

シトリン欠損症：病態に基づいた治療について

患者交流会（2024年）

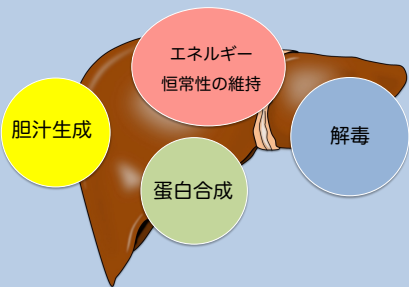
山形大学医学部小児科学教室
早坂 清

シトリン欠損症の年齢と症状

ホモ接合体&複合ヘテロ接合体頻度 1/7,000



肝臓の主な役割



肝臓は、糖や脂肪など体のエネルギーの恒常性を保つハブとして機能します。また、体内外に由来する有害な物質を解毒したり、アルブミンや出血を防止する凝固因子を合成したり、消化酵素でもある胆汁酸を合成・分泌するなど、様々な重要な役割を果たしています。

シトリン欠損症は、主に肝臓が障害される病気です。

肝細胞の主要エネルギー

- 肝臓は、摂取必要カロリーの約20%を消費する
- 肝臓の**主要エネルギー源**として、空腹時には**脂肪酸**、食後には**グルコース**が使われる。

The Liver Biology and Pathobiology (5th ed) Irwin M et al. Energy metabolism (by Sam Seiffter and Sasha England)

重要な役割を果たしている肝臓は、身体の所要カロリーの約20%を消費します。

また、主なエネルギー源は、脂肪酸（空腹時）とグルコース（=ブドウ糖）（食後）です。

ATP (adenosine triphosphate)
アデノシン三リン酸

全ての生物が持っているエネルギー物質

「全ての生物のあらゆる生命活動には、必ずATPが使われる」ことから『エネルギーの通貨』と呼ばれる

シトリン欠損症解明の歴史

- 1968年 宮腰ら「猪瀬型肝脳疾患とシトルリン代謝異常」として報告
- 1999年 小林&佐伯ら 成人発症2型シトルリン血症（CTLN2）
病因遺伝子 *SLC25A13* の同定
- 2001年 田澤、大浦、友政ら 新生児肝内胆汁うっ滞症（NICCD）
病型の報告

シトリン欠損症におけるSLC25A13 バリエーション

● 潜性（劣性）遺伝形式

機能喪失型バリエーション（100以上）(Tavoulari S et al. 2022)

フレームシフト、ナンセンス、ミスセンスなど

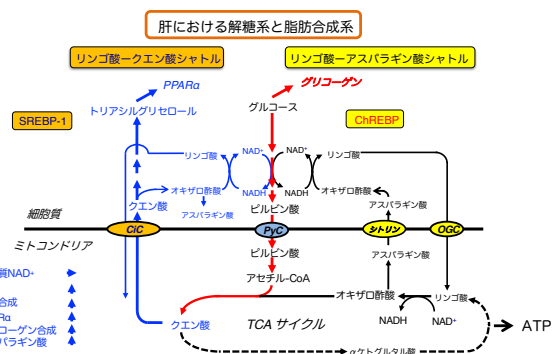
● 日本を含む東南アジア人に多く、それぞれ高頻度の病的バリエーションがある

保因者	罹患者
北日本 1 : 42 (Kikuchi A et al. 2012)	1/7100人
南日本 1 : 65 (Tabata A et al. 2008)	1/17000人

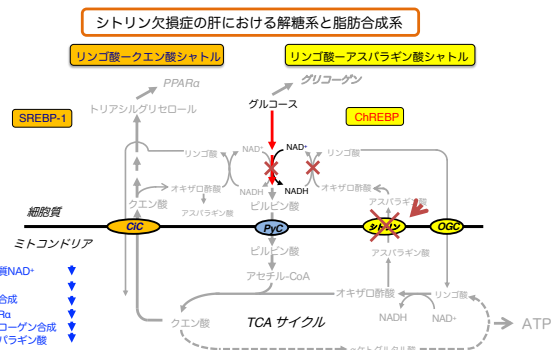
アスパラギン酸-グルタミン酸輸送体 Aspartate-glutamate carriers (AGC)

	SLC25A13	SLC25A12
染色体	7q21.3	2q24
遺伝子	200kb 18 エクソン	110kb 18 エクソン
発現 蛋白	肝, 腎, 心 シトリン	脳, 筋, 腎, 心 アララ
疾患	NICCD FTTD CTLN2	髄鞘低形成

Calcium binding solute carrier family 25 Kobayashi et al. 1999

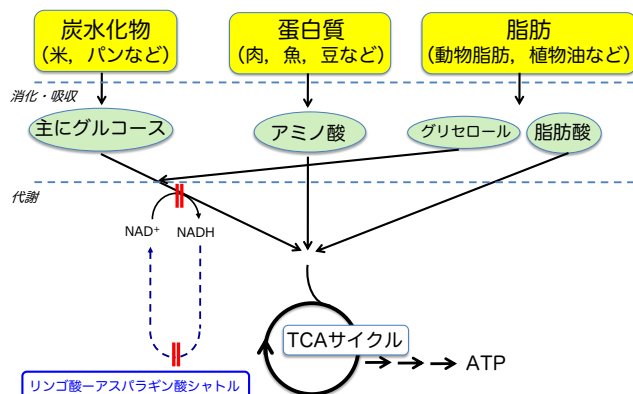


シトリンは、主に肝臓で働くアスパラギン酸-グルタミン酸輸送体で、リンゴ酸-アスパラギン酸シャトルを構成します。このシャトルは、グルコースの代謝時に、NADH となった NAD^+ をリサイクルし、解糖反応が進行する為に不可欠なものです。肝臓は食後にグルコースを取り込んで、大部分はグリコーゲンの合成に、一部はTCA サイクルを介し、エネルギーおよび脂肪の合成に利用します。脂肪の合成時には、アスパラギン酸をも合成し、PPAR α を活性化します。これは、脂肪を酸化（利用）する酵素を活性化する役割を担っています。なお、グリコーゲンの合成には、脂肪酸の酸化によって得られるエネルギーを使います。シトリンを介し、アミノ酸や乳酸から糖を新生します。



シトリン欠損症では、リンゴ酸-アスパラギン酸シャトルが障害され、グルコースからエネルギー（ATP）、脂肪、アスパラギン酸も合成出来ず、PPAR α の活性も低下します。PPAR α の活性低下から、脂肪酸を酸化する酵素が減少し、脂肪も利用出来なくなり、肝臓のエネルギーが低下し、グリコーゲンも合成出来ません。更に、糖の新生も出来ません。

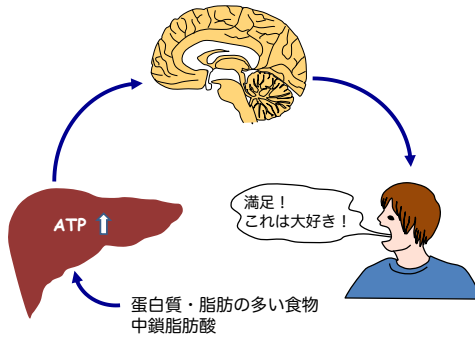
肝における食物のエネルギー変換



食べ物が、消化・吸収された後の肝臓における代謝のシェーマです。炭水化物は主にグルコースとなり解糖系を経て、TCA サイクルでエネルギーを産生し、リンゴ酸-アスパラギン酸シャトルの働きを必要としています。脂肪の分解で生ずるグリセロールも同様です。シトリン欠損症では、これらからATP を産生できません。しかし、蛋白質のアミノ酸や脂肪酸からは、ATP を産生出来ます。この事が、食べ物の好みや体調のと大きく関与していると考えます。

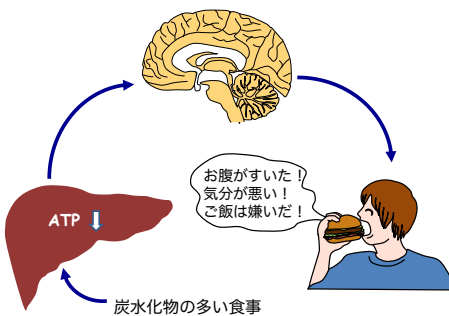
この障害は、肝臓に限定し、心臓、筋肉、脳など他の組織は、正常にグルコースを利用出来ます。

肝から脳へシグナル



近年、肝臓から脳へとシグナルが送られることが明らかにされてきました。蛋白質や脂肪は、シトリン欠損症でも、肝臓の ATP を増やす事が出来るため、好物となることが考えられます

肝から脳へシグナル



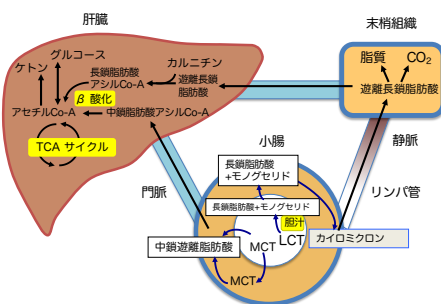
一方、炭水化物は食べても、肝臓の ATP を増やすことができず、空腹感が持続し、好物とならないようです。炭水化物が多い食事では、血糖が上昇し、インシュリンが分泌し、シトリン欠損症の肝がエネルギー源として利用出来る血中の遊離脂肪酸が低下するため、むしろ不快感を覚えるのかも知れません。

脂肪酸

中鎖脂肪酸 (medium-chain triglycerides: MCT) とは

- 長鎖炭化水素の 1 価のカルボン酸 C_nH_mCOOH
- 炭素数 7 以下 短鎖脂肪酸
- 炭素数 8-10 中鎖脂肪酸
- 炭素数 12 以上 長鎖脂肪酸
- カプロン酸(C6), カプリル酸(C8),
- カプリン酸 (C10), ラウリン酸(C12)

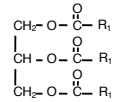
脂肪の吸収・代謝



肉の脂肪や食用油などの脂肪酸は、長鎖脂肪酸です。炭素数が 8-10 個のものが中鎖脂肪酸です。

長鎖脂肪酸は、消化吸収に胆汁酸が必要です。一方、中鎖脂肪酸は、胆汁酸を要せず、容易に水解し、吸収され、門脈を通して肝臓に輸送され、殆どが肝臓で代謝され、多量の ATP とアセチル CoA を供給します。

中鎖脂肪酸トリグリセリド：MCT



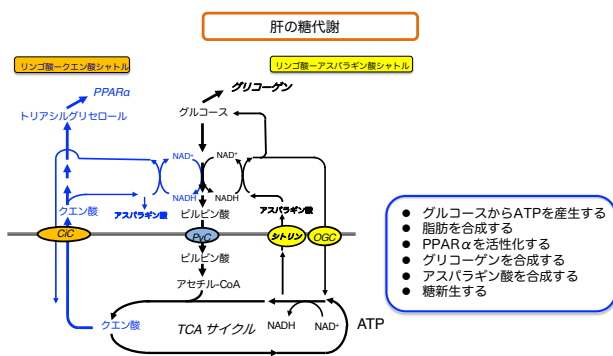
- 胆汁酸に依存せず、受動拡散により吸収され、門脈経由で肝へ
- 肝で90%が代謝、アセチルCoAとATP（エネルギー）を供給
- ココナツオイル（約66%）、椰子油などに
- 副作用：消化器症状（吐気、腹痛、腹部膨満、下痢等）

過剰ではケトosis

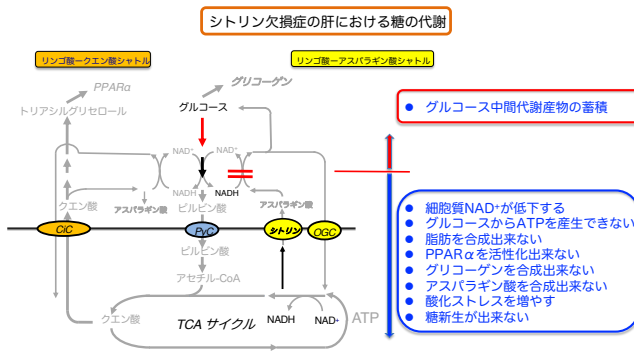
- 禁忌：脂肪酸代謝異常、代謝性アシドーシス

病態

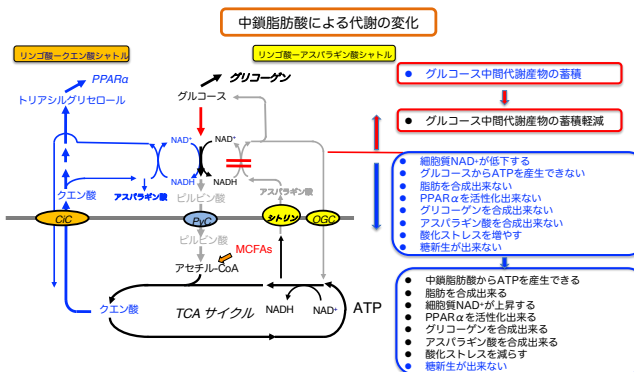
- 病気によって引き起こされた人体の構造と機能の変化を総称
- 病態が把握できれば、正しい診断や治療が可能となる
- 病態学は、病気の原因を探り、病気によって生ずる現象と細胞・組織・器官・生体に起きる変化の関連性を明らかにする科学



スライドは、肝臓の糖の代謝を示します。肝臓は、食後に門脈血の糖の濃度が上昇した際に、取り込み代謝します。取り込んだ、大部分の糖はグリコーゲンとして貯蔵し、一部を自身のエネルギー源として、また脂肪の合成に利用します。脂肪の合成系では、PPARαを活性化し、アスパラギン酸も合成します。PPARαは、脂肪のβ酸化を亢進させる転写調節因子（指揮者）です。

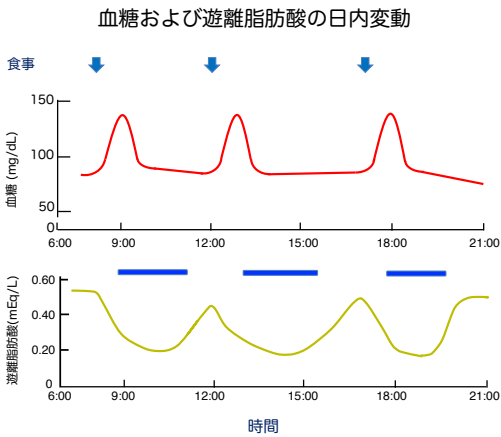


シトリン欠損症では、リンゴ酸—アスパラギン酸シャトルが障害されていることから、細胞質 NAD⁺が低下し、グルコースからエネルギー（ATP）を作れず、脂肪もアスパラギン酸も合成出来ず、PPARαの活性も低下します。PPARαの低下から、脂肪も利用出来なくなり、肝細胞のエネルギーが低下し、グリコーゲンを合成・貯蔵も出来ません。肝臓のグリコーゲンは、食間の血糖維持に重要な役割を果たしています。糖の新生も出来ませんので、容易に低血糖になります。また、上流の代謝産物が蓄積します。



MCTを摂取すると肝臓で MCTFAs（中鎖遊離脂肪酸）となり、多量の ATP とアセチル-CoA を供給します。図に示すように、シトリン欠損症で生ずる多くの病態が改善されます。

ただし、糖の新生（アミノ酸や乳酸などからグルコースを合成する反応）の障害は、改善しません。必要量の糖は摂取しなければならない大きな理由の一つです。



食事を摂取すると、血糖が上昇し、インスリンが分泌されます。インスリンの分泌により、脂肪組織からの脂肪酸の放出が減少します。シトリン欠損症の肝臓は、グルコースを利用出来ず、エネルギーの多くを遊離脂肪酸に依存しています。グラフに示すように、食後の2～3時間は、遊離脂肪酸が低下し、肝臓がエネルギー不足に陥ります。

食事とともに、MCT を摂取すれば、この間のエネルギー不足を補うことが出来ます。

MCT は、食事と一緒に摂取することが重要なのです。

MCT 補充量				
区分	年齢 (歳)	中等度活動 (kcal)	一日肝消費エネルギー相当MCT量 (mg): 最大量	空腹上昇時の肝消費エネルギー相当MCT量 (mg): 最小量
女性	1-2	900	22	6
	3-5	1,250	30	8
	6-7	1,450	35	9
	8-9	1,700	41	11
	10-11	2,100	50	13
	12-14	2,400	57	15
	15-17	2,500	55	14
	18-29	2,000	47	12
	30-49	2,050	48	16
	50-64	1,950	46	15
男性	65-74	1,850	44	15
	75以上	1,650	39	13
	1-2	950	23	6
	3-5	1,300	31	8
	6-7	1,550	37	10
	8-9	1,850	44	11
	10-11	2,250	54	14
	12-14	2,600	62	16
	15-17	2,800	66	22
	18-29	2,650	63	21
	30-49	2,700	64	21
	50-64	2,600	61	20
	65-74	2,400	57	19
	75以上	2,100	50	17

最大用量は、肝臓の一日消費エネルギー（所要カロリーの20％）に相当します。過剰に摂取すると脂肪肝を起こす可能性がありますので、沢山取れば良いというものではありません。最小量としては、食後のエネルギー空白時間（約6－8時間）をカバーする量となります。

NICCD後の食事

低炭水化物食が推奨されているが？

- 低血糖の反復
- 成長障害のリスク
- Zhang ら(2022) の報告.

高炭水化物食が一般的な東南アジアでは、食事療法が困難

- 高蛋白－高脂肪食は高価

糖新生が正常な小児糖尿病でも、無条件に推奨していない

成人の CTLN2 発症予防に、また、成人の糖尿病に、低炭水化物食が推奨されています。しかし、小児糖尿病では、糖新生が障害されていませんが、低炭水化物食の危険性が指摘されています。シトリン欠損症では、糖新生が障害されていることから、低炭水化物食では、低血糖症や成長障害を起こす危険性があります。

シトリン欠損症と低血糖

1) グリコーゲン合成・蓄積の低下

- ・炭水化物を好まず、摂取不足
- ・肝のエネルギー不足から合成困難

2) 糖新生障害

- ・ATPおよび細胞質NAD⁺不足
- ・糖新生酵素の発現低下（PPAR α の活性低下）
- ・糖新生基質（アスパラギン酸）の転送障害

3) PPAR α の活性低下

- ・ケトン体合成障害

近年報告されている NICCD 後の小児の調査では、約半数に低血糖や成長障害が認められています。大きな理由は、糖新生（アミノ酸や乳酸などからグルコースが合成される反応）が障害されているからです。更に、肝グリコーゲンの合成・蓄積が低下していることも関与しています。低炭水化物食の推奨も関与??? PPAR α が低下し、非常食であるケトン体の合成も障害されることから、重篤な低血糖を起こすこともあります。

炭水化物の摂取推奨量

年齢	炭水化物推奨量	エネルギー推奨量	炭水化物エネルギー割合
0-6 ヶ月			37%
7-12 ヶ月	95 g		
1-4 歳	95-130 g	900-1300kcal	42-40%
5 歳-	130 g	1400kcal	37%
成人	130 g	2650kcal	20%

一般的な日本人 蛋白質 14-15%, 脂質 25-30%, 炭水化物 54-58%
シトリン欠損症 蛋白質 19±2%, 脂質 44±5%, 炭水化物 37±7%

グルコースは脳のエネルギー源として重要です。シトリン欠損症では、糖の新生が障害されていることから、炭水化物の必要量は摂取しなければなりません。昨今、糖尿病やダイエットでは低炭水化物食が推奨されていますが、小児の糖尿病では推奨されていません。低身長や低血糖を起こすからです。エネルギー比で、炭水化物の摂取量を決めると、不足し低血糖になる危険性があります。特に 1-4 歳のエネルギーの割合に注目する必要があります。患者さんが好む食物ではありませんが、工夫して摂取させることが大切です。

シトリン欠損症小児の食事

- 推奨される最小限の炭水化物摂取（低グリセミックインデックス食物が推奨）
- 他の食事内容は、好みにあわせて低炭水化物食の安全性？
- CTLN2発症予防&生活の質の改善のために、MCT 補充を推奨する

MCT 治療の問題点

- MCTの副作用として、時に下痢を起こす。
徐々に増量、食物と一緒に摂取することで軽減する
- 最大の問題点は、食品であることから、患者さんが治癒したと誤解、摂取を止めてしまう。
お花に毎日、水を与えるように肝臓に毎日、栄養を与えることが重要と説明する
- 肝機能の完全回復には、早期の治療が必要である

MCT 療法の問題点を示しております。最大の問題は、MCT は食品であることから、食事により、自然治癒したと勘違いし、摂取が適当になってしまうことです。肝臓の栄養源であり、毎日の摂取が必要です。

MCT による治療効果

Hayasaka K. Intern Med 63:1977-1986, 2004

性	年齢	発症年齢	治療前のシトルリン (mM) (n: 17.9-46.0)	治療後のシトルリン (mM) (n: 42.2-173.0)	副作用	予後	合併症
1 男	37才	15年	74.9/60.2	387.7/472.9	無	良	
2 男	53才	2ヶ月	102.9/45.7	679.4/711.1	無	著効	
3 男	62才	1ヶ月	131.4/33.3	360.6/558.0	無	著効	肝臓病(術後)
4 男	38才	13年	462.0/612.9	450.7/530.8	有	改善	統合失調症
5 男	41才	?	451.4/133.2	570.9/551.6	有	改善	MCT摂取不良
6 女	62才	9ヶ月	486.4/228.2	473.9/762.8	無	良	肺病(術後)
7 女	48才	4年	839.0/515.5	448.1/535.2	有	良	糖尿病 (インスリン療法)
8 女	60才	7ヶ月	407.4/211.9	466.8/650.3	無	良	肝移植
9 男	67才	3ヶ月	541.2/157.1	320.4/565.3	無	良	
10 男	54才	5ヶ月	384.3/557.0	580.7/624.2	無	良	
11 男	61才	1年	197.8/54.2	357.8/648.0	無	良	糖尿病 (インスリン療法)
12 男	33才	2年	235.4/na	427.9/-	無	良	短腸症候群
13 女	49才	3ヶ月	348.4/421.5	-/571.3	無	良	知能障害、てんかん
14 女	44才	6ヶ月	205.2/105.3	-/-	無	良	知能障害、てんかん
15 女	44才	5年	97.8/57.2	-/-	無	良	筋ジストロフィー
16 男	29才	4年	71.5/na	-/-	無	良	

最近、論文で報告されている CTLN2 の治療成功例は、全て MCT 療法によるものです。

しかし、MCT 療法によりアンモニア脳症は改善しますが、不可逆的なダメージを残している患者さんが少なくありません。脂肪肝やシトルリン血症が正常化している患者さんは、早期発見早期治療した方のみです。CTLN2 の発症を予防することが重要だと考えています。

不可逆的な障害 成長障害 脳障害：低血糖もしくは高アンモニア血症 肝障害：長期に渡るエネルギー欠乏 酸化ストレス&小胞体ストレス	CTLN2 の発症例では、てんかんや知能障害を伴う人もいます。発症前には、高アンモニア血症は起こしていないと考えられ、低血糖によるものではないかと推測されます。成長障害と低血糖は、各々、NICCD 後の小児の約半数に認められたと報告されています。肝機能障害と併せ、不可逆的なダメージは予防されなければなりません。
不可逆的障害の予防とQOLの改善 ●推奨される最小限の炭水化物摂取（低グリセミックインデックス食物が推奨） ●他の食事内容は、好みにあわせて ●MCT 補充を推奨する	糖（炭水化物）の毒性について
炭水化物の毒性を検討する上での注意 ●グルコースおよびフルクトースは、経口摂取、静脈内投与で肝細胞への取り込みが異なる ●高炭水化物食による肝細胞のエネルギー欠乏 解糖系の障害から利用されない食事 利用しうる蛋白質、脂肪が不足 インスリン分泌による遊離脂肪酸の低下	乳糖（ガラクトース）含有食品の毒性 ● NICCDでは、乳糖（ガラクトース）制限ミルクを投与する。ガラクトースは、エピメラーゼの障害のため有害な中間代謝産物を産生する ● NICCD治療後では、特に有害な作用は知られていない
フルクトースの毒性 静脈内投与 致命的（13例報告）、禁忌（肝での代謝が迅速、ATP枯渇） 経口摂取 小腸の吸収は緩徐で、30%を代謝、大量摂取は回避 肝のグルコース取り込みを増加？	グルコースの毒性 ●直接的な毒性は、持続する高血糖時のみ！ GLUT2 糖の低親和性、糖尿病：血糖の調節が重要！ ●グルコースの静脈内投与では、経口摂取よりも肝への取り込みが少ない（20-50%） 但し、高血糖は回避 ●中心静脈栄養は、高血糖の回避とアミノ酸や脂肪を補給！ ●間接的な毒性：高炭水化物食は遊離脂肪酸を低下させ、肝臓の低栄養を促進

高炭水化物食は何故悪い？ ● 肝臓が栄養として利用出来る蛋白質や脂肪が少ない！ ● 高炭水化物食により、血糖値が上昇、インスリンが分泌、遊離脂肪酸（肝臓の大事な栄養源）が低下する！ ↓ ● 蛋白質や脂肪を増やす！ MCTを補充する！ ● 血糖値が上昇しにくい（グリセミックインデックスの低い）炭水化物を食べる！	炭水化物の毒性（まとめ） 肝細胞に対する直接的な作用 フルクトース：静脈内投与は致死的 乳糖（ガラクトース）：NICCD グルコース：持続する高血糖 肝細胞に対する間接的な作用 高炭水化物食によるエネルギー供給不足																												
後天性ラクターゼ欠損症 1. 病因 小腸刷子縁における乳糖分解酵素の先天性な欠損はなく、転写を促進するMCM6 (2q21) 遺伝子の非翻訳領域の多型による。 2. 症状 乳糖50グラム（ミルク 1000ml）以上の摂取により下痢 3. 疫学 白人（イギリス、オランダなど）10%以下 黒人 70%, 日本人 85% Hereditary persistence of intestinal lactase 優性遺伝 10,000 BC	シトリン欠損症では、牛乳が好きな人が多いようです。しかし、日本人の多くは、乳糖不耐症です。牛乳を飲むとお腹がゴロゴロし、腹痛や下痢などが認められます。牧畜民族の多くは、そうしたことがあります。乳糖不耐症の人では、乳糖の少ないミルクがおすすめです。																												
ミルク（200ml）と乳糖含量 <table><tr><th></th><th>牛乳</th><th>アカディ 雪印メグミルク</th><th>Good life milk 明治</th></tr><tr><td>エネルギー</td><td>126</td><td>96</td><td>84</td></tr><tr><td>たんぱく質</td><td>6.8</td><td>5.3</td><td>10.0</td></tr><tr><td>脂質</td><td>7.8</td><td>4.7</td><td>2.8</td></tr><tr><td>炭水化物</td><td>9.7</td><td>8.2</td><td>5.2</td></tr><tr><td>（乳糖）</td><td>(9.6)</td><td>(1.1)</td><td>(0.2)</td></tr><tr><td>価格</td><td></td><td><100円/180ml？</td><td>2700円/900ml？</td></tr></table>		牛乳	アカディ 雪印メグミルク	Good life milk 明治	エネルギー	126	96	84	たんぱく質	6.8	5.3	10.0	脂質	7.8	4.7	2.8	炭水化物	9.7	8.2	5.2	（乳糖）	(9.6)	(1.1)	(0.2)	価格		<100円/180ml？	2700円/900ml？	乳糖を酵素で処理したミルクがありますので、利用されると良いと考えます。それほど高価でなく、飲んでもお腹が痛くなりません。私も自分で試してみました。一般の牛乳と比べ、少し、味が薄い感じですが、不味くはありません。
	牛乳	アカディ 雪印メグミルク	Good life milk 明治																										
エネルギー	126	96	84																										
たんぱく質	6.8	5.3	10.0																										
脂質	7.8	4.7	2.8																										
炭水化物	9.7	8.2	5.2																										
（乳糖）	(9.6)	(1.1)	(0.2)																										
価格		<100円/180ml？	2700円/900ml？																										
シトリン欠損症の課題 1. 基本的病態の確認 肝ATP低下および治療効果の確認 2. CTLN2 発症リスクの同定 3. 低炭水化物食の安全性の確認 4. 運動耐容能の評価	シトリン欠損症は、体質です 特徴を知って、元気に過ごしましょう！																												

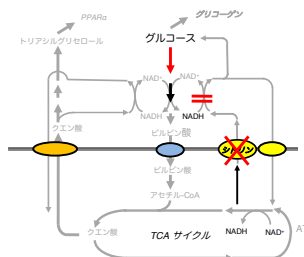
Abstract

Citrin deficiency (CD) is a recessive, liver disease caused by sequence variants in the SLC25A13 gene encoding a mitochondrial aspartate–glutamate trans- porter. CD manifests as different age-dependent phenotypes and affects crucial hepatic metabolic pathways including malate–aspartate-shuttle, glycolysis, gluconeogenesis, de novo lipogenesis and the tricarboxylic acid and urea cycles. Although the exact pathophysiology of CD remains unclear, impaired use of glucose and fatty acids as energy sources due to NADH shuttle defects and PPAR α downregulation, respectively, indicates evident energy deficit in CD hepatocytes. The present review summarizes current trends on available and potential treatments for CD. Baseline recommendation for CD patients is dietary management, often already present as a self-selected food preference, that includes protein and fat-rich food, and avoidance of excess carbohydrates. At present, liver transplantation remains the sole curative option for severe CD cases. Our extensive literature review indicated medium-chain triglycerides (MCT) as the most widely used CD treatment in all age groups. MCT can effectively improve symptoms across disease phenotypes by rapidly supplying energy to the liver, restoring redox balance and inducing lipogenesis. In contrast, sodium pyruvate restored glycolysis and displayed initial preclinical promise, with however limited efficacy in adult CD patients. Ursodeoxycholic acid, nitrogen scavengers and L-arginine treatments effectively address specific pathophysiological aspects such as cholestasis and hyperammonemia and are commonly administered in combination with other drugs. Finally, future possibilities including restoring redox balance, amino acid supplementation, enhancing bioenergetics, improving ureagenesis and mRNA/DNA-based gene therapy are also discussed.

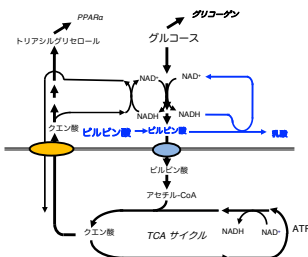
その他の治療法

ピルビン酸療法 遺伝子治療

シトリン欠損症



ピルビン酸療法の理論



ピルビン酸を投与すると乳酸に代謝され、この際に NADH が NAD⁺に酸化されることが期待され、培養細胞では、この効果が確認されます。しかし、実際、患者さんの治療に用いられても、著明な効果は認められませんでした。次のスライドで示したことから、効果が確認されなかったものと考える。

ピルビン酸による効果は？

1. 経口投与では、血中濃度が上昇せず、血中の乳酸、グルコース、遊離脂肪酸にも変化を認めない腸管内で腸内細菌に代謝される
2. 肝臓以外の組織にも取り込まれる
3. 肝組織内で生成される乳酸の代謝にはNAD⁺を要する
4. 肝臓内で全て代謝されると想定しても、エネルギーの産生量は少ない

交流会では、MCT 療法に反応せず、ピルビン酸投与により改善した成人の症例が報告されました。患者さんは、血液透析療法を受け、MCT を服用していましたが、透析のコントロールが不十分で、体調が悪く、食事もしっかりと摂取することが出来ませんでした。入院し、透析療法が順調となり、食事もあるようになり、同時に、ピルビン酸が投与され、状態が改善しました。結果、患者さんも主治医も、ピルビン酸の効果だと思い、効果が無いと思われた MCT を中止しました。しかし、アンモニア脳症が再発し、再開することになりました。栄養をしっかり摂取しなければ、MCT をいくら摂取しても、効果は認められません。現在まで、ピルビン酸療法が MCT 療法よりも優位性を示す報告はありません。

mRNA therapy improves metabolic and behavioral abnormalities in a murine model of citrin deficiency Cao J et al. Mol Ther. 2019;27:1242–1251

人の培養細胞およびシトリン欠損症のモデルマウスで、hCitrin-mRNA-LNP 療法の有効性が確認。
hCitrin-mRNA の経静脈投与は、蔗糖負荷時の肝シトリン値および血中アンモニア値を低下させ、指標となる蔗糖摂取の回避行動が改善。
これらのことから有効な治療法となり得ることが示された。

mRNA による治療について

スタートする時期？

不可逆的なダメージを回避するために、早期の開始が望ましい

問題点

発症予防かmRNA療法か

幹細胞のゲノム医療とは異なる

定期的な投与が必要である（シトリン蛋白の半減期、肝細胞の寿命）

費用は？

予測不能な合併症は？

Q and A 早坂 清 沼倉 周彦	
1. 症状がない時期に MCT オイルを飲む必要があるのか？	肝臓は、身体のエネルギー代謝を調節するセンターとして重要な役割を持っています。その肝臓がエネルギー不足となる病気です。MCT は、成人型シトルリン血症を予防し、症状がなくとも、より元気に過ごせる、病気のハンディをなくすることができる食品ですので、お勧めしています。肝臓の元気度や成人型の発症が予測できれば、必要な人に限定して推奨できるのですが、現時点では方法がありません。現時点では、疲労度や超音波による脂肪肝の評価などで大まかに推測するしか方策がないと考えております。
2. 飲むことの、モチベーションが保つのが難しい	確かに、身体の不調を感じない人には、モチベーションを保つのは困難だと思います。現時点では、元気に、また病気の怖れ無しに生活するためと考えて頂くしかありません。疲れやすいとか、身長伸びが悪いとかあれば、明らかにお勧めです。
3. MCT はいつ使用しても良いのですか？ MCT は料理用の油やドレッシングの材料として使用しても良いのですか？	食事とともに摂取することがとても大切です。MCT は、一定量とることが重要ですので、食器に残ることのないように、スープやミルクなどに入れて全量摂取することがお勧めです。残すことは、勿体ないと思います。
4. MCT を給食で使うのは難しいですがどうしたらよいですか？	給食時の摂取には、多少、困難があります。量も多くはないので、小さな容器（ガラスもしくはポリプロピレンを使用。ポリスチレンは使用しない方が安全）に入れて、持参し、直接飲んでしまうお子さんもいます。全量取れるのであれば、何かに混ぜて、食べることも良いと考えます。
5. MCT は、いろいろな食品に含まれており、表示されております。	しかし、含量は十分でなく、必要量は個別に計量し、摂取する必要があります。