

報道関係 各位

## 【研究発表】タウリンのミトコンドリア病 MELAS 脳卒中様発作再発抑制効果を発表

(神経内科学講座 砂田 芳秀 教授らの研究グループ)

### 【概要】

川崎医科大学神経内科学講座の砂田 芳秀 教授が、タウリンにミトコンドリア病 MELAS の主要徴候である、脳卒中様発作の再発抑制効果があることを世界で初めて証明することに成功しました。

同講座の砂田 芳秀 教授および大澤 裕 講師は、同自然科学 西松 伸一郎 准教授、帝京科学大学理学療法学科 萩原 宏毅 教授らと協力して、医師主導治験を実施しました。その結果、世界に先駆け、MELAS の脳卒中様発作の再発抑制効果および基本病態であるロイシン tRNA のタウリン修飾率が増加することを確認しました。

本研究成果は、2018 年 4 月 17 日（英国時間）に科学誌 Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry にオンライン速報版として公開されました。

### 【ポイント】

ミトコンドリア病 の病型で最も頻度が高い MELAS は、脳卒中様発作を繰り返す慢性の疾患であり、ミトコンドリア DNA のロイシン tRNA 遺伝子 (*MT-TL1*) 領域における点変異が原因の一つと考えられています。研究グループは、順天堂大学 太田 成男 教授らが発見した変異ロイシン tRNA のタウリン修飾欠損に着目し、タウリン大量投与による MELAS モデル細胞のミトコンドリア機能障害の改善を確認し、これを基盤として主要徴候である脳卒中様発作の再発抑制効果を医師主導治験で検討しました。1 年間のタウリン投与で、繰り返し発症していた脳卒中様発作は 10 例中 6 例で抑制されました。また、9 例中 5 例では末梢血白血球のロイシン tRNA のタウリン修飾率が増加しました。

### 【研究の背景】

ミトコンドリア病 MELAS は、ミオパチー、脳症、乳酸アシドーシスおよび脳卒中様発作を発症する難病です。国立精神・神経医療研究センターの後藤雄一博士らにより、その 90%以上は、ミトコンドリアのロイシン tRNA 遺伝子領域の点変異が原因であることが発見されましたが、基本病態は不明でした。順天堂大学 太田 成男 教授、東京大学 故渡辺 公綱 教授および鈴木 勉 教授は、この点変異によって、ロイシン tRNA のアンチコドンに正常では存在するタウリン修飾が欠損するため、mRNA のコドン認識が障害されることを発見し、MELAS は新しい疾患概念である tRNA 修飾異常病であると提唱しました。

### 【成果の概要と意義】

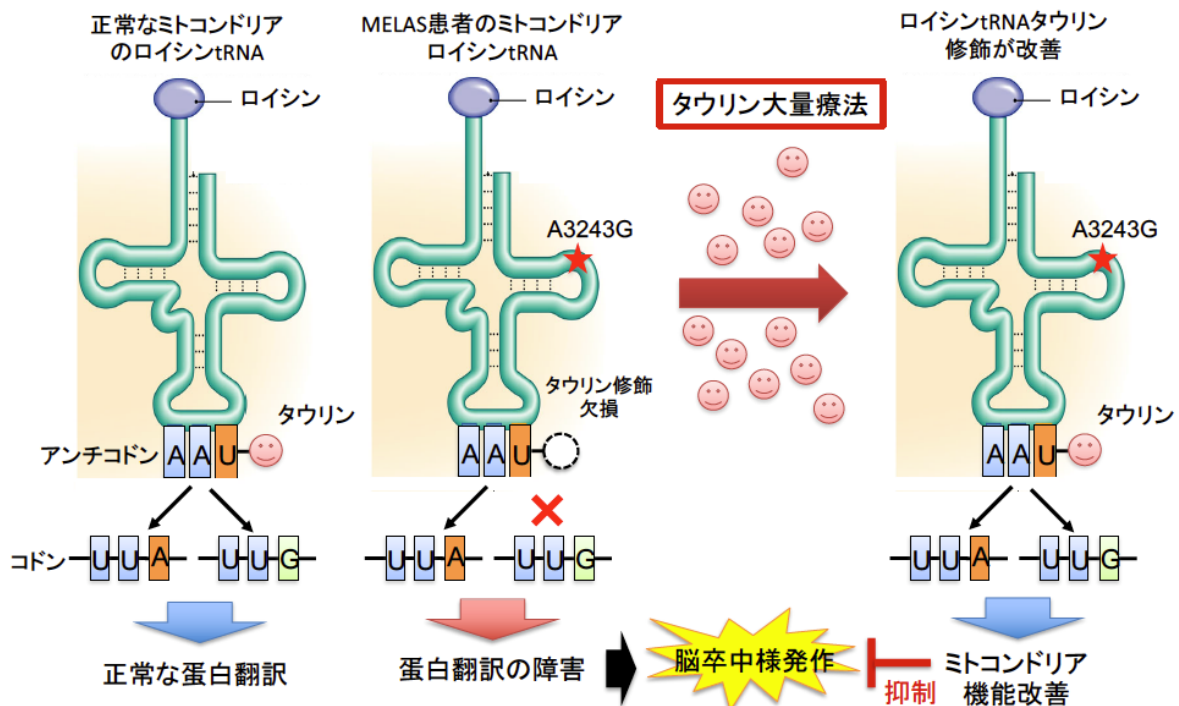
世界的にみても、これまでミトコンドリア病に対して承認を取得している薬剤はありません。タウリンは体重の0.1%を占めるアミノ酸ですが、ヒトでは、その生合成系が貧弱で、食事から直接摂取する必要があります。本研究によって、日本で遺伝子変異が発見され、疾患概念が提唱された難病 MELAS に対し、タウリンはロイシン tRNA 修飾異常の修復効果を有していることが臨床的に認められました。

### 【今後の展開】

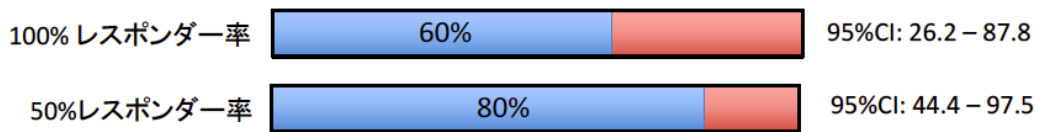
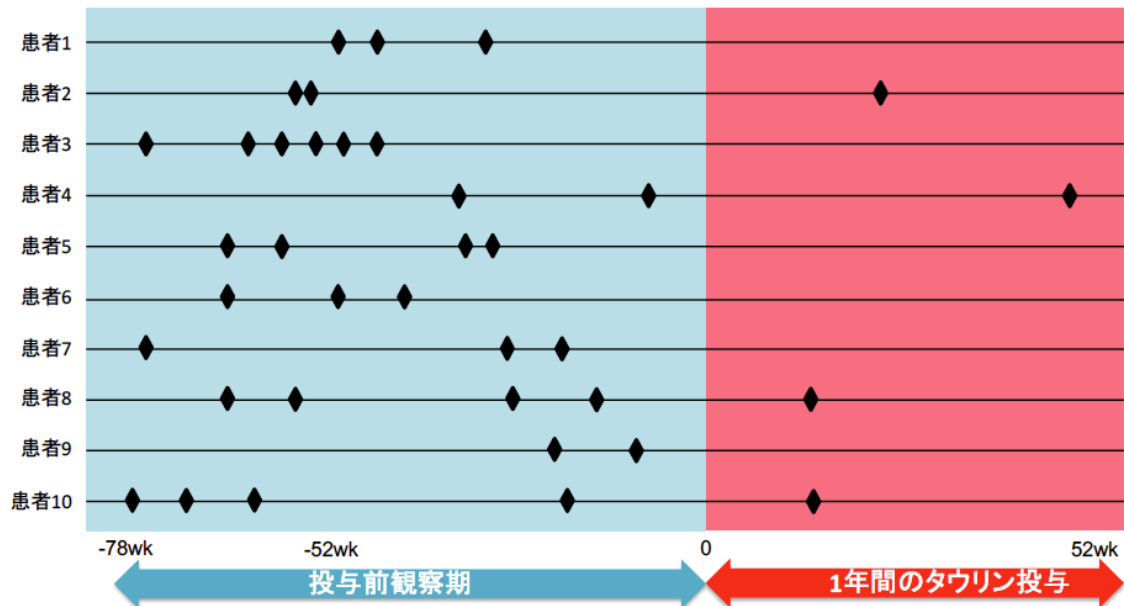
本研究成果に対して、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の検討結果を受け、厚生労働省は、大正製薬株式会社 MELAS における脳卒中様発作の再発抑制を効能・効果等とする開発要請を行い、同社から承認申請がなされました。なお、タウリンは「希少疾病用医薬品」に指定されております。

### 【研究経費】

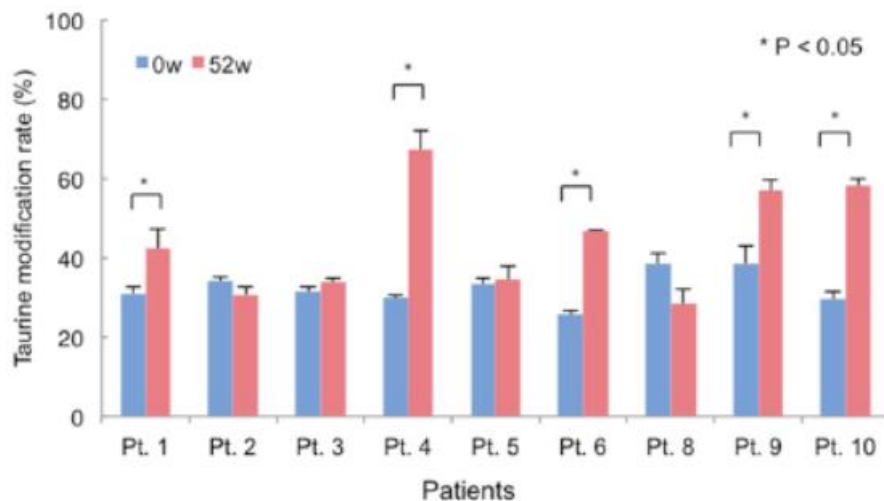
厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患実用化研究事業）：H24-難治等（難）-一般-068  
日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業：JP17ek0109093



正常なミトコンドリアのロイシンtRNAのアンチコドンのウラシル(U)は、タウリン修飾により、mRNA上のコドンのグアニン(G)が認識できます。一方、MELAS点変異(A3243G)ミトコンドリアのロイシンtRNAではタウリン修飾が欠損し、UがGを認識できず、蛋白質翻訳障害から脳卒中様発作が発症します。タウリン大量療法により、ロイシンtRNAのタウリン修飾欠損が改善して脳卒中様発作の発症を抑制できました。



タウリン療法によるMELAS脳卒中様発作の再発抑制効果:  
 1年間のタウリン投与で頻発していた脳卒中様発作(◆)は減少、完全抑制が60%、発作の50%以上減少が80%を占めました。



タウリン療法による末梢血白血球ミトコンドリアロイシンtRNAのタウリン修飾率の変化:  
 1年間のタウリン投与で9例中5例でミトコンドリアロイシンtRNAのタウリン修飾率は有意に増加しました。

### 【用語解説】

MELAS: ミオパチー (Mitochondrial myopathy)、脳症 (Encephalopathy)、乳酸アシドーシス (Lactic acidosis)、脳卒中様発作 (Stroke-like episodes) の略。

tRNA: 転移 RNA は mRNA 上の塩基配列 (コドン) を、そのアンチコドンで認識し、対応するアミノ酸を合成中のポリペプチド鎖に転移させる蛋白質合成 (翻訳) の主役。

タウリン: 蛋白質の構成成分ではない含硫アミノ酸の一種で、多様な生理作用を有する。

【論文情報】

タイトル : Taurine supplementation for prevention of stroke-like episodes in MELAS: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial (タウリンによる MELAS 脳卒中様発作再発防止療法 : 多施設・オープン・52 週間の第 III 相治験)  
著者名 : Yutaka Ohsawa, Hiroki Hagiwara, Shin-ichiro Nishimatsu, Akihiro Hirakawa, Naomi Kamimura, Hideaki Ohtsubo, Yuta Fukai, Tatsufumi Murakami, Yasutoshi Koga, Yu-ichi Goto, Shigeo Ohta, Yoshihide Sunada

<問合せ先> 広報について  
川崎医科大学 研究支援係  
室長 川西 礼美  
Tel 086-462-1111(代)

<問合せ先> 研究について  
川崎医科大学 神経内科学教室  
教授 砂田 芳秀  
Tel 086-462-1111(代)