

### 3 治療の実際

①原因を除去する治療法はなく, エネルギー代謝改善薬を用いる。

ミトコンドリア内の代謝に関係するいくつかの薬剤が用いられている。コエンザイム Q10 や PDHC の補酵素であるチアミン(ビタミン B<sub>1</sub>) やリボ酸(ビタミン B<sub>2</sub>) は, 一般的に用いられている。それ以外に, 複合体 I 欠損症のときのコハク酸, 複合体 III 欠損症のときのビタミン C と K の併用, カルニチン欠乏時のカルニチンなどがある。最近では, PDHC の活性を高めるジクロロ酢酸が有効であったという報告があるが, 末梢神経障害の出現が高頻度にあると報告された。また, MELAS の脳卒中症状に対してアルギニン投与が試みられており, 現在医師主導型治験が行われている。

②多彩な臓器症状を把握し, 適切な対症療法を行う。

ミトコンドリア脳筋症では, 多彩な症状が出現する。したがって, 現在症状の進行や新たな症状の出現に注意するとともに, たとえば糖尿病やけいれんなどの治療可能な臓器症状に対しては, 積極的な薬物治療を行うことが重要である。感音性難聴に対しては, 人工内耳治療も有効である。

③活性酸素を除去する薬剤を試みる。

ミトコンドリアの機能低下にはエネルギー産生が減少するだけでなく, 活性酸素が増加することも知られている。そのため活性酸素を

除去する作用をもつ薬剤の投与が有効な場合がある。コエンザイム Q10, カルニチン, ビタミン E などがそのような働きをもつ。

④エネルギー代謝に悪影響を与える薬物の投与は避ける。

ミトコンドリア脳筋症患者がてんかんを合併することがある。その際, バルプロ酸は, カルニチン代謝に影響し, ミトコンドリア内へのエネルギー産生基質の運搬を低下させる可能性がある。慎重に用いることが必要である。アルコールはミトコンドリア内のエネルギー代謝を阻害するので, 飲酒は禁忌である。

### 🔦 看護のポイント .....

- ・生活指導：食生活がミトコンドリア機能にとって重要であり, ビタミンが多いバランスのよい食事をとるように指導する。飢餓や過食, 過労や睡眠不足, 感染症などで症状が急に悪化する場合があるので, 日常生活における指導を行うとともに, 調子の悪いときは早めに受診するように指導する。
- ・定期検診：新たな症状が出現することがあり, その早期発見のためにも, 病状変化があまりない場合でも定期的な検査を受けるように指導する。
- ・遺伝形式：原因によってさまざまな遺伝様式があるので遺伝子診断が重要である。原因遺伝子が判明した場合は, 専門の遺伝カウンセリングが受けられるように配慮することが必要である。  
(後藤雄一)

## 重症筋無力症, ランバート・イートン筋無力症候群

### A 重症筋無力症 myasthenia gravis(MG)

#### 📖 起こり方

重症筋無力症(MG)は, 神経筋接合部において副交感神経伝達薬として 明筋の四肢筋などの

骨格筋の易疲労性と筋力低下を呈する自己免疫疾患である。患者の血清中には神経筋接合部後シナプス上のアセチルコリン受容体(acetylcholine receptor, AChR)を標的とした抗体が

## 5

## Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー

## ■ポイント

- Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー (EDMD) は、幼児期以降に発症する緩徐進行性の筋力低下に加え、病初期からの関節拘縮を特徴とする筋疾患である。
- 思春期以降に重篤な心伝導障害と心筋症の合併をきたし、高率に突然死をきたすので、定期的な心機能評価の上、除細動装置付きペースメーカーの装着が必須となる。

## A 臨床症状

Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー (EDMD) は、1) 筋ジストロフィー、2) 関節拘縮、3) 心伝導障害を伴う心筋症、を臨床的な3徴とするまれな遺伝性筋疾患である (図1)。幼児期以降、肩甲骨帯ならびに下腿を中心とした全身性の筋萎縮、筋力低下が緩徐進行性に認められる。血清 CK 値は正常の2~5倍程度と中等度の上昇を認める。筋力低下の目立つ前から足関節や肘関節の拘縮が認められる点が本疾患の特徴で、しばしばアキレス腱延長術が施行される。また、頸部の前屈制限も目立ち、強直性脊椎症候群 (rigid spine syndrome) と診断されている場合もある。心症状は通常、思

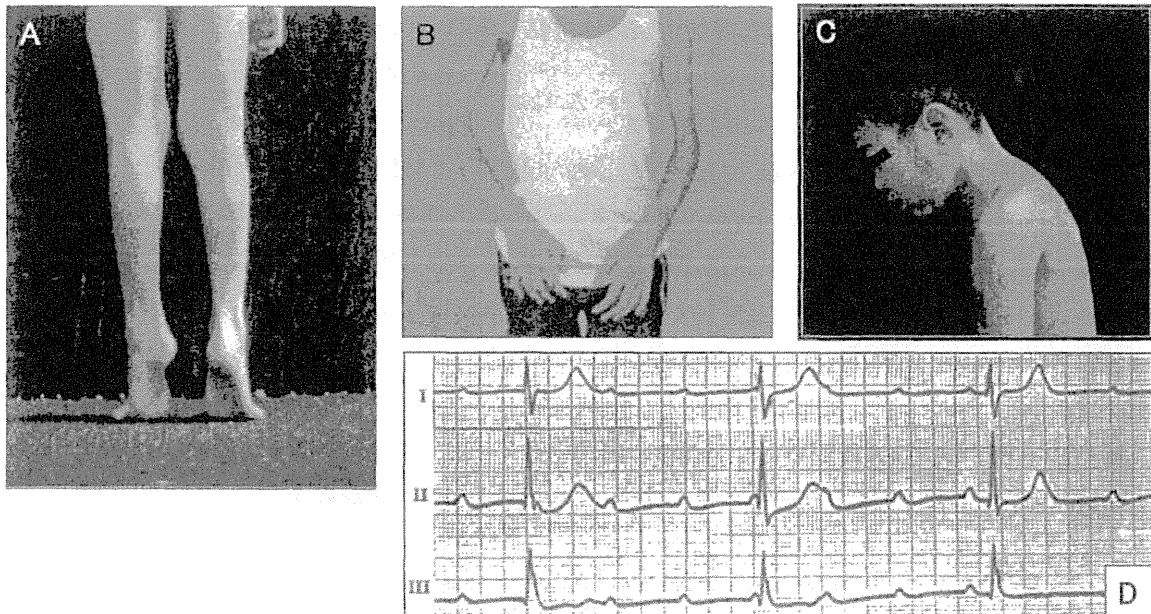


図1

EDMD で認められた足関節 (A)、肘関節 (B)、および後頸部の拘縮 (C) と完全房室ブロック (D)。

春期以降に必発する。Sick sinus 症候群などの高度の伝導障害とともに拡張型心筋症も合併する。ペースメーカーの挿入が必須となるが、致死的な心室性不整脈も頻発するため、除細動装置付きのペースメーカーでないと突然死を防ぐことはできない。また、定期的な心機能評価にもかかわらず、ストレスなどで突然、致死性の不整脈をきたすこともあるので、常に注意が必要である。

## B 原因遺伝子

EDMD の原因遺伝子はこれまでに 6 つが同定されているが、核膜関連蛋白質をコードするものが多く、また同じ遺伝子の変異が、EDMD 以外の臨床病型を示すことが知られている。

EDMD の原因遺伝子として最初に同定されたのは、X 染色体劣性の遺伝形式をとる EDMD の責任遺伝子、*EMD* (当初は *STA* とよばれていた) で、エメリンという核の内膜に存在する蛋白質をコードしている<sup>1,2)</sup>。核膜蛋白質の欠損が筋ジストロフィーの原因となるという事実は当時、非常に注目を集めた。その後、核ラミナの主要構成成分である A 型ラミンをコードする遺伝子、*LMNA* の変異が常染色体優性、および劣性の EDMD を引き起こすことが報告された<sup>3)</sup>。以後、様々なヒト疾患が核膜関連蛋白質の異常によることが明らかにされ、「nuclear envelopathy; 核膜病」と総称されるようになっていく<sup>4)</sup> (図 2A)。

*EMD* は Xq28 に存在する遺伝子で、エメリン蛋白質の欠損が EDMD の原因となる。発症年齢は幼児期から成人期以降と様々である。エメリンは骨格筋のみならず、全身の様々な細胞の核膜に存在する蛋白質で、筋組織のみならず、皮膚生検や口腔粘膜細胞を用いても、免疫組織染色でエメリンの欠損を確認することにより、診断が可能となる (図 2B)。EDMD の遺伝子変異は EDMD の他、まれに病初期に関節拘縮を認めず、四肢の近位筋優位の筋障害を示す肢帯型筋ジストロフィーを示す場合もある<sup>5)</sup>。また、女性の保因者は、成人以降に心症状を示すことがあるので、注意する必要がある。

染色体 1q21.2 にコードされる *LMNA* の変異は常染色体優性、あるいは劣性の EDMD の他、肢帯型筋ジストロフィー 1B 型 (LGMD1B)、先天性筋ジストロフィー (L-CMD)、伝導障害を伴う心筋症 (CMD1A) といった筋疾患、さらには脂肪萎縮症である Dunnigan-type partial lipodystrophy (FPLD2)、末梢神経障害を呈する Charcot-Marie-Tooth 病 2B1 型 (CMT2B1)、早老症候群である Hutchinson-Gilford progeria syndrome や atypical Werner syndrome、新生児致死性皮膚疾患 (lethal restrictive dermopathy)、といった遺伝形式も臨床症状も全く異なる様々な疾患を引き起こすことが相次いで明らかになり、これらを総称してラミノパチーとよんでいる<sup>4)</sup>。*LMNA* 変異による EDMD は幼児期早期に発症することが多く、臨床症状は典型的な EDMD の他、先天型や肢帯型との中間型を示す場合もあり、多彩である<sup>6)</sup>。確定診断には遺伝子診断が必要となる。

その他、症例数は少ないが、複数の EDMD 原因遺伝子が同定されている。ネスプリン-1、-2 をコードする *SYNE1*、および *SYNE2* の変異は、いずれも常染色体優性遺伝形式をとる EDMD の原因となる<sup>7)</sup>。*SYNE1* は常染色体劣性の脊髄小脳変性症 8 型 (SCAR8) や常染色体劣性の関節拘縮を伴う先天性筋ジストロフィーの原因遺伝子でもある<sup>8,9)</sup>。ネスプリン-1 および-2 は、C 末端側にある膜貫通ドメインを介して核外膜に局在する蛋白質で、患者細胞では、A 型ラミンやエメリンの局在異常、ならびに核膜の脆弱性が認められる。

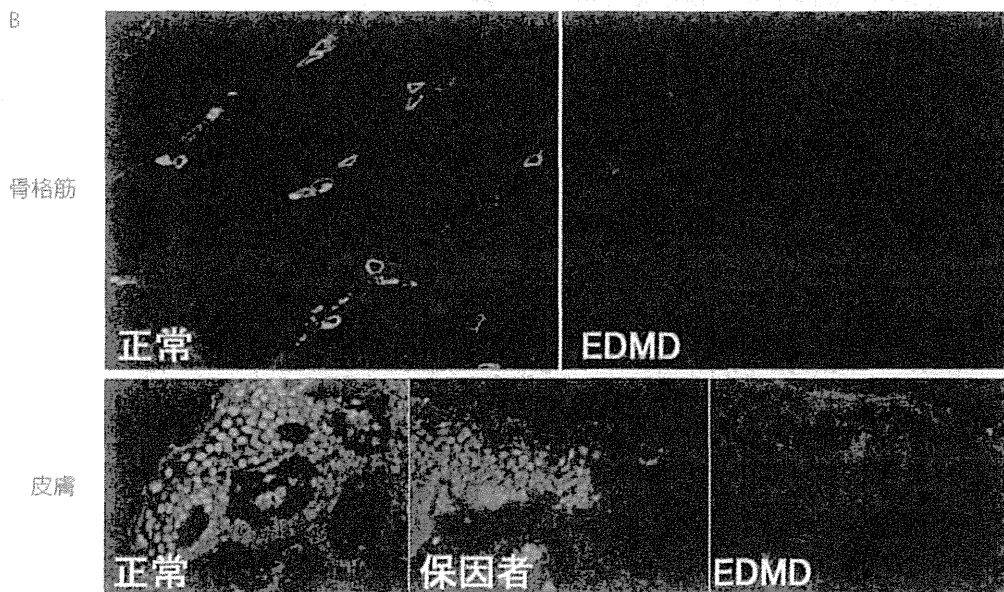
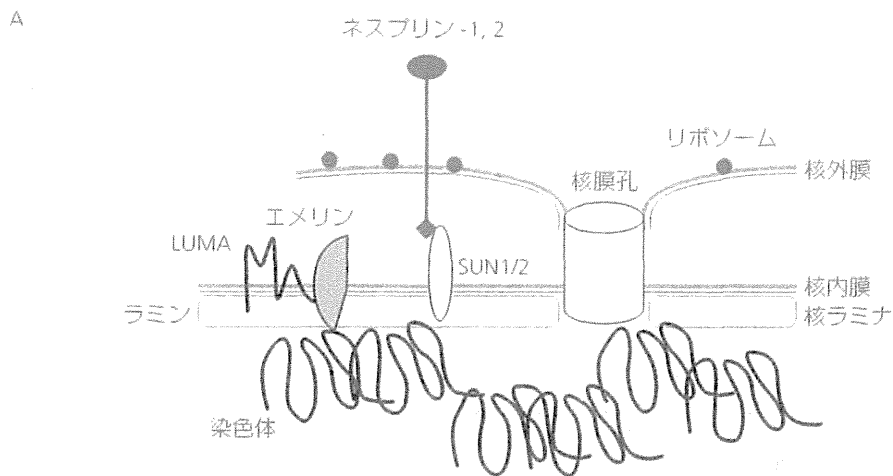


図 2

A: 核膜蛋白質の模式図

B: エメリン染色。正常組織では核膜に存在するエメリンがEDMD変異によるEDMDでは欠損している。保因者はエメリンが正常な核と欠損する核が混在する。

染色体 Xq26,3 に存在する *FHL1* の変異もまた EDMD の原因となる。*FHL1* 変異による筋疾患の臨床症状は多彩で、EDMD の他、還元小体ミオパチー、X-linked dominant scapuloperoneal myopathy (SPM)、X-linked myopathy with postural muscle atrophy (XMPDA)、強直性脊椎症候群、といった疾患も引き起こす<sup>10-14)</sup>。家族内発症がある場合、女性の発症者のほうが症状は軽度である。*FHL1* 変異のほとんどは 2 番目の LIM ドメイン部分に集中しているが、EDMD を示すものは *FHL1* の C 末端側のアミノ酸変化による。変異部位の違いがどのようにして異なった臨床症状を示すのかは明らかでない。

*TMEM43* は、染色体 3p25.1 に存在し、核膜蛋白質 LUMA をコードする。我々は *TMEM43* のヘテロ接合変異が EDMD 様の筋ジストロフィーを引き起こすことを報告した<sup>15)</sup>。*TMEM43* は、fami-

lial arrhythmogenic right ventricular dysplasia 5 (ARVD5) の原因でもあることも報告されている<sup>16)</sup>.

以上のように、EDMD は臨床的 3 徴を示す疾患の総称であり、遺伝学的には多様な疾患群である。原因遺伝子の判明していない例も多い。核膜蛋白質は様々な疾患の原因となりうることから、その具体的な発症機序の解明が待たれている。

### 患者へのアドバイス

- EDMD は、骨格筋、関節、心臓の障害を特徴とするまれな疾患である。
- 幼児期以降、いずれの年代でも発症する。
- 筋萎縮、筋力低下は緩徐進行性である。
- 関節拘縮は足関節、肘関節、後頸部に強い。
- 思春期以降、心伝導障害や心筋症といった心症状が出現する。
- 突然死を予防するため、定期的な心機能検査が必要であるとともに、必要に応じてペースメーカーの挿入が必要となる。
- 動悸やめまい、立ちくらみ、短時間の意識消失など、なんらかの異常を感じた場合、速やかに受診すること。

### 文献

- 1) Bione S, Maestrini E, Rivella S, et al. Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet.* 1994; 8: 323-7.
- 2) Nagano A, Koga R, Ogawa M, et al. Emerin deficiency at the nuclear membrane in patients with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet.* 1996; 12: 254-9.
- 3) Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet.* 1999; 21: 285-8.
- 4) Méndez-López I, Worman HJ. Inner nuclear membrane proteins: impact on human disease. *Chromosoma.* 2012; 121: 153-67.
- 5) Ura S, Hayashi YK, Goto K, et al. Limb-girdle muscular dystrophy due to emerin gene mutations. *Arch Neurol.* 2007; 64: 1038-41.
- 6) Astejada MN, Goto K, Nagano A, et al. Emerinopathy and laminopathy clinical, pathological and molecular features of muscular dystrophy with nuclear envelopathy in Japan. *Acta Myol.* 2007; 26: 159-64.
- 7) Zhang Q, Bethmann C, Worth NF, et al. Nesprin-1 and-2 are involved in the pathogenesis of Emery Dreifuss muscular dystrophy and are critical for nuclear envelope integrity. *Hum Mol Genet.* 2007; 16: 2816-33.
- 8) Gros-Louis F, Dupre N, Dion P, et al. Mutations in SYNE1 lead to a newly discovered form of autosomal recessive cerebellar ataxia. *Nature Genet.* 2007; 39: 80-5.
- 9) Attali R, Warwar N, Israel A, et al. Mutation of SYNE-1, encoding an essential component of the nuclear lamina, is responsible for autosomal recessive arthrogryposis. *Hum Mol Genet.* 2009; 18: 3462-9.
- 10) Gueneau L, Bertrand AT, Jais J-P, et al. Mutations of the FHL1 gene cause Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2009; 85: 338-53.
- 11) Schessl J, Zou Y, McGrath MJ, et al. Proteomic identification of FHL1 as the protein mutated in human reducing body myopathy. *J Clin Invest.* 2008; 118: 904-12.
- 12) Quinzii CM, Vu TH, Min KC, et al. X-linked dominant scapuloperoneal myopathy is due to mutation in the gene encoding four-and-a-half-LIM protein 1. *Am J Hum Genet.* 2008; 82: 208-

- 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>

# 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、



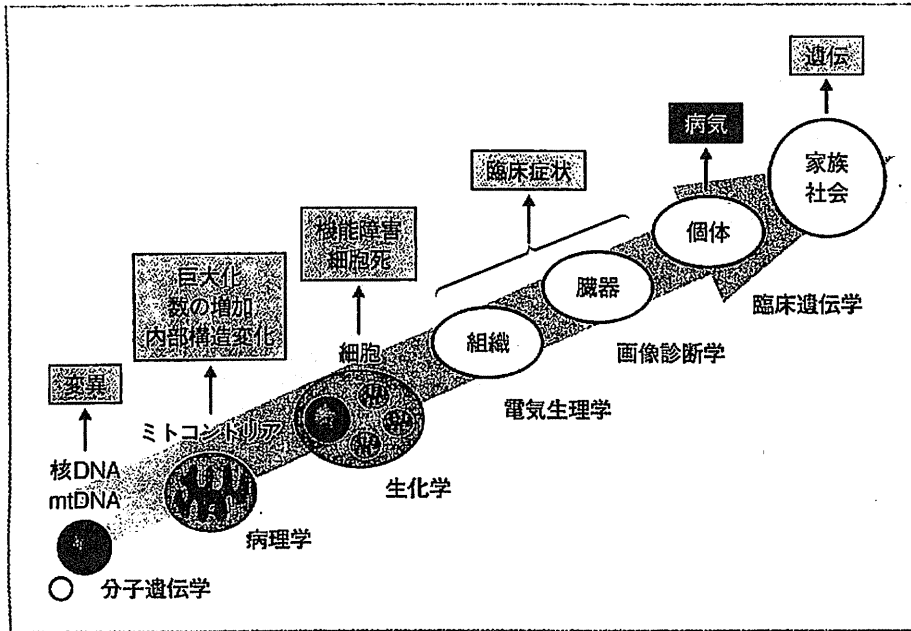


図7-1 ミトコンドリア異常とその検出法・研究手法  
 さまざまなレベルがあるが、診断という意味では、分子遺伝学、病理学、生化学の3つが重要である。

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



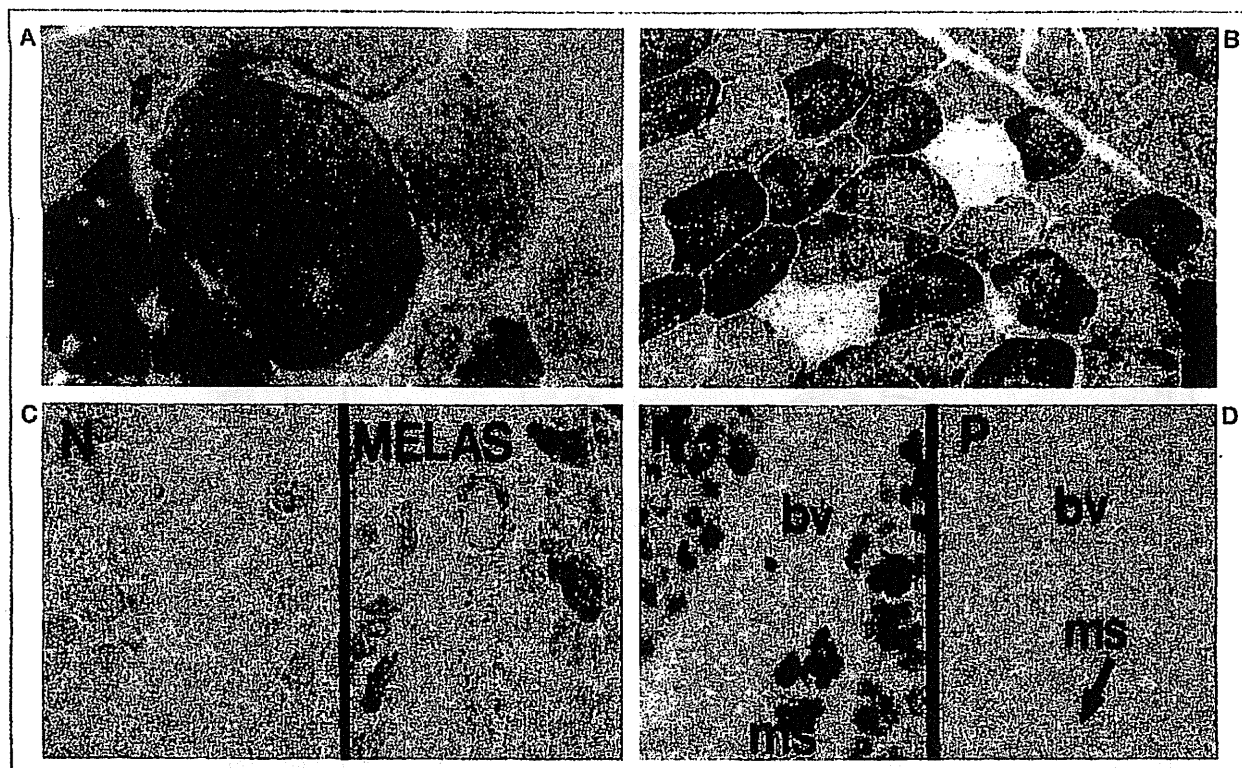


図7-2 ミトコンドリアの染色法

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

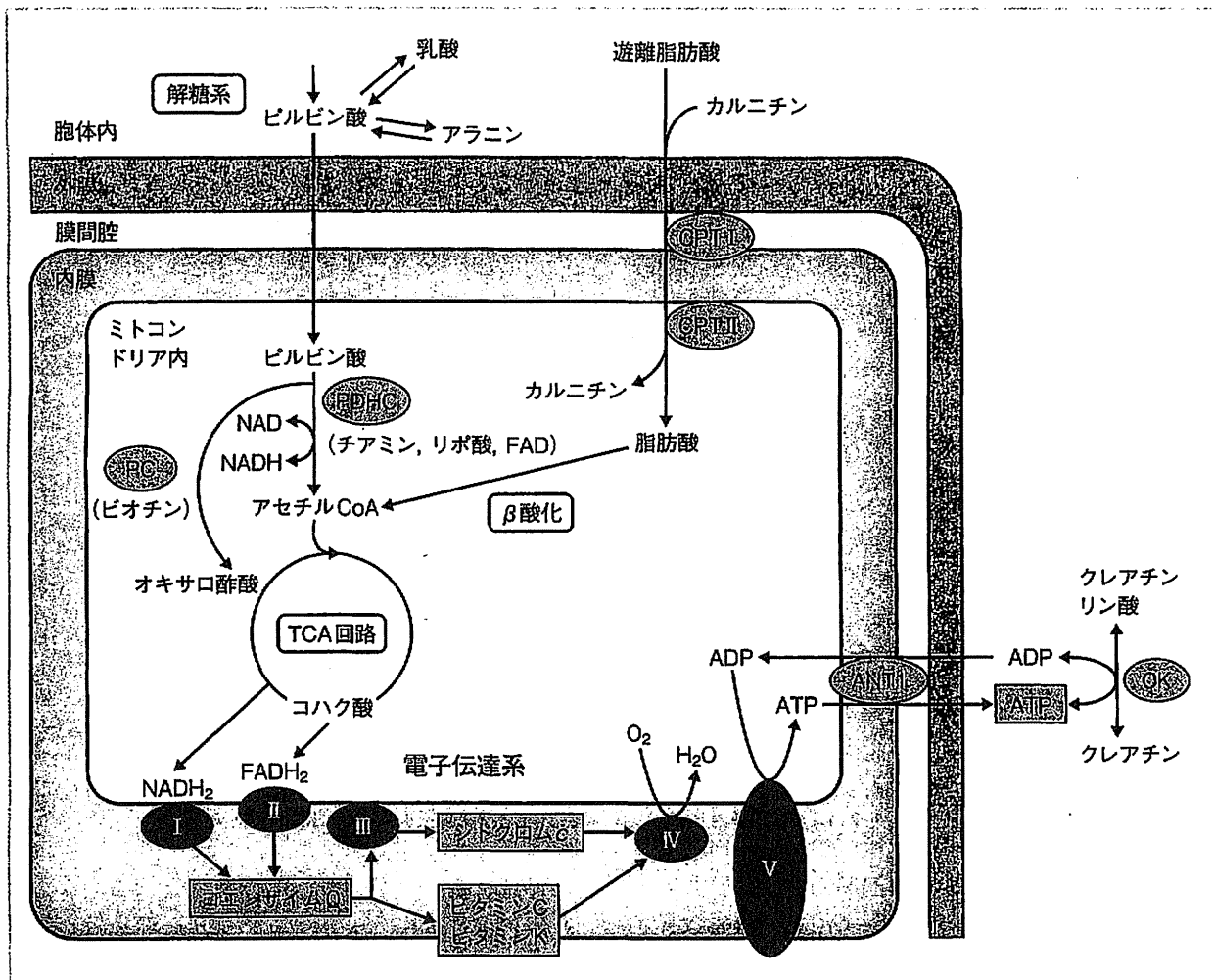


図7-3 ミトコンドリアの代謝経路

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きました。

### 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1000~1500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みつければ、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	mtDNA 由来
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

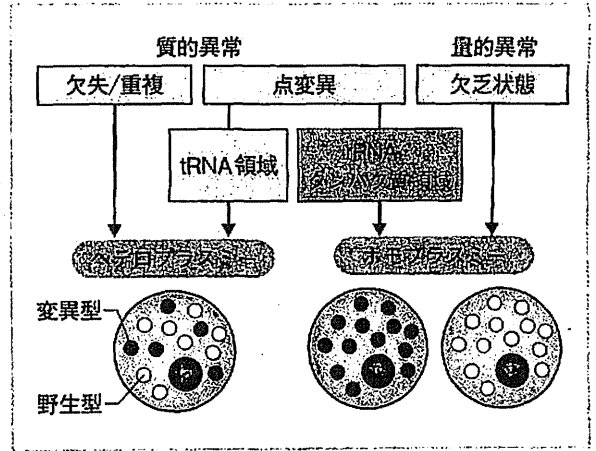


図7-4 mtDNA 異常の種類 (ヘテロプラスミーとホモプラスミー)

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 に関連するところで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、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、

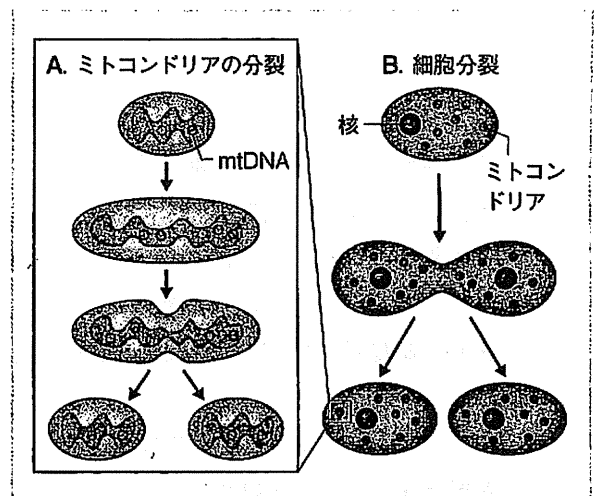


図7-5 ミトコンドリアの分裂と細胞分裂

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を実証しました。実際に入りますが、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を証明しました。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いて、それにプロテアソーム系が働いて消えていくのだら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に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。

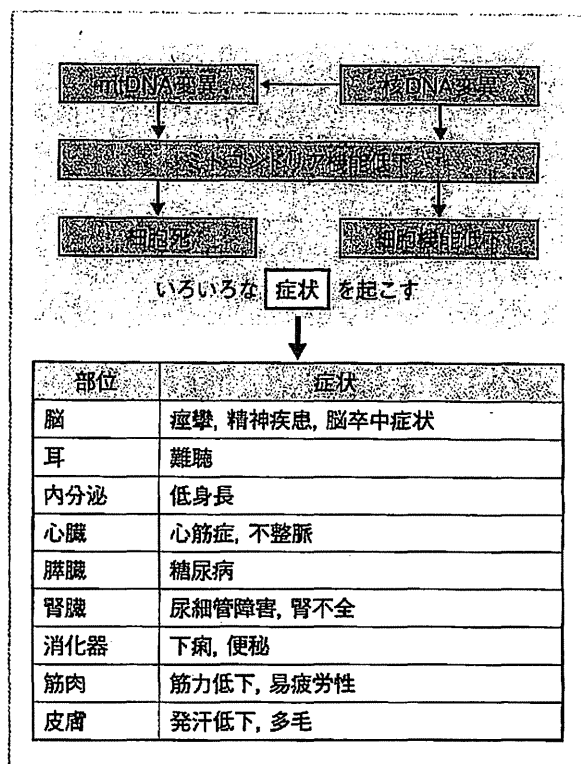


図7-6 ミトコンドリア病の症状と部位

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こと、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、膵臓だと糖尿病が起こります。インスリンを分泌する $\beta$ 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對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。それをみたくうえで、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ぴくぴく動いてしまう症状をとまなうミトコンドリア病です。3つ目が、脳卒中様症状をとま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歳の女兒

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



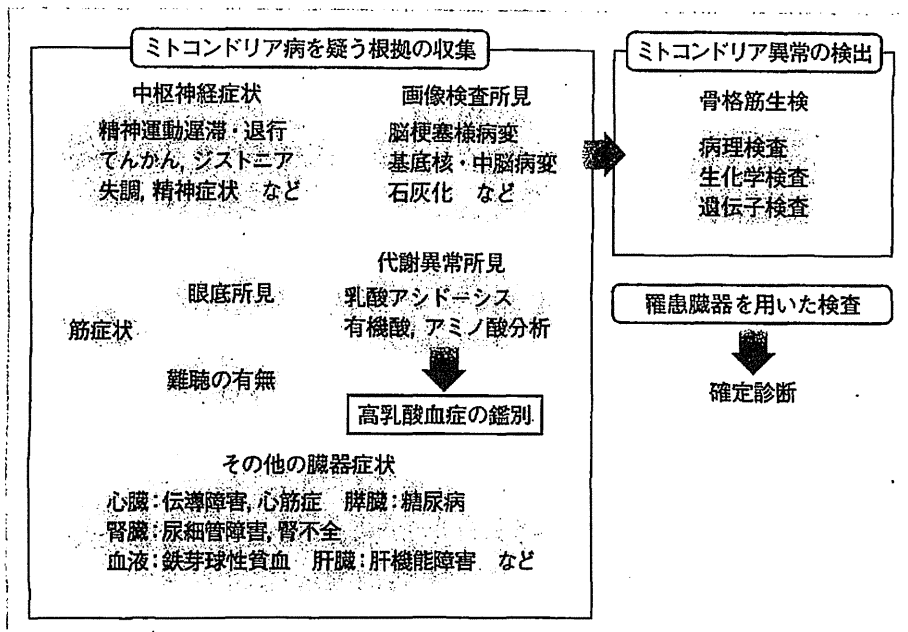


図7-7 ミトコンドリア病の診断プロセス

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事です。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
	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

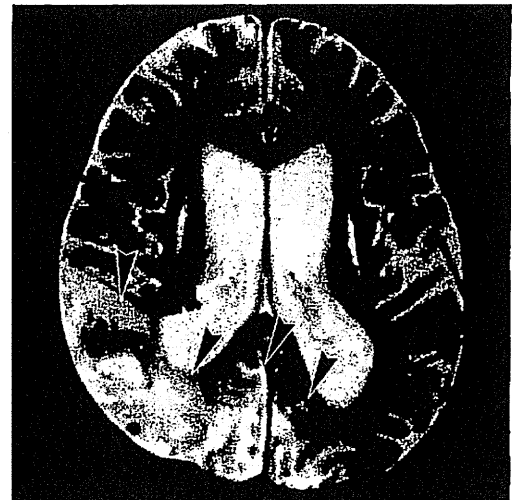


図7-8 MELASの脳画像(MRI/MRS)所見

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。

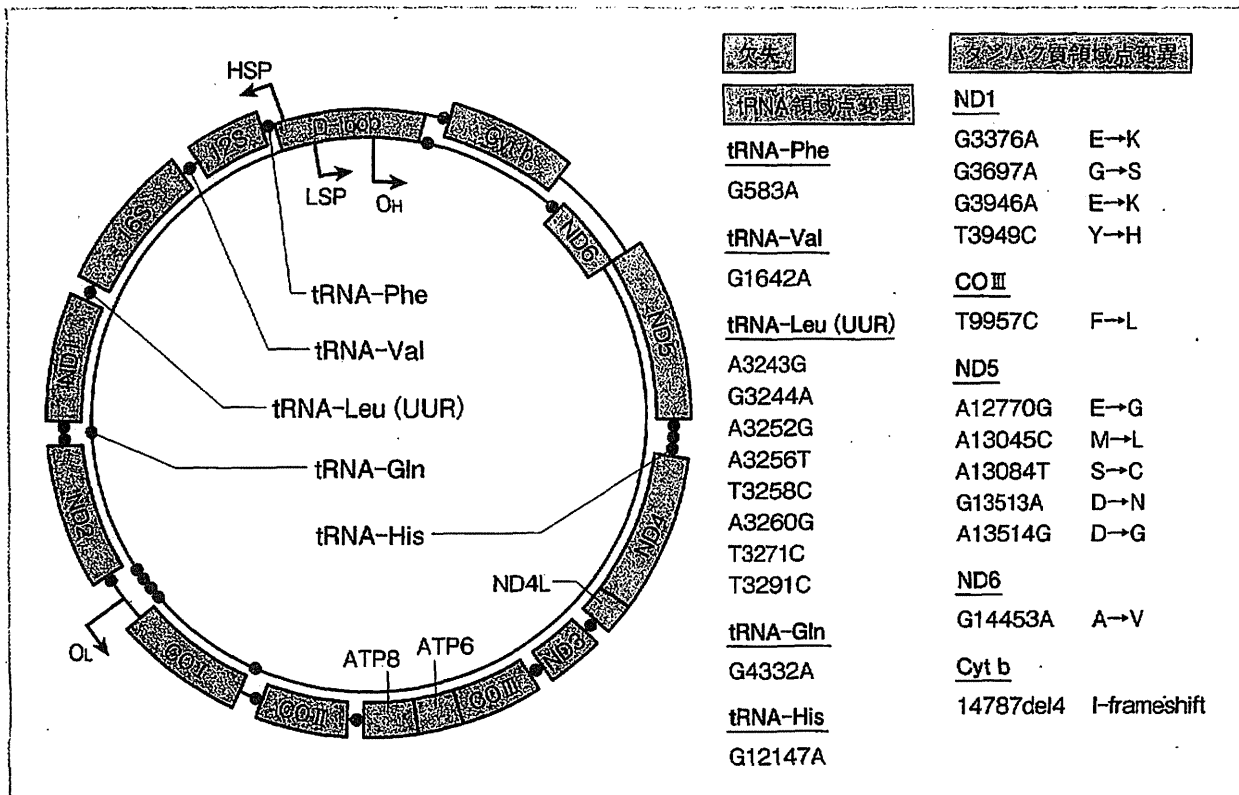


図7-9 mtDNAの構造とMELASで認められるmtDNA変異

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。みつかりますが、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・ミオクローヌステんかん症候群) 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 ではホモカ/ヘテロカ/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

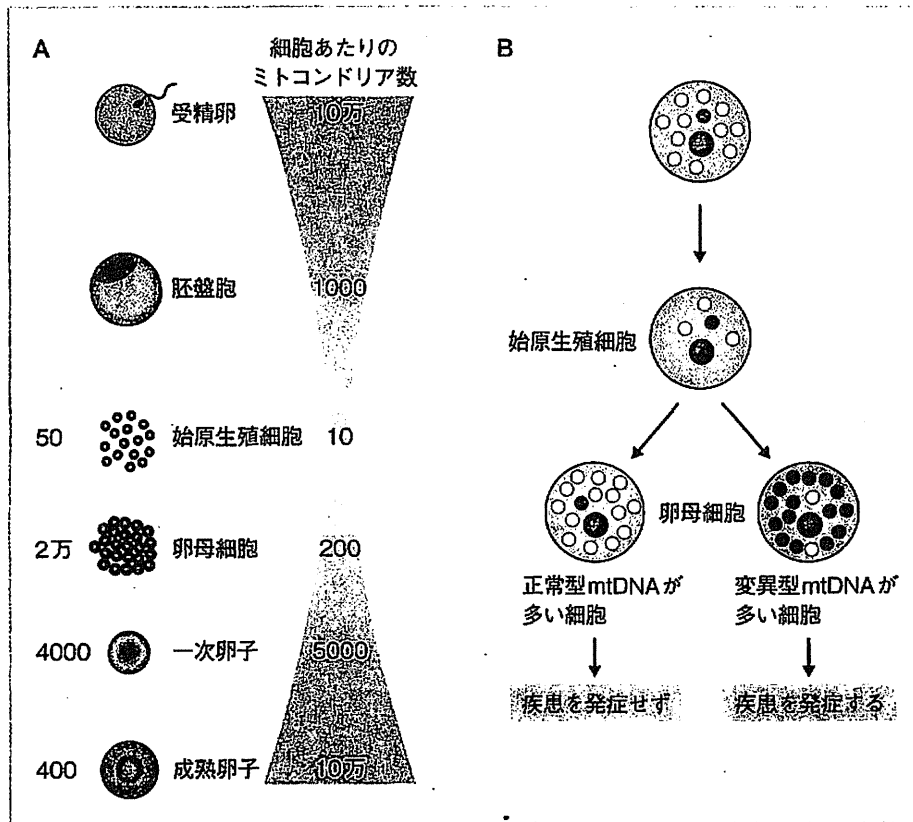
	疾患名	症例数
3243 変異 (n=205)	MELAS	155 (76%)
	慢性進行性外眼筋麻痺	5
	MERRF	4
	Leigh 脳症	1
	非特異的脳症	35
13513 変異 (n=13)	糖尿病+難聴	5
	MELAS	8 (62%)
	Leigh 脳症	5

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個くらいに減るとい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増えれば、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