

(1)

氏名(生年月日)	古 村 聖 美
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第 358 号
学位授与の日付	平成 15 年 2 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	Effectiveness of creatine monohydrate in mitochondrial encephalomyopathies (ミトコンドリア脳筋症に対するクレアチンの有効性)
論文審査委員	(主査) 教授 大澤真木子 (副査) 教授 小林 慎雄, 岩田 誠

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

ミトコンドリア脳筋症は遺伝的に異質な疾患群であり, 酸化的リン酸化障害によるエネルギー産生の慢性的欠乏による進行性疾患である。未だその治療法は確立されていない。本研究では, ミトコンドリア脳筋症に対するクレアチン経口投与の身体的活動性に対する有効性を検討した。

〔対象および方法〕

対象は Goettingen 大学病院小児科で臨床症状, 徐蛋白血液および髄液中の乳酸高値, 筋生検, ミトコンドリア遺伝子異常によりミトコンドリア脳筋症と診断された 5 例である。内訳は Kearns-Sayre 症候群(KSS), mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes(MELAS)各 2 名, neuronal muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa (NARP) 1 名であり, 男女比は 1:4, 年齢は 7 歳 7 カ月から 19 歳 9 カ月であった。ミトコンドリア DNA 分析結果では KSS で 6927 塩基の欠損, NARP で 8993 の T から G への点変異, MELAS で 3,243 の A から G への点変異を認めた。

方法は, クレアチンを 0.1~0.35g/kg/日を 2~3 回に分けて経口投与し, 身体的活動性の指標として Bicycle Ergometer での最大仕事量, 階段 13 段昇りおよび走行所要時間, 肺活量により筋力を定期的に評価した。全身状態の観察, 血液および尿検査で副作用を検討した。

なお, DNA 分析に際し, 本人および保護者に充分説

明し同意を得た。また, 治療開始にあたり, ミトコンドリア脳筋症の性質, クレアチンの代謝と有効性および副作用の可能性を本人および保護者に説明し同意を得た。

〔結果〕

Bicycle Ergometer での最大仕事量では 4~30% と全例で改善を認めた。階段昇り所要時間は, 1 例を除き最大 1.1 秒短縮した。走行所要時間では, 延長例はなく最大 0.6 秒短縮した。肺活量では 1 例を除き 70~650 ml の増加を認めた。

〔考察〕

筋肉は赤筋と白筋に分類され, 赤筋にはミトコンドリアが多く, 好氣的酸化を主体とした持続性運動に関与している。一方, 白筋ではミトコンドリアは少なく, 嫌氣的解糖が主体であり瞬発力を要する運動に関与している。

本研究では, クレアチン投与により, 瞬発力に関係した階段昇り所要時間や走行所要時間におけるよりも, 持続的運動に関する最大仕事量の改善の方が明確であった。このことはクレアチンによるミトコンドリアでの好氣的酸化機能の改善の可能性を示唆する。

〔結語〕

ミトコンドリア脳筋症 5 例にクレアチンを経口投与した。持続的運動に関した Bicycle Ergometer による最大仕事量は全例で改善した。以上より, クレアチン補充療法はミトコンドリア脳筋症の易疲労性を改善する可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 要 旨

ミトコンドリア脳筋症は遺伝的に異質な疾患群で、酸化的リン酸化障害によるエネルギー産生の慢性的欠乏を示す。その治療法は未確立である。本研究では、遺伝的異常が明らかにされたミトコンドリア脳筋症に対するクレアチン経口投与の有効性を検討した。身体的活動性の指標として Bicycle Ergometer での最大仕事量、階段昇りと走行所要時間、肺活量で骨格筋の筋力を定期的に評価した。Bicycle Ergometer での最大仕事量では全例で改善を認めた。階段、走行所要時間は軽度短縮した。肺活量でも 1 例を除き増加した。持続的運動に関する客観的指標である Bicycle Ergometer で測定した最大仕事量は全例で改善した。

このことはミトコンドリアでの好氣的酸化機能の改善の可能性を示すものと考えられた。客観的指標を用いてその有用性が示唆された初めての研究である。その点で価値がある。

主論文公表誌

Effectiveness of creatine monohydrate in mitochondrial encephalomyopathies (ミトコンドリア脳筋症に対するクレアチンの有効性)

Pediatric Neurology Vol 27 (2002 年に掲載予定)

Kiyomi Komura, Elke Hobbiebrunken, Ekkehard K G Willchowski, Folker A Hanefeld