

- 13.
- 13) Windpassinger C, Schoser B, Straub V, et al. An X-linked myopathy with postural muscle atrophy and generalized hypertrophy, termed XMPMA, is caused by mutations in FHL1. *Am J Hum Genet.* 2008; 82: 88-99.
 - 14) Shalaby S, Hayashi YK, Goto K, et al. Rigid spine syndrome caused by a novel mutation in four-and-a-half LIM domain 1 gene (FHL1). *Neuromusc Disord.* 2008; 18: 959-61.
 - 15) Liang WC, Mitsuhashi H, Keduka E, et al. TMEM43 mutations in Emery-Dreifuss muscular dystrophy-related myopathy. *Ann Neurol.* 2011; 69: 1005-13.
 - 16) Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AFM, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. *Am J Hum Genet.* 2008; 82: 809-21.

<林 由起子>

出ずに生直後から人工呼吸管理が必要になる。良性型でも進行すると呼吸筋が障害され、人工呼吸管理が必要となることが多い。

ミオチューブラーミオパチーや先天性筋線維型不均等症などでは、知的発達障害やてんかんが合併することがある。デスミン関連ミオパチーでは、骨格筋以外に心筋も侵される。

経過・予後

筋症状は非進行性であったり、緩徐進行性であったりするが、ときに呼吸障害が急速に進むことがあるので注意を要する。重症型は、中枢神経症状がなければ、呼吸管理とその合併症である呼吸器感染症への対処の善し悪しによってその予後が決まるといってよい。

良性型は、粗大運動発達の遅れが主訴で診断に至ることがふつうであり、その後も発達が遅れ、ついには次第に運動機能が低下してくる。

治療・予防・リハビリテーション

原病の治療として有効なものはなく、合併症の予防やその早期治療が目標となる。患者がもつ運動機能に対応した、適切な補助器具の使用や関節拘縮の防止のためのリハビリテーションが必要になる。〔後藤雄一〕

文献

梶中征哉：先天性ミオパチー。臨床のための筋病理 第4版。pp110-131。日本医事新報社、東京、2011。

9) ミトコンドリア病

mitochondrial disease

定義・概念

ミトコンドリアは成熟赤血球以外のあらゆる細胞に存在しており、ミトコンドリア病は、ミトコンドリアの機能低下によって起こる疾患の総称である。その機能低下は細胞機能の低下や細胞死を引き起こす。したがって、症状は多彩であるが、比較的エネルギー依存度の高い細胞が障害を受けやすく、中枢神経や骨格筋の症状が前景に出ることが多いためにミトコンドリア脳筋症とも称される。しかし、単にミトコンドリア病という病名が一般的になりつつある。

分類

ミトコンドリア病の分類は、その診断に用いた方法により、遺伝子変異による分類、生化学的異常による分類、臨床症状による分類がある(表 15-21-7)。これらの分類は、互いに1対1に対応せず、同じ臨床病型

でありながら、遺伝子変異が異なったり、生化学異常が異なったりする。

原因・病因

ミトコンドリア内には、エネルギー代謝にかかわる多くの酵素が存在しているが、そのなかでも電子伝達系の機能低下を示す症例が最も多い。電子伝達系酵素複合体は5種類あり、それぞれが複数のサブユニットでできており、その一部はミトコンドリア内に存在するミトコンドリア DNA (mtDNA) 上にコードされている。よって病因としては、核DNA 上の遺伝子変異の場合と mtDNA 異常の場合とがある。mtDNA は核DNA と異なり、1細胞に数千コピー存在することから、単にその数が減っても病的状態になる (mtDNA 欠乏症候群)。また、質的には mtDNA の欠失と点変異が知られているが、変異型と野生型が細胞内で任意の比率で存在する (ヘテロプラスミー) 場合があり、核DNA 上の遺伝子変異で認めるホモとヘテロという概念とは基本的に異なっている。また精子に存在する mtDNA は受精の際に卵のなかに侵入できないか、侵入しても消失することが知られており、受精卵の mtDNA はすべて卵由来になる。したがってもともと卵のなかに変異 mtDNA が存在する場合にだけ、それが子に伝わってゆく (母系遺伝)。しかし、すべてが母系遺伝ではなく、欠失の場合

表 15-21-7 ミトコンドリア病の分類

I. 生化学的分類
a. 複合体 I 欠損症
b. 複合体 II 欠損症
c. 複合体 III 欠損症
d. 複合体 IV 欠損症
e. 複合体 V 欠損症
f. 複数の複合体欠損症
II. DNA 異常による分類
1. 核DNA 変異
2. ミトコンドリアDNA 異常
a. 欠失、重複
b. 点変異
c. 欠乏状態
3. 核DNA 変異と mtDNA 異常が同時に存在する場合
III. 臨床症状による分類
1. 3大病型
a. 慢性進行性外眼筋麻痺 (Kearns-Sayre 症候群を含む)
b. ミオクローヌスを伴うミトコンドリア病 : MERRF
c. 卒中様症状を伴うミトコンドリア病 : MELAS
2. その他の病型
a. Leber 遺伝性視神経萎縮症
b. Leigh 脳症
c. Pearson 病
d. NARP
e. MNGIE
f. その他 (Wolfram 症候群, Alzheimer 病など)

MERRF : myoclonus epilepsy associated with ragged red fibers, MELAS : mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode, NARP : neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa, MNGIE : mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy.

合はほとんどが散発例であり遺伝性を認めない。一方、点変異の場合は、母系遺伝であることがほとんどである。注意すべきことは、変異率が低いと病気を発症しないことであり、母から子に変異mtDNAが伝わったからといって、必ずしも病気になるとは限らないということをも十分銘記することが重要である。

電子伝達系以外の酵素欠損は核DNA上に存在する遺伝子変異であり、通常は常染色体劣性遺伝形式である。最近になって、mtDNAの複製にかかわる酵素をコードする遺伝子の変異をもつ例が報告され、これらは二次的にmtDNAの欠乏状態や多重欠失を起こす。この場合の遺伝形式は、母系遺伝ではなく核DNA上の遺伝子変異の遺伝形式に依存する。

臨床症状

代表的な臨床病型としては、慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (chronic progressive external ophthalmoplegia: CPEO)、赤色ぼろ線維・ミオクローヌステんかん症候群 (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers: MERRF)、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 (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode: MELAS) がある。これら3病型は主症状である中枢神経症状によって分類されている。

1) 慢性進行性外眼筋麻痺症候群: 慢性進行性外眼筋麻痺症候群は眼瞼下垂・眼球運動制限 (もしくは麻痺) を特徴とする。眼筋症状のみの症例は少なく、骨格筋症状 (筋力低下, 筋萎縮), 中枢神経症状 (網膜色素変性, 知能低下, 感音性難聴, 下垂体障害など), 心症状 (伝導障害など), 腎症状 (Bartter 症候群や Fanconi 症候群など), 内分泌症状 (低身長, 糖尿病,

副甲状腺障害など), 皮膚症状 (多毛症, 無汗症など) などを合併し, 全身の多臓器が障害されることが多い。特に若年者で網膜色素変性と心伝導障害を伴う慢性進行性外眼筋麻痺症候群を Kearns-Sayre 症候群 (KSS) とよんでいる。KSS は慢性進行性外眼筋麻痺症候群のなかでも, 症状が多臓器に及ぶ傾向があり, 若年発症が多いことなどから慢性進行性外眼筋麻痺症候群の重症型と考えられる。慢性進行性外眼筋麻痺症候群は, 大きな欠失をもつ変異mtDNAを正常mtDNAと合わせもつ例が多く, このような変異DNAと正常DNAが共存する状態をヘテロプラスミーとよんでいる。このヘテロプラスミーはKSSを除く慢性進行性外眼筋麻痺症候群では40~65%, KSSでは90%以上の症例で認められ, 両者の病因は同一のものと予想されている。

2) MERRF: MERRFは通常10歳前後に発症し, ミオクローヌスもしくはミオクローヌステんかん和小脳失調を特徴とし, 多くの例で精神運動発達障害を伴う。病名に含まれる赤色ぼろ線維 (ragged-red fiber: RRF) とは, ミトコンドリア病患者の骨格筋で特徴的に出現するミトコンドリアの形態異常 (図15-21-13A) のことである。この病理変化は3大病型のいずれにも認められるものであり, MERRFだけの特異的所見ではない。生化学的に検出される異常のほとんどは, 複合体IV活性低下である。mtDNAのリジンtRNA内の8344変異がMERRF患者の80%に存在する。

3) MELAS: MELASは脳卒中様症状を主徴とするミトコンドリア病であり, 比較的若年で発症する (80%が20歳以前)。臨床症状はきわめて多彩である (表15-21-8)。卒中様症状を示すときの脳画像検査では血管の支配領域とは必ずしも一致しない梗塞に似た像を認め, また症状の回復とともに画像所見も正常化する

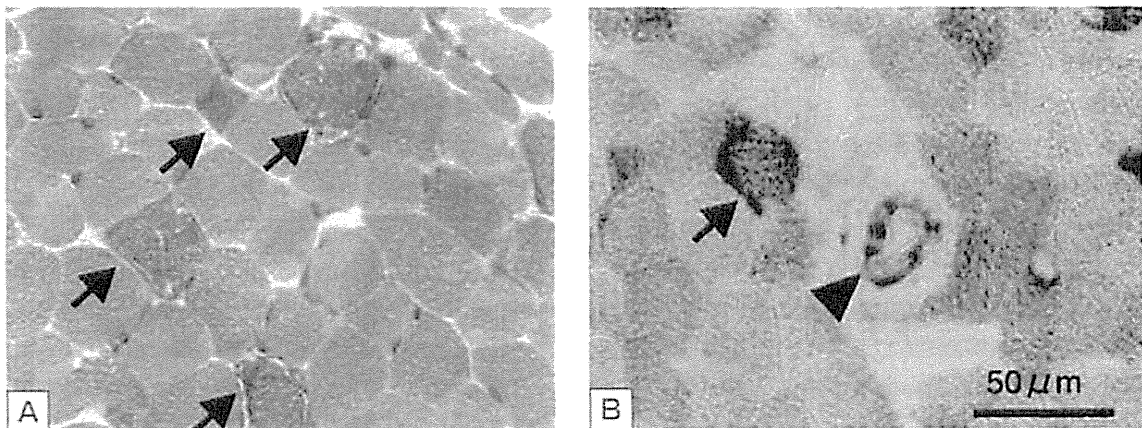


図 15-21-13 ミトコンドリア病で認める病理所見

A: Gomori-トリクローム染色でミトコンドリアは赤く染まる。赤色ぼろ線維 (ragged-red fiber: RRF) は特に筋鞘膜直下にミトコンドリアの集積が著明で赤みが強い (矢印)。

B: コハク酸脱水素酵素 (succinate dehydrogenase: SDH) 染色でも, RRF は高い活性を示す (矢印)。また, MELAS では小動脈の血管平滑筋細胞内のミトコンドリアが増加した高SDH反応性血管 (strongly SDH-reactive blood vessel: SSV) を認めることが多い (矢頭)。

のが普通である。生化学的には複合体I欠損が最も多く、複合体IVやI+IV欠損も認められ一定していない。

この疾患の病理所見として特徴的なことは、全身の小動脈、特に血管平滑筋細胞が強く侵されていることである。この所見は、生検筋のコハク酸脱水素酵素(succinate dehydrogenase: SDH)染色で容易に検出できることから、高SDH反応性血管(strongly SDH-reactive blood vessel: SSV)とよばれ、RRFとともにミトコンドリア形態異常を示す重要な所見である(図15-21-13B)。またMELASにおいては、ミトコンドリア転移RNAの1つ、tRNA-Leu(UUR)内の1塩基置換が徐々に明らかにされた。そのなかでも塩基番号3243のAがGに変異している症例が80%の患者で認められる。

4) Leber 遺伝性視神経萎縮症(Leber病): Leber病は、思春期から成人期にかけて急性あるいは亜急性に視力低下で発症する遺伝性の視神経萎縮症である。視神経以外でもWPW症候群などの心症状やジストニアなどの神経症状を伴うことがある。日本人のLeber病患者の90%に11778変異を認める。

5) 糖尿病/難聴: 中枢神経症状はなく糖尿病と難聴だけが存在している患者が報告された。それらには、MELASと同じ3243変異が認められた。糖尿病患者の約1%がミトコンドリア異常によることが、日本を含め諸外国から報告されている。

6) アミノグリコシド感受性難聴: ストレプトマイシンやゲンタマイシンなどのアミノグリコシド系抗菌薬の投

与により難聴をきたす家系で、mtDNAの1555変異が発見された。1回の投与で遅発性進行性に難聴を起す例も報告されており、臨床の現場でもアミノグリコシド系抗菌薬の投与前にこの変異を調べておくことが必要になるであろう。平成24年度から保険収載された難聴遺伝子検査のなかに、3243変異とともに含まれている。

検査成績・診断

検査は、障害がどの臓器に、どの程度及んでいるかを調べる検査と、ミトコンドリア異常の有無を確認する検査とに分けられる。前者の検査は、各臓器特有の検査法に従うことになり、状況に応じて各専門医の協力を得る必要がある。後者の検査は、ミトコンドリア病の確定診断に不可欠な検査であり、血液のpHや乳酸・ピルビン酸値、中枢神経症状がある場合は髄液の乳酸・ピルビン酸値の測定が重要である。確定診断に至るうえで最も情報量が多いのが筋生検である。Gomori-トリクローム染色でのRRF、コハク酸脱水素酵素染色でのRRFやSSV、チトクロームc酸化酵素染色での欠損像が診断に有用である。生検筋や線維芽細胞で酵素活性を測定することができる。

診断は生化学的検査、形態学的検査(筋生検)、分子遺伝学的検査(mtDNAや核DNA)などを行い、総合的に診断する。ミトコンドリア病はミオパチーばかりでなく、中枢神経や心臓の症状など多彩な症状を示すことが特徴であり、多彩な臓器症状をもつ患者を診たときは本症を疑うことが診断の端緒になる。

経過・予後

臨床経過は進行性のことが多いものの、症状の進行度やほかの臓器症状の出現の予想はまったく不可能である。定期的な検診による経過観察が重要である。

治療・予防・リハビリテーション

ミトコンドリア異常そのものに対する治療に、現在のところ特效薬はない。エネルギー代謝に影響を与える薬物、たとえば、コエンザイムQ10、補酵素である各種ビタミン類などを使用するが、その効果は明らかではない。しかし、MELASに対するアルギニン治療が発作症状を軽減させ、発作を予防する場合がある。またミトコンドリア内の代謝に悪影響を与える薬剤などを避けるべきであり、抗痙攣薬のバルプロ酸は、カルニチン代謝を通じてミトコンドリア内エネルギー産生を阻害する。また、乳酸の入った輸液を大量に行うことは避ける。アルコールはそもそもエネルギー代謝を抑制するので、患者では禁忌である。 [後藤雄一]

表 15-21-8 MELASの臨床症状

症状	%
脳卒中様症状	100
痙攣	87
意識障害(一過性)	82
視野・視力障害	62
運動麻痺(一過性)	33
頭痛・嘔吐発作	79
進行性知能障害	62
筋力低下	61
低身長	60
感音性難聴	44
心筋症	22
高クレアチンキナーゼ血症	20
ミオクローヌス	17
腎障害	17
心伝導障害	17
糖尿病	13
小脳失調	13
眼瞼下垂	12
視神経萎縮	10

■文献

後藤雄一：ミトコンドリア病（広義）の概念と分類，ミトコンドリアとミトコンドリア病，日本臨牀 60 巻増刊号，213-217, 2002.
 岡 芳知，後藤雄一：ミトコンドリア糖原病，pp1-86, 診断と治療社，東京，1997.
 Zeviani M, DiDonato S: Mitochondrial disorders. *Brain*, 127: 2153-2172, 2004.

10) グリコーゲン病 (糖原病)

glycogen storage disease, glycogenosis

グリコーゲン病はグリコーゲン代謝に関与する酵素の先天的異常のため，組織内に異常な量または質のグリコーゲンが蓄積する疾患群であり(表 15-21-9, 図 15-21-14)大部分が常染色体劣性遺伝である。骨格筋障害を呈する代表的なものは，Ⅱ，Ⅲ，Ⅴ型であり，この3型で筋型糖原病の70～80%を占める。症候はグリコーゲンやその中間代謝産物の蓄積による筋障害，あるいはグリコーゲン分解の最終産物であるグルコースの欠乏によるエネルギー危機によって出現する。筋症状としては運動時の筋痛やクランプ，進行性の筋力低下および筋萎縮などがみられる。ライソゾーム以外の解糖代謝異常の場合には，前腕阻血運動負荷試験 (forearm ischemic exercise test) で乳酸増加を認めない。確定診断は酵素欠損証明によるが遺伝子診断も併用されている。【⇒ 13-2-6】

(1) Pompe 病 (グリコーゲン病Ⅱ型，ライソゾームα-グルコシダーゼ欠損症)
 lysosomal acid α-glucosidase (α-1,4-グルコシ

ダーゼ，酸性マルターゼ)欠損による常染色体劣性遺伝疾患である。本酵素はライソゾーム酵素でマルトースやグリコーゲンからグルコースを遊離する。本症は発症年齢，障害臓器，予後などの違いから3病型に分類される。

1) 乳児型：生後数カ月以内に筋力低下(筋緊張低下児，floppy infant)が明らかになり，病変は全身に及び心臓，肝臓，舌などの臓器腫大が進行する。呼吸困難や哺乳困難が著明で無治療の場合半年から2年で呼吸不全や心不全で死亡する。先天性筋ジストロフィーなどの鑑別が必要である。

2) 小児型：小児期早期より筋力低下や筋萎縮が進行し，無治療の場合呼吸不全で成人するまでに死亡する。臓器腫大はまれである。男子例では Duchenne 筋ジストロフィーなどの鑑別を要する。

3) 成人型：20～30歳以降に緩徐進行性のミオパチーとして発症する。約30%の症例で呼吸不全が出現する。多発性筋炎や肢帯型筋ジストロフィーとの鑑別が必要である。

診断

血清CK，LDH，ASTなどの筋原性酵素が上昇する。前腕阻血運動負荷試験は正常である。筋電図では筋原性変化のほかに筋線維の異常興奮がありミオトニア放電 (myotonic discharge) がみられるが，臨床的にはミオトニアは認められない。筋病理所見は，酸性ホスファターゼの活性亢進を伴う空胞変性，PAS陽性物質の蓄積がみられ，電顕的には限界膜で囲まれたグリコーゲン顆粒の増加が認められる。確定診断は骨格筋やリンパ球における酵素欠損あるいは遺伝子異常を証明することによる。

表 15-21-9 筋症状を呈するグリコーゲン病

欠損症	染色体位置	通称	重度呼吸不全	セカンドウインド現象
α-グルコシダーゼ欠損症(Ⅱ型)	17q25	Pompe病	+	
脱分枝酵素欠損症(Ⅲ型)	1p21	Forbes病	±	
筋ホスホリラーゼ欠損症(Ⅴ型)	11q13	McArdle病		+
ホスホフルクトキナーゼ欠損症(Ⅶ型)	12q13	垂井病		±
ホスホリラーゼbキナーゼ欠損症(Ⅷ型) X染色体性 常染色体性	Xq12-q13 16q12-q13			
ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症	Xq13			
ホスホグリセリン酸ムターゼ欠損症	7p12-p13			
ホスホグルコムターゼ欠損症	1p31 (PGM 1)			
M型乳酸脱水素酵素欠損症	11p15	菅野・西村病		
A型アルドラーゼ欠損症	16p11			

ミトコンドリア病



後藤 雄一 ●国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第2部

ミトコンドリア遺伝

ミトコンドリアとは

本講のテーマは「ミトコンドリア病」です。ミトコンドリアは核 DNA の遺伝とはまったく異なる遺伝形式をもっています。ここでは、核 DNA との違いに重点をおきながら解説を進めていきます。遺伝の話に入る前に、まずはミトコンドリアそのもの、もしくはミトコンドリア病の概観についてお話ししたいと思います。

ミトコンドリアというのはご存じのとおり、細胞のなかにある細胞小器官の1つです。基本的には酸素を利用してアデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate: ATP) を合成するというのが最も大事な役割になります。したがって、ミトコンドリアの機能異常によるエネルギー産生の低下というのが病態の重要な部分になります。

しかしながら最近の研究では、ここがエネルギー産生の場所というだけではないことがわかってきました。たとえば、活性酸素が最もできる場所であるとか、アポトーシスに関係する場所であるとか、カルシウムイオンの貯蔵庫、さらには感染予防などにもかかわっていることなど、本当に多種多様な機能をもっていることがわかってきています。それにしただがってミトコンドリア病という概念も、単純なエネルギー産生の低下というだけでなく、おそらく多くの機能異常が合併したような病態であろうと、最近では考えられています。

そしてもう1つ重要なのが、ミトコンドリアは核とは違う DNA、ミトコンドリア DNA (mtDNA) をもっているということです。mtDNA は複製もしますし、転写も翻訳も受けます。ただしこの転写と翻訳は核からの因子によって制御されているという特徴があります。細胞より大きなレベルでみますと、本講でお話しするようなミトコンドリア病や、それ以外のいわゆる老化現象、

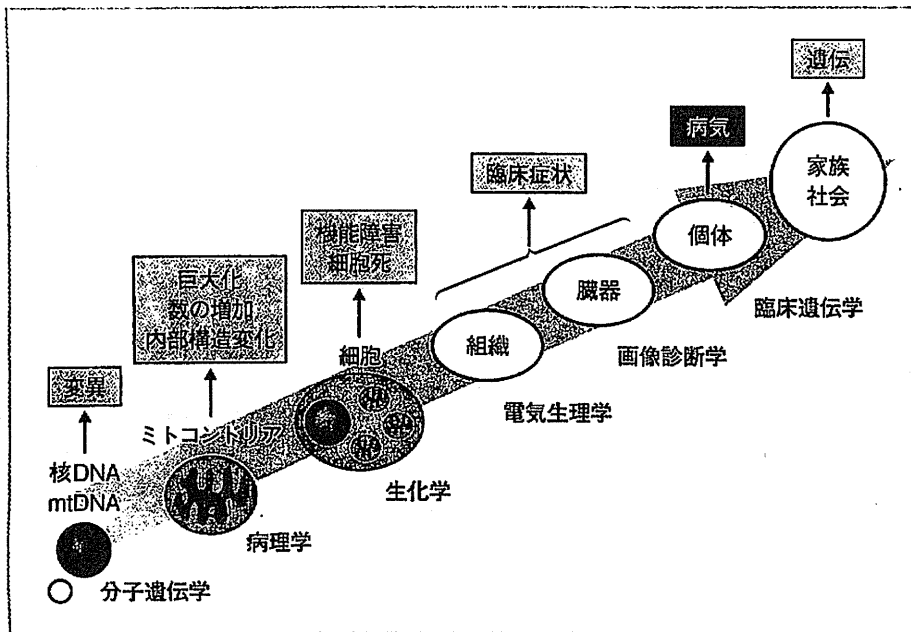


図7-1 ミトコンドリア異常とその検出法・研究手法
 さまざまなレベルがあるが、診断という意味では、分子遺伝学、病理学、生化学の3つが重要である。

パーキンソン病やアルツハイマー病などの神経変性疾患、糖尿病などの生活習慣病などの関連も最近はいわれており、注目をあびているところです。

ミトコンドリア異常のレベル

ミトコンドリアの機能異常を理解するための全体像を図7-1に示しました。ミトコンドリア異常は一番小さなレベルではDNAから、ミトコンドリア、細胞、そして組織・臓器、個体レベルというように、いろいろな段階で考えることができます。基本的には細胞レベルを中心として私たちは病態を考えるわけですが、診断という意味ではDNAを扱う分子遺伝学や、おもに形態をみる病理学、それから細胞や組織の機能をみる生化学、この3つのアプローチが非常に重要になってきます。

しかし実際の患者はどうかというと、やはり組織・臓器レベルで臨床症状があらわれてきます。そこをみるためには電気生理学や画像診断などが

有効になってきます。そして、各臓器ごとに特別な方法でみていくことが必要となります。非常に小さいDNAレベルの変化があったからといって、すぐに臨床症状に結びつくかというところではありません。その間には長い道のりがあるということを理解することが大切です。また、ミトコンドリア特有の母系遺伝についてもお話しします。

ミトコンドリア病の検査

病理検査

今までのミトコンドリア研究は基本的には病理学、生化学、分子遺伝学の3つが中心ですので、まず病理検査、生化学検査の説明をしておきます。病理検査では、歴史的な背景もありますが、基本的に骨格筋を使った検査が行われています。筋肉の生検では特別な染色法が使われます。光学顕微鏡レベルでは、Gomoriトリクローム染色、コハク酸脱水素酵素(SDH)活性染色、シトクロムc

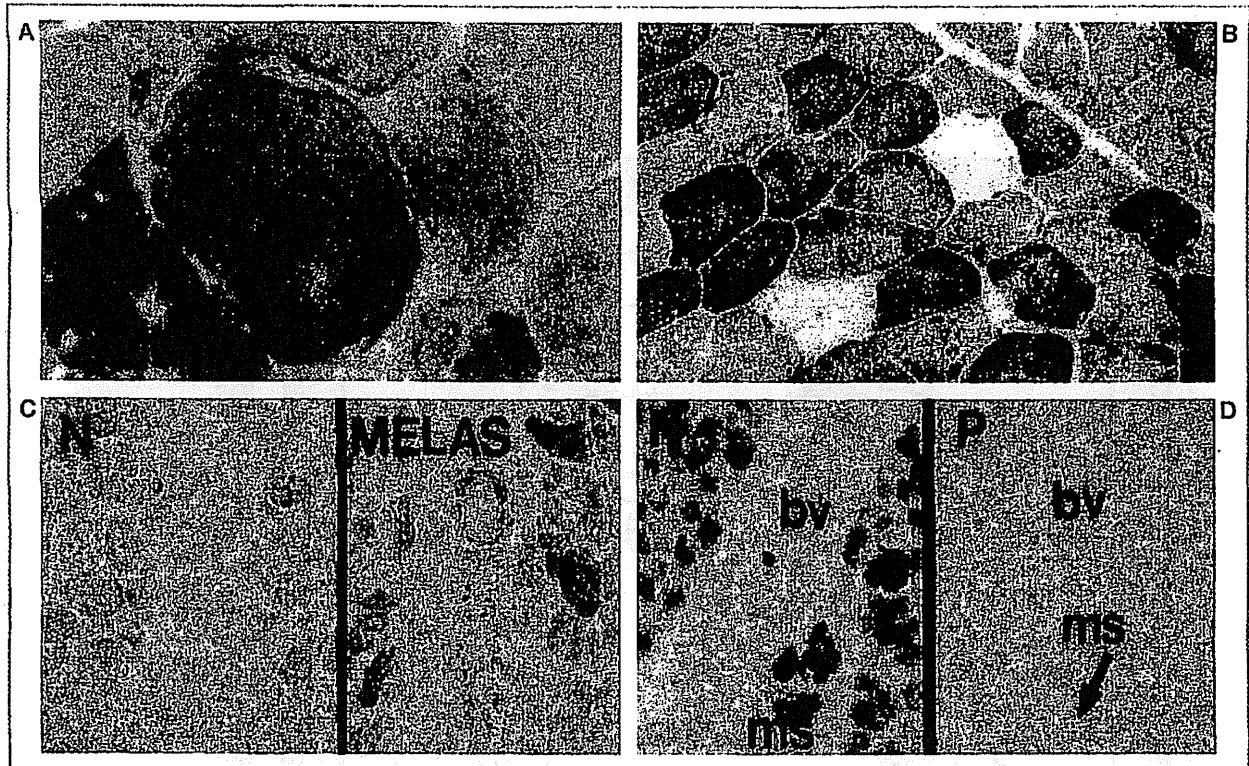


図7-2 ミトコンドリアの染色法

A: Gomori トリクローム染色, B, D: シトクロム *c* 酸化酵素 (COX) 活性染色, C: コハク酸脱水素酵素 (SDH) 活性染色

酸化酵素 (COX) 活性染色, この3つでほとんどの病理学的ミトコンドリア異常についてはわかるということになっています。そして必要に応じて電子顕微鏡レベルで確認をするというのが基本的な検査方法です。図7-2は、上述の各種染色法です。

図7-2AのようにGomoriトリクローム染色をすると、ミトコンドリアが赤く染まります。異常がある場合、赤く染まったところが正常に比べて多く、英語でほろ布様にみえるという意味の“ragged-red fiber (RRF)”が観察されます。RRFは日本語では「赤色ほろ線維」と呼ばれています。以前は筋生検をして、このRRFがあるかないかということでミトコンドリア病の診断がされてきました。しかしながらRRFが出ない症例

もたくさんあり、今ではあくまでも1つの所見にすぎません。

図7-2Bがシトクロム *c* 酸化酵素 (COX), 別名“複合体IV (complex IV)”の活性をみるための染色法です。COX活性染色は、COXの活性をみているので、活性があれば茶色く染まって、なければ染まりません。図7-2Bの中央に、まったく活性がない2本の筋線維(白く抜けている部分)をみることができます。こういうものがあれば、そのミトコンドリアに異常があるということが確認できるわけです。

図7-2Cがコハク酸脱水素酵素 (SDH) 活性染色です。これはミトコンドリアが増えているかどうかを確認する検査です。写真にはMELAS(詳細は後述)とありますが、血管がごつごつした感じ

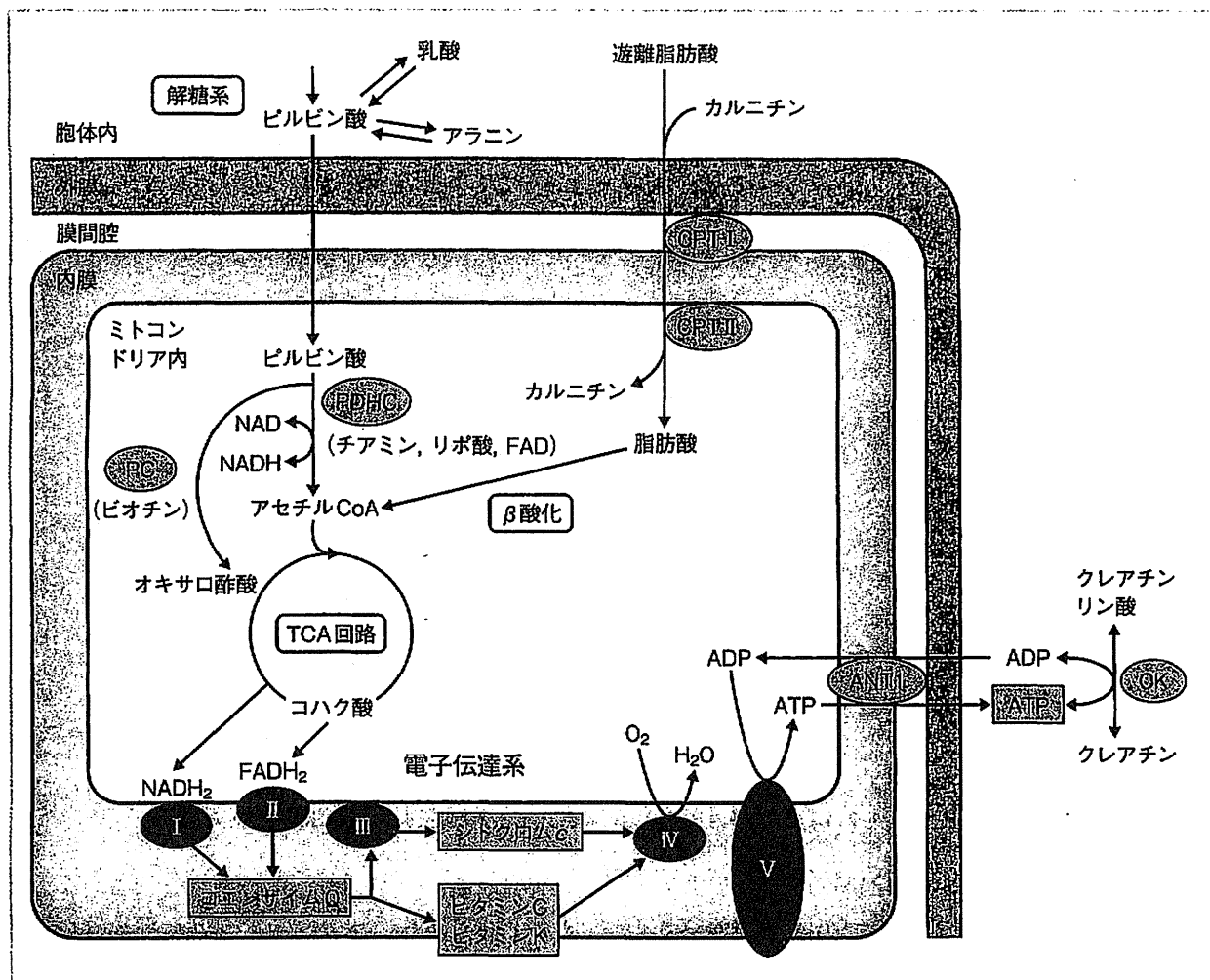


図7-3 ミトコンドリアの代謝経路

ミトコンドリアのなかには100種類以上の酵素と、酵素以外にも1000~1500種類のタンパク質が存在する。各酵素の障害により代謝がうまくいかなくなると考えられており、なかでも電子伝達系にかかわる酵素障害は高頻度に発生する。

ANT1: アデニンヌクレオチド輸送体1, CPT: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ, PC: ピルビン酸カルボキシラーゼ, PDHC: ピルビン酸脱水素酵素複合体

で染まっているのがわかります。これはミトコンドリアが増えているという状況を表しており、異常所見として捉えられます。

図7-2DもCOX活性染色ですが、この場合は左側の正常(N)が染まっているにもかかわらず、右側の患者(P)のほうはまったく染まっていません。このように、組織学的にCOXの欠損がわかるということで、COX活性染色は今では代表

的な検査法として用いられるようになっています。

生化学検査

生化学検査は安定した結果を得るのが大変です。ミトコンドリアのなかには100種類以上の酵素があり、酵素以外にもたくさんのタンパク質が存在するからです(図7-3)。今はだいたい100~1500種類くらいといわれていますが、それくら

いの数のタンパク質が存在しています。酵素だけでも100種類以上あり、それぞれについて酵素障害が起こりうるわけですが、そのどれに変化があっても代謝がうまくいかなくなってエネルギー産生が低下するだろうといわれています。

ただ、最も頻度が高いのは電子伝達系の障害で、そこにはIからVまでの複合体が存在します。複合体の正式名は表7-1のとおりですが、ここで知ってほしいのはその名前ではありません。これらはたくさんのタンパク質、サブユニットが集まってできていますが、たとえば複合体Iは42個以上のタンパク質が集まった巨大な複合体を形成しており、そのうちの一部は核DNAに、一部分がmtDNAにコードされているということです。つまり核にDNA異常があっても、ミトコンドリアにDNA異常があっても、どちらの場合も複合体の機能低下が起こりうるというわけです。そういう性質をもつ複合体がI、III、IV、V複合体です。複合体IIには核の遺伝子しか関与しておらず、mtDNAに異常があったとしても大きな問題は起こりません。これまでの研究で、たくさんの生化学的異常が証明されていますが、生化学的に診断をして酵素欠損が見つければ、その名前がついた診断名がつけられるということになります(表7-2)。

細胞のなかにはミトコンドリアがあり、そのなかにmtDNAがあります。上述した複合体はミトコンドリア内膜に埋め込まれるように存在しています。そしてその複合体の一部だけがmtDNAにコードされており、それ以外の大部分は核DNAにコードされています。核のほうの遺伝子異常に関してはなかなかわからなかったのですが、最近の研究で核DNA上の変化で起こるさまざまな欠損症が次々にわかってきています。

表7-1 電子伝達系酵素複合体の構成

複合体名	核DNA由来 サブユニット	mtDNA由来 サブユニット
複合体I (NADH-CoQ酸化還元酵素)	>35	7
複合体II (コハク酸-CoQ酸化還元酵素)	4	0
複合体III (CoQ-シトクロムc酸化還元酵素)	10	1
複合体IV (シトクロムc酸化酵素)	10	3
複合体V (ATP合成酵素)	13	2

表7-2 ミトコンドリア病の生化学的分類

1. 基質の転送障害	a) CPT欠損症 b) カルニチン欠乏症 c) DDP1欠損症 d) ANT1異常症
2. 基質の利用障害	a) ビルビン酸カルボキシラーゼ欠損症 b) PDHC欠損症 c) エチルマロン酸血症
3. クエン酸回路の障害	a) フマラーゼ欠損症 b) α -ケトグルタル酸脱水素酵素欠損症
4. 酸化的リン酸化共役の障害	Luft病
5. 電子伝達系酵素の障害	a) 複合体I欠損症 b) 複合体II欠損症 c) 複合体III欠損症 d) 複合体IV欠損症 e) 複合体V欠損症 f) 複数の複合体欠損症
6. mtDNAの複製の障害	mtDNA欠乏(枯渇)症候群 mtDNAの多重欠失
7. mtDNAの翻訳の障害	EFG1変異など

CPT: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ, DDP1: deafness-dystonia protein 1, ANT1: アデニンヌクレオチド輸送体1, PDHC: ビルビン酸脱水素酵素複合体

遺伝子検査

ここからはミトコンドリア病の遺伝子検査の説明になります。これは mtDNA の仕組みと切り離せません。mtDNA というのは二本鎖の環状構造をしています。1 ミトコンドリアあたり 10 コピーくらい入っていて、1 細胞には数百個くらいのミトコンドリアがありますので、1 細胞あたりにすると数千コピーが入っていることになります。核の DNA というのは父親由来のものと母親由来のものとの 2 コピーしかないわけですが、ミトコンドリアには数千コピーも入っているわけです。ですから数千コピーのほんの一部に変化があったからといって、実は大きな問題は起きません。通常では少なくとも 50% 以上が同じ変異をもたないと機能異常が起きてこない、つまり病気にならない。ですからここではどういう変化があるかということと同時に、どれくらいの比率で変異が存在するかということが大変重要になります。

それから mtDNA 上には 13 個のタンパク質がコードされています (図 7-9 参照)。これらすべてが、先ほどお話した電子伝達系の複合体の一部分をコードしているわけです。さらにそれ以外に 22 個の tRNA と、2 つの rRNA をコードしているという DNA 構造になっています。先ほどお話したように、ミトコンドリアのなかには 1500 種類くらいの関連タンパク質が存在していますが、それらはすべて核のほうでコードされており、細胞質でつくられ、それがミトコンドリアに輸送されてくるという過程を経ています。

もう 1 つ大事なことは、mtDNA は核 DNA に比較すると 10 倍程度変異しやすいという性質があることです。これにはいろいろな理由が考えられていますが、ミトコンドリアのなかでは活性酸素が多く出るため、その活性酸素によって DNA

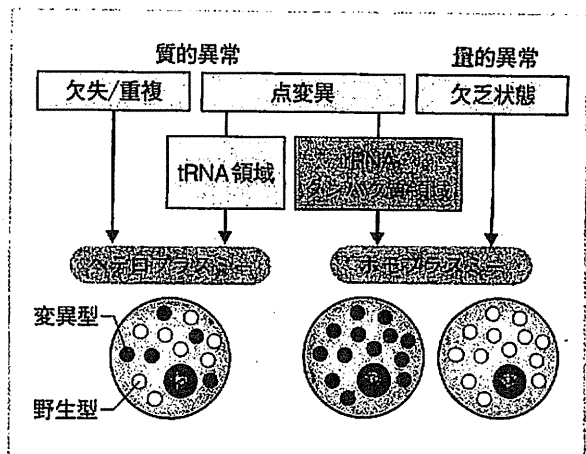


図7-4 mtDNA 異常の種類 (ヘテロプラスミーとホモプラスミー)

が障害されるということ、それから一度起こった変異が修復される修復機構が核の機構より劣ることなどの理由で、10 倍くらい変異しやすいとされています。したがって、実際に患者さんで見つかる mtDNA 変異の場合、新規の突然変異で起こったと考えられるような例も比較的多く見受けられます。

ホモプラスミーとヘテロプラスミー

mtDNA は、1 細胞に数千コピー存在しています。その全体が同じ変異型 mtDNA をもっているか/もっていないかで大きく分けられます。全体が変異型 mtDNA になった場合、あるいは全体が正常な場合をホモプラスミーと呼んでいます。一方で、部分的に変異型 mtDNA が含まれている場合をヘテロプラスミーと呼んでいます (図 7-4)。このホモプラスミー/ヘテロプラスミーという分け方は非常に重要で、mtDNA に関連するところからしか出てこない概念です。気をつけてほしいのはモザイクとは違う概念だということです。

ヘテロプラスミーになるのはどういう場合かというと、mtDNA の欠失や tRNA 領域の変異が

ある患者の場合に、比較的ヘテロプラスミーになりやすいことが知られています。一方で、rRNAやタンパク質領域の変異の患者の場合はホモプラスミーになります。さらに、通常は数千コピー存在している mtDNA の量が欠乏することによっても病気が起こります。ですから、mtDNA には質的な異常と量的な異常が存在していて、質的な異常の場合はホモプラスミーとヘテロプラスミーがあるということになります。

ミトコンドリア遺伝の特徴

遺伝的特徴

ミトコンドリアの基本を押さえたところで、ホモプラスミーとヘテロプラスミーのそれぞれの代表的な疾患を取り上げてそのあたりを詳しくお話ししましょう。その前に、mtDNA の遺伝についてふれたいと思います。

図7-5Aにミトコンドリアの分裂を示しましたが、まずそれぞれの mtDNA が複製されます。そして次の段階で真ん中からミトコンドリアにくびれが入って分裂していきませんが、その際に mtDNA がどちらに入るかということとはまったくランダムです。ですから、mtDNA の片方に異常があったとして、異常があったものが2つとも一方のミトコンドリアに入るのか、あるいは別々に分かれるのかというのはまったくランダムになります。一方、図7-5Bには細胞分裂を示しました。細胞分裂では核はまったく同じものが複製されますが、ミトコンドリアがどちら側の娘細胞の細胞質にいくかというのはランダムなわけです。ですから、もともとの mtDNA の変異率が、娘細胞へは均等に伝わらないことがあります。もし初めに50%の mtDNA が変異をもっていたとしても、

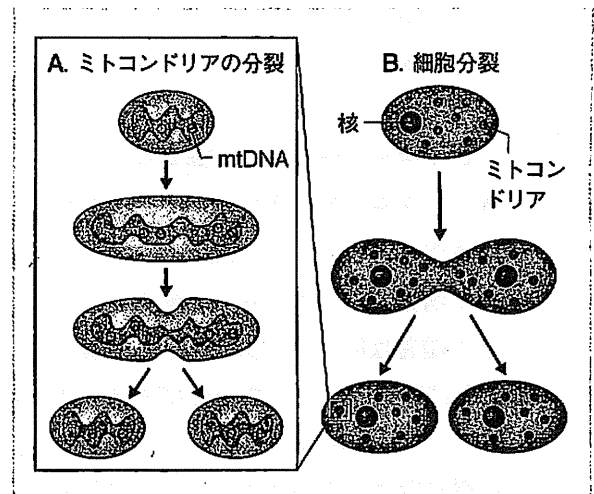


図7-5 ミトコンドリアの分裂と細胞分裂

- A: 図ではミトコンドリアのなかに2つの mtDNA が入っている。まずそれぞれの mtDNA が複製される。次の段階で真ん中からミトコンドリアにくびれが入って分裂する際、mtDNA は娘ミトコンドリアにランダムに分配される。
- B: 細胞分裂において核DNAは完全に複製された同じ核DNAが、娘細胞に正確に分配される。一方ミトコンドリアは、娘細胞にランダムに分配される。

その次の段階で50:50になるとはかぎらなくて、40:60とか、極端な場合は100:0という場合もありうるわけです。このように、細胞分裂をくり返すごとにDNAの変異率が変わっていくというのもミトコンドリア遺伝の大きな特徴です。

この最たる例が受精時です。未受精卵のなかにはミトコンドリアがたくさん入っていて、だいたい2万から10万くらいの mtDNA が入っています。そこに母親由来の核ゲノムが1つあるわけですね。それに対して精子のミトコンドリアは、精子の頭部の下に中間部というのがあって、ここにミトコンドリアが少し入っています。しかし、受精の際に中間部のミトコンドリアは卵のなかに入らないといわれていて、したがって受精卵の mtDNA は全部母親由来と考えられるわけです。ただ、これは15年くらい前にマウスを使った実験で、日本人の金田秀貴先生が精子のミトコンド

リアも卵子に入ること証明しました。実際に入るので、入ったあとになぜか精子由来のミトコンドリアは消えるということ証明しました。この消失する機構はまだ明らかになっていませんが、おそらく精子由来のミトコンドリアに何かマークがついて、それにプロテアソーム系が働いて消えていくのだろうと考えられています。つまり結論は同じで、未受精卵の母親由来の mtDNA に変異が存在していれば子どもに伝わりますが、父親由来の精子の mtDNA からは基本的に変異は伝わらないわけです。ですからよくいわれるように、mtDNA では母系遺伝になります。ただ、ミトコンドリア病すべてが母系遺伝として受け継ぐわけではなく、先ほどお話ししたように新規の突然変異もありますので、そこは誤解のないようお願いしたいと思います。

ミトコンドリア病の特徴

ミトコンドリア病の話になりますが、これはミトコンドリアの機能低下が主たる原因です。原因はおもに2つに分けられ、1つは mtDNA の変異、もう1つは核 DNA の変異によるミトコンドリアの機能低下になります。さらにもう1つ興味深いことがわかりました。mtDNA が複製されたり転写されたりする段階にかかわる核遺伝子がみつかってきて、その核遺伝子の変異が mtDNA の変異を引き起こすということがわかってきています。その場合は核遺伝子のほうが原因となって遺伝形式を左右しますので、mtDNA 変異であったとしても、この場合は核の遺伝形式（メンデル遺伝）になって、優性遺伝・劣性遺伝になることがあります。というわけで、ミトコンドリア病といっても母系遺伝の例もあれば、核の遺伝子が原因のメンデル遺伝の場合もあるし、突然変異もあるということで、遺伝形式はさまざまになってきます。

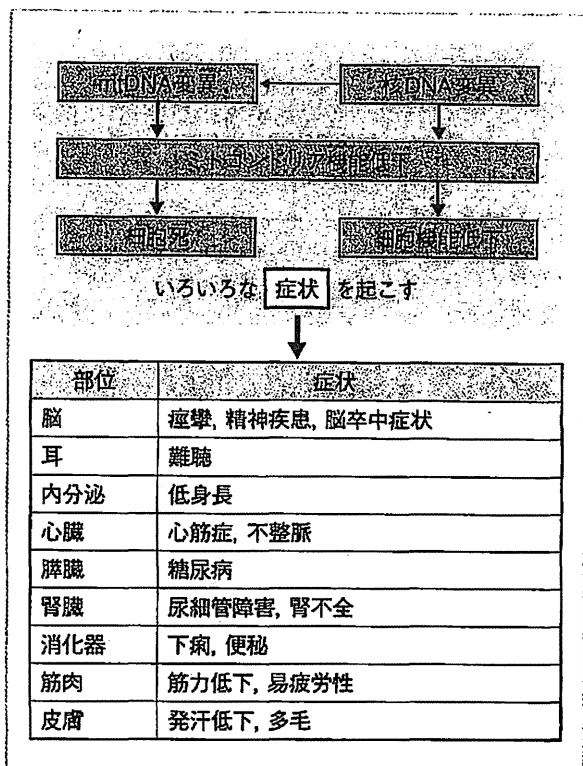


図7-6 ミトコンドリア病の症状と部位

このようにいろいろな原因で起こるミトコンドリア機能不全ですが、それが何を起こすかという、いろいろな組織・細胞で細胞死を引き起こす、もしくは細胞のもっている機能を低下させるわけです。ミトコンドリアは全身の細胞に存在していますので、本当にあらゆる症状を引き起こします。図7-6に示したとおり、さまざまな症状がありますが、そのなかでもエネルギーをたくさん使う細胞や組織に最初に症状があらわれやすい傾向があります。脳、筋肉、心臓のようなエネルギーをたくさん使う細胞組織が障害を受けやすいということです。歴史的にはミトコンドリア病はミトコンドリア脳筋症と呼ばれていましたが、それは脳や筋肉の症状が比較的多く、そういうところで発見されやすかったということが背景にあります。現在はそれ以外のいろいろな臓器の症状がわかっ

ていますので、単純にミトコンドリア病ということが多くなっているわけです。たとえば、耳だと難聴ですし、腎臓だと糖尿病が起こります。インスリンを分泌する β 細胞がどんどん脱落して糖尿病が発症します。内分泌の場合は成長ホルモンが低下するとか、副甲状腺機能が低下するなど、いろいろな症状が起こります。消化管でも腸の絨毛の異常が起こって下痢や便秘になったり、腎臓の場合でも糸球体硬化を含めていろいろな症状が出てきます。

ミトコンドリア病の診断

一般の臨床のなかで、たとえば単独に糸球体硬化だけが起きてくるとなかなかミトコンドリア病を疑わないのですが、少なくとも2つ以上の臓器で発症があることがみつければ、ミトコンドリア病は必ず鑑別診断に入れるべきだと思います。実際に診断をする際には遺伝子検査だけではダメで、やはり病理検査・生化学検査を併せた総合的な判定が必要です。できれば罹患臓器、罹患組織を使うことが望ましく、もし腎臓に症状があれば腎臓の組織を使いたいところです。ただし、これはなかなかたたくさんとれるわけではありませんので、便宜的にといいますか、ミトコンドリア病の場合は骨格筋を使って先に説明した3つの検査をするのが常套手段となっています。腎臓の疾患なのになぜ筋生検なんだと思われるかもしれませんが、筋生検をして十分な組織を使って検討することが大切です。病理検査、生化学検査、遺伝子検査をやってもなかなか症状が一对一に対応しないので、総合的に検査をしたうえで結果を解釈する必要があります。遺伝型と表現型の関係が非常に複雑なので、ミトコンドリア病の診断は簡単ではありません。遺伝子検査だけをやって診断できるというのは逆に非常に珍しいということがミトコンドリア

ア遺伝の場合はいえると思います。

実際の臨床で重要な所見として、高乳酸血症があるかということが大事になってきます。もし自分の患者さんでミトコンドリア病を疑った場合には、血中もしくは尿中の乳酸が高い、神経症状がある場合には髄液の乳酸が高いというのが重要な所見です。それをみたうえで、ほかの臓器に症状がないかどうかを確認し、それでもミトコンドリア病が疑わしいという場合には、骨格筋生検を行って確定診断をするというプロセスが重要です(図7-7)。

ミトコンドリア病にはいろいろな症状があるわけですが、歴史的な経緯から中枢神経症状を中心とした臨床症状の分類ができています。三大病型というのはすべて中枢神経症状です。1つ目は、慢性進行性外眼筋麻痺という、眼の動きが上下左右止まってしまうという症状をもつ病態です。2つ目が、ミオクローヌスという、筋肉が自分の意思とは関係なくびくびく動いてしまう症状をともなうミトコンドリア病です。3つ目が、脳卒中様症状をともなうミトコンドリア病(MELAS)になります。

実際にはMELASが小児例でも成人例でも最も数が多い病気です。小児例ではその次に多いのがLeigh脳症という病気です。

では次にヘテロプラスミーの代表的な病気としてMELASを、ホモプラスミーの代表的な病気としてLeigh脳症を紹介します。

ミトコンドリア病の症例を みながら

◎症例：7歳の女児

5歳10か月：幼稚園から帰宅後、意識を消失し倒れた。嘔吐、顔色不良により総合病院に入院したが、まもなく全身性强直性間代性痙攣が出現

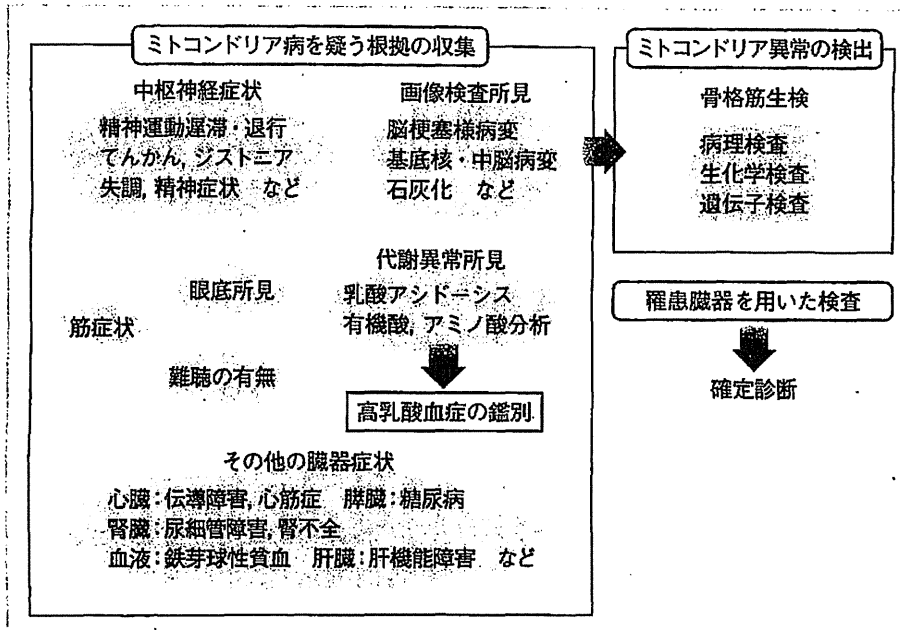


図7-7 ミトコンドリア病の診断プロセス

し、2日間の人工呼吸管理を受けた。6歳3か月：嘔吐をともなう右上肢の間代性痙攣発作を起こす。それ以降、月に1~2回、短時間の痙攣発作をくり返し、低身長も認めた。6歳5か月と9か月：痙攣重積にて総合病院に入院。そこで初めて乳酸とピルビン酸の高値が指摘される。6歳11か月：精査のため大学病院に入院した。家族歴、分娩出生歴に特記すべきことはない。

MELASの症状

MELASという略語は、“mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes”の頭文字をとったものになります。この疾患の特徴は脳卒中様症状をともなうことです。

患者は7歳の女の子ですが、5歳のときから意識消失、痙攣などが頻発して入院したという経過があります。この病気はなかなか診断がつかない例が多いのですが、途中で低身長などが認められて、主治医がミトコンドリア病を疑って、乳酸を

測ったら高かったという経緯になります。

表7-3がMELASの臨床症状ですが、特徴的な脳卒中様症状というのがあります。意識障害などがほぼ90%で見られますし、視野障害や視力障害が62%、片麻痺も33%にみられます。頭痛・嘔吐がほぼ80%、これは脳卒中様症状としてではなく、頭痛や嘔吐を頻繁にくり返すという臨床症状をともなう場合もあります。ほかにも、中枢神経症状として痙攣、精神運動遅滞、感音性難聴、小脳失調、視神経萎縮などの臨床症状があらわれてきます。さらに中枢神経症状以外にもさまざまな臓器に症状が出てきて、筋力低下が61%、糖尿病が13%、低身長も60%にみられます。要するに中枢神経症状だけではなくて、いろいろな臓器の症状を合併するということです。そしてその合併の仕方が個人でばらばらであり、ある患者さんは脳卒中様症状と痙攣しかないが、ある患者さんは低身長もあるということになってきます。この症状の多彩さというのがMELASの特徴です。

表7-3 MELASの症状

	症状	(%)
脳卒中様症状	意識障害	88
	視野・視力障害	62
	片麻痺	33
	頭痛・嘔吐	79
他の中枢神経症状	痙攣	87
	精神運動遅滞	62
	感音性難聴	44
	小脳失調	13
	視神経萎縮	10
他多臓器の症状	筋力低下	61
	眼瞼下垂	12
	糖尿病	13
	低身長	60
	心筋症	22
	心伝導障害	17
	胃腸管症状	15
肝障害	7	

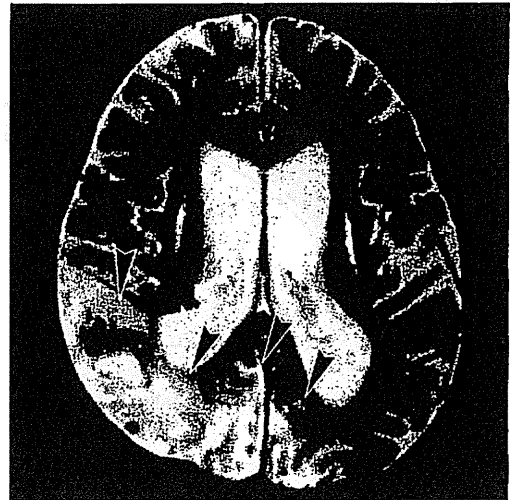


図7-8 MELASの脳画像(MRI/MRS)所見

表7-4 MELASの筋病理所見の割合(文献1より)

RRF (ragged-red fiber: 赤色ぼろ線維)	94%
SSV (strongly SDH-reactive blood vessel)	78%
COX (シトクロムc酸化酵素) 欠損	69%
以上のうち、1つ以上の所見をもつもの	191/203 (94%)

MELASの診断

図7-8はMELASの脳画像所見です。脳室が大きくなって、大脳の萎縮が出てきていることがわかります。脳卒中ですので局所性の病変がいたい80%の症例で認められます。局所性の病変がない場合でも、大脳や小脳の萎縮が認められます。

筋病理所見では、RRF(赤色ぼろ線維)がほぼ90%以上でみられます(図7-2A参照)。血管の異常も80%(図7-2C参照)、COXの組織化学的異常も70%(図7-2B参照)で認められます(表7-4)。94%の人はこのどれかの変化をもっているということから、MELASの診断では、筋病理所見が非常に有用であると考えられるわけです。

また、MELASの患者で認められるmtDNA

変異がみつかっています。それが図7-9のA3243G変異です。この変異が患者さんの約80%に存在することがわかっています。ですから3243変異を調べることによって、MELASの診断が可能になってきています。ただし、MELASの臨床症状をもっている人には、ほかにもさまざまな変異がみつかってきており、3243変異とMELASは一対一に対応するわけではありません。つまり遺伝型と表現型は必ずしも一致しない、ということです。3243変異というのはかれこれ20年以上前に発見されたのですが、これは制限酵素で簡単に診断が可能です。血液でも骨格筋でも診断ができますが、血液の場合は変異率が非常に低くて見逃す可能性もあります。基本的にはミトコンドリア病の診断には骨格筋を使います。

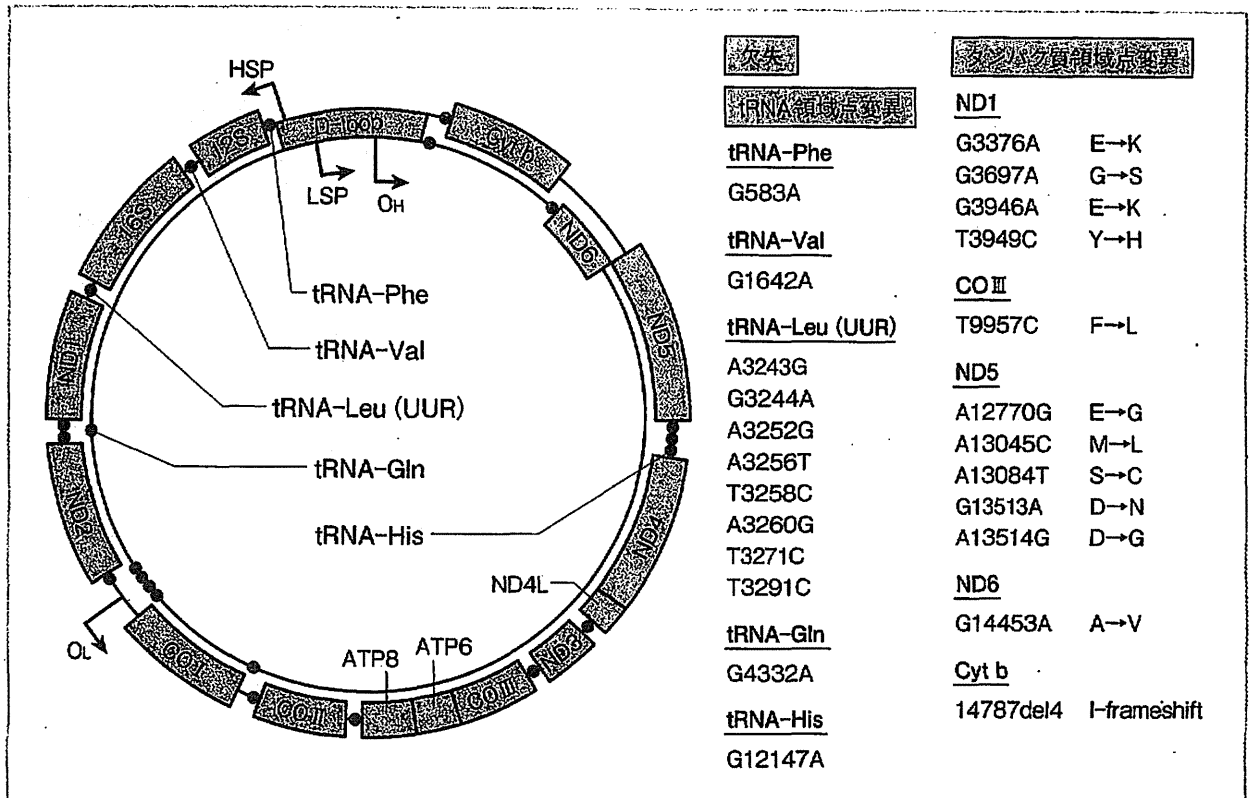


図7-9 mtDNAの構造とMELASで認められるmtDNA変異

なお、MELASはヘテロプラスミーで起こる病気です。MELASは臨床症状が非常に多彩ですが、ヘテロプラスミーということで、正常型と変異型が混在している比率が細胞ごとで違うということに原因があります。症状があるところの細胞をみると高い比率で変異が存在し、症状がないところでは低い比率で存在しているということがあります。どういう症状があらわれてくるかというのは、その部位の変異の比率が問題であるということが推定されています。実際にMELASの患者さんの場合をみると、脳の病変部位で変異の比率が高い、あるいは血管で変異の比率が高いことなどがわかっていますし、これは先ほどいったように分裂をくり返すごとに変異の比率が変わっていきますので、その人が3243変異をもっている

という情報だけでは、その後の臨床的な予後が完全にわかるわけではないということになります。実際に患者さんの母親をみると、ほとんどの例で血液から3243変異が見つかります。みつかりませんが、母親のどこの細胞にどれくらいの比率で3243変異があるのかはわからないため、母親が発症するかどうかはわかりませんが、発症する可能性もあるという、非常に難しいことになります。それから、ある1つの組織で得られた結果から全身の細胞の状態はわかりませんので、3243変異に関してはお子さんの出生前診断、あるいは母親の保因者診断をやっても意味がない、できないというのが現状です。

ミトコンドリア病の難しさ

3243 変異が MELAS に関係していることはわかったのですが、この変異は MELAS だけではなく、いろいろな臨床病型とかがわりがあることがわかってきました (表 7-5)。要するに特異性が低いわけです。先述のとおり、外眼筋麻痺という目の動きが止まってしまうような病気、あるいは MERRF (myoclonic epilepsy with ragged-red fibers: 赤色ぼろ線維・ミオクローヌステンカン症候群) や Leigh 脳症など、ぜんぜん違う臨床病型も示す場合があるということです。遺伝学的には 3243 変異というのは血液や筋肉を使って検出は可能なのですが、それをどう解釈するか、それをのちの医療にどう結びつけるかというのが非常に難しい問題です。確定診断がついてミトコンドリア病であるというのはわかったのですが、今後どのような形で病気が進行するかということについてはそれだけではわからないからです。

もう 1 点大事なことが変異率と表現型との関係です。これは細胞を使った研究でわかったことですが、ある細胞のなかの変異率が一定の値を超えたときに初めてその細胞の活性が下がってくる、つまり閾値があるということがわかりました。閾値を超えたときに初めて細胞の機能が障害される。逆にいうと、閾値以下であれば変異をもってもまったく活性に影響がないということになります。実際に MELAS 患者の母親を調べても、母親はまったく症状がないことがあるわけです。おそらく母親は、閾値以下の比率をもった細胞で全身が覆われていて、何も症状がなかったものと考えられます。ですから、遺伝子検査をして変異がみつかった、だから病気だ、とはならないというのがこの mtDNA 検査の注意点です。核 DNA ではホモか/ヘテロか/もっていないか、の 3 つの

表 7-5 3243 変異と 13513 変異が認められる疾患

	疾患名	症例数
3243 変異 (n=205)	MELAS	155 (76%)
	慢性進行性外眼筋麻痺	5
	MERRF	4
	Leigh 脳症	1
	非特異的脳症	35
13513 変異 (n=13)	糖尿病+難聴	5
	MELAS	8 (62%)
	Leigh 脳症	5

うちのどれかしかないのですが、mtDNA の場合は基本的に比率が 0 から 100 まで振れますので、ある一定の閾値以下の場合には変異をもっていたからといって何ら病気に関係ないというわけです。このあたりの解釈が難しいということになります。

そして細胞特異性といいますが、1 個 1 個の細胞で変異率が違うということがわかっています。このことを十分理解して病態を理解し、治療しなければなりません。一方で、なぜ変異率が違ってくるかということを理解することによって変異率をうまく調節できれば、予防や治療が可能になる可能性も出てくるわけです。実際に今新しい治療法として、細胞のなかの変異率を何とか人為的に変えられないかという研究も進められています。

ボトルネック効果

ところで、細胞に含まれる変異をもつミトコンドリアの比率が変わる現象に関して、非常に大事な概念があり、それをボトルネック効果といいます。図 7-10A をみてください。1 つの細胞のなかに、変異率が高いミトコンドリアが存在しているとします。そして、細胞にはミトコンドリアの数が急激に減る時期が存在します。受精卵から成熟卵子ができるまでの模式図が書いてありますが、

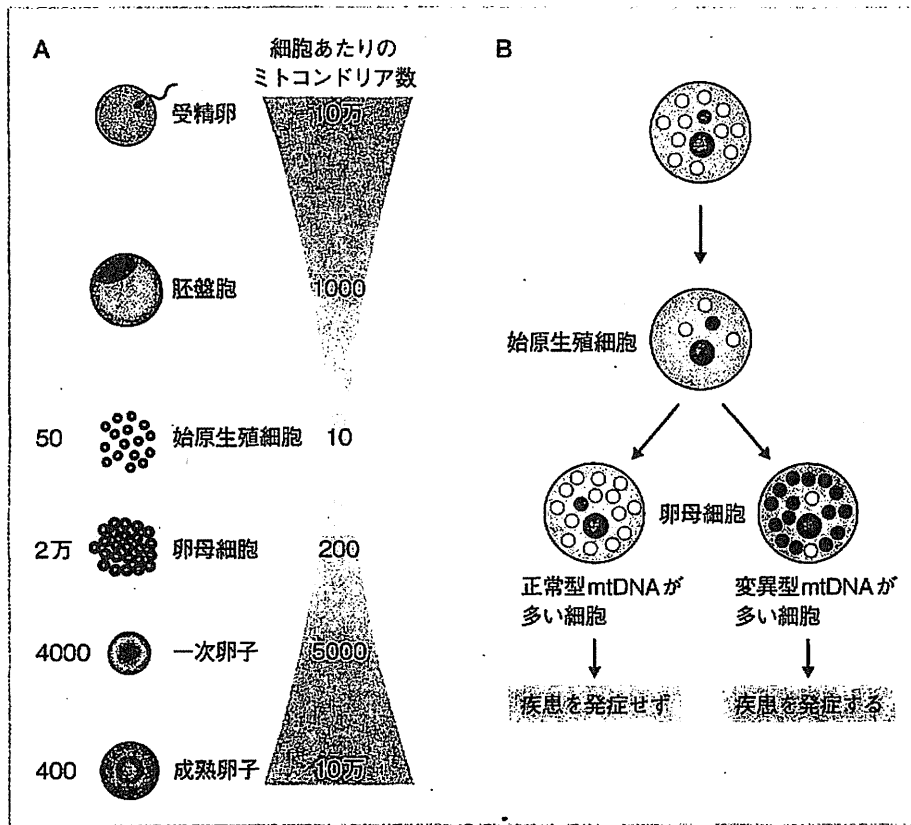


図7-10 ボトルネック効果
 A: 受精卵のなかのミトコンドリア数は約10万個である。それが始原生殖細胞になるときにいったん10個程度にまで減少し、成熟卵子になる頃には再び10万個程度まで増加する。
 B: 始原生殖細胞から卵母細胞になるときに、たまたま変異型mtDNAが多くなると、その個体は病気を発症する可能性がある。

受精卵では1細胞に10万個くらいあったミトコンドリアの数が、始原生殖細胞のときには10個くらいに減ることが推定されています。このとき10個に減ったミトコンドリアのなかの1個に変異が残っていたとすると、その後再びミトコンドリアが急激に増えるとき、たまたま変異をもっているものがあれば、最初の受精卵とはまったく比率が変わってしまう可能性があるわけです。

そうして図7-10Bに示したような変異型の比率の高いmtDNAをたくさんもった卵母細胞ができる可能性がありますし、場合によっては変わらないかもしれない。こういったことが起こると、母親の卵子の細胞の1個1個において、比率が大きく異なるものが混在することになります。変異型の比率が高い卵子に受精が起こると、病気がお

子さんに伝わって発症するということになります。同じ理屈で、比率の低いものが伝わった場合は発症しないということが考えられます。このようにいったん細胞のなかでミトコンドリアの数が減り、そしてまたそれが増えるということで起こる効果をボトルネック効果と呼び、変異型mtDNAの比率が変化する大きな要因だといわれています。

ホモプラスミーの症例：Leigh 脳症

ミトコンドリア病の原因は多様です。mtDNAの変化によるものばかりではなく、核遺伝子の変異によるものもたくさん知られています。これは次々と報告されており、年々増えてきています。そのなかから、Leigh 脳症という病気について、ちょっとお話ししたいと思います。

Leigh 脳症は、今から60年くらい前に発表さ

表7-6 Leigh脳症の臨床像

発症年齢	多くは乳児(2~24か月)
臨床症状	精神運動遅滞・筋緊張低下・痙攣などを認め、呼吸障害が早期にあらわれやすい
診断	CT/MRI上で、脳幹や大脳基底核に対称性病変 髄液中の高乳酸値
治療	有効なものなし
原因	mtDNA変異によるものが約20%

れた神経病理学的な疾患の概念で、当初は死亡後に解剖をして初めて診断がつくものでした。基本的には大脳基底核や脳幹に病変があって、組織学的には海綿状変性で神経細胞が脱落し、血管新生が多くみられるのが特徴です。非常に早く発症する病気で、乳児に多く、2歳くらいまでに発症して非常に重篤な経過をたどっていきます。特に脳幹部が障害されますので、呼吸不全が早晚あらわれてきて人工呼吸器を使うことになるという、非常に重い病気です(表7-6、図7-11)。

このLeigh脳症のなかの一部が、mtDNAの変異によるものであることがわかりました。ただし全体からみるとmtDNA変異は約20%で、残る80%は核DNA異常だろうといわれています。ただし、どちらであろうがこのような重篤な臨床経過をたどるということがあって、現在、小児科領域ではMELASと同じくらいの頻度で診断がされている病気です。Leigh脳症で見つかるmtDNAの変異を図7-12に示してあります。青地に書いてあるのが、ATPaseの8993や9176の変異です。この変異はホモプラスミーで認められる、要するに全部が変異型になっている状態で発見されることが多いです。先述したMELASの3243変異の場合はヘテロプラスミーで、細胞ごとの違いというのがあるわけですが、こちらの場合は全部の細胞が同じ変異をもっている点が異

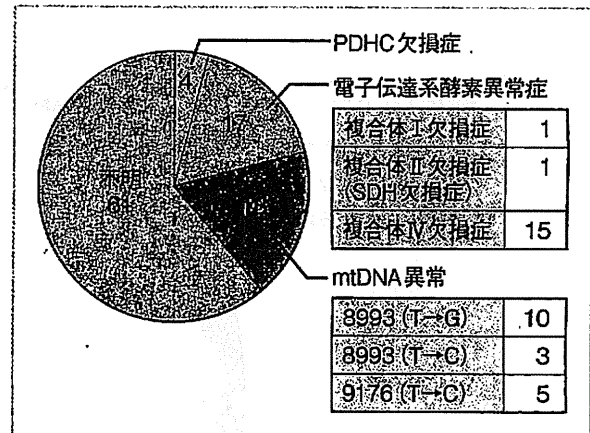


図7-11 Leigh脳症で認められるおもな酵素異常症の割合(n=100)

(国立精神・神経センター, 1978~2000年)

なります。3243変異の場合はヘテロプラスミーで起こって、ATPase変異の場合はホモプラスミーで起こる。ATPaseの領域で起こる病気の場合は筋肉をみてもRRFがみられないことが多いです。

これは実は大きな違いでして、3243変異のようにヘテロプラスミーの場合は、組織や細胞での違いが大きいわけです。それは当然それぞれがもっている変異の比率が違うからであり、そうなる症状の多様性も大きいということになり、先述したように発症前・出生前診断ができないということになります。しかし8993変異はホモプラスミーですので、組織・細胞での違いが少なく、筋肉だろうが脳、血液だろうが、同じようにホモプラスミーであるということです。ということは羊水を取ってみたり、絨毛を調べてみることによって、変異が存在していれば予後がわかるということで、これに関しては実際に出生前診断が行われており、欧米では着床前診断も行われています。このように、同じmtDNAの変異であっても、ヘテロプラスミーで起こる病気と、ホモプラスミーで起こる病気とでは、生殖補助医療においても