

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総合研究報告書

ミトコンドリア病の診断と治療に関する調査研究

研究代表者 後藤 雄一 国立精神・神経医療研究センター神経研究所

研究要旨 ミトコンドリア病の診断と治療に関する本研究班の活動の3年目にあたる今年度は、ミトコンドリア病の診断に必要な検査体制の整備、重症度スケール案の策定、全国的な相談を受ける体制や情報提供体制の整備、疾患 iPS 細胞を用いた研究の支援、医師主導型治験への協力を行った。ミトコンドリア病の診断プロセスの標準化が未決であり、疫学調査と患者レジストリーの開始が、平成 25 年度中に完了しなかった。一方、「ミトコンドリア病ハンドブック」などを含め、医療従事者、一般市民に対する病気に関する情報提供は着実に進めた。ピルビン酸ナトリウム、タウリン、EPI-743 などの新たな薬剤による臨床試験の準備が着実に進められた。

分担研究者

- (1) 飯塚高浩 北里大学医学部神経内科
(平成 23, 24 年度)
- (2) 太田成男 日本医科大学大学院医学研究科
- (3) 大竹 明 埼玉医科大学小児科
- (4) 北風政史 国立循環器病研究センター病院・
研究開発基盤センター
- (5) 古賀靖敏 久留米大学小児科
- (6) 小牧宏文 国立精神・神経医療研究センター
- (7) 作田亮一 獨協医科大学越谷病院小児科
- (8) 末岡 浩 慶應義塾大学産婦人科
- (9) 須藤 章 北海道大学医学部小児科
- (10) 田中雅嗣 東京都健康長寿医療センター研究所
- (11) 中川正法 京都府立医科大学附属北部医療センター
- (12) 中田和人 筑波大学大学院生命環境科学研究科
- (13) 萩野谷和裕 東北大学小児科
- (14) 山岨達也 東京大学医学部耳鼻咽喉科
- (15) 米田 誠 県立福井大学看護福祉学部
(平成 25 年度)

研究協力者

- (1) 飯塚高浩 北里大学医学部神経内科
(平成 25 年度)
- (2) 大野耕策 鳥取大学医学部脳神経小児科

- (3) 岡崎康司 埼玉医科大学・ゲル医学研究センター
- (4) 金田大太 大阪赤十字病院神経内科
- (5) 佐藤有希子 国立精神・神経医療研究センター
- (6) 佐野 輝 鹿児島大学医学部精神神経科
- (7) 砂田芳秀 川崎医科大学神経内科
(平成 25 年度)
- (7) 中野和俊 東京女子医科大学病院小児科
- (8) 西野一三 国立精神・神経医療研究センター
- (9) 埜中征哉 国立精神・神経医療研究センター
- (10) 村山 圭 千葉県こども病院代謝科
- (11) 森 雅人 自治医科大学小児科

A. 目的

ミトコンドリアはすべての細胞内において、エネルギーを産生する小器官である。ミトコンドリアに異常があると、大量のエネルギーを必要とする神経・筋、循環器、代謝系、腎泌尿器系、血液系、視覚系、内分泌系、消化器系などに障害が起こる。なかでも、中枢神経や筋の症状を主体とするミトコンドリア病が代表的な疾患である。

国内においてミトコンドリア病の患者数の厳密な実態調査は行われていない。その理由は患者が多くの診療科に分散していること、診断基準が明確ではなかったことなどが挙げられるが、そのもっとも大きな要因は確定

診断に必要な病理、生化学、遺伝子検査の専門性が高いことにある。平成21年10月にミトコンドリア病が特定疾患に認定され、認定基準が制定された。これを機にミトコンドリア病の認知度が上がり、その診断・治療研究の推進が望まれている。また英国では、ミトコンドリア病の一部の病型で、核移植を用いた生殖補助医療の適応が本格的に試みられようとしている(Nature 465: 82-85, 2010)。そのような世界的な研究や医療の流れに遅れないような本邦での調査研究が必要である。

本研究班では、ミトコンドリア病の検査手段(病理検査、生化学検査、DNA検査)の標準化と集約的診断体制の確立、本疾患に関する情報提供手段の整備等を行い、臨床病型、重症度、合併症、主な治療の内容などの全国調査を行う。また、多臓器の症状を有するミトコンドリア病の研究をさらに推進させるために、疾患 iPS 細胞事業と連携して、研究利用できるミトコンドリア病 iPS 細胞の樹立と公共バンクへの提供を支援する。また、患者レジストリーを進め、具体的な治療に関する臨床研究や治験を進めることを目的とする。

B. 方法

1) 検査の標準化

ミトコンドリア病の診断には、多臓器に渡る臨床症状の把握と3種類の検査方法(病理検査、生化学検査、遺伝子検査)が必要で、それらの標準化と集約的な診断体制を構築する準備をした。

筋病理検査の標準化

国立精神・神経医療研究センターの西野、後藤を中心に標準化を行っている。骨格筋以外の罹患臓器(心、腎、肝など)の病理所見についても検討する。

生化学検査の標準化

国立精神・神経医療研究センターの後藤、埼玉医科大学の大竹で標準化を行う。

遺伝子検査の標準化

国立精神・神経医療研究センターの後藤を中心にとして、mtDNA 検査の標準化を行う。核 DNA 上の原因遺伝子について、後藤及び大竹が適切な診断手順に組みこめるようにする。

2) 診断基準、重症度スケールの作成

ミトコンドリア病には、多くの臨床病型が知られている。ミトコンドリア病をよく診ているのは小児科医と神経内科医であるが、ミトコンドリア脳筋症に比較的好く合併する臓器症状を診ている関連診療科(循環器科:北風、耳鼻科:山嵜、精神神経科:佐野、など)の専門医が参加し、臨床的に有用な重症度スケールを作成する。

3) 情報提供体制の整備

患者・家族や本疾患を診ている医療従事者に対して、本疾患の医療情報をホームページ等で提供する。また保健所等でのセミナーも積極的に行う。全国を7つの地域に分け、それぞれの地域毎にミトコンドリア病をよく知る小児科、神経内科の専門医が担当し、医療情報の提供や実態調査の援助をする(須藤、萩野谷、作田、飯塚、米田、中川、大野、古賀)。

4) 疾患 iPS 細胞を活用した研究

平成24年度から開始された再生医療の実現化プロジェクト「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」の対象疾患として、ミトコンドリア病が採択されたことをうけて、iPS 細胞の樹立援助(患者由来細胞の拠点への供給)や樹立された iPS 細胞を用いた研究を行う(後藤、大竹)。

5) 治療に結びつく薬剤の検討

臨床研究や治験に結びつく薬物に関する研究(太田、古賀、田中)を行い、具体的な治療に関する臨床試験を実施、支援する。

6) ミトコンドリア病に関する生殖補助医療

ミトコンドリア病において、着床前診断を含む出生前診断や核移植治療についての情報収集や研究を行う(中田、末岡)。

C. 結果と考察

1) 検査の標準化

ミトコンドリア病の確定診断には、病理検査、生化学検査、遺伝子検査を行い、総合的な評価が必要である。

病理検査

骨格筋の病理検査は国立精神・神経医療研究センター(以下 NCNP)が中心となって実施しており、今後も

継続する。

生化学検査

検体は線維芽細胞もしくは各臓器を用いている。NCNP では、新たに呼吸鎖酵素複合体 V (ATP 合成酵素の逆反応)の活性を測定する系を立ち上げるとともに、患者で同定されたミトコンドリア DNA の ATP 6 及び ATP 8 領域に存在する変異の病因性に関する検討を加えた。その結果、新たに病因と考えられる複数の変異を同定し、報告した。〈後藤、大竹、村山〉

遺伝子検査

(拠点形成、検査会社の関与、集約化について)

本疾患は、遺伝型と表現型が一對一に対応しない、一部の検査をして変異が同定されない場合には有用な情報が得られない、という特徴があるため、可能であれば集約すべきである。

ミトコンドリア DNA の全周シーケンスを行える施設として NCNP などのいくつかの施設、検査会社があるが、その役割分担を費用の面を含めて検討し、検査依頼に際しての基準、検査体制の整備、啓発が必要である。

また分担研究者の大竹らは、埼玉医科大学を中心に、千葉こども病院、自治医科大学、東京都健康長寿医療センターと協力して、特に乳児期発症の重症ミトコンドリア病に関して、酵素診断から網羅的な遺伝子検査にいたる系統的病因検索システムを構築した。次世代シーケンサーを用いたエキソーム解析を 104 人の症例に行い、27 例に病因となる遺伝子変異を同定した。〈大竹〉

2) 診断基準、重症度スケールの作成

2009 年に制定した「ミトコンドリア病の認定基準」には、症状としての糖尿病と難聴の項目を入れていない。しかし、糖尿病単独の患者が認定されないというのは問題であり、糖尿病を症状の一項目に入れることについては異論がない。しかし、認定基準にそのまま入れると患者数が 5 万人を超える可能性もあり、重症度で線引きをするという方法を採用する必要がある。

認定基準とは別に、ミトコンドリア病の日本版「診断基準」を定めることは今後の臨床研究や患者レジストリーを行うために必要である。その方策として、現在の認定基準をもとに糖尿病や難聴などの不足項目を追加す

る方法で診断基準を策定する案を検討した。ただし、一部の症状については、重症度を加味した基準にすることが必要になる。

診断基準と平行して、重症度スケールが必要である。すでに、2008 年の厚生労働科学研究費 (古賀靖敏班長) において作成されたものを基盤にして、案を作成した。

一方で、国際治験などを施行するために難病研究のグローバル化が重要とされており、診断基準とレジストリーにおける登録項目のグローバル化が望まれる。そのため、この研究班で作成した日本案を諸外国に示して統一を図ることが望ましい。

3) 情報提供体制の整備

平成 24 年度に医師が患者への説明を行う際に使用する「ミトコンドリア病ハンドブック」を作成した。冊子体を作成するとともに、全国遺伝子医療部門連絡会議に参加している施設を中心に幅広く医療機関に配布し、難病情報センターHP からダウンロードできるように配慮した。

(http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/mt_handbook.pdf)

ミトコンドリア病の知識とその遺伝に関する啓発を目的として、平成 24 年 6 月 30 日、7 月 1 日に「ミトコンドリア病の遺伝カウンセリングセミナー」を国立精神・神経医療研究センターで実施した。対象は、医師、認定遺伝カウンセラーなどであり、好評であったので、平成 26 年 1 月 25、26 日に 2 度目のセミナーを実施した。(遺伝カウンセリングセミナー資料参照)

患者向けのセミナーとしては、「ミトコンドリア病患者の会」主催の勉強会を、平成 25 年 6 月 2 日 (川崎) と平成 25 年 10 月 12 日 (大阪) に開催し、保健所主催の勉強会を平成 25 年 7 月 6 日 (横浜市戸塚区役所) で開催した。

また、一般市民向けには、新聞での啓発 (夕刊フジ: 4.26, 2012、読売新聞: 11.20, 2012)、記者会見 (9.14, 2012) を行ってミトコンドリア病の情報を提供した。研究班が主催する市民公開セミナー (2.9, 2013) と「市民公開講座」を福井市で実施した (9.16, 2013)。

当初予定していた全国を 7 つの地域に分け、それぞれ

の地域毎にミトコンドリア病をよく知る小児科、神経内科の専門医が担当し、医療情報の提供や実態調査の援助をする計画は、まだ実現していない。この方式は医療イノベーションで計画されている都道府県単位の「新・難病医療拠点病院及び難病医療地域機関病院構想」を先取りした医療体制整備と考えられ、平成 25 年度でも実施ができなかった。一方で、患者や担当医から問い合わせは、直接、研究代表者、研究分担者に行っていることが多く、日本ミトコンドリア学会HPの「ドクター相談室」にも多数の相談が寄せられており、担当の医師（ほとんどが当研究班の研究分担者）が回答に対応した。

実態調査については、ミトコンドリア病の1病型である MELAS に関して、「ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中用発作に対するタウリン療法の開発」研究班（研究代表者：砂田芳秀、川崎医科大学）で行った、日本小児神経学会及び日本神経学会の会員に対するアンケート調査に協力した。

患者レジストリーについては、平成 25 年度に実施するように計画を変更したが、これも平成 25 年度に実施することが叶わなかった。認定基準案作成の遅れと調査項目のグローバルな調整に手間取った。患者レジストリーは、国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンターが実施している筋ジストロフィーの登録事業を敷衍する形態での実施を計画していたが、成育医療センターが実施した主に先天代謝異常症としてのミトコンドリア病の登録事業と重なるところがあり、再計画が必要となり、次期の研究班の活動計画に組み込まれた。

4) 疾患 iPS 細胞等を活用した研究

2012 年度のノーベル医学生理学賞を受賞した山中伸也教授の iPS 細胞を活用した難病研究が始動した。ミトコンドリア病は、循環器系疾患及び筋骨格系疾患の2つの領域に關与し、患者由来細胞の提供を行って疾患 iPS 細胞を樹立する事業に参画した。本研究班でも iPS 細胞を活用した研究を推進させる予定であったが、予算立てが明確でなく、研究代表者の施設で各種ミトコンドリア DNA 変異を持つ iPS 細胞の樹立に関する研究を行ったのみである。

また、筑波大学の中田らはミトコンドリア DNA 欠失を有するマウスを用いて、閾値効果に關連する欠失型 mtDNA の比率が高いほど、ミトコンドリア分裂が促進されることを見だし、閾値効果に關連する重要な因子として、ミトコンドリア分裂のあることを同定した。

5) 治療に結びつく薬剤の検討

分担研究者の太田らが還元剤として水素水をミトコンドリア病の治療に用いようとする研究や、分担研究者の田中、古賀、らがピルビン酸ナトリウムを、大竹らが -アミノレプリン酸を治療に用いようとする研究が進んでいる。また、MELAS に対するタウリンの大量治療試験を行う研究班（主任研究者：川崎医科大学神経内科砂田芳秀教授）や国立精神・神経医療研究センター病院の後藤は MELAS に対する EPI-743 の臨床研究を行っており、これらの臨床試験、臨床研究がスムーズに進むように、研究班では必要に応じて調整を行っている。

6) ミトコンドリア病に関する生殖補助医療

ミトコンドリア病の臨床のなかで、生殖補助医療をどのように応用するかも重要な課題である。今年度は、分担研究者の末岡らが Leigh 脳症の2例で着床前遺伝子診断を試みたことが報告された。しかし、実施した一例で移植可能胚が得られず、胚移植には至らなかったことが報告された。〈末岡〉

また、着床前遺伝子診断以外では、卵細胞移植と核移植が考えられ、英国では具体的な核移植の是非が問われている。提供卵子の取り扱い、安全性を含め倫理的議論および法の解釈について検討する必要がある。

D . 結論

今年度は、ミトコンドリア病班として研究班が設立されて3年めであった。過去2年間と比較し、ミトコンドリア病に關する、診断、治療、予防などに関する研究が格段に進んだとは言えないが、新しい薬剤を用いた臨床試験、臨床研究が着実に進んだ。一方で iPS 細胞を用いた研究との連携など、新たな研究内容の萌芽があり、さらに研究班の活動を多様化させる必要がある。全国レベルの診断体制の整備、診断基準や重症度スケールの作成

などを終え、患者レジストリーと具体的な臨床試験の実施などを進めて行くことが次年度以降の課題である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表(主なもの)

1. 著書、総説

- 1) 後藤雄一. MELAS 症候群. 症候群ハンドブック (井村裕夫総編集) 中山書店、東京、pp73-74、2011
- 2) 後藤雄一. ミトコンドリア病. 小児科診療ガイドライン(五十嵐隆編集) 総合医学社、東京、pp250-251、2011
- 3) 後藤雄一. ミトコンドリア病. 標準神経学(水野美邦監修) 医学書院、東京、pp46-52、2012
- 4) 後藤雄一. ミトコンドリア病、「希少疾患/難病の診断・治療と製品開発」(株)技術情報協会、東京、pp.999-1005、2012
- 5) 後藤雄一. ミトコンドリア病(ミトコンドリア脳筋症) 「すべての内科医が知っておきたい神経疾患の診かた、考え方とその対応」 羊土社、東京、pp. 282-289、2012
- 6) 後藤雄一. ミトコンドリア脳筋症. 「疾患・症状別 今日の治療と看護」 南江堂、東京、pp. 771-773、2011
- 7) 後藤雄一. ミトコンドリア病の治療と最新ケアの情報. 難病と在宅ケア 18:28-30、2012.
- 8) 後藤雄一. ミトコンドリア病の解明、生体の科学 63: 440-441、2012
- 9) 後藤雄一: ミトコンドリア病, pp95-111 (遺伝医学やさしい系統講義 18 講、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京) 2013
- 10) 後藤雄一: ミトコンドリア病, pp2339-2342 (内科学、第 10 版、朝倉書店、東京) 2013
- 11) 後藤雄一: ミトコンドリア病の診断と治療. 内分泌・糖尿病・代謝 37: 481-486、2013
- 12) 飯塚高浩 分担「MELAS」: 必携脳卒中ハンドブック 改訂第 2 版(田中耕太郎、高嶋修太郎編集) 診断と治療社、2011、134-137 頁、2011 年 6 月発刊。
- 13) 飯塚高浩 分担「脳卒中様発作を伴うミトコンドリア脳筋症(MELAS)」: ミトコンドリア病の up to date、Clinical Neuroscience、中外医学社、2012;30(9):1020-1026、2012 年 9 月 1 日発刊。
- 14) 太田成男: ミトコンドリア DNA 構造と発現制御 Clinical Neuroscience ミトコンドリア病 up to date 2012;30(9) :988-991
- 15) 大竹 明: XIII ミトコンドリア病 1. ミトコンドリア病: 概論. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.20 先天代謝異常症候群(第 2 版)下 - 病因・病態研究、診断・治療の進歩 - 日本臨床社 大阪、623-630、2012
- 16) 大竹 明: XIII ミトコンドリア病 2. ミトコンドリア呼吸鎖酵素複合体 I 欠損症 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.20 先天代謝異常症候群(第 2 版)下 - 病因・病態研究、診断・治療の進歩 - 日本臨床社 大阪 pp631-637、2012
- 17) 井川正道、米田 誠、田中雅嗣: ミトコンドリア心筋症. 循環器内科 72:592-598、2012
- 18) 井川正道、米田 誠: ミトコンドリア病. PHARM STAGE 12:48-52、2012
井川正道、岡沢秀彦、米田誠. 62Cu-ATSM PET-. Modern physician 2013;33、577-579
- 19) 井川正道、米田誠、田中雅嗣. ミトコンドリア心筋症. 循環器内科 2013; 72、592-598.
- 20) 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

2. 原著論文

- 1) Miyake N, Yano S, Sakai C, Hatakeyama H, Matsushima Y, Shiina M, Watanabe Y, Bartley J, Abdenur JE, Wang RY, Chang R, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saito H, Ogata K, Goto Y, Matsumoto N. Mitochondrial complex III deficiency caused by a homozygous *UQCRC2* mutation presenting with neonatal-onset recurrent metabolic decompensation. Hum Mut 34:446-452, 2013
- 2) Shimazaki H, Takiyama Y, Ishiura H, Sakai C, Matsushima Y, Hatakeyama H, Honda J, Sakoe K, Naoi T, Namekawa M, Fukuda Y, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Goto Y, Nakano I, and Japan Spastic Paraplegia Research Consortium (JASPAC). A homozygous mutation of *C12orf65* causes spastic paraplegia

- with optic atrophy and neuropathy (SPG55). *J Med Genet* 49: 777-784, 2012
- 3) Kim SJ, Kwon M, Ryu MJ, Chung HK, Tadi S, Kim YK, Kim JM, Lee SH, Park JH, Kweon GR, Ryu SW, Jo YS, Lee CH, Hatakeyama H, Goto Y, Yim YH, Chung J, Kong YY, Shong M. CRIF1 is essential for the synthesis and insertion of oxidative phosphorylation polypeptides in the mammalian mitochondrial membrane. *Cell Metabolism* 16: 274-283, 2012
- 4) Sangatsuda Y, Nakamura M, Tomiyasu A, Deguchi A, Toyota Y, Goto Y, Nishino I, Ueno A, Sano A. Heteroplasmic m.1624C>T mutation of the mitochondrial tRNA-Val gene in a proband and his mother with repeated consciousness disturbances. *Mitochondrion* 12: 617-622, 2012
- 5) Furukawa R, Yamada Y, Matsushima Y, Goto Y, Harashima H. The manner in which DNA is packed with TFAM has an impact on transcription activation and inhibition. *FEBS OpenBio* 2: 145-150, 2012
- 6) Ishiyama A, Komaki H, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Itagaki Y, Matsuzaki K, Nakura M, Nishino I, Goto Y, Sasaki M. Unusual exocrine complication of pancreatitis in mitochondrial disease. *Brain Dev* 35:654-659, 2013
- 7) Goto M, Komaki H, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Nishino I, Goto Y. MELAS phenotype associated with m.3302A>G mutation in mitochondrial tRNA-Leu(UUR) gene. *Brain Dev* 36: 180-182, 2014
- 8) Yamazaki T, Murayama K, Compton AG, Sugiana C, Harashima H, Amemiya S, Ajima M, Tsuruoka T, Fujinami A, Kawachi E, Kurashige Y, Matsushita K, Wakiguchi H, Mori M, Iwasa H, Okazaki Y, Thorburn DR, Ohtake A: Molecular diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: Focusing on mitochondrial DNA depletion syndrome. *Pediatr Int* 56 (2): 180-187, 2014.
- 9) Ohtake A, Murayama, K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita I, Kishita Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders: exome sequencing for disease gene identification. *Biochim Biophys Acta* (General Subjects on Special Issue: Frontiers of Mitochondria) 1840(4): 1355-1359, 2014
- 10) Murakoshi Y, Sueoka K, Takahashi K, Sato S, Sakurai T, Tajima T, Yoshimura Y. Embryo developmental capability and pregnancy outcome are related to the mitochondrial DNA copy number and ooplasmic volume. *J Assist Reprod Genet* 30: 1367-1375, 2013
- 11) 須藤章, 佐野仁美, 川村信明. 頻回の卒中様発作を呈したMELASに対するL-arginine 静注療法. *脳と発達*, 46: 39-43, 2014
- 12) Katada S, Mito T, Ogasawara E, Hayashi J-I, Nakada K. Mitochondrial DNA with a large-scale deletion causes two distinct mitochondrial disease phenotypes in mice. *G3* 3: 1545-1552, 2013
- 13) Ikawa M, Yoneda M, Muramatsu T, Matsunaga A, Tsujikawa T, Yamamoto T, Kosaka N, Kinoshita K, Yamamura O, Hamano T, Nakamoto Y, Kimura H. Detection of preclinically latent hyperfusion due to stroke-like episodes by arterial spin-labeling perfusion MRI in MELAS patients. *Mitochondrion* 13: 676-680, 2013
- 14) Iizuka T, Takahashi Y, Sato M, Yonekura J, Miyakawa S, Endo M, Hamada J, Kan S, Mochizuki H, Momose Y, Tsuji S, Sakai F. Neurovascular changes in prolonged migraine aura in FHM with a novel ATP1A2 gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:205-212.
- 15) Hayashida K, Sano M, Kamimura N, Yokota T, Suzuki M, Maekawa Y, Kawamura A, Abe T, Shigeo Ohta S, Fukuda K, Hori S.: H2 gas improves functional outcome after cardiac arrest to an extent comparable to therapeutic hypothermia. *J. Am. Heart Assoc.* 1(5):e003459. 2012.
- 16) Rikimaru M, Ohsawa Y, Wolf AM, Nishimaki K, Ichimiya H, Kamimura N, Nishimatsu S-i, Ohta S, Sunada Y.: Taurine ameliorates impaired mitochondrial function and prevents stroke-like episodes in patients with MELAS. *Internal Medicine* 51(24):3351-7. 2012.

- 17) Koga Y, Tanaka M, Ohta S, Wei YH.: Biochemistry of mitochondria, life and intervention 2010. *Biochim Biophys Acta*. 1820(5):551-2. 2012.
- 18) Sakamoto O, Ohura T, Murayama K, Ohtake A, Harashima H, Abukawa D, Takeyama J, Haginoya K, Miyabayashi S, Kure S: Neonatal lactic acidosis with methylmalonic aciduria by novel mutations in the SUCLG1 gene. *Pediatr Int* 53(6): 921-925, 2011
- 19) Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Kawame H, Inazawa J, Ohura T, Arai H, Nabatame S, Kikuchi K, Kuroki Y, Miura M, Tanaka T, Ohtake A, Omori I, Ihara K, Mabe H, Watanabe K, Niihori S, Okano E, Numabe H, Matsubara Y: HRAS mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome. *J Hum Genet*, 56(10): 707-15, 2011.
- 20) Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura S, Ariyasu H, Kangawa K: Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. *Eur J Endocrinol* 166(2): 235-240, 2012
- 21) 菅沼広樹、鈴木光幸、吉川尚美、原 聡、染谷朋之介、李 翼、久田 研、東海林宏道、村山 圭、高柳正樹、大竹 明、清水俊明：劇症肝不全として発症したミトコンドリア DNA 枯湯症候群の新生児例。日本小児科学会雑誌 115: 1067-1072, 2011
- 22) Arakawa C, Endo A, Kohira R, Fujita Y, Fuchigami T, Mugishima H, Ohtake A, Murayama K, Mori M, Miyata R, Hatai Y: Liver-specific mitochondrial respiratory chain complex I deficiency in fatal influenza encephalopathy. *Brain Dev* 34(2): 115-7, 2012.
- 23) Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K: Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. *Eur J Endocrinol* 166(2): 235-240, 2012.
- 24) Tanigawa J, Kaneko K, Honda M, Harashima H, Murayama K, Wada T, Takano K, Iai M, Yamashita S, Shimbo H, Aida N, Ohtake A, Osaka H: Two Japanese patients with Leigh syndrome caused by novel SURF1 mutations. *Brain Dev* 34(10): 861-5, 2012.
- 25) Yamamoto T, Emoto Y, Murayama K, Tanaka H, Kuriu Y, Ohtake A, Matoba R: Metabolic autopsy with postmortem cultured fibroblasts in sudden unexpected death in infancy: Diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders. *Mol Genet Metab* 106(4): 474-7, 2012.
- 26) 荒尾正人、武者育麻、日笠山絢香、赤塚淳弥、山崎太郎、雨宮 伸、阪本靖介、笠原群生、大竹 明：門脈欠損症 II 型（門脈低形成症）に対してシャント血管離断術が奏功した VACTERL 連合の 1 例。日本マス・スクリーニング学会誌 22(1): 45-8, 2012.
- 27) Muto A, Takei H, Unno A, Murai T, Kurosawa T, Ogawa S, Iida T, Ikegawa S, Mori J, Ohtake A, Hoshina T, Mizuochi T, Kimura A, Hofmann AF, Hagey LR, Nittono H: Detection of (4)-3-oxo-steroid 5 -reductase deficiency by LC-ESI-MS/MS measurement of urinary bile acids. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 900(1): 24-31, 2012.
- 28) Nagasaka H, Yorifuji T, Bandsma RH, Takatani T, Asano H, Mochizuki H, Takuwa M, Tsukahara H, Inui A, Tsunoda T, Komatsu H, Hiejima E, Fujisawa T, Hirano KI, Miida T, Ohtake A, Taguchi T, Miwa I: Sustained high plasma mannose less sensitive to fluctuating blood glucose in glycogen storage disease type Ia children. *J Inherit Metab Dis* 36(1): 75-81, 2013
- 29) Seki Y, Mizuochi T, Kimura A, Takahashi T, Ohtake A, Hayashi S, Morimura T, Ohno Y, Hoshina T, Ihara K, Takei H, Nittono H, Kurosawa T, Homma K, Hasegawa T, Matsuishi T: Two neonatal cholestasis patients with mutations in the SRD5B1(AKR1D1) gene: diagnosis and bile acid profiles during chenodeoxycholic acid treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Nov 16. [Epub ahead of print]
- 30) Nagasaka H, Okano Y, Kimura A, Mizuochi T, Sanayama Y, Takatani T, Nakagawa S, Hasegawa E, Hirano K, Mochizuki H, Ohura T, Ishige-Wada M, Usui H, Yorifuji T, Tsukahara H, Hirayama S,

- Ohtake A, Yamato S, Miida T: Oxysterol changes along with cholesterol and vitamin D changes in adult phenylketonuric patients diagnosed by newborn mass-screening. *Clin Chim Acta* 416 (1): 54-9, 2013
- 31) 加藤いづみ、村山 圭、鈴木康浩、岩松利至、今井郁子、大塚晴美、大竹 明：新生児期発症ミトコンドリア呼吸鎖異常症の兄妹例．日本小児科学会雑誌 116(11): 1717-1723, 2012
- 32) 荒尾正人、武者育麻、日笠山絢香、赤塚淳弥、山崎太郎、雨宮 伸、阪本靖介、笠原群生、大竹 明：門脈欠損症 II 型(門脈低形成症)に対してシャント血管離断術が奏功した VACTERL 連合の 1 例．埼玉県医学会雑誌 47(1): 224-227, 2012
- 33) Yamazaki T, Murayama K, Compton AG, Sugiana C, Harashima H, Amemiya S, Ajima M, Tsuruoka T, Fujinami A, Kawachi E, Kurashige Y, Matsushita K, Wakiguchi H, Mori M, Iwasa H, Okazaki Y, Thorburn DR, Ohtake A: Molecular diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: Focusing on mitochondrial DNA depletion syndrome. *Pediatr Int* 56 (2): 180-187, 2014.
- 34) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita I, Kishita Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders: exome sequencing for disease gene identification. *Biochim Biophys Acta (General Subjects on Special Issue: Frontiers of Mitochondria.)*1840(4): 1355-1359, 2014.
- 35) Enkai S, Koinuma S, Ito R, Igaki J, Hasegawa Y, Murayama K, Ohtake A: Case of an infant with hepatic cirrhosis caused by mitochondrial respiratory chain disorder. *Pediatr Int* 55 (4): e103-6, 2013.
- 36) Kioka H, Kato H, Fujikawa M, Tsukamoto O, Suzuki T, Imamura H, Nakano A, Higo S, Yamazaki S, Matsuzaki T, Takafuji K, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Shintani Y, Yoshida M, Noji H, Kitakaze M, Komuro I, Asano Y, Takashima S. Evaluation of intramitochondrial ATP levels identifies G0/G1 switch gene 2 as a positive regulator of oxidative phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 111(1): 273-8. (2014)
- 37) Koga Y, Povalko N, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T, Naito E, Tanaka M. Beneficial effect of pyruvate therapy on Leigh syndrome due to a novel mutation in PDH E1 α gene. *Brain & Dev* 2012 34;87-91.
- 38) Koga Y, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T. Molecular Pathology of MELAS and L-Arginine Effects. *Biochem Biophys Acta General* 2012;1820:608-614.
- 39) Yatsuga S, Povalko N, Katayama K, Nishioka J, Kakimoto N, Toyojiro Matsuishi, Yasutoshi Koga. MELAS: A nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan *Biochem Biophys Acta General* 2012;1820:619-624
- 40) Koga Y. Biochemistry of Mitochondria, Life and Intervention 2010. *Biochem Biophys Acta General* 2012 1820:551-552
- 41) Yukitaka Murakoshi, Kou Sueoka, Kaori Takahashi, Suguru Sato, Tomoyoshi Sakurai, Hiroto Tajima, Yasunori Yoshimura: Embryo developmental capability and pregnancy outcome are related to the mitochondrial DNA copy number and ooplasmic volume. *J Assist Reprod Genet* 30:1367-1375, 2013
- 42) Saito K, Kimura N, Oda N, Shimomura H, Kumada T, Miyajima T, Murayama K, Tanaka M, Fujii T. Pyruvate therapy for mitochondrial DNA depletion syndrome. *Biochim Biophys Acta*. 2012 May;1820(5):632-6. Epub 2011 Aug 11.
- 43) Peng TI, Hsiao CW, Reiter RJ, Tanaka M, Lai YK, Jou MJ. mtDNA T8993G mutation-induced mitochondrial complex V inhibition augments cardiolipin-dependent alterations in mitochondrial dynamics during oxidative, Ca²⁺, and lipid insults in NARP cybrids: a potential therapeutic target for melatonin. *J Pineal Res*. 2012 Jan;52(1):93-106.
- 44) Koga Y, Povalko N, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T, Naito E, Tanaka M. Beneficial effect of pyruvate therapy on Leigh syndrome due to a

- novel mutation in PDH E1 gene. *Brain Dev.* 2012 Feb;34(2):87-91.
- 45) Sawabe M, Tanaka M, Chida K, Arai T, Nishigaki Y, Fuku N, Mieno MN, Kuchiba A, Tanaka N. Mitochondrial haplogroups A and M7a confer a genetic risk for coronary atherosclerosis in the Japanese elderly: an autopsy study of 1,536 patients. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(2):166-75.
- 46) Mikami E, Fuku N, Takahashi H, Ohiwa N, Scott RA, Pitsiladis YP, Higuchi M, Kawahara T, Tanaka M. Mitochondrial haplogroups associated with elite Japanese athlete status. *Br J Sports Med.* 2011 Dec;45(15):1179-83.
- 47) Kami K, Fujita Y, Igarashi S, Koike S, Sugawara S, Ikeda S, Sato N, Ito M, Tanaka M, Tomita M, Soga T. Metabolic profiling rationalized pyruvate efficacy in cybrid cells harboring MELAS mitochondrial DNA mutations. *Mitochondrion* 12: 644-665, 2012
- 48) Kato T, Nishigaki Y, Noguchi Y, Fuki N, Ito T, Mikami E, Kitamura K, Tanaka M. Extended screening for major mitochondrial DNA point mutations in patients with hereditary hearing loss. *J Hum Genet* 57: 772-775, 2012
- 49) Saito K, Kimura N, Oda N, Shimomura H, Kumada T, Miyajima T, Murayama K, Tanaka M, Fujii T. Pyruvate therapy for mitochondrial DNA depletion syndrome. *Biochim Biophys Acta* 1820: 632-636, 2012
- 50) Enoki S, Shimizu A, Hayashi C, Imanishi H, Hashizume O, Mekada K, Suzuki H, Hashimoto T, Nakada K, Hayashi JI. Selection of Rodent Species Appropriate for mtDNA Transfer to Generate Transmitochondrial Mito-Mice Expressing Mitochondrial Respiration Defects. *Exp Anim.* 2014; 63(1): 21-30.
- 51) Shimizu A, Mito T, Hayashi C, Ogasawara E, Koba R, Negishi I, Takenaga K, Nakada K, Hayashi JI. Transmitochondrial mice as models for primary prevention of diseases caused by mutation in the *tRNA^{Lys}* gene. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(8): 3104-9.
- 52) Takibuchi G, Imanishi H, Morimoto M, Ishikawa K, Nakada K, Toyama-Sorimachi N, Kikkawa Y, Takenaga K, Hayashi JI. Polymorphic mutations in mouse mitochondrial DNA regulate a tumor phenotype. *Mitochondrion.* 2013; pii: S1567-7249 (13) 00216-X.
- 53) Katada S, Mito T, Ogasawara E, Hayashi J, Nakada K. Mitochondrial DNA with a large-scale deletion causes two distinct mitochondrial disease phenotypes in mice. *G3 (Bethesda).* 2013 Sep 4;3(9):1545-52.
- 54) Mito T, Kikkawa Y, Shimizu A, Hashizume O, Katada S, Imanishi H, Ota A, Kato Y, Nakada K, Hayashi JI. Mitochondrial DNA mutations in mutator mice confer respiration defects and B-cell lymphoma development. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e55789.
- 55) Yamasoba T, Miller JM, Ulfendal M, Altschuler RA. *Frontier in the treatment of hearing loss.* LePrell CG, Henderson D, Fay RR, Popper AN (eds) *Noise-induced hearing loss: Scientific advances.* Springer Handbook of Auditory Resaerch 40. pp. 339-367, 2012.
- 56) Ikawa M, Arakawa K, Hamano T, Nagata M, Nakamoto Y, Kuriyama M, Koga Y, Yoneda M: Evaluation of Systemic Redox States in Patients Carrying MELAS A3243G Mutation in Mitochondrial DNA. *Eur Neurol* 67:232-237, 2012
- 57) 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^{Val}* gene in a proband and his mother with repeated consciousness disturbances. *Mitochondrion* 12: 617-622, 2012
- 58) 吉井幸恵, 米田誠, 井川正道, 古川高子, 清野泰, 森哲也, 吉井裕, 大山伸幸, 岡沢秀彦, 佐賀恒夫, 藤林靖久. ミトコンドリア病 MELAS 患者由来サイブリッドを用いた細胞内還元状態と放射性 Cu-ATSM 集積に関する検討. *日本イメージング学会誌*, 第5巻, 2012.

2. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Goto Y. Mitochondrial disease. Joint Congress of the 12th International Child Neurology Congress and the 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Brisbane, Australia, 5.27-6.1, 2012
- 2) Goto Y., Mimaki M, Hatakeyama H, Komaki H, Yokoyama M, Arai H, Kirino K, Suzuki T, Nishino I, Nonaka I. Reversible infantile respiratory chain deficiency: a clinical and molecular study. The 11th Asian Oceanian Myology Center, Kyoto, Japan, 6.7, 2012
- 3) Sato Y., Goto Y. Furnishing appropriate information on mitochondrial disease to patients and their families. 62nd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, San Francisco, USA, 11.7, 2012
- 4) Takeshita E, Mimaki M, Ishii T, Awazu M, Shinjoh M, Hasegawa T, Miki J, Hidaka Y, Motobayashi M, Kumagai E, Goto Y. Novel mitochondrial point mutation (m.9155A>G) in two patients with chronic renal failure caused by focal glomerular sclerosis. International Congress of Pediatrics 2013, the 27th Congress of the International Pediatric Association, Melbourne, Australia, 8.24-29, 2013
- 5) Ito S, Hirano Y, Nakano K, Goto Y., Ohtani Y, Shimada S, Ishigaki K, Funatsuka M, Oguni H, Osawa M, Nahgata S: The first case of infantile-onset spinocerebellar ataxia in Japan caused by novel autosomal recessive *Twinkle/C12orf2* mutations. International Symposium on Mitochondria 2013, Tokyo, Japan, 11.6-11.7, 2013
- 6) Matsushima Y, Hatakeyama H, Takeshita E, Kitamura T, Kobayashi K, Yoshinaga H, Goto Y. Leigh-like syndrome associated with calcification of the bilateral basal ganglia caused by mutations in mitochondrial poly(A) polymerase. International Symposium on Mitochondria 2013, Tokyo, Japan, 11.6-11.7, 2013
- 7) Yokota M, Hatakeyama H, Okabe S, Ono Y, Goto Y. Mitochondrial dysfunction is the barrier against cellular reprogramming. but not the maintenance of pluripotency. International Symposium on Mitochondria 2013, Tokyo, Japan, 11.6-11.7, 2013
- 8) Hatakeyama H, Yokota M, Okabe S, Ono Y, Goto Y. *in vitro* neural modeling of various mitochondrial disorders using patient-derived iPS cells. International Symposium on Mitochondria 2013, Tokyo, Japan, 11.6-11.7, 2013
- 9) Hatakeyama H, Yokota M, Okabe S, Ono Y, Goto Y. Molecular pathogenesis and iPS-cell-based disease modeling of MELAS caused by a mutation in anticodon-stem of *MTTW* gene. International Symposium on Mitochondria 2013, Tokyo, Japan, 11.6-11.7, 2013
- 10) Iizuka T. et al.: Pathophysiology of stroke-like episodes in MELAS: A possible role of neuron-astrocyte uncoupling in cellular damage during synaptic activation under primary oxidative phosphorylation defect. 2012年4月23日第64回米国アカデミー総会で発表 (Neurology. 2012. abstr)
- 11) Iizuka T., Hamada J, Sakai F. Pathophysiology of stroke-like episodes in MELAS: A possible role of neuron-astrocyte uncoupling in cellular damage during synaptic activation under primary oxidative phosphorylation defect The 64th Annual Meeting of American Academy of Neurology. 2012.04.23, 24 (New Orleans)
- 12) Iizuka T., Kasakura S, Kaneko J, Hamada J, Nishiyama K, Sakai F. Biphasic neurovascular changes in prolonged migraine aura in FHM2 (Invited lecture). The Fourth Asian Regional Conference for Headache (ARCH). 2012.10.28 (Taipei)
- 13) Iizuka T., Tominaga N, Kasakura S, Kaneko J, Hamada J, Nishiyama K, Sakai F. Biphasic Neurovascular Changes in Prolonged Migraine Aura in Familial Hemiplegic Migraine Type 2 (FHM2). The 65th Annual Meeting of American Academy of Neurology. 2013.03.21. (San Diego)
- 14) Shigeo Ohta : Recent development toward the hydrogen medicine: potential for preventive and therapeutic applications and possible mechanism to exhibit its benefits. 5th SFRR-Asia, 8th ASMRM,

- 11th J-mit, 2011 Symposium Kagoshima 2011.8.31-9.4
- 15) Shigeo Ohta: Recent progress toward hydrogen medicine: Potential of molecular hydrogen for preventive and therapeutic application and the improvement of mitochondrial disorders. The 5th symposium of Korean Society for mitochondrial Research and Medicine (KSMRM). Korea. 2011.6.18.
- 16) Shigeo Ohta: Molecular hydrogen is a novel antioxidant to efficiently reduce oxidative stress for the therapeutic and preventive potential in lifestyle-related and mitochondrial diseases. The eighth European Meeting on Mitochondrial Pathology (Euromit 8) Spain 2011.6.20-23.
- 17) Shigeo Ohta: Recent progress toward hydrogen medicine. International symposium of Mitochondrial biomedicine 2012.4.8.China.
- 18) Ohta Shigeo: Multi functional molecular hydrogen acting as an anti oxidant, anti inflammation and energy metabolism-Stimulator. The International Conference and Exhibition on Biochemical & Molecular Engineering Texas USA 2013.10.7-9
- 19) Murayama K, Kawachi E, Tsuruoka T, Mori M, Yamazaki T, Okazaki Y, Takayanagi M, Ohtake A: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: the experiment of systematic analysis for causative gene. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. April 1 - 4, Lotte Hotel Seoul (Seoul, Korea), 2012.
- 20) Takahashi T, Hattori M, Furui M, Yamada K, Mushimoto Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Ohtake A, Wanders RJA, Yamaguchi S: Chemical Diagnosis of Methylmalonate Semialdehyde Dehydrogenase (MMSDH) Deficiency: A First Case Report in East Asia. The 2nd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases & The 12th Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism & The 12th Korean Congress of Inherited Metabolic Disease. April 1 - 4, Lotte Hotel Seoul (Seoul, Korea), 2012.
- 21) Fukuoka S, Murayama K, Fushimi T, Muta K, Kawachi E, Ajima M, Mori M, Okazaki Y, Takayanagi M, Ohtake A: Clinical manifestation and molecular, biochemical, and histological findings of mitochondrial cardiomyopathies. SSIEM (Society for the Study Group of Inborn Errors of Metabolism) Annual Symposium 2012, September 4-7, ICC (Birmingham, UK), 2012
- 22) Ohtake A, Yamazaki T, Murayama K, Mori M, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: exome sequencing for the disease gene identification. AussieMit2012. 10-12 December, Monash University Caylfield Campus (Melbourne, Australia), 2012
- 23) Arao M, Sakai T, Musha I, Yamazaki T, Abe Y, Amemiya S, Uehara N, Tokuzawa Y, Okazaki Y, Murayama K, Mori M, Ohtake A: Pyruvate therapy for two infantile mitochondrial diseases due to mitochondrial DNA mutations. AussieMit2012. 10-12 December, Monash University Caylfield Campus (Melbourne, Australia), 2012
- 24) Yamazaki T, Murayama K, Mori M, Iwasa H, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Mimaki M, Okazaki Y, Thorburn DR, Ohtake A: Mitochondrial respiratory chain disorders in Japan and the West, focusing principally on the mitochondrial DNA depletion syndrom. AussieMit2012. 10-12 December, Monash University Caylfield Campus (Melbourne, Australia), 2012
- 25) Ohtake A: Diagnosis and treatment for mitochondrial disorders: an update. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases (ACIMD)/the 55th Annual Meeting of The Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases (JSIMD). Educational lecture-7. November 27-29. Tokyo Bay Maihama Hotel Club Resort (Chiba, Japan), 2013
- 26) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Okazaki Y:

- Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: exome sequencing for the disease gene identification. International Symposium on Mitochondria 2013/The 13th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit). Symposium 3: Next Generation Technologies for Mitochondrial Disorders. November 6-7. Roppongi Academyhills 49 (Roppongi Hills Mori Tower 49F, Tokyo, Japan), 2013
- 27) Ohtake A: Diagnosis and treatment for mitochondrial disorders: an update. The 1st International ALA and Porphyrin Symposium (IAPS1). Invited lecture-2. October 28. King Hamad University Hospital (Kingdom of Bahrain), 2013
- 28) Ohtake A, Murayama K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita I, Kishita Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: exome sequencing for disease gene identification. The 12th Annual Asian and Oceanian Myology Center (AOMC) Scientific Meeting. Invited lecture. June 6 - 8, Sofitel Xi ' an on Renmin Square (Xi ' an, China), 2013
- 29) Koga Y: Beneficial effects of Pyruvate Therapy on Mitochondrial Myopathy. MITOCHONDRIAL MEDICINE 2011: CHICAGO, USA, 2011.6.14-18 .
- 30) Koga Y : mitochondrial morphology, Cardiolipin. 5th SFRR-Asia 8th ASMRM 11th J-mit. 2011.8.31-9.4 (Kagoshima).
- 31) Koga Y: Satellite Meeting. Treatment of Mitochondrial Disease - now and in the future Conference 2011, New York, USA, 2011.10.24.
- 32) Povalko N : Satellite Meeting. Treatment of Mitochondrial Disease - now and in the future Conference 2011, New York, USA, 2011.10.24.
- 33) Yasunori Fujita, Masafumi Ito, Toshio Kojima, Yasutoshi Koga, Masashi Tanaka. Identification of potential biomarkers for mitochondrial diseases by global gene expression analysis. International Symposium on Mitochondria 2013. Tokyo November 7, 2013
- 34) Tanaka, M. Metabolomic and Transcriptomic analyses of MELAS cybrids for validation of pyruvate therapy and for discovery of new biomarkers. 10th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine. Seoul November 4, 2013
- 35) Nakada K. Reverse genetic studies on mutant mitochondrial genomes in mice. The 4th International Symposium on Dynamics of Mitochondria (Dynamito 2013). Oct 28-Nov 1, 2013, Okinawa, Japan.
- 36) Yoneda M. PET Imaging of oxidative stress in neurodegenerative diseases using ⁶²Cu-ATSM. International Symposium of Asian Association of Aging Research 2012, August 24-26, 2012, Fukuoka, Japan (invited)
- 37) Yoneda M, Ikawa M, Yoshii Y, Nakamoto Y, Fujibayashi Y, Okazawa H. *In Vitro* and *In Vivo* Imaging of Over-reduction States (Oxidative Stress) in MELAS using PET Radiopharmaceutical Cu-ATSM, Annual Meeting of American Academy of Neurology, New Orleans, LA, USA, 2012.
- 38) Makoto Yoneda. PET Imaging of oxidative stress in neurodegenerative diseases using ⁶²Cu-ATSM. International Symposium of Asian Association of Aging Research 2012, Fukuoka, Japan, 8.24-26, 2012
- 39) Makoto Yoneda, Masamichi Ikawa, Yukie Yoshii, Yasunari Nakamoto, Yasuhisa Fujibayashi, Hidehiko Okazawa. *In Vitro* and *in vivo* imaging of over-reduction states (oxidative stress) in MELAS using PET Radiopharmaceutical Cu-ATSM, The 64th Annual Meeting of American Academy of Neurology, New Orleans, LA, USA, 2012.
- 40) Masamichi Ikawa, Hidehiko Okazawa, Takashi Kudo, Yasunari Nakamoto, Yasuhisa Fujibayashi, Makoto Yoneda. PET Imaging of striatal oxidative stress in patients with Parkinson's disease using ⁶²Cu-ATSM, The 64th Annual Meeting of American Academy of Neurology, New Orleans, LA, USA, 2012.
- 41) Makoto Yoneda, PET imaging of oxidative stress in neurodegenerative disorder. International Symposium on Mitochondria 2013. Tokyo, November 6

to 7, 2013.

2. 国内学会

- 1) 後藤雄一. 精神遅滞の遺伝学的研究の現状と課題. 第53回日本小児神経学会 モーニングセミナー3, 横浜. 5.27, 2011
- 2) 白幡恵美, 伊東愛子, 清和ちづる, 加藤光広, 後藤雄一, 早坂清. ミトコンドリア DNAG14459A 変異を有する Leigh 脳症の2家系3症例の臨床像. 第53回日本小児神経学会, 横浜. 5.26, 2011
- 3) 後藤雄一. ミトコンドリア病. 第2回遺伝カウンセリング研究会, 相模原, 7.17, 2011
- 4) 後藤雄一. ミトコンドリア病の基礎と臨床. 第114回日本小児科学会, 東京, 8.13, 2011
- 5) 佐藤有希子, 後藤雄一: ミトコンドリア病に関する情報ツール作成の試み. 第54回日本小児神経学会総会, 札幌, 5.18, 2012
- 6) 佐藤有希子, 後藤雄一: ミトコンドリア病に関する情報提供の充実に向けた取り組み. 第36回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 松本, 6.9, 2012
- 7) 後藤雄一. ミトコンドリアと老化. ART FORUM 2012, 大阪, 8.30, 2012
- 8) 末岡浩, 佐藤卓, 水口雄貴, 泉陽子, 高橋香織, 佐藤健二, 中林章, 吉村泰典, 後藤雄一. ミトコンドリア遺伝病における着床前遺伝子診断の不効率例に対する新たな対策の必要性. 第57回日本人類遺伝学会, 東京, 10.26, 2012
- 9) 後藤雄一. ヒトミトコンドリアの特性-ヒト疾患の病態基盤. 第12回日本ミトコンドリア学会, 筑波, 12.21, 2012
- 10) 竹下絵里, 石井智弘, 栗津緑, 新庄正宜, 長谷川奉延, 三木純, 日高義彦, 本林光雄, 熊谷悦子, 後藤雄一: 巣状系球体硬化症による慢性腎不全を呈したミトコンドリア DNA9155A>G 変異の2例. 第116回日本小児科学会総会, 広島, 4.20, 2013
- 11) 竹下絵里, 三牧正和, 西野一三, 埜中征哉, 後藤雄一: ミトコンドリア病の遺伝子診断には, long PCR 法, サザンプロット法, 全周シーケンス法を用いた解析と総合的な判断が必要である. 第55回日本小児神経学会総会, 大分, 6.1, 2013
- 12) 後藤雄一. 難病に対する生殖医療の近未来-新たな対策の方向性を求めて- ART FORUM 2013, 大分, 8.8, 2013
- 13) 太田成男: 基礎データに基づくミトコンドリアとアンチエイジング医学 日本抗加齢医学会講習会 東京 2011.11.27.
- 14) 太田成男: 水素医学の進展: 酸化ストレス軽減によるアポトーシス抑制のメカニズム 第20回日本 Cell Death 学会シンポジウム 東京 2011.7.30.
- 15) 太田成男: ミトコンドリアと酸化ストレス 第23回分子糖尿病シンポジウム 熊本 2011.11.26.
- 16) 太田成男: ミトコンドリア機能と老化・疾患制御 第13回抗加齢医学会総会, 横浜, 6.28, 2013.
- 17) 太田成男: ミトコンドリアはどこ迄老化と若返りに関与している? 日本抗加齢医学会 2012.09.30 札幌.
- 18) 太田成男: ミトコンドリア機能と老化・疾患制御 第13回抗加齢医学会総会 横浜 パシフィコ横浜 2013.6.28.
- 19) 太田成男: 水素医学の展開: 基礎医学から臨床実施へ 第41回日本救急医学会総会 東京国際フォーラム 2013.10.21.
- 20) 太田成男: 水素療法の神経系疾患に対する効果: 基礎医学から治療および予防への臨床適用へ向かって 第31回日本神経治療学会総会 東京 2013.11.22.
- 21) 大竹 明: S3-4 迷った時にはミトコンドリア病. 第54回日本先天代謝異常学会総会 シンポジウム 3: 日常診療と先天代謝異常症 11月15-17日 じゅろくプラザ(岐阜市), 2012
- 22) 古賀靖敏: MELAS コホート研究に診られる成長障害の実態と GH に対する反応性. 第45回日本小児内分泌学会学術集会. 2011.10.6-8. 大宮ソニックシティ(埼玉).
- 23) 古賀靖敏: ミトコンドリア病治療の最前線. PDHE1 欠損による Leigh 脳症に対するピルビン酸ナトリウムの臨床評価. 第53回日本先天代謝異常学会総会, 第10回アジア先天代謝異常症シンポジウム. 2011.11.24-26. ホテルニューオターニ幕張(千葉)
- 24) 村越行高, 末岡浩, 五十畑葵, 泉陽子, 高橋香織, 佐藤卓, 田島博人, 佐藤健二, 吉村泰典: 加齢女性の卵子に生じるミトコンドリア DNA の動態に関する検討. “第30回日本受精着床学会学術講演会”(2012.8.30 - 31)
- 25) 末岡浩, 佐藤卓, 水口雄貴, 泉陽子, 高橋香

- 織, 佐藤健二, 中林 章, 吉村泰典, 後藤雄一: ミトコンドリア遺伝病における着床前遺伝子診断の不効率例に対する新たな対策の必要性. “日本人類遺伝学会 第57回大会”. (2012.10.24 - 27)
- 26) 村越行高, 末岡 浩, 五十畑 葵, 泉 陽子, 高橋香織, 佐藤 卓, 櫻井友義, 田島博人, 佐藤健二, 中林章, 吉村泰典: 卵子のミトコンドリア遺伝子から解析した胚発生に関わる因子に関する検討. “第57回日本生殖医学会総会”. (2012.11.8 - 9)
- 27) 村越行高, 末岡 浩, 五十畑葵, 泉 陽子, 高橋香織, 佐藤 卓, 櫻井友義, 田島博人, 佐藤健二, 中林章, 吉村泰典: 年齢による卵子, 顆粒膜細胞の変化がミトコンドリアDNAと胚発生に及ぼす影響. “第57回日本生殖医学会総会”. (2012.11.8 - 9)
- 28) 水口雄貴, 末岡 浩, 泉 陽子, 五十畑 葵, 高橋香織, 佐藤卓, 櫻井友義, 村越行高, 佐藤健二, 中林章, 青木大輔, 吉村泰典: ミトコンドリア遺伝子のヘテロプラスミーに対する新たな着床前遺伝子診断法の構築. “公益社団法人日本産科婦人科学会 第65回学術講演会”. (2013. 5.10 - 12)
- 29) 水口雄貴, 末岡 浩, 佐藤 卓, 泉 陽子, 五十畑葵, 高橋香織, 櫻井友義, 村越行高, 佐藤健二, 中林章, 谷垣礼子, 大澤淑子, 吉村泰典: ミトコンドリア遺伝病に対する全ゲノム増幅RFLPを原理とした新たな汎用性着床前遺伝子診断法の基礎的検討(世界体外受精会議記念賞候補). “第31回日本受精着床学会学術講演会”. (2013. 8.8 - 9)
- 30) 村越行高, 末岡 浩, 五十畑葵, 泉 陽子, 高橋香織, 佐藤卓, 櫻井友義, 佐藤健二, 中林 章, 吉村泰典: 卵子容積とミトコンドリア遺伝子の加齢による変化. “第31回日本受精着床学会学術講演会”. (2013. 8.8 - 9)
- 31) 村越行高, 末岡 浩, 五十畑 葵, 泉 陽子, 高橋香織, 佐藤 卓, 櫻井友義, 佐藤健二, 中林章, 吉村泰典: ミトコンドリア DNA copy 数と卵子容積が胚発達へ及ぼす影響. “第58回日本生殖医学会”. (2013. 11.15 - 16)
- 32) 水口雄貴, 末岡 浩, 佐藤 卓, 泉 陽子, 高橋香織, 櫻井友義, 村越行高, 佐藤健二, 中林 章, 吉村泰典: Multiple displacement amplification(MDA)を用いたミトコンドリア病に対する新たな汎用性着床前遺伝子診断法の確立. “第58回日本生殖医学会”. (2013. 11.15 - 16)
- 33) 山岨達也: カロリー制限の老人性難聴予防効果. 第12回日本抗加齢医学会 2012.6.22~24 横浜
- 34) 木下淳, 櫻尾明憲, 清水孝彦, 山岨達也: 全身性Mn-SODヘテロ欠損マウスにおける蝸牛の加齢性変化. 第12回日本抗加齢医学会 2012.6.22~24 横浜
- 35) 柿木章伸, 山下真司, 田久保勇, 櫻尾明憲, 江上直也, 牛尾宗貴, 坂本幸士, 山岨達也: Optical Coherence Tomographyを用いた蝸牛形態の検討. 第22回日本耳科学会 2012. 10.4~6 名古屋
- 36) 山岨達也: 耳の老化とアンチエイジング. 第22回日本耳科学会 2012.10.4~6 名古屋
- ### 3. その他
- #### 患者会等でのセミナー
- 1) ミトコンドリア病患者家族の会—東京勉強会
大竹 明: ミトコンドリア呼吸鎖ってなあに?: 包括的診断と治療へ向けての取り組み. ミトコンドリア病患者・家族の会(MCM 家族の会)講演 6月3日 日本医科大学武蔵小杉キャンパス(川崎市), 2012
- 2) ミトコンドリア病患者家族の会—東京勉強会
後藤雄一「ミトコンドリア病研究班の活動と治療研究の現況」日本医科大学武蔵小杉病院, 川崎, 6.2, 2013
- 3) ミトコンドリア病患者家族の会—大阪勉強会
後藤雄一「ミトコンドリア病研究班の活動と治療研究の現況」大阪市港区弁天学習センター, 大阪, 10.12, 2013
- 4) H25年度戸塚区特定疾患講演会
後藤雄一「ミトコンドリア病の診断と治療 —キーワードは多様性—」戸塚区役所, 横浜市, 7.6, 2013
- #### 記者発表会
- 1) 『あらゆる診療科に潜む“ミトコンドリア病”』~ミトコンドリアの不思議と“かくれミトコンドリア病”~ NCNP記者発表会, 東京ステーションコンファレンス, 9.14, 2012
- #### 市民公開講座
- 1) ミトコンドリア病は身近な病気です! —ミトコンドリアの不思議と多様なミトコンドリア病— 東京国際フォーラム, 2.9, 2012
- 2) 「ミトコンドリア — 健康長寿から病気まで —」

福井市地域交流プラザ、9.16、2013

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

1) 「ミトコンドリア病の予防又は治療薬」

特許番号：5028639 取得年月日：2012.7.6

（分担研究者：太田成男）

2) 「生体内の有害な活性酸素及び/またはフリーラジカル除去剤」

特許番号：5106110 取得年月日：2012.10.12

（分担研究者：太田成男）

3) 「ミトコンドリア病診断用バイオマーカーとしての

GDF15」特願2014-5391（平成26年1月15日出願）

（分担研究者：田中雅嗣）

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし