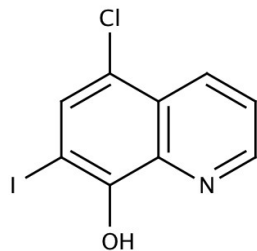
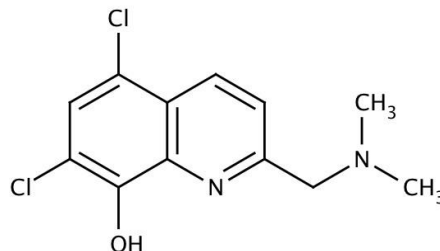


キノホルムによる神経毒性発現の メカニズムに関する研究

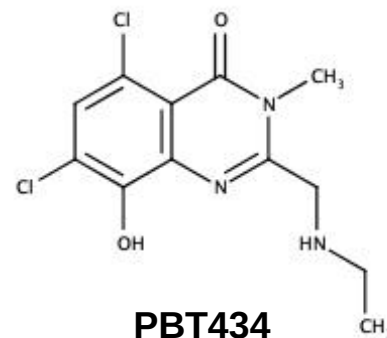
クリオキノール（キノホルム）と類縁化合物



clioquinol



PBT2



PBT434

- metal protein attenuating compounds (MPACs)
- $\text{Cu}^{2+}/\text{Zn}^{2+}$ イオノフォア
- 整腸剤として使用されたが、スモン（subacute myelo-optico-neuropathy; 亜急性脊髄視神経ニューロパチー）が本邦で発症したため医薬品としての使用が中止された
- 類縁化合物を医薬品として使用しようとする動き
PBT2 → アルツハイマー病に対して治験が行われたが有意な結果が出ず開発中止となった

過去の研究を見直してみると・・・

患者さんの病理学的所見以外にも、

- 様々な動物種へのキノホルムの亜急性・慢性投与（スモンの症状の再現、病理所見）
- 放射性標識したキノホルムのマウス、ラットへの投与（薬物動態の解析）

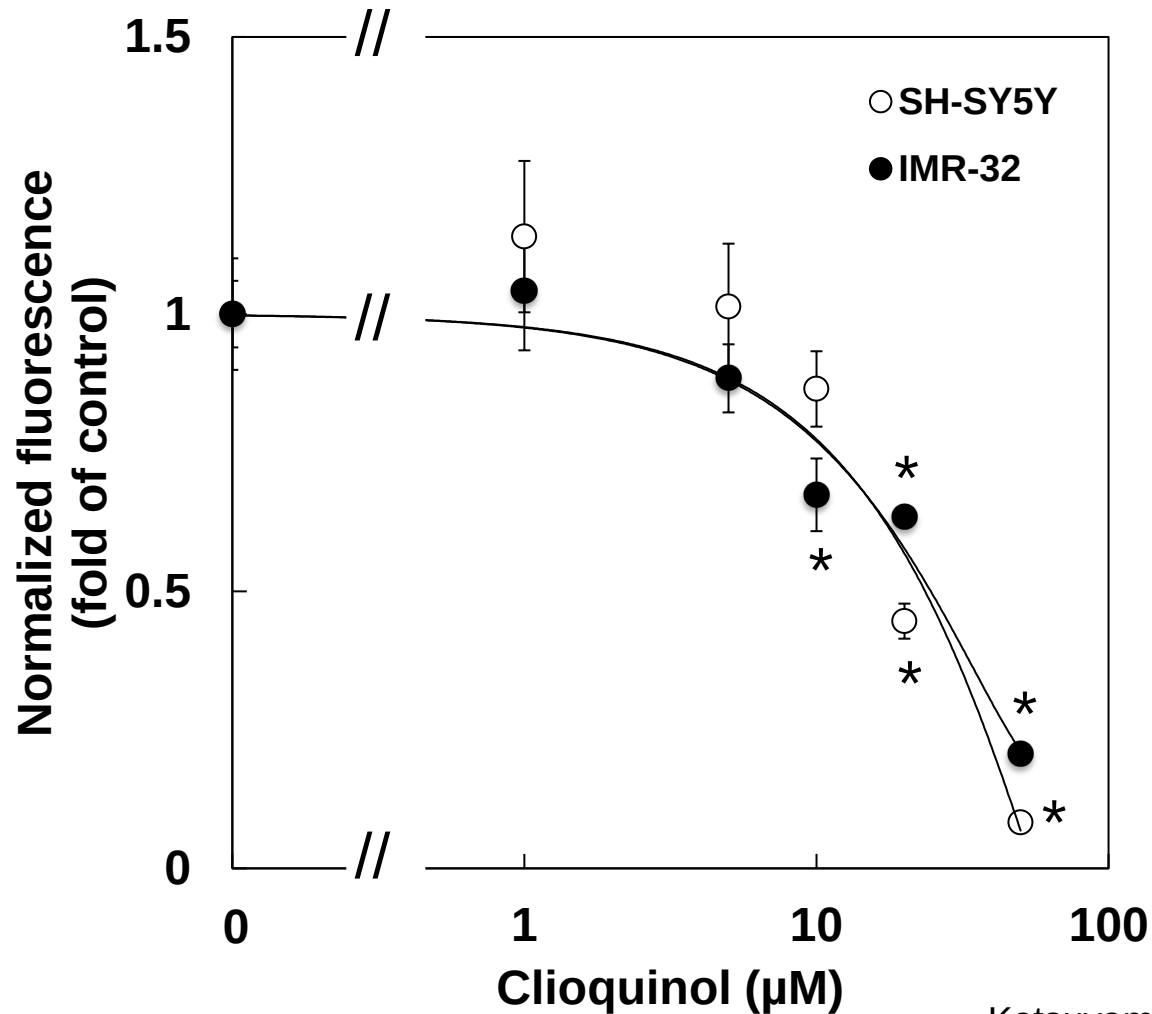
など、我が国で精力的に研究されていた。

過去の研究を見直してみると・・・

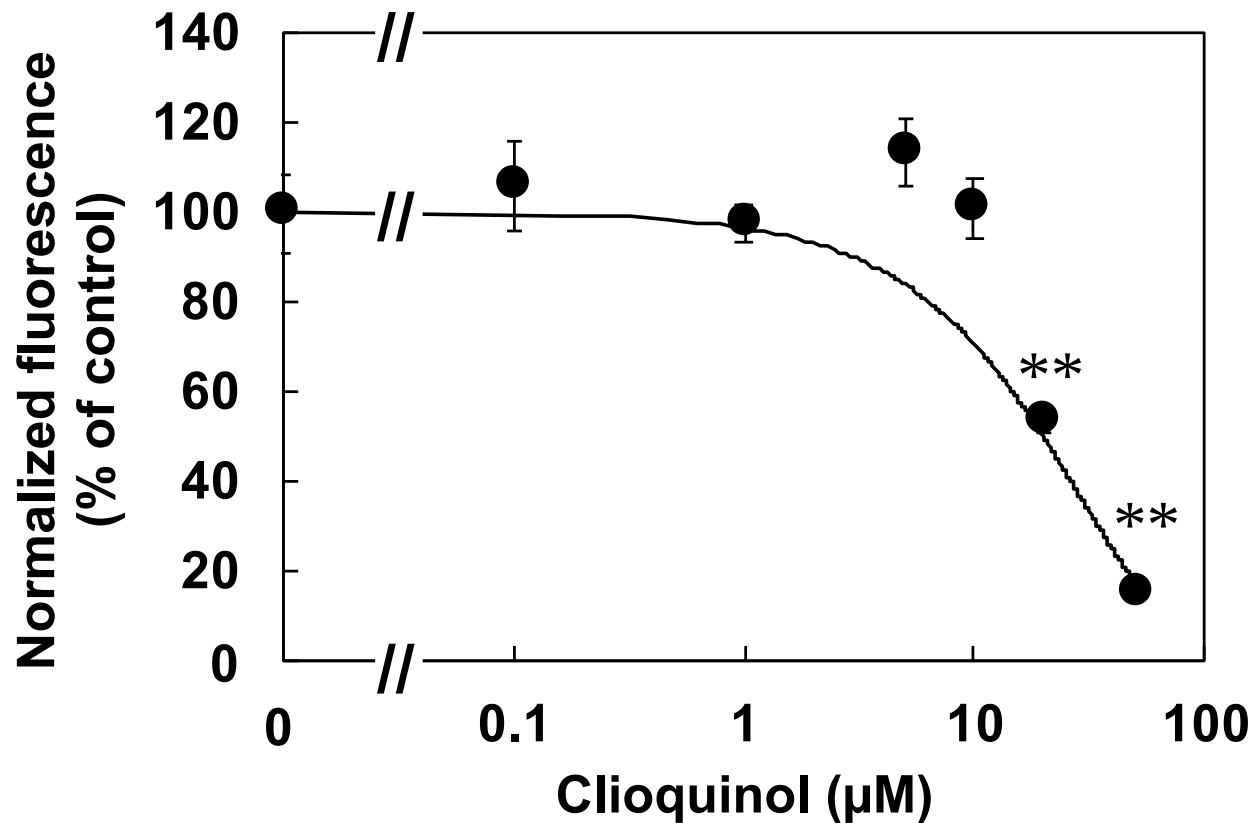
キノホルムは

- 腸管からよく吸収される
- 肝・腎に最も集中（腸肝循環）
- 坐骨神経などの末梢神経、後根神経節、脊髄神経根、網膜など、スモン患者さんに見られる主要病変部位に一致して分布（中枢への取り込みは少ない）
- 末梢神経では他の臓器に比べ初期の高濃度が長く持続する

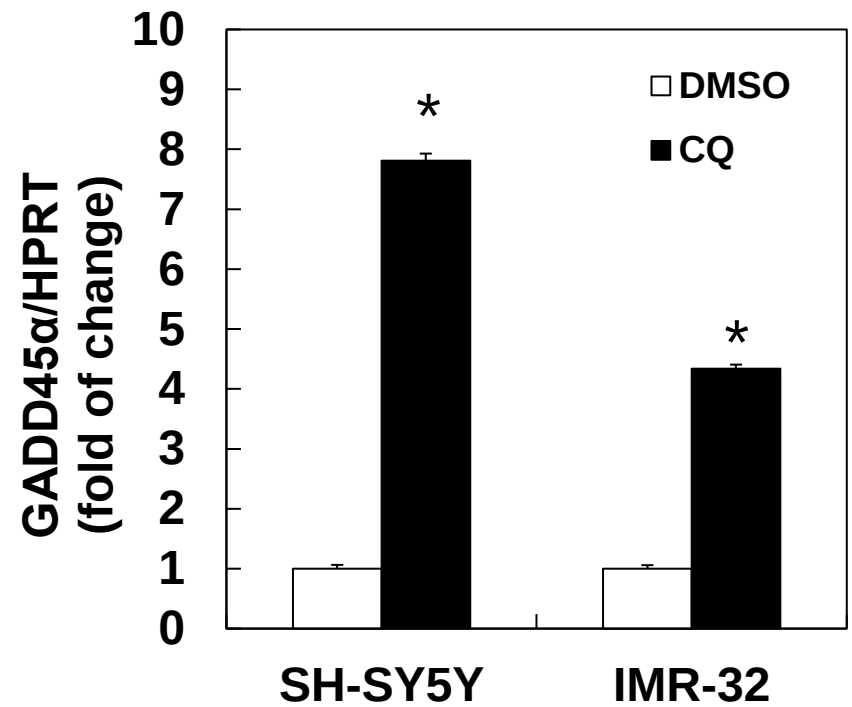
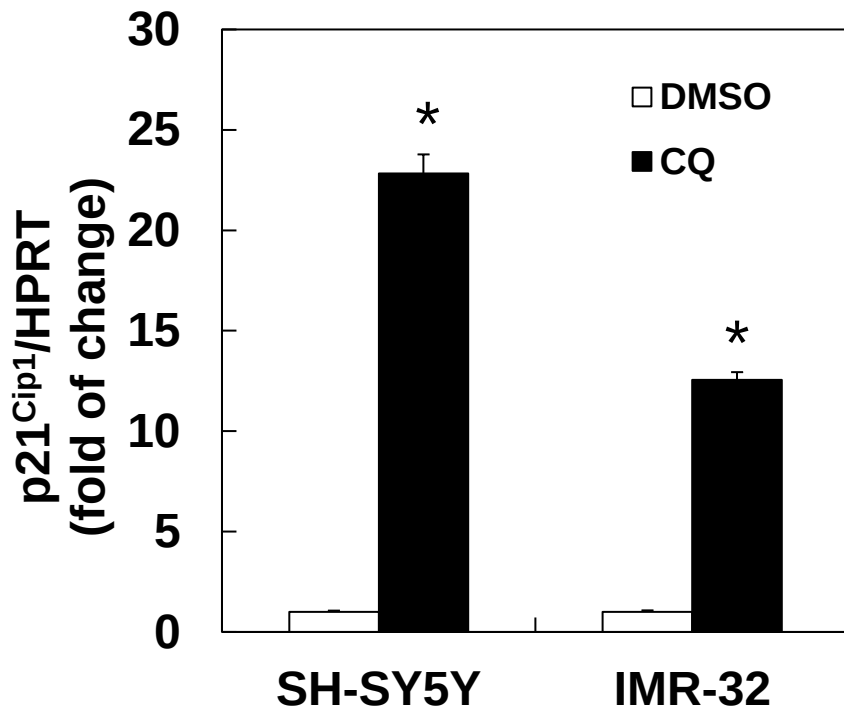
キノホルムによるヒト神経芽細胞腫の増殖抑制



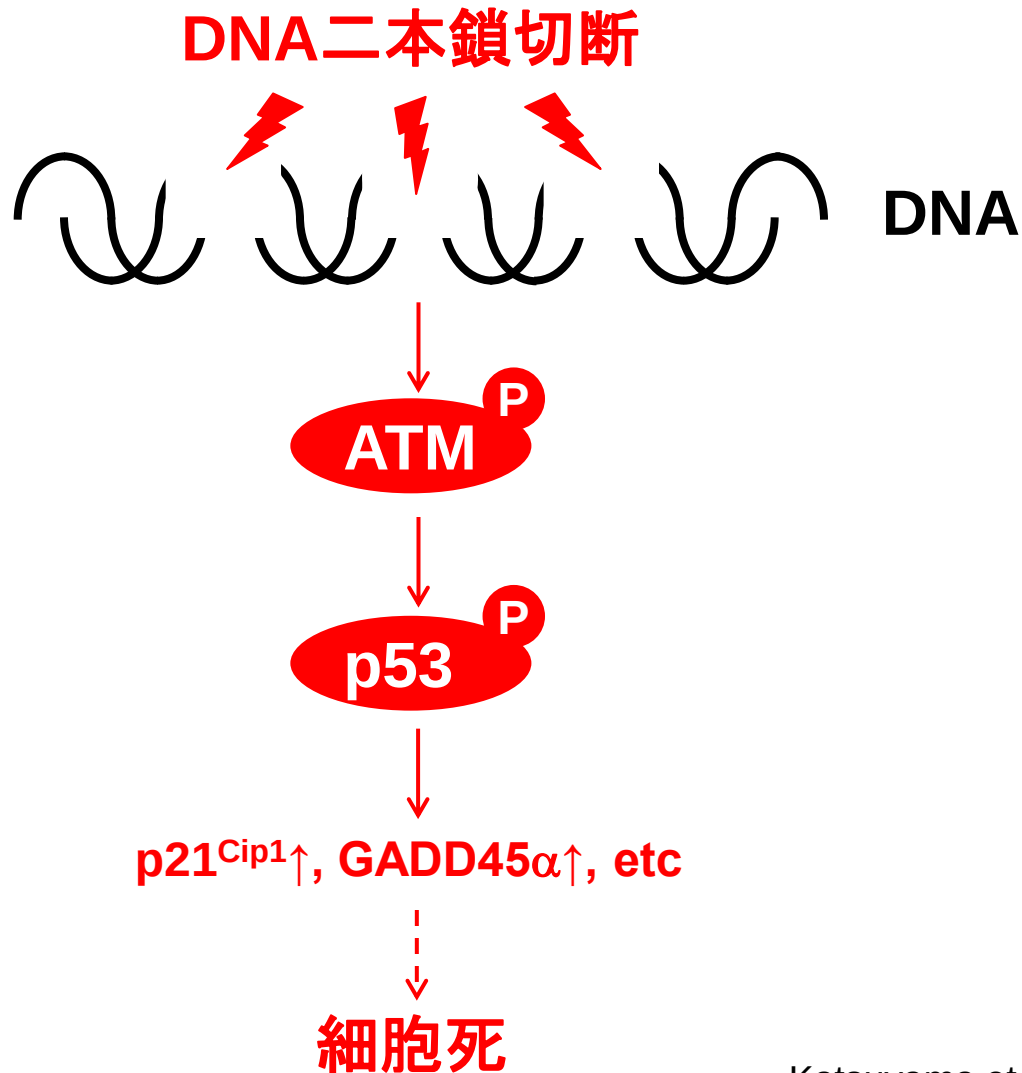
ノルアドレナリン神経様に分化させた SH-SY5Y細胞に対するキノホルムの毒性



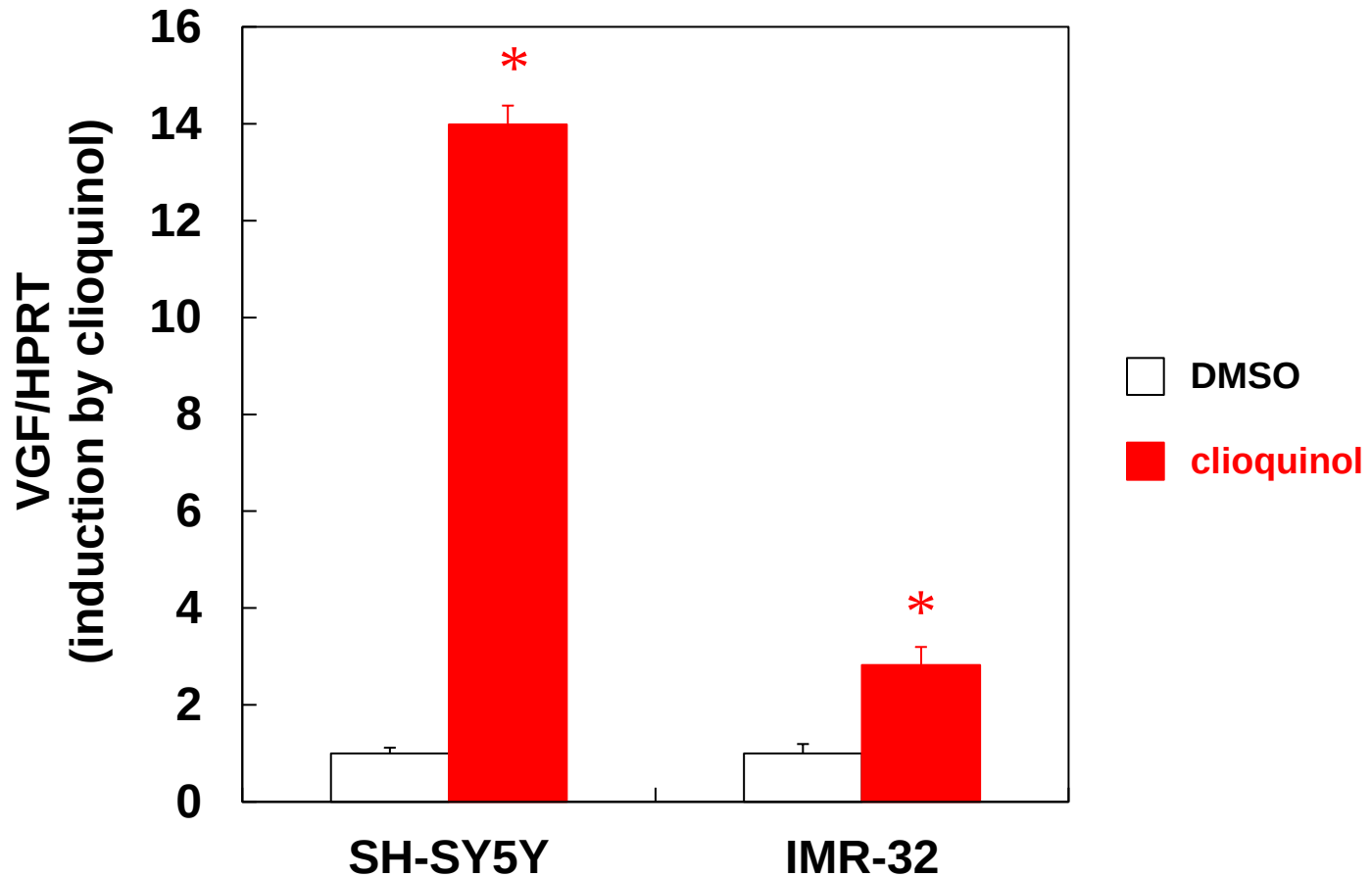
キノホルムによるp53標的遺伝子転写産物の増加



キノホルムによるDNA二本鎖切断と ATM-p53経路の活性化



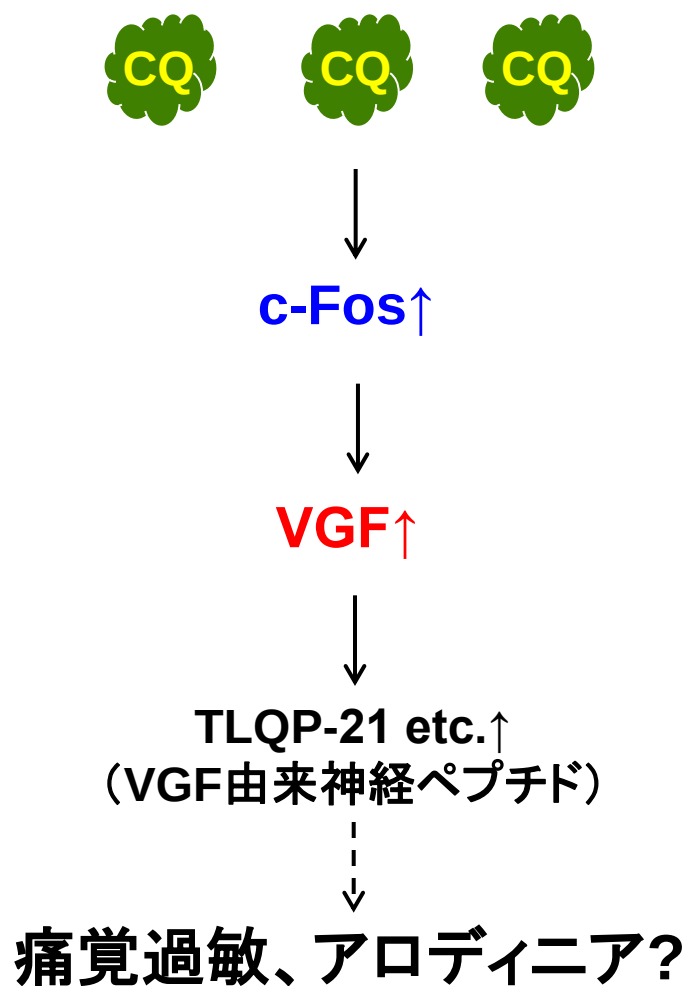
キノホルムによるVGF mRNAの発現誘導



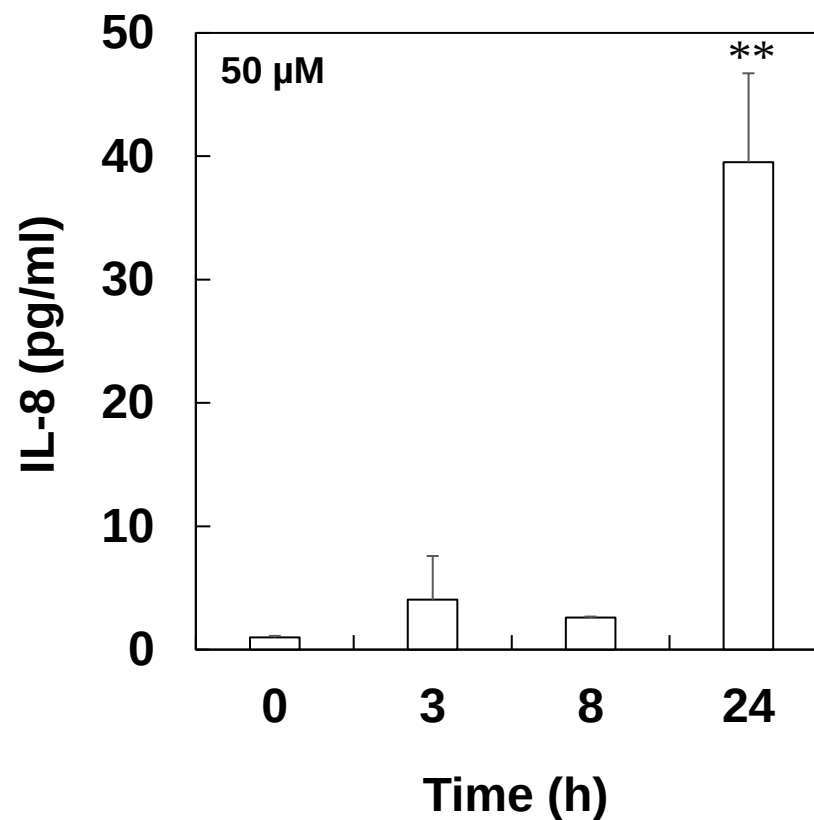
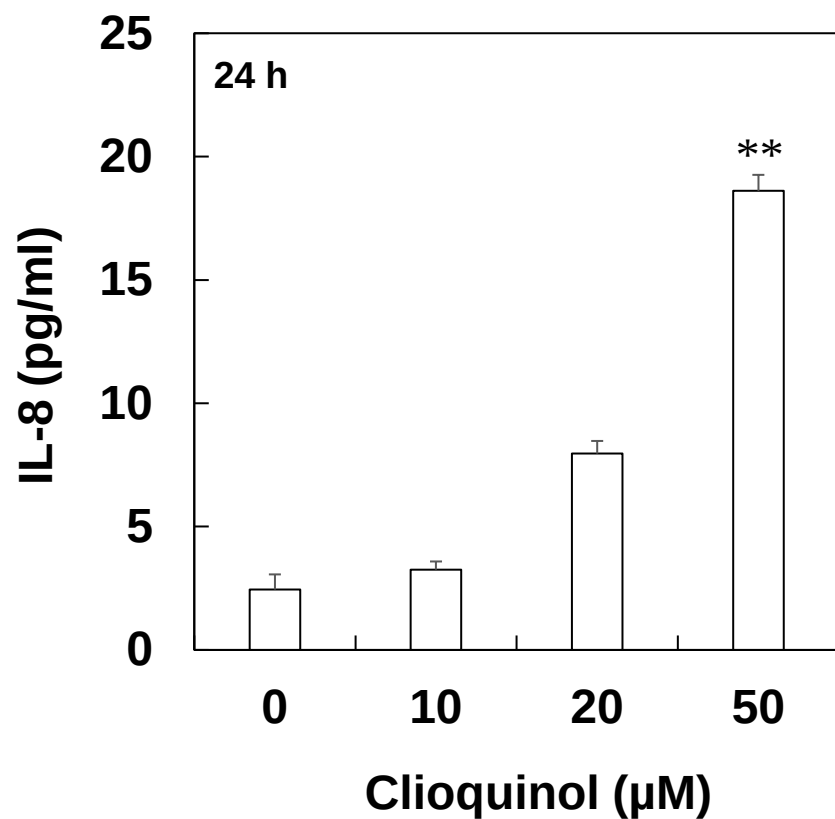
神経ペプチド前駆体VGF

- 615アミノ酸（ヒト）
- 神経細胞に特異的に発現
- Nerve Growth Factorによる発現誘導
- 痛み反応に関わるTLQP-21などの前駆体

転写因子c-Fosの発現誘導を介した キノホルムによるVGFの発現誘導



キノホルムによるIL-8の分泌亢進



インターロイキン-8 (IL-8)

- 好中球の炎症部位への集積に中心的役割を果たすケモカイン
- 腸炎において粘膜下層神経から分泌
- 急性前部虚血性視神経症の患者で血中レベルが上昇
- 抗癌剤パクリタキセルが転写を誘導
- パクリタキセルの副作用である末梢神経障害に関与
 - キノホルムによる発現誘導がスモンにおける腹痛、感覚異常、視神経炎等に関与？

転写因子GATA-2/GATA-3の発現抑制を介した キノホルムによるIL-8の発現誘導



GATA-2↓
GATA-3↓



IL-8↑



腹痛？
感覚異常？
視神経炎？

GATA-2 and GATA-3

- 転写の活性化と抑制の両方の作用
- 神経発生に必須
- GATA-3は自発運動や交感神経系で重要な役割
- *Phox2b*遺伝子欠損マウスで神経系におけるGATA-2/3の発現が見られない

Phox2b: 神経細胞特異的転写因子

キノホルムにより発現が顕著に低下

→ キノホルムによる発現抑制で神経機能に悪影響？

Acrodermatitis enteropathica

腸性肢端皮膚炎

- 小腸上皮細胞に発現する亜鉛取り込み輸送体ZIP4の遺伝子異常による亜鉛欠乏症
- 発育不全を伴う下痢と皮膚炎を断続的に併発

キノホルムが治療薬として使用されていた
…亜鉛イオノフォアとしての効果

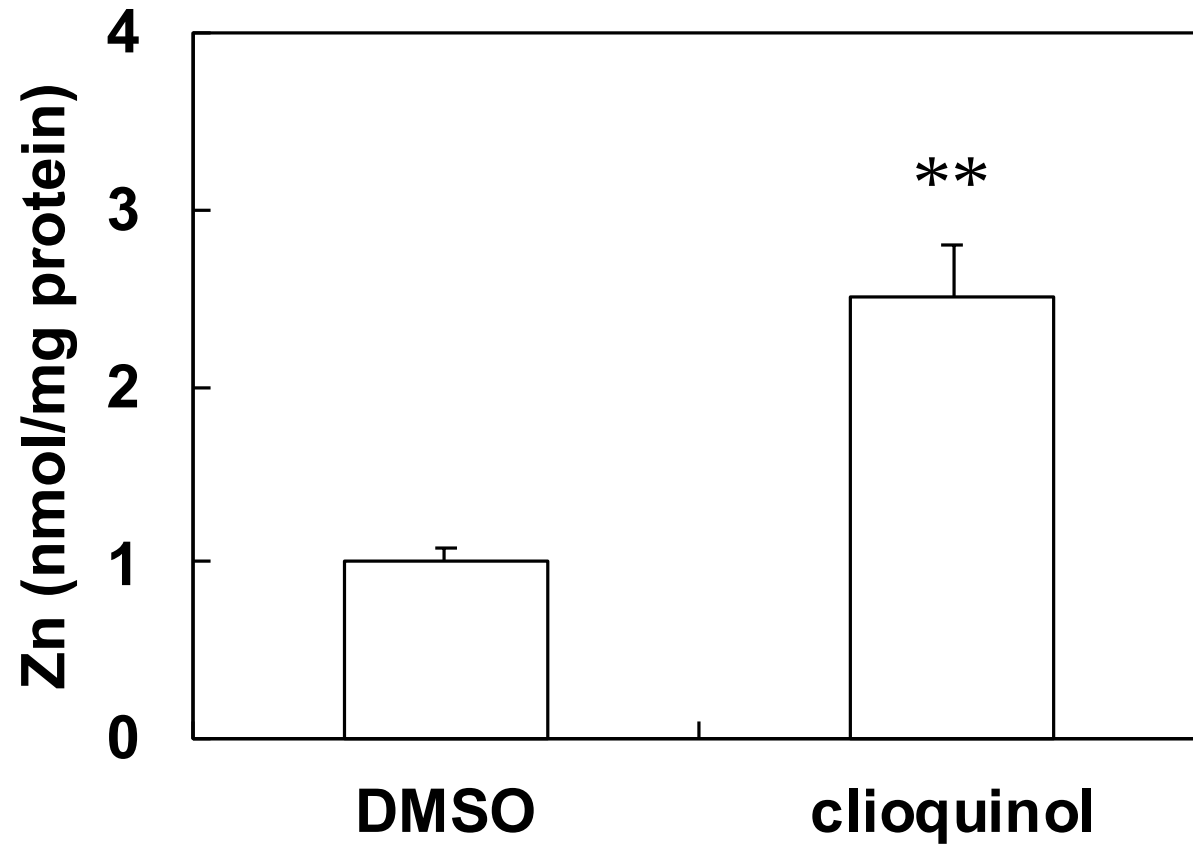
スモンのキノホルム原因説検証のため、1970年に厚生省からキノホルム製剤の販売・使用中止の通達が出されたが、
腸性肢端皮膚炎に対しては例外とされた

亜鉛の過剰・銅欠乏による神経障害

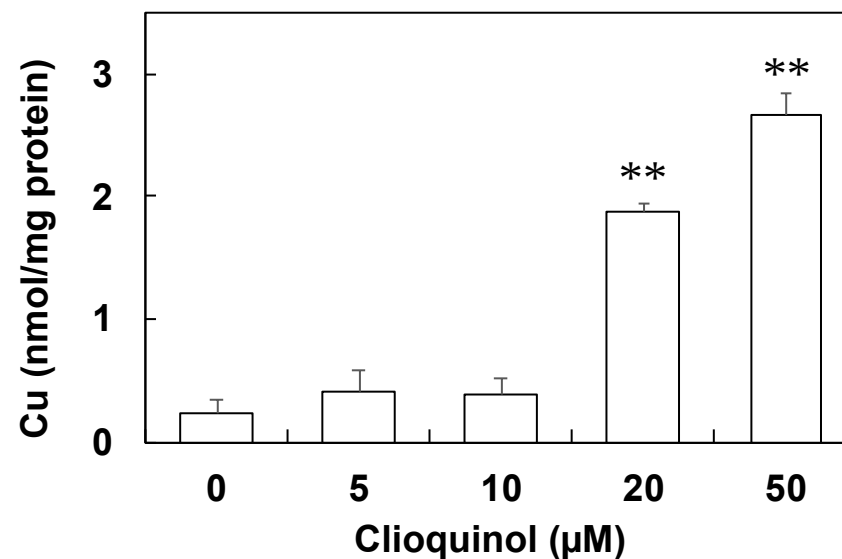
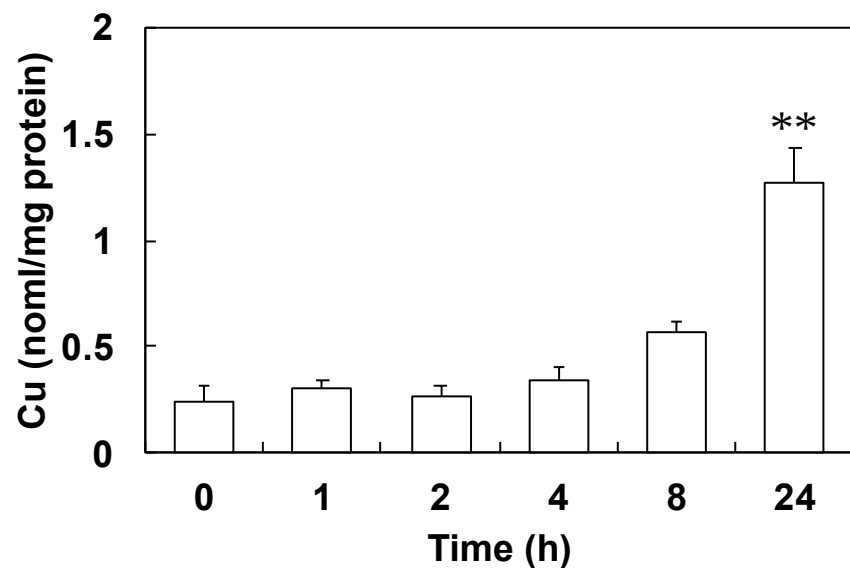
- 胃切除術後の銅欠乏による脊髄視神経障害
- 過剰な亜鉛を含有する入れ歯安定剤の使用
→ 銅欠乏による脊髄多発神経障害
- スモンと、銅欠乏による脊髄神経障害の臨床症状と神経解剖学的な病巣分布に共通点

スモンは亜鉛の過剰・銅欠乏による神経障害ではないか？

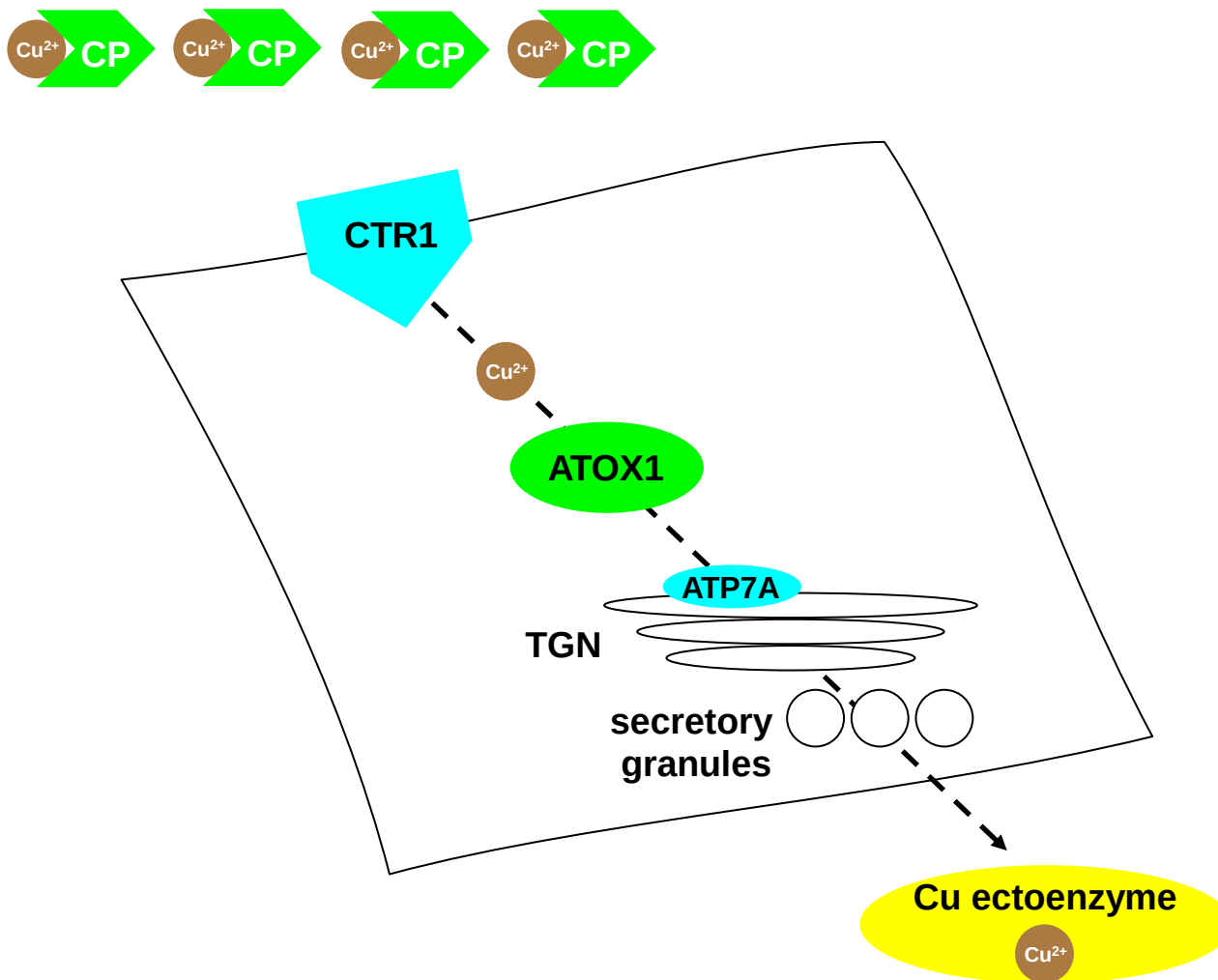
キノホルム刺激1時間後の亜鉛レベルの上昇



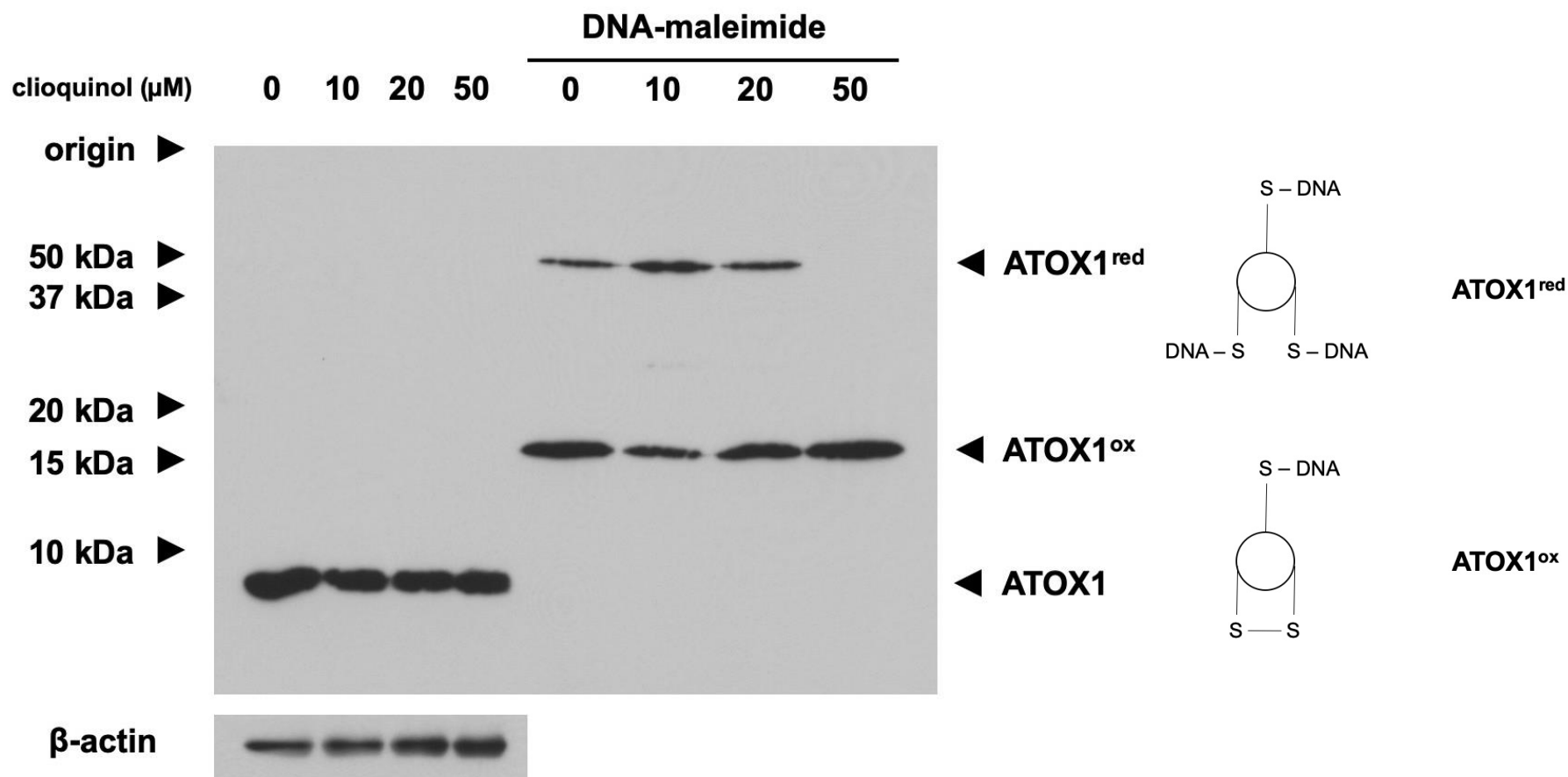
キノホルム刺激24時間後の銅レベルの上昇



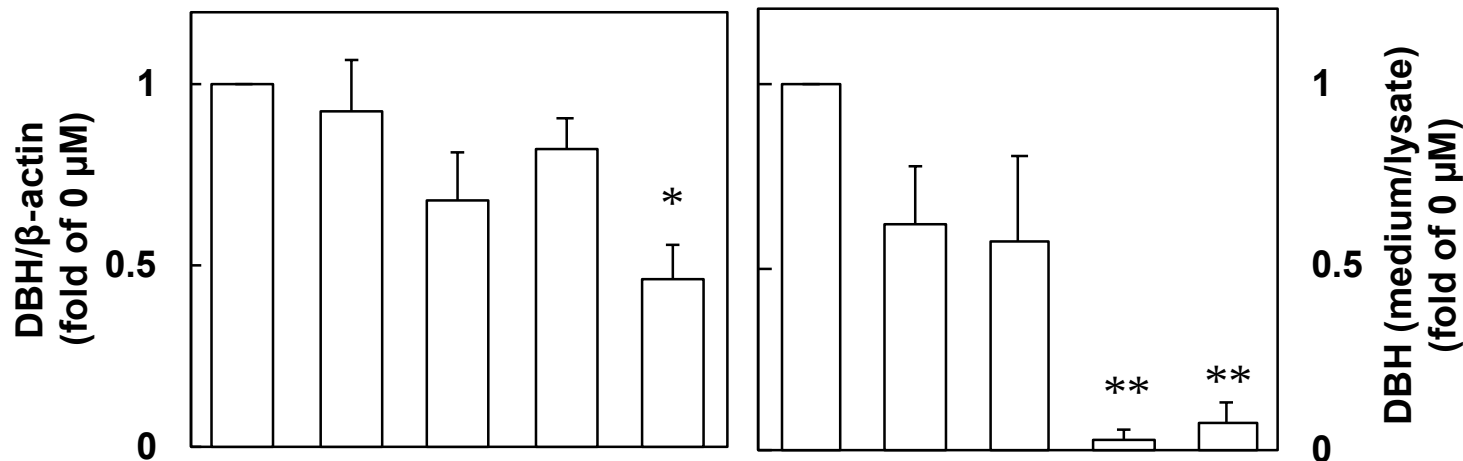
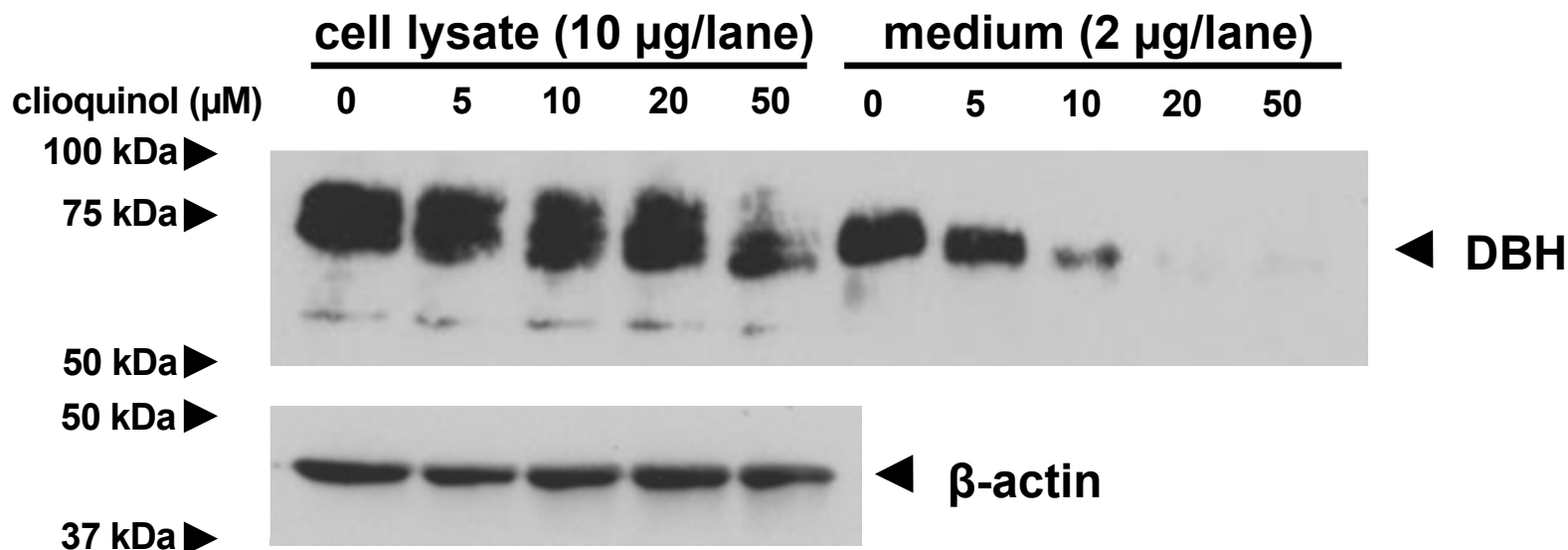
細胞内銅輸送



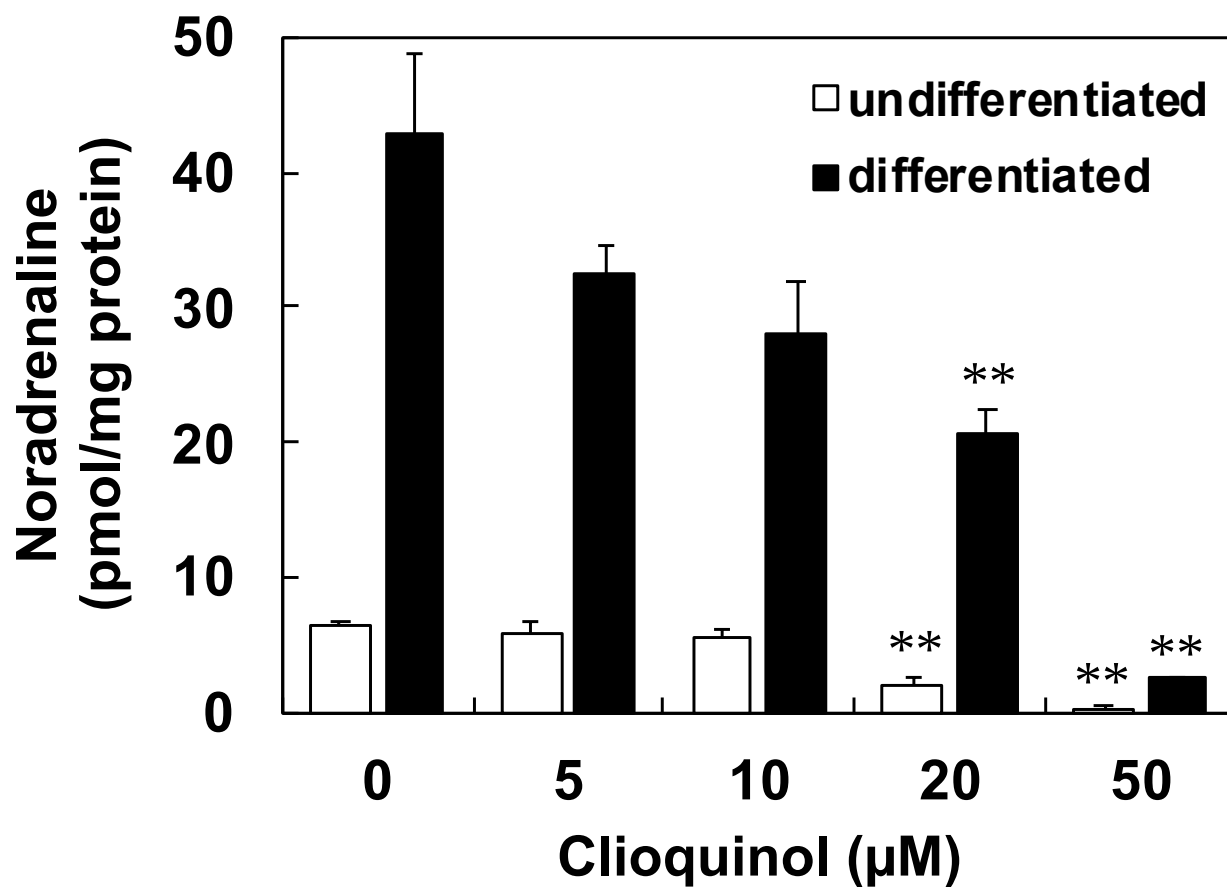
キノホルムによるATOX1の酸化



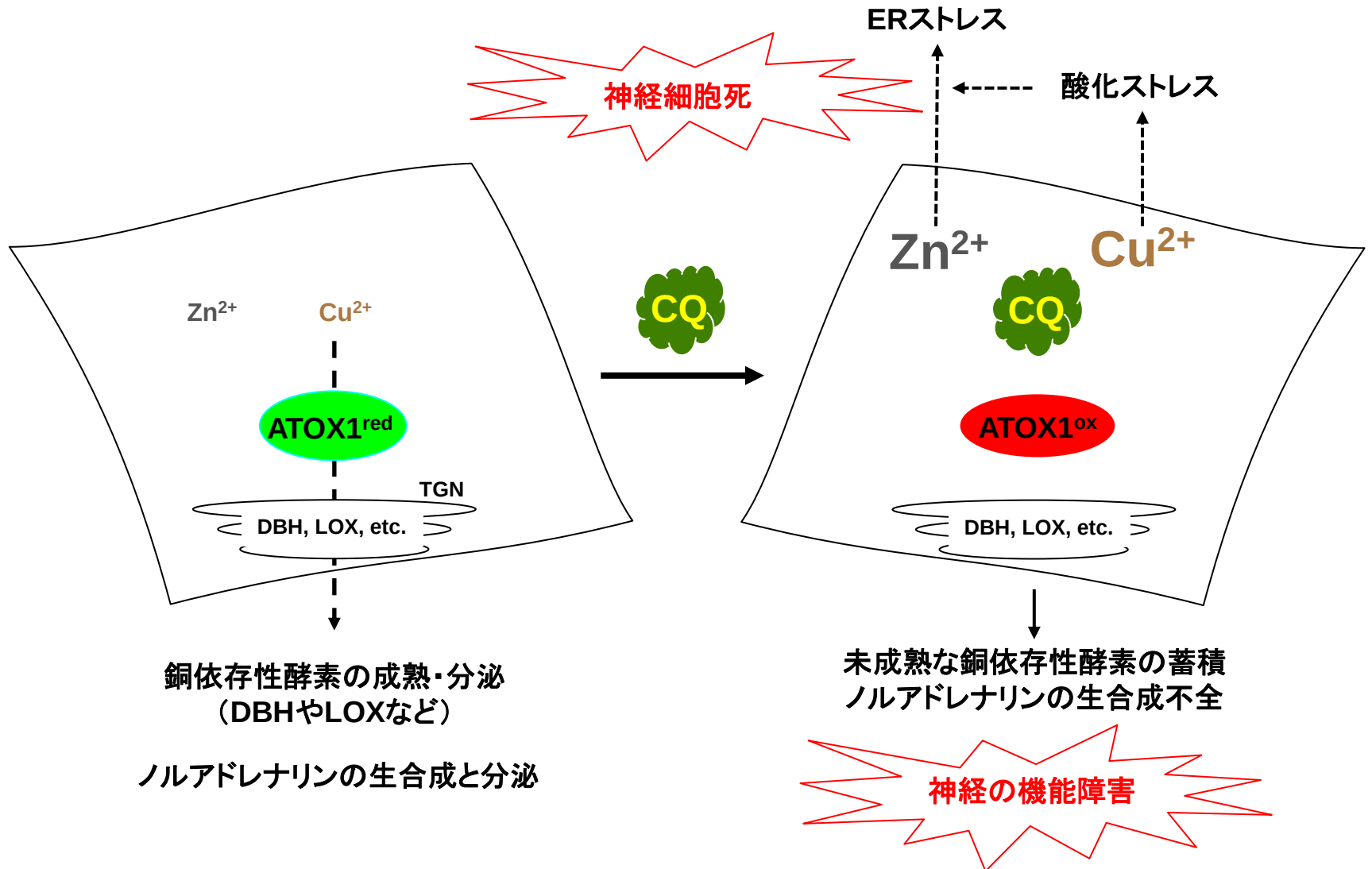
キノホルムによるドパミンβ水酸化酵素の分泌阻害

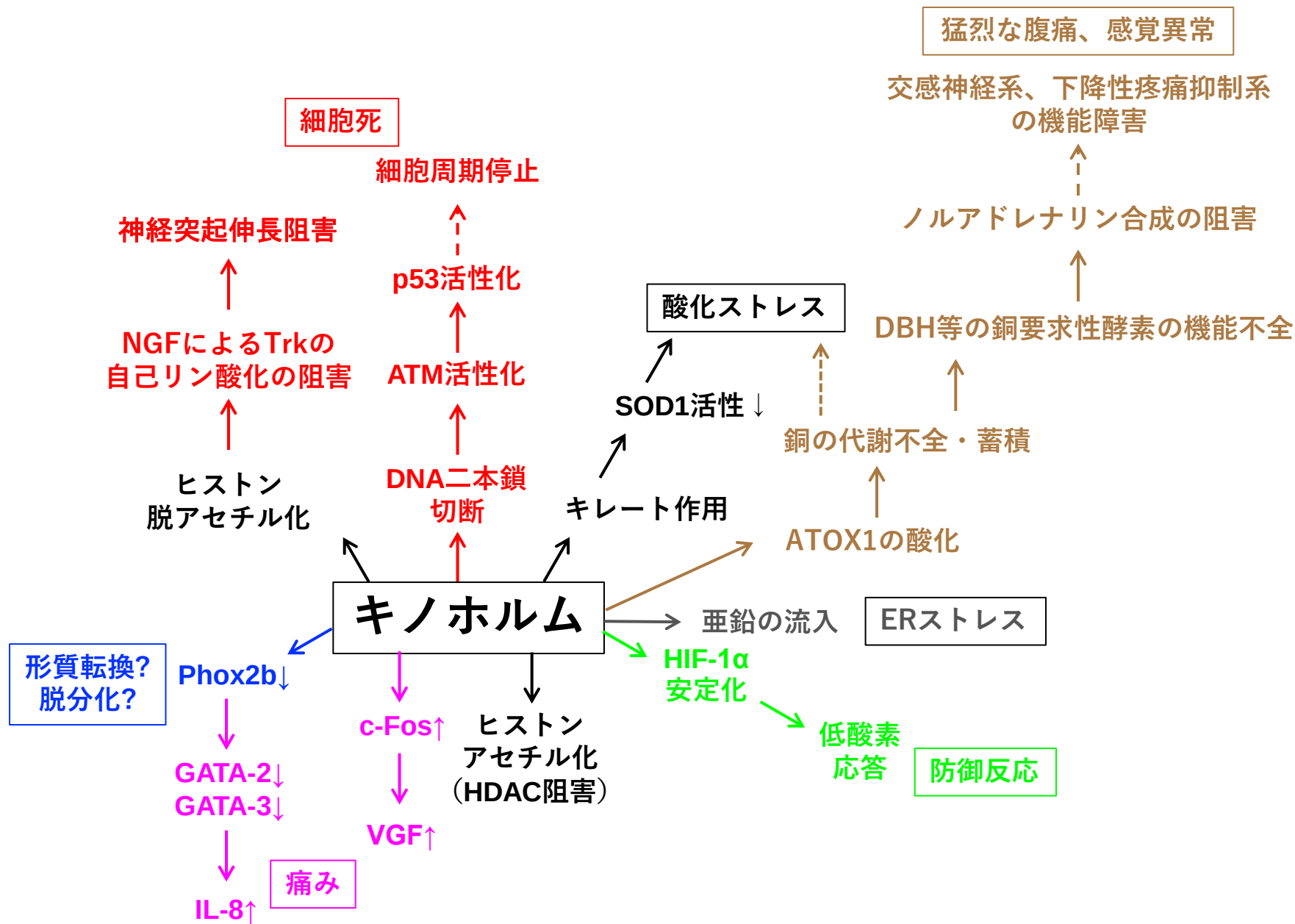


キノホルムによる細胞内ノルアドレナリン量の減少



亜鉛の流入と銅の代謝障害を介する キノホルムの神経毒性





キノホルムに関する不確かな情報に対する反論

2019年にアメリカの研究者らが、
「スモンの報告はほぼ日本に限局しており、他国からの報告は稀である。
その原因は*ABCC11*多型である」という仮説を提唱

スモンに関する調査研究班で検証
→ *ABCC11*多型とスモン発症には相関が見出せなかった！

Received: 21 June 2021 | Revised: 6 November 2021 | Accepted: 18 November 2021

DOI: 10.1002/mgg3.1845

ORIGINAL ARTICLE

Molecular Genetics & Genomic Medicine
Open Access WILEY

Founder genetic variants of *ABCC4* and *ABCC11* in the Japanese population are not associated with the development of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON)

Hideki Matsumoto¹  | Hideo Sasai^{1,2} | Norio Kawamoto¹ | Masato Katsuyama³ |
Makoto Minamiyama⁴ | Satoshi Kuru⁴ | Toshiyuki Fukao^{1,2} | Hidenori Ohnishi^{1,2} |
SMON research group members