

- 7) Fort P: Long-term evolution of glycerol intolerance syndrome. *J Pediatr* 106: 453-456, 1985.
- 8) McCabe ERB, et al: Disorders of glycerol metabolism. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed (ed by Scriver C, et al), p 2217, McGraw Hill, New York, 2001.
- 9) 吉田一郎: グリセロール不耐症. 別冊日本臨牀 先天代謝異常症候群(上), p 380-384, 日本臨牀社, 1999.

III 有機酸・脂肪酸代謝異常

グリセロール代謝異常

グリセロールキナーゼ欠損症

Glycerol kinase (GK) deficiency

Key words : 繰り返す嘔吐, 低血糖, 低体温, 偽性高トリグリセリド血症,
隣接遺伝子症候群

川内 恵美¹
高柳 正樹²

1. 概念・定義

グリセロールキナーゼ欠損症は、精神運動発達遅滞、痙直、骨粗鬆症、Duchenne型筋ジストロフィーと副腎低形成を合併した兄弟例において、高グリセロール血症、高グリセロール尿症が認められることが、1977年にMcCabeらにより最初に報告された¹⁾。

本症はグリセロールキナーゼの欠損により、血中、尿中に大量のグリセロールの増加が認められる疾患である。

2. 分類

グリセロールキナーゼ欠損症は年齢により、3つの臨床病型(乳児型、若年型、成人型)に分類される。乳児型は、隣接遺伝子症候群(複合型グリセロールキナーゼ欠損症)に相当し、若年型、成人型は単独欠損症である。若年型では繰り返す嘔吐、アシドーシス、活動性低下、昏睡、低体温、低血糖などの症状が認められ、成人型は良性型といわれ無症状である。成人型は偶然に偽性高トリグリセリド血症として気付かれる症例がほとんどである。

3. 病因

グリセロールキナーゼの遺伝子部位は、X染色体短腕p21に位置しており、グリセロールキナーゼ欠損症には、この遺伝子に単独に異常がある場合と、Xp21領域における遺伝子の広範な欠損を伴った、いわゆる隣接遺伝子症候群と

して知られているものがある。隣接遺伝子症候群では、Xp21.1から22.2まで欠失しうるため、高グリセロール血症、高グリセロール尿症のほか、副腎低形成やDuchenne型筋ジストロフィー、慢性肉芽腫症、オルニチントランスカルハミラーゼ欠損症を合併する場合がある²⁾。本症の臨床症状は、Xp21領域のどの部位がどの程度障害されているか、どの程度欠失するかにより異なると考えられ、Xp21症候群とも呼ばれる³⁾(図1)。

4. 病態

グリセロールキナーゼは食事中のグリセロールを、脂質合成に利用されるグリセロール3リン酸へリン酸化するATP依存性の酵素である。ミトコンドリア外膜において、グリセロールキナーゼと、グルコースをグルコース6リン酸へとリン酸化するヘキソキナーゼとが競合し、これが炭水化物と脂質代謝のバランス調整には重要であると考えられている⁴⁾(図2)。グリセロールキナーゼ活性の欠損では、血中、尿中に遊離グリセロールの上昇を認めることが特徴的であるが、この疾患の重症度は非常に異なり、同一家系内でも無症状から重症に至るまで症状に差があり、遺伝的背景や環境因子が影響を及ぼしていると考えられている^{5,6)}(表1に報告されているグリセロールキナーゼ欠損症患者の臨床症状のまとめを示した)。

若年型では、繰り返す嘔吐、代謝性アシドーシス、ケトン性低血糖、傾眠、意識障害のエピソード

¹Emi Kawachi: Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital 千葉県こども病院 代謝科 ²Masaki Takayanagi: Department of Pediatrics 同 小児救急総合診療科

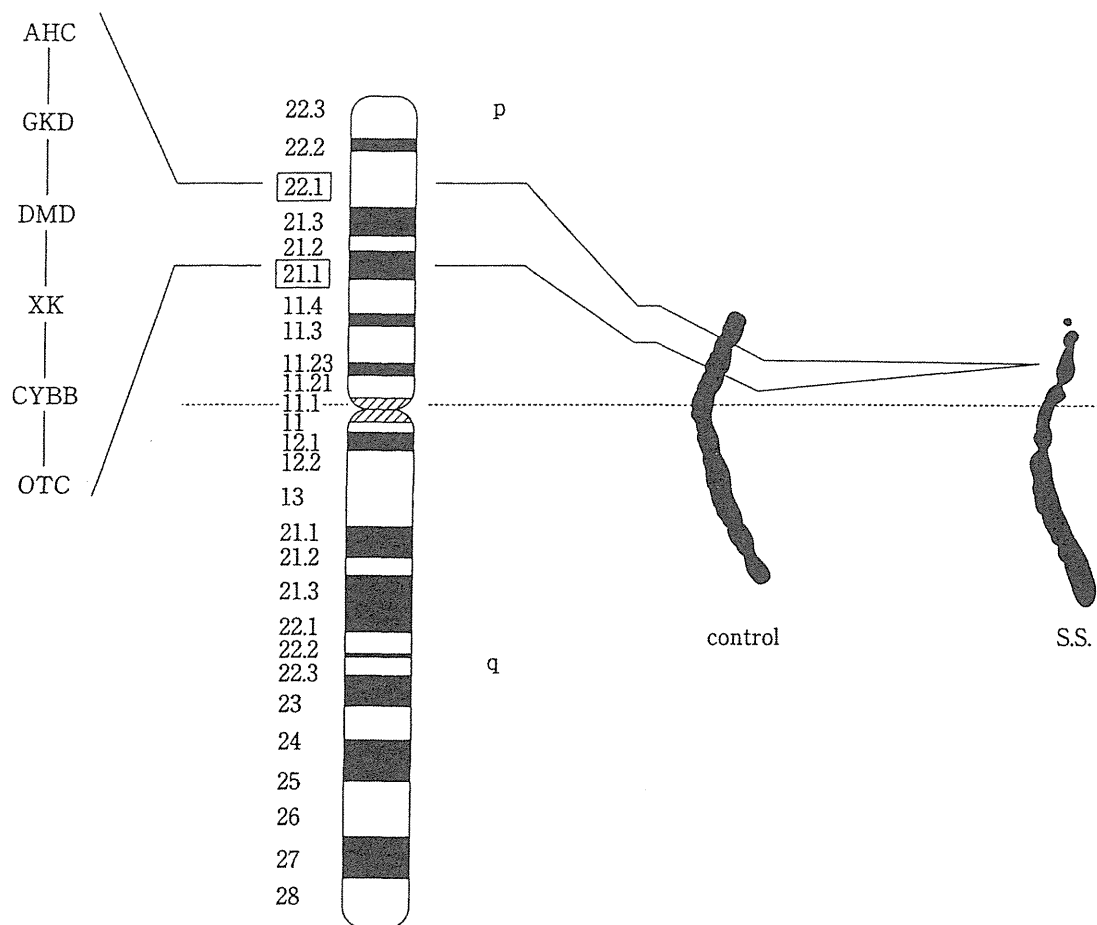


図1 患者 S. S. の X 染色体分裂前中期の G バンディングとコントロール(文献⁹⁾より引用)
隣接遺伝子症候群では Xp21.1 から Xp22.1 まで欠損しうる。

OTC: ornithine transcarbamylase, CYBB: chronic granulomatous disease, XK: McLeod phenotype, DMD: dystrophin gene, GKD: glycerol kinase deficiency, AHC: congenital adrenal hypoplasia.

有機酸・脂肪酸代謝異常

ソードやライ様症候群での発症があり、急性発作時に低体温や筋緊張低下を伴う例がある。低血糖は、グリセロール代謝の途絶によるグルコースのホメオスターシスの破綻の結果、起きるのではないかと考えられている。

知的発達正常とされるが、軽度の精神発達遅滞を認めている症例も報告されている。急性発作は低脂肪食(脂質比<30%)で症状が改善、消失したとの報告がある⁹⁾。

運動発達遅滞を認めていた症例では、低脂肪食へ変更後に運動発達は改善したが、注意力や協調運動障害、軽度の失調が残存していると報告されている⁹⁾。

単独型グリセロールキナーゼ欠損症の症候性の患者と、グリセロール投与により低血糖などの症状が出現するグリセロール不耐症の患者の

急性発作には、類似点が多く興味深い。これらのエピソードは脂肪、グリセロール摂取制限により頻度は減少し、ブドウ糖の輸液により改善する。低体温やケトーシスに関連した嘔吐、アシドーシスや進行性の意識障害の患者をみたら、単独型もしくは、隣接遺伝子症候群の一部としての症候性グリセロールキナーゼ欠損症の症状を示しているかもしれない。

成人型は良性型とされ、無症状で偶然に偽性高グリセリド血症として気付かれる症例がほとんどである。偽性高トリグリセリド血症とは、トリグリセリド測定の際、脂肪分解後のグリセロール定量法が用いられている場合に認められる。また、最近報告された成人症例では、それまで健康な26歳男性が飲酒後に低体温、低血糖、アシドーシス、意識障害で発症し、単独型

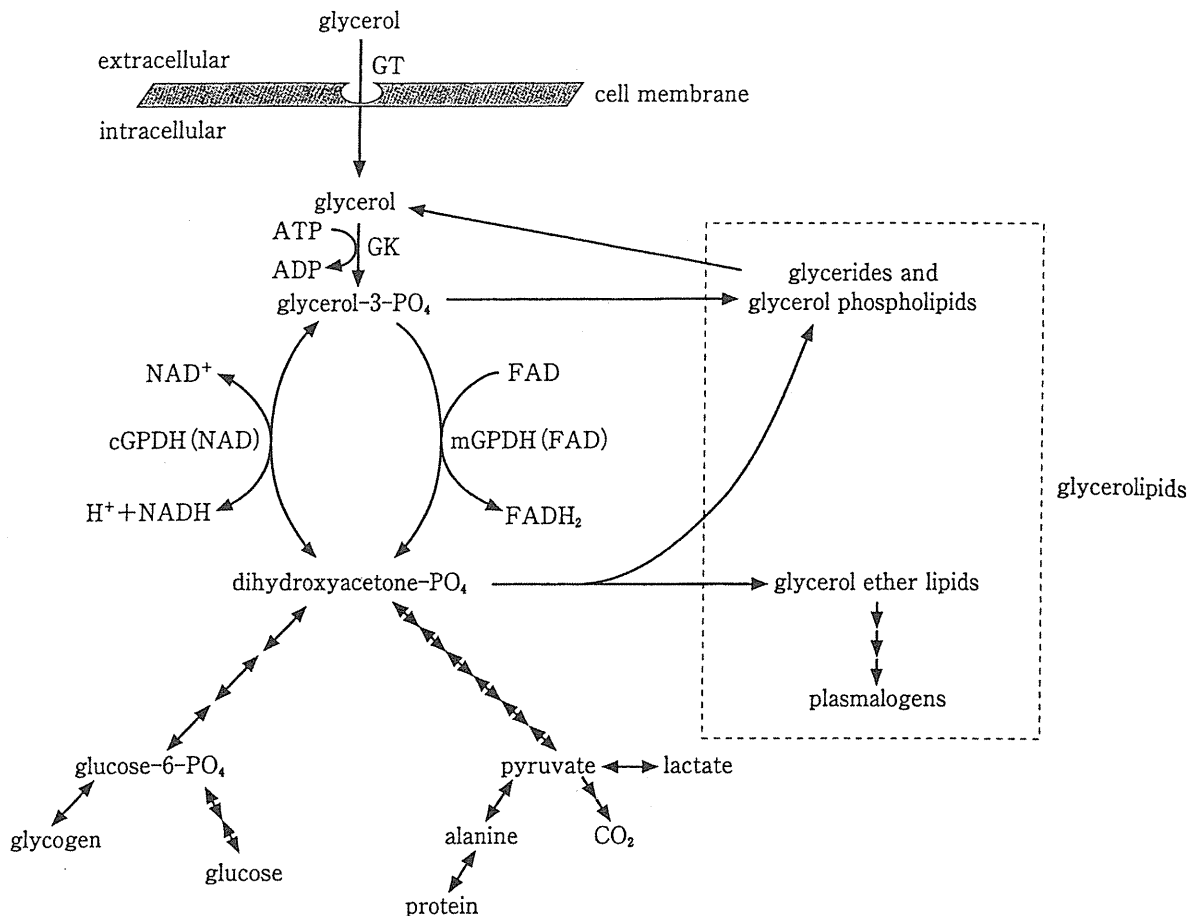


図2 グリセロールの代謝経路(文献³⁾より引用)

GT: glycerol transporter, GK: glycerol kinase, cGPDH (NAD): cytoplasmic NAD-linked glycerol 3-phosphate dehydrogenase, mGPDH (FAD): mitochondrial FAD-linked glycerol 3-phosphate dehydrogenase.

グリセロールキナーゼ欠損症と診断されたケースがある⁴⁾。若年型と良性型の区別は臨床経過の違いである可能性も考えられる。不可解なアシドーシス、低血糖を認める男性患者ではグリセロールキナーゼ欠損症を鑑別にあげる必要がある。グリセロールキナーゼ単独欠損症家系では、心筋梗塞、喉頭がん、変形性関節炎、下痢症、糖尿病がみられることがある³⁾。

5. 診断と鑑別診断

グリセロールキナーゼ欠損症の患者では、全例高グリセロール血症と高グリセロール尿症を認める。高グリセロール尿症はガスクロマトグラフィー質量分析法(GC/MS)で検出可能である。化学診断はグリセロールキナーゼ活性の欠損によりなされ、白血球、肝臓、腎臓、小腸、副腎、線維芽細胞、培養羊水細胞において証明

される。X染色体高精度分染法は、Xp21領域の欠失部位同定に有用である。

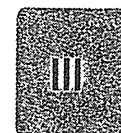
6. 治療と予後

低脂肪食は、急性発作のエピソード改善に効果があるとされる。再発性の嘔吐やアシドーシスをきたす患者に試みる。長時間の絶食を避け、急性発作時はブドウ糖輸液を行い、脂肪分解を抑制する。良性型の患者では、未発症である可能性はあるが、基本的には治療介入は不要である。

隣接遺伝子症候群としての副腎機能不全、性腺機能不全を伴う場合には、鉱質コルチコイドや糖質コルチコイド、テストステロンの補充、筋ジストロフィーを伴う場合には支持対症療法が必要であり、この場合の臨床経過、予後は様々である。

表1 グリセロールキナーゼ欠損症患者の臨床症状(文献⁶⁾より引用)

	complex			isolated	
	AHC-GKD	AHC-GKD-DMD	GKD-DMD	symptomatic	asymptomatic
number of patients (families)	24(18)	62(53)	6(2)	13(12)	25(16)
sex (male/female)	24/0	61/1	6/0	13/0	24/1
age at onset of symptoms (range) (years)	0-3	0-2	1-12	0-7	-
clinical manifestations					
poor feeding or failure to thrive	3/11	21/49	-	-	-
vomiting	2/11	10/45	2/3	5/11	-
salt-wasting dehydration	11/11	49/49	0/3	0/11	-
addisonian pigmentation	3/11	9/43	0/3	2/11	-
hypotonia	1/5	9/29	0/3	2/11	-
abnormal external genitalia (cryptorchidism, microphallus, etc)	0/10	17/43	0/3	1/11	-
delayed puberty	2/10	1/43	0/3	-	-
depressed level of consciousness	2/11	5/27	0/3	4/11	-
seizures	1/4	7/33	0/3	3/11	-
ketoacidosis	2/11	1/8	1/3	5/11	-
progressive weakness	0/5	18/35	3/3	0/11	-
pseudohypertrophy	0/5	8/33	1/3	0/11	-
mental retardation	7/11	41/42	-	5/11	-
motor retardation	7/11	38/39	-	4/11	-
strabismus or abnormal ERG	0/7	7/35	0/1	1/11	-
facial dysmorphism	2/7	15/35	0/1	1/11	-
osteoporosis or fractures	5/5	-	-	1/11	-



有機酸・脂肪酸代謝異常

■ 文 献

- 1) McCabe ERB, et al: Human glycerol kinase deficiency with hyperglycerolemia and glyceroluria. *Biochem Biophys Res Commun* 78: 1327-1333, 1977.
- 2) Walker AP, et al: Mutations and phenotype in isolated glycerol kinase deficiency. *Am J Hum Genet* 58: 1205-1211, 1996.
- 3) McCabe ERB, et al: Disorders of glycerol metabolism. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed (ed by Scriver C, et al), p2217, McGraw Hill, New York, 2001.
- 4) Fodor E, et al: Glycerol kinase deficiency in adult hypoglycemic acidemia. *N Engl J Med* 364: 1781-1782, 2011.
- 5) Sargent CA, et al: Five cases of isolated glycerol kinase deficiency, including two families: failure to find genotype: phenotype correlation. *J Med Genet* 37: 434-441, 2000.
- 6) Sjarif DR, et al: Isolated and contiguous glycerol kinase gene disorders: A review. *J Inherit Metab Dis* 23: 529-547, 2000.
- 7) 吉田一郎: グリセロールキナーゼ欠損症. 別冊日本臨牀 先天代謝異常症候群(上), p376-379, 日本臨牀社, 1999.

先天性有機酸代謝異常症全国調査(1990-1999)

高柳正樹, 村山 圭, 長坂博範, 真山義民, 鶴岡智子, 藤浪綾子

千葉県こども病院小児科 (代謝科)

要 旨

先天性有機酸代謝異常症の発生頻度, 生命予後および生活の質についての情報は, この疾患に対する診断法や治療法を考える基礎となるものである。今回本邦における有機酸代謝異常症の実態を把握する目的で, 1990年から1999年までの10年間にわたる調査を全国規模で行った。

メチルマロン酸血症3.88名/100万人, プロピオン酸血症1.35名/100万人, 高乳酸血症8.41名/100万人の疾患発生頻度と考えられた。全疾患の発生率を合計すると16.09名/100万人であった。今回の調査では有機酸代謝異常症の全症例が補足されていないので, 実際の発生率はこれより遙かに高いものと推察された。

さらに死亡率はきわめて高く, 死亡にいたらないまでも生活の質という面からもみても疾患の負担はきわめて大きい事が確認された。

今後有機酸代謝異常症を対象にした新生児マススクリーニングの有効性を検証していくことは重要なことであり, 今回の調査はその基礎的資料となると思われた。

キーワード

先天性有機酸代謝異常, 疾患発生率, 死亡率, 生活の質, 新生児マススクリーニング

A. 研究目的

1980年代後半ころよりガスクロマトグラフィー質量分析期などの分析機器の進歩によって, 従来診断の難しかった先天性有機酸代謝異常症が数多く診断されるようになってきている。¹⁾ 先天性有機酸代謝異常症の発生頻度, 生命予後および生活の質についての情報は, この疾患に対する診断体制や治療方法を考える基礎となるものである。²⁾ わが国における先天性有機酸代謝異常症についての情報は少なく, 多田らの行った

1976年から1984年間の調査報告が最後である³⁾。今回本邦における有機酸代謝異常症の実態を把握する目的で, これら疾患の診断が日本全国で比較的容易になった, 1990年から1999年までの10年間にわたる調査を全国規模で行なった。

B. 研究方法

全国の医療機関に, 一次調査として調査依頼表を送付した。送付先は全国の大学病院などの医育機関121施設, 小児専門医療機関29施設および300床以上で小児科を標榜している病院489施設の合計639施設である。調査内容は1990年1月より1999年11月までに経験した先天性有機酸代謝異常症の, 疾患名, 性別, 生年, イニシャル, 生命予後である。今回の調査ではアミノ酸代謝異常症にともなうものや糖原病に見られるような二次的なものは対象から除外した。

<連絡先>

高柳 正樹
〒226-0007 千葉市緑区辺田町579-1
千葉県こども病院
Tel: 043-292-2111 Fax: 043-292-3815
E-mail: m.tkyng@mc.pref.chiba.lg.jp

二次調査として回答症例数の多かった5疾患すなわちメチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、ホロカルボキシラーゼ欠損症、イソ吉草酸尿症、グルタル酸尿症Ⅱ型合計121症例について生命予後、死亡年齢、ビタミン反応性、生活の質、最近一年間の入院回数を調査した。生活の質の評価は評点尺度法により行い⁹⁾、評価者は各主治医にお願いした。

C. 研究結果

一次調査は依頼した639施設のうち400施設より回答があった。全体の回答率は62.6%であった。その内訳は医育機関66施設、小児専門医療機関14施設および300床以上で小児科を標榜している病院320施設であり、それぞれの回答率は54%、48%、65%であった。回答のあった400

施設のうち、何らかの有機酸代謝異常症の症例を経験した施設は103施設であり回答のあった施設の約25.8%であった。報告された症例数は合計299症例であり、医育機関よりは145症例、小児専門医療機関よりは58症例、300床以上で小児科を標榜している病院から96症例報告された。二次調査に回答いただいたのは121症例中87例であり、回答率は71.9%であった。

疾患別患者数：

今回の調査と多田らの調査の疾患別の集計表を表1に示した。メチルマロン酸血症は68症例(男33, 女35)、プロピオン酸血症は32症例(男10, 女22)、ホロカルボキシラーゼ欠損症は11症例(男4, 女7)であった。このほかイソ吉草酸血症5症例、グルタル酸尿症Ⅱ型5症例などの報告数が多かった。高乳酸血症は合計150症例の報告があった。これを表2に多田らの報告とあわせて示した。診断名については原則的に報告された病名をそのまま使用したので、分類に不十分なところがあるが、いわゆるミトコンドリア脳筋症といわれている疾患群に含まれる

表1. 疾患別集計表
今回の調査と多田らの調査を対比して表した。

疾患名	1990-1999 今回報告 症例数	1976-1984 多田ら報告 症例数
高乳酸血症	150	57
メチルマロン酸血症	68	42
プロピオン酸血症	32	17
イソ吉草酸尿症	5	6
ホロカルボキシラーゼ欠損症	11	2
グルタル酸尿症Ⅰ型	3	0
グルタル酸尿症Ⅱ型	5	0
βケトチオラーゼ欠損症	2	1
ジカルボン酸尿症	2	2
メープルシロップ尿症	1	0
グリセロールキナーゼ欠損症	3	0
メトロクロトニルCoA カルボキラーゼ欠損症	1	0
3-ヒドロキシ3-メチル グルタコン酸尿症	3	0
アルカプトン尿症	2	0
フルクトース2フォスファターゼ欠損症	1	0
高シュウ酸尿症	1	0
3-ヒドロキシ3-メチルグルタ リルCoA リアーゼ欠損症	1	0
全身性カルニチン欠損症	2	0
極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症	1	0
トランスロケース欠損症	1	0
その他	4	1
合計	299	128

表2. 高乳酸血症診断名別集計表

疾患名	1990-1999 今回報告 症例数	1976-1984 多田ら報告 症例数
高乳酸血症	22	32
ミトコンドリア脳筋症	26	5
KSS	3	
MELAS	37	
MARRF	1	
リー脳症	18	
ピアソン症候群	3	
ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症	26	16
ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症	1	2
電子伝達系complex I 欠損症	1	
チトクロームCオキシダーゼ欠損症	11	2
NADH チトクロームC リダクターゼ欠損症	1	
合計	150	57

略語

KSS: Kearns-Sayer Syndrome.
 MELAS: Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes
 MARRF: Myoclonic Epilepsy associated with Ragged Red Fibers

ものが多く報告された。そのほかピルビン酸脱水素酵素複合体の異常症に含まれる疾患も多く報告されている。今回の報告で特記すべきは脂肪酸代謝異常症の症例が数は少ないものの報告されていることである。

多田らの調査の方法は206施設に調査を行い回答率が70%であった。多田らの報告と較べると、全体の症例数は146症例から299症例と2倍以上の増多を示している。ことに高乳酸血症が66症例から150症例と大きく増多している。絶対数は増加しているが疾患の発生比率には大きな変化は認められなかった。

生命予後：

表3に一次調査における生死についての調査結果を示した。メチルマロン酸血症全体における生存率は多田らの報告では30%であったが、今回は66%と改善が認められている。症例のビタミン反応性を加えた二次調査において、ビタミンB₁₂不応型の生存率は56% (20例/36例)

と極めて低く、ビタミンB₁₂反応型は全例が生存している (12例/12例) 事が判明した。プロピオン酸血症の生存率は多田らの報告では67%であり、今回は47%と生存率の低下が認められた。高乳酸血症の生命予後は多田らの報告では生存率は64%であり、今回の調査では症例全体の生存率は63%と生存率の改善は認められなかった。今回の調査におけるホロカルボキシラーゼ欠損症、イソ吉草酸尿症は生命予後良好で、その生存率はそれぞれ91%、100%であった。

二次調査の結果を用いてメチルマロン酸血症、プロピオン酸血症において、カプランマイヤー法により生存曲線を作成した。(図1) この検討の対象症例としたのは1990年以後に生まれたそれぞれ21症例 (ビタミンB₁₂不応型17症例、反応型4例)、プロピオン酸血症10症例である。メチルマロン酸血症ビタミンB₁₂不応型、プロピオン酸血症の5年生存率はそれぞれ50%、70%であった。メチルマロン酸血症ビタミンB₁₂

表3. 各疾患における生存率

	症例数	生存者数	死亡者数	不明	生存率 (%)
メチルマロン酸血症全体	68	43	20	2	63
メチルマロン酸血症ビタミンB ₁₂ 反応型	12	12	0	0	100
メチルマロン酸血症ビタミンB ₁₂ 不応型	36	20	14	1	56
プロピオン酸血症	32	16	14	2	50
ホロカルボキシラーゼ欠損症	11	10	1	0	91
イソ吉草酸尿症	5	5	0	0	100
グルタル酸尿症Ⅱ型	4	2	2	0	50

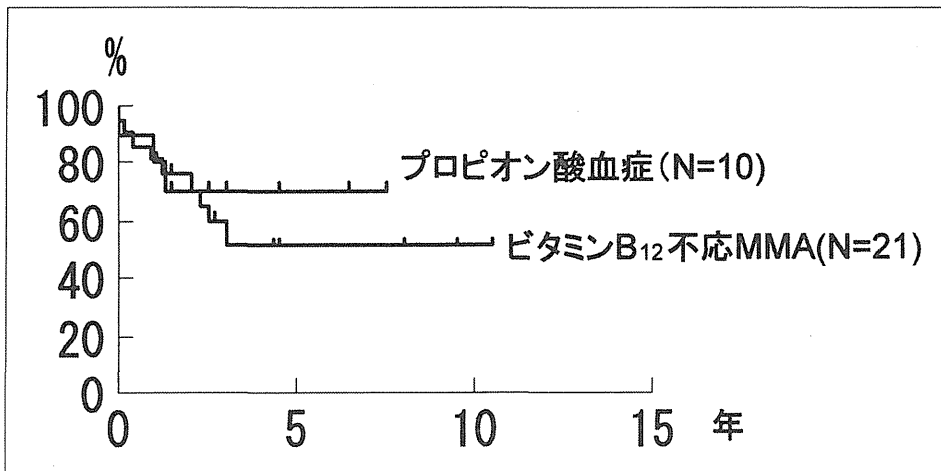


図1. メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症における生存曲線
略語 MAA:Methylmalonic acidemia

反応型は全例生存している。今回の調査ではいずれの疾患においても死亡症例は3才までに発生しており、それ以後には一名の死亡症例もなかった。メチルマロン酸血症において年長児の腎不全による死亡例も知られている。今回調査期間を10年としたことより、これら年長児死亡例は生存曲線作成の対象患者にならなかったものと思われる。

経年的発生頻度の推移：

年次別発生頻度を代表的な疾患である、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、高乳酸血症について図2に示す。最近5年間でいずれの疾患も報告数が増多している傾向が見られた。

年間発生数：

有機酸血症の報告数は調査期間後半で増多しているため、より正確な年間の発生率を検討するため、最近5年間（1995-1999）の症例の集計を行った。メチルマロン酸血症4.6名/年、プロピオン酸血症1.6名/年、高乳酸血症10.0名/年の発生率であった。これを全国の出生数で補正するとメチルマロン酸血症3.88名/100万人、プロピオン酸血症1.35名/100万人、高乳酸血症8.41名/100万人の疾患発生頻度と考えられた。全疾患の発生率を合計すると16.09名/

100万人である。今回の調査では全有機酸代謝異常症例が補足されているとは考えられないので、実際の発生率はこれより遙かに高いものと推察される。

地域別患者数：

表4にメチルマロン酸血症68症例、プロピオン酸血症32例の各地方別の発生数を示した。メチルマロン酸血症は西日本で、プロピオン酸血症は東日本に多く発生している。このほかの疾患では地域的な症例の偏在は認められなかった。なお地域別の回答率には大きな差は認められなかった。

生活の質：

評点尺度法⁷⁾を用いた生活の質についての評価のまとめを表5に示した。これにおいてもメチルマロン酸血症ビタミンB₁₂不応型、プロピオン酸血症においてその得点はそれぞれ60点台であり、他疾患に比してその評価は低く報告された。グルタル酸尿症Ⅱ型の症例の評価は80点であり比較的低値であった。

最近一年の入院回数の分析をおこなったが特徴ある結果を得られなかった。

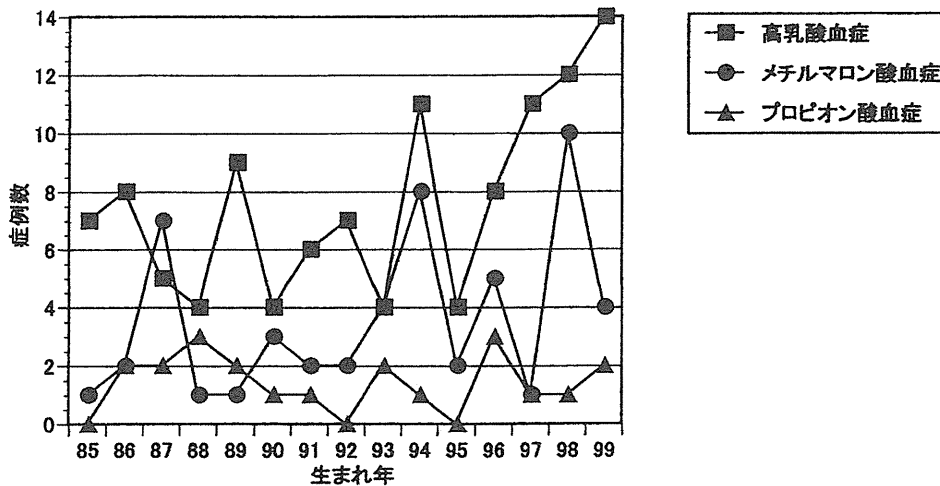


図2. 各疾患の発症数の経年変化

表4. 地方別のメチルマロン酸血症, プロピオン酸血症症例数

	北海道	東北	関東	中部	近畿	中国四国	九州	計
メチルマロン酸血症	0	8	15	7	12	9	17	68
プロピオン酸血症	0	9	10	5	2	0	6	32

表5. 各疾患における評点尺度法による生活の質の評価

	症例数	平均得点	標準偏差
メチルマロン酸血症ビタミンB ₁₂ 不応型	17	69.1	23.7
メチルマロン酸血症ビタミンB ₁₂ 反応型	11	92.3	8.7
プロピオン酸血症	13	68.8	23.2
ホロカルボキシラーゼ欠損症	8	87.5	10.7
イソ吉草酸尿症	3	88.3	
グルタル酸尿症Ⅱ型	2	80	

D. 考 案

先天性有機酸代謝異常症の発生頻度は、各疾患をすべて合せると少なく見積もっても16.09名/100万人以上と考えられた。これまでに学会などに報告されている症例数の合計などと比べ、明らかに報告数の少ない疾患もあるので、今回の調査によっても多くの症例が集計もれになっていると思われる。さらに診断がなされずにいる症例はさらに多いものと考えられることより、おそらく本当の発生頻度はこれよりも高いものと考えられた。

さらに死亡率はきわめて高く、死亡にいたらないまでも生活の質という面からもみても疾患の負担は大きい。経済的負担も大きいことが報告されており⁵⁾、先天性有機酸代謝異常症の患者・家族に対する負担は非常に重大であると考えられた。

今回の調査においては15年前の多田らの報告に比べ、診断される先天性有機酸代謝異常症の症例数は増多しているものと考えられた。これは測定機器の進歩により、全国的にこれら疾患の診断が容易に出来るようになってきたことによる部分が大きいと考えられた。なかでも高乳酸血症の際立った増多は、ミトコンドリア病にたいする理解が急速に進んだことも大きいものと思われた。

メチルマロン酸血症とプロピオン酸血症には発生率に明らかな地域差がある事が判明した。日本人の中にも遺伝子変異の頻度が異なる集団が存在することは、これによっても明らかであると思われた。

Dionisi-Viciらの報告⁶⁾によると、新生児発症のメチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イ

ソ吉草酸尿症、合計15例の5年生存率は約45%である。今回の我々の検討では発症時期による検討は出来ていないが、ほぼ同程度の生存率であり、本邦、欧州を問わずこれら疾患の生命予後は不良である。

近年有機酸代謝異常症を対象とした拡大マススクリーニングが、地域的に行われて来ている。⁷⁾ スクリーニングのほとんど行われていない時期に、有機酸代謝異常症が与えている負担を正確に評価しておくことは、有機酸代謝異常症の新生児マススクリーニングの効果を科学的に評価する際に重要な必須の資料となりうると考えられた。

E. 結 論

先天性有機酸代謝異常症の発生率は少なく見積もっても16.09名/100万人である。その生命予後は不良であり、生存し得ても後遺症などで生活の質も低い事が判明した。以前の調査に比して生存率に改善が認められている疾患もあるが、全体的には有機酸代謝障害の予後は不良であることは、最近になっても不変であると考えられた。

今後有機酸代謝異常症を対象にした新生児マススクリーニングの有効性を検証していくことは重要なことであり、今回の調査はその基礎的資料となると思われた。

謝 辞

本研究の一部は、厚生労働省科学研究費補助金を受けて行われた。

文 献：

- 1) Kuhara T, Shinka T, Inoue Y et al. Pilot study of gas chromatographic-mass spectrometric screening of newborn urine for inborn errors of metabolism after treatment with urease. *J Chromatogr B* 731: 141-147, 1999
- 2) 久繁哲徳：スクリーニングの費用 便益根拠に立脚した医療への転換. *小児科* 39: 269-277, 1998
- 3) 多田啓也：有機酸代謝異常症の全国調査. 昭和60年度厚生省心身障害研究報告書 p62-65, 1985
- 4) 池田俊也：効用理論. 臨床のためのQOL評価ハンドブック. 医学書院, 東京 2001, p43-49
- 5) 高柳正樹, 三笠洋明, 久繁哲徳：新生児マススクリーニングを受ける際のインフォームドコンセントについての調査, ならびに有機酸血症, 高アンモニア血症患児の生活の質と負担についての調査. 平成9年度厚生省心身障害研究 (効果的なマススクリーニングの施策に関する研究) 報告書 p87-89, 1998
- 6) Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis.* 29: 383-389, 2006;
- 7) 重松陽介：タンデムマスによるマススクリーニングの効果に関する研究. 平成16-18年度厚生労働省子ども家庭総合研究 (わが国の21世紀における新生児マススクリーニングのあり方に関する研究) 報告書 p18-22, 2007

受付日：平成21年7月6日

受理日：平成21年11月17日

National survey for congenital organic acidemias

Masaki Takayanagi, Kei Murayama, Hironori Nagasaka, Yoshitami Sanayama, Tomoko Tsuruoka, Ayako Fujinami

Chiba Children's Hospital, Division of Metabolism

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、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イクポイントが、‘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。

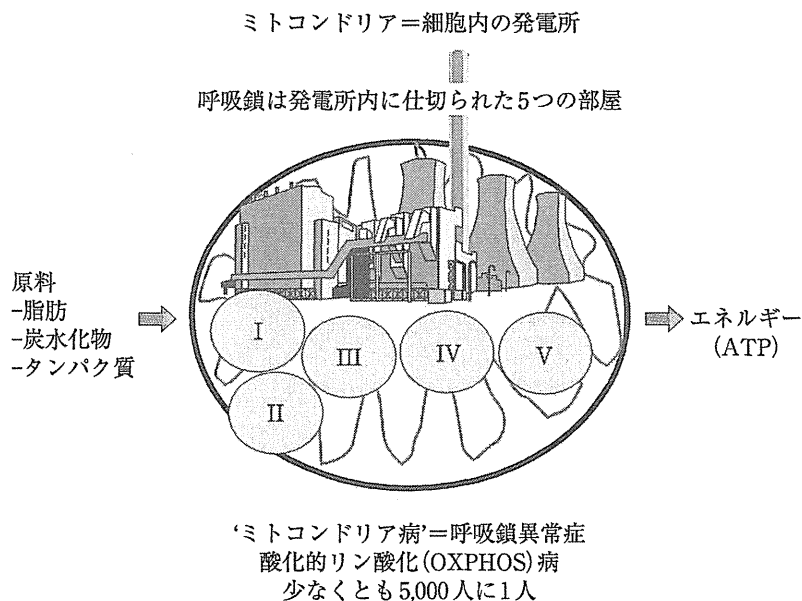


図1 ミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症(mitochondrial respiratory chain disorders: MRCD)としてのミトコンドリア病

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

0047-1852/12/¥60/頁/JCOPY

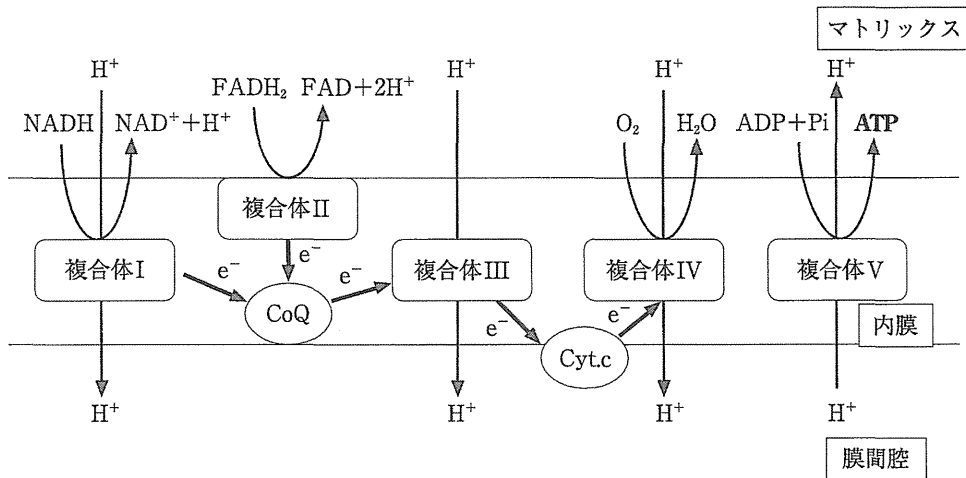


図2 ミトコンドリア呼吸鎖複合体
CoQ: コエンザイム Q, Cyt.c: シトクローム C.

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: $NADH + Q + H^+ \rightarrow NAD^+ + QH_2$
呼吸鎖複合体 II: $succinate + Q \rightarrow fumarate + QH_2$
呼吸鎖複合体 III: $QH_2 + 2cyt\ c(Fe^{3+}) \rightarrow Q + 2cyt\ c(Fe^{2+}) + 2H^+$
呼吸鎖複合体 IV: $4cyt\ c(Fe^{2+}) + 4H^+ + O_2 \rightarrow 4cyt\ c(Fe^{3+}) + 2H_2O$

Q: コエンザイム Q, QH_2 : 還元型コエンザイム Q, $cyt\ c(Fe^{3+})$: 酸化型シトクローム C, $cyt\ c(Fe^{2+})$: 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±0.2] : [1.3±0.1] : [3] : [6.7±0.8] : [3.5

±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

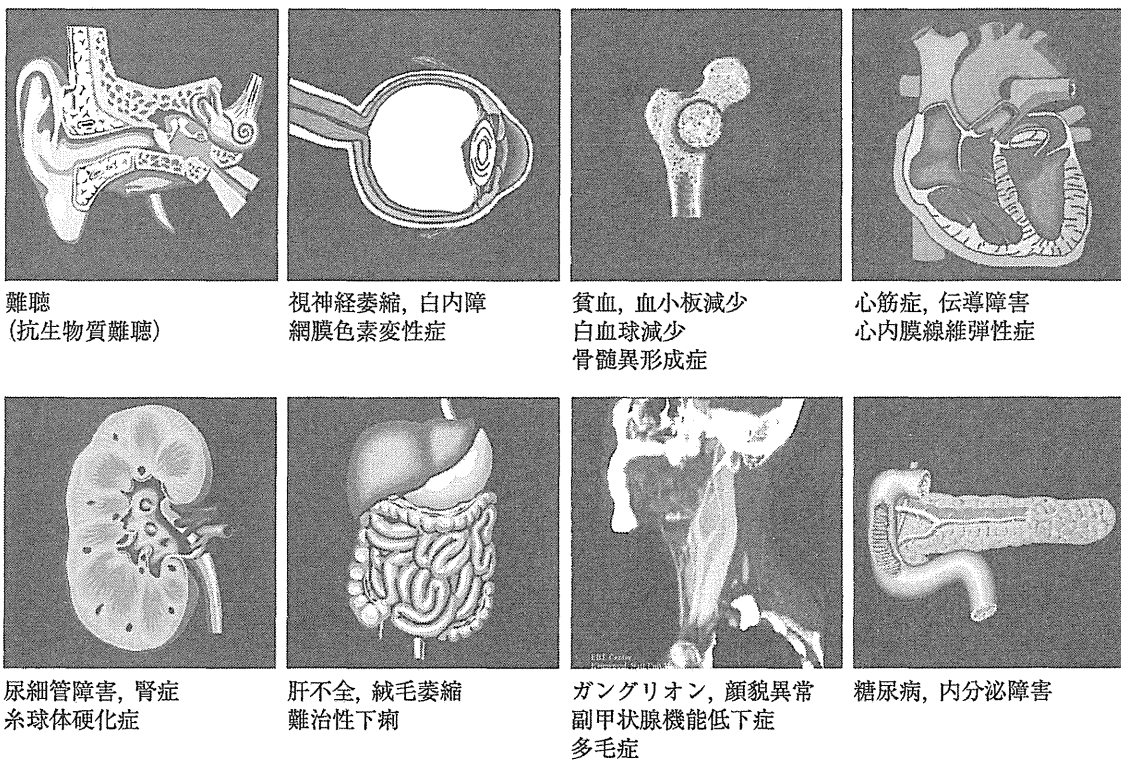


図3 ミトコンドリア病の発症形態
 (Munnich A, Rustin P (Am J Med Genet 106: 4-17, 2001)ほかを改変)

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、心臓移植の良い適応となる。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

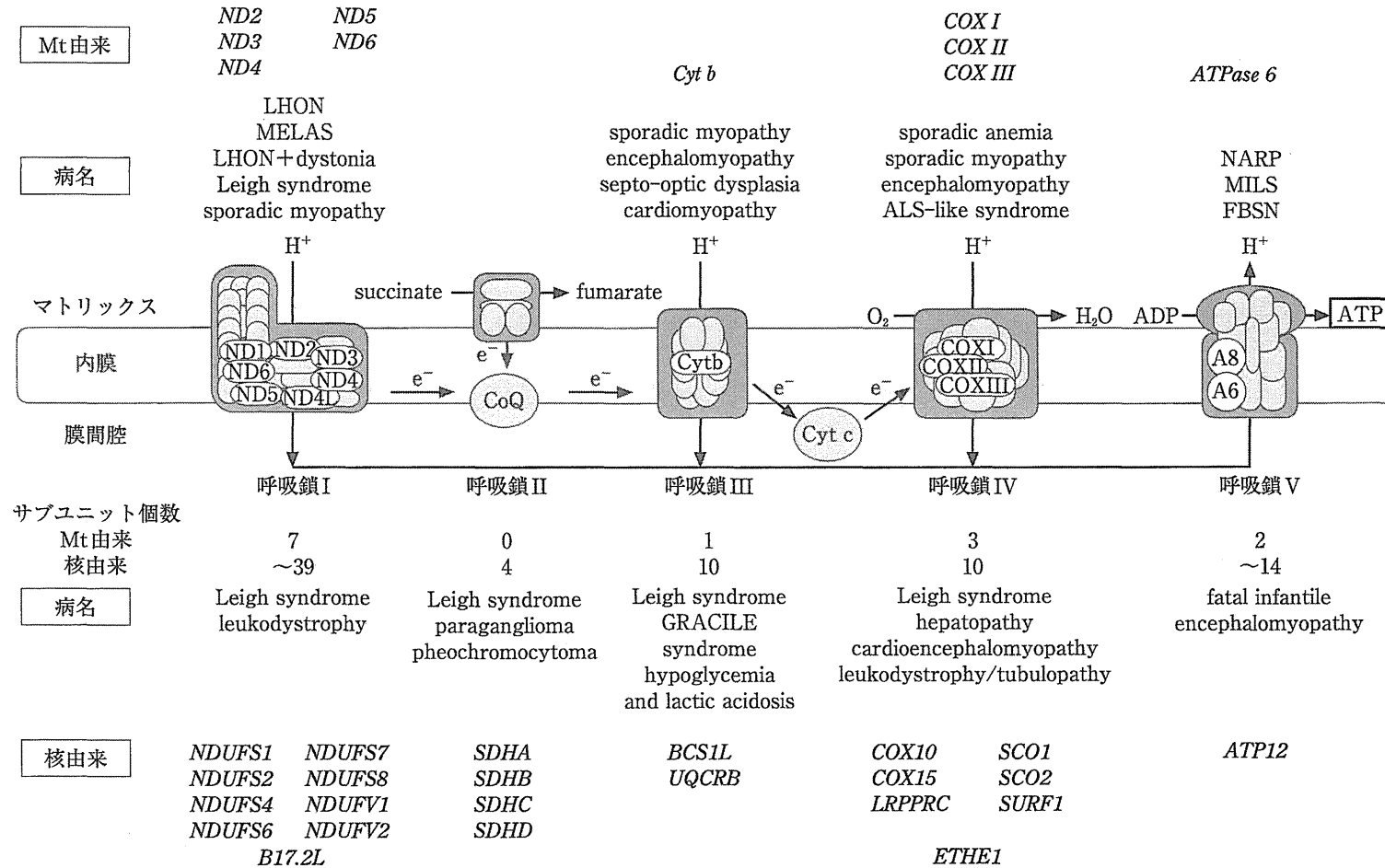


図4 ミトコンドリア呼吸鎖は、核とミトコンドリアの共同作業で生合成される
(DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial Medicine, Informa, 2006. より引用)



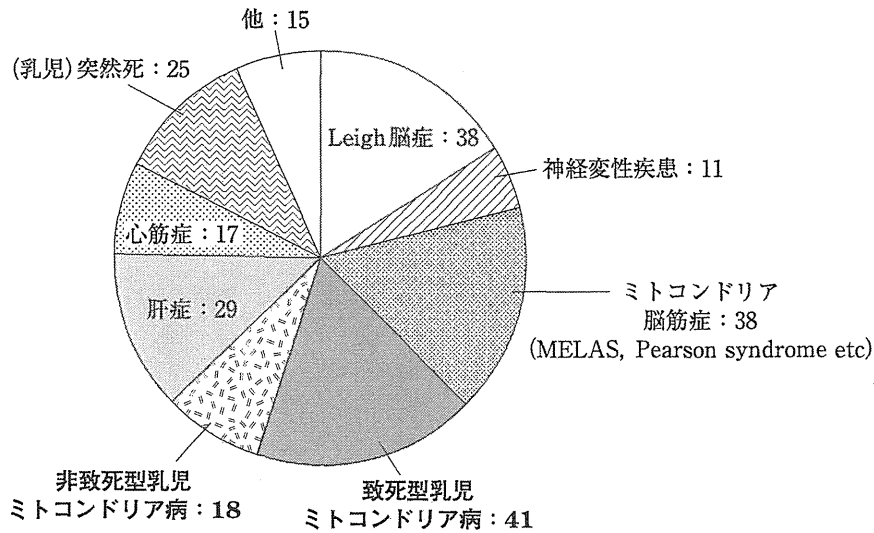


図5 ミトコンドリア病の臨床診断 (n=232)
(埼玉医科大学・千葉県こども病院, 2012.3.31 現在)

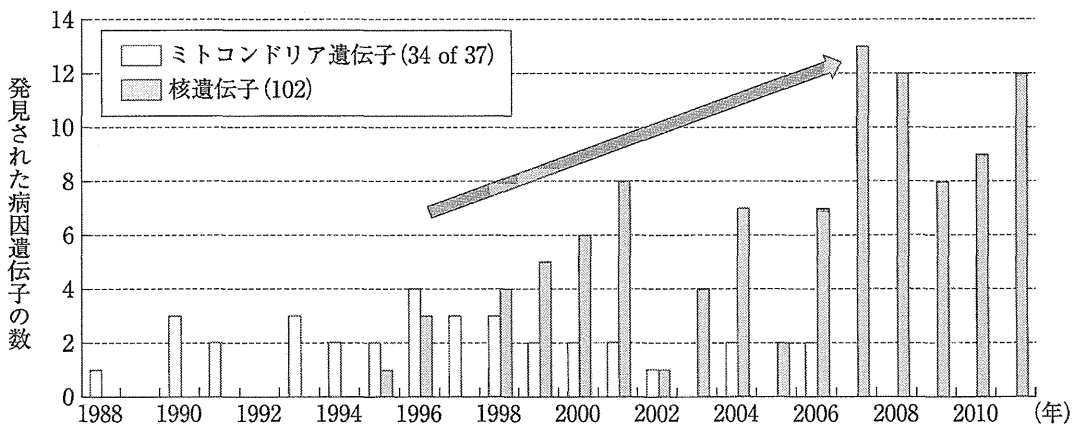


図6 ミトコンドリア病病変遺伝子発見の歴史

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えで行うべきである。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。

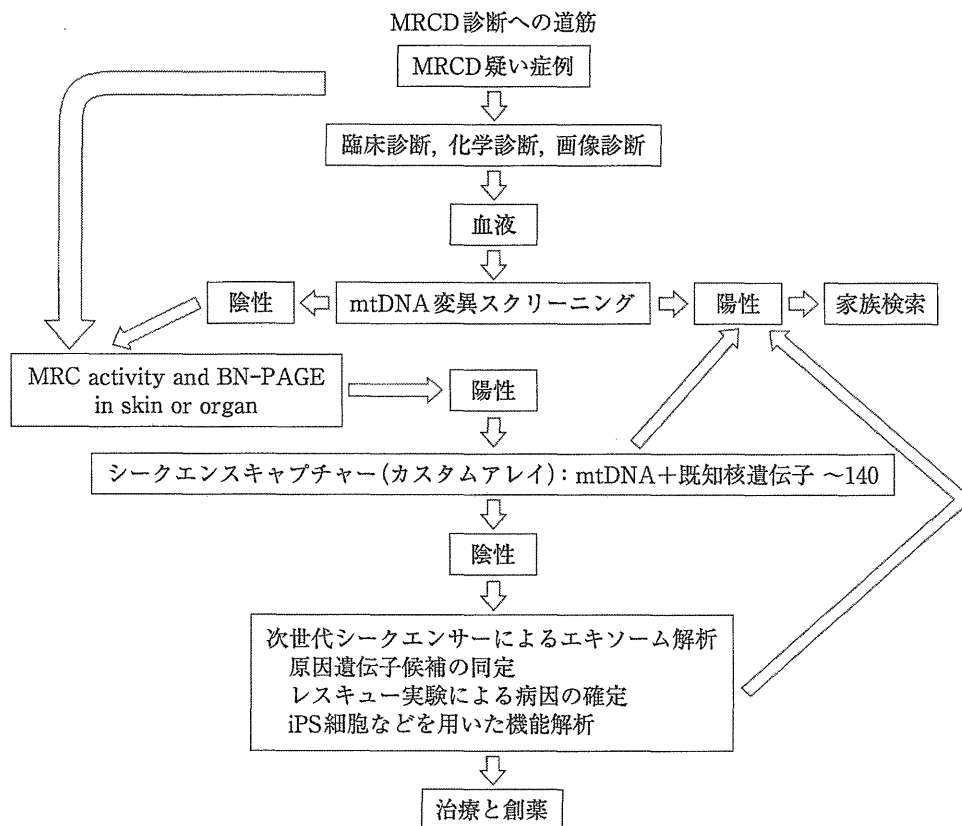


図7 ミトコンドリア病の診断・病態解明から病因遺伝子診断・新規治療法開発までのロードマップ

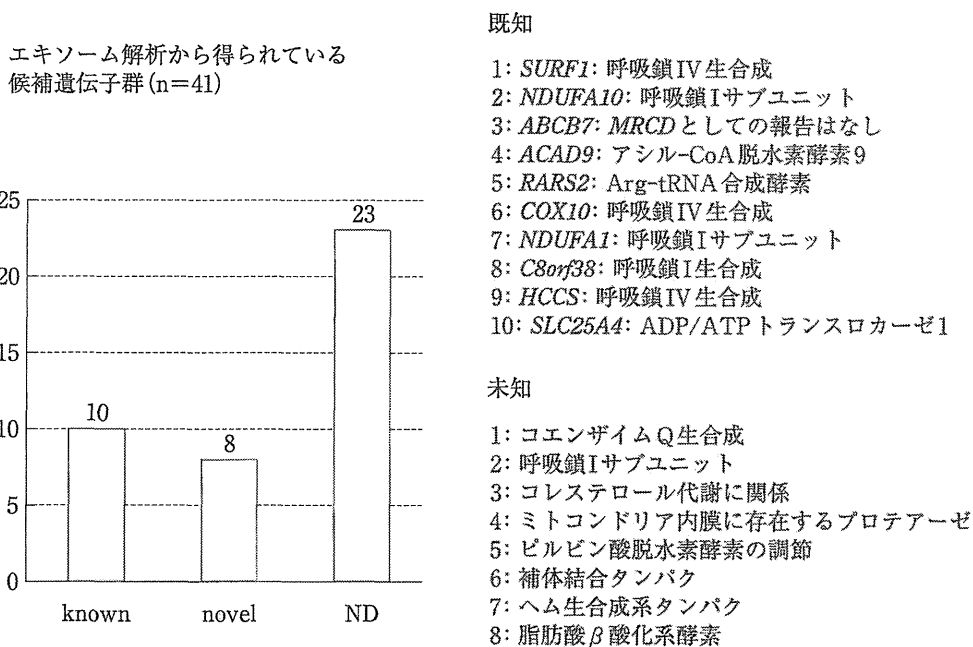


図8 全エキソーム解析の結果 (2012年6月末現在)

XIII
ミトコンドリア病

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), p210-213, 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, リボフラビン

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 (NDUFB1, NDUFB2, NDUFB3, NDUFB7, NDUFB8) 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産生が低下して, 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