

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^{1,2)}。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: mtchondrial 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 カルニチンバ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	

(Sokol¹⁾, 2007; Lee²⁾, 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ことも多い。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³⁾。

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⁴⁾。

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 β 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、ミオクロームス、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

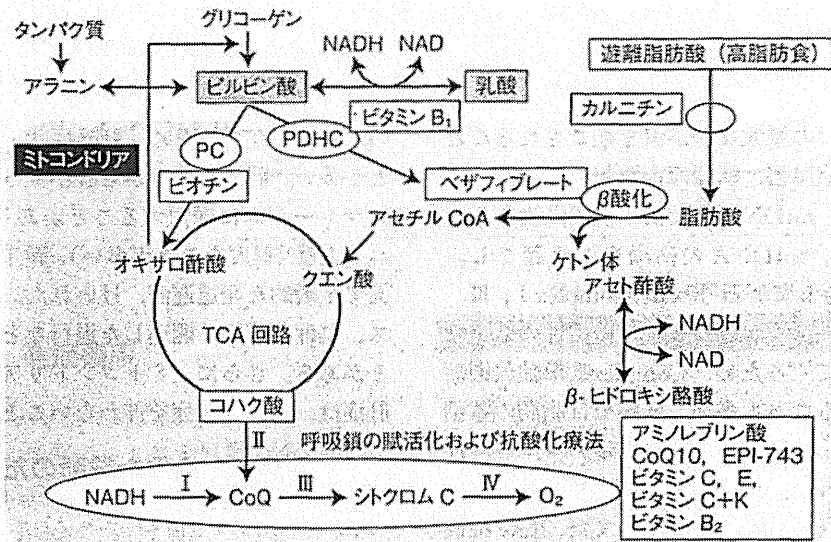


図 ミトコンドリア病の治療戦略

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⁹⁾。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見ると、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®(ビタミンB ₁) 100 mg	} 分2~3
2. シナール®(ビタミンC) 1 g	
3. ビオチン®(ビタミンH) 5 mg	
4. ユベラ®(ビタミンE) 100 mg	
5. ノイキノン®(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(10kg)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⁶⁾。

2. 最近報告されている新しい薬剤

1) ビルビン酸ナトリウム

ビ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⁷⁾。

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、 β 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⁸⁾。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ケースが多い。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⁹⁾。

12 ミトコンドリア肝疾患

概念

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、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^{1,2)}。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8つに分類している。この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)。表中の呼吸鎖欠損によって起こるミトコンドリア肝症の8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(mitochondrial respiratory chain disorders: MRCD)という意味としても「ミトコンドリア肝疾患(肝症)」は用いられる。

疫学

わが国では、藤浪らが日本における呼吸鎖異常症によるミトコンドリア肝症についてまとめている³⁾。これによると、ミトコンドリア肝症は臨床診断されたMRCDの16%を占める。酵素診断は64%が複数の呼吸鎖欠損症で、24%がComplex I欠損症であった。また、ミトコンドリア肝症21例中12例が発達遅滞などを伴うミトコンドリアDNA枯渇症候群(mitochondrial DNA depletion syndrome: MTDPS)であった。MTDPSで責任遺伝子が同定されたものは、*DGUOK*、*MPV17*異常が多い。

病理・病態生理

ミトコンドリア呼吸鎖を含むミトコンドリア機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活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)の増大、などが引き起こされることにより細胞障害、臓器障害が起こるといわれている。MTDPSは、ミトコンドリアDNA(mtDNA)の複製や核酸供給などの異常に基づいて、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単独欠損症として見つかることも多い。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肝炎(non-alcoholic steatohepatitis: 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)を引き起こす報告も散見される(growth retardation, aminoaciduria, cholestasis, iron overload, lactic acidosis, and early death syndrome: GRACILE症候群)。また近年、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⁴⁾。

病因

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2大原因遺伝子である。また、Alpers症候群の病因

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(DGUOK, MPV17, POLG 変異)
③遅発型肝不全: Alpers-Huttenlocher syndrome (POLG 変異)
④Pearson 症候群(mtDNA deletion)
⑤MNGIE: mitochondrial 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)
⑦Navajo 族における神経・肝症(mtDNA depletion, MPV17 異常)
⑧ETF 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 RJ: Mitochondrial hepatopathies. In: Suchy FJ, et al (eds), Liver Disease in Children. 3rd ed., Cambridge Univ Press, 803-829, 2007/Lee WS, et al: Mitochondrial hepatopathies: advances in genetics and pathogenesis. Hepatology 45: 1555-1565, 2007, より引用一部改変)

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ンダーシス(時に致命的)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、日本人発症はいまのところ報告されていない。

臨床症候

ミトコンドリア肝疾患は、肝外症状・所見も伴うことが多い。新生児低血糖、肝機能障害～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)、全般的な発達遅滞、けいれん、ミオクロームス、脳症、感染に関連した退行、などがある。また、高乳酸血症は伴わないことも多い。

診断

生化学検査(酵素解析、酵素消費量など)、病理検査、遺伝子検査の3つに分けられる。

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、肝臓などで mtDNA コピー数の低下を認めれば(正常の 30~35% 以下)、mtDNA 枯渇症候群と診断できる。

ミトコンドリア肝症は組織特異性が強く、皮膚由来の線維芽細胞で診断されることは少ない。したがって、できる限り肝生検を行い、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℃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、多くの場合で線維化、胆汁うっ滞、および肝細胞の脱落を伴う。また、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所見である。

遺伝子検査は、mtDNA 変異についてコマーシャルベースで行われている(G & Gサイエンス)が、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は系統的遺伝子解析(mtDNA および核 DNA の原因検索)を施行している。

表2 ミトコンドリアカクテル(千葉県こども病院モデル)

アリナミン®F(ビタミンB ₁) 100 mg	} 分2~3
シナール®(ビタミンC) 1 g	
ビオチン(ビタミンH) 5 mg	
ユベラ®(ビタミンE) 100 mg	
ノイキノン®(CoQ) 50 mg	
エルカルチン®(L-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, 適宜調整されたい。なお, 商品名は千葉県こども病院採用のものである

治 療

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等の投与

現時点ではいずれの薬剤も, 効果があったという報告は散見されるものの, 十分なエビデンスを得る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等に, 最初から使用している。しかし, 神経症状が強い症例や心筋症などは効果が乏しい傾向にある。エビデンスに関する詳細は, 2012年に出たコクランレビューを参照されたい⁵⁾。

2. ミトコンドリア病の食事療法

ミトコンドリア病の食事療法の基本は, 高脂肪

食である。特にComplex Iが低下している場合は, 高脂肪食は有効である。カロリー全体の50~60%は脂質にすることが推奨されている。普通乳に加え, 高脂質のケトン乳を用いたり, 中鎖脂肪酸(medium chain triglycerides: MCT)オイルを用いることもある。逆に, 高濃度の糖輸液や高炭水化物食はNADHを過剰蓄積させ状態を悪化させることになるため, 注意が必要である。

予 後

はっきりした予後は明らかでない。急性期をしのげば, その後問題なく経過するケースもあれば, MTDPSは発症して数年の経過で肝不全などで死亡することが多く, 予後不良な疾患である。

予 防

本症を予防する方法は現在のところない。しかし, 遺伝子異常が判明していれば(特にMTDPS)出生前診断を行うことは可能である。

●文献

- 1) Sokol RJ: Mitochondrial hepatopathies. In: Suchy FJ, et al(eds). Liver Disease in Children. 3rd ed. Cambridge Univ Press, 803-829, 2007
- 2) Lee WS, et al: Mitochondrial hepatopathies: advances in genetics and pathogenesis. Hepatology 45: 1555-1565, 2007
- 3) 藤浪綾子, 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. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 25: 69-74, 2011
- 4) Begriche K, et al: Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 58: 1497-1507, 2013
- 5) Pfeffer G, et al: Treatment for mitochondrial disorders. Cochrane Database Syst Rev 4: CD004426, 2012 (村山 圭)

各論Ⅲ

4. 各疾患について

2

ミトコンドリア呼吸鎖異常症

a) Complex I (ミトコンドリア呼吸鎖複合体 I) 欠損症
Complex I deficiency

❑ 疾患の要点

- ・複合体 I (Complex I) が欠損ないし活性が低下することにより、エネルギー産生低下が起こり臓器障害を引き起こす
- ・ミトコンドリア DNA および核DNA の両方とも原因になりうる
- ・単独の Complex I 欠損症は筆者らの酵素診断の中では呼吸鎖異常症全体の 44% (300 例中 131 例) である
- ・表 1 に示すように症状は多彩である
- ・診断は Complex I の低下・欠損を酵素学的に証明することである (in vitro 酵素活性, BN-PAGE 解析など)

■ 欠損酵素: complex I (NADH デヒドロゲナーゼ; dehydrogenase (NADH)), EC 1.6.5.3

■ 遺伝情報/遺伝形式/ OMIM (アセンブリー・生合成異常) は表 1 を参照。

■ OMIM #252010 (Complex I 欠損症の総称)

Complex I は、NADH-ユビキノン酸化還元酵素とも言われ、少なくとも 44 個のサブユニットよりなる¹⁾。核由来サブユニットは 37 個で、うち 2 つは X 染色体局在で残りは常染色体局在である。ミトコンドリア DNA (mtDNA) に由来するのは 7 個 (ND1, 2, 3, 4, 4L, 5, 6) で、これらは他の 7 個の核遺伝子 (nDNA) 由来サブユニット (NDUFV1, FV2, FS1, FS2, FS3, FS7, FS8) とともに前核生物とも相同性の高い基本ユニットを形成し、コアサブユニットと呼ばれる。図 1 に哺乳類 complex I の模式図²⁾を示す。マトリックスアーム (N モジュール, Q モジュール) と内膜アーム (P モジュール) からなり、100° の角度で L 字型構造を形作る。

この Complex I の活性低下によりエネルギー産生が低下して、各種臓器障害を引き起こす疾患を Complex I 欠損症と総称する。

疫学

Complex I 欠損症は、ミトコンドリア呼吸鎖異常症 (mitochondrial respiratory chain disorders: MRCD) の中で最多で、欧米人においても日本人においても MRCD の 40 ~ 45% が complex I 欠損

症に当たる³⁾。さらに筆者らの解析では、MRCD 中 complex I 欠損に次いで多い複合型欠損症もその大部分が complex I 欠損を伴っており³⁾、これを考え合わせると、実に MRCD 全体の約 80% が complex I 欠損を伴う。

病因・病態

Complex I は図 1 に示す N モジュールの先端で、NADH を酸化して 2 個の電子を産生する。電子は主に Q モジュールの働きで、フラビンモノヌクレオチド (FMN) と鉄-イオウ (Fe-S) クラスタを介して、電子伝達系における最初の動的電子受容体であるユビキノン (コエンザイム Q) に渡される。この電子伝達と共役して、complex I の P モジュールはミトコンドリアマトリックスから膜間腔へプロトンを汲み上げる。

Complex I 欠損症の病因として報告のあるサブユニット遺伝子異常を表 1 に示す。コアサブユニット以外の nDNA 由来サブユニットは未だ機能不明のものも多いが、今後これらの欠損症患者の解析を通して機能が明らかになるものも多いであろう。最終的に構造単位に含まれるサブユニット

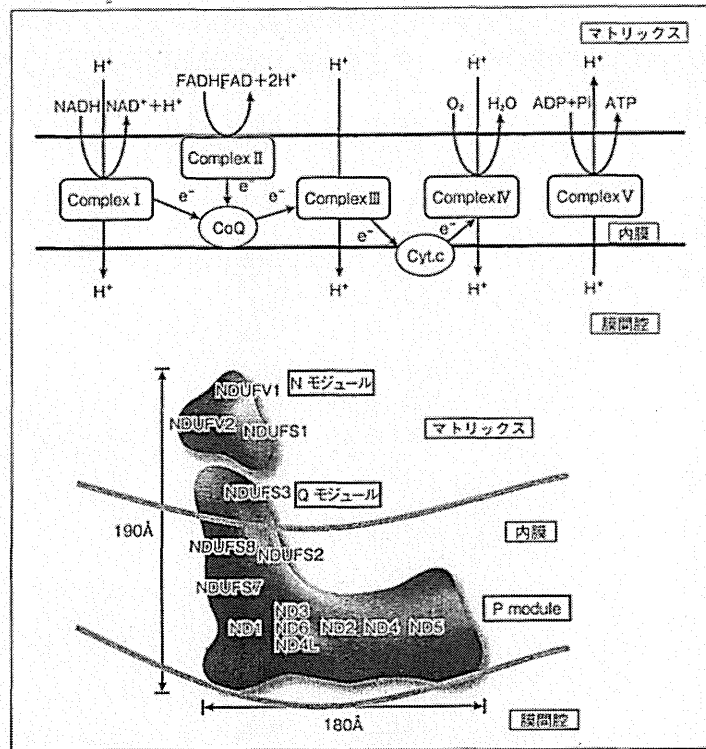


図1 哺乳類呼吸鎖複合体Iの模式図

マトリックスアーム (Nモジュール, Qモジュール) と内膜アーム (Pモジュール) が 100° の角度で L字型構造を形作る。Nモジュール: NADH 脱水素酵素 (NADH dehydrogenase) モジュール, Qモジュール: 電子伝達 (electron transfer) モジュール, Pモジュール: プロトンポンピング (proton translocation) モジュール。コアサブユニットのみサブユニット名を記す (黒字は核遺伝子由来, 色字はミトコンドリア遺伝子由来)。

(Mimaki M, et al: Understanding mitochondrial complex I assembly in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1817: 851-862, 2012. より一部改変して引用)

以外にも, Complex Iは多数のアセンブリー因子の助けを借りて生合成される。これらアセンブリー因子の内, 病因として報告のあるものを表2に示した。それぞれの遺伝子異常の詳細は, 文献2)4)に詳しく記載されているので参照されたい。

さらに注意すべきは, complex Iには最も多くのmtDNA由来サブユニットタンパクが含まれているため, mtDNAの複製・転写障害(mt tRNA 遺伝子異常や核由来の複製・転写調節遺伝子の異常, ミトコンドリアDNA枯渇症候群の原因にもなる)でも, 特に初期はcomplex I単独欠損の場合も多いことである。これらの多くは病期が進めばその多くは複合型欠損症に変化する。

診断と鑑別診断

1 酵素診断

Complex I欠損症の診断はまずは疑う事に始まる。持続する高乳酸血症を伴う場合はもちろんであるが, 高乳酸血症がなくても単一病因では説明のできない多臓器にまたがる症状が存在する場合は, まずは呼吸鎖酵素複合体活性を測定すべきである。ちなみに高乳酸血症の存在しないMRCDは約10%存在し³⁾⁵⁾, その程度も重症度とは無関係とされる。

材料としては筋肉や心筋, 肝臓等を中心とする罹患臓器の解析が最も望ましい。特に心筋症では, 心筋のみで活性が低下し筋肉でも活性が正常の事もあるので注意して欲しい。皮膚線維芽細胞は異常の検出率は落ちるが, 診断確定後の分子生

表1 ミトコンドリア病を引き起こす呼吸鎖複合体Iサブユニット異常症

	ヒトサブユニット名	ウシホモログ	モジュール	臨床病型
ミトコンドリア遺伝子由来	ND1	ND1	P	LHON ^{*1} , MELASb ^{*2} , LSc ^{*3}
	ND2	ND2	P	LS
	ND3	ND3	P	LS, LIMD ^{*4}
	ND4	ND4	P	LHON, LS
	ND4L	ND4L	P	LHON
	ND5	ND5	P	LS, MELAS, LHON
	ND6	ND6	P	LS, LHON, ジストニア
核遺伝子由来	NDUFA1	MWFE		LS, ミトコンドリア脳筋症
	NDUFA2	B8		LS
	NDUFA10	42kDa		LS
	NDUFA11	B14.7		LIMD, ミトコンドリア脳筋症, ミトコンドリア心筋症
	NDUFA12	B17.2		LS
	NDUFS1	75kDa	N	LS, 白質ジストロフィー
	NDUFS2	49kDa	Q	LS, LIMD, ミトコンドリア脳筋症, ミトコンドリア心筋症
	NDUFS3	30kDa	Q	LS
	NDUFS4	18kDa	N	LS
	NDUFS6	13kDa	N	LIMD
	NDUFS7	PSST	Q	LS
	NDUFS8	TYKY	Q	LS, ミトコンドリア脳筋症, ミトコンドリア心筋症, 白質ジストロフィー
	NDUFV1	51kDa	N	LS, ミトコンドリア脳筋症
NDUFV2	24kDa	N	ミトコンドリア脳筋症, ミトコンドリア心筋症	

^{*1} LHON: Leber 遺伝性視神経症 (Leber Hereditary Optic Neuropathy)
^{*2} MELAS: ミトコンドリア脳筋症, 高乳酸血症, 卒中様発作を伴う症候群 (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes)
^{*3} LS: Leigh 脳症 (症候群)
^{*4} LIMD: 致死型乳児ミトコンドリア病 (Lethal Infantile Mitochondrial Disease)

物学的検討や出生前診断のためにはその解析は必要である。また、Leigh 脳症を中心とする神経症状中心のミトコンドリア病では、皮膚線維芽細胞における異常の検出率はほぼ筋肉に匹敵することもわかってきた。

NADH 酸化に伴う吸光度の変化を測定するが、生体内には多数の NADH 酸化還元酵素があるので、complex I の特異的阻害剤である rotenone を加える前の活性から加えた後の活性を差し引き、それを complex I 活性としている。各臓器・組織におけるミトコンドリア量の違いを補正するため、単独活性よりもクエン酸合成酵素やコハク酸脱水素酵素 (complex II) 活性で除した比活性で表す事が多い。酵素診断は決して楽な作業ではなく、また全施設を網羅するような正常値もない。各施設の壁を越えた検定システムの構築とともに、施設自身の自助努力が今後ますます必要になってくる。

病因から考えると complex I 単独欠損であるは

ずの場合でも、複合型欠損になることがよく観察される。complex I 欠損により産生される活性酸素が他の呼吸鎖複合体活性を阻害する、または complex I の異常が複合体全体の安定化障害を引き起こし、他の呼吸鎖も破壊される、などの説明がなされているが、詳細はわかっていない。

2 画像診断

Complex I 欠損症では脳幹部の画像異常が高率に観察されるとの報告もある。しかし今のところ、酵素診断に代わる確定診断法には成り得ないのが現状である。

3 組織診断

筋生検所見としては、軽度の脂肪蓄積や筋線維不均衡 (fibre type disproportion) などの非特異的変化がほとんどで、赤色ほろ線維 (ragged-red fiber) などの特異的変化は、mtDNA 異常や、その

表2 complex I 欠損症関連の核遺伝子のまとめ

遺伝子	正式名称	局在	OMIM	codeしているタンパク・働き	遺伝形式	報告されている疾患
アセンブリータンパク・呼吸鎖生成 (biogenesis) の異常						
<i>NDUFA1</i>	NADH dehydrogenase (ubiquinone) complex I, assembly factor 1	15q11.2-q21.3	606934	アセンブリー因子	A.R.	乳児ミトコンドリア病 (心筋症, 脳筋症)
<i>NDUFA2</i>	NADH dehydrogenase (ubiquinone) complex I, assembly factor 2	5q12.1	609653	アセンブリー因子	A.R.	Leigh 脳症, 小児期発症の進行性脳症
<i>NDUFA3</i>	NADH dehydrogenase (ubiquinone) complex I, assembly factor 3	3p21.31	612911	アセンブリー因子	A.R.	致死型乳児ミトコンドリア病
<i>NDUFA4</i>	NADH dehydrogenase (ubiquinone) complex I, assembly factor 4	6q16.1	611776	アセンブリー因子	A.R.	乳児ミトコンドリア病 (脳症)
<i>NDUFA5 (C20orf7)</i>	NADH dehydrogenase (ubiquinone) complex I, assembly factor 5	20p12.1	612360	アセンブリー因子	A.R.	Leigh 脳症, 致死型乳児ミトコンドリア病
<i>NDUFA6 (C8orf38)</i>	NADH dehydrogenase (ubiquinone) complex I, assembly factor 6	8q22.1	612392	アセンブリー因子	A.R.	Leigh 脳症
<i>FOXRED1</i>	FAD-dependent oxidoreductase domain containing 1	11q24.2	613622	Complex I のシャペロン蛋白	A.R.	Leigh 脳症, 乳児ミトコンドリア病
<i>NUBPL</i>	nucleotide binding protein-like	14q12	613621	アセンブリーとして働く鉄-硫黄蛋白	A.R.	小児期ミトコンドリア病 (白質脳症)
<i>ACAD9</i>	acyl-CoA dehydrogenase family, member 9	3q21.3	611103	脂肪酸β酸化に関連	A.R.	乳児ミトコンドリア病 (心筋症, 脳筋症), 難聴, 運動不耐
<i>AIFM1</i>	apoptosis-inducing factor, mitochondrion-associated, 1	Xq26.1	300169	アポトーシスに関連	X-linked	乳児ミトコンドリア病 (脳筋症)

複製・転写障害の場合などに限られる。したがって、MRCD を疑って筋生検をした際は筋病理だけでなく、生化学的検査(酵素活性)も一緒に行わなければならない

治療と予後

Complex I 欠損症に有効であると定まった治療法はないが、呼吸鎖の入り口は complex I と complex II の 2 つがある。従って、complex II からの経路を有効に使っていく必要が可能である。我々は、complex II を有効に使う治療として、MPV17 異常に基づく肝型ミトコンドリア DNA 枯渇症候群の症例に対して、コハク酸、コエンザイム Q10 などの薬物療法に加え、ケトン乳を利用した高脂肪食を与えることにより、肝機能が正常化し、感染等の sick day も乗り越えられたことを報告している⁶⁾。また、現在私たちが治験準備を行っているアミノレブリン酸+クエン酸第一鉄は、ヘム酵素である complex II, III, IV の活性を上げ、ATP 産生を増加させる働きがあり期待される。先だって重要なことは、呼吸鎖酵素診断をしっかりと行うことである。

文献 (* 重要文献)

- 1) Scheffer IE: The human OXPHOS system: structure, function and physiology. In: Oxidative Phosphorylation in Health and Disease (ed by Smeitink JAM, Sengers RCA, Trijbels JMF), p 1-27, kluwer Academic/Plenum Publishers, 2010
- 2) Mimaki M, et al.: Understanding mitochondrial complex I assembly in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1817: 851-862, 2012.
- 3) 大竹 明, 村山 圭: ミトコンドリア呼吸鎖異常症. 五十嵐 隆 総編集, 高柳正樹 専門編集: 見逃せない先天代謝異常, 小児科臨床ビクス23, p210-213, 中山書店, 2010.
- 4) *Fassone E, Rahman S: Complex I deficiency: clinical features, biochemistry and molecular genetics. *J Med Genet* 49: 578-590, 2012
- 5) Koene S, et al.: Natural disease course and genotype-phenotype correlations in Complex I deficiency caused by nuclear gene defects: what we learned from 130 cases. *J Inher Metab Dis* 35: 737-747, 2012
- 6) Kaji S 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

村山 圭

千葉県こども病院代謝科/千葉県がんセンター研究所

b) Complex II (ミトコンドリア呼吸鎖複合体 II) 欠損症 Complex II deficiency

疾患の要点

- ・ Complex II が欠損ないし活性が低下することにより、エネルギー産生低下が起こり臓器障害を引き起こす
- ・ 単独欠損も、(complex II を含む)複数の呼吸鎖欠損も全て核遺伝子の異常に起因する
- ・ 全呼吸鎖欠損症のうち、2～4%とされており、他の呼吸鎖欠損症と比較して圧倒的に少ない。わが国では Complex II 単独欠損症は見つかっていない
- ・ Leigh 脳症や乳児致死型ミトコンドリア病(lethal infantile mitochondrial disease)、運動失調+ニューロパチー、カテコラミン産生腫瘍である褐色細胞腫(Pheochromocytoma)や傍神経節腫(paranglioma)などが報告されている¹⁾
- ・ 診断は complex II の低下・欠損を酵素学的に証明することである(in vitro 酵素活性、BN-PAGE 解析など)

■欠損酵素：Complex II (コハク酸-ユビキノン酸化還元酵素，コハク酸脱水素酵素)，EC 1.3.5.1

■遺伝情報 / 遺伝形式 / OMIM：表 1 中に記載

複合体(Complex)II は TCA 回路のコハク酸デヒドロゲナーゼ(succinate dehydrogenase: SDH)を含み、コハク酸からコエンザイム Q に電子を渡す。電子は complex I から II へと番号順に流れるのではなく、双方からのそれぞれ独立した入り口があると考えられる。図 1 のように complex I の基質である NADH からの電子と complex II の基質であるコハク酸からの電子は、両方ともコエンザイム Q に渡され、コエンザイム Q は脂質二分子膜の中を呼吸鎖の複合体から複合体へと拡散し、電子の中継点としての役割を果たして、最終的にエネルギーを産生していく。コハク酸からコエンザイム Q への電子移動の自由エネルギーは、ATP 合成には不十分であるが、complex IIのおかげで比較的電位の高い電子でも、complex I を通らずに呼吸鎖に入ることができる。

の中で、Leigh 脳症や乳児致死型ミトコンドリア病(lethal infantile mitochondrial disease)、運動失調+ニューロパチー、カテコラミン産生腫瘍である褐色細胞腫(pheochromocytoma)や傍神経節腫(paranglioma)などが報告されている¹⁾。

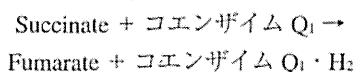
病因遺伝子として、flavoprotein をコードしている SDHA、Fe-S クラスタをコードしている SDHB、膜アンカータンパクをコードしている SDHC と SDHD において異常が見つかっている。さらに最近アセンブリファクターである、SD-HAF1、SDHAF2 なども見つかってきている³⁾⁻⁵⁾。筆者らが呼吸鎖異常症と酵素診断した呼吸鎖異常症 300 例の中にも、complex II 単独欠損は 1 人も見つかっていない。

疾 学

Complex II 欠損症の頻度は、全呼吸鎖異常症の 2～4%とされており²⁾、他の呼吸鎖酵素欠損症と比較して圧倒的に少ない。上記の様に呼吸鎖の中でも TCA サイクルと直接結びついた重要な酵素であり、また complex I のように複雑な分子構造でもないため、欠損が致命的となり出生してこれられない可能性もある。これまでの数少ない報告

病因・病態

Complex II の酵素反応は次の通りである。



この酵素は TCA 回路のコハク酸デヒドロゲナーゼ(succinate dehydrogenase: SDH)を含み、コハク酸からコエンザイム Q に電子を渡す。電子は complex I から II へと番号順に流れるのではなく、双方からのそれぞれ独立した入り口があると考えられる。図 2 のように complex I の基質である

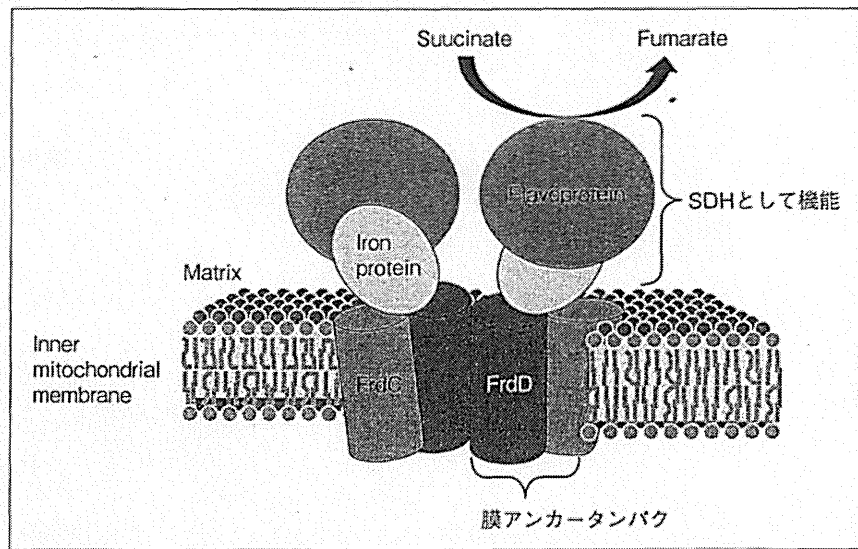


図1 呼吸鎖IIの模式図

NADHからの電子と complex II の基質であるコハク酸からの電子は、両方ともコエンザイム Q に渡され、コエンザイム Q は脂質二分子膜の中を呼吸鎖の複合体から複合体へと拡散し、電子の中継点としての役割を果たして、最終的にエネルギーを産生していく。コハク酸からコエンザイム Q への電子移動の自由エネルギーは、ATP 合成には不十分であるが、complex II のおかげで比較的電位の高い電子でも、complex I を通らずに呼吸鎖に入ることができる。

Complex II が欠損または活性低下によって、エネルギー産生が障害され組織・臓器の障害を引き起こす。基本的には呼吸鎖異常症の症状は組織特異性に準じてさまざまであるが、本症の報告を見ると、傍神経腫や褐色細胞腫など complex II 欠損に独特なものも含まれる。

臨床症状、病型

表1に示したとおり、SDHの活性中心でもある flavoprotein をコードする *SDHA* は、他のミトコンドリア病にみられるような症状 (Leigh 脳症、心筋症、筋症など) を呈する。しかしカテコラミン産生腫瘍をきたした症例は一例もない。一方 *SDHB*、*SDHC*、*SDHD* は遺伝性的カテコラミン産生腫瘍 (褐色細胞腫や傍神経節腫) をきたしやすい

³⁾。アセンブリータンパクを code している遺伝子に関して、*SDHAF1* は白質脳症の報告がある⁴⁾のに対して、*SDHAF2* はカテコラミン産生腫瘍の報告のみである⁵⁾。すなわち全身性の疾患をきたすのは *SDHA* および *SDHAF1* であり genotype-phenotype correlation は complex II 関連遺伝子においては、十分あるように思われる。

鉄-硫黄クラスター障害

近年呼吸鎖 I, II, III の中心を形成する鉄-硫黄クラスターの形成に関わる遺伝子の報告が散見されている。現在8つの遺伝子異常 (*ABCB7*, *FXN*, *ISCU*, *LYRM4*, *GLRX5*, *NFUI*, *BOLA3*, *IBA57*) がわかっている。これらの異常症は complex II を含む呼吸鎖欠損症のパターンをとる。このため、臓器での測定は、同じく complex II から低下をきたす2次的な異常との鑑別がつきにくいので、注意を要する。本疾患は乳児ミトコンドリア病として日本人にも存在することがわかっており、今後の病態解明が待たれるところである。

診断と鑑別診断

本症の診断は、臨床症状や CT, MRI などの画像所見、生化学所見などから呼吸鎖異常症を疑い、

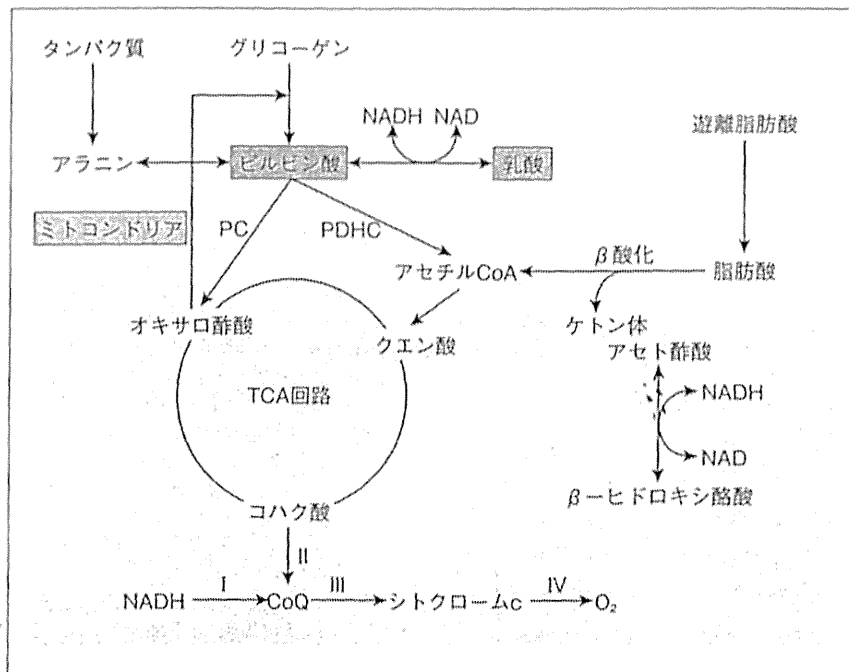


図2 ビルビン酸の代謝経路

(Baysal BE, WS, et al.: Phenotypic dichotomy in mitochondrial Complex II genetic disorders. *J Mol Med* (Berl) 79: 495-503, 2001 を改変)

表1 Complex II 単独欠損症関連の核遺伝子のまとめ

遺伝子	局在	OMIM	コードしているタンパク・働き	遺伝形式	報告されている症例数	報告されている疾患
サブユニット異常						
<i>SDHA</i>	5p15	600857	Flavoprotein	A.R.	7	Leigh 脳症, 乳児致死型ミトコンドリア病
<i>SDHB</i>	1p36.1-p35	612359, 606764, 606864, 115310, 171300	iron-sulfur protein	A.D. with LOH	175	遺伝性 PGL/PHEO
<i>SDHC</i>	1q23.3	602413	膜アンカータンパク	A.D. with LOH	34	遺伝性 PGL/PHEO
<i>SDHD</i>	11q23	602690	膜アンカータンパク	A.D. with LOH + imprinting	110	遺伝性 PGL/PHEO
アセンブリータンパク異常						
<i>SDHAF1</i>	19q13.12	612848	Complex II のアセンブリー因子, <i>SDHA</i> へ直接作用	A.R.	2	乳児白質脳症 (leukoencephalopathy)
<i>SDHAF2</i>	11q12.2	601650	Complex II のアセンブリー因子, <i>SDHB</i> へ直接作用?	A.D. with LOH + imprinting	1	遺伝性 PGL/PHEO

SDHA: succinate dehydrogenase subunit A, *SDHAF*: SDH assembly factor A.D.: Autosomal dominant, A.R.: Autosomal recessive, LOH: loss of heterozygosity, PGL: paraganglioma, PHEO: pheochromocytoma.

皮膚線維芽細胞, または障害臓器(肝臓, 筋肉, 心筋)等を用いて呼吸鎖酵素活性を測定することである。臨床検査では理論上乳酸・ビルビン酸比の上昇(20以上)やケトン体比(3-ヒドロキシ酪酸/アセト酢酸)の上昇はみられない⁶⁾。乳酸・ビル

ビン酸やケトン分画は NADH の酸化反応と共役しているが, complex II は NADH の酸化に全く影響を及ぼさないためである。症例が少なく, 尿中有機酸等特異的なデータについては知られていないが, 基質であるコハク酸の上昇はみられる⁷⁾⁸⁾。

鉄-硫黄クラスター異常の一部はリボ酸合成異常にも関わるため、尿有機酸のTCA回路などの代謝産物などで、推定可能と思われる。

Complex IIは呼吸鎖の中でもっとも脆弱な酵素であり、2次的影響を受けやすい。このため臓器の酵素活性測定において臨床症状を合わせながら、慎重に判断していく必要がある。したがって、採取後にすぐに-80℃に凍結したfreshな検体を使うことも重要である。また、BN-PAGE解析⁹⁾でもcomplex IIの低下およびその他の酵素の存在を示すことにより、推定可能である。

単独欠損の遺伝子解析は、現在のところ上記6種類に留まっておらず、genotype-phenotype correlationが比較的保たれるため、既知の変異を確認していくことは可能であろう。一方で不明な場合も十分考えられるため、エクソーム解析に頼らざるを得ないかもしれない。

治療と予後

本症の根治的治療法はなく、一般的に高脂肪食及びミトコンドリアカクテル等を使用していくことになる⁸⁾¹⁰⁾。Complex II欠損症自体、患者数が少なく現時点で有効な治療法を見出すことは難しい。

文献

- 1) Baysal BE, WS, *et al.*: Phenotypic dichotomy in mitochondrial Complex II genetic disorders. *J Mol Med (Berl)* 79: 495-503, 2001
- 2) Horváth R, *et al.*: Leigh syndrome caused by mutations in the flavoprotein (Fp) subunit of succinate dehydrogenase (SDHA). *J Neurol Neuro Psychiatry* 77: 74-76, 2006
- 3) Hensen EF, Bayley JP: Recent advances in the genetics of SDH-related paraganglioma and pheochromocytoma. *Fam Cancer* 10: 355-363, 2011
- 4) Ghezzi D, *et al.*: SDHAF1, encoding a LYR Complex-II specific assembly factor, is mutated in SDH-defective infantile leukoencephalopathy. *Nat Genet* 41: 654-656, 2009
- 5) Kunst HP, *et al.*: SDHAF2 (PGL2-SDH5) and hereditary head and neck paraganglioma. *Clin Cancer Res* 17: 247-254, 2011, Epub 2011 Jan 11.
- 6) 永井敏郎: 乳酸, ビルビン酸. *小児科臨床* 59 (Suppl): 113-115, 1996
- 7) Sokol RJ: Mitochondrial Hepatopathies. In: *Liver Disease in Children 3rd Ed.* Cambridge Univ Press; 2007. p803-829
- 8) Munnich A, *et al.*: & Shoffner JM: Disorders of mitochondrial function. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (ed by Scriver CR, *et al.*), p2261-2274, p2367-2423, McGraw-Hill 8th edition, New York, 2000
- 9) Dabbeni-Sala F, *et al.*: Melatonin protects against 6-OHDA-induced neurotoxicity in rats: a role for mitochondrial complex I activity. *FASEB J* 15:164-170, 2001
- 10) 村山 圭: 見逃せない先天代謝異常 2章 ミトコンドリアレスキュー. *小児科臨床ピクシス* (五十嵐隆, 高柳正樹, 編) 23, 186-187, 中山書店, 2010

村山 圭

千葉県こども病院代謝科/千葉県がんセンター研究所

c) Complex III (ミトコンドリア呼吸鎖複合体 III) 欠損症 Complex III deficiency

✓ 疾患の要点

- ・ Complex III が欠損ないし活性が低下することにより、エネルギー産生低下が起こり臓器障害を引き起こす。
- ・ ミトコンドリア DNA 及び核 DNA の両方とも原因になり得る。
- ・ Complex III 欠損症の頻度は、はっきりと記載されたものはないが、筆者らの酵素診断の中では呼吸鎖異常症全体の約3.3% (300 例中10 例)である。
- ・ mtDNA の異常ではけいれん、(運動不耐性)ミオパチー、難聴、心筋症、乳児期の多臓器不全などヘテロプラスミーの割合に基づき、様々な症状を呈しうる。核 DNA では遺伝子毎に特徴的な症状が報告されている。
- ・ 診断は complex III の低下・欠損を酵素学的に証明することである (*in vitro* 酵素活性、BN-PAGE 解析など)。

■ 欠損酵素：complex III(ユビキノール-シトクローム c 還元酵素；ubiquinol-cytochrom c reductase), EC 1.10.2.2

■ 遺伝情報 / 遺伝形式 / OMIM：表 1 中に記載

ミトコンドリア呼吸鎖複合体 III (complex III) は bc1 複合体または、ユビキノール-シトクローム c 還元酵素；ubiquinol-cytochrom c reductase と呼ばれ、複合体 (complex) I または II からユビキノールによって伝えられた電子をシトクロームに渡す働きを有する。complex III は約 10 本のペプチド (哺乳類では 11 本) からなり、そのうちの 1 本 (シトクローム b) はミトコンドリア DNA (mtDNA) にコードされ、他は全て核 DNA にコードされている (図 1)¹⁾。この complex III の欠損ないし活性が低下によってエネルギー産生が低下して臓器障害を引き起こすものが、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 III 欠損症 (complex III 欠損症) である。

疾 学

Complex III 欠損症の頻度は、はっきりと記載されたものはないが、筆者らの酵素診断の中では complex I 欠損症、複数の呼吸鎖欠損症、complex IV 欠損症に次いで、呼吸鎖異常症全体の約 3.3% (300 例中 10 例) である。

選択的 complex III 欠損症 (Isolated complex III deficiency) をきたす、核 DNA 由来の病因遺伝子として分かっているものを表に挙げた。mtDNA はサブユニットであるシトクローム b (MT-CYB)

遺伝子が挙げられる。しかし大半の complex III 欠損症症例の遺伝的要因は依然として明らかになっていない。

また、わが国における complex III 欠損症については、岩間らが、10 カ月の男児で脂肪肝を伴う急性肝不全を呈し、生体肝移植を施行し救命した症例を報告した²⁾。肝臓での complex III 活性は正常比、クエン酸合成酵素比、complex II 比 10 ~ 20% と低下していた。遺伝子変異は現在のところ確定していない。

病因・病態

病因・病態は遺伝子ごとに異なるため、以下既知の変異について述べる。

mtDNA 由来のものとしては、シトクローム b をコードしている遺伝子 (MT-CYB) 内に 15533A>G、15761G>A など 30 を超える点変異の報告がなされている。各変異については、MitoMap の HP を参照いただきたい (<http://www.mitomap.org/MITOMAP>)。

以下核 DNA 由来の主要な既知の変異について述べる (表 1)。

UQCRCB 遺伝子異常については、2003 年にこの遺伝子の欠失により低血糖と乳酸アシドーシスを

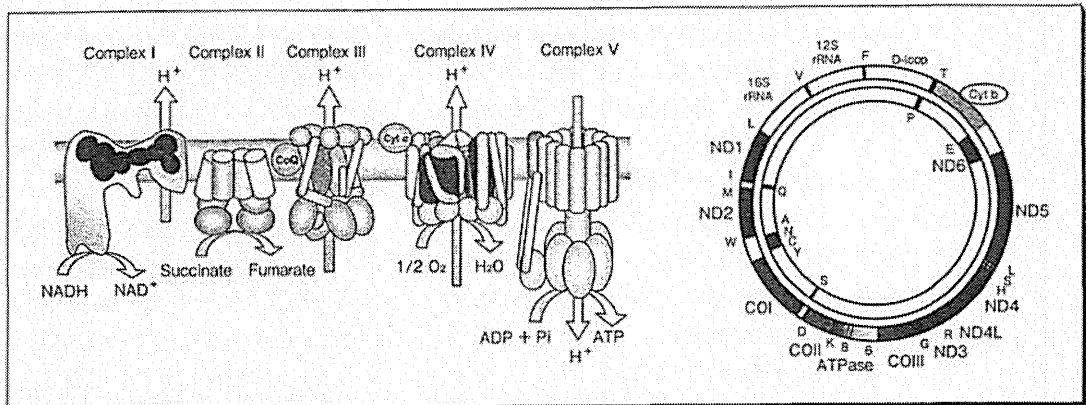


図1 各種呼吸鎖と対応する mtDNA の部位
(Zeviani M, Di Donato S: Mitochondrial disorders Brain 127: 2153-2172, 2004 より引用)
(口絵 17, p.xvi 参照)

表1 Complex III 欠損症関連の核遺伝子のまとめ

遺伝子	正式名称	局在	OMIM	codeしているタンパク・働き	遺伝形式	報告されている疾患
サブユニット異常						
<i>UQCRCB</i>	ubiquinol-cytochrome c reductase binding protein	8q22	191330	Electron transfer	A.R.	低血糖と乳酸アシドーシスを呈した一家系の報告
<i>UQCRCQ</i>	ubiquinol-cytochrome c reductase, complex III subunit VII, 9.5kDa	5q31.1	612080	Electron transfer	A.R.	神経疾患 (錐体外路症状, ジストニア, アテトーゼ運動)
<i>CYCI</i>	Cytochrome C1	8q24.3	123980, 615453	Electron transfer	A.R.	高血糖, 高乳酸血症を伴うケトアシドーシス, 高アンモニア血症, 肝不全
アセンブリータンパク・呼吸鎖生合成 (biogenesis) の異常						
<i>HCCS</i>	holocytochrome c synthase	Xp22.3	300056	holocytochrome c-type synthase, Complex III の成熟・安定化に関与	X-linked	新生児ミトコンドリア病, MLS (Microphthalmia with linear skin defect, 線状皮膚欠損を伴う小眼球症) 症候群, または MIDAS (Microphthalmia, dermal aplasia and sclerocornea: 小眼球症, 皮膚形成不全及び強膜角膜) 症候群
<i>TTC19</i>	tetratricopeptide repeat domain 19	17p12	613814	アセンブリー因子	A.R.	乳児ミトコンドリア病, 成人発症ミトコンドリア病 (進行性の脳症)
<i>BCS1L</i>	BCS1-like (S. cerevisiae)	2q33	603647	アセンブリー因子	A.R.	GRACILE 症候群, Bjornstad 症候群, Leigh 脳症
<i>LYRM7</i>	LYR motif containing 7	5q23.3	none	アセンブリー因子	A.R.	乳児ミトコンドリア病 (脳症)
<i>UQCC1 (UQCC, UQCC2, C6orf125)</i>	ubiquinol-cytochrome c reductase complex chaperone 1	20q11.22	611797	アセンブリー因子	A.R.	レバノン人家系の HUGR, 発達遅滞, 腎尿細管性アシドーシス

きたした一家系がはじめて報告された³⁾。*UQCRCQ* 遺伝子については、2008年に2~3歳頃までに錐体外路症状や、ジストニア姿勢、アテトーゼ運動などをきたした一家系が報告されている⁴⁾。予後は致死性ではないものの、2歳児に両側性基底核病変を認めるなど神経症状が前面に出てくるようである。

HCCS 遺伝子異常は、MLS (microphthalmia with linear skin defect; 線状皮膚欠損を伴う小眼球症) 症候群, または MIDAS (microphthalmia, dermal

aplasia and sclerocornea; 小眼球症, 皮膚形成不全及び強膜角膜) 症候群を引き起こす、X連鎖性疾患である⁵⁾。他の眼科的異常や心奇形、軽度から重度までの発達遅滞、先天性横隔膜ヘルニアを合併することもある。

TTC19 遺伝子異常については2011年に、進行性の脳症を呈した症例が、二家系で報告され、同遺伝子は、Complex IIIのアセンブリータンパクであると推定されている⁶⁾。

GRACILE 症候群 (growth retardation, aminoacid-

uria, cholestasis, iron overload, lacticidosis, and early death)は新生児期-乳児期に発達遅延、汎アミノ酸尿、胆汁うっ滞症、鉄過剰症(ヘモクロマトーシス)、乳酸アシドーシスをきたす致死性の症候群であり、BCSIL 遺伝子での異常により起こる⁷⁾。新生児ヘモクロマトーシスに類似しており、同疾患に紛れる可能性はあると思われる。本症候群の生化学データを表に示す。また、同じBCSIL 遺伝子異常で、感音性難聴と毛髪捻転(pili torti)をきたすBjornstad 症候群も知られているが、GRACILE 症候群とは phenotype が違い、多臓器に渡る障害をきたさない。これまで、70例近いBCLIL 異常症例(うち13例は成人のBjornstad 症候群)が報告されているが、本邦でのBCSIL 異常に伴うミトコンドリア病の報告はない。

診断と鑑別診断

本症の診断は、臨床症状やCT, MRIなどの画像所見、生化学所見等から呼吸鎖異常症を疑い、皮膚線維芽細胞、または障害臓器(肝臓、筋肉、心筋)等を用いて呼吸鎖酵素活性を測定することである。筆者は実際に測定を行っているが、この酵素アッセイは非常に速いため、手際よく測定しないと偽性 complex III 欠損症をつくってしまう。臨床検査では乳酸・ピルビン酸比の上昇(20以上)やケトン体比(3-ヒドロキシ酪酸/アセト酢酸)の上昇を認めるものの、約20%は乳酸正常でもありあくまでも参考所見として留めるべきである。症例が少なく、尿中有機酸等特異的なデータについては知られていないが、complex I, complex IIに関連した基質である、グルタミン酸やリンゴ酸、コハク酸の上昇はみられる⁸⁾。Complex IIIは呼吸鎖の中で、complex IIに次ぐ脆弱な酵素であり、比較的2次的影響を受けやすい。このため臓器の測定において特にcomplex IIの活性を指標にしながら、臨床症状を合わせながら慎重に生化学診断を行う必要がある。また、採取後にすぐに-80℃に凍結したfreshな検体を使うことも重要である。中でも肝臓は薬剤や肝硬変、各種先天代謝異常症により2次的低下になりやすく(sick liver)注意が必要である。その場合、complex IIおよびIII(さらにcomplex Iも)が低下してくる。

BN-PAGE 解析⁹⁾でも complex III の低下及びその他の酵素の存在を示すことにより、本症の推定が可能である。病理学的には complex III の免疫染色は可能であり、参考所見として有用と思われる。

遺伝子解析は、GRACILE 症候群やMLS 症候群などは、genotype-phenotype correlation が比較的保たれるためサングー法により確認できるが、そのような症候群に当てはまらないような症例は、エクソーム解析を行うことになる。

治療と予後

Complex III 欠損症に関しては、ビタミンK (menadion)とCの併用内服により欠損したComplex IIIをバイパスして、電子をシトクロームcに渡す治療が知られている¹⁰⁾。ここで報告されている症例はミトコンドリア肝症の症例であり、ビタミンK₃、Cの量は、3歳の児でそれぞれ5mgを1日3回(15mg分3)、500mgを1日3回投与し、ビタミンK₃は途中10mgに増量することにより(30mg分3)、胆汁うっ滞症が改善し、皮膚掻痒感も減少したと報告されている。

文献

- 1) Zeviani M, Di Donato S: Mitochondrial disorders. *Brain* 127: 2153-2172, 2004
- 2) Iwama I, et al.: Case report of a successful liver transplantation for acute liver failure due to mitochondrial respiratory chain complex III deficiency. *Transplant Proc* 43: 4025-4028, 2011
- 3) Haut S, et al.: A deletion in the human QP-C gene causes a complex III deficiency resulting in hypoglycaemia and lactic acidosis. *Hum Genet* 113: 118-122, 2003
- 4) Barel O, et al.: Mitochondrial complex III deficiency associated with a homozygous mutation in UQCRCQ. *Am J Hum Genet* 82: 1211-1216, 2008
- 5) Qidwai K, et al.: Deletions of Xp provide evidence for the role of holocytochrome C-type synthase (HCCS) in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Med Genet A* 152A: 1588-1590, 2010
- 6) Ghezzi D, et al.: Mutations in TTC19 cause mitochondrial complex III deficiency and neurological impairment in humans and flies. *Nat Genet* 43: 259-263, 2011
- 7) Lynn AM, et al.: BCS1L gene mutation presenting with GRACILE-like syndrome and complex III defi-

- ciency. *Ann Clin Biochem* 49: 201-203, 2012
- 8) Sokol RJ: Mitochondrial Hepatopathies. In : *Liver Disease in Children* 3rd Ed. Cambridge Univ Press. pp803-829 2007
- 9) Dabbeni-Sala F, *et al.*: Melatonin protects against 6-OHDA-induced neurotoxicity in rats: a role for mitochondrial complex I activity. *FASEB J* 15: 164-170, 2001
- 10) Mowat D, *et al.*: Respiratory chain complex III [correction of complex] in deficiency with pruritus: a novel vitamin responsive clinical feature. *J Pediatr*. 1999;134 (3) :352-4. Review. Erratum in: *J Pediatr* 135: 402, 1999

村山 圭

千葉県こども病院代謝科/千葉県がんセンター研究所

d) Complex IV (ミトコンドリア呼吸鎖複合体 IV) 欠損症 Complex IV deficiency

☑ 疾患の要点

- ・ Complex IV が欠損ないし活性が低下することにより、エネルギー産生低下が起こり臓器障害を引き起こす
- ・ ミトコンドリア DNA および核 DNA の両方とも原因になりうる
- ・ Complex IV 欠損症の頻度は、はっきりと記載されたものは少ない。筆者らの酵素診断の中では呼吸鎖異常症全体の約 16% (300 例中 49 例) である
- ・ mtDNA の異常では Leigh 脳症, MELAS, (運動不耐性)ミオパチー, LHON, 急性脳症, 心筋症, 前立腺癌など臨床病型は様々である。核 DNA では SURF1 など Leigh 脳症を呈するものが多い。遺伝子ごとに特徴的な症状が報告されている
- ・ 診断は complex IV の低下・欠損を酵素学的に証明することである (in vitro 酵素活性, BN-PAGE 解析, 免疫染色など)

■ 欠損酵素：シトクローム c オキシダーゼ (cytochrom c oxidase), EC 1.9.3.1

■ 遺伝情報/遺伝形式/OMIM: 表 1 中に記載

ミトコンドリア呼吸鎖複合体 IV (complex IV) はシトクローム c オキシダーゼ (cytochrom c oxidase: CCO, あるいは COX) とも呼ばれ、電子伝達系の終末部にあり、還元型シトクローム c を酸化するとともに、酸素を還元し水 2 分子をつくる酵素である。

この complex IV の欠損ないし活性が低下によってエネルギー産生が低下して臓器障害を引き起こすものが、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 IV 欠損症 (complex IV 欠損症) である。臨床的に最も common な神経障害は Leigh 脳症であるが、新生児・乳児ミトコンドリア病、心筋症といった臨床型もよく見られる。

疾 学

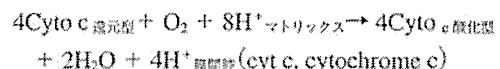
筆者らの酵素診断の中では complex I 欠損症、複数の呼吸鎖欠損症の次に高い頻度であり、単独呼吸鎖欠損症の中では、complex I 欠損症に次いで多い。呼吸鎖異常症全体の約 14% (232 例中 33 例) である。また、Leigh 脳症を起こす原因としても多いが、ミオパチー単独症状から、多臓器障害にわたるまで症状は多彩であり、発症年齢も新生児から成人までさまざまである。

選択的 complex IV 欠損症 (isolated complex IV deficiency) をきたす遺伝子は mtDNA, 核 DNA と

も 1990 年代後半から見つかりはじめているが、現在は新規遺伝子は核 DNA の報告のみである。これらの遺伝子を表 1 にまとめた。さらに図 1 に complex IV のアセンブリー過程のモデル¹⁾を示すので、参考にしていただきたい。また、最近のわが国における Complex IV 欠損症については、最近 Tanigawa らが、2 例の *Surf1* 異常に基づく Leigh 脳症の症例報告を報告している²⁾。

病因・病態

Complex IV の酵素反応は次の通りである。



この酵素は、還元型シトクローム c を酸化型にする。これに伴い酸素が還元されて水 2 分子を生じる。

MitoMap の HP (<http://www.mitomap.org/MITOMAP>) を参照すると、mtDNA 由来のものとしては、シトクローム c の I~III をコードしている遺伝子 (*MT-COI-3*) 内に 60 を超える点変異の報告がなされている³⁾。Leigh 脳症, MELAS, (運動不耐性)ミオパチー, LHON, 急性脳症, 心筋症, 前立腺がんなど臨床病型は様々であり、重症度は症例によって異なる。

次に核 DNA 由来の既知の変異について述べ