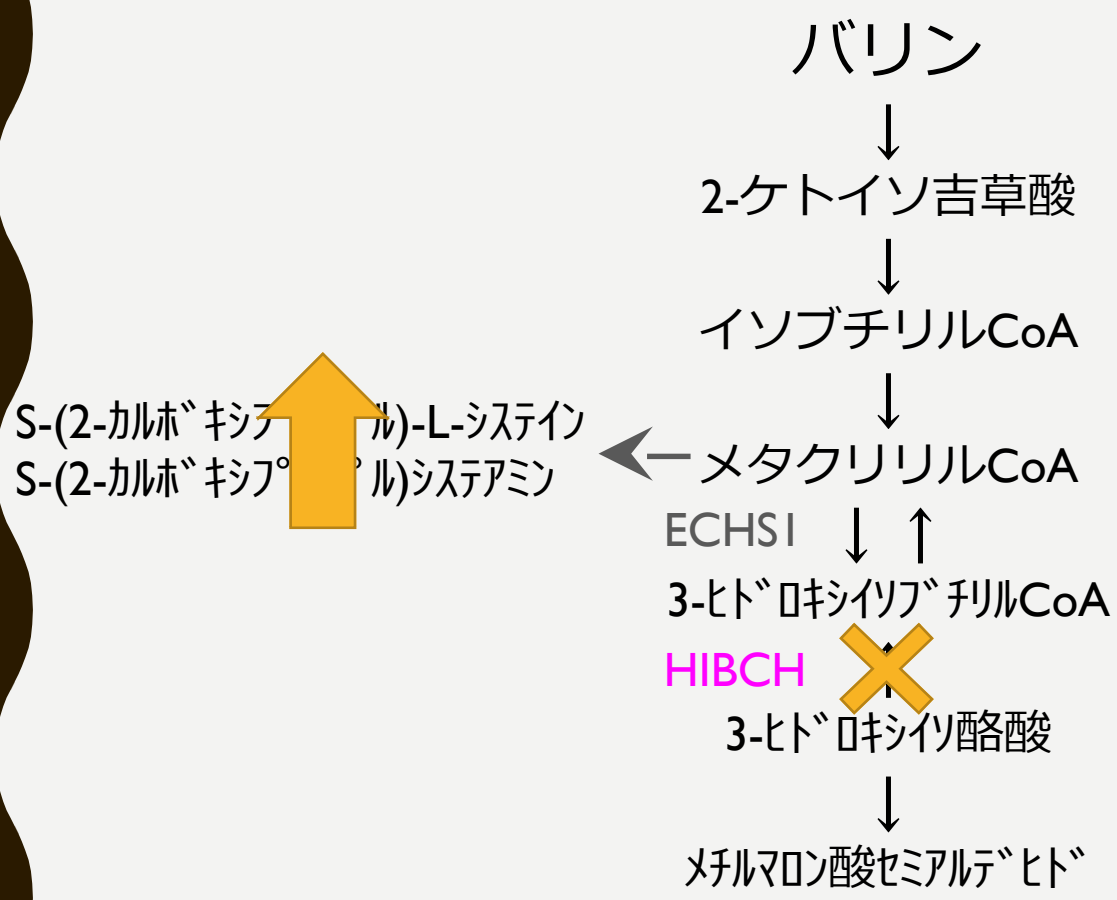


Peters et al (2015) *Mol Genet Metabol*

食事療法の考え方

- バリンは必須アミノ酸のため、体には必要なアミノ酸です
- とらないわけにはいきませんが、とりすぎると代謝できず、ミトコンドリアを傷める中毒物質がたまります
- このため、バリンの摂取量を体に必要な最低限の量に制限し、余分にとりすぎないようにするのが、食事療法の考え方です

類似疾患におけるバリン制限の有効性（HIBCH欠損症）



Leigh脳症の女児(HIBCH遺伝子変異）

全般的な発達遅滞（生後13か月時
ハイハイ可　座位可　発語あり）

13か月　上気道炎で入院。
筋緊張低下、眼振が出現、退行
→ハイハイ不可、発語なくなる

4歳　バリン制限食開始

4歳10か月　筋緊張改善、体幹保持
・頚定の改善　つかまり立ち可
バイバイができる　眼振が減少

Soler-Alfonso et al (2015)*Pediatric Neurology*

バリンが入ってない食べ物ってあるの？

- 多くの食品にたんぱく質が含まれ、どのたんぱく質にもバリンが含まれます
- このため、普通の食品でバリンだけを制限するのは不可能です
- バリン、ロイシン、イソロイシンという3種類のアミノ酸を代謝できない体質「メープルシロップ尿症」の患者さんのために、この3種類のアミノ酸を除去した治療ミルクがあります
- この治療ミルクを用いたバリン制限食事療法を試みています

体重あたりのバリン摂取量　約1/3に

	開始前	低たんぱく食開始	低たんぱく食②	治療ミルク導入
月齢	1歳2か月	1歳3か月	1歳5か月	1歳6か月
体重	8.9kg	9.6kg	9.7kg	10.1kg
食事内容	離乳食 普通ミルク 200～500ml	低たんぱく離乳食 普通ミルク200ml	低たんぱく離乳食 普通ミルク220ml MCTオイル15g	低たんぱく離乳食 普通ミルク140ml 除去ミルク140ml ロイシン、イソロイシン補充 MCTオイル10g
カロリー	770~800kcal	550-590kcal	800~820kcal	750kcal
たんぱく	30g （3.4g/kg/日）	11~12g （1.2~1.3g/kg/日）	14g （1.4~1.5g/kg/日）	14.4g （1.4g/kg/日）
自然たんぱく	30g	11~12g	14g	11.3g （1.1g/kg/day）
除去ミルクからのたんぱく	-	-	-	3.1g （0.3g/kg/day)
P:F:C		8:29:64	7:41:51	7.5:34.5:58

P:F:C　たんぱく、脂質、炭水化物のカロリーベースの比率

低たんぱく食開始後の変化

- 寝返りが盛んになった
- 体幹を支えられるようになった
- 頭部MRIの変化が改善した
- MRSの乳酸ピークが消失した

→　低たんぱく食との因果関係は不明
　　尿中の毒性物質を測定中

食事療法による検査値の変化

	開始前(8-9か月)	低たんぱく食開始	低たんぱく食②	治療ミルク導入
たんぱく		11~12g （1.2~1.3g/kg/日）	14g （1.4~1.5g/kg/日）	14.4g （1.4g/kg/日）
P:F:C		8:29:64	7:41:51	7.5:34.5:58
Hb　g/dl	13.9	13.2	14.2	14.3
Alb　g/dl	5.0	5.1	5.0	4.7
Ca　mg/dl	10.7	9.6	9.7	9.6
バリンnmol/ml （N:147.8-307.0）	127.2	145.4	152.2	85.4↓
ロイシンnmol/ml （N:76.6-171.3）	66.5	70.3	78.2	73.9
イソロイシンnmol/ml （N:43.0-112.8）	44.4	43.8	52.8	49.5
乳酸　mg/dl	14.8	36.3	33.6	14.0
中性脂肪　mg/dl			365	477

バリン制限食の可能性

- 低たんぱく食によりバリン負荷を下げることで、ECHS1異常症によるLeigh脳症の症状が緩和される可能性
- バリン負荷を下げつつ、成長に必要なたんぱくやカロリーを確保するには、通常の食品（経腸栄養剤を含む）だけでは難しく、治療ミルクや不足するほかのアミノ酸を補うためのアミノ酸製剤が必要

Leigh脳症の診断（診療マニュアル2017）

A. Leigh脳症の臨床所見

① 進行性の中枢神経症状を有する

② 脳幹および（あるいは）大脳基底核の症状を呈する（不随意運動、哺乳嚥下障害、呼吸障害、眼球運動障害、運動失調など）

③ 画像あるいは病理検査にて脳幹および（あるいは）大脳基底核の対称性壊死性病変

B. ミトコンドリア異常の根拠

① 血清または髄液の乳酸値が繰り返して高い、またはMRSで乳酸ピークを認める

② 生化学的異常（酵素活性の低下、酵素の量的・質的異常、酸素消費量の低下など）

③ 病理学的異常（筋生検でミトコンドリア異常を示唆する所見がある）

④ 遺伝子異常（Leigh脳症関連の既知変異など病因となる遺伝子変異を認める）

Aのすべて＋Bのいずれか ➡診断確実例　　Aのすべて ➡疑い例

ミトコンドリア病に関連する遺伝子

OXPHOS Enzymes

Complex I
NDUFA1, NDUFA2, NDUFA9, NDUFA10, NDUFA11, NDUFA12, NDUFA13, NDUFB3, NDUFB9, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS6, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1, NDUFV2, MT-ND1, MT-ND2, MT-ND3, MT-ND4, MT-ND4L, MT-ND5, MT-ND6

C II
SDHA, SDHB, SDHC, SDHD

C III
CYC1, UQCRB, UQCRQ, UQCRC2, MT-CYB

Cyt. c oxidase
COX4I2, COX6A1, COX6B1, COX7B, NDUFA4, TACO1, MT-CO1, MT-CO2, MT-CO3

ATP syn.
ATP5A1, ATP5E, MT-ATP6, MT-ATP8

Assembly

Complex I
NDUFAF1, NDUFAF2, NDUFAF3, NDUFAF4, NDUFAF5 (C20orf7), NDUFAF6 (C8orf38), ACAD9, FOXRED1

C II
SDHAF1, SDHAF2

C III
BCS1L, LYRM7, UQCC2, UQCC3, TTC19

Cyt. c oxidase
SURF1, CEP89, COX14 (C12orf62), COX20 (FAM36A), COA5, FASTKD2, PET100

ATP syn.
ATPAF2, TMEM70

DNA, RNA & protein synthesis

Replication
POLG, POLG2, C10orf2, MGME1, DNA2

Nucleotides
DGUOK, MPV17, RRM2B, SLC25A4, SUCLA2, SUCLG1, TK2, TYMP

RNA metabolism
ELAC2, HSD17B10, MTPAP, LRPPRC, GTPBP3, MTO1, PNPT1, TRNT1, PUS1, TRIT1, TRMU

Translation regulation
GFM1, TSFM, TUFM, RMND1, C12orf65

Ribosomes
MRPS7, MRPS16, MRPS22, MRPL3, MRPL12, MRPL44, MT-RNR1, MT-RNR2

tRNAs
MT-TA, MT-TC, MT-TD, MT-TE, MT-TF, MT-TG, MT-TH, MT-TI, MT-TK, MT-TL1, MT-TL2, MT-TM, MT-TN, MT-TP, MT-TQ, MT-TR, MT-TS1, MT-TS2, MT-TT, MT-TV, MT-TW, MT-TY

tRNA synthetases
MTFMT, AARS2, CARS2, DARS2, EARS2, FARS2, GARS, HARS2, LARS2, IARS2, MARS2, NARS2, RARS2, SARS2, TARS2, VARS2, YARS2

Substrate

PDHC
PDHA1, PDHB, PDHX, PDP1, DLAT, PDK3

Krebs cycle
ACO2, FH, IDH3B

Carriers
MPC1, SLC25A3, SLC25A12

Anapl.
PC, CA5A

Ketone bodies
ACAT1, HMGCL, HMGCS2, OXCT1

Fatty acid oxidation
ACADM, ACADS, ACADSB, ACADVL, CPT1A, CPT2, HADH, HADHA, HADHB, SLC22A5, SLC25A20, ETFA, ETFB, ETFDH

Cofactors

Thiamine
SLC19A3, SLC25A19, TPK1

Lipoic acid
LIAS, LIPT1, DLD

FeS clusters
BOLA3, FDX1L, FXN, GLRX5, IBA57, ISCU, LYRM4, NFU1, NFS1, NUBPL

Coenzyme Q
ADCK3, ADCK4, COQ2, COQ4, COQ6, COQ9, PDSS1, PDSS2

Biotin
BTD, HLCS

Cu
SCO1, SCO2, COA6

Haem
COX10, COX15, PPOX, SLC25A38, CYCS, HCCS

CoA
COASY, PANK2

FAD NADP Fe
FLAD1, NADK2, SFXN4

Homeostasis

Lipid
TAZ, AGK, SERAC1, DNAJC19

Protein import
TIMM8A, GFER, XPNPEP3

Protein quality
HSPD1, CLPP, LONP1, AFG3L2, SPG7

Fission, Fusion
DNM1L, GDAP1, MFF, MFN2, OPA1

Unclear function

AIFM1, APOPT1, CHCHD10, FBXL4, OPA3, SAMHD1

Inhibitors

ETHE1, IDH2, D2HGDH, L2HGDH, SLC25A1, ECHS1, HIBCH, HTT

251 genetic defects
37 mtDNA encoded
210 nuclear encoded
4 nuclear encoded genes affected so far only in human neoplasm

Mayrs (2015) *J Inherit Metab Dis*

Leigh脳症は「症候群」

- 同じミトコンドリア障害でも、原因はさまざま
- 一人一人の体質（ミトコンドリア障害の原因）にあった治療や食事療法を行っていくために、遺伝子のレベルでしっかりと診断をつけていくことがとても重要

原因遺伝子により治療法のある時代に

疾患名	原因遺伝子	治療	治療効果
Brown-Vialetto-Van Laere 症候群/ Fazio-Londe症候群（難聴など）	SLC52A2, SLC52A3, (SLC52A1)a	リボフラビン (経口: 10–50 mg/kg/day)	**良好**
ビオチン反応性基底核症 (Leigh)	SLC19A3	チアミン (経口: 10–20 mg/kg/day), ビオチン (経口:10–15 mg/kg/day)	**良好**
ビオチニダーゼ欠損症 (脳筋症)	BTD	ビオチン (経口: 5–10 mg/kg/day)	**良好**
ホロカルボキシラーゼ合成酵素欠損症（新生児Mito）	HLCS	ビオチン (経口: 10–20 mg/kg/day)	**不安定だが良好**
チアミンピロホスホキナーゼ欠損症（脳症）	TPK1	チアミン (経口: 20 mg/kg/day)	不安定 (これまで１０名以上に投与)
ACAD9欠損症　（脳筋症）	ACAD9	リボフラビン (経口: 10–20 mg/kg/day)	不安定
マルチプルアシルCoA脱水素酵素欠損症 (乳児Mito)	ETFA, ETFB, ETFDH, SLC25A32, FLAD1	リボフラビン (経口: 10 mg/kg/day)	**良好**
チアミン反応性PDHC欠損症 (Leigh)	PDHA1	リボフラビン (経口: 30–40 mg/kg/day)	不安定
コエンザイムQ10欠損症 (腎症、脳筋症)	PDSS1, PDSS2, COQ2,COQ4, COQ6, COQ7, ADCK3,ADCK4, COQ9	コエンザイムQ10 (経口: 10–30 mg/kg/day)	とても不安定（異常がなにかに依る）
チトクロムc酸化酵素欠損症 (Leigh 他)	SCO2, COA6	ヒスチジン銅 (投与量不明; 500 mgの皮下注射が提案されている)	不明, SCO2異常症一名のみに投与
モリブデン補酵素欠損症 (新生児Mito)	MOCS1, MOCS2, GPHN	環状ピラノプテリンモノホスファート (静脈注射: 80–320 mg/kg/day)	**タイプAのモリブデン補酵素欠損症に対して良好**
3-ヒドロキシイソ酪酸-CoA加水分解酵素欠損症 (Leigh)	HIBCH	バリン制限食	不明, 数名にのみ投与
エノイルCoAヒドラターゼ欠損症 (Leigh)	ECHS1	バリン制限食	不明, 数名にのみ投与
チオレドキシン2欠損症　（脳症）	TXN2	抗酸化療法(例： イデベノン 20 mg/kg/day)	**明らかに良好（患者は一名のみ）**
エチルマロン酸脳症　（新生児Mito）	ETHE1	メトロニダゾール, N-アセチル-システイン (グルタチオン前駆体), 肝臓移植	不安定

Distelmaierら*Brain* 2017の論文より引用

希少疾患における治療法の開発

- 患者数が少なく、治験は困難
- 国内外のひとりひとりの経験を積み重ねていくことが重要

➡ドイツでも同様の考え方によるバリン制限食が試されている

- 病気についての新しい知識・経験は、世界中で日々増えています
- これらの知見を少しでも早く取り入れ、また日本の経験を世界の患者さんとshareすることが重要