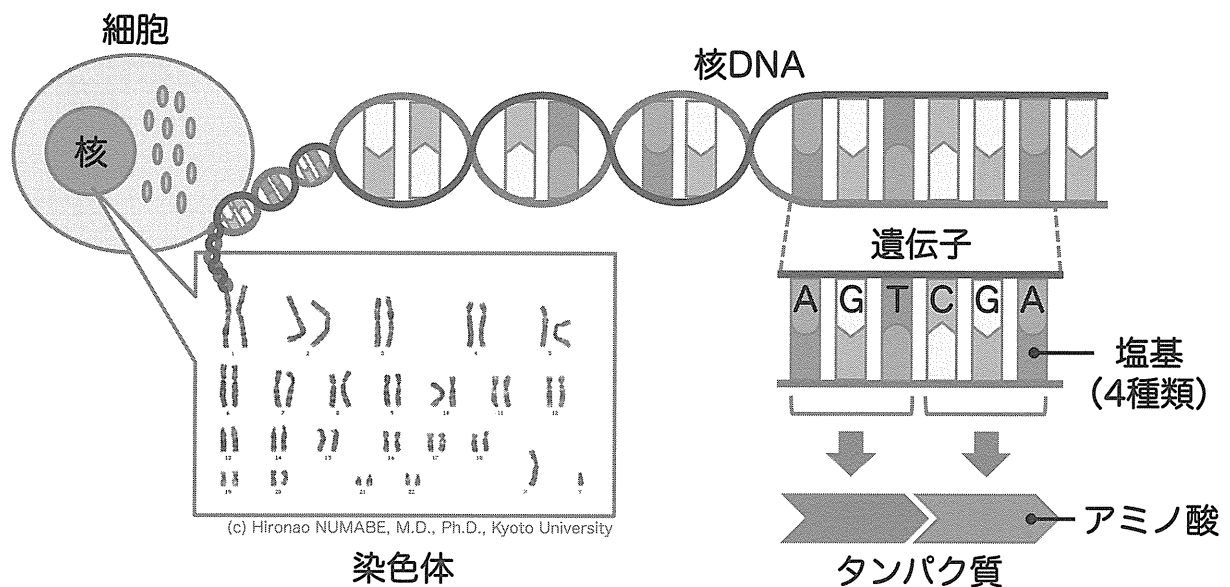


# 核DNA・染色体・遺伝子・タンパク質

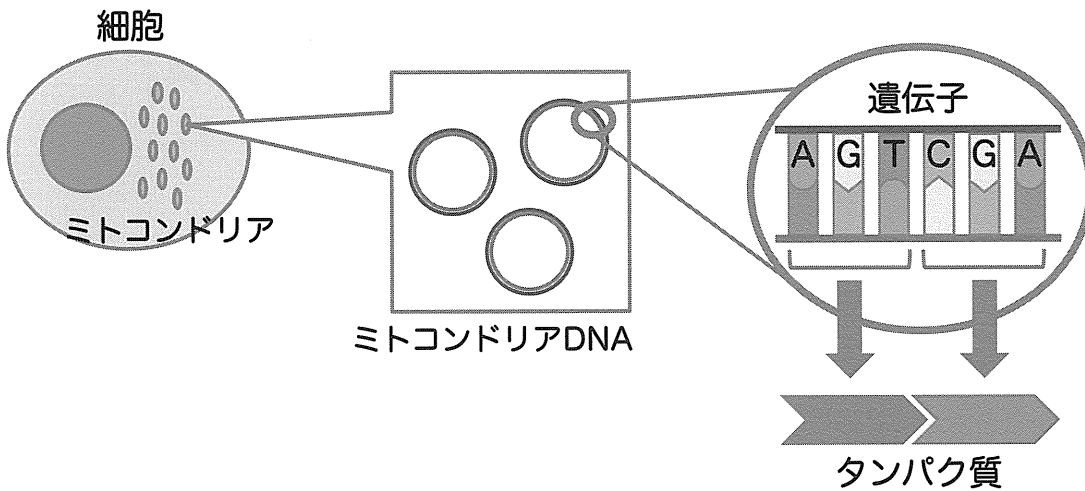


- ミトコンドリアに必要なタンパク質のうち、1500種類が核DNAの情報をもとに作られる
- 核DNAはミトコンドリアDNAの働きにも関与している

核DNAは、核という部分に入っているDNAで、一般的には単に「DNA」と呼ばれることが多いようです。核DNAは2本のひもが螺旋状に絡まったような構造をしています。時期によって複数の棒のような状態で存在していて、染色体と呼ばれます。DNAには、私たちの体を作ったり維持したりするのに必要な情報がたくさんつまっていて、その一つ一つを遺伝子と呼んでいます。塩基という4種類の物質（A・G・C・T）を暗号としてアミノ酸が作られ、それが連なってタンパク質となります。つまり遺伝子は私たちの体の設計図のようなものと言えます。

ミトコンドリアに必要なタンパク質のうち、約1500種類が核DNAの情報をもとに作られています。核DNAはミトコンドリアDNAの働きにも関与しています。

## ミトコンドリアDNA・遺伝子・タンパク質



- 一つの細胞に数百～数千個のミトコンドリアDNAが入っている
- ミトコンドリアに必要なタンパク質のうち、13種類がミトコンドリアDNAの情報をもとに作られる
- ミトコンドリアDNAは核DNAの約10倍変化しやすい

ミトコンドリアDNAは、ミトコンドリアの中に入っているDNAです。一つの細胞にはミトコンドリアが数百個存在していて、それぞれにミトコンドリアDNAが複数個ずつ入っているため、一つの細胞には数百～数千個のミトコンドリアDNAが入っています。その構造は、2本のひもが輪になったような形をしています。

ミトコンドリアに必要なタンパク質のうち、13種類がミトコンドリアDNAの情報をもとに作られます。ミトコンドリアDNAは変化が生じやすいことが知られていて、その頻度は核DNAの約10倍とされています。

## 代表的なミトコンドリアDNA変異

3243変異

→MELAS・CPEO・  
MERRF・Leigh

3271変異

→MELAS

tRNA-Leu

3460変異

→LHON

8344変異

→MERRF・Leigh

HSP  
D-loop  
LSP  
OH

14484変異

→LHON

13513変異

→MELAS・Leigh

11778変異

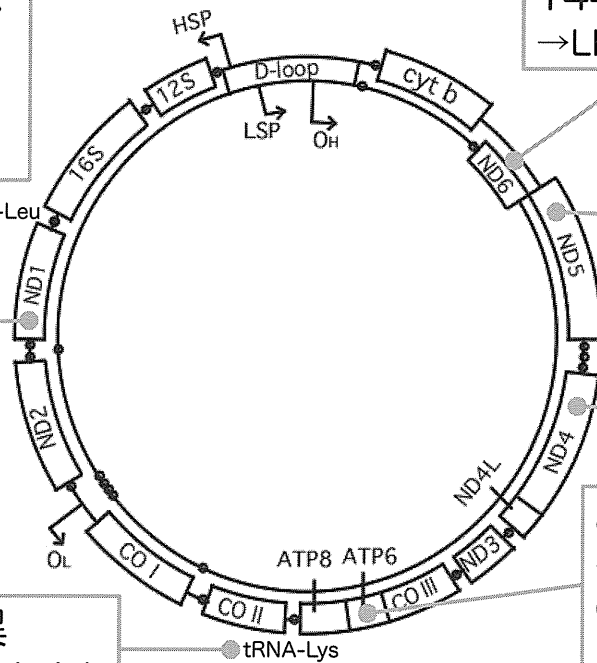
→LHON・Leigh

8993変異

→Leigh

9176変異

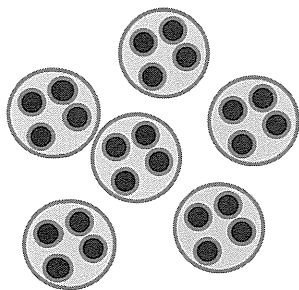
→Leigh



ミトコンドリア病の患者さんのミトコンドリアDNAを調べると、  
さまざまな変異が見つかります。  
そのうちいくつかは病気との関連が明らかになっています。  
また、同じ変異によって異なる病気を発症したり、  
同じ病気が異なる変異によって発症したりすることが分かっています。

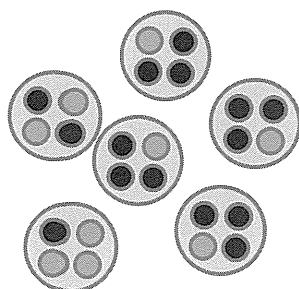
## ホモプラスミーとヘテロプラスミー

### ホモプラスミー



細胞中のミトコンドリアDNAが  
すべて同じ（異常または正常）

### ヘテロプラスミー

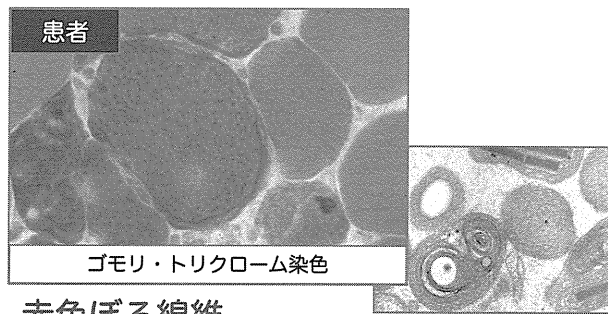


細胞中に正常なミトコンドリアDNAと  
異常なミトコンドリアDNAが混在している  
細胞や組織によって割合が異なる〈細胞／組織特異性〉  
異常DNAの割合が一定以上になると機能が障害される  
〈閾値（しきいち／いきち）効果〉  
異常DNAの割合は細胞分裂のときに変化する

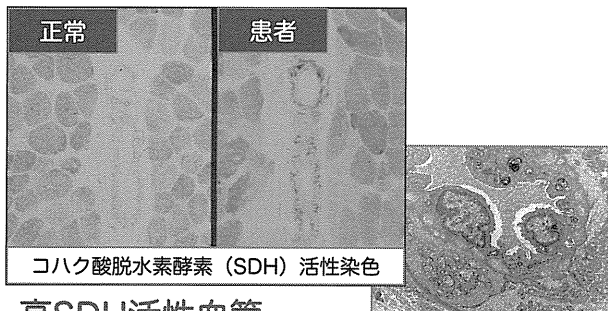
ミトコンドリアDNAの異常によって生じるミトコンドリア病の多くは、正常なミトコンドリアDNAと異常なミトコンドリアDNAが混在している「ヘテロプラスミー」の状態で見症します。この場合、細胞や組織によって異常DNAの割合が異なること（細胞／組織特異性）、異常DNAの割合が一定以上になると機能が障害されること（閾値効果）が特徴として挙げられます。

また、異常DNAの割合は、細胞分裂のときに変化します。つまり、一人の患者さんでも、体のどの部分にどのくらいの割合で異常DNAをもっているかによって症状は異なり、さらにその割合は変化すると考えられています。また、親から子へと伝わる時にも異常DNAの割合は変化します。

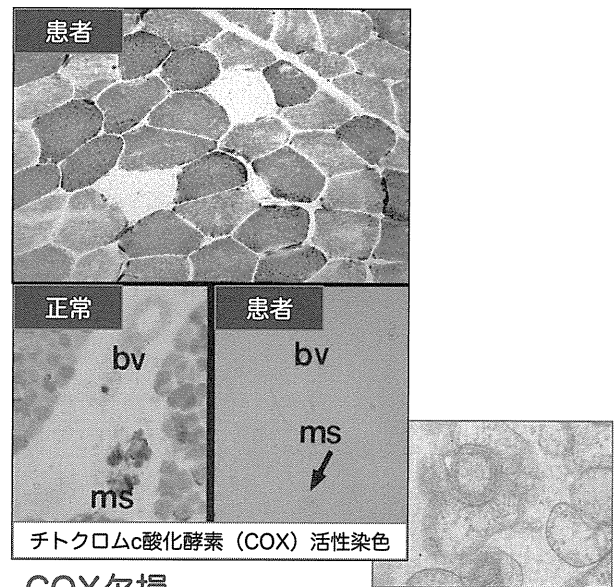
## ミトコンドリア病の病理検査 (左：光学／右：電子顕微鏡下の所見)



**赤色ぼろ線維**  
Ragged Red Fiber; RRF



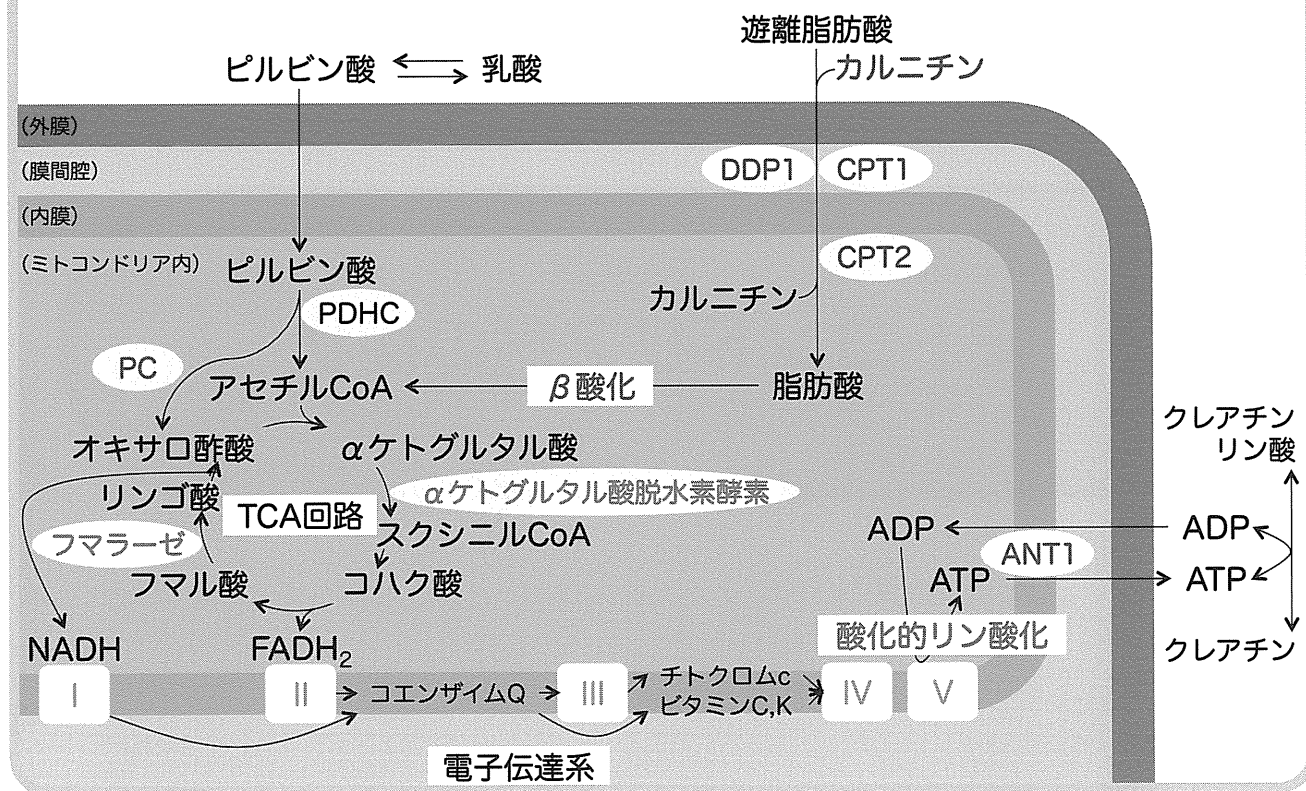
**高SDH活性血管**  
Strongly SDH-reactive blood vessel; SSV



**COX欠損**  
COX deficiency

病理検査は、筋生検などをおこなって細胞を採取し、薬品（染色液や反応液）で処理した後、顕微鏡で細胞の特徴を観察します。ミトコンドリア病の患者さんでは写真のような特徴的な所見が見られます。これらの所見があればミトコンドリアや細胞に異常があるということが分かります。

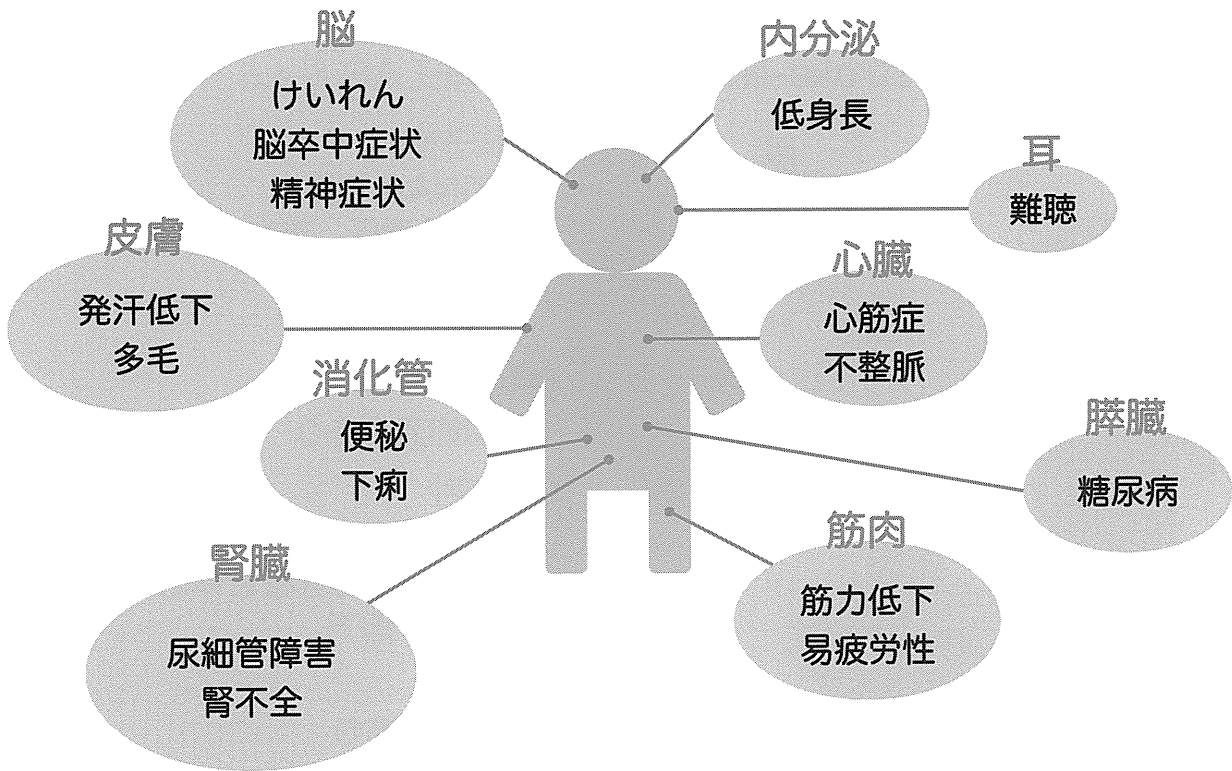
# ミトコンドリア病の生化学検査



生化学検査では、筋肉や培養細胞を用いて、ミトコンドリアの働きを調べます。ミトコンドリアでは、私たちが摂取した栄養素が、酵素と呼ばれるたんぱく質の働きによって順序よく分解されていきます。その過程でエネルギーが合成されます。このエネルギー合成に関わっている酵素や、合成中に消費・産生される物質を測定することによって、どの段階に異常があるのかを調べることができます。

## ミトコンドリア病の症状

## ミトコンドリア病の主な症状



ミトコンドリアは体中の細胞に存在しているため、ミトコンドリア病の症状は体のさまざまなところに現れます。そのため、一人の患者さんがいくつもの症状をもっている場合には、ミトコンドリア病が疑われることになります。特にエネルギーを多く必要とする脳や筋肉などは症状が出やすいことが知られていて、ミトコンドリア病は「ミトコンドリア脳症」「ミトコンドリア脳筋症」と呼ばれることもあります。

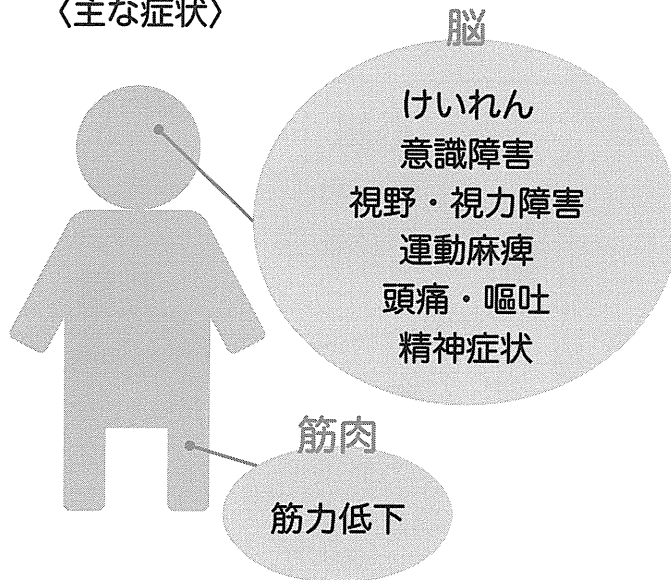
症状によって、卒中様症状を伴うミトコンドリア病 (MELAS)、ミオクローヌスを伴うミトコンドリア病 (MERRF)、慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (CPEO)、Leigh脳症など、さまざまな病気に分類されます。



# 卒中様症状を伴うミトコンドリア病

Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis  
and stroke-like episodes; MELAS (メラス)

〈主な症状〉



発症時期＝小児～成人

〈遺伝子検査〉

mtDNA点変異

＝母系遺伝、まれに突然変異

核DNA異常？

＝メンデル遺伝

〈病理〉

特徴的変化あり

〈生化学〉

髄液・血中乳酸値が中～高度に上昇

電子伝達系酵素複合体活性 (I、IV、  
複数) が低下

〈画像〉

異常所見あり

卒中様症状を伴うミトコンドリア病 (MELAS) には、

急激な意識障害や運動麻痺など脳卒中に似た症状が現れるという特徴があります。

心臓や膵臓、耳、内分泌器官などの臓器に症状がおこる場合もあります。

症状の種類や程度は患者さんごとに異なり、

一人の患者さんでも時間とともに変化することがあります。

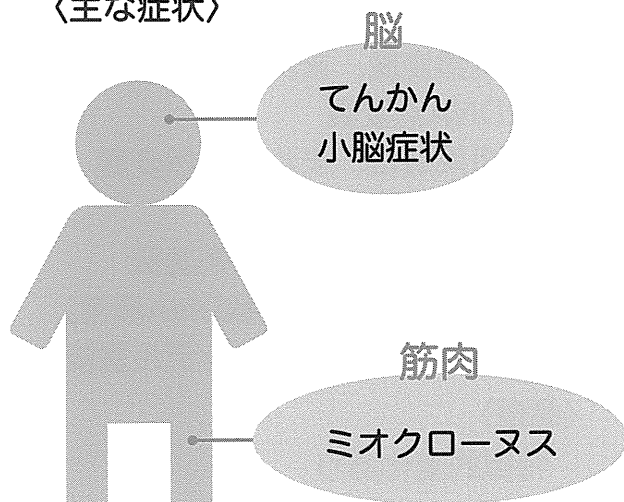
多くの患者さんで、ミトコンドリアDNAの点変異が見つかるため、

通常は母系遺伝すると考えられますが、中には当てはまらない人もいます。

## ミオクローヌスを伴うミトコンドリア病

Myoclonic epilepsy with ragged-red fibers; MERRF (マーフ)

〈主な症状〉



発症時期＝小児～成人

〈遺伝子検査〉

mtDNA点変異

＝母系遺伝、まれに突然変異

核DNA異常？

＝メンデル遺伝

〈病理〉

特徴的変化あり

〈生化学〉

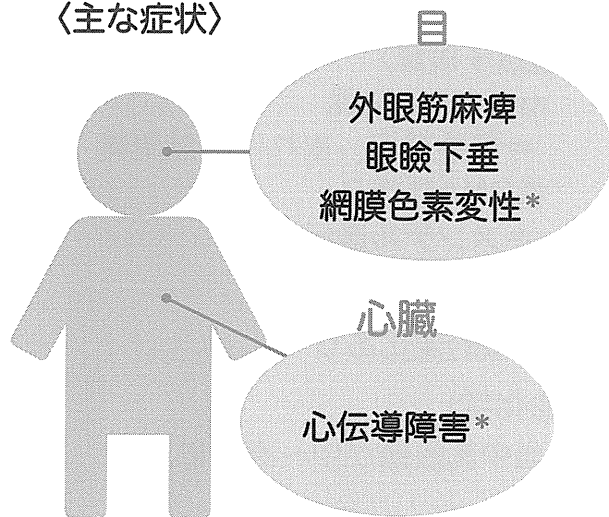
血中乳酸値が中～高度に上昇

ミオクローヌスを伴うミトコンドリア病（MERRF）の症状は、主に脳と筋肉に現れます。体がふらついたり（小脳症状）、自分の意思とは関係なく筋肉が動いたりします（ミオクローヌス）。まれに脳卒中のような症状がおこることもあります。多くの患者さんで、ミトコンドリアDNAの点変異が見つかるため、通常は母系遺伝すると考えられますが、中には当てはまらない人もいます。

# 慢性進行性外眼筋麻痺症候群

Chronic progressive external ophthalmoplegia; CPEO (シーピーイーオー)

## 〈主な症状〉



発症時期＝小児～成人

\* = Kearns-Sayre (カーンズ・セイヤー) 症候群

## 〈遺伝子検査〉

mtDNA単一欠失

= 突然変異、まれに母系遺伝

mtDNA点変異

= 母系遺伝、まれに突然変異

mtDNA重複

= 突然変異または母系遺伝

mtDNA多重欠失 (核DNA異常)

= 突然変異またはメンデル遺伝

## 〈病理〉

特徴的変化あり

## 〈生化学〉

血中乳酸値が軽度上昇

慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (CPEO) の主な症状は、目の周りの筋肉が麻痺して眼球を動かせなくなることです。

これに網膜の変性と心臓の伝導障害を合併する場合、Kearns-Sayre症候群と呼ばれます。

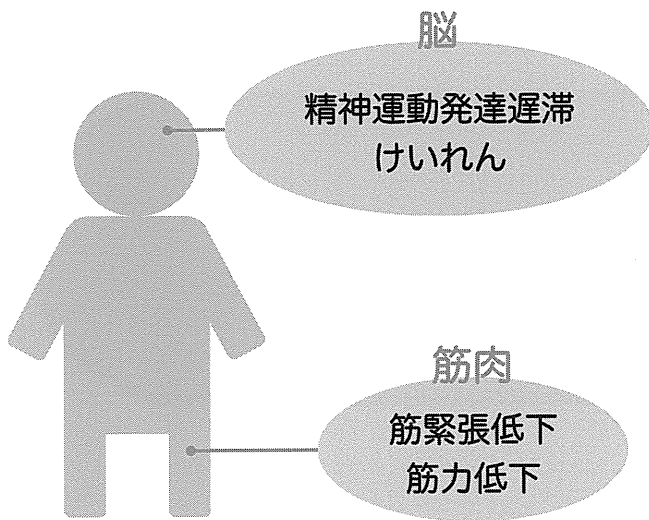
骨格筋、膵臓、腎臓、消化管などの臓器に症状が現れることもあります。

遺伝子検査では、多くの場合、ミトコンドリアDNAの変異が認められます。

変異の種類によって、由来や次世代への遺伝の仕方が異なります。

## Leigh (リー) 脳症

### 〈主な症状〉



発症時期＝乳幼児～小児

### 〈遺伝子検査〉

mtDNA点変異  
＝母系遺伝、まれに突然変異  
核DNA異常  
＝メンデル遺伝

### 〈病理〉

特徴的変化なし

### 〈生化学〉

髄液・血中乳酸値が高度に上昇  
電子伝達系酵素複合体活性 (I、II、  
IV、V、複数) が低下  
ATP合成が低下

### 〈画像〉

異常所見あり

Leigh脳症では、脳と筋肉に主な症状が現れます。

通常は乳幼児期に発症し、精神運動発達遅滞、けいれん、筋緊張や筋力の低下といった症状が見られます。

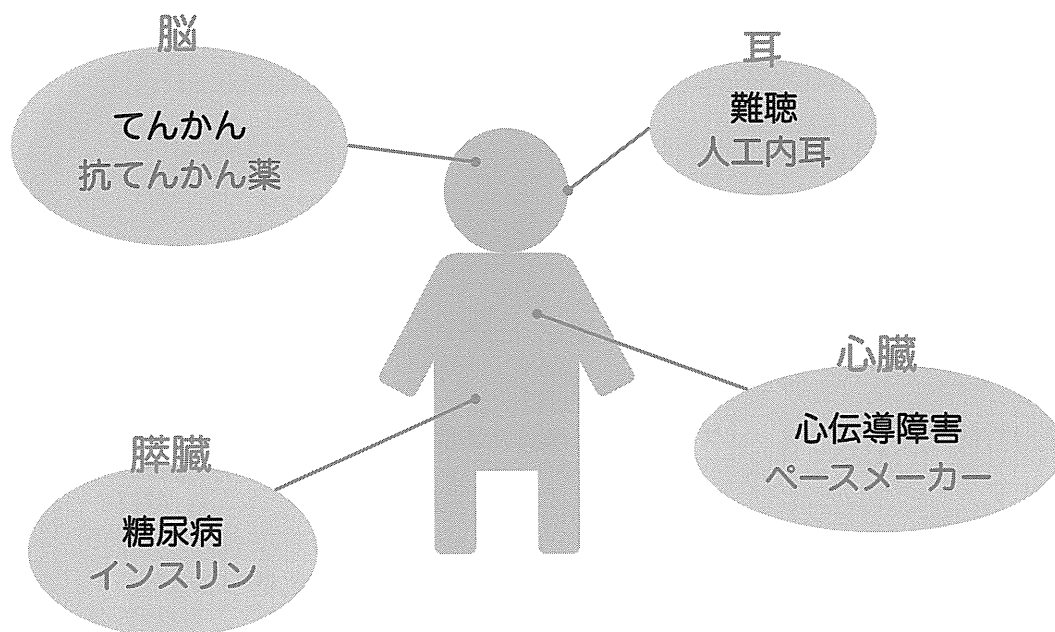
ただし発症時期や進行の度合いは患者さんによってさまざまです。

遺伝子変異は、ミトコンドリアDNAの場合と核DNAの場合があります。

遺伝子によって、由来や次世代への遺伝の仕方が異なります。

## ミトコンドリア病の治療

## ミトコンドリア病の治療法（対症療法）



ミトコンドリア病の治療法は、大きく二つに分かれます。

一つは、現れている症状を和らげる対症療法です。

糖尿病やてんかんなど、有効な治療法が確立されている症状に対しては、その治療法が用いられます。難聴や心伝導障害については、医療機器を利用することで、低下した臓器の機能を補うことができます。

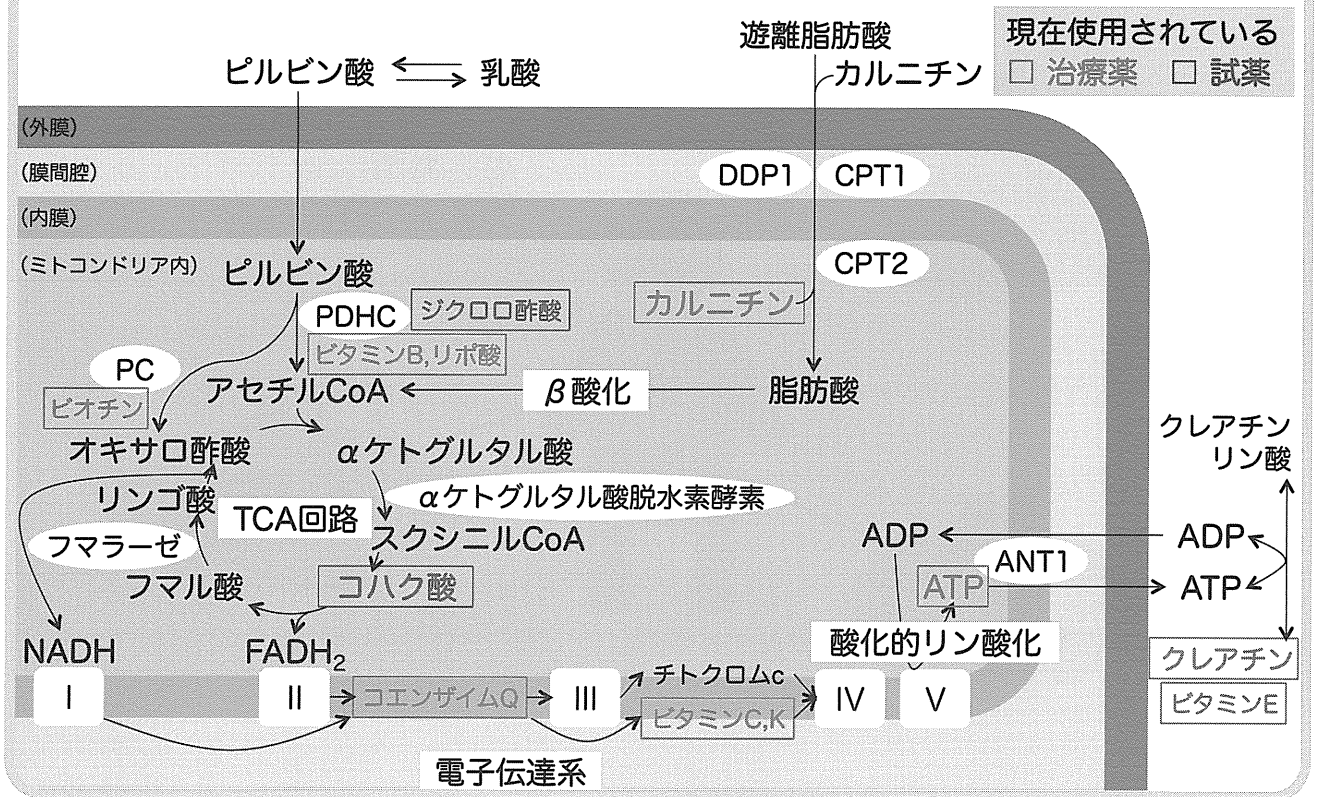
また、MELASという病気に対しては、アルギニンを使用することで、脳卒中様症状を軽くさせようという臨床試験が行われました。

その結果はまだ公表されていませんが、

一部の患者さんに有効であったという過去の報告があります。

対症療法は、各臓器の専門医に診てもらうことが望ましいですので、診療科の多い病院を中心として医療を受けることをお勧めします。

# ミトコンドリア病の治療法（原因療法）



もう一つの治療法は、

病気の原因であるミトコンドリア機能の低下を改善させる原因療法です。

ミトコンドリアでの代謝に関わる物質やビタミンなどが使用されています。

ただし現時点では、確実に有効性が証明されているものはありません。

生活上の注意点としては、ミトコンドリア機能を低下させるような行動は避けることが望ましいと考えられます。

飲酒、過食や飢餓は、ミトコンドリアに負担をかけます。

睡眠は十分とることが大切です。

感染をきっかけに症状が悪化することもありますので、注意しましょう。

栄養バランスのよい、ビタミンの多い食事と適度の運動、

生活リズムを整えることが、なにより重要です。

## ミトコンドリア病のための社会資源



## 代表的な医療・福祉制度

### 特定疾患治療研究事業

対象：  
ミトコンドリア病の認定基準を満たす人  
内容：  
医療費の助成・居宅生活支援

### 高額療養費制度

対象：  
医療費が一定額を超えた人  
内容：  
医療費の払い戻し

### 小児慢性特定疾患治療研究事業

対象：  
認定基準を満たす症状をもつ18歳未満の子ども  
内容：  
医療費の助成

### 介護保険

対象：  
介護の必要な一定年齢以上の人  
内容：  
介護サービスの利用

### 身体障害者手帳

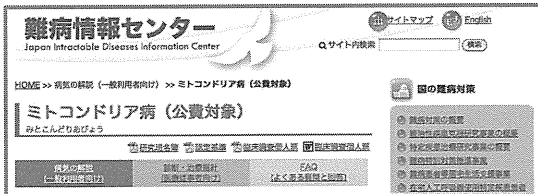
対象：  
認定基準を満たす障害をもつ人  
内容：  
補装具の交付・税金の減免・交通費の割引など

### 障害年金

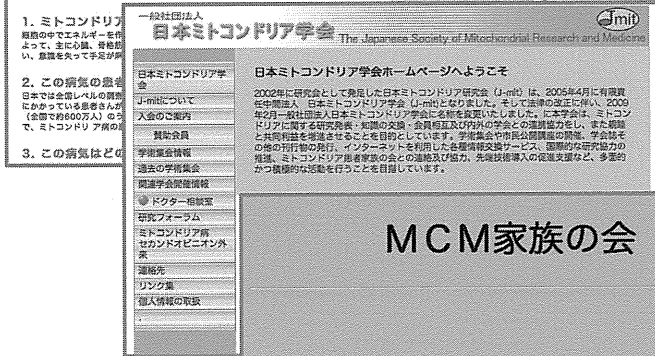
対象：  
障害をもつ年金加入者  
内容：  
年金の給付

ミトコンドリア病の医療・福祉制度には、さまざまなものがあります。利用できる制度は、病気の状態やお住まいの地域などによって異なります。詳しくは、お住まいの市区町村の担当窓口、保健所、通院している病院の医療福祉相談室などでご相談ください。制度をよく理解して有効に利用することで、療養生活をより快適に過ごすことができるでしょう。

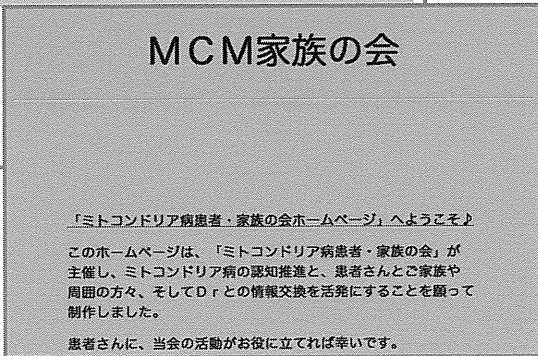
# 情報サイト



難病情報センター  
病気の解説や研究班の活動など  
<http://www.nanbyou.or.jp/>



日本ミトコンドリア学会  
ドクター相談室や学術活動など  
<http://www.j-mit.org/>

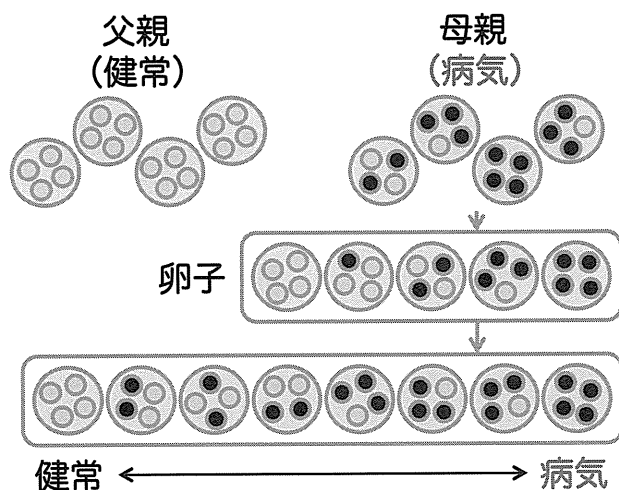


ミトコンドリア病  
患者・家族の会  
病気に関する情報共有など  
<http://www.mitochon.org/>

インターネット上の情報源には、  
国の「難病情報センター」や専門家による「ミトコンドリア学会」、  
当事者による「ミトコンドリア病患者・家族の会」のページがあります。  
ミトコンドリア病についてのさまざまな情報が公開されています。

## ミトコンドリア病の遺伝

## ミトコンドリアDNAの遺伝 = 母系（母性）遺伝



- ・子どもへは母親のミトコンドリアが受け継がれる（父系遺伝は1例のみ）
- ・子どもの症状の有無や程度は、ミトコンドリアDNAの変化が、どの細胞にどのくらいの割合で存在するかによって異なるため、予測が難しい

ミトコンドリアDNAは、母親から子どもに受け継がれます。

これを母系（母性）遺伝と呼びます。

父親のミトコンドリアは子どもへは通常受け継がれません。

（これまでに1例のみ報告されています。）

子どもの症状の有無や程度は、ミトコンドリアDNAの変化が、どの細胞にどのくらいの割合で存在するかによって異なるため、予測が難しいと考えられています。