

第5回ミトコンドリア病研究公開フォーラム

1月23日2021年

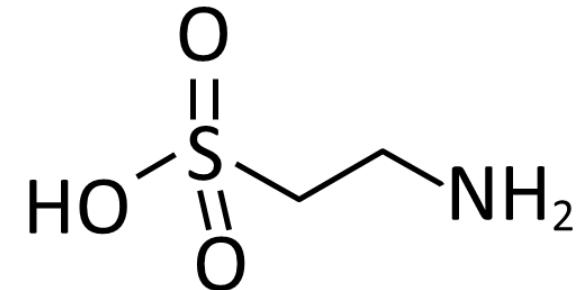
## 治療開発の現状

### タウリン

川崎医科大学神経内科学  
砂田芳秀



# タウリン



- 1827年ウシの胆汁中に発見された含硫アミノ酸
- 生体内で最も豊富な遊離アミノ酸
- ヒトでは体重の0.1%
- 多様な生理機能
- 食品として摂取
- ヒトでは生合成経路あり

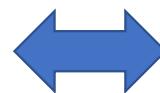


# ネコにとってタウリンは必須アミノ酸

ネコの体内タウリン合成能は極めて低く、食餌からのタウリン摂取が必要

## タウリン不足の影響

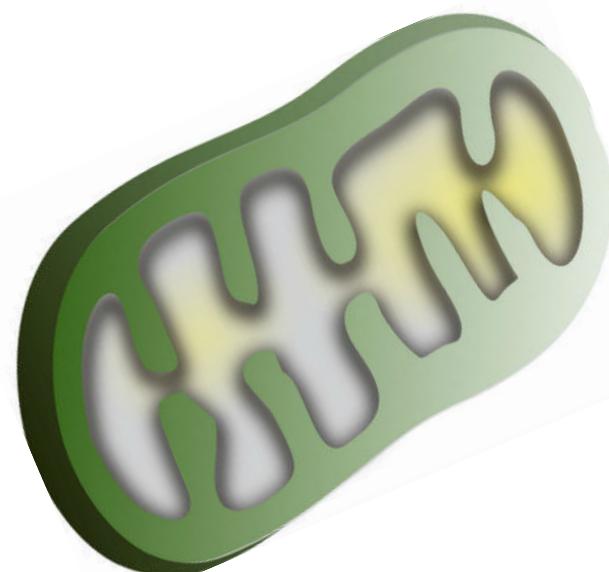
- ・成長障害
- ・不妊
- ・網膜変性
- ・心筋症



MELASの症状に類似！

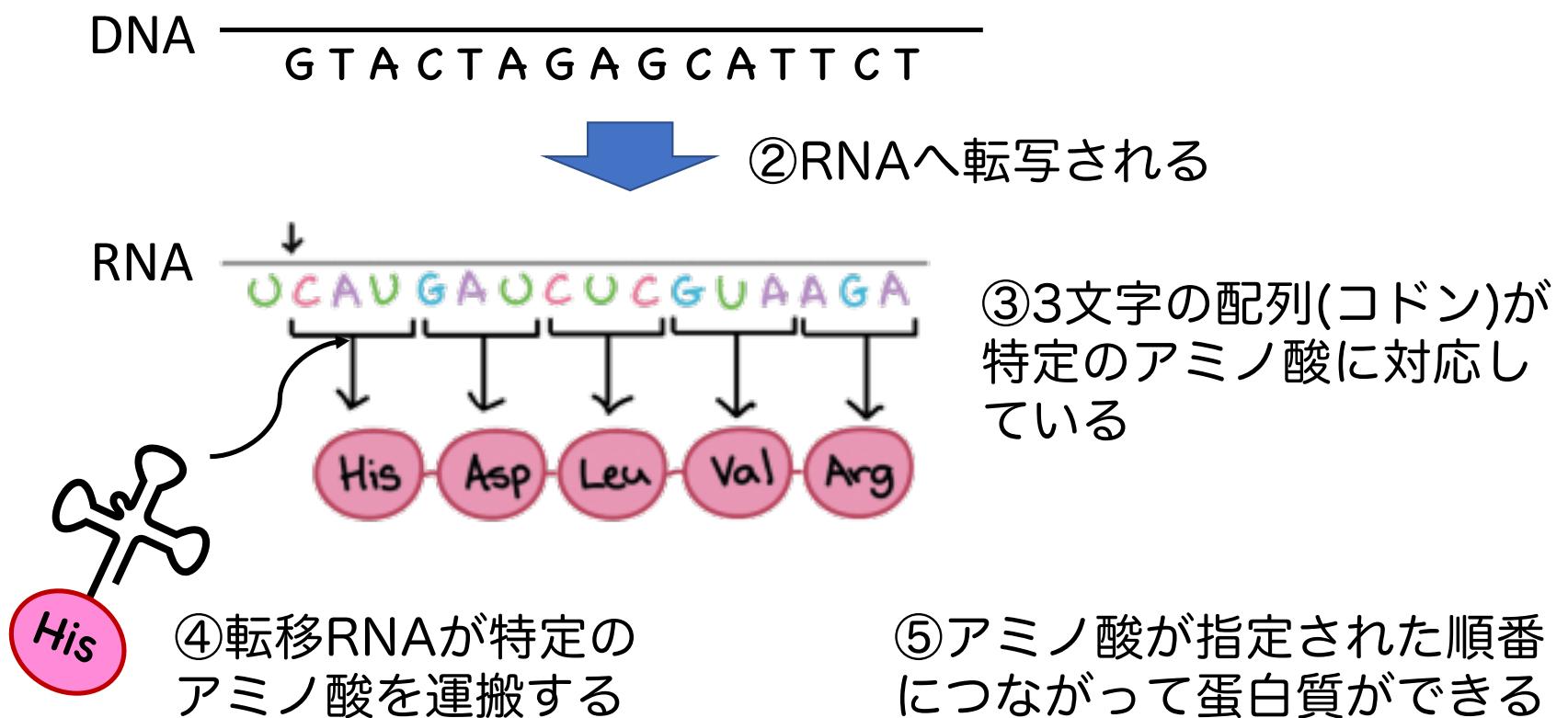


# なぜミトコンドリア病治療にタウリンを使うのか

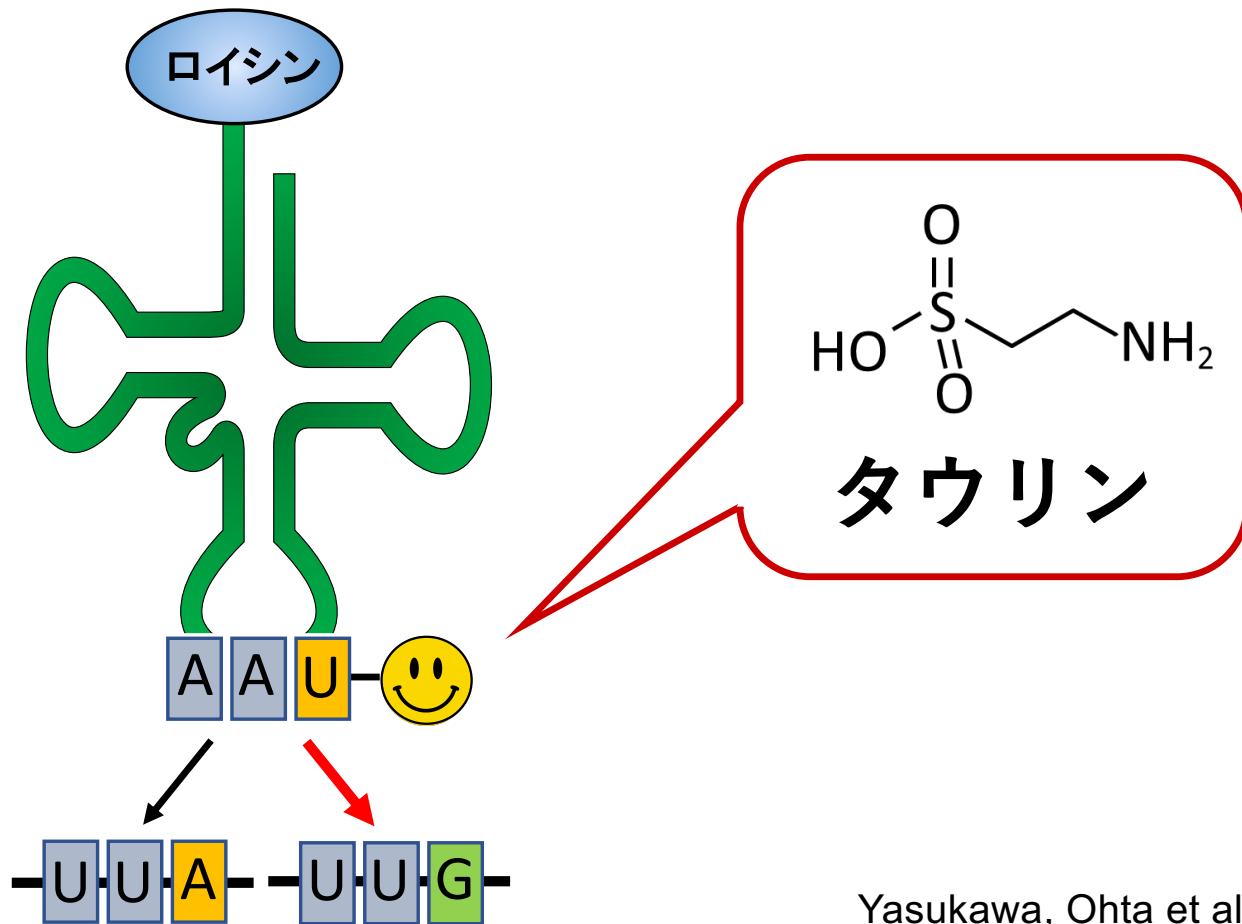


# 遺伝暗号から蛋白質の合成へ

①蛋白質の設計図（遺伝子）は4文字のアルファベットで書かれている

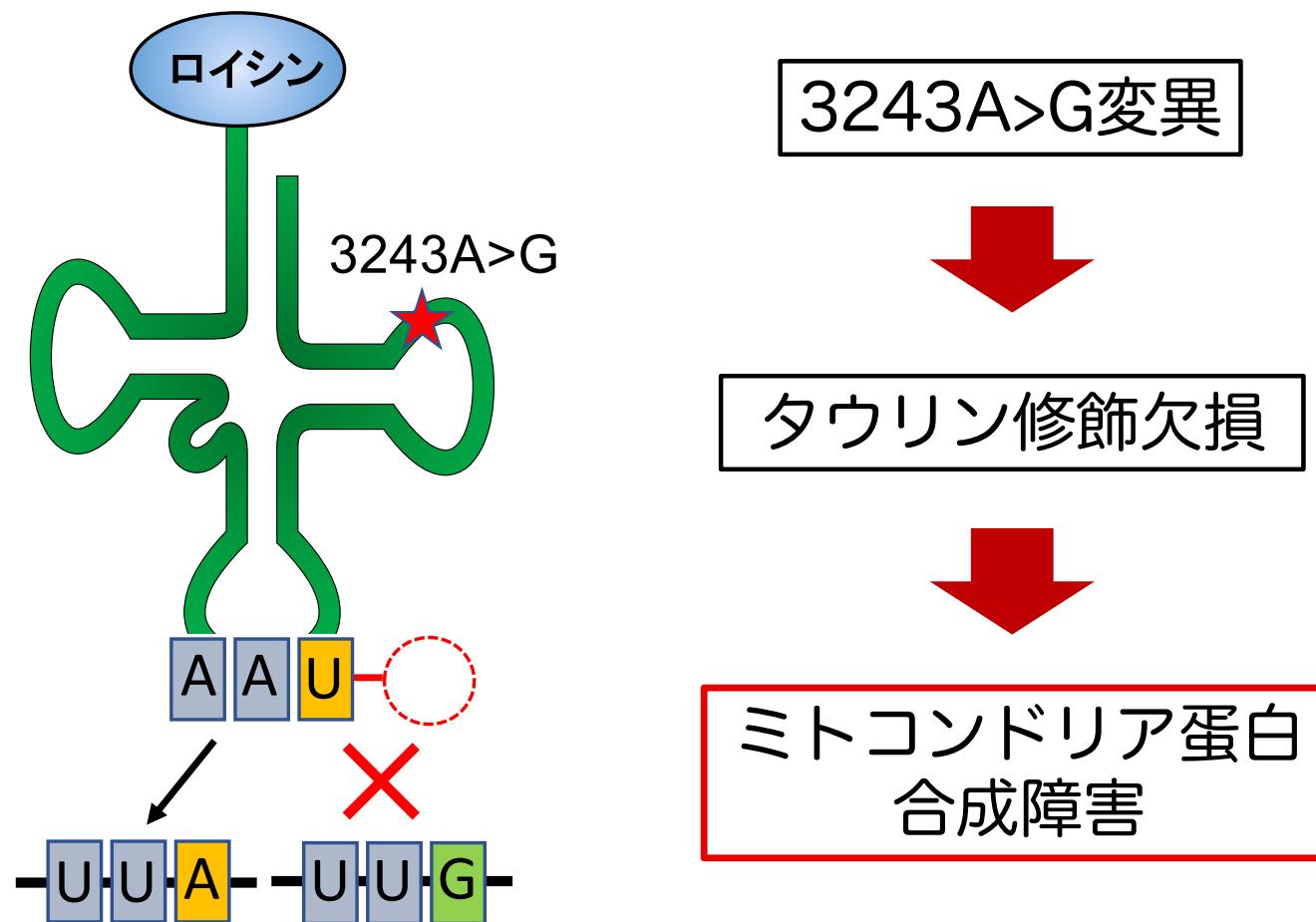


# tRNAアンチコドンのタウリン修飾



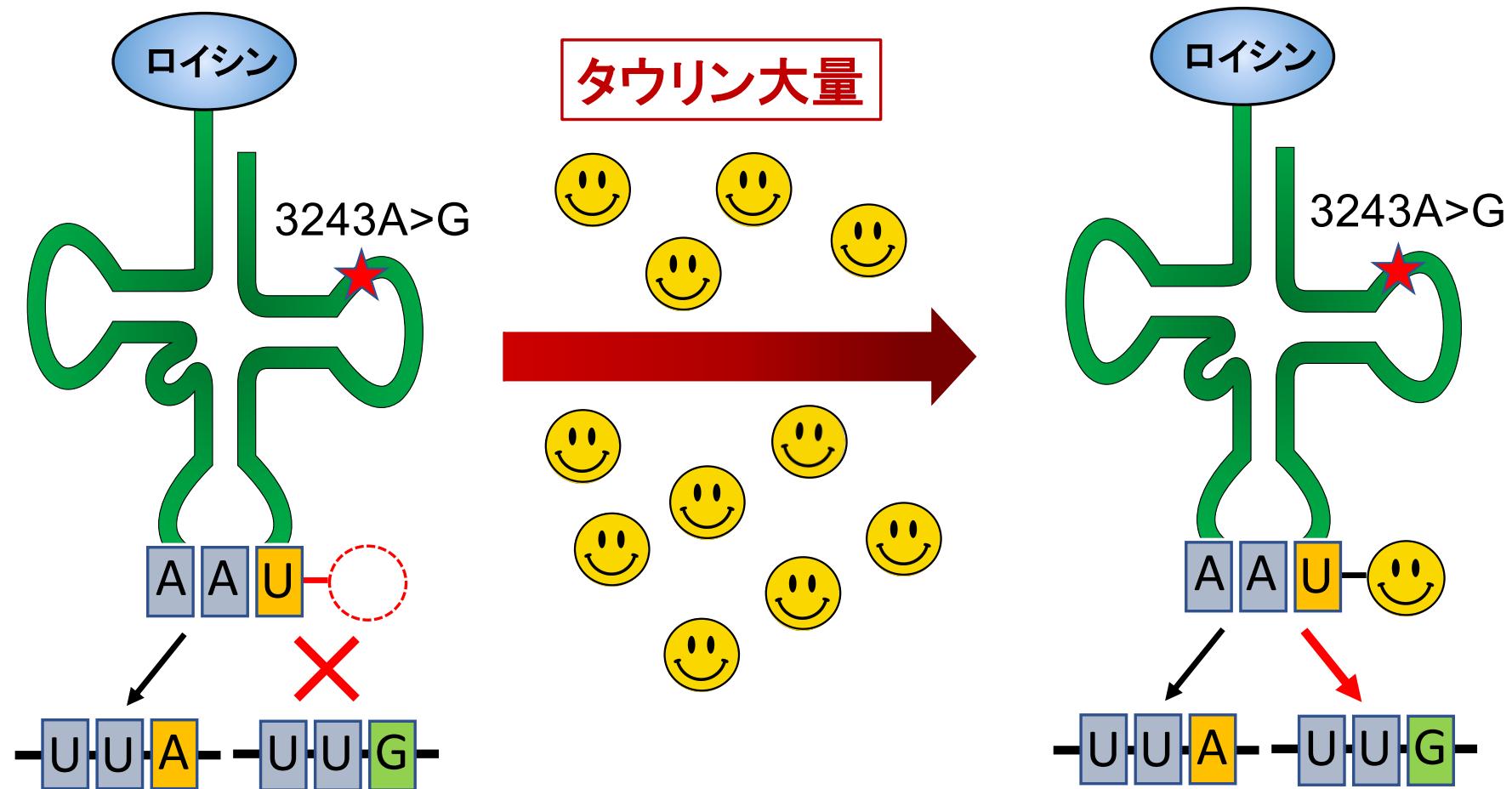
Yasukawa, Ohta et al. EMBO J 20: 4794, 2001

# MELAS変異ではタウリン修飾が欠損



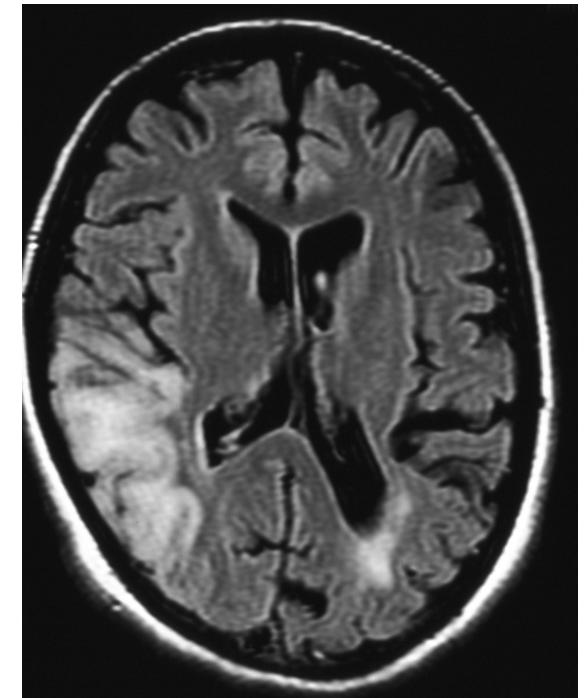
Yasukawa, Ohta et al. EMBO J 20: 4794, 2001

# タウリン療法の原理

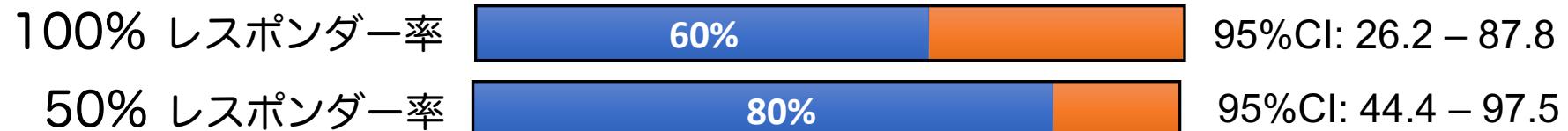
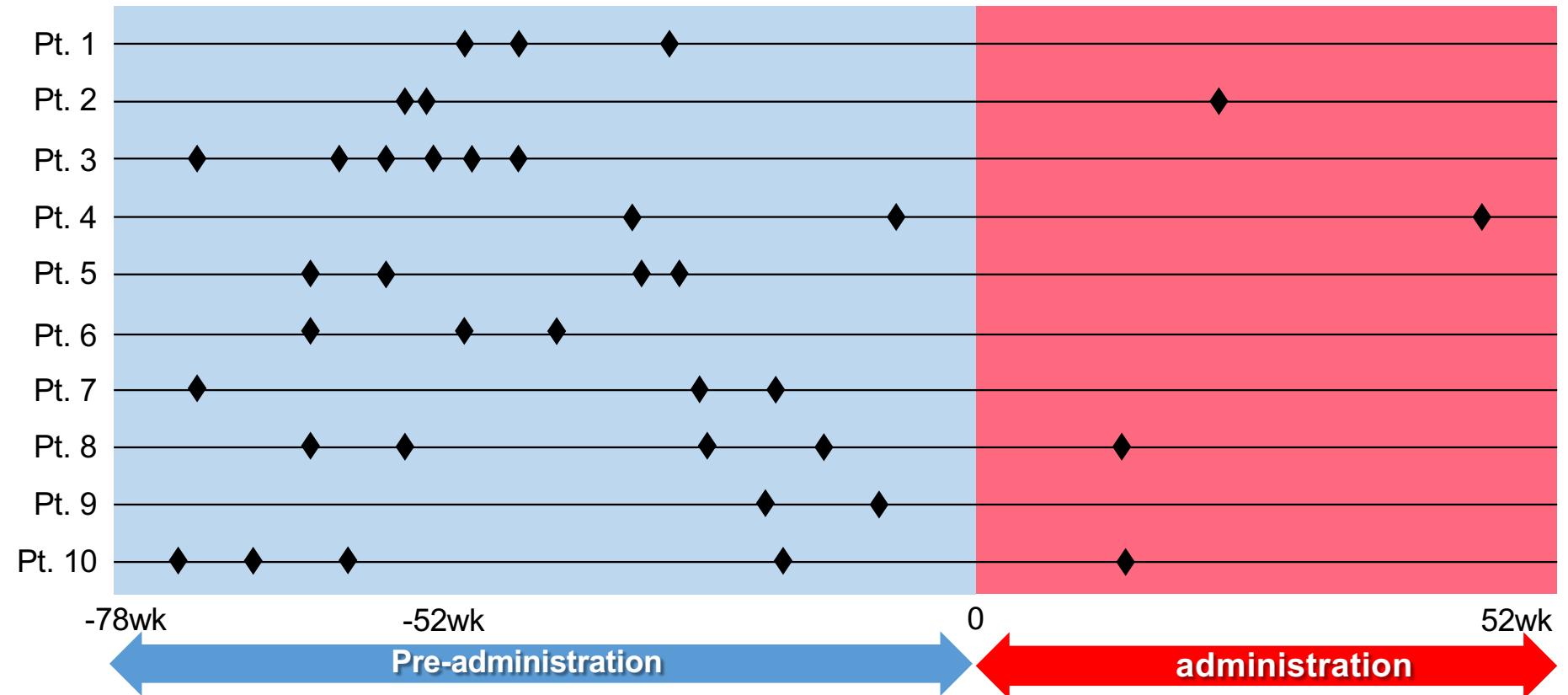


# MELASとは

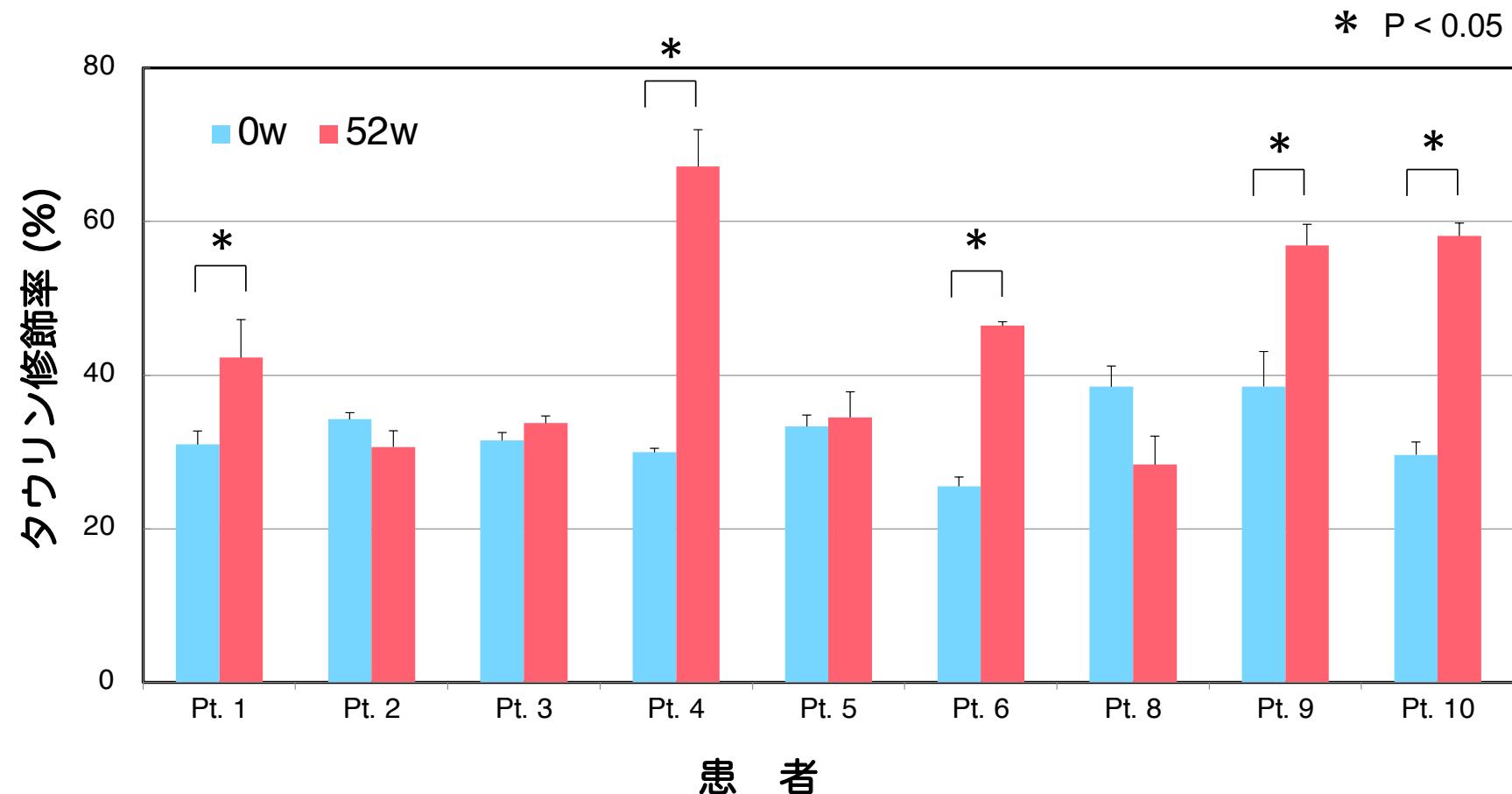
- 希少疾患ミトコンドリア脳筋症のなかで最も多い
- 多彩な臨床症状：
  - Myopathy (ミオパチー) : 易疲労性、筋力低下、筋萎縮
  - Encephalopathy (脳症) : 頭痛、けいれん
  - Lactic Acidosis (乳酸アシドーシス) : 嘔吐
  - Stroke-like episodes (脳卒中様発作) : 視覚異常、片麻痺、失語など
- くり返す脳卒中様発作は最も予後に影響する！



# タウリン療法によるMELAS脳卒中様発作の再発抑制効果



# タウリン補充療法によるタウリン修飾率の変化



\*\* 2019年4月改訂（第7版、販売会社変更に伴う改訂）  
\* 2019年2月改訂（効能・効果追加に伴う改訂）

貯法：密閉容器・室温保存  
使用期限：外箱及び袋に表示

\* 肝・循環機能改善剤 MELAS脳卒中様発作抑制剤  
**タウリン散98%「大正」**  
*Taurine powder 98% “Taisho”*

タウリン製剤

\*【効能・効果】

- 高ビリルビン血症（閉塞性黄疸を除く）における肝機能の改善
- うっ血性心不全
- ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作（MELAS）  
症候群における脳卒中様発作の抑制

〈効能・効果に関する使用上の注意〉

MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制においては、臨床試験に組み入れられた患者のミトコンドリア遺伝子の変異型について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

|   |                                    |
|---|------------------------------------|
| * | 日本標準商品分類番号<br>873919、872119、871190 |
|---|------------------------------------|

|       |                  |
|-------|------------------|
| 承認番号  | 21900AMX00674000 |
| 薬価収載  | 2007年6月          |
| 販売開始  | 1987年12月         |
| *     | 効能追加<br>2019年2月  |
| 再評価結果 | 1984年9月          |

\*【用法・用量】

○高ビリルビン血症（閉塞性黄疸を除く）における肝機能の改善、うっ血性心不全

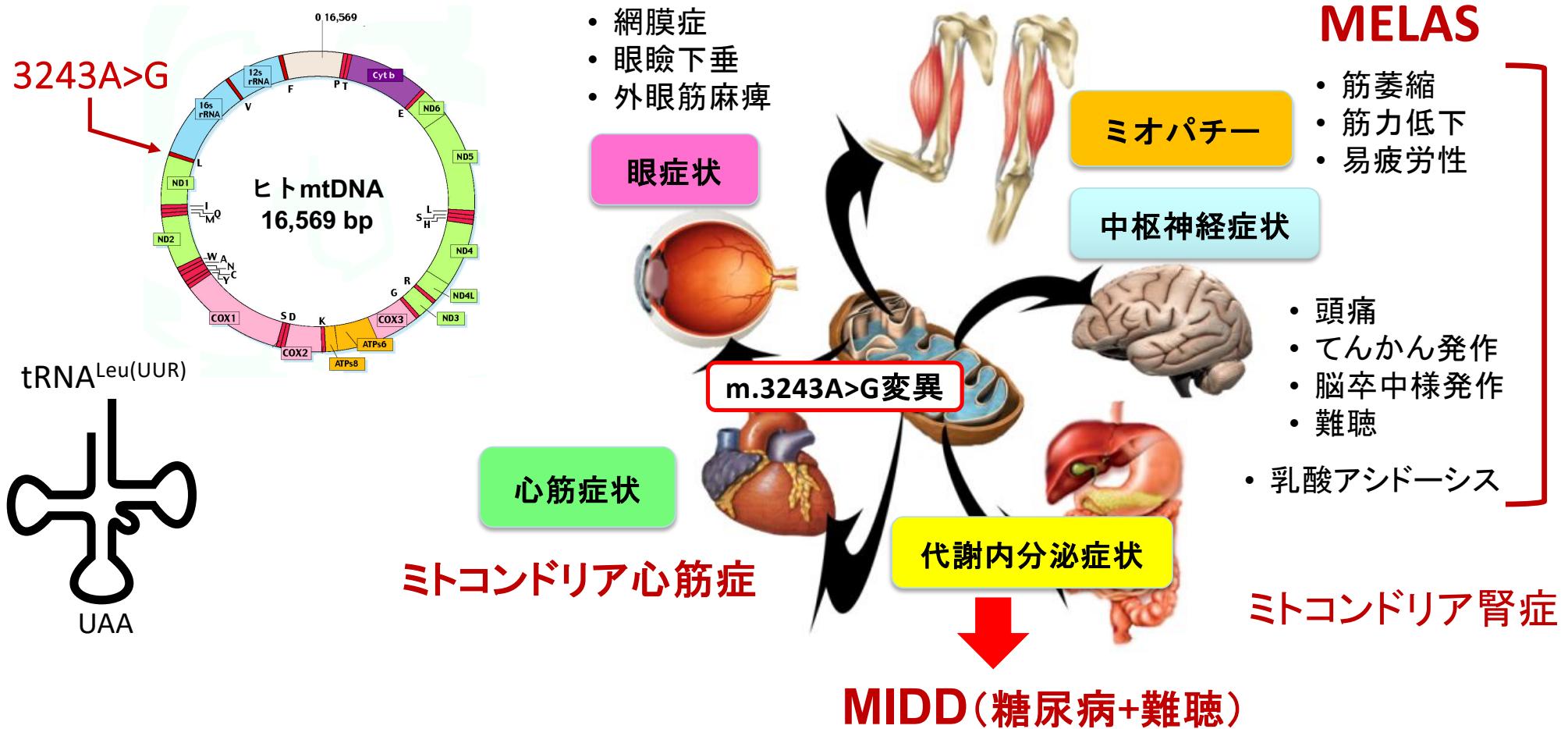
タウリンとして、成人1回1gを1日3回食後に経口投与する。  
なお、うっ血性心不全に用いる場合、本剤は強心利尿剤で十分な効果が認められないときに、それと併用すること。

○ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作（MELAS）  
症候群における脳卒中様発作の抑制

タウリンとして、下表の1回量を1日3回食後に経口投与する。

| 体 重            | 1回量 |
|----------------|-----|
| 15 kg未満        | 1 g |
| 15 kg以上25 kg未満 | 2 g |
| 25 kg以上40 kg未満 | 3 g |
| 40 kg以上        | 4 g |

# m.3243A>G変異：多彩なミトコンドリア病の原因



# A3243G 耐糖能障害(ミトコンドリア糖尿病)

962

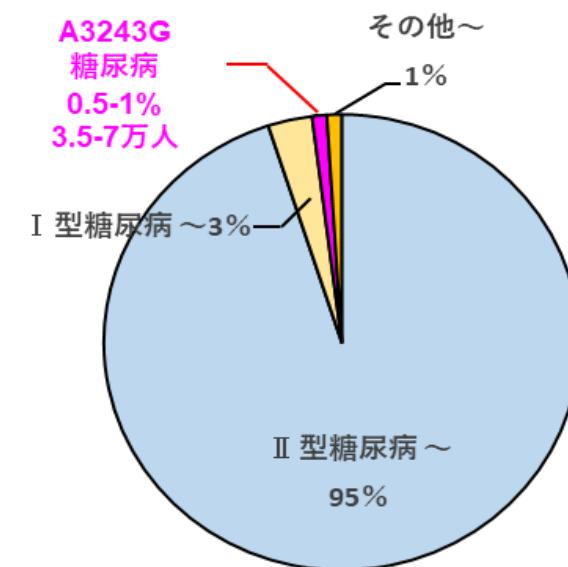
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

April 7, 1994

## A SUBTYPE OF DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH A MUTATION OF MITOCHONDRIAL DNA

TAKASHI KADOWAKI, M.D., HIROKO KADOWAKI, M.D., YASUMICHI MORI, M.D., KAZUYUKI TOBE, M.D.,  
RYOICHI SAKUTA, M.D., YOSHIHIKO SUZUKI, M.D., YUZO TANABE, M.D., HIROSHI SAKURA, M.D.,  
TAKUYA AWATA, M.D., YU-ICHI GOTO, M.D., TAKAKI HAYAKAWA, PH.D., KENPEI MATSUOKA, M.D.,  
RYUZO KAWAMORI, M.D., TAKENOBU KAMADA, M.D., SATOSHI HORAI, PH.D., IKUYA NONAKA, M.D.,  
RYOKO HAGURA, M.D., YASUO AKANUMA, M.D., AND YOSHIO YAZAKI, M.D.

- 遺伝性糖尿病としては最多：全糖尿病患者の 1-1.5%
- 非肥満
- 平均発症年齢：32歳
- 急性発症・進行性：多くはインスリン依存性となり、予後不良
- 難聴の合併 (92%)、心筋症 (30%)
- MELASと異なり脳卒中様発作なし

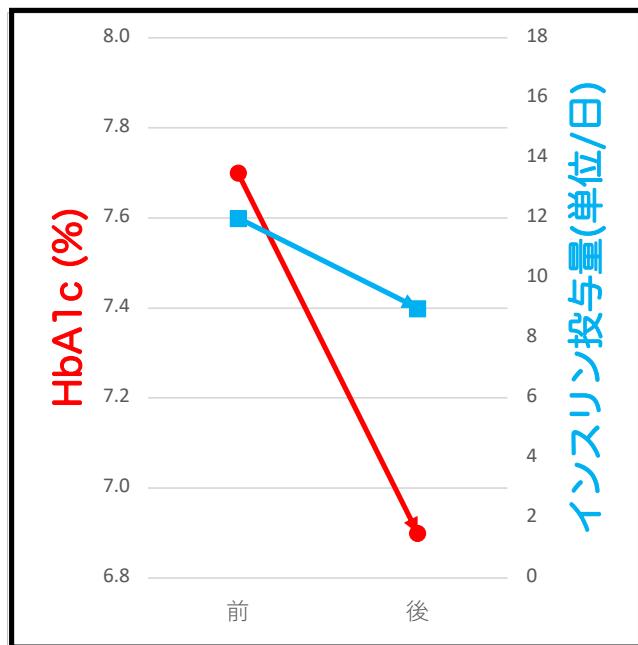


日本の糖尿病患者 700 万人

## 川崎医科大学・タウリン 12 g/日/6ヶ月間投与 A3243Gミトコンドリア糖尿病に有効

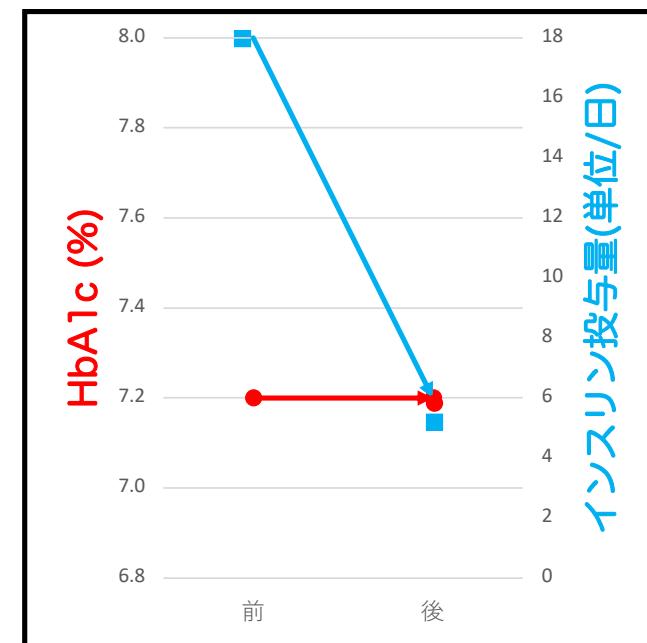
【症例1】 46歳、女性

インスリン 12単位→9単位  
HbA1c 7.7%→6.9%



【症例2】 63歳、男性

インスリン 18単位→6単位  
HbA1c 7.2%→7.2%



# 多施設共同・二重盲検・プラセボ対照無作為化比較・試験

<患者登録のための臨床研究>  
A3243Gミトコンドリア糖尿病の多施設患者調査 (IRB: 2018/7/24: 承認)

中核施設へ送付  
選択・除外基準

40症例以上

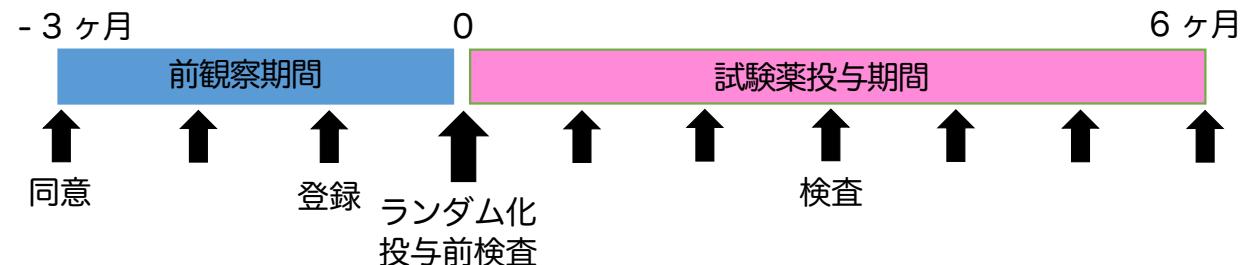
ランダム化：割付因子設定

実薬群：  
20症例登録

偽薬群：  
20症例登録

試験薬投与量

| 体 重   | 用 量 (食後分3) |
|-------|------------|
| 40kg≤ | 12g        |
| <40kg | 9g         |



## 主な選択基準

- 同意取得から試験薬投与までの前観察期間(>3ヶ月)にわたって、糖尿病治療薬を、新たに使用開始していない患者、または用量の変更(增量)をしていない患者
- HbA1c 6.5%以上、10.0%未満

## 主な除外基準

- 前観察期間で糖尿病治療薬を、新たに使用開始、または用量の変更(增量)をしている患者
- A3243G-MELAS

## 【主要評価項目】

- 有効性：HbA1c ベースライン(投与前)からの変化量
- 安全性：低血糖発作/低血糖発作以外の有害事象

## 【重要な副次評価項目】

- インスリン1日投与量
- 血糖降下薬（インスリンを除く）1日投与量

## 【その他の副次評価項目】

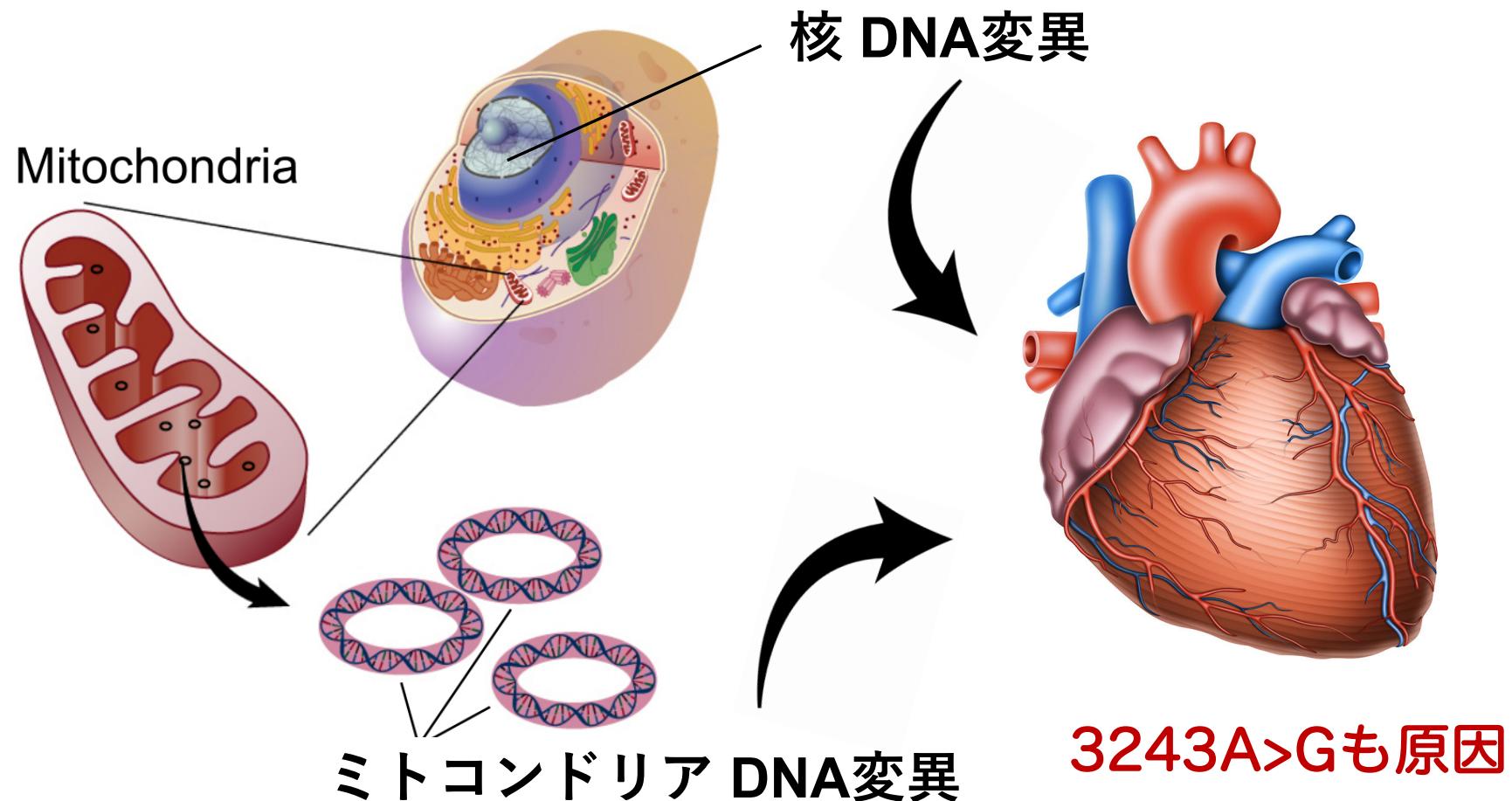
1. 平均聴力レベル
2. 12誘導心電図数値・心エコー数値
3. 末梢血白血球ミトコンドリアtRNA<sup>Leu(UUR)</sup> タウリン修飾率
4. 末梢血白血球ミトコンドリアND6蛋白質量
5. 末梢血白血球ミトコンドリア ヘテロプラスミー

# 全実施医療機関

## 2021.1.5. 現在



# ミトコンドリア心筋症



# ミトコンドリア心筋症の治療

## 心不全治療

- CoQ10補充療法
- 急性憎悪に対しミトコンドリアカクテル療法
- 慢性心不全:レニン・アンギオテンシン系阻害薬や $\beta$ 遮断薬の予後改善効果は知られていない

## 不整脈治療

- 早期ペースメーカー導入

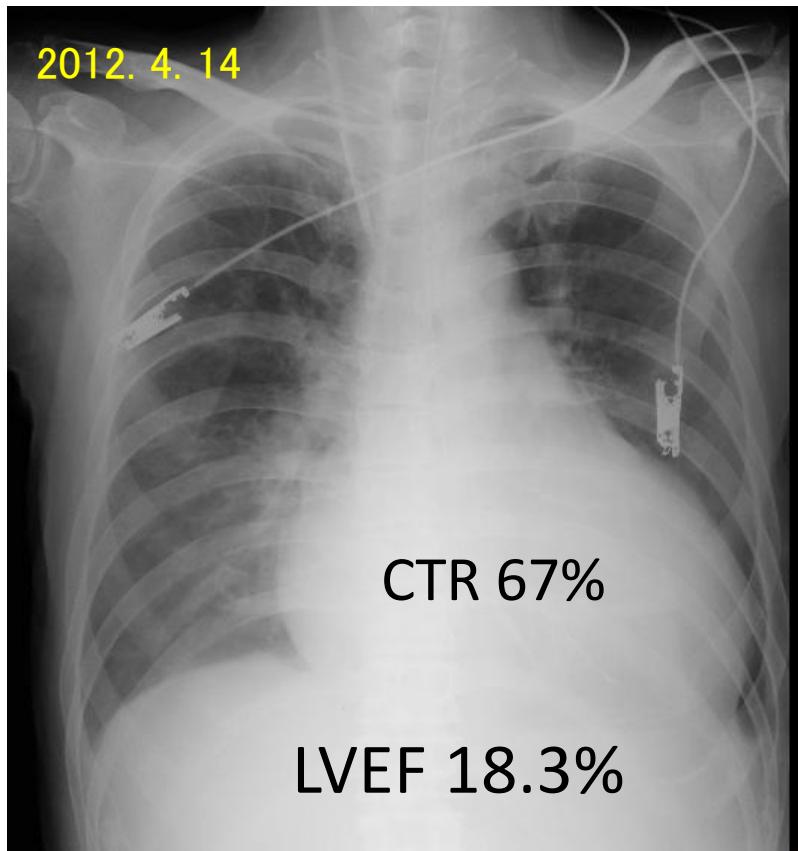
## 心臓移植

## タウリン療法

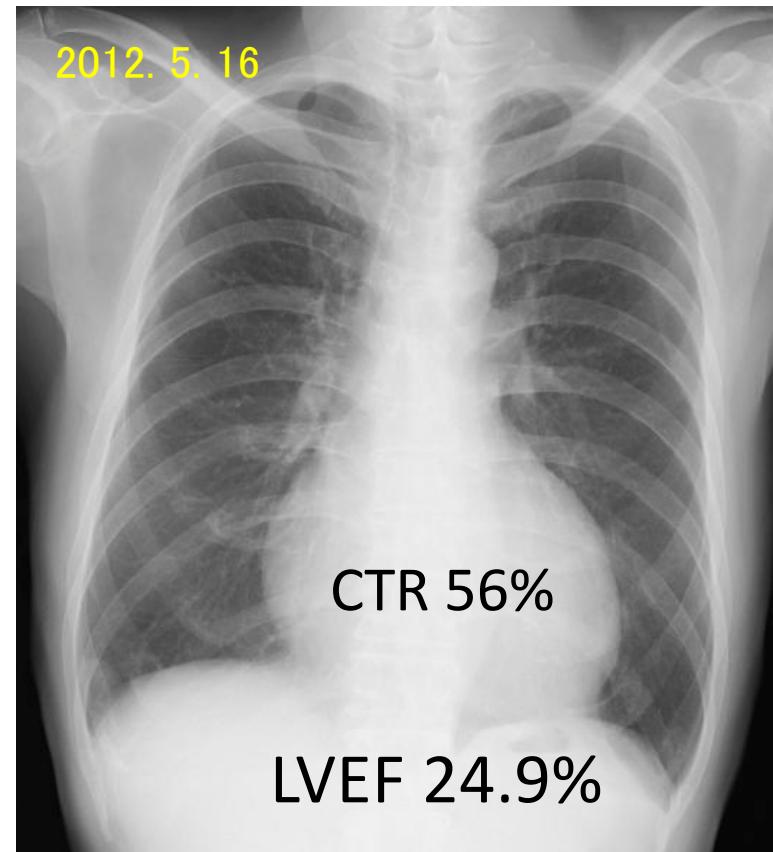
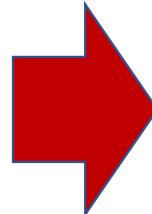
| 薬剤名     | 投与量(分3) / 日 |
|---------|-------------|
| ビタミン B1 | 100 mg      |
| ビタミン C  | 1 g         |
| ビオチン    | 5 mg        |
| ビタミン E  | 100 mg      |
| CoQ10   | 50 mg       |
| カルニチン   | 300 mg      |

# 症例1：61歳、男性

3243A>Gミトコンドリア糖尿病に心筋症を合併。タウリン療法により心不全が劇的に改善した。



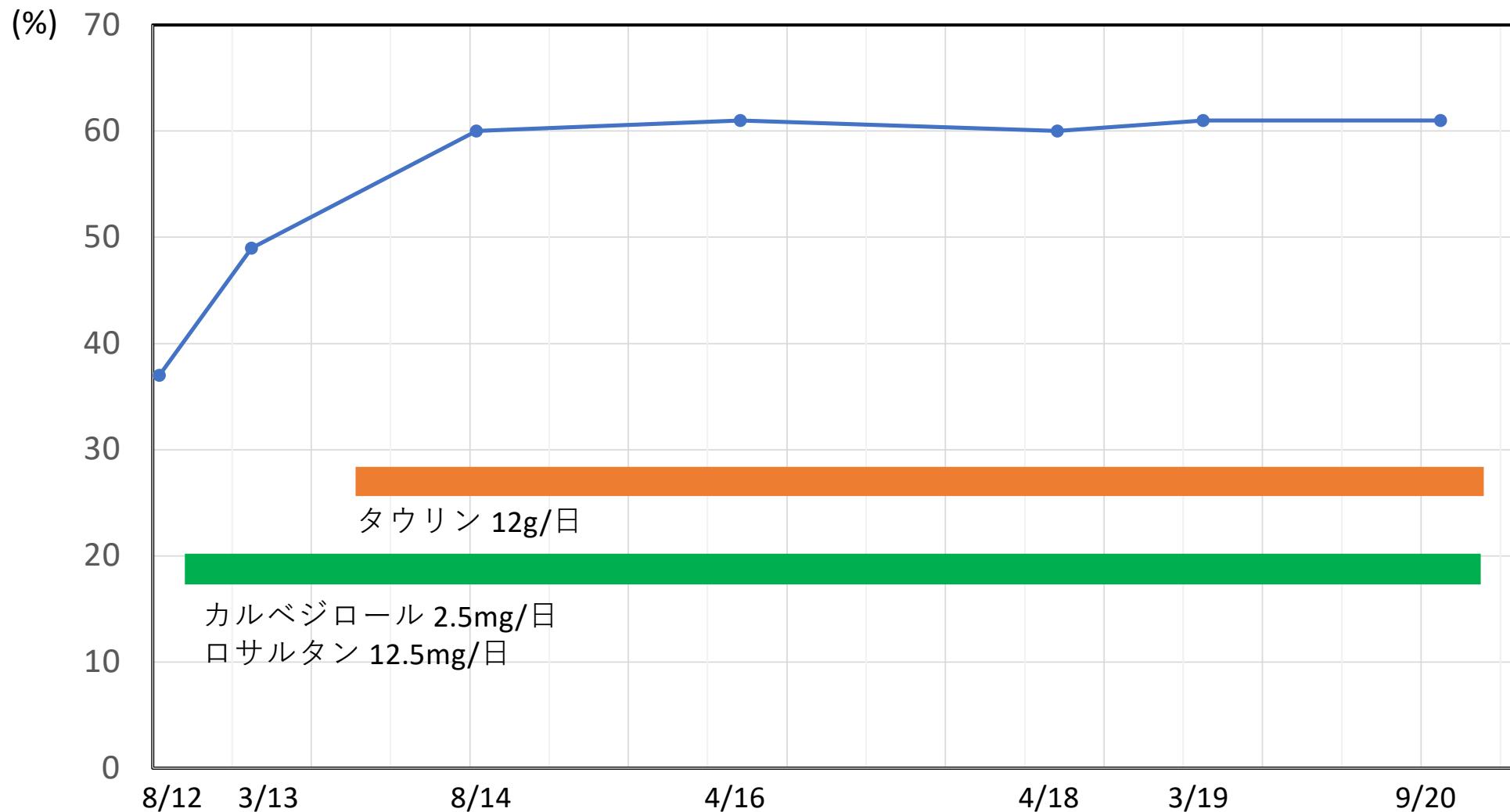
タウリン  
12g/日



## 症例 2：56歳、女性

- 29歳頃から感音性難聴あり、その後糖尿病と診断された。
- 48歳時に人工内耳埋め込み術
- その術前検査にて心不全 (EF 37%) を認め、心筋生検・ミトコンドリア遺伝子検査にてm.3243A>G変異によるミトコンドリア心筋症と診断された。
- カルベジロール 2.5mg + ロサルタン 12.5mg 内服治療を継続
- 49歳時、MELASの中枢神経症状はなかったが、神経内科を紹介され、タウリン療法が導入された。

## LVEFの推移



## Take Home Messages

- m.3243A>G変異はミトコンドリア蛋白の翻訳が障害されるtRNA修飾欠損を惹起する。
- タウリンに「MELASにおける脳卒中様発作の抑制」という適用が追加承認された。
- m.3243A>G変異によるミトコンドリア糖尿病・心筋症においてもタウリン療法の効果が期待され、現在医師主導治験が進行中である。