

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

精神神経症状を呈したミトコンドリア病の 5 症例

研究協力者 佐野 輝

鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 精神機能病学分野 教授

研究要旨 ミトコンドリア病の精神神経症状は極めて多彩であり、病型依存性の一対一対応するようなものではない。精神症状は難病を抱えてのうつ病・うつ状態が多いが、精神疾患が多発する傾向も明らかである。今回、ミトコンドリア遺伝子変異を伴い、ミトコンドリア機能障害に依存する器質性病変に伴って発生したと考えられる気分障害や統合失調症様の精神病状態、認知症や人格変化などの多彩な精神症状を呈した 5 症例について、それぞれの遺伝子変異と精神症状について報告する。

A．研究目的

ミトコンドリア病の中には神経筋症状に加えて統合失調症やうつ病などの精神症状を呈する例がある。ミトコンドリア病にみられる神経筋症状に加え、うつ、統合失調症、認知症、人格変改などの精神症状やを呈し、ミトコンドリア DNA (mtDNA) 変異を有する 5 症例について遺伝子解析結果と、それぞれの精神症状について報告する。

B．研究方法

症例

症例 1 は 69 歳男性。両親はいとこ婚。統合失調症の診断で精神科病院に入退院を繰り返し、経過中認知症を呈し、CK 値上昇を伴う筋力低下を認めた。筋生検で筋線維の大小不同、RRFs や COX 部分欠損を認めた。頭部 MRI ではびまん性大脳皮質の萎縮、両側側脳室下角の開大と左尾状核頭部に点状に T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号領域を認めた。

症例 2 は 76 歳男性。74 歳時にうつ病で精神科病院に入院した。血清乳酸・ピルビン酸値の上昇を伴う眼瞼下垂や外眼筋麻痺を認めた。筋生検で筋線維の大小不同を認めたが、RRFs は認

めなかった。頭部 MRI では右側脳室のくも膜嚢胞と前頭葉の軽度萎縮を認めた。

症例 3 は 43 歳男性。両親はいとこ婚。16 歳から進行性の難聴を認めた。抑うつ気分や心気的訴えが強まり、血清乳酸・ピルビン酸高値となり、眼瞼下垂、外眼筋麻痺、筋力低下、網膜色素変性、両側性腺萎縮などを呈した。筋生検で筋線維の大小不同、RRFs や COX 部分欠損を認めた。頭部 MRI T2 強調画像で大脳白質にびまん性に高信号域を認めた。

症例 4 は、36 歳男性。25 歳時に、せん妄による精神運動興奮を伴う一過性の意識障害を呈し入院加療となった。脳脊髄液では乳酸、ピルビン酸の上昇を繰り返し認めたが、筋生検で筋線維の大小不同を認めたが、RRFs や COX 部分欠損は認めなかった。頭部 MRI T2 強調画像で右尾状核頭部、両側被殻に高信号域を認めた。

症例 5 は症例 4 の母親。37 歳時より一過性の意識障害を繰り返した。頭部 CT 上に一過性に出現する低吸収域を繰り返し認めた。

遺伝子解析 患者白血球もしくは患者筋肉が

ら常法を用いて DNA を抽出した。患者白血球、患者筋肉、患者母親白血球の mtDNA の配列解析とサザンブロットを行った。mtDNA 多重欠失を認めた症例 1～3 は mtDNA 変異をもたらす核性遺伝子群 (*POLG*, *POLG2*, *C10orf2*, *SLC25A4*, *ECGF1*, *OPA1*, *WFS1*) の変異検索にサンガー法による配列解析と real-time PCR 法による CNV 解析を行った。また、症例 1 と 3 についてはエクソーム解析を行なった。

(倫理面への配慮)

本症例の報告に当たっては、個人が特定されないよう十分に配慮した。また、本研究は鹿児島大学医学部生命倫理・遺伝子解析研究倫理委員会、遺伝子組み換え実験安全委員会の承認を得た上で文章によるインフォームドコンセントを得た後に実施した。

## C . 研究結果

### 症例 1

遺伝子変異：筋由来 mtDNA において多重欠失を認めた。今回検索した核性遺伝子群の配列解析やエクソーム解析では変異を認めなかった。

精神症状：22 歳時に幻聴、被害関係妄想などで発症し、以後単科精神病院への入退院を繰り返した。症候は DSM-IV-TR における統合失調症の t 診断基準を満たした。経過中 69 歳時に見当識障害、近時記憶障害、計算障害、構成失行などアルツハイマー型認知症類似の認知症症状を呈した。

### 症例 2

遺伝子変異：筋由来 mtDNA において多重欠失を認めた。今回検索した核性遺伝子群にはへに認めなかった。

精神症状：21 歳時に不眠、易疲労感を呈した。74 歳時に抑うつ気分、不眠、易疲労感などを呈し、DSM-IV-TR における大うつ病性障害の診断基準を満たした。眼瞼下垂とうつ症状の出現が相関していた。

### 症例 3

遺伝子変異：筋由来 mtDNA において多重欠失を認め、エクソーム解析において *RRM2B* 遺伝子の exon3 上にホモ接合性に点変異を認めた。

精神症状：16 歳時から進行性両側性難聴が出現し、抑うつ気分や不安、心氣的訴えが増加し、DSM-IV-TR における大うつ病性障害の診断基準を満たすに至った。徐々に人格変化を来し、こだわりが強まり、知的レベルは低下した。

### 症例 4

遺伝子変異：筋由来および白血球由来 mtDNA 上に m.1624C>T 変異をヘテロプラスミックに認めた。Real-time PCR を利用した ARMS 法による変異定量の結果、筋肉 由来 mtDNA 88.8%(29 歳時)、59.7%(36 歳時)白血球由来 mtDNA 47.8%(29 歳) 34%(36 歳)であった。

精神症状：25 歳時に意識障害と興奮状態を呈し、総合病院精神科に入院した。易怒性、興奮、見当識障害を動揺性に呈し、意識レベルは変動した。29 歳時に施行した WAIS-R では全 IQ69、36 歳時に施行した WAIS-III では全 IQ63 であり緩徐進行性の知的機能低下傾向が示された。

### 症例 5

遺伝子変異：白血球由来 mtDNA 上に m.1624C>T 変異をヘテロプラスミックに認めた。Real-time PCR を利用した ARMS 法による変異定量の結果、変異率は 17.4%であった。

精神症状：36 歳時に出現した一過性意識障害は精神運動興奮、幻視、幻聴やてんかん発作を伴うものであった。

## D . 考察

多くのミトコンドリア病が精神症状や神経心理学的異常を来す。それらは意識障害、注意集中障害、気分障害、幻覚、人格変化など多彩である。呈示した症例はミトコンドリア病を呈する mtDNA 多重欠失や点変異を有していた事から、これら症例が呈した精神症状はミトコンドリア機能異常と深く関わる事が示唆された。全症例が変異をヘテロプラスミックに有しており、多彩な精神症状は脳におけるヘテロプラスミーと関連する可能性が示唆された。

## E . 結論

ミトコンドリア病の精神症状は多彩であり、病型や遺伝子変異によって規定されるものではない。mtDNA 変異にはヘテロプラスミーがあり、

変異の比率や組織分布の多様性により臨床表現型が複雑化しているものと考えられる。

#### F.健康危険情報

なし

#### G.研究発表

##### 1.論文発表

1) 中村雅之、佐野 輝:ミトコンドリア病と精神疾患、*九州神経精神医学* 58:77-81、2012。

2) 中村雅之、佐野 輝:特集 精神疾患と神経疾患の境界領域 ミトコンドリア病、*分子精神医学* 13:35-42、2013

3) Sangatsuda Y, Nakamura M, Tomiyasu A, Deguchi A, Toyota Y, Goto Y, Nishino I, Ueno S, Sano A: Heteroplasmic m.1624C>T mutation of the mitochondrial tRNA<sup>Val</sup> gene in a proband and his mother with repeated consciousness disturbances, *Mitochondrion.*, 12: 617-622, 2012

##### 2.学会発表

1) Sangathuda Y, Nakamura M, Takatori Y, Sameshima T, Nakayama R, Sakaguchi N, Sameshima M, Watanabe O, Takashima H, Douchi T, Takahashi Y, Tanaka K, Sano A: Six cases of autoantibody-mediated limbic encephalitis with psychiatric symptoms, 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 2013

#### H.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1.特許取得

なし

##### 2.実用新案登録

なし

##### 3.その他

なし