

replication. Further analyses, including brain biopsy or autopsy, will be required to test these predictions.

5. Conclusion

We identified heteroplasmic m.1624C>T mutation in a proband and his mother who suffered from repeated consciousness disturbance, cognitive decline, and personality change. In comparison with individuals with homoplasmic m.1624C>T mutation, our cases exhibited milder symptoms and course. Individual variability in the clinical features was apparent; this may depend upon the heteroplasmy load and unknown modifying factors.

Acknowledgments

The authors thank the patients for their participation in this study. We also thank Ms. Ishigami, Ms. Hiwatashi, and Ms. Agemura for their excellent technical assistance. This work was supported in part by grants-in-aid for research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (AS and MN) and grants-in-aid from the Research Committee of CNS Degenerative Diseases and the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (AS).

References

- Bai, R.K., Wong, L.J., 2004. Detection and quantification of heteroplasmic mutant mitochondrial DNA by real-time amplification refractory mutation system quantitative PCR analysis: a single-step approach. *Clin. Chem.* 50, 996–1001.
- Borkowski, J.G., Benton, A.L., Spreen, O., 1967. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia* 5, 135–140.
- Brandon, M.C., Lott, M.T., Nguyen, K.C., Spolim, S., Navathe, S.B., Baldi, P., Wallace, D.C., 2005. MITOMAP: a human mitochondrial genome database—2004 update. *Nucleic Acids Res.* 33, D611–D613.
- Choi, B.O., Hwang, J.H., Cho, E.M., Jeong, E.H., Hyun, Y.S., Jeon, H.J., Seong, K.M., Cho, N.S., Chung, K.W., 2010. Mutational analysis of whole mitochondrial DNA in patients with MELAS and MERRF diseases. *Exp. Mol. Med.* 42, 446–455.
- Corrigan, J.D., Hinkley, N.S., 1987. Relationships between parts A and B of the Trail Making Test. *J. Clin. Psychol.* 43, 402–409.
- DiMauro, S., Moraes, C.T., 1993. Mitochondrial encephalomyopathies. *Arch. Neurol.* 50, 1197–1208.
- Fattal, O., Budur, K., Vaughan, A.J., Franco, K., 2006. Review of the literature on major mental disorders in adult patients with mitochondrial diseases. *Psychosomatics* 47, 1–7.
- Genasetti, A., Valentino, M.L., Carelli, V., Vigetti, D., Viola, M., Karousou, E.G., Melzi d'Eril, G.V., De Luca, G., Passi, A., Pallotti, F., 2007. Assessing heteroplasmic load in Leber's hereditary optic neuropathy mutation 3460G→A/MT-ND1 with a real-time PCR quantitative approach. *J. Mol. Diagn.* 9, 538–545.
- Ichiba, M., Nakamura, M., Kusumoto, A., Mizuno, E., Kurano, Y., Matsuda, M., Kato, M., Agemura, A., Tomemori, Y., Muroya, S., Nakabeppu, Y., Sano, A., 2007. Clinical and molecular genetic assessment of a chorea-acanthocytosis pedigree. *J. Neurol. Sci.* 263, 124–132.
- Jeppesen, T.D., Schwartz, M., Frederiksen, A.L., Wibrand, F., Olsen, D.B., Vissing, J., 2006. Muscle phenotype and mutation load in 51 persons with the 3243A>G mitochondrial DNA mutation. *Arch. Neurol.* 63, 1701–1706.
- Kato, M., Nakamura, M., Ichiba, M., Tomiyasu, A., Shimo, H., Higuchi, I., Ueno, S., Sano, A., 2011. Mitochondrial DNA deletion mutations in patients with neuropsychiatric symptoms. *Neurosci. Res.* 69, 331–336.
- Laloi-Michelin, M., Meas, T., Ambonville, C., Bellanne-Chantelot, C., Beaufls, S., Massin, P., Vialettes, B., Gin, H., Timsit, J., Bauduceau, B., Bernard, L., Bertin, E., Blicke, J.F., Cahen-Varsaux, J., Cailleba, A., Casanova, S., Cathebras, P., Charpentier, G., Chedin, P., Crea, T., Delemer, B., Dubois-Laforgue, D., Duchemin, F., Ducluzeau, P.H., Bouhanick, B., Dusselier, L., Gabreau, T., Grimaldi, A., Guerci, B., Jacquin, V., Kaloustian, E., Larger, E., Leclaire-Collet, A., Lorenzini, F., Louis, J., Mausset, J., Murat, A., Nadler-Fluteau, S., Olivier, F., Paquis-Flucklinger, V., Paris-Bockel, D., Raynaud, I., Reznik, Y., Riveline, J.P., Schneebeli, S., Sonnet, E., Sola-Gazagnes, A., Thomas, J.L., Tralusi, B., Virally, M., Guillausseau, P.J., 2009. The clinical variability of maternally inherited diabetes and deafness is associated with the degree of heteroplasmy in blood leukocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 3025–3030.
- Macmillan, C., Lach, B., Shoubridge, E.A., 1993. Variable distribution of mutant mitochondrial DNAs (tRNA[Leu3243]) in tissues of symptomatic relatives with MELAS: the role of mitotic segregation. *Neurology* 43, 1586–1590.
- McFarland, R., Clark, K.M., Morris, A.A., Taylor, R.W., Macphail, S., Lightowers, R.N., Turnbull, D.M., 2002. Multiple neonatal deaths due to a homoplasmic mitochondrial DNA mutation. *Nat. Genet.* 30, 145–146.
- Munakata, K., Fujii, K., Nanko, S., Kunugi, H., Kato, T., 2007. Sequence and functional analyses of mtDNA in a maternally inherited family with bipolar disorder and depression. *Mutat. Res.* 617, 119–124.
- Nelson, H.E., 1976. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 12, 313–324.
- Newton, C.R., Graham, A., Heptinstall, L.E., Powell, S.J., Summers, C., Kalsheker, N., Smith, J.C., Markham, A.F., 1989. Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS). *Nucleic Acids Res.* 17, 2503–2516.
- Nomiyama, T., Tanaka, Y., Piao, L., Hattori, N., Uchino, H., Watada, H., Kawamori, R., Ohta, S., 2004. Accumulation of somatic mutation in mitochondrial DNA and atherosclerosis in diabetic patients. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1011, 193–204.
- Olsson, C., Johnsen, E., Nilsson, M., Wilander, E., Syvanen, A.C., Lagerstrom-Fermer, M., 2001. The level of the mitochondrial mutation A3243G decreases upon ageing in epithelial cells from individuals with diabetes and deafness. *Eur. J. Hum. Genet.* 9, 917–921.
- Rollins, B., Martin, M.V., Sequeira, P.A., Moon, E.A., Morgan, L.Z., Watson, S.J., Schatzberg, A., Akil, H., Myers, R.M., Jones, E.G., Wallace, D.C., Bunney, W.E., Vawter, M.P., 2009. Mitochondrial variants in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *PLoS One* 4, e4913.
- Rorbach, J., Yusoff, A.A., Tuppen, H., Abg-Kamaludin, D.P., Chrzanoska-Lightowers, Z.M., Taylor, R.W., Turnbull, D.M., McFarland, R., Lightowers, R.N., 2008. Overexpression of human mitochondrial valyl tRNA synthetase can partially restore levels of cognate mt-tRNA^{Val} carrying the pathogenic C25U mutation. *Nucleic Acids Res.* 36, 3065–3074.
- Rosignol, D.A., Frye, R.E., 2012. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol. Psychiatry* 17, 290–314.
- Sakiyama, Y., Okamoto, Y., Higuchi, I., Inamori, Y., Sangatsuda, Y., Michizono, K., Watanabe, O., Hatakeyama, H., Goto, Y., Arimura, K., Takashima, H., 2011. A new phenotype of mitochondrial disease characterized by familial late-onset predominant axial myopathy and encephalopathy. *Acta Neuropathol.* 121, 775–783.
- Shiraiwa, N., Ishii, A., Iwamoto, H., Mizusawa, H., Kagawa, Y., Ohta, S., 1993. Content of mutant mitochondrial DNA and organ dysfunction in a patient with a MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *J. Neurol. Sci.* 120, 174–179.
- 't Hart, L.M., Jansen, J.J., Lemkes, H.H., de Knijff, P., Maassen, J.A., 1996. Heteroplasmy levels of a mitochondrial gene mutation associated with diabetes mellitus decrease in leucocyte DNA upon aging. *Hum. Mutat.* 7, 193–197.
- Wechsler, D., 1981. WAIS-R Manual. The psychological Corporation, San Antonio, TX, U.S.A.
- Wechsler, D., 1997. WAIS-III Administration and Scoring Manual. The psychological Corporation, San Antonio, TX, U.S.A.
- Zhang, C., Liu, V.W., Addessi, C.L., Sheffield, D.A., Linnane, A.W., Nagley, P., 1998. Differential occurrence of mutations in mitochondrial DNA of human skeletal muscle during aging. *Hum. Mutat.* 11, 360–371.

XIII ミトコンドリア病

ミトコンドリア病：概論

The overview of mitochondrial respiratory chain disorders

Key words : ATP, ミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症(MRCD), 致死型乳児ミトコンドリア病(LIMD), 次世代シーケンサー, エキソーム解析

大竹 明

はじめに

ミトコンドリアの役割は多数あるが、最も大切なのはエネルギー(ATP)の生合成であり、その役割を担うのが呼吸鎖複合体である。したがって、‘ミトコンドリア病はミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症(mitochondrial respiratory chain disorders: MRCD)である’と考えれば、その成因・病態、更には診断・治療に対する解釈が飛躍的に深まる(図1)。

1. ミトコンドリア呼吸鎖¹⁾

ラボアジェが‘生命は燃焼により支えられて

いる’という概念を提唱し、やがてミトコンドリアが‘powerhouse of the cell(細胞内の発電所)’として脚光を浴びた。真核生物は、主に炭水化物を酸素を用いて燃焼させ、それにより莫大なエネルギーを得ている。その反応は細胞内のミトコンドリアで起こる。このメカニズムの発見におけるブレークポイントが、‘エネルギーの通貨’といわれるATPと他の高エネルギーリン酸化合物の発見であった。実に1日で体重の半分の重量にもなるATPが生成され消費されている計算になる。

生体内におけるATP生成反応は下記の2つである。

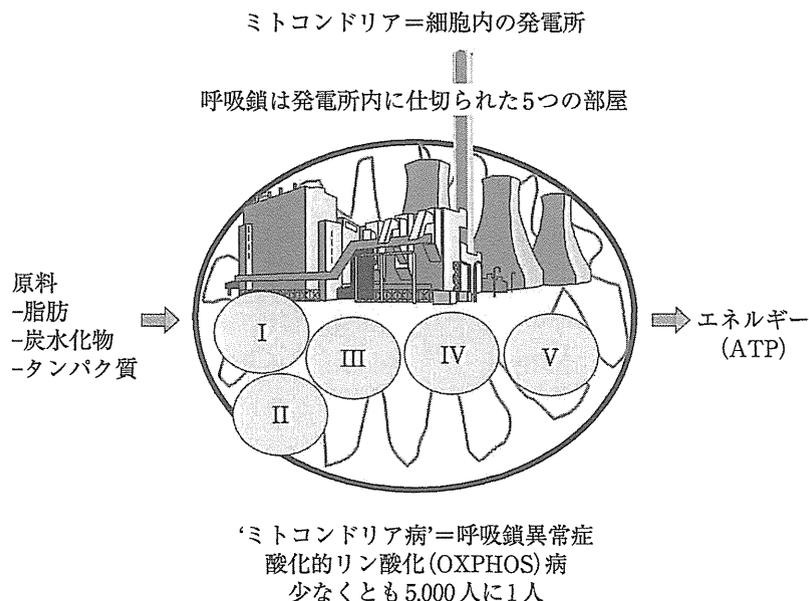


図1 ミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症(mitochondrial respiratory chain disorders: MRCD)としてのミトコンドリア病

Akira Ohtake: Department of Pediatrics, Saitama Medical University 埼玉医科大学 小児科

0047-1852/12/¥60/頁/JCOPY

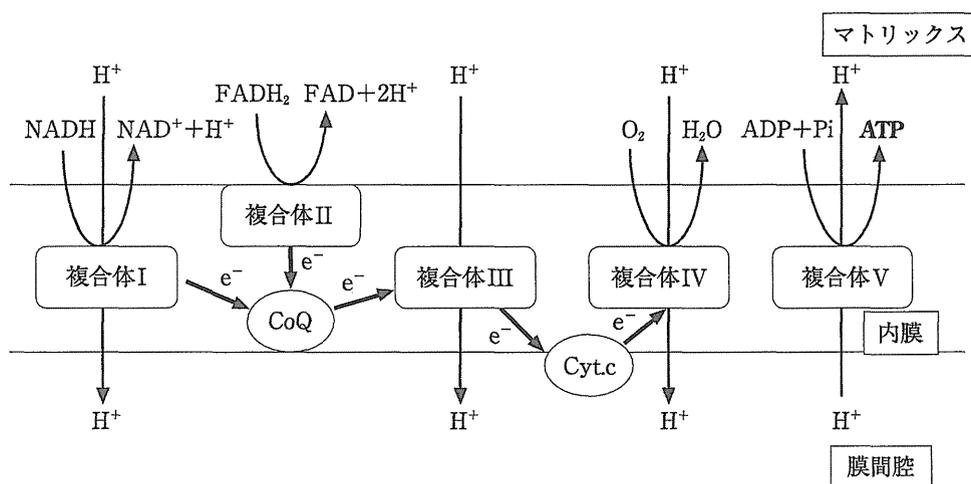


図2 ミトコンドリア呼吸鎖複合体

CoQ: コエンザイム Q, Cyt.c: シトクローム C.

表1 電子伝達系(呼吸鎖複合体I-IV)の反応

呼吸鎖複合体I: $\text{NADH} + \text{Q} + \text{H}^+ \rightarrow \text{NAD}^+ + \text{QH}_2$

呼吸鎖複合体II: $\text{succinate} + \text{Q} \rightarrow \text{fumarate} + \text{QH}_2$

呼吸鎖複合体III: $\text{QH}_2 + 2\text{cyt c}(\text{Fe}^{3+}) \rightarrow \text{Q} + 2\text{cyt c}(\text{Fe}^{2+}) + 2\text{H}^+$

呼吸鎖複合体IV: $4\text{cyt c}(\text{Fe}^{2+}) + 4\text{H}^+ + \text{O}_2 \rightarrow 4\text{cyt c}(\text{Fe}^{3+}) + 2\text{H}_2\text{O}$

Q: コエンザイム Q, QH_2 : 還元型コエンザイム Q, $\text{cyt c}(\text{Fe}^{3+})$: 酸化型シトクローム C, $\text{cyt c}(\text{Fe}^{2+})$: 還元型シトクローム C.

1) 解糖

1分子のブドウ糖が2分子の乳酸に転換される間に2分子のATPを生成する。迅速な反応でアロステリック効果で速度の調節も可能であり、初期の筋肉運動で利用されている。その反面、非効率で乳酸がすぐに蓄積し長時間の維持は不可能である。

2) 酸化的リン酸化

ブドウ糖の炭酸ガスへの完全なる酸化で、1分子のブドウ糖から35-36分子のATP(臓器により異なる)を生成する。このATP産生とそれに伴い生成されたNADH, FADH_2 の NAD^+ , FAD への再酸化を行うのが呼吸鎖複合体である(図2)。電子伝達系は複合体I~IVまでを指し、呼吸鎖はI~IVの電子伝達系複合体にATP合成酵素(複合体V)を加えた総称である。各複合体の生体内での存在比率はウシ心臓ミトコンドリアで調べられており、I : II : III : IV : V = $[1.1 \pm 0.2] : [1.3 \pm 0.1] : [3] : [6.7 \pm 0.8] : [3.5$

$\pm 0.2]$ と報告されている²⁾。

呼吸鎖は2つの部分に分けて考える。前半は複合体I~IVまでで、その連動した働きで電子(e^-)伝達が行われるが、これはミトコンドリアマトリックスから膜間腔へのプロトン(H^+)の汲み出しを伴う。この電子伝達がスムーズにいくように各複合体は互いに寄り添い、更なる大分子複合体である超複合体を形成する。その詳細はまだ不明の点が多いが、哺乳類においては少なくともI, III, IVが超複合体を形成していることが知られている²⁾。

以上4つの反応をまとめると表1のようになる。

後半は、逆にこの膜間腔に蓄積したプロトン(H^+)をマトリックスへ汲み上げる力を利用し、分子モーターである呼吸鎖複合体V(ATPase)がATPを生成する。

表2 ミトコンドリア病の臨床症状
 <The A to Z of mitochondrial neuromuscular disease symptoms>

Adult-onset myopathy	Neuropathy
Basal ganglia signs	Ophthalmoplegia
Cardiomyopathy	Poor head control
Dystonia	Questionable diagnosis
Exercise intolerance	Rhabdomyolysis
Failure to thrive	Spastic paraplegia
Gut dysmotility	Tremor
Hypotonia	Unexplained association of symptoms
Infantile encephalomyopathy	Valproate intolerance
Juvenile-onset strokes	Wasting
Kyphosis	Xertional myoglobinuria
Leukodystrophy	Yo-yo-ing clinical course
Myoclonic epilepsy	Zestlessness

David R Thorburn 氏 (Murdoch Childrens Research Institute, Melbourne, Australia) からの私信.

いかなる症状, いかなる臓器・組織, 何歳でも, いかなる遺伝形式でも

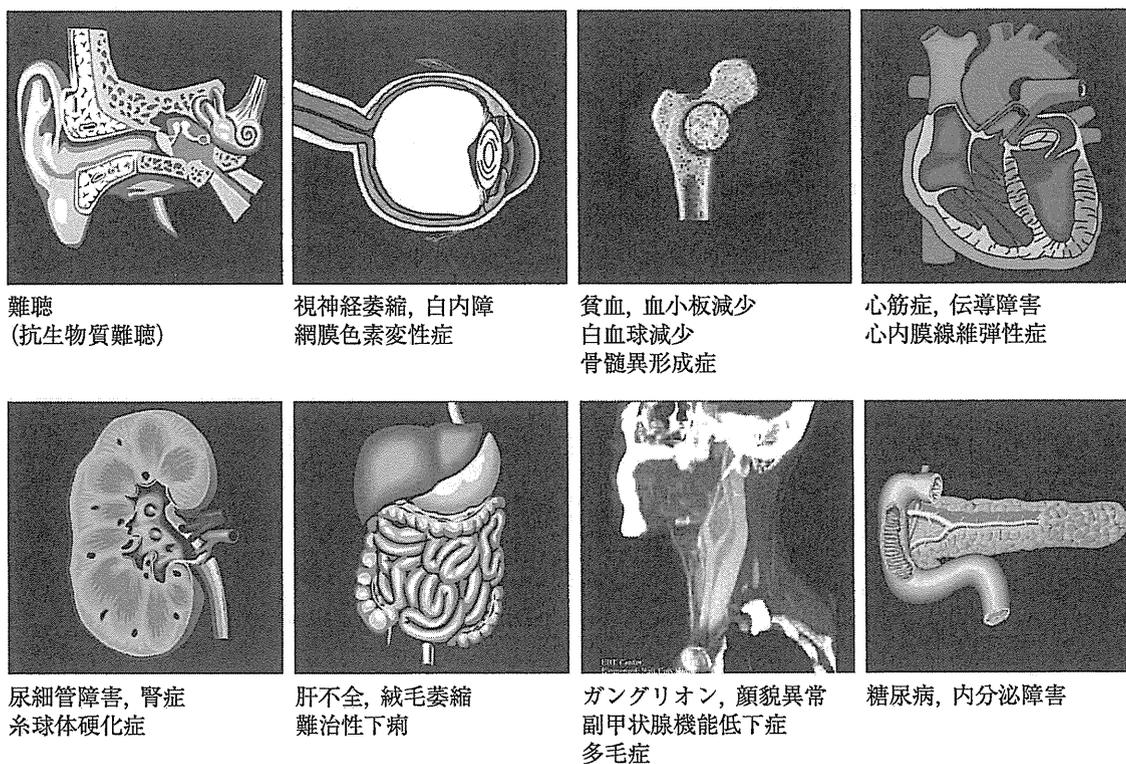


図3 ミトコンドリア病の発症形態

(Munnich A, Rustin P (Am J Med Genet 106: 4-17, 2001)ほかを改変)

2. ミトコンドリア病の臨床

いかなる症状, いかなる臓器・組織, 何歳で

も, そしていかなる遺伝形式でも発病しうるのがミトコンドリア病である(表2, 図3). 従来神経・筋肉の病気と考えられていたが, ミトコ

ンドリア心筋症, 肝症など単独の臓器障害を呈するミトコンドリア病も多い. これらを加えれば最も多いエネルギー代謝系の先天代謝異常症であり, 出生5,000人に1人³⁾とされる.

呼吸鎖はミトコンドリア遺伝子と核遺伝子の共同作業で生合成される(図4). したがってミトコンドリア病は, ミトコンドリア遺伝(母系遺伝)形式以外に常染色体優性・劣性, X連鎖のすべての遺伝形式で発病しうる. 特に幼小児期発症例は症状が多彩で重篤な症例が多く, その9割以上は核遺伝子異常によるものである⁴⁾.

①脳筋症状, ②消化器・肝症状, ③心筋症状が3大症状とされる. 従来ミトコンドリア病の主体とされてきた, いわゆる‘ミトコンドリア脳筋症’は比較的軽症のミトコンドリア病に属し, 年長発症例に多い.

3. ミトコンドリア病の酵素(生化学)診断

図5に著者らが診断したミトコンドリア病の臨床診断の内訳を示す. 従来からいわれている神経・筋症状を中心とする患者は, Leigh脳症38例, はっきりした原因の同定できなかった神経変性疾患11例, いわゆるミトコンドリア脳筋症38例の合計87例で $87/232=37\%$ になる. 裏を返せばそれ以外が2/3を占めることになり, その中でも致死型乳児ミトコンドリア病(lethal infantile mitochondrial disease: LIMD)が41例で, 同様の経過で発症しながら1歳以上まで存命した非致死型乳児ミトコンドリア病(non lethal infantile mitochondrial disease: NLIMD)と合わせると59例に達し, 臨床診断として圧倒的多数を占める. LIMDとは新生児期に発症する高乳酸血症を伴う多臓器不全で, 多くは不慮の転帰をとり, 従来はその多くが診断されずに原因不明のまま亡くなっていたものと考えられる.

また心筋症⁵⁾, 肝症など単独臓器障害のみを示すミトコンドリア病の存在も忘れてはならない. ミトコンドリア肝症と心筋症は罹患臓器以外で異常の検出される割合が極めて低く, 生検あるいは剖検による罹患臓器を用いた呼吸鎖の

検索が必須となる⁶⁾. 特にミトコンドリア心筋症は他臓器症状の出現率が極めて低く, 心臓移植の良好な適応となる. 他疾患のしっかりと除外された原因不明の心筋症の場合, ミトコンドリア心筋症診断のために心筋生検が必要との報告⁷⁾もあり, 著者らも国立成育医療研究センターとの共同研究で, 生検心筋数mgを用いた呼吸鎖酵素活性測定に成功している.

酵素(生化学)診断においては組織特異性には非常な注意が必要であり, 正確な診断のためにはできるだけ多くの細胞・臓器の収集・解析が必要となる. 特に心筋症・肝症では罹患臓器そのものの解析が必須であることは上述したが, これに対しLeigh脳症など神経・筋症状中心のものは皮膚線維芽細胞でも異常の検出率が高い. つまり幼小児期発症の重篤な患者ほど罹患臓器の解析が必要となるが, 年長児・成人発症の神経・筋症状を中心とする患者では侵襲の少ない皮膚線維芽細胞の解析も意義がある.

最近のトピックとしてSIDS/SUDと診断されていた患者におけるミトコンドリア異常症の頻度の高さ⁸⁾があげられる. この論文中でYamamotoらは, 不幸にして亡くなった患者における皮膚線維芽細胞を含む複数の細胞・臓器・組織保存の重要性を説いている.

4. ミトコンドリア病の遺伝子診断

核遺伝子異常の探索とその機能解明が現在の病態解明の中心であり, その結果新しい治療法も生まれつつある. 図6にミトコンドリア病病因遺伝子発見の歴史を示す. 当初はミトコンドリア遺伝子異常の報告が中心であった. しかし最近では逆転し, 著者のまとめたところでは, ミトコンドリア遺伝子異常の病因としての報告が37遺伝子中34遺伝子ではほぼ終了しているのに対して, 核遺伝子の病因としての報告は102遺伝子を数えている.

図7に著者らが最近推し進めている, ミトコンドリア病の診断・病態解明から病因遺伝子診断・新規治療法開発までのロードマップを示す. どのような患者に対しミトコンドリア病を疑うべきかについては上述したが, 更に詳しくは別

ミトコンドリア呼吸鎖→核とMtの共同作業

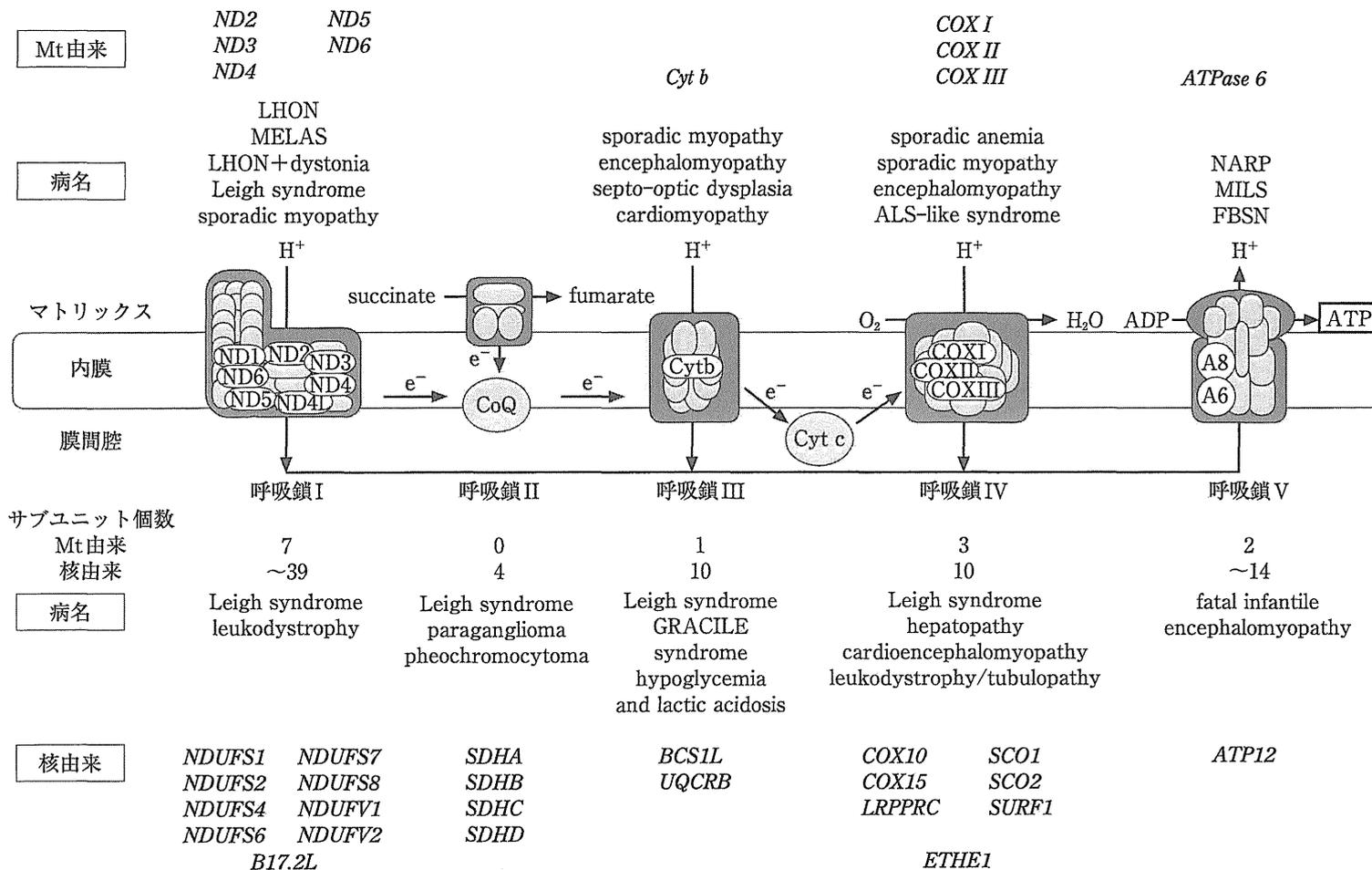


図4 ミトコンドリア呼吸鎖は、核とミトコンドリアの共同作業で生合成される
(DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial Medicine, Informa, 2006. より引用)



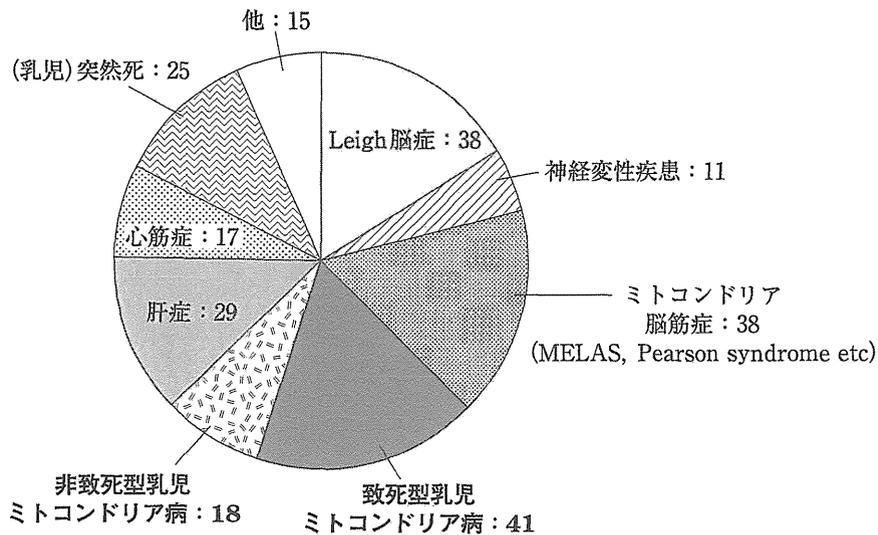


図5 ミトコンドリア病の臨床診断 (n=232)
(埼玉医科大学・千葉県こども病院, 2012.3.31 現在)

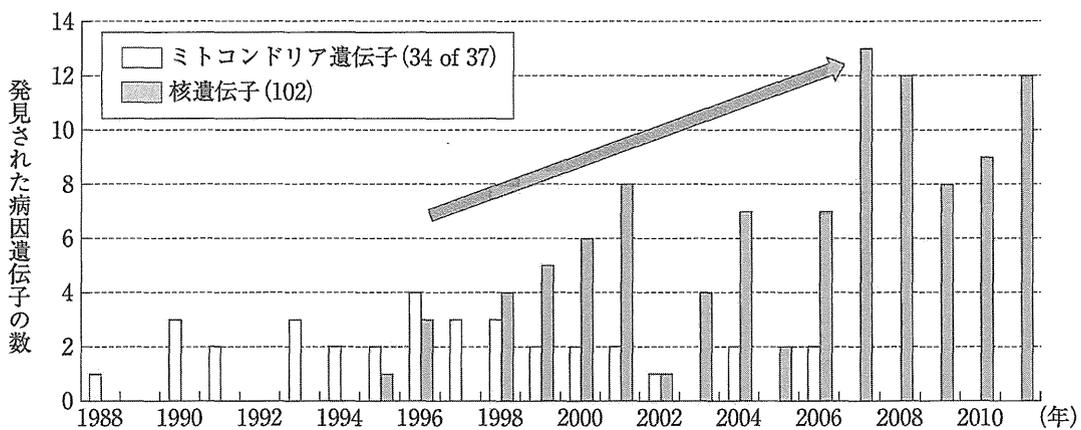


図6 ミトコンドリア病病因遺伝子発見の歴史

の成書⁹⁾を参照されたい。臨床的にミトコンドリア病を疑う症例がいたら、患者への侵襲を考えまずは血液を用いたミトコンドリア遺伝子異常の検索を行うことも大切である。しかしその際には、ミトコンドリア遺伝子に病因の見つかる可能性が低いことを念頭に置いたうで行うべきである。そしてできれば時を同じくして呼吸鎖複合体酵素活性と blue native 電気泳動¹⁰⁾を用いた複合体量の解析を始めることがミトコンドリア病の迅速な解析につながる。呼吸鎖異常の認められた症例については、ミトコンドリア遺伝子と既知の核遺伝子を含むカスタムキャプチャーアレイでスクリーニング後、次世代シー

クエンサーで全染色体遺伝子のエキソーム解析を行う。見つかった候補遺伝子については、まずレスキュー実験で病因であることを確定する。未知の遺伝子についてはiPS細胞などを用いた解析でその機能を確認し、最終的に創薬・治療へとつなげようとする試みである。

図8に2012年6月現在の全エキソーム解析の結果を示す。41例についての解析が終了し、うち10例で既報告の、8例に未報告の病因候補遺伝子が見つかった。まだ残り23例で候補遺伝子が発見されておらず、今後の大きな課題である。

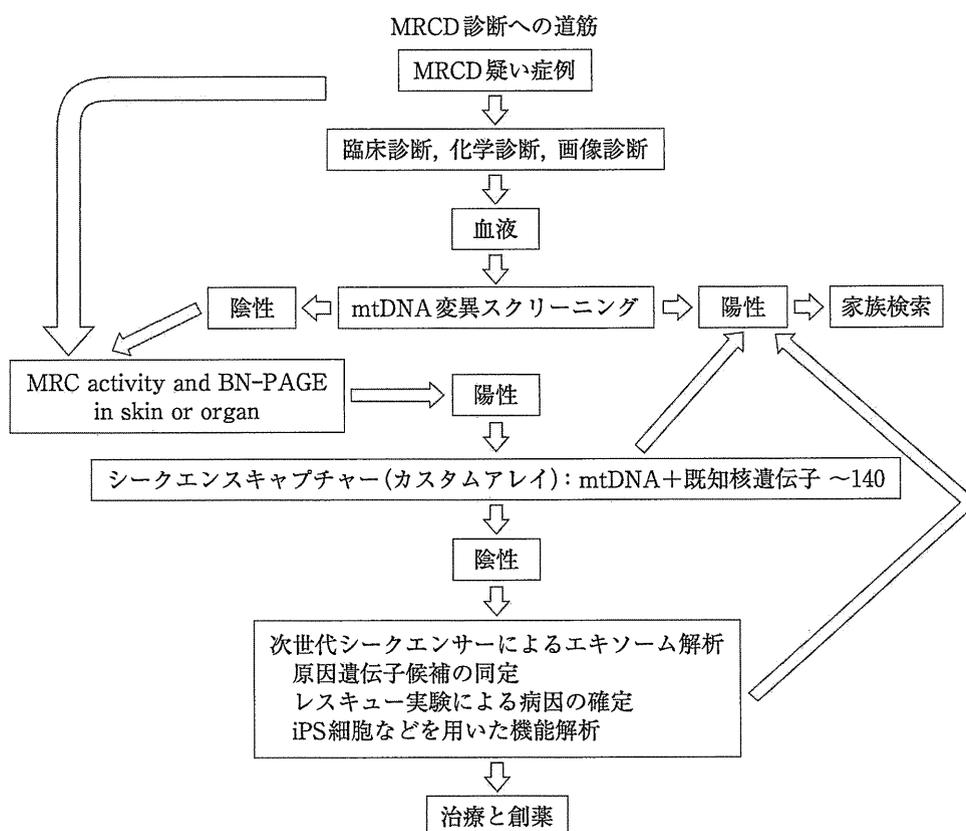


図7 ミトコンドリア病の診断・病態解明から病因遺伝子診断・新規治療法開発までのロードマップ

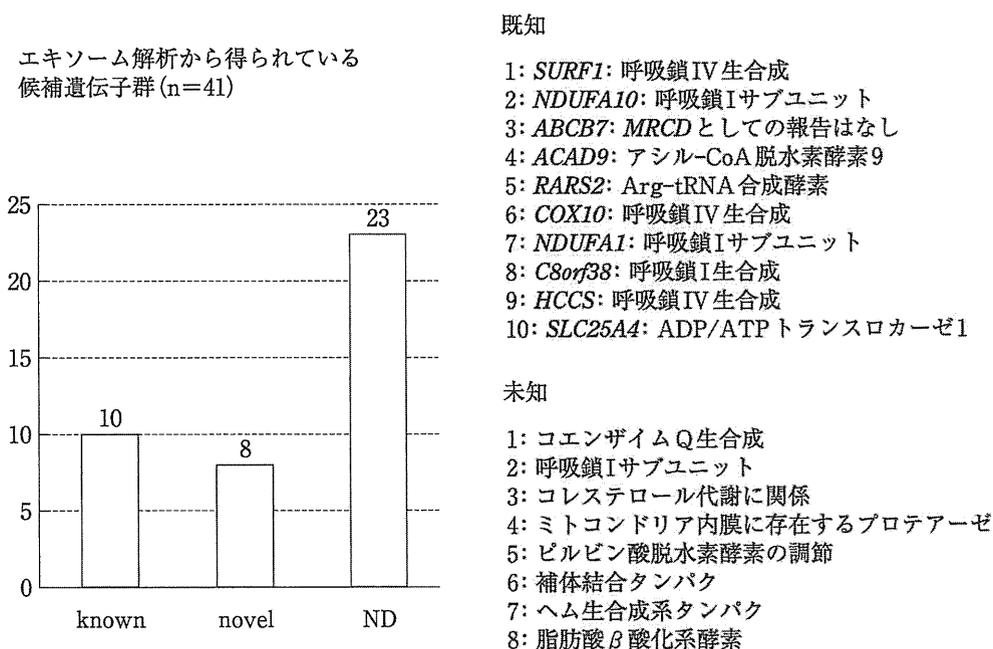


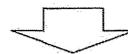
図8 全エキソーム解析の結果 (2012年6月末現在)

おわりに

ミトコンドリア病はすべての科の医師がその存在を知っておくべき病気であり，単一病因では説明のできない多臓器にまたがる症状の存在するときには，たとえ高乳酸血症が存在しなくとも常に鑑別に入れておく必要がある(図9)．ミトコンドリア病を正確に病因診断し有効な新規治療法を開発するためには，ミトコンドリア病をミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症(mitochondrial respiratory chain disorders: MRCD)ととらえることが出発点となる．

ミトコンドリア病は
まずその存在を疑って診断する

1. 高乳酸血症
(高乳酸尿症・高アラニン血症・髄液中乳酸高値)
2. 単一病因では説明のできない
多臓器にまたがる症状



呼吸鎖酵素活性と量

皮膚線維芽細胞
-80℃保存の凍結臓器(肝, 筋, 心筋)

図9 呼吸鎖複合体の解析がミトコンドリア病を解釈するうえでの基本となる
(埼玉医科大学・千葉県こども病院)

■ 文 献

- 1) Scheffer IE: The human OXPHOS system: structure, function and physiology. In: Oxidative Phosphorylation in Health and Disease(ed by Smeitink JAM, et al), p 1-27, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2010.
- 2) Schägger H, Pfeiffer K: The ratio of oxidative phosphorylation complexes I-V in bovine heart mitochondria and the composition of respiratory chain supercomplexes. *J Biol Chem* 276: 37861-37867, 2001.
- 3) Skladal D, et al: Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain* 126: 1905-1912, 2003.
- 4) Gibson K, et al: Mitochondrial oxidative phosphorylation disorders presenting in neonates: clinical manifestations and enzymatic and molecular diagnoses. *Pediatrics* 122: 1003-1008, 2008.
- 5) 内藤幸恵ほか: ミトコンドリア呼吸鎖の酵素活性により診断された新生児ミトコンドリア心筋症. *日未熟児新生児会誌* 21: 51-55, 2009.
- 6) 藤浪綾子ほか: ミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症における肝疾患の現状. *日小児栄消肝会誌* 25: 69-74, 2011.
- 7) Rustin P, et al: Endomyocardial biopsies for early detection of mitochondrial disorders in hypertrophic cardiomyopathies. *J Pediatr* 124: 224-228, 1994.
- 8) Yamamoto T, et al: Metabolic autopsy with postmortem cultured fibroblasts in sudden unexpected death in infancy: Diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders. *Mol Genet Metab* 106: 474-477, 2012.
- 9) 大竹 明, 村山 圭: ミトコンドリア呼吸鎖異常症. 見逃せない先天代謝異常, *小児科臨床ピクシス* 23(五十嵐 隆総編集, 高柳正樹専門編集), p 210-213, 中山書店, 2010.
- 10) 大竹 明, 原島宏子: 分子生物学 basic technique その52 BN-PAGE: Blue native polyacrylamide gel electrophoresis. *THE LUNG perspectives* 16: 533-536, 2008.

XIII ミトコンドリア病

ミトコンドリア呼吸鎖酵素複合体I欠損症

Mitochondrial respiratory chain complex I deficiency

Key words : NADH-ユビキノン酸化還元酵素, Leigh 脳症, 酵素診断,
エキソーム解析, リポフラビン

大竹 明

はじめに

ミトコンドリア呼吸鎖酵素複合体I(complex I)欠損症はミトコンドリア呼吸鎖異常症(mitochondrial respiratory chain disorders: MRCD), つまりミトコンドリア病のプロトタイプとも考えられる疾患である。いかなる症状, いかなる臓器・組織, 何歳でも, そしていかなる遺伝形式でも発症しうる。

1. 概念・定義

complex Iは, NADH-ユビキノン酸化還元酵素ともいわれ, 少なくとも45個のサブユニットよりなる¹⁾。すべてのcDNAはヒトを含む数種の生物でクローニングされており, ヒトにおける遺伝子の局在も判明している。核由来サブユニットは38個で, うち2個はX染色体局在で残りは常染色体局在である。ミトコンドリア遺伝子(mtDNA)に由来するのは7個(ND1, 2, 3, 4, 4L, 5, 6)で, これらは他の7個の核遺伝子(nDNA)由来サブユニット(NDUFV1, FV2, FS1, FS2, FS3, FS7, FS8)とともに前核生物とも相同性の高い基本ユニットを形成し, コアサブユニットと呼ばれる。真核生物におけるcomplex I解明の歴史は, 真核生物にのみ認められる残り31個のサブユニットの機能解明の歴史と重なる。図1に哺乳類complex Iの模式図²⁾を示す。マトリックスアーム(Nモジュール, Qモジュール)と内膜アーム(Pモジュール)からなり, 100°の角度でL字型構造を形作る。

このcomplex Iの活性低下によりエネルギー生産が低下して, 各種臓器障害を引き起こす疾

患をcomplex I欠損症と総称する。

2. 疫 学

complex I欠損症は, MRCDの中で最多で, 欧米人においても日本人においてもMRCDの40-45%がcomplex I欠損症に当たる³⁾。MRCDの頻度を5,000人に1人と見積もる⁴⁾と, complex I欠損症の頻度は約10,000人に1人となり, 最も頻度の高い先天代謝異常症である。更に著者らの解析では, MRCD中complex I単独欠損について多い複合型欠損症もその大部分がcomplex I欠損を伴っており³⁾, これを考え合わせると, 実にMRCD全体の約80%がcomplex I欠損を伴う。

3. 病 因

complex Iは図1に示すNモジュールの先端で, NADHを酸化して2個の電子を産生する。電子は主にQモジュールの働きで, フラビンモノヌクレオチド(FMN)と鉄-硫黄(Fe-S)クラスターを介して, 電子伝達系における最初の動的電子受容体であるユビキノン(コエンザイムQ)に渡される。この電子伝達と共役して, complex IのPモジュールはミトコンドリアマトリックスから膜間腔へプロトンを汲み上げる。complex Iがプロトンを汲み上げる比率は, 電子2個に対してプロトン4個になり電荷的に相同ではない。呼吸鎖I, III, IV全体では電子1個につき5個のプロトンを汲み上げる計算になり, これがミトコンドリアの膜電位勾配, つまりは電気的エネルギーを形成することになる。この膜電位勾配が, V番目の呼吸鎖である

Akira Ohtake: Department of Pediatrics, Saitama Medical University 埼玉医科大学 小児科

0047-1852/12/¥60/頁/JCOPY

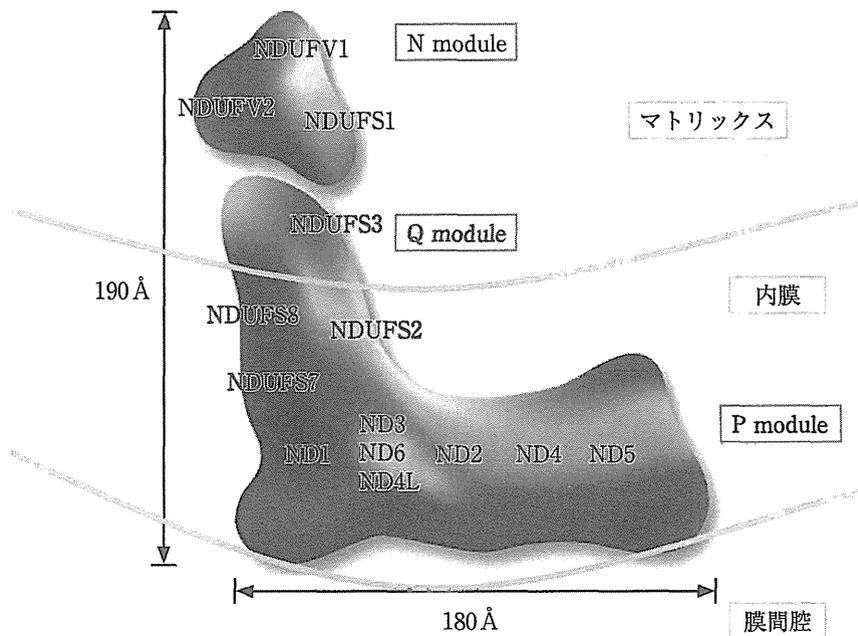


図1 哺乳類呼吸鎖複合体Iの模式図
(文献²⁾より改変)

マトリックスアーム(Nモジュール, Qモジュール)と内膜アーム(Pモジュール)が100°の角度でL字型構造を形作る。Nモジュール: NADH脱水素酵素(NADH dehydrogenase)モジュール, Qモジュール: 電子伝達(electron transfer)モジュール, Pモジュール: プロトンポンピング(proton translocation)モジュール。コアサブユニットのみサブユニット名を記す(紫は核遺伝子由来, 緑はミトコンドリア遺伝子由来)。

ATPaseの構造変化を引き起こしATPが生成される。

complex Iは980kDaにもなる大分子複合体であり, mtDNA由来サブユニットが7個, nDNA由来サブユニットが38個であることは上述したが, 欠損症の病因として報告のあるサブユニット遺伝子異常を表1に示す。コアサブユニット以外のnDNA由来サブユニットはいまだ機能不明のものも多いが, 今後これらの欠損症患者の解析を通して機能が明らかになるものも多いであろう。最終的に構造単位に含まれるサブユニット以外にも, complex Iは多数のアセンブリー因子の助けを借りて生合成される。これらアセンブリー因子のうち, 病因として報告のあるもの⁵⁻²¹⁾を表2に示した。アセンブリー因子の詳細については字数の関係で本稿では触れないが, 文献²⁾に詳しいので参照されたい。

更に注意すべきは, complex Iには最も多く

のmtDNA由来サブユニットタンパクが含まれているため, mtDNAの複製・転写障害(mt tRNA 遺伝子異常や核由来の複製・転写調節遺伝子の異常)でも, 特に初期はcomplex I単独欠損の場合も多いことである。これらの多くは病期が進めばその多くは複合型欠損症に変化する。

4. 病 態

complex I欠損症は, エネルギー産生系の臓器障害を中心に極めて多彩な症状・病型を示す。多数の臓器が同時に犯されることも, 単一臓器のみの場合(心筋症や視神経症など)もある。代表的病型としては, 致死型乳児ミトコンドリア病(lethal infantile mitochondrial disease: LIMD), Leigh脳症, 白質脳症, ミトコンドリア脳筋症, 高乳酸血症, 卒中様発作を伴う症候群(mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes: MELAS), 心筋症などであるが, その中からここでは乳児期の

表1 ミトコンドリア病を引き起こす呼吸鎖複合体Iサブユニット異常症(文献²⁾より改変)

	ヒトサブユニット名	ウシホモログ	モジュール	臨床病型
ミトコンドリア遺伝子由来	ND1	ND1	P	LHON ^a , MELAS ^b , LS ^c
	ND2	ND2	P	LS
	ND3	ND3	P	LS, LIMD ^d
	ND4	ND4	P	LHON, LS
	ND4L	ND4L	P	LHON
	ND5	ND5	P	LS, MELAS, LHON
	ND6	ND6	P	LS, LHON, ジストニア
核遺伝子由来	NDUFA1	MWFE		LS, ミトコンドリア脳筋症
	NDUFA2	B8		LS
	NDUFA10	42 kDa		LS
	NDUFA11	B14.7		LIMD, ミトコンドリア脳筋症, ミトコンドリア心筋症
	NDUFA12	B17.2		LS
	NDUFS1	75 kDa	N	LS, 白質ジストロフィー
	NDUFS2	49 kDa	Q	LS, LIMD, ミトコンドリア脳筋症, ミトコンドリア心筋症
	NDUFS3	30 kDa	Q	LS
	NDUFS4	18 kDa	N	LS
	NDUFS6	13 kDa	N	LIMD
	NDUFS7	PSST	Q	LS
	NDUFS8	TYKY	Q	LS, ミトコンドリア脳筋症, ミトコンドリア心筋症, 白質ジストロフィー
	NDUFV1	51 kDa	N	LS, ミトコンドリア脳筋症
	NDUFV2	24 kDa	N	ミトコンドリア脳筋症, ミトコンドリア心筋症

^aLHON: Leber 遺伝性視神経症 (Leber hereditary optic neuropathy).

^bMELAS: ミトコンドリア脳筋症, 高乳酸血症, 卒中様発作を伴う症候群 (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes).

^cLS: Leigh 脳症 (症候群).

^dLIMD: 致死型乳児ミトコンドリア病 (lethal infantile mitochondrial disease).

表2 呼吸鎖Iアセンブリー因子異常症(文献²⁾より改変)

アセンブリー因子	臨床病型	文献
C20orf7	LIMD ^a , LS ^b	5-7)
Nduf3(C3orf60)	LIMD	8)
Nduf4(C6orf66)	LIMD, ミトコンドリア心筋症	9)
Nduf1(CIA30)	ミトコンドリア心筋脳症	10, 11)
ACAD9	ミトコンドリア心筋症, ミトコンドリア脳筋症, 運動不耐症, 難聴, 低身長	12-14)
Nduf2(B17.2L, NDUFA12L)	LS, ミトコンドリア脳筋症	15-18)
NUBPL(Ind1)	ミトコンドリア脳筋症	18, 19)
C8orf38	LS	20)
FOXRED1	LS	18, 21)

^aLIMD: 致死型乳児ミトコンドリア病 (lethal infantile mitochondrial disease).

^bLS: Leigh 脳症 (症候群).

XIII

ミトコンドリア病

表3 ミトコンドリア遺伝子異常による Leigh 脳症

遺伝子シンボル	診断材料	MRCD による Leigh 脳症中の割合
<i>MT-ATP6</i> m.8993T>G or C	WBC DNA	10-20 %
<i>ATP6, TL1, TK, TW, TV, ND1, ND2, ND3, ND4, ND5, ND6, CO3</i>	muscle DNA (hair follicles, urine sediment cells)	10-20 %

表4 呼吸鎖複合体欠損を伴う核遺伝子異常による Leigh 脳症
(MRCD による Leigh 脳症中の約 70 % に相当する)

欠損する呼吸鎖複合体	病名	遺伝子シンボル
I	呼吸鎖 I 欠損を伴う Leigh 脳症	<i>NDUFV1, FS1, FS2, FS3, FS4, FS7, FS8, FA1, FA2, FA10, FAF2, C8orf38, C20orf7, FOXRED1,</i> ほか未知遺伝子
II	呼吸鎖 II 欠損を伴う Leigh 脳症	<i>SDHA</i>
IV	シトクローム c オキシダーゼ (呼吸鎖 IV) 欠損を伴う Leigh 脳症	<i>SURF1, COX10, COX15,</i> ほか未知遺伝子
	French-Canadian または Saguenay-Lac Saint Jean 型	<i>LRPPRC</i>
II+III	コエンザイム Q ₁₀ 欠損症	<i>PDSS2,</i> ほか未知遺伝子
I, III+IV	ミトコンドリア DNA 枯渇症候群	<i>POLG, SUCLG1,</i> ほか未知遺伝子
I, III+IV	mtDNA 転写・翻訳障害	<i>C12orf65,</i> ほか未知遺伝子

代表的なミトコンドリア病である Leigh 脳症についてまとめてみる。

Leigh 脳症とは狭義には以下の 4 つの条件を満たす疾患と定義される²²⁾。①精神運動発達の退行を伴った進行性の神経疾患、②不随意運動、哺乳嚥下障害、呼吸障害、眼球運動障害、失調などの、脳幹 and/or 大脳基底核症状を伴う、③血中 and/or 髄液中の乳酸濃度の上昇、④次のうちの 1 つ以上：(i)画像上の対称性基底核・脳幹病変、(ii)典型的神経病理学的変性(海綿状壊死)、(iii)同様症状の同胞の存在。

病因としては MRCD 以外にピルビン酸脱水素酵素欠損症、ピルビン酸カルボキシラーゼ欠

損症、コエンザイム Q 欠損症などが挙げられるが、ここでは Leigh 脳症の病因としての MRCD²³⁾を説明する。MRCD による Leigh 脳症中、表 3 に示す mtDNA 異常が全体の約 30 % で、表 4 に示す nDNA 異常が 70 % である。病因検索においては、まず血液を用いて m.8993 変異の有無を確認し、それに異常のない場合には mtDNA 全周塩基配列決定を行う。更にこれと並行して、低下した呼吸鎖複合体活性に基づき、解析する nDNA 候補を推測する。しかしそれでも病因のわからない場合も多く、概論の稿に示した次世代シーケンサーを用いた全エキソーム解析結果に待つ場合も多い。

5. 診断と鑑別診断

1) 酵素診断

complex I欠損症の診断はまずは疑うことに始まる。持続する高乳酸血症を伴う場合はもちろんであるが、高乳酸血症がなくても単一病因では説明のできない多臓器にまたがる症状が存在する場合は、まずは呼吸鎖酵素複合体活性を測定すべきである。

材料としては筋肉や心筋、肝臓などを中心とする罹患臓器の解析が最も望ましい。特に心筋症では、心筋のみで活性が低下し他の筋肉では活性が正常のこともあるので注意して欲しい。皮膚線維芽細胞は異常の検出率は落ちるが、診断確定後の分子生物学的検討や出生前診断のためにはその解析は必要である。また、Leigh脳症を中心とする神経症状中心のミトコンドリア病では、皮膚線維芽細胞における異常の検出率はほぼ筋肉に匹敵することもわかってきた。

NADH酸化に伴う吸光度の変化を測定するが、生体内には多数のNADH酸化還元酵素があるので、complex Iの特異的阻害剤であるrotenoneを加える前の活性から加えた後の活性を差し引き、それをcomplex I活性としている。各臓器・組織におけるミトコンドリア量の違いを補正するため、単独活性よりもクエン酸合成酵素やコハク酸脱水素酵素(complex II)活性で除した比活性で表すことが多い。酵素診断は決して簡単な作業ではなく、また全施設を網羅するような正常値もない。各施設の壁を越えた検定システムの構築とともに、施設自身での自助努力が今後益々必要になってくる。

更に注意が必要なのは、この酵素活性はNADH酸化能を測っていることである。つまり図1に示すNモジュールの活性を測っていることになり、遠く離れたPモジュールなどの異常では活性低下のないこともある。これを補うために、blue native電気泳動を用いて酵素複合体量の測定を行ったり、ポラログラフィー(ATP産生能)やオキシグラフィー(酸素消費量)を組み合わせることも必要になる。

病因から考えるとcomplex I単独欠損である

はずの場合でも、複合型欠損になることがよく観察される。complex I欠損により産生される活性酸素が他の呼吸鎖複合体活性を阻害する、またはcomplex Iの異常が超複合体(概論の稿参照)全体の安定化障害を引き起こし他の呼吸鎖も破壊される、などの説明がなされているが、詳細はわかっていない。

2) 画像診断

complex I欠損症では脳幹部の画像異常が高率に観察されるとの報告もある。しかし今のところ、酵素診断に代わる確定診断法にはなり得ないのが現状である。

3) 組織診断

筋生検所見としては、軽度の脂肪蓄積や筋線維不均衡(fiber type disproportion)などの非特異的变化がほとんどで、赤色ボロ線維(ragged red fiber)などの特異的变化は、mtDNA異常や、その複製・転写障害の場合などに限られる。

4) 生化学診断

通常の代謝病スクリーニング法(有機酸分析、タンデムマス分析など)に特異的マーカーはなく、高乳酸血症の存在も程度も病因や重症度に直結するものはない。

5) 診断のまとめと鑑別診断

症状・所見よりMRCDを疑ったら呼吸鎖酵素複合体活性を測定し、異常が認められたらmtDNAと既報告のnDNA異常を組み込んだキャプチャーアレイを挟み、それでも異常の認められない場合は次世代シーケンサーによるエキソーム解析を行う(概論の稿の図7)。最近はコストパフォーマンスの上からもキャプチャーアレイのステップは省くことも多い。鑑別については‘疑ったら酵素活性を測る’の一言である。

6. 治療と予後

complex I欠損症に有効であると定まった治療法はない。検討中の薬物の中で有望なものはリボフラビンであろう¹⁴⁾。

おわりに

ミトコンドリア病はすべての科の医師がその存在を知っておくべき病気であることは概論の

稿にも述べた。単一病因では説明のできない多臓器にまたがる症状の存在するときには、たとえ高乳酸血症が存在しなくとも complex I を中心とするミトコンドリア病=MRCND を常に鑑別に入れておく必要があることを最後に再度強

調し、本稿の締めくくりとしたい。

本稿完成後に Rahman らの complex I に関する優れた総説²⁹⁾が出版された。幾つかの新しい病因遺伝子も加わっており、一読されることをお勧めする。

■ 文 献

- 1) Scheffer IE: The human OXPHOS system: structure, function and physiology. In: *Oxidative Phosphorylation in Health and Disease* (ed by Smeitink JAM, et al), p1-27, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2010.
- 2) Mimaki M, et al: Understanding mitochondrial complex I assembly in health and disease. *Biochim Biophys Acta* **1817**: 851-862, 2012.
- 3) 大竹 明, 村山 圭: ミトコンドリア呼吸鎖異常症. 見逃せない先天代謝異常, 小児科臨床ピクシス 23 (五十嵐 隆総編集, 高柳正樹専門編集), p210-213, 中山書店, 2010.
- 4) Skladal D, et al: Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain* **126**: 1905-1912, 2003.
- 5) Sugiana C, et al: Mutation of C20orf7 disrupts complex I assembly and causes lethal neonatal mitochondrial disease. *Am J Hum Genet* **83**: 468-478, 2008.
- 6) Gerards M, et al: Defective complex I assembly due to C20orf7 mutations as a new cause of Leigh syndrome. *J Med Genet* **47**: 507-512, 2010.
- 7) Saada A, et al: Combined OXPHOS complex I and IV defect, due to mutated complex I assembly Q6 factor C20ORF7. *J Inherit Metab Dis* **35**: 125-131, 2012.
- 8) Saada A, et al: Mutations in NDUFAF3 (C3ORF60), encoding an NDUFAF4 (C6ORF66)-interacting complex I assembly protein, cause fatal neonatal mitochondrial disease. *Am J Hum Genet* **84**: 718-727, 2009.
- 9) Saada A, et al: C6ORF66 is an assembly factor of mitochondrial complex I. *Am J Hum Genet* **82**: 32-38, 2008.
- 10) Vogel RO, et al: Human mitochondrial complex I assembly is mediated by NDUFAF1. *FEBS J* **272**: 5317-5326, 2005.
- 11) Dunning CJ, et al: Human CIA30 is involved in the early assembly of mitochondrial complex I and mutations in its gene cause disease. *EMBO J* **26**: 3227-3237, 2007.
- 12) Nouws J, et al: Acyl-CoA dehydrogenase 9 is required for the biogenesis of oxidative phosphorylation complex I. *Cell Metab* **12**: 283-294, 2010.
- 13) Haack TB, et al: Exome sequencing identifies ACAD9 mutations as a cause of complex I deficiency. *Nat Genet* **42**: 1131-1134, 2010.
- 14) Gerards M, et al: Riboflavin-responsive oxidative phosphorylation complex I deficiency caused by defective ACAD9: new function for an old gene. *Brain* **134**: 210-219, 2011.
- 15) Ogilvie I, et al: A molecular chaperone for mitochondrial complex I assembly is mutated in a progressive encephalopathy. *J Clin Invest* **115**: 2784-2792, 2005.
- 16) Hoefs SJ, et al: Baculovirus complementation restores a novel NDUFAF2 mutation causing complex I deficiency. *Hum Mutat* **30**: E728-E736, 2009.
- 17) Barghuti F, et al: The unique neuroradiology of complex I deficiency due to NDUFA12L defect. *Mol Genet Metab* **94**: 78-82, 2008.
- 18) Calvo SE, et al: High-throughput, pooled sequencing identifies mutations in NUBPL and FOXRED1 in human complex I deficiency. *Nat Genet* **42**: 851-858, 2010.
- 19) Bych K, et al: The iron-sulphur protein Ind1 is required for effective complex I assembly. *EMBO J* **27**: 1736-1746, 2008.
- 20) Pagliarini DJ, et al: A mitochondrial protein compendium elucidates complex I disease biology. *Cell* **134**: 112-123, 2008.
- 21) Torija P, et al: Functional genomics in Dictyostelium: MidA, a new conserved protein, is

- required for mitochondrial function and development. *J Cell Sci* **119**: 1154–1164, 2006.
- 22) Rahman S, et al: Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Ann Neurol* **39**: 343–351, 1996.
 - 23) Thorburn DR, Rahman S: Mitochondrial DNA-Associated Leigh Syndrome and NARP. In: *GeneReviews™* [Internet] (ed by Pagon RA, et al), Seattle(WA): University of Washington, Seattle; 1993-. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1173/>]
 - 24) Fassone E, Rahman S: Complex I deficiency: clinical features, biochemistry and molecular genetics. *J Med Genet* **49**: 578–590, 2012.

ミトコンドリア病の 治療とケアの最新情報

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所部長

ごとう 後藤 ゆういち 雄一

~~~~~  
ミトコンドリア病は、平成22年秋に厚生労働省難治性疾患克服研究事業の調査研究事業（いわゆる特定疾患）の一つに取り上げられた。それまで、東京都と埼玉県が独自に医療費援助をしていたが、これで全国的に受けられるようになった。18歳未満の場合は小児慢性特定疾患の一つとして以前から医療費援助が行われており、これで成人を含めて援助を受けられるようになったことは画期的なことである。

ミトコンドリア病の治療とケアを考える時に、ミトコンドリア病の原因、症状、経過、遺伝形式の多様性をまず理解する必要がある。

~~~~~

ミトコンドリア病の特徴はその多様性

1) 原因の多様性

ミトコンドリア病の原因には、核DNA上の遺伝子変異とミトコンドリア内部に存在するミトコンドリアDNA異常がある。今までのところ、ミトコンドリア病に関連する核遺伝子は100を超えており、最近の次世代シーケンサーを用いた研究でその数は増加の一途をたどっている。一方、ミトコンドリアDNAは一細胞内に数千コピー存在している特性があり、質的变化に加えて量的変化も考慮する必要がある。すなわち、質的变化として、欠失/重複、点変異があるが、さらにコピー数が減る状態（欠乏、枯渇）でも病気が発症する(図1)。

2) 症状の多様性

ミトコンドリアは細胞内エネルギー産生に関わっているため、ミトコンドリア機能低下があると細胞の機能低下もしくは細胞死がお

こる。その細胞レベルの変化が組織、臓器レベルの機能低下に陥ったときに臨床症状が出現する。大量のエネルギーを必要とする神経細胞、骨格筋細胞、心筋細胞などが障害を受けやすく、脳、筋、心などの症状が出やすいことはよく理解できる。しかし実際は、ミトコンドリアはあらゆる細胞に存在するので、臨床症状もあらゆるものが出現しても驚くことはない。したがって、ミトコンドリア病患者が眼科、耳鼻咽喉科などをはじめ、小児科以外の各臓器の診療科に診てもらった症状を合併することはまれではない(図2)。

ミトコンドリアDNA変異でおきるミトコンドリア病では、細胞内ミトコンドリアDNAすべてが変異型の場合（ホモプラスミーという）と一部が変異型の場合（ヘテロプラスミーという）がある。ヘテロプラスミーでは、一細胞内に変異型と野生型が混在していることになり、その変異率が細胞毎で異なることが知られている。また、変異率がある一定の値（閾値という）以上にならないと細胞の機能低下が現れないことも知られている。ということは、変異率の高い細胞と低い細胞が混在していて、閾値を超えた高い変異率の細胞が数多く集まっているところは

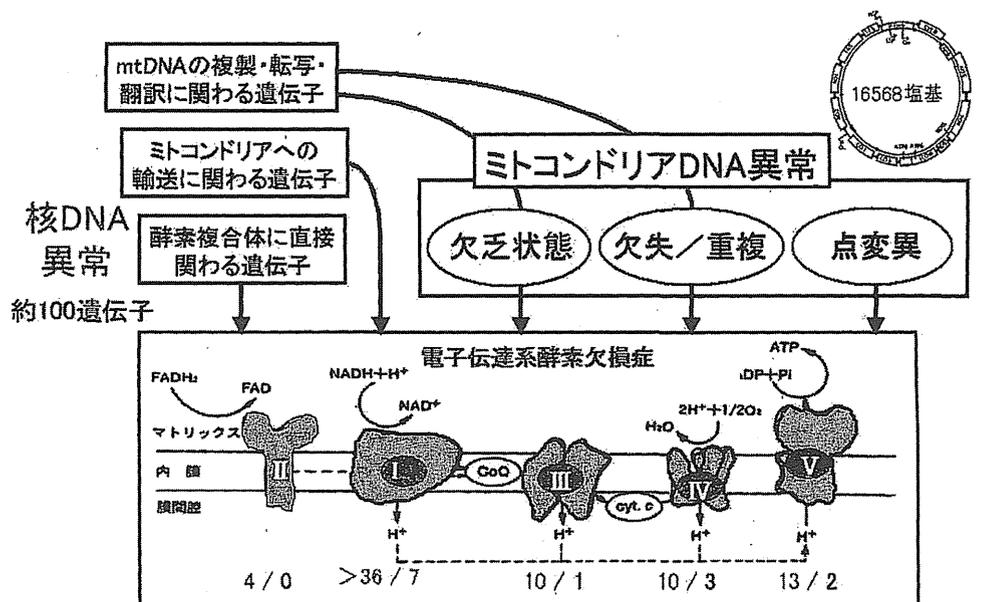


図1. ミトコンドリア病の原因

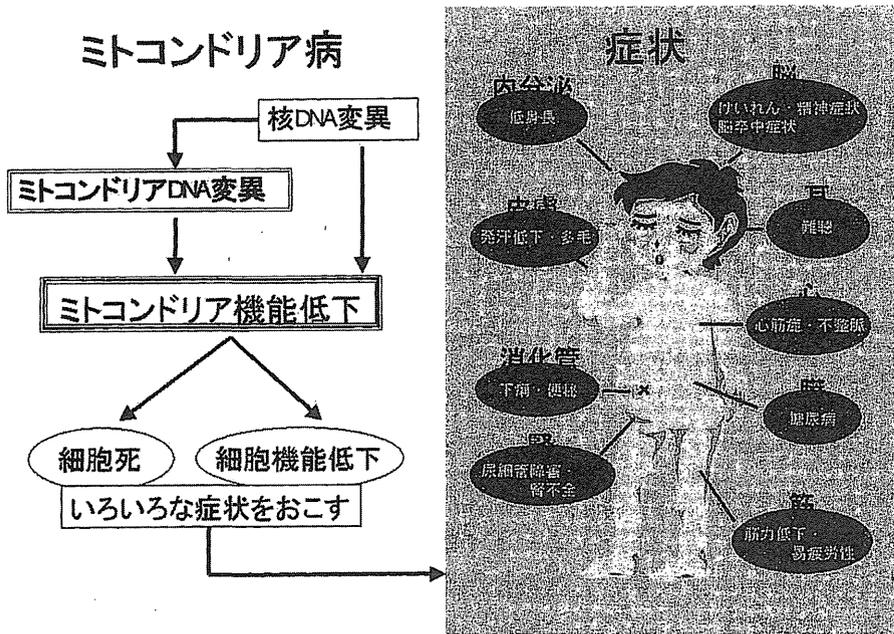


図2. ミトコンドリア病の主な症状

臨床症状が出る可能性があると考えられる(図3)。

しかし、このような細胞の状態を把握する方法はなく、ミトコンドリアDNA変異を持っている患者が、どのような臨床症状が、いつ、どれくらいの重症度で発症するかを予測することは不可能である。

3) 経過の多様性

症状の多彩さとともに、その経過も様々である。乳児期早期に貧血もしくは汎血球減少症、膵外分泌不全の症状で発症するピアソン病は、交換輸血などを必要とする重篤な臨床症状を示すが、生後6ヶ月を過ぎると自然に症状が改善してくる。このような自然に症状が軽減する病型として、良性(可逆性)呼吸鎖酵素欠損症(reversible respiratory chain enzyme deficiency)という病気があり、この場合も乳児期に乳酸アシドーシスを含む重篤な臨床症状が生後6ヶ月以降に自然に軽快する。

一方、多くのミトコンドリア病は進行性の経過をたどり、特に大脳基底核や脳幹の対称性病変を特徴とするリー脳症、脳卒中様の症状を特徴とするMELAS(ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群)などは急激に進行する場合がある。しかし、MELASの場合などは、脳卒中様発作が集中しておきる時期とその後発作がほとんどおきない時期があり、臨床経過の予測も極めてむずかしい。

ミトコンドリア病の治療とケアの基本

の軽微な医療的なケアを受ける場合などを考慮して、患者の居住地に近いところにかかりつけ医を見つけておくように指導する。一方、最新の治療情報などを把握するために専門医とのコンタクトも取っておくようにする。このような、総合病院を中心とする診療体制の整備が、ミトコンドリア病患者の医療には不可欠と考える。

このような総合病院を中心とする医療システムを実施するためには、ミトコンドリア病の特徴をよく知る総合医としての小児科医、内科医の存在がキーとなることを強調したい。

ミトコンドリア病治療の将来

1) 原因治療と対症療法

ミトコンドリア病の本体であるミトコンドリア機能低下を直接的に改善する原因療法としては、図5

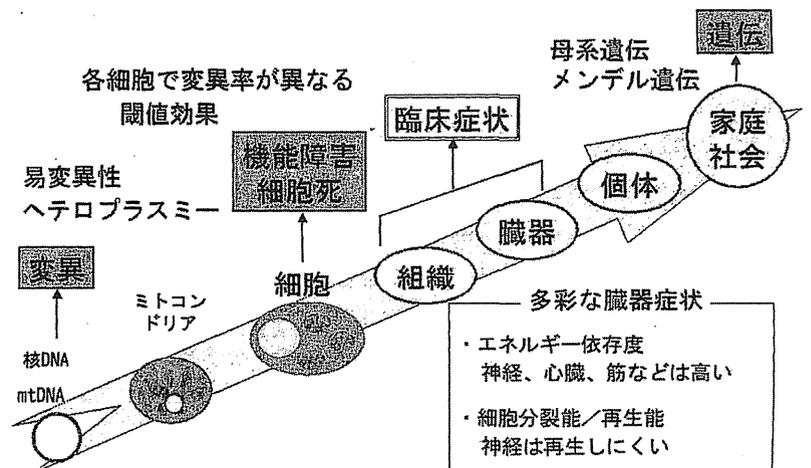


図3. ミトコンドリア機能低下の現れ方

に掲げた薬剤や試薬が使用されている。しかし、臨床的に有効性が確立している薬剤はない。最近、久留米大学小児科の古賀靖敏教授がMELASの発作症状の軽減、予防にアルギニンの効果があるかどうかの臨床試験を行った。このような臨床試験を行うことは、治療薬として有効性と安全性を確認し、保険で認められる薬剤とするには必要な手続きであり、今後もミトコンドリア病に対する臨床試験を増加させる必要がある。

ミトコンドリア内の代謝活性を高めるために多くの患者に現在使用されているビタミン剤、コエンザイムQ10なども、厳密にはその有効性が確認されているものでないことを踏まえておく必要がある。実際、ミトコンドリア病の患者にとっては、薬物投与の前に、バランスのよいビタミンの多い食事を摂ることで症状が改善することが多い。

一方、多彩な臨床症状の中で、その症状に応じた治療ができる場合がある。けいれんに対する抗けいれん剤、難聴に対する人工内耳、心伝導障害に対するペースメーカーなど、できるだけ各臓器の専門医から加療を受けられるようにすることが必要である。この場面でも、他科の診療医との連携が極めて重要となる。

2) 生殖補助医療

一部のミトコンドリア病の予防法として、出生前診断、着床前診断などを行っている報告がある。詳細は、ミトコンドリア病の専門医や遺伝に関する専門医（臨床遺伝専門医）と相談していただきたい。

また、英国で進められている研究的予防法に核移植がある。ミトコンドリアDNAの変異でおこる病気の中で、変異ミトコンドリアDNAが卵に多量に存在しているために子が発症することが判明している場合に、他の女性から卵の提供を受け、受精卵の核と入れ替えるという方法である。現在のところ、技術的な安全性も確立できておらず、倫理的にも問題があると考えられる。

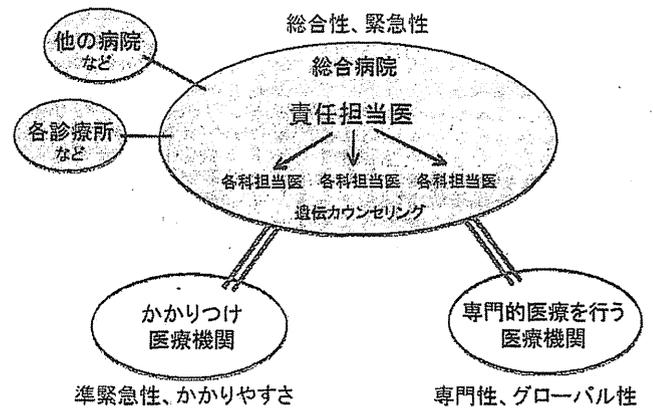


図4. ミトコンドリア病医療の基本

おわりに

ミトコンドリア病といっても、その原因、臨床症状、経過などの多様性があるので、一筋縄でいかないことは確かである。しかし、総合病院を中心とした医療システム、家庭医、総合医、専門医の人の連携、全国的な研究班活動の成果と広報などとおして、患者一人一人が適切な医療を受けることができるようにしていくことが今後の目標である。皆さまのご協力を切にお願いしたいと思います。

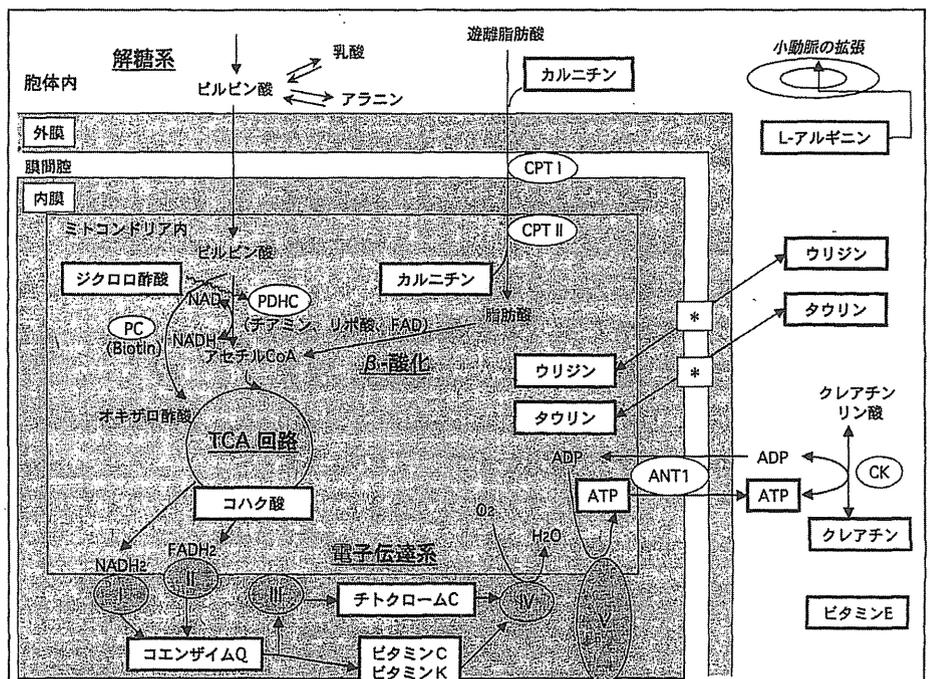


図5. ミトコンドリア病に使用されている薬剤

この図は、ミトコンドリア内の主な代謝経路を模式的に表している。まず、細胞質で生成されたピルビン酸がミトコンドリア内に入り、そこでピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) が働き、アセチルCoAになり、TCA回路に入る。その後、電子が電子伝達系に入り、チトクローム酸化酵素 (複合体IV) により酸素が水に変わる反応が起き、ATP合成酵素 (複合体V) により、ATPが産生される。一方で、ミトコンドリア内のエネルギー産生には、脂肪酸代謝も重要である。ある程度の長さの遊離脂肪酸がカルニチンという運搬体を使ってミトコンドリア内に入り、β酸化を受ける。電子伝達系酵素異常症の際にも、この脂肪酸代謝が障害されることがある。この図の中で、四角で囲んでいる物質が、薬剤として使用されたり、使用が試みられているものである。

