

normal tissues (N). The frequencies of hepatocellular carcinoma formation in Lkb1 (+/-) and Lkb1 (+/-) mtND6<sup>13997</sup> mice were 73.7% (14/19) and 81.3% (13/16), respectively. The frequencies of lung metastasis in Lkb1 (+/-) and Lkb1 (+/-) mtND6<sup>13997</sup> mice were 14.3% (2/14) and 15.4% (2/13), respectively. Scale bars: (A) left, 5 mm; right, 100  $\mu$ m, (B) left, 5mm; right, 200  $\mu$ m.

doi:10.1371/journal.pone.0118561.g006

## Discussion

The current study showed that G13997A mtDNA, which enhances lymphoma development through ROS overproduction in B6mtND6<sup>13997</sup> mice with the B6 nuclear genetic background [14], does not enhance lymphoma development in A/JmtND6<sup>13997</sup> mice with the A/J nuclear genetic background, which is not prone to lymphoma development (Table 1). Thus, G13997A mtDNA regulates lymphoma development with the help of the B6 nuclear background. At this time, we do not know what factors in B6 mice help the lymphoma development. To identify the nuclear factors that are involved in lymphoma development in B6 mice, it would be helpful to isolate two B6 sublines that show low and high frequency of lymphoma development, respectively, and to compare their whole nuclear genome sequences.

With respect to the malignant transformation of tumors, G13997A mtDNA, which enhanced the lung metastasis of a lung carcinoma cell line [10], neither induced malignant transformation of lung adenomas nor enhanced the lung metastasis of hepatocellular carcinomas (Table 1). Therefore, G13997A mtDNA does not independently enhance transformation of normal cells (tumor development) or malignant transformation of tumor cells, probably due to the requirement of some nuclear abnormalities.

Our previous study [15] revealed that B6mtCOI<sup>6589</sup> mice, which have the B6 nuclear genetic background and carry homoplasmic T6589C mtDNA in their COI gene, exhibited a low frequency of lymphoma development, probably due to the expression of respiration defects in the absence of ROS overproduction. Therefore, the B6 nuclear genetic background as well as mtDNA mutations that induce ROS overproduction appears to be required for a high frequency of lymphoma development in mice.

It has been proposed that accumulation of pathogenic mtDNA mutations and the resultant Warburg effect enhance cell growth under conditions of hypoxia, and thus are involved in tumor development [1–4]. To further assess the idea, we have to generate additional transmittochondrial mice carrying various nuclear genetic abnormalities or mtDNA with various pathogenic mutations that induce respiration defects and/or ROS overproduction. Recently, we generated transmittochondrial mice (B6mtRNA<sup>Lys7731</sup>) with the B6 nuclear genetic background and high proportions of mtDNA containing the G7731A mutation in their tRNA<sup>Lys</sup> gene [24]. Because G7731A mtDNA simultaneously induces mitochondrial respiration defects and modest ROS overproduction [24], and ROS overproduction has been linked to heart failure [25], we plan to examine whether these mice will show a high frequency of lymphoma development or heart failure as they age.

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: OH HY JH. Performed the experiments: OH HY. Analyzed the data: OH HY KN JH. Contributed reagents/materials/analysis tools: MMT. Wrote the paper: JH.

## References

1. Baysal BE, Ferrell RE, Willet-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science*. 2000; 287: 848–851. PMID: 10657297

2. Niemann S, Muller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type3. *Nat Genet.* 2000; 26: 268–270. PMID: [11062460](#)
3. Gottlieb E, Tomlinson IP. Mitochondrial tumor suppressors: a genetic and biochemical update. *Nat Rev Cancer.* 2005; 5: 857–866. PMID: [16327764](#)
4. Koppenol WH, Bounds PL, Dang CV. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat Rev Cancer.* 2011; 11: 325–337. doi: [10.1038/nrc3038](#) PMID: [21508971](#)
5. Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science.* 1999; 283: 1482–1488. PMID: [10066162](#)
6. Taylor RW, Turnbull DM. Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Nat Rev Genet.* 2005; 6: 389–402. PMID: [15861210](#)
7. Polyak K, Li Y, Zhu H, Lengauer C, Willson JK, Markowitz SD, et al. Somatic mutations of the mitochondrial genome in human colorectal tumors. *Nat Genet.* 1998; 20: 291–293. PMID: [9806551](#)
8. Fliss MS, Usadei H, Caballero OL, Wu L, Buta MR, Eleff SM, et al. Facile detection of mitochondrial DNA mutations in tumors and bodily fluids. *Science.* 2000; 287: 2017–2019. PMID: [10720328](#)
9. He Y, Wu J, Dressman DC, Iacobuzio-Donahue C, Markowitz SD, Velculescu VE, et al. Heteroplasmic mitochondrial DNA mutations in normal and tumor cells. *Nature.* 2010; 464: 610–614. doi: [10.1038/nature08802](#) PMID: [20200521](#)
10. Ishikawa K, Takenaga K, Akimoto M, Koshikawa N, Yamaguchi A, Imanishi H, et al. ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis. *Science.* 2008; 320: 661–664. doi: [10.1126/science.1156906](#) PMID: [18388260](#)
11. Akimoto M, Niikura M, Ichikawa M, Yonekawa H, Nakada K, Honma Y, et al. Nuclear DNA but not mtDNA controls tumor phenotypes in mouse cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 327: 1028–1035. PMID: [15652499](#)
12. Ishikawa K, Hashizume O, Koshikawa N, Fukuda S, Nakada K, Takenaga K, et al. Enhanced glycolysis induced by mtDNA mutations does not regulate metastasis. *FEBS Lett.* 2008; 582: 3525–3530. doi: [10.1016/j.febslet.2008.09.024](#) PMID: [18805414](#)
13. Yokota M, Shitara H, Hashizume O, Ishikawa K, Nakada K, Ishii R, et al. Generation of trans-mitochondrial mito-mice by the introduction of a pathogenic G13997A mtDNA from highly metastatic lung carcinoma cells. *FEBS Lett.* 2010; 584: 3943–3948. doi: [10.1016/j.febslet.2010.07.048](#) PMID: [20674568](#)
14. Hashizume O, Shimizu A, Yokota M, Sugiyama A, Nakada K, Miyoshi H, et al. Specific mitochondrial DNA mutation in mice regulates diabetes and lymphoma development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 109: 10528–10533.
15. Kasahara A, Ishikawa K, Yamaoka M, Ito M, Watanabe N, Akimoto M, et al. Generation of trans-mitochondrial mice carrying homoplasmic mtDNAs with a missense mutation in a structural gene using ES cells. *Hum Mol Genet.* 2006; 15: 871–881. PMID: [16449238](#)
16. Krupke DM, Begley DA, Sundberg JP, Bult CJ, Eppig JT. The Mouse Tumor Biology database. *Nat Rev Cancer.* 2008; 8: 459–465. doi: [10.1038/nrc2390](#) PMID: [18432250](#)
17. Miyoshi H, Nakau M, Ishikawa TO, Seldin MF, Oshima M, Taketo MM. Gastrointestinal hamartomatous polyposis in Lkb1 heterozygous knockout mice. *Cancer Res.* 2002; 62: 2261–2266. PMID: [11956081](#)
18. Nakau M, Miyoshi H, Seldin MF, Imamura M, Oshima M, Taketo MM. Hepatocellular carcinoma caused by loss of heterozygosity in Lkb1 gene knockout mice. *Cancer Res.* 2002; 62: 4549–4553. PMID: [12183403](#)
19. Manenti G, Acevedo A, Galbiati F, Gianni Barrera R, Noci S, Salido E, et al. Cancer modifier alleles inhibiting lung tumorigenesis are common in inbred mouse strains. *Int J Cancer.* 2002; 99: 555–559. PMID: [11992545](#)
20. Miller YE, Dwyer-Nield LD, Keith RL, Le M, Franklin WA, Malkinson AM. Induction of a high incidence of lung tumors in C57BL/6 mice with multiple ethyl carbamate injections. *Cancer Lett.* 2003; 198: 139–144. PMID: [12957351](#)
21. Balmain A, Nagase H. Cancer resistance genes in mice: models for the study of tumour modifiers. *Trends Genet.* 1998; 14: 139–144. PMID: [9594661](#)
22. Harvey M, McArthur MJ, Montgomery CA Jr, Bradley A, Donehower LA. Genetic background alters the spectrum of tumors that develop in p53-deficient mice. *FASEB J.* 1993; 7: 938–943. PMID: [8344491](#)
23. Freeman D, Lesche R, Kertesz N, Wang S, Li G, Gao J, et al. Genetic background controls tumor development in PTEN-deficient mice. *Cancer Res.* 2006; 66: 6492–6496. PMID: [16818619](#)
24. Shimizu A, Mito T, Hayashi C, Ogasawara E, Koba R, Negishi I, et al. Transmitochondrial mice as models for primary prevention of disease caused by mutation in the tRNA(Lys) gene. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111: 3104–3109. doi: [10.1073/pnas.1318109111](#) PMID: [24510903](#)

25. Chouchani ET, Pell VR, Gaude E, Aksentijevic D, Sundier SY, Robb EL, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature* 2014; 515: 431–435. doi: [10.1038/nature13909](https://doi.org/10.1038/nature13909) PMID: 25383517

# ミトコンドリア病の新しいバイオマーカー FGF21

八ツ賀 秀一 久留米大学 小児科 古賀 靖敏 同 教授  
やつが しゅういち こが やすとし

## ミトコンドリア病

近年、糖尿病やパーキンソン病、アルツハイマー病などは、一部の病態生理・重症度がミトコンドリアの品質管理の異常と関連していることがわかってきており、「ミトコンドリア病」と深い関連のある疾患群に分類されてきている。しかし本稿で扱うミトコンドリア病とは、MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes), Kearns-Sayer syndrome (KSS), MERRF (myoclonus epilepsy with ragged-red fibers) など神経・筋を主症状とする古典的な疾患とする。

## ミトコンドリア病診断の現況

ミトコンドリア病を診断するにあたって最も大切なことは、他の疾患と同様に臨床所見や家族歴をしっかりと確認することである。各疾患に特徴的な症状、例えば、乳酸高値で脳卒中様発作を呈する MELAS、眼瞼下垂に外眼筋麻痺を呈する KSS などでは、ミトコンドリア病を疑うことは比較的容易である。さらに、母系家族に糖尿病、難聴、低身長、心筋症などの罹患が多いこともミトコンドリア病を疑うきっかけとなる。しかし臨床所見や検査値のみではミトコンドリア病を疑うことが難しいことを経験することも多い。このミトコンドリア病の診断を困難にしている要因として、同じ遺伝子異常でも、① 臨床症状が多彩であること、② 発症年齢が様々であること、③ 重症度が異なること、などがあげられる。そのため多くの場合は、遺伝

子検査、筋生検という倫理面においても配慮を要する侵襲的検査が必要となる。遺伝子検査のうち、一部のミトコンドリア遺伝子異常に関しては、コマーシャルベースで検査をすることが可能であるが、他は特定の施設でのみ施行可能である。つまりミトコンドリア病とは、臨床スペクトラムが非常に広いにもかかわらず、日常的に簡易に施行可能な検査だけでスクリーニングすることが難しい疾患といえる。

## FGF21

FGF (fibroblast growth factor) 21 は、22 ある FGF ファミリーに属するホルモン様サイトカインである<sup>1)</sup>。肝臓、筋肉、脂肪細胞、膵臓など多くの臓器で産生される<sup>1,2)</sup>。インスリン抵抗性の改善、血中グルコース・インスリン・脂質の低下、肝臓でのトリグリセリド低下などに貢献し、最近ではメタボリック症候群改善薬として期待されている<sup>3~5)</sup>。現在のところ、ヒトでは性差・年齢・日内リズムに左右されず一定であり<sup>6)</sup>、2日間の絶食では変化なく、1週間という長期飢餓状態でようやく血漿 FGF21 の上昇が全例みられるという、非常に安定したホルモン様サイトカインであることがわかっている<sup>7)</sup>。

## FGF21 とミトコンドリア病

FGF21 がミトコンドリア病と関連することを初めて報告したのは2010年、Finland の Tyynismaa と Carroll らで、Deletor マウス(ミトコンドリア病の一つである進行性外眼筋麻痺症のモデルマウス)の血漿 FGF21 上昇と筋における FGF21 の mRNA の上昇を報告した<sup>8)</sup>。また、翌2011年、Finland の Suomalainen らは、白色人種において筋症状を伴うミトコンドリア病患者の血漿 FGF21 が特異的に上昇することを報告した<sup>9)</sup>。筋症状を伴うミトコンドリア病でなぜ血漿 FGF21 が特異的に上昇するかはいまだ不明であるが、図1のような仮説が考えられている<sup>10)</sup>。2013年、Australia の Davis らも同様に白色人種でのミトコンドリア病において血漿 FGF21 が上昇することを報告している<sup>11)</sup>。ただし、二次性にミトコンドリアが障害される Freidreich ataxia のような疾患では血漿 FGF21 の上昇は認められず<sup>12)</sup>、この研究結果からさらなる解明が期待される。

## 自験例

われわれは2012年の1年間で、当科受診中の筋症状を伴うミトコンドリア病である MELAS 患者と、ミトコンドリア筋症の患者、合わせて20名の日本人の血漿 FGF21 を測定した。また、健常対照群として年齢・性別をマッチさせた20名の血漿 FGF21 も測定した。患者、健常対照群の詳細は表の通りである。筋症状を伴うミトコンドリア病と健常対照群では、血漿

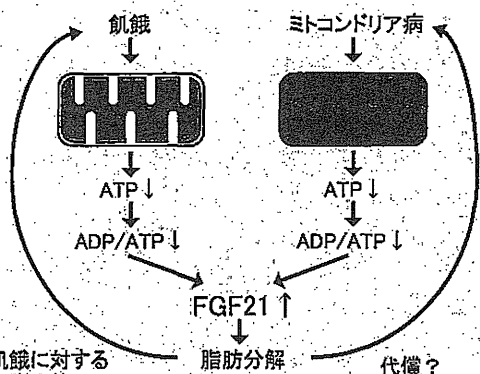


図1 ミトコンドリア病において血漿 FGF21 が上昇するメカニズム(仮説)

ミトコンドリア病では ATP 産生低下が起こるが、飢餓時にみられる ATP 産生低下と同様の経路で血漿 FGF21 が上昇すると推測される。

|                              | ミトコンドリア病                | 健常対照群                |
|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| 人数(男/女)                      | 20(10/10)               | 20(10/10)            |
| 年齢(中央値)                      | 33歳<br>(5-50歳)          | 33歳<br>(6-50歳)       |
| 平均年齢                         | 28.8歳                   | 29.2歳                |
| 血漿 FGF21<br>(pg/mL)<br>(中央値) | 695.7<br>(208.7-2712.5) | 109.1<br>(7.0-488.5) |
| その他                          | MELAS 14名<br>ミオパチー 6名   |                      |

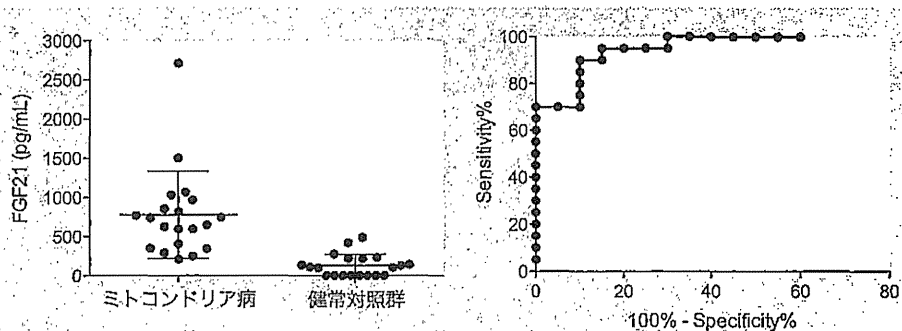


図 2 左) ミトコンドリア病(n=20)と健常対照群(n=20)における血漿 FGF21 の比較。ミトコンドリア病では血漿 FGF21 が健常対照群に比べて有意差をもって上昇している(p<0.0001, Mann-Whitney test)。

右) ROC 曲線。血漿 FGF21 が 286.8 pg/mL 以上で感度・特異度ともに 90%である。

FGF21 は有意差をもって高値を示す症例が多く、過去の報告と同様の結果を得ることができた(p<0.0001, Mann-Whitney test)。さらに ROC 解析では、血漿 FGF21 が 286.8 pg/mL 以上で、感度・特異度ともに 90%の高値で筋症状を伴うミトコンドリア病を判別できることが証明された(図 2)。われわれの施設では血漿 FGF21 が 300 pg/mL 以上をミトコンドリア病のスクリーニング基準にしているが、Davis ら<sup>11)</sup>は 350 pg/mL とすることで特異度をさらに上げている。

#### 現在の課題

ミトコンドリア病の新規バイオマーカーとして血漿 FGF21 は有用であるが、課題もまだ残されている。今回のわれわれのデータでは、感度・特異度ともに 90%としているが、サンプル数が少ないためやや高めに出た結果と考えている。現在サンプル数を増やして解析を進めており、現在のところ感度・特異度はともに既報の数値に近い 80~85%程度を示している(data not shown)。より精度の高いバイオマーカーの開発が望まれる。

#### 今後の展望

Liang らは<sup>12)</sup>、既存のミトコンドリア病の診断方法では 20~30%の診断率であったが、図 3 のように血漿 FGF21 をスクリーニング検査とすることで 70~80%の診断率にすることができるだろうと報告している。ミトコンドリア病を疑った際、簡便かつ侵襲性の低い血漿 FGF21 をスクリーニングとして使

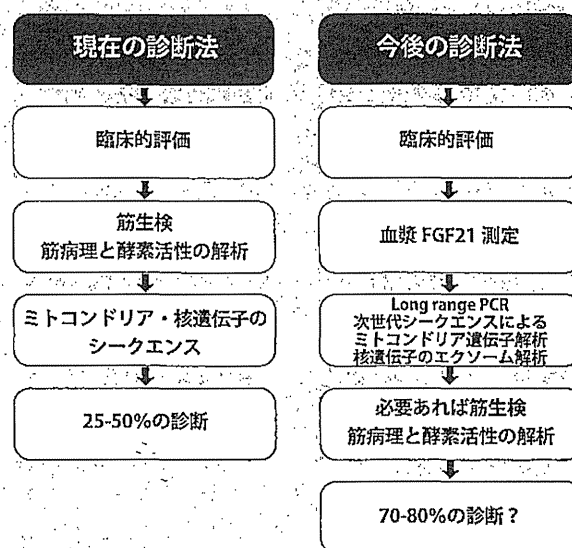


図 3 今後のミトコンドリア病の診断法(Liang ら<sup>12)</sup>より改変)

用することが、今後は一般的になると推測される。さらに、重症度や薬剤の効果判定などにも使用可能であるか研究を重ねることで、難治といわれるミトコンドリア病の治療に血漿 FGF21 が貢献することを期待したい。

#### 文 献

- 1) Nishimura T, Nakatake Y, et al. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta*. 2000 ; 1492 : 203-6.
- 2) Muijs ES, Azzolina B, Kuo DW, et al. Adipose fibroblast growth factor 21 is up-regulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma and altered metabolic states. *Mol Pharmacol*. 2008 ; 74 : 403-12.
- 3) Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest*. 2005 ; 115 : 1627-35.
- 4) Coskun T, Bina HA, Schneider MA, et al. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology*. 2008 ; 149 : 6018-27.
- 5) Xu J, Lloyd DJ, Hale C, et al. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice. *Diabetes*. 2009 ; 58 : 250-9.
- 6) Ryden M. Fibroblast growth factor 21 : an overview from a clinical perspective. *Cell Mol Life Sci*. 2009 ; 66 : 2067-73.
- 7) Galman C, Lundasen T, Kharitonov A, et al. The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPARalpha activation in man. *Cell Metab*. 2008 ; 8 : 169-74.
- 8) Tyynismaa H, Carroll CJ, Raimundo N, et al. Mitochondrial myopathy induces a starvation-like response. *Hum Mol Genet*. 2010 ; 19 : 3948-58.
- 9) Suomalainen A, Eio JM, Pietilainen KH, et al. FGF-21 as a biomarker for muscle-manifesting mitochondrial respiratory chain deficiencies : a diagnostic study. *Lancet Neurol*. 2011 ; 10 : 806-18.
- 10) Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria : in sickness and in health. *Cell*. 2012 ; 148 : 1145-59.
- 11) Davis RL, Liang C, Edema-Hildebrand F, et al. Fibroblast growth factor 21 is a sensitive biomarker of mitochondrial disease. *Neurology*. 2013 ; 81 : 1819-26.
- 12) Liang C, Ahmad K, Sue CM. The broadening spectrum of mitochondrial disease : shifts in the diagnostic paradigm. *Biochim Biophys Acta*. 2014 ; 1840 : 1360-7.

## 小児科におけるミトコンドリア病

古賀 靖敏

久留米大学 医学部小児科

## Mitochondrial Disorders in Childhood

Yasutoshi Koga

Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine

## 要約

ミトコンドリア病は、ミトコンドリアのエネルギー産生系酵素の遺伝的異常により引き起こされる難治性進行性疾患である。エネルギー産生障害を伴うことから、エネルギー依存度の高い中枢神経系、骨格筋、心筋などの臓器障害を来す事が多い。意識障害、けいれんを主訴に来院する場合も多く、それらの原因となる他の疾患を除外する必要がある。小児期におけるミトコンドリア病は、成人発症と比較し、発症様式、臨床症状、経過、予後などで大きく異なり、一見全く異なる病気のようにも映る。この特集では、小児期発症のミトコンドリア病の特徴について代表的疾患である、Pearson病、乳児致死型ミトコンドリア病、フロッピーインファント、低身長、小児型MELAS、Leigh脳症について紹介する。  
(神眼31 : 457~463, 2014)

## Abstract

Mitochondrial disorders are genetic disorders characterized by a deficiency of mitochondrial energy production, which manifests as various symptoms in the central nervous system, skeletal muscle, and cardiac system in an energy-dependent manner. Because patients are transferred to hospital in a state of unconsciousness or with epileptic seizures, we need to make differential diagnoses among disorders that exhibit similar symptoms. Mitochondrial disorders in children are quite different from those in adults in terms of symptoms at onset, clinical spectra, disease progression, and prognosis, as if they appear to be quite different genetic disorders. Here, we summarize the clinical characteristics of the major subtypes of mitochondrial disorders in children, including Pearson syndrome, lethal infantile forms of mitochondrial diseases, floppy infant, short stature, juvenile form of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS), and Leigh's disease. Pearson syndrome shows refractory sideroblastic anemia and exocrine pancreatic dysfunction during the neonatal period, which are caused by a large deletion of mtDNA. Most survivors develop Kearns-Sayre syndrome during adulthood. Lethal infantile forms of mitochondrial diseases show severe metabolic acidosis with high lactate levels and patients usually die within the first year of life. Residual respiratory chain activity is less than 5% of normal controls. The genetic abnormality has been identified as a point mutation in the protein coding region, a protein assembly gene or a gene abnormality in the mtDNA replication system or BOLA3 gene. Floppy infant is one of the important conditions associated with

mitochondrial disorders in neonates and infants. Short stature with/without maternal inherited diabetes mellitus or sensory hearing loss is also suggestive of a mitochondrial disorder. The juvenile form of MELAS shows different clinical spectra from those seen in adults in terms of its complication with short stature, diabetes mellitus, developmental delay, and deafness. Leigh's encephalomyelopathy is one of the most severe subtypes of mitochondrial disorders and is characterized by severe psycho-motor developmental delay and epileptic seizures with cardiac and/or renal failure. The most characteristic finding in neuroimaging is bilateral striatal necrosis, which always develops in patients aged older than 6 months. Most patients become bed-ridden stage within the first year of life and die before 10 years of age. The mitochondrial diseases seen during the pediatric period are more severe than those seen during adulthood and such patients die much earlier. We have to keep in mind that mitochondrial disorders can show any symptom in any organ at any age.

(*Neuro-ophthalmol Jpn 31: 457~463, 2014*)

**Key Words:** Pearson syndrome, lethal infantile forms of mitochondrial diseases, floppy infant, short stature, juvenile form of MELAS

## I. 緒言

ミトコンドリア病は、ミトコンドリアのエネルギー産生系酵素の遺伝的異常により引き起こされる難治性進行性疾患である。エネルギー産生障害を伴うことから、エネルギー依存度の高い中枢神経系、骨格筋、心筋などの臓器障害を来す事が多い。意識障害、けいれんを主訴に来院する場合も多く、それらの原因となる他の疾患を除外する必要がある。小児期におけるミトコンドリア病は、成人発症と比較し、発症様式、臨床症状、経過、予後などで大きく異なり、一見全く異なる病気のようにも映る。この特集では、小児期発症のミトコンドリア病の特徴について紹介する。

## II. Pearson病 (Pearson's marrow-pancreas syndrome; PMPS) (McKusick No.26056)

本症は、新生児期に発症する骨髄の空胞状細胞変性を伴う鉄芽球性貧血及び膵外分泌機能不全を特徴とする原因不明の致死性疾患として、1979年エール大学小児科医Dr. Pearsonにより初めて報告された<sup>1)</sup>。報告症例は血縁関係のない独立した4症例4家系であり、何れも新生児期(生後1カ月以内)より網状赤血球、顆粒球、血小板などの低下、血清鉄高値を伴う著明な大球性貧血を呈し、膵外分泌機能不全に起因する消化吸収不良を合併していた。その骨髄所見は、細胞数およびヘモジドリンは正常ないし増加し、空胞形成円環状鉄芽球を認めることから、好中球数低下と骨髄低形成を示すShwachman-Bodian症候群とは鑑別さ

れる。セクレチン、パングレオザイミンに対する膵外分泌機能は、検索された3症例で何れも低下しており、一方インスリン分泌異常などの膵内分泌機能不全を示唆する耐糖能の異常等は見られなかった。4例中2例が3歳以前に死亡したが、他の2例は徐々に貧血も改善している。膵の剖検所見では、膵実質組織の著明な線維化、脂肪変性が見られた。その後同様の報告がなされ、一つの独立した臨床病理学的概念として提唱された。

原因遺伝子の異常：現在までに15例の遺伝子異常の報告があり、そのまとめを図1に示す<sup>2)</sup>。殆どの症例ではmtDNAの大欠失を示し、その多くはmtDNA内の反復配列を介在したもの(クラスI変異5))であり、遺伝子異常という点では慢性進行性外眼筋麻痺(CPEO: chronic progressive external ophthalmoplegia)あるいはKearns-Sayre症候群(KSS)と区別ができない(図1)。

病態：本症の殆どの症例で造血臓器におけるmtDNA大欠失とそれに伴う電子伝達系酵素活性の低下が存在する。本症では遺伝子異常は判明したが、病態を考える上で多くの解決すべき問題点がある。1) 進行性に多臓器不全を来す機序、2) 罹患臓器によりなぜ症状が異なるのか、3) mtDNAの再編成はどのような機序で行われるのか、4) mtDNAの異常にも関わらずなぜ孤発例が多いのか、5) 同じ遺伝子異常がどのような機序でPMPS, KSSという2つの病型と結びつくのか。可能性として、1) PMPSでは病期の進行とともに多臓器が障害されていくが、それは欠失の存

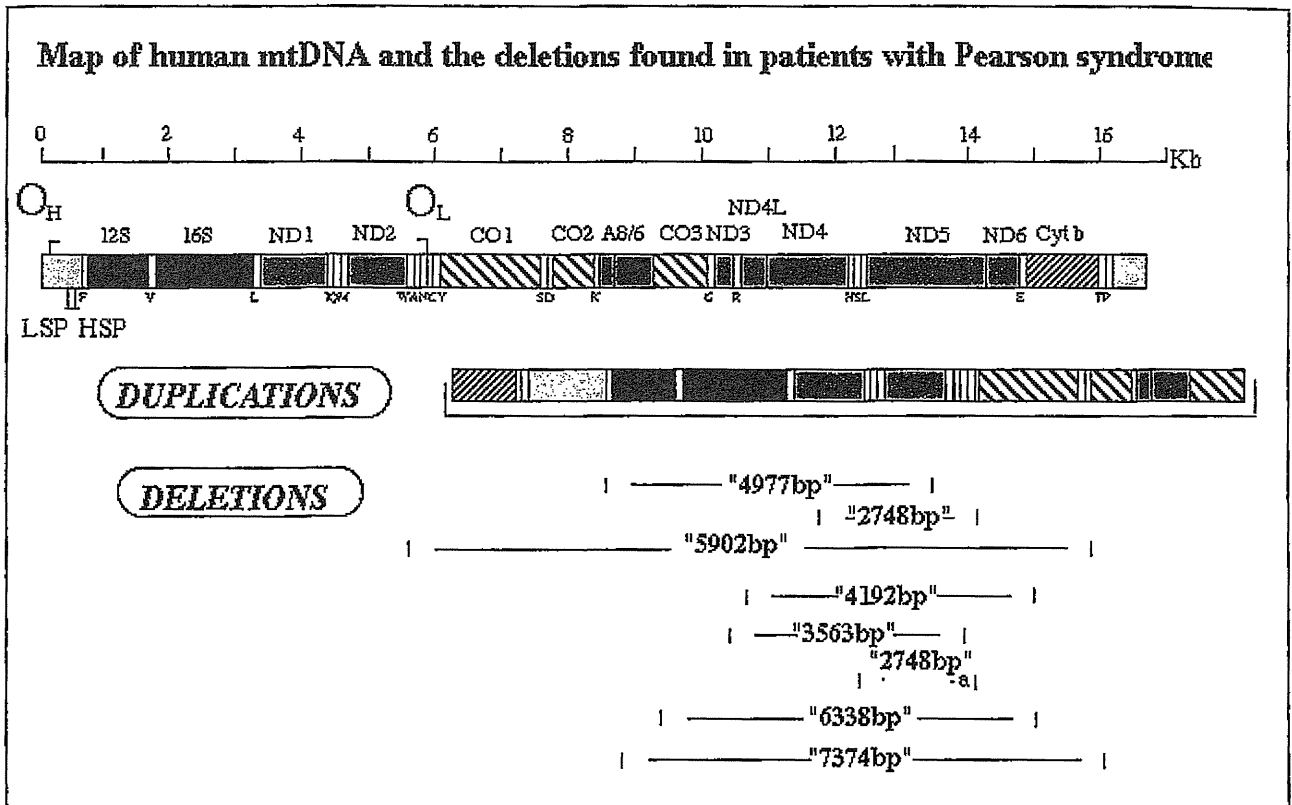


図1

在する mtDNA は DNA 複製時に短いために選択的に有利な状況にある為と考えられる。この現象は、臨床症例の研究でもまた患者由来のクローン化細胞系でも証明されている。2) 患者細胞における正常と異常 mtDNA の分布は、細胞の分裂および分化する時に、選択的にもしくはランダムに変化する (mitotic segregation)。本症では、最も障害の強い造血臓器と腸管での変異 mtDNA の比率が高く、一方、骨格筋ではその比率は低く臨床的にも無症状である。従って、PMPS では、変異 mtDNA の最小閾値が存在すると思われる。3) 大欠失 mtDNA の成因機序は不明であるが、多くの場合反復配列を介在することから、KSS のモデルで提唱されている mtDNA の複製段階における breakdown-reunion もしくは replication-slippage の機構が推測されている。4) mtDNA は母性遺伝様式をとるが、すべての PMPS は孤発例である。このことは、個体発生段階 (恐らくは卵細胞もしくは受精卵の早期の段階) での突然変異 (de novo mutation) が最も考えられる。5) 同じ遺伝子異常がどのような機序で異なる病型を取るのか。現在までの報告例では、15 症例中 10 例は新生児期発症の急速進行型で、症状は造血組織に限局しており 3 か月から 3 歳で死亡している。一方、5 例は 4 歳以降に多臓器の症状を合併し

KSS と診断されている。このメカニズムとして、第一に異常 mtDNA の病期経過における臓器分布の問題が考えられる。KSS では全身臓器に変異 mtDNA が広く証明されるが、造血臓器での検出率は他臓器に比較して低い。一方、PMPS では、高率に造血臓器でも変異 mtDNA が検出される。一般に、欠失 mtDNA は一生を通じて細胞のターンオーバーのない筋、神経細胞では進行性に蓄積していくが、造血細胞では細胞淘汰により減少していくと考えられる。皮膚線維芽細胞を利用した培養システムでは、変異 mtDNA は存在比率に比例し細胞機能を障害し、継代する毎に消失していった。一方、リンパ球では変異 mtDNA の比率と細胞機能に明確な関係は見られず、臓器により変異 mtDNA の淘汰状態に明らかな差が見られたという。その後の多くの症例の蓄積から、2 つの病型の違いは、単に変異 mtDNA の臓器分布、もしくはヘテロプラスミーだけでは説明出来ないことが指摘された。第二に異常 mtDNA、もしくはミトコンドリア機能不全とその発現を調節する核因子の存在が推測されておりその発現する時期が病型決定に重要であると考えられる。

診断法：患者由来の DNA を mtDNA を一回切断する制限酵素 (PvuII もしくは BamHI で切断し、0.8% アガロース電気泳動後サザンブロットを行う。プロ-



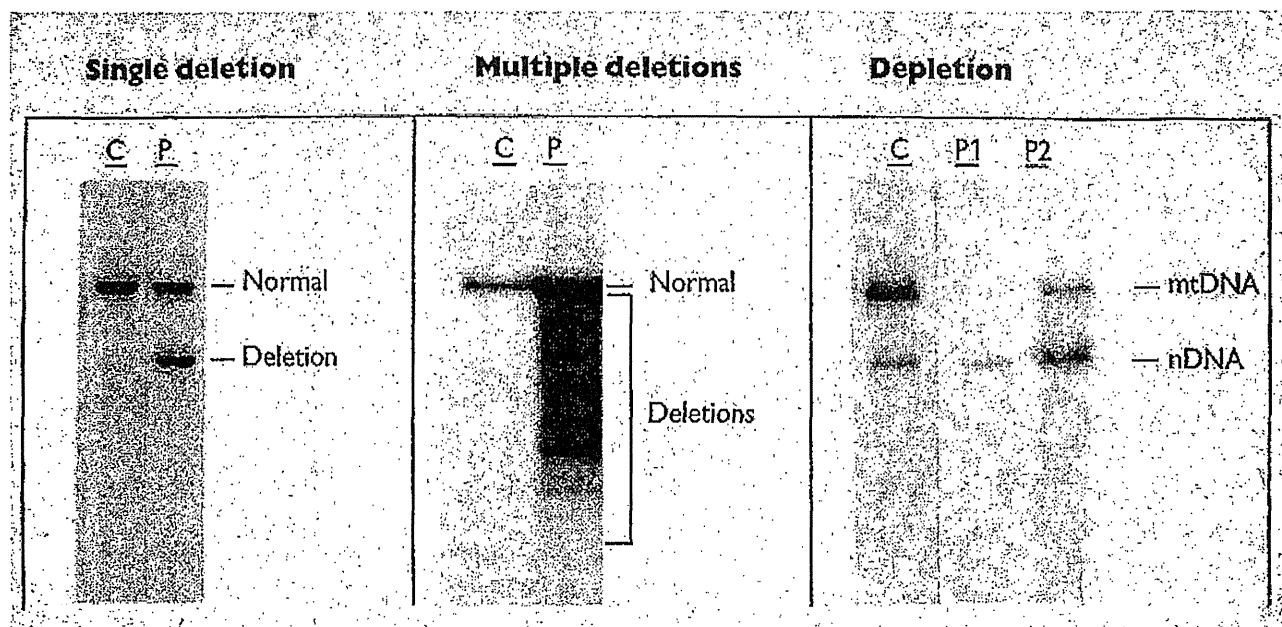


図2

ブとしては、精製ヒト全mtDNAもしくはmtDNA断片を用い遺伝子の欠失状態及び正常と欠失mtDNAの比率をデンストメータで定量する。欠失が存在すれば、その部分をPCRで増幅し直接もしくはサブクローン後塩基配列を決定する。

治療法：これまで様々な治療法が試みられたが、有効な方法は知られていず、対症療法が主体となる。輸血、白血球輸注、血小板輸注等の補充療法は初期の骨髓抑制期に重要である。電子伝達系障害による代謝性アシドーシスには、重炭酸ナトリウムによるアルカリ療法がなされる。同時に、コエンザイムQ10、カルニチン（エルカルチン）、カルジオクローム等の併用療法が試みられているがその有効性は不明である。

### Ⅲ. 乳児致死型ミトコンドリア病 Lethal Infantile Mitochondrial Disease: LIMD (McKusick No. 605711, No.614299, No.615330, No.613183 など)

新生児期に重篤な代謝性アシドーシス、高乳酸血症で発症し、心不全、肝不全を来し、重篤な転機をとり、しばしば、敗血症、多臓器不全で死亡する重篤なミトコンドリア病の存在が知られている。その多くは、治療に抵抗性であり、生前に診断がつくことは稀である。敗血症など他の診断名で記載される事も多い。主に早期新生児期（生後2週間以内）に発症し乳児期（生後1年以内）に死亡するとされているが明確な基準は定まっていない。多くは、電子伝達系酵素の残存酵素活性

が正常の5%以下と、酵素欠損が証明される。また、遺伝子異常では、電子伝達系酵素の構造遺伝子異常、アッセムリー遺伝子異常、mtDNAの複製を司る遺伝子の異常（ミトコンドリアDNA枯渇症候群）、*BOLA3*の異常など、多くの遺伝子異常が明らかにされてきた。ミトコンドリアDNA枯渇症候群では、核DNAに比較しmtDNAの含量が極端に減少している（図2）。疑ったら罹患臓器を用いて呼吸鎖complex酵素活性を測定するしかないが、治療法は無い。診断には、罹患臓器を用いた酵素活性が重要であり、酵素活性の組織特異性には注意を払う必要がある。我々も、生後1週間で重篤な代謝性アシドーシスを来し、拘束性肥大型心筋症で死亡したLIMD症例を経験した<sup>9)</sup>。この症例は、症状経過から最重症型のミトコンドリア脳筋症を想定し、mtDNAの全周シーケンスを実施し、特異的変異を見出した。mtDNAの変異遺伝子の変異率はほぼ100%であり、これにより致死型の経過を取ったと考えられた。2011年に初めて報告された*BOLA3*異常症（McKusick No.613183）<sup>4)</sup>は、常染色体劣性遺伝様式を示し、染色体の2p13.1に遺伝子座を有する。リポ酸を有する脱水素酵素の鉄硫黄クラスターのアッセムリータンパクとしてミトコンドリア電子伝達系酵素複合体の1, 2, 3に共通する異常を来す。従って、電子伝達系酵素複合体の1, 2, 3の同時欠損を観た場合、本症を疑う事になる。また、電子伝達系酵素複合体の1, 3, 4, 5の同時欠損を診た場合は、mtDNAの複製を司る遺伝子の異常（ミトコンドリア

DNA 枯渴症候群) (McKusick No.609560, 188250, 251880, 601465, 203700, 613662, 174763, 612073, 603921, 256810, 137960, 271245, 606075, 612075, 612075, 604712, 245400, 611224, 221350, 610345, 615084, 615076, 615418, 103220, 615471, 605654) やミトコンドリア tRNA の異常を疑う事になる。ミトコンドリア DNA 枯渴症候群は、遺伝的にも 26 種の遺伝子異常の報告があるほど多様であり、単一の疾患群ではない。生化学的酵素活性の検査パターンから、この疾患をまず疑う事が重要である。

#### IV. フロッピーインファント

生下時、あるいは乳児期早期より筋緊張が低下し、グニャグニャした感じのする小児は総称してフロッピーインファント (floppy infant) と呼ばれている。筋緊張低下のために、1) 奇妙なあるいは不自然な姿勢・肢位をとりやすく、2) 受動運動に対する関節抵抗の減弱 (被動性の亢進)、3) 関節可動域の異常な拡大などの特徴を示す。一般に新生児期の筋緊張の状態は、在胎週数により異なる。在胎 28 週の未熟児では、ほぼ全例が安静時に四肢を伸展しているが、在胎 32 週までには四肢 (特に下肢) は屈曲する様になり、満期産児では、すべての四肢は屈曲位をとっている。従って、筋緊張の低下した児をみた場合、児の未熟性、周産期の状態が筋緊張低下の原因と考えられない場合、フロッピーインファントとして、ミトコンドリア病の検索も必要となる。特に、周産期に原因が考えられない精神発達遅滞を合併したフロッピーインファントであれば、より強く小児期発症のミトコンドリア病を疑う。

フロッピーインファントで特徴的な主訴は、筋力低下や易疲労性に起因する運動発達の遅れである。病歴を聴取する場合、前述の特徴的な症候に加えて、妊娠中及び出生後の発育発達歴、特に毒物などへの曝露歴も重要である。先天的もしくは後天的に獲得された神経筋疾患の中樞神経系異常を来す周産期疾患は、注意深く聴取する。症状の発症時期、程度、仮死の状態、生後の発達の状態は重要である。発達では、頸座り、一人座り、一人立ち、一人歩きなどの時期は特に重要である。筋に一次的原因のあるミオパチーでは、近位筋優位に障害され、末梢神経障害による筋萎縮症では、遠位筋優位に障害される。しかし、小児期においては生理的に筋の発達が十分でないため、両者の明確な区別が出来にくい。年長児では顔面筋罹患が特徴的な病気である先天性非進行性ミオパチー、福山型先天性筋

ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー、顔面肩甲上腕型ジストロフィーも、乳・幼児期には特徴的な顔貌とはならない。重症筋無力症では、眼瞼下垂とともに症状の日内変動がある。家族歴としては、家系図の中での罹患者の聴取は、疾患の遺伝形式を推測する手がかりとなる。少なくとも 3 世代の血縁者について全家族の性、発症年齢、流産、死産、血族結婚、死因、生存者の健康状態について詳細に調べる。家系内男子のみの罹患であれば、X連鎖性劣性遺伝性疾患が、両親が血族結婚であれば常染色体性劣性遺伝が、両親のいずれかが同じ病気であれば常染色体性優性遺伝が考えられる。

明らかな周産期異常が無く、精神発達遅滞およびけいれんを伴うようなフロッピーインファントであれば、まず小児期発症ミトコンドリア病を疑い、乳酸、ピルビン酸などのバイオマーカーを提出する事が重要である。

#### V. 低身長

ミトコンドリア病がエネルギー産生障害を伴うことから、エネルギー依存度の高い中枢神経系、骨格筋、心筋などの臓器障害を来す事が多いが、間脳-下垂体系の調節障害の結果起こる成長ホルモン分泌不全性の低身長も、本症の重要な臨床症状である。我々は、2001年から2006年にかけて、日本国内で (MELAS mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) の実態を明確にする目的でコホート調査を実施した<sup>6)</sup>。その際、低身長の頻度・および程度について非常に頻度が高いことを報告した。また、臨床・遺伝学的に確定診断した自験例 39 例のミトコンドリア病で、成長障害 (低身長) についても検討した。なお、低身長の定義は  $-2.0SD$  以下とした。成長障害を認めた MELAS 自験例 8 例について、成長ホルモン分泌負荷を行い、成長ホルモン分泌不全性低身長と診断した。全例に成長ホルモン補充療法を開始し、その後の伸長率、体脂肪率、筋力、重症度評価につき検討した。

本邦でのミトコンドリア脳筋症で最も頻度の高い病型である MELAS<sup>6)</sup>では、その 80% にミトコンドリア DNA の tRNA<sup>Leu</sup> (UUR) 遺伝子の A3243G 変異を認め<sup>7)</sup>。この遺伝子異常は、日本人糖尿病の約 1.6% にみられ、無症候性キャリアーを考えると、ヒトで最も多い遺伝子異常と考えられる<sup>8)</sup>。一次スクリーニングで判明した 96 名の MELAS 患者では、5 年間の追跡調査を行った。その結果、MELAS はその発症年齢で小

|        | 全症例        | 小児型        | 成人型        |
|--------|------------|------------|------------|
| 三ホート調査 | 96         | 58         | 38         |
| 低身長    | 53 (55.2%) | 37 (64%)   | 16 (43.2%) |
| SDスコア  | -2.9       | -2.9       | -2.8       |
| 文献調査   | 130        | 59         | 71         |
| 低身長    | 22 (16.9%) | 12 (20.3%) | 10 (14.1%) |

18 cases (13.8%) published in 14 Pediatrics  
73 cases (56.2%) published in 63 Internal Medicine  
39 cases (30%) in 33 publications (Pathology)

図3

児型 (18歳未満) と成人型 (18歳以上) に分類することができた。その中で全体の53人 (55.2%) に低身長がみられ、その平均身長は $-2.9SD$ であった (図3)。この調査に先立って、PubMedで1991年から2006年までで検索し、閲覧できるMELAS130症例を検討したところ、コホートデータと異なり低身長の頻度が16.9%と低いことがわかった。小児科医にとって、低身長は日常診療においても常に念頭におかなければならない重要な症状としてとらえることができるが、成人を中心とした神経内科医にとって、低身長を重要な症状ととらえることは難しいと思われ、実際の低身長の頻度は、さらに高いものと推測された。MELASに合併する低身長の成因として、1) 下垂体性成長ホルモン分泌不全、2) 血管内皮機能不全による視床下部-下垂体への脳虚血、3) ミトコンドリア異常によるホルモン産生細胞・分泌細胞の機能障害、4) GH分泌刺激を低下させる要因 (低アルギニン血症、高血糖) などが考えられるが、明確な原因は不明である。当科フォロー中のMELAS患者で、8名に成長ホルモン分泌不全性低身長 (GHD) を認め、成長ホルモン (GH) 補充を行い、すべての症例で身長増加を認めた。しかし、耐糖能異常を来した1例で、GH補充を中止した。また、伸長以外の効果として、筋力増強に有効に働くと考えられるが、耐糖能異常を来す可能性も併せて、MELAS患者へのGH補充に関しては今後も検討していく必要がある。

一方、小児型MELASでは、低身長の合併が64%に診られ、 $-2.9SD$ と著明な低身長を示した (図3)。小児における低身長の鑑別に、いままで指摘されていないミトコンドリア遺伝子異常のキャリアーも重要である。特に、家系に母系遺伝の低身長、DM+難聴 (MIDD: maternal inherited diabetes mellitus with deafness)、片頭痛などがみられるときは、MELAS型の遺伝子異常を有する個体が含まれている可能性が高

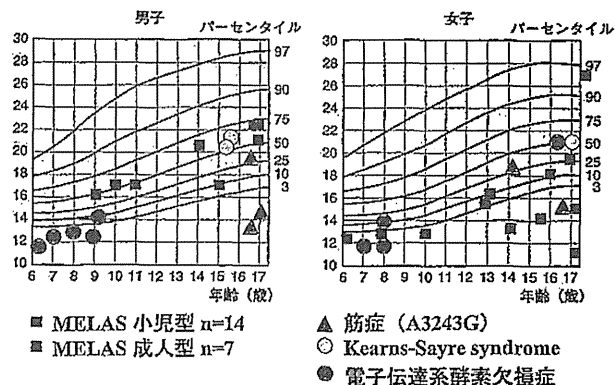


図4

く、鑑別疾患の優先度は高くなると思われる。ミトコンドリア病における診断時のBMIを図4に示す。小児期発症のミトコンドリア病では、低身長のみでなく、やせも重要なサインであることが示される。本症に診られる低身長の治療介入には、耐糖能異常の問題もあり、成人成長ホルモン分泌不全症の治療も視野に入れた検討が必要である。

## VI. 小児型MELAS

MELASは、40歳以前に、頭痛、嘔吐、痙攣、視野異常、四肢の運動麻痺、意識障害などで発症する脳卒中様発作を特徴とする。急性期の頭部画像では、脳卒中と類似した異常所見を呈するが、主な脳動脈の血管支配領域に一致せず、また、異常領域が時間的・空間的に発現・消失を繰り返す。病初期は、脳卒中様発作に伴う上記症状も可逆的であるが、発作を繰り返すうちに、明らかな後遺症として残り、最終的には梗塞様領域の脳は萎縮する。合併症に、片頭痛、易疲労性、筋力低下、るい瘦、感音性難聴、外斜視、眼瞼下垂、神経症、肥大型心筋症、WPW症候群などの心伝導異常、DeToni Fanconi症候群、糖尿病、低身長、甲状腺機能低下症などの多内分泌疾患を伴う事も多い。最終的には脳血管性認知症類似の経過で寝たきりもしくは多臓器不全で死亡する。日本のMELASコホート研究では、発症年齢を確認した場合、小児期発症と成人期発症の2峰性分布を示していた (図5)。その結果、脳卒中様発作の発症時期を18歳以前と以後で重症度、症状・予後の違いがあるかを明確にする目的で、層別解析を行った。その結果、発症から死亡までの平均期間は、小児型で6年、成人型で10年、平均死亡年齢は、小児型で15歳2か月、成人型で40歳、平均変異率は小児型で75%、成人型で55%と、症状、重症度、進行度、変異率ともに小児期発症で有意に重症であった<sup>5)</sup>。以

コホート研究におけるMELAS患者の発症年齢

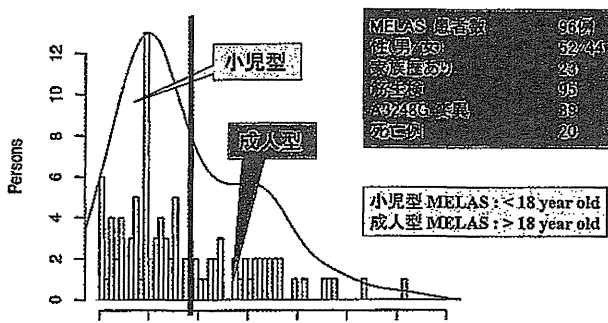


図5

上より、小児型MELASと成人型MELASでは、種々の特徴が異なっている事が明らかとなり、小児型MELASが有意に重症であった。生存曲線では、小児期発症MELASが成人型より3.2倍死亡率が高いことが示された<sup>6)</sup>。

Ⅶ. Leigh脳症

幼少期(多くは2歳未満)から発症する精神運動発達遅滞、退行、食事摂取障害、痙攣、呼吸の異常、眼運動異常などを特徴とし、心、筋、腎、肝など多臓器の症状を示す重症型である。神経細胞の脱落、グリア増生を含む壊死・軟化病変があり、大脳基底核を中心に両側対称性に存在する。ミトコンドリアDNA異常では、T8993C/G変異や、すでに他の病型で報告された点変異でも、それが高度に蓄積した場合には本症を発症する。核DNAの異常では、電子伝達系酵素タンパクの核サブユニット、分子集合に影響を与えるassembly遺伝子の異常などの報告がある。Leigh脳症の多くは小児期に死亡する重症な疾患である。

Ⅷ. 終わりに

ミトコンドリア脳筋症の症状は、小児期と成人期では、発症様式、臨床症状、経過、予後などで大きく異なり、一見全く異なる病気のようにも映る。診断に際

してもっとも重要な点は、まず、ミトコンドリア病を疑うことに尽きる。“any symptom in any organ at any age”を忘れない事である。

利益相反： 無 ・ 有

文 献

- 1) Pearson HA, Lobel JS, et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J Pediat* 95: 976-984, 1979
- 2) Rotig A, Colonna M, et al. A Mitochondrial DNA deletion in Pearson's marrow/pancreas syndrome. (Letter) *Lancet* 333: 902-903, 1989
- 3) Akita Y, Koga Y, et al. Fatal hypertrophic cardiomyopathy associated with an A8296G mutation in the mitochondrial tRNA<sup>Leu</sup> gene. *Hum Mutat* 15: 382 (#306: vonline 1-7), 2000
- 4) Cameron JM, Janer A, et al. Mutations in iron-sulfur cluster scaffold genes *NFU1* and *BOLA3* cause a fatal deficiency of multiple respiratory chain and 2-oxoacid dehydrogenase enzymes. *Am J Hum Genet* 89: 486-495, 2011
- 5) Yatsuga S, Povalko N, et al. MELAS: A nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochem Biophys Acta General* 1820: 619-624, 2012
- 6) Pavlakis SG, Phillips PC, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 16: 481-488, 1984
- 7) Goto Y, Nonaka I, et al. A mutation in the tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalopathies. *Nature* 348: 651-653, 1990
- 8) Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, et al. A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 330: 962-968, 1994

# ミトコンドリア肝症

Mitochondria Hepatopathy

村山 圭\* MURAYAMA Kei

## 1 基本病因, 発症機序

ミトコンドリア肝症は、広義にはミトコンドリア障害に伴って引き起こされる肝障害全般を指す。Sokolらは広義のミトコンドリア肝症 (mitochondrial hepatopathy) の分類については、primaryなものおよびsecondaryなものとして、表1にあるような疾患群に分類している<sup>1,2)</sup>。そのなかで呼吸鎖欠損によって引き起こされるものを、さらに八つに分類している。実際にミトコンドリア肝症という言葉が使われる際は、呼吸鎖欠損によって引き起こされるものを指すことが多い(狭義のミトコンドリア肝症)。

表1中の呼吸鎖欠損によって起こるミトコンドリア肝症の八つの分類は、オーバーラップしているものもあり、さらに近年新たな知見も増えてきており、暫定的なものと考えたほうがよい。また、これまで多用されてきた「ミトコンドリア脳筋症」という語に対して、肝障害がメインの呼吸鎖異常症(MRCD)という意味としても、「ミトコンドリア肝症」が用いられる。また、ミトコンドリアDNA枯渇症候群(MTDPS)の脳肝型は、核異常に基づきミトコンドリアDNA(mtDNA)の複製や核酸供給不足によりmtDNAの多重欠失を引き起こしたため枯渇状態となり、その結果mtDNAがコードしているComplex I, III, IV, Vの活性低下を引き起こし、進行性の肝障害を引き起こす。

## 2 基本病態

ミトコンドリア呼吸鎖を含むミトコンドリア機

\* 千葉県こども病院代謝科  
〔〒266-0007 千葉市緑区辺田町 579-1〕  
TEL 043-292-2111

表1 ミトコンドリア肝症の分類

### Primary disorder

1. 呼吸鎖欠損
  - ① 新生児肝不全  
Complex I 欠損症, Complex IV 欠損症 (SCO1 変異), Complex III 欠損症 (BCS1L 変異), 複合型呼吸鎖欠損症
  - ② ミトコンドリア DNA 枯渇症候群 (MTDPS) (DGUOK, MPV17, POLG 変異)
  - ③ 遅発型肝不全: Alpers-Huttenlocher syndrome (POLG 変異)
  - ④ Pearson 症候群 (mtDNA deletion)
  - ⑤ MNGIE: mtochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (TP 変異)
  - ⑥ 肝症状を有する絨毛萎縮による慢性下痢症 (Complex III 欠損症)
  - ⑦ Navajo 族における神経・肝症 (mtDNA depletion, MPV17 異常)
  - ⑧ ETF および ETF 脱水素酵素欠損症
2. 脂肪酸代謝異常症
  - ① 長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素 (LCHAD) 欠損症
  - ② 妊娠に伴う急性脂肪肝 (AFPL) (LCHAD 酵素の変異)
  - ③ カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (CPT) I および II 欠損症
  - ④ カルニチン-アシルカルニチントランスロカーゼ欠損症
  - ⑤ 脂肪酸転送障害
3. ミトコンドリア翻訳過程の障害
4. 尿素サイクル異常症
5. ホスホエノールピルビン酸カルボキシナーゼ欠損症

### Secondary disorder

1. Reye 症候群
2. Wilson 病などの銅過剰症
3. ヘモクロマトーシス, チロジン血症, Zellweger 症候群などの鉄過剰症
4. 薬物や毒物関連
5. ミトコンドリア内の脂質過酸化反応をきたす病態 (胆汁うっ滞, 疎水胆汁酸を生じる胆汁酸代謝異常, NASH)
6. 肝硬変

(Sokol<sup>1)</sup>, 2007; Lee<sup>2)</sup>, 2007 を一部改変)

能が低下することにより、①酸化還元状態の不均衡 (NADH 増加, NAD 低下)、②アポトーシス誘導因子の放出に伴うアポトーシスの進行、③活性酸素 (ROS) の増大などが引き起こされることなどにより細胞障害、臓器障害が起こる。

MTDPS は、mtDNA の複製や核酸供給などの異常に基づき、mtDNA の枯渇を引き起こし、mtDNA が関与している呼吸鎖 (Complex I, III, IV, V) の活性低下が起こる。この活性の低下は徐々に進行してくるため、Complex I 単独欠損症としてみつかるとも多い。肝臓では脂肪の蓄積 (大小脂肪滴; シトリン欠損症や非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) と区別がつかない) や門脈域の線維化を起こすことも多い。また、Reye 症候群のような急激な経過をたどり肝細胞の破壊が起こることもある。新生児ヘモクロマトーシス (高フェリチン血症) を引き起こすという報告も散見される (GRACILE 症候群)。近年 NASH においても呼吸鎖機能の低下を伴うことが報告されている<sup>3)</sup>。

本症は核遺伝子異常またはミトコンドリア遺伝子異常に起因する。MTDPS を生じる遺伝子はすべて核遺伝子であり、常染色体劣性遺伝である。なかでも *MPV17*, *DGUOK* がわが国での二大原因遺伝子である。また、Alpers 症候群の病因遺伝子である *POLG* 変異は、欧米では common 変異 (p.A467T) が存在するが日本人にはみられず、非常に少ないと思われる。また、乳児期の急性肝不全および乳酸アシドーシス (時に致死性) を引き起こし数か月で改善してくる reversible liver disease として、*TRMU* 遺伝子異常が報告されているが、日本人発症の報告は今のところない。

わが国でのミトコンドリア肝症のまとめについては、藤浪らが報告しており、ぜひ参照していただきたい<sup>4)</sup>。

### 3 病態生理からみた臨床症状

ミトコンドリア呼吸鎖機能が低下すると、基質の供給源である  $\beta$ 酸化機能の低下などを引き起こし脂肪を蓄積する傾向になる。病理学的には NASH やシトリン欠損症とよく似た所見を呈す

るが、脂肪滴をもたないこともある。また、先述したように MTDPS は脂肪肝に加え、門脈域の線維化を伴うことも多い。ミトコンドリアはすべての臓器に存在するため、肝外症状・所見も伴うことが多い。肝機能障害から肝不全 (新生児ヘモクロマトーシスに類似することがある)、高アンモニア血症 (軽度なことが多い)、新生児低血糖に加えて全般的な発達遅滞、けいれん、ミオクロヌス、脳症、感染に関連した退行などを合併することがある。さらに、ミトコンドリア病のなかでも肝症は、高乳酸血症を伴わないことも多い。

## 4 病態生理からみた診断のための臨床検査

生化学検査 (血液検査、尿検査、酵素解析、酸素消費量など)、病理学的検査、遺伝子検査の三つに分けられる。呼吸鎖の障害では、L/P 比の上昇を伴う (多くの場合 20 以上) 高乳酸血症を呈しやすい (肝症では上昇しないこともある)。また、尿中有機酸分析では高乳酸尿症、TCA サイクル基質 (コハク酸、フマル酸など) の増加が認められるだけでなく、メチルマロン酸の軽度排泄を認めるタイプもあり (*SUCLA2* 異常や *SUCLG1* 異常)、一度は行っておきたい検査である。

酵素活性に関して、Complex I, III, IV の低下と Complex II の正常もしくは上昇 (病変がさらに進行すれば二次的に低下) は mtDNA の枯渇を示唆する。さらに肝臓をもちいた mtDNA 定量 (qPCR) 検査で mtDNA コピー数の低下を認めれば (正常の 30~35% 以下)、MTDPS と診断できる。

ミトコンドリア肝症は組織特異性の傾向が強く皮膚由来の線維芽細胞で診断されることは少ない。可能な限り肝生検を行い肝臓の酵素活性を直接測定することが望ましい。最近では針生検で 2 本 (-80°C 凍結) あれば可能である。

呼吸鎖障害による肝疾患の組織像は、通常脂肪変性を示し、多くの場合線維化、胆汁うっ滞および肝細胞の脱落を伴う。MTDPS において mtDNA は枯渇するが、ミトコンドリアの数は増加してくる。しかしながら、ミトコンドリアの数の増大や形態異常は、どちらかといえば非特異的

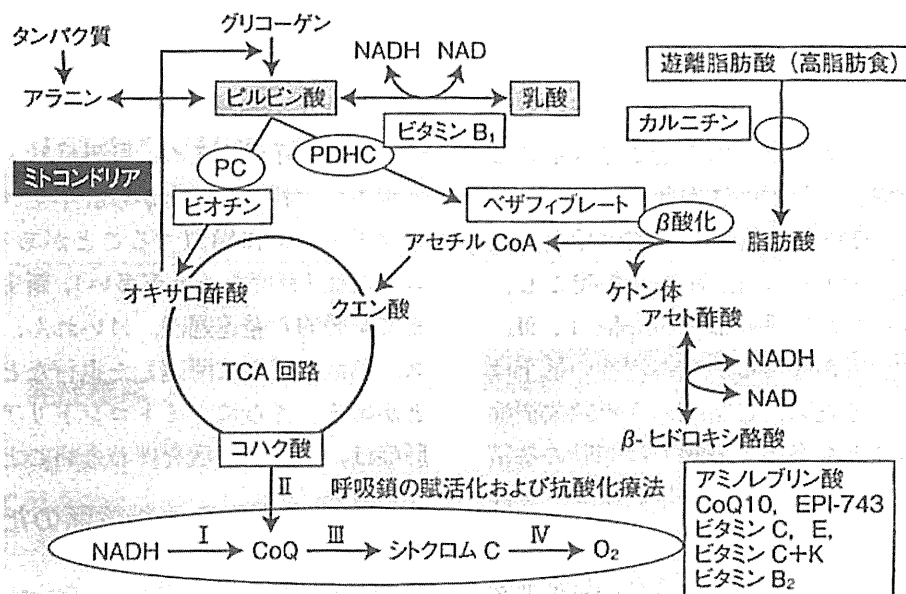


図 ミトコンドリア病の治療戦略

所見である。

遺伝子検査に関して、mtDNA はコマーシャルベースで行っているが (G & G サイエンス), 呼吸鎖欠損がはっきりした症例であれば、筆者らの研究グループ (千葉-埼玉ミトコンドリア研究グループ) が系統的遺伝子解析 (mtDNA および核 DNA の原因検索) を施行している<sup>5)</sup>。MTDPS が強く疑われた際は、サーンガーシーケンスで直接数種類の遺伝子をみたほうが早いこともあるため、筆者に相談していただければ幸いである。

## 5 治療目標とその手順、および症状・検査所見からみた効果判定指標

図は MRCD の治療薬を代謝経路に沿って図示したものである。MRCD は、①核 DNA ないしミトコンドリア DNA の異常に基づき、②呼吸鎖酵素の活性低下が起こる結果、③細胞質の酸化還元状態の不均衡 (NADH の増加) やエネルギー産生の低下が起こり、④細胞障害、臓器障害を引き起こす疾患である。

治療の基本的なとらえ方は、①から④の流れのどこを改善していくのかということを考えると、理解がしやすい。①は遺伝子関連治療や出生前診断などが該当する。②③はビタミンカクテルや食事療法であり、④は症状に対しての対症療

法のことである。本症の治療の本質は、うまく病気とつき合っていくことであり、とくに②~④を上手く組み合わせて行うことである。乳酸、アラニン値、LP 比などは効果指標になりやすく、治療効果判定に関するバイオマーカーの探索は MRCD 全体として大きな問題である。

近年 FGF21 などの脳筋症に特異的なものは報告されているが、肝症に関しては今のところないのが現状である。効果判定の総合的な指標として、脳筋症であれば The Newcastle Pediatric Mitochondrial Disease Scale (NPMDS) が使われているが、肝症に関しては今のところできていない。以下治療について述べていく。

### 1. ミトコンドリア機能をサポートするビタミンや補酵素などの投与

現時点ではいずれの薬剤も、十分なエビデンスまでは至っていない。しかし、ミトコンドリア障害が考えられるとき、primary であっても secondary であっても各種ビタミン剤や補酵素などの投与を開始することは悪いことではない。副作用も概して少ない。

各種代謝性疾患はミトコンドリアの二次的障害を伴うことが多く、筆者らは表 2 に示すミトコンドリアカクテルを急性脳症、各種急性代謝異常症、尿素サイクル異常症などに、最初から使用し

表2 ミトコンドリアカクテル(千葉県こども病院モデル)

|   |        |
|---|--------|
| 1. アリナミンF <sup>®</sup> (ビタミンB <sub>1</sub> ) 100 mg | } 分2~3 |
| 2. シナール <sup>®</sup> (ビタミンC) 1 g                    |        |
| 3. ビオチン <sup>®</sup> (ビタミンH) 5 mg                   |        |
| 4. ユベラ <sup>®</sup> (ビタミンE) 100 mg                  |        |
| 5. ノイキノン <sup>®</sup> (CoQ) 50 mg                   |        |
| 6. カルニチン 300 mg                                     |        |

- ・各種脳症, metabolic crisis (代謝性アシドーシスを伴う意識障害)の急性期などにも使っている。1歳用(10 kg)につくってあるので、適宜調整する。
- ・商品名は千葉県こども病院採用のもの。

ている。とくに本症は経門脈的に肝臓に届きやすく、ミトコンドリア数も心臓や腎臓に比べるとかなり少ないため、効きやすい傾向にある。トランスアミナーゼが正常化することもよくみられる。エビデンスに関する詳細は、2012年に出た“Cochrane Review”を参照していただきたい<sup>6)</sup>。

## 2. 最近報告されている新しい薬剤

### 1) ピルビン酸ナトリウム

ピルビン酸から乳酸へ変換される反応と共役して、溜まっているNADHをNADに変換し細胞質の酸化還元バランスを改善させることで、細胞質でのATP産生能を上げることが主な作用と考えられている。わが国からの報告が散見されており、期待されている<sup>7)</sup>。

### 2) EPI-743

脳-血液関門(BBB)を容易に通過できるコエンザイムQ10類似物質であり、中枢神経症状の改善に効果が出ているとの報告が近年増加しており、わが国でもMELASやLeigh脳症への投与が始まってきている。

### 3) アミノレブリン酸

ヘムの前駆物質であり、ヘムはComplex II, III, IVの構成成分であるため、それぞれの呼吸鎖合成能を上げることにより、エネルギーが有効に産生されることが期待されている。

### 4) ベザフィブレート

Complex I, III, IVの活性を上げることが動物レベルで報告されている。また、 $\beta$ 酸化を賦活化する作用もあり、呼吸鎖、脂質代謝に関するミトコンドリア機能を高めることになる。

## 3. 食事療法

ミトコンドリア肝症の食事療法の基本は、高脂

肪食である。とくにComplex Iが低下している場合は、高脂肪食は有効である<sup>8)</sup>。全体のカロリーの50~60%は脂質にすることが多い。普通乳に加え、高脂質のケトン乳を用いたり、MCTオイルを用いたりすることもある。逆に高濃度の糖輸液や、高炭水化物食は、NADHを過剰蓄積させることになり、状態を悪化させることになるため、注意が必要である。

## 4. 肝移植について

MTDPSなど肝不全を呈した場合、救命手段として肝移植を行う場合がある。肝移植を行うことにより肝不全は改善するものの、ほかの症状(神経症状など)は改善しないため、症例ごとに慎重に判断していく必要がある。

## 6 よくある合併症の病態生理とその診断・治療・予防

先述したように、ミトコンドリア病は全身性疾患のため他臓器の症状を呈することがある。難聴、心筋症、腸症(便秘や下痢)、腎疾患、眼症状(眼筋麻痺、網膜色素変性症など)、内分泌異常といったありとあらゆる症状をきたしうるため、主治医は包括的に診察を行い、適切にしかるべき科と連携しながらフォローしていく必要がある。

これらの合併症を予防することはむずかしい。本症を予防する方法は今のところない。しかし、遺伝子異常が判明していれば(とくにMTDPS)出生前診断を行うことは可能である。

## 7 症状経過、検査所見からみた予後判定

本症のはっきりした予後はわかっていない。Reye症候群のように急激に意識障害を伴って引き起こす場合もあれば、MTDPSのように比較的緩徐に進行する場合もある。また、発症後は、ある時点で改善しその後問題なく経過するケースもある。しかし、MTDPSは発症して数年の経過で肝不全を呈する場合が多い。MTDPSの日本人における生存曲線は欧米と変わりなく、基本的には予後不良な疾患である<sup>9)</sup>。



#### IV. 消化器疾患

##### 文献

- 1) Sokol RJ : Mitochondrial hepatopathies. In *Liver Disease in Children*, 3rd ed, Cambridge Univ Press, 2007
- 2) Lee WS, Sokol RJ : Mitochondrial hepatopathies : advances in genetics and pathogenesis. *Hepatology* 45 : 1555-1565, 2007
- 3) Begrich K, Massart J, Robin MA, et al : Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 58 : 1497-1507, 2013 doi : 10.1002/hep.26226 [Epub 2013 Aug 7]
- 4) 藤浪綾子, 村山 圭, 鶴岡智子, 他 : ミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症における肝疾患の現状. *日小児栄養消化器肝臓会誌* 25 : 63-68, 2011
- 5) Ohtake A, Murayama K, Mori M, et al : Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders : exome sequencing for disease gene identification. *Biochim Biophys Acta* 1840 : 1355-1359, 2014
- 6) Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, et al : Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 4 : CD004426, 2012
- 7) Fujii T, Nozaki T, Saito K et al : Efficacy of pyruvate therapy in patients with mitochondrial disease : a semi-quantitative clinical evaluation study. *Mol Genet Metab* 112 : 133-138, 2014
- 8) Kaji S, Murayama K, Nagata I, et al : Fluctuating liver functions in siblings with *MPV17* mutations and possible improvement associated with dietary and pharmaceutical treatments targeting respiratory chain complex II. *Mol Genet Metab* 97 : 292-296, 2009
- 9) Yamazaki T, Murayama K, Compton AG, et al : Molecular diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan : focusing on mitochondrial DNA depletion syndrome. *Pediatr Int* 56 : 180-187, 2013

##### 〈関連ウェブサイト〉

- ・ 乳児黄疸ネット  
<http://www.jspghan.org/icterus/>
- ・ 日本ミトコンドリア学会  
<http://j-mit.org/>
- ・ 日本先天代謝異常学会  
<http://square.umin.ac.jp/JSIMD/>

\* \* \*

