

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

Leigh 脳症 64 例における原因遺伝子の検討

分担研究者 後藤 雄一 国立精神・神経センター神経研究所 部長

Leigh 脳症 64 例の原因遺伝子を検討した。ミトコンドリア遺伝子変異を約 30%（過去に報告のある病的変異 18 例（28%），新規変異あるいは病的意義が不明の変異 9 例（14%））に同定し，核遺伝子では PDHC 遺伝子変異を 6%（PDHA1 変異 3 例（5%），PDHX 変異 1 例（1%））に認めた。Leigh 脳症では筋病理の異常所見に乏しい例が多く，原因の検索にはミトコンドリア遺伝子の全周シーケンス法による全塩基配列決定とともに，核遺伝子解析をスクリーニングとして行える体制を早急に整備する必要がある。

A．研究目的

Leigh 脳症は、幼児期以前に発症する進行性の知的・運動発達の障害、血中・髄液の乳酸・ピルビン酸高値、大脳基底核・脳幹の両側対称性の壊死性病変を特徴とする。原因には、ミトコンドリア遺伝子変異、核遺伝子変異がある。Leigh 脳症における原因遺伝子を検討する。

B．研究方法

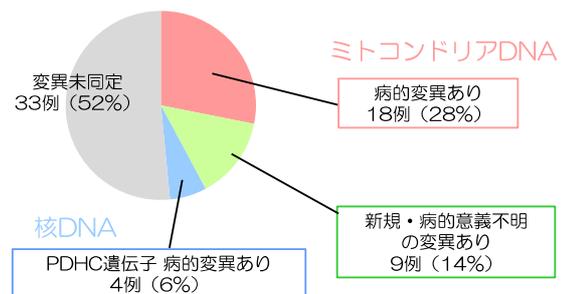
対象は、2006～2013 年に遺伝子解析を行った Leigh 脳症患者 64 例（男性 30 例、女性 34 例、検査時年齢 1 カ月～13 歳 4 カ月）。血液または筋からミトコンドリア DNA を抽出し、long PCR 法、サザンプロット法、全周シーケンス法による解析を行った。ピルビン酸脱水素酵素複合体（PDHC）欠損症を疑った 16 例は、さらに血液ゲノム DNA を用いて PDHA1、PDXB、PDHX のシーケンス解析を行った。50 例では筋病理の検討も行った。

C．研究結果

long PCR 法、サザンプロット法で欠失を認めた例はいなかった。全周シーケンス法では、過去に報告のある病的変異を 18 例（28%）、新規変異あるいは病的意義が不明の変異を 9 例（14%）に認めた。また、PDHA1 変異を 3 例（5%）、PDHX 変

異を 1 例（1%）に認めた。筋病理では、ミトコンドリアと関連する異常を 6 例（9%）（COX 欠損 3 例、SSV2 例、SDH 欠損 1 例）に認めた。

Leigh 脳症 64 例の遺伝子検査の内訳



PDHC遺伝子
＜病的変異 4例, 5変異＞

遺伝子	変異	アミノ酸
PDHA1	c.514C>A	p.P172T
PDHA1	c.508C>T	p.Q170*
PDHA1	c.787C>G	p.R263G
	c.1336C>T	p.R466*
PDHX	c.690_696dupGTCCAGA	p.P233Vfs*279

D．考察

Leigh 脳症の原因として、ミトコンドリア遺伝

子変異を約 30%に同定し、好発部位だけでなく全周シーケンス法による全塩基配列決定が重要であった。一方で新規変異の病的意義の確定には、生化学検査などの更なる追及が必要であった。また、PDHC 遺伝子変異による Leigh 脳症が 6%を占めた。Leigh 脳症では筋病理の異常所見に乏しい例が多く、原因の検索にはスクリーニングとしてミトコンドリア遺伝子および PDHC 遺伝子をはじめとする核遺伝子解析が必要であった。

E. 結論

Leigh 脳症の原因としてミトコンドリア遺伝子変異が同定されるのは約 30%であり、核遺伝子解析をスクリーニングとして行える体制を早急に整備する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

(著書)

後藤雄一：ミトコンドリア病，2339 -2342 (内科学、第 10 版、朝倉書店、東京) 2013

(総説)

後藤雄一：ミトコンドリア病の診断と治療．内分泌・糖尿病・代謝内科 37:481-486, 2013

2. 学会発表

(国際学会)

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

(国内学会)

根岸豊、服部文子、竹下絵里、安藤直樹、伊藤哲也、後藤雄一、齋藤伸治：ミトコンドリア DNA3697G>A ホモプラスミー変異を認めた Leigh 脳症の 3 同胞例．第 58 回日本人類遺伝学会大会．11.23, 2013, 仙台

三宅紀子、矢野正三、後藤雄一、松本直通．UQCR2 ホモ接合性変異による新規ミトコンドリア呼吸鎖複合体 欠損症．第 58 回日本人類遺伝学会大会．11.23, 2013, 仙台

竹下絵里、三牧正和、吉田寿美子、西野一三、後藤雄一．Leigh 脳症 64 例における原因遺伝子の検討．第 58 回日本人類遺伝学会大会．11.23, 2013, 仙台

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