

機能の低下を引き起こし全身の臓器に障害が現れうる。

ただし MERRF では、すべての mtDNA に変異がある (homoplasmy) わけではなく、各細胞や組織レベルで正常型 mtDNA と変異型 mtDNA が混在した状態 (heteroplasmy) にあり、さらに個人あるいは臓器間における変異型の割合・分布も異なる<sup>6)</sup>。このため heteroplasmy では、その個人あるいは臓器・組織中の変異型の割合がある一定の閾値を超えて初めて、ミトコンドリア機能障害が顕在化する‘閾値効果’がみられる。実際に、MERRF 患者由来の変異型 mtDNA (A8344G) を、 $\rho^0$ 細胞 (mtDNA を欠く細胞株) に一定の割合ずつ導入した細胞 (サイブリッド) を用いた著者らの過去の研究で、閾値効果の存在が示されている<sup>7)</sup>。ただし、剖検組織における変異型 mtDNA の割合とその病理学的重症度とに必ずしも相関がないことから、臓器ごとにその閾値が異なっていると考えられる<sup>8)</sup>。これらの要因によって、同一の変異を有していても、個人や臓器により症状や重症度に差があり、同一家系内でも病像に違いが生じる原因となっている。

#### 4. 疫 学

日本での疫学調査はなく詳細な頻度は不明であるが、稀少疾患であるため‘ミトコンドリア病’として、難治性疾患克服研究事業における特定疾患に指定されている。北欧における A8344G 変異の頻度は、人口 10 万人あたり 0-1.5 人と推測されている<sup>9)</sup>。

#### 5. 診断と鑑別診断

##### 1) 臨床徴候

発症は通常、小児期であるが、乳児期の発達・発育は正常であることが多い。40 歳以降に発症した例もあり、発症年齢は幅広い。ミオクローヌスを初発症状とすることが最も多く、企図あるいは動作時に‘急にものを落とす’、‘急に下肢に力が入らなくなる’といった、陰性ミオクローヌスを疑わせる症状を呈することが多い。病状の進行とともに、てんかんや運動失

調、筋力低下、知能低下・認知症などが加わる。そのほかに比較的多い症候として、難聴、易疲労性、低身長、感覚障害 (後索障害による深部感覚障害を含む) がある。頻度は低いが、末梢神経障害、視神経萎縮、心筋症、不整脈 (Wolf-Parkinson-White 症候群)、網膜色素変性、錐体路徴候、外眼筋麻痺、多発性脂肪腫 (Ekbom 症候群)、糖尿病、Friedreich 様足変形 (凹足、尖足) などが合併しうる<sup>9)</sup>。一般的に進行は緩徐であるが、運動失調や筋力低下などにより、末期には寝たきりの状態となることが多い。

##### 2) 遺伝形式

MERRF を含むミトコンドリア病は、一般的には細胞質 (母系) 遺伝形式をとる。MERRF 患者の約 8 割が家族歴を有すると報告されているが、閾値効果あるいは新生突然変異により、(見かけ上の) 孤発例もありうる。また、典型的な MERRF の病像を呈さず、肢帯型筋ジストロフィーや脊髄小脳変性症と考えられている場合もあり、注意深い家族歴の聴取が必要である。

##### 3) 検査所見

血液および髄液中の乳酸・ピルビン酸の高値および乳酸アシドーシスが認められ、好気性運動負荷試験でのこれらの異常な上昇や、運動中止後の回復遅延も認められる。髄液タンパクの上昇も認められるが、通常 100 mg/dL を超えることはない。

脳波では、基礎律動の徐波化に加え、著しい光過敏性があり、光刺激によって多棘徐波や棘徐波複合が誘発される。また、体性感覚誘発電位検査では巨大な誘発電位が認められ、これらは他のミオクローヌステんかんと共通する所見である。針筋電図では、筋原性変化を主体とし、一部に神経原性変化の混在を認める。

頭部 CT や MRI では、大脳皮質や脳幹 (中脳) 小脳の萎縮が認められやすく、被殻の壊死所見も認められることがある。MELAS に特徴的とされる脳梗塞様の病変や基底核の石灰化は、本疾患では比較的まれである。

骨格筋病理では、筋線維の大小不同、間質の線維化に加え、典型的には Gomori trichrome 変法染色で RRF が出現する。RRF が認められなく

ても、本疾患を否定できるわけではないことに注意が必要である。コハク酸脱水素酵素(SDH)染色で濃染される筋線維も認められることが多く、MELASで高頻度に出現するstrongly SDH-reactive blood vessels(SSV)も出現することがある。ただし、MELASと異なり、MERRFではRRFやSSVはチトクロームc酸化酵素(COX)活性染色で染色されないことが多い。COX染色を欠損する線維は抗ミトコンドリア抗体免疫染色で濃染されるため、活性の低下した電子伝達系酵素複合体タンパクの増加を示唆している。電子顕微鏡では、ミトコンドリアの形態異常(巨大化、格子様封入体)や集積が認められる。

中枢神経病理では、小脳歯状核、淡蒼球、赤核を中心に、神経細胞の変性・脱落とそれに伴うグリオーシスが認められる。病変は、脳幹被蓋、黒質、下オリブ核、小脳皮質、上小脳脚、脊髄、視神経などにも及ぶことが多い<sup>10,11)</sup>。

遺伝子検査では、上述のような頻度の高いmtDNA変異をまず検索すべきである。ミスマッチプライマーを用いたPCRによって、白血球中のmtDNAの点突然変異を同定することができ<sup>12)</sup>、外注検査も可能である。しかし、変異があっても、白血球での変異率が低く検出できない場合もあり、その際には筋や皮膚線維芽細胞などの組織での検討を要する。

#### 4) 臨床徴候(表現型)の多様性

A8344G変異を有する患者は、典型的にはMERRFの臨床徴候(表現型)をとり、ミオクロノス、てんかん、運動失調および筋病理でのRRFといったいわゆる四大徴候が認められるが、同変異を有していても、四大徴候の一部しか示さない患者、あるいはほぼ無症候の者も多い。この原因として、heteroplasmyによる各個人、各臓器における変異mtDNAの割合の違いと、閾値効果が考えられる。

最近のイタリアからの報告では、同変異を有する42人の患者にみられた徴候の頻度は、筋力低下が約6割と最も多く、ついで易疲労性、血清CK値上昇、難聴、てんかんが4割前後であり、ミオクロノス、運動失調は約2割にとどまっていた<sup>13)</sup>。また、無症候者が約1割を占

め、典型的なMERRFの徴候を呈したのは全体の2割ほどにとどまり、約7割が一部の徴候しか示さない患者であった。したがって、典型的な徴候を呈する患者はもちろん、上述のような徴候を部分的にでも有する症例では、常に本疾患(の原因となるmtDNA変異)を疑う必要がある。

#### 5) 診断

診断には、上述のようなMERRFでみられる臨床症状、血中・髄液中乳酸値の上昇や骨格筋生検でのRRFなどミトコンドリア異常を示唆する検査所見、遺伝子診断でのmtDNA変異の証明が必要であるが、必ずしもすべての所見が揃うわけではない。

#### 6) 鑑別診断

PMEを呈する他の疾患、特に若年発症では歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)との鑑別が重要である。DRPLAは常染色体優性遺伝形式をとり、通常は筋症状や難聴などは示さず、遺伝子検査で診断可能である。

病初期には、若年性ミオクロノーてんかん(JME)と考えられていることも多く、運動失調や筋症状などの合併の有無や、抗てんかん薬への反応を注意深く観察する必要がある。

他のミトコンドリア脳筋症、特にMELASとの鑑別が難しいことも多い。MERRFと共通する症状も多く、MERRFでもまれにMELASに特徴的な脳卒中様発作を呈することがあり、MERRFとMELASのオーバーラップと診断されることもある<sup>14)</sup>。

## 6. 治療

### 1) 治療

まず、病状の把握のために、身長・体重、神経学的診察、認知機能、運動能力などの評価や、採血、頭部MRI、脳波などの検査、眼科・耳鼻科・循環器内科などでの診察が、定期的に必要である。

特異的な治療法はないが、症状にあわせた治療、特にてんかんや心症状に対する薬物治療や、筋力低下・廃用予防に対してのリハビリテーションが必要である。ミオクロノスにはレベチ

## XIV

### てんかん症候群

ラセタムが有効との報告があり<sup>15)</sup>, JMEで有効なバルプロ酸は, ミトコンドリア機能を低下させるため避けることが望ましい. コエンザイムQ<sub>10</sub>などの代謝賦活剤の併用もよく行われる.

## 2) 遺伝カウンセリング

MERRFは細胞質(母系)遺伝であるため, 患者(発端者)の母や同胞も変異mtDNAを有している可能性が高い. このため, 診断にあたって遺伝カウンセリングは必須であり, 母や母方家系だけが責められることのないよう配慮するこ

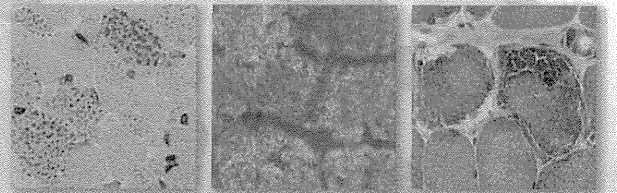
とが重要である. 特に, heteroplasmyや閾値効果によって, 変異mtDNAを有していても必ずしも発症するわけではないこと, 白血球などでの部分的な変異率だけでは, 発症や重症度を予測できないことを話す必要がある. 詳細は, GeneReviews[<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1520/>]を参照されたい. 遺伝子検査およびカウンセリングにあたっては, 遺伝子診療部門への相談が望ましい.

## ■ 文 献

- 1) Fukuhara N, et al: Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibres (mitochondrial abnormalities): disease entity or a syndrome? Light- and electron-microscopic studies of two cases and review of literature. *J Neurol Sci* 47: 117-133, 1980.
- 2) 福原信義: 福原病. *Brain and Nerve* 60: 53-58, 2008.
- 3) Yoneda M, et al: A common mitochondrial DNA mutation in the t-RNA(Lys) of patients with myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers. *Biochem Int* 21: 789-796, 1990.
- 4) Shoffner JM, et al: Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA(Lys) mutation. *Cell* 61: 931-937, 1990.
- 5) Shoffner JM, Wallace DC: Mitochondrial genetics: principles and practice. *Am J Hum Genet* 51: 1179-1186, 1992.
- 6) Tanno Y, et al: Uniform tissue distribution of tRNA(Lys) mutation in mitochondrial DNA in MERRF patients. *Neurology* 43: 1198-1200, 1993.
- 7) Yoneda M, et al: Complementation of mutant and wild-type human mitochondrial DNAs coexisting since the mutation event and lack of complementation of DNAs introduced separately into a cell within distinct organelles. *Mol Cell Biol* 14: 2699-2712, 1994.
- 8) Remes AM, et al: Prevalence of large-scale mitochondrial DNA deletions in an adult Finnish population. *Neurology* 64: 976-981, 2005.
- 9) Hirano M, DiMauro S: Clinical features of mitochondrial myopathies and encephalomyopathies. In: *Handbook of Muscle Disease* (ed by Lane RJM), p479-504, Marcel Dekker, New York, 1996.
- 10) 武田茂樹ほか: Ragged-red fiberを伴うミオクローススてんかん(福原病)の1剖検例. *脳と神経* 39: 1171-1179, 1987.
- 11) Fukuhara N: Clinicopathological features of MERRF. *Muscle Nerve* 3: S90-94, 1995.
- 12) Yoneda M, et al: Simple detection of tRNA(Lys) mutation in myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (MERRF) by polymerase chain reaction with a mismatched primer. *Neurology* 41: 1838-1840, 1991.
- 13) Mancuso M, et al: Phenotypic heterogeneity of the 8344A>G mtDNA "MERRF" mutation. *Neurology* 80: 2049-2054, 2013.
- 14) Zeviani M, et al: A MERRF/MELAS overlap syndrome associated with a new point mutation in the mitochondrial DNA tRNA(Lys) gene. *Eur J Hum Genet* 1: 80-87, 1993.
- 15) Crest C1, et al: Levetiracetam in progressive myoclonic epilepsy: an exploratory study in 9 patients. *Neurology* 62: 640-643, 2004.

# 代謝性 ミオパチー

Basic mechanism, Diagnosis  
and Practical Approach



総編集

**杉江秀夫**

自治医科大学小児科教授

分担編集

**福田冬季子**

浜松医科大学小児科准教授

**西野一三**

国立精神・神経医療研究センター  
神経研究所疾病研究第一部部长

**古賀靖敏**

久留米大学医学部小児科教授



診断と治療社

## b) MERRF

myoclonus epilepsy associated with ragged-red fiber

## ❑ 疾患の要点

- ・進行性ミオクローヌステんかんを主徴とするミトコンドリア脳筋症である
- ・ミトコンドリア遺伝子の変異によるミトコンドリア機能異常が原因であり、細胞質(母系)遺伝形式をとる
- ・ミオクローヌス、てんかん、筋力低下・筋萎縮、失調が多いが、ヘテロプラスミーによる閾値効果のため、同一家系内でも症状が多彩である
- ・骨格筋でのミトコンドリア異常、あるいはミトコンドリア遺伝子変異を証明することによって、診断となる

■ 遺伝情報：ミトコンドリア遺伝子

■ 遺伝形式：母系(細胞質)遺伝

■ OMIM #545000

MERRF(myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers, 福原病)は、進行性ミオクローヌステんかん(progressive myoclonus epilepsy: PME)を主徴とするミトコンドリア脳筋症として、1980年に新潟大学の福原らによって最初の症例報告がなされた疾患である<sup>1)</sup>。福原らは、PMEと考えられた患者の骨格筋に、ミトコンドリア形態異常であるRRF(ragged-red fibers)を発見し、新たなミトコンドリア脳筋症として提唱した<sup>1)</sup>。1990年には、MERRF患者のミトコンドリア遺伝子(mtDNA)のリジン転移RNA(tRNA)領域における点突然変異が報告されたことにより<sup>2)3)</sup>、疾患概念として確立した。

MERRFは、慢性進行性外眼筋麻痺(chronic progressive external ophthalmoplegia: CPEO)、MELAS (mitochondrial encephalopathy, myopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)とともに、ミトコンドリア脳筋症の3大病型の一つとして位置付けられている。

## 病 態

## 1 原因遺伝子

MERRFの原因は、mtDNAの変異による。最初に報告された変異がmtDNAのリジンtRNA領域の塩基番号8344における、アデニン(A)からグアニン(G)への点突然変異(A8344G)であり、病理学的に診断されたMERRF患者の80%に本変異

が認められる。その後も、T8356C変異、G8363A変異、G8361A変異などをはじめ報告が続いている。詳細はMITOMAP(<http://www.mitomap.org/>)を参照されたい。

## 2 ヘテロプラスミーと閾値効果

MERRFでは、各細胞や組織において、正常型mtDNAと変異型mtDNAが混在(ヘテロプラスミー)しており、さらに各臓器で変異型mtDNAの割合が異なることが示されている<sup>4)</sup>。変異の割合がある一定の割合(閾値)を超えると、ミトコンドリア機能障害が生じる(閾値効果)ことが、 $p^0$ 細胞(mtDNAを欠く細胞配列)にA8344G変異を導入した細胞(サイブリッド)を用いた研究によって明らかとなっている<sup>5)</sup>。しかし、剖検組織における、変異型mtDNAの割合と病理学的重症度は必ずしも一致せず<sup>4)</sup>。臓器ごとに閾値は異なると考えられる。このため、同一のmtDNA変異を有していても、個人や臓器により症状や重症度に違いが生じ、同一家系内での症状の差が生じる。

## 臨床所見

## 1 遺伝

ミトコンドリアおよびmtDNAは、次世代へは母親の卵細胞を介してのみ伝わる細胞質(母系)遺伝であるため、MERRFも本遺伝形式をとる。しかし上記のように、ヘテロプラスミーによる閾値

効果あるいは新生突然変異により、(一見)家族歴を有さないこともある。

## 2 臨床徴候

発症年齢は10歳前後が多いが、幼児期から中年期まで幅が広い。ミオクロヌスを初発症状とし、次第にPMEの臨床像をとることが多い。病状の進行とともに、てんかんや小脳失調、筋萎縮・筋力低下、知能低下・認知症、感音性難聴などが加わる。そのほかに、後索障害による深部感覚障害、腱反射低下、錐体路徴候、視神経萎縮、外眼筋麻痺、網膜色素変性、多発性脂肪腫(Ekbom症候群)、糖尿病、心筋症を合併する例もあるが、頻度は少ない。

一般的に進行は緩徐であるが、末期には寝たきりとなることが多い。

## 3 検査所見

血液および髄液中の乳酸・ピルビン酸の高値および乳酸アシドーシスが認められ、好気性運動負荷試験による悪化および回復遅延も認められる。頭部CTやMRIでは、病状の進行に伴って、小脳・脳幹や大脳皮質の萎縮が認められる。脳波では、基礎律動の徐波化に加え、光刺激で誘発される多棘徐波や棘徐波複合が認められ、他のミオクロヌステんかんとはほぼ同様の所見を呈する。針筋電図では、筋原性変化を主体とした神経原性変化の混在を認める。

骨格筋病理では、筋線維の大小不同、間質の線維化に加え、赤色ほろ線維や、strongly SDH-reactive blood vessels(SSV)も認められ、これらはシトクロームc酸化酵素(COX)活性染色での欠損を示す。電子顕微鏡では、ミトコンドリアの形態異常(巨大化、格子様封入体)や集積が認められる。

中枢神経病理では、小脳歯状核、淡蒼球、赤核を中心とし、脳幹被蓋、黒質、下オリーブ核、小脳皮質、上小脳脚、脊髄、視神経などにも病変が認められ、病変では神経細胞の変性・脱落とそれに伴うグリオーシスが認められる<sup>6)</sup>。

## 4 臨床徴候(表現型)の多様性

A8344G変異を有する患者は、典型的にはPMEを主徴としたMERRFの症状をとることが多い

が、それ以外にも様々な症状を呈する。最近、イタリアのグループから、同変異を有する42名の患者にみられた症状の頻度が報告され、典型的なMERRFと診断された症例は少数で、ミオクロヌスも約20%と少なく、ミオパチー、全般発作、難聴などが多かった<sup>7)</sup>。したがって、A8344G変異を有していても、典型的な症状を呈する症例は意外に少なく、上記のような症状を呈する症例では、常に本疾患を疑う必要があるといえる。

## 診断と治療

### 1 診断

診断には、進行性の上記のような症状を認め、ミトコンドリア異常、すなわち骨格筋生検でのRRFなどのミトコンドリア形態異常およびCOX活性低下などのミトコンドリア機能異常、あるいは遺伝子診断でのmtDNA変異が証明されることが必要である。

### 2 鑑別診断

PMEの臨床像をとる疾患、とくに若年発症では歯状核赤核淡蒼球レイ体萎縮症(DRPLA)との鑑別が重要である。DRPLAでは常染色体優性遺伝形式をとり、MERRFに比べて視神経萎縮や骨格筋障害を伴うことが少ない。

他のミトコンドリア脳筋症との鑑別では、MELASがもっとも重要である。MELASはMERRFに比べて、脳卒中様発作、基底核の石灰化、低身長、糖尿病、難聴などが多いことが特徴であるが、MERRF/MELAS双方の臨床徴候を兼ね備えた症例(MERRF/MELAS overlap syndrome)も報告されている。最終的な鑑別は、各々に特徴的なmtDNA変異の検出による。

### 3 治療

特異的な治療法はなく、抗てんかん薬やリハビリテーションなどの対症療法や、コエンザイムQ10などの代謝賦活剤などによる治療が中心となる。

### 文献(\*重要文献)

- 1) \*Fukuhara N, et al. Myoclonus epilepsy associated

with ragged-red fibres (mitochondrial abnormalities): disease entity or a syndrome? Light-and electron-microscopic studies of two cases and review of literature. *J Neurol Sci* **47**: 117-133, 1980

- 2) \*Yoneda M, *et al.*: A common mitochondrial DNA mutation in the t-RNA (Lys) of patients with myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers. *Biochem Int* **21**: 789-796, 1990
- 3) \*Shoffner JM, *et al.*: Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA (Lys) mutation. *Cell* **61**: 931-937, 1990
- 4) Tanno Y, *et al.*: Uniform tissue distribution of tRNA (Lys) mutation in mitochondrial DNA in MERRF patients. *Neurology* **43**: 1198-1200, 1993
- 5) Yoneda M, *et al.*: Complementation of mutant and

wild-type human mitochondrial DNAs coexisting since the mutation event and lack of complementation of DNAs introduced separately into a cell within distinct organelles. *Mol Cell Biol* **14**: 2699-2712, 1994

- 6) 武田茂樹, 他: Ragged-red fiberを伴うミオクローヌステんかん(福原病)の1剖検例. *脳と神経* **39**: 1171-1179, 1987
- 7) \*Mancuso M, *et al.*: Phenotypic heterogeneity of the 8344A>G mtDNA "MERRF" mutation. *Neurology* **80**: 2049-2054, 2013

井川正道<sup>1)</sup>, 米田 誠<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 福井大学医学部附属病院神経内科・遺伝診療部, <sup>2)</sup> 福井県立大学看護福祉学部

# 脳内環境- 維持機構と破綻がもたらす疾患研究

【編集】高橋良輔

(京都大学大学院医学研究科教授)

漆谷 真

(京都大学大学院医学研究科准教授)

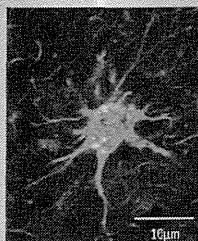
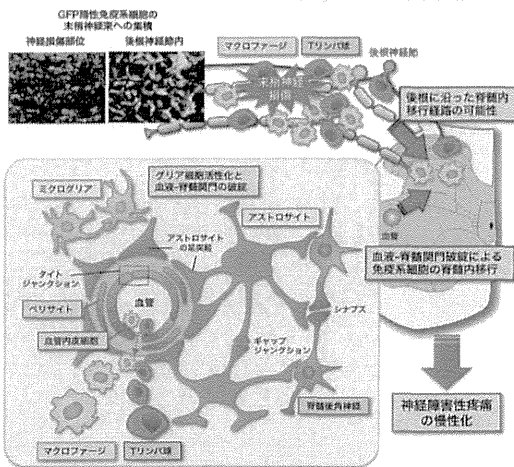
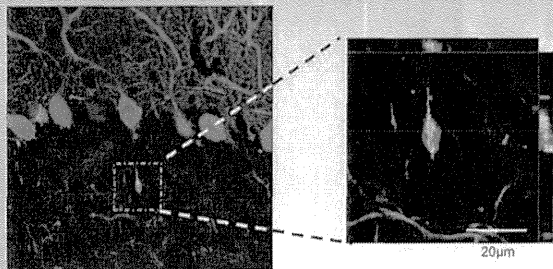
山中宏二

(名古屋大学環境医学研究所教授)

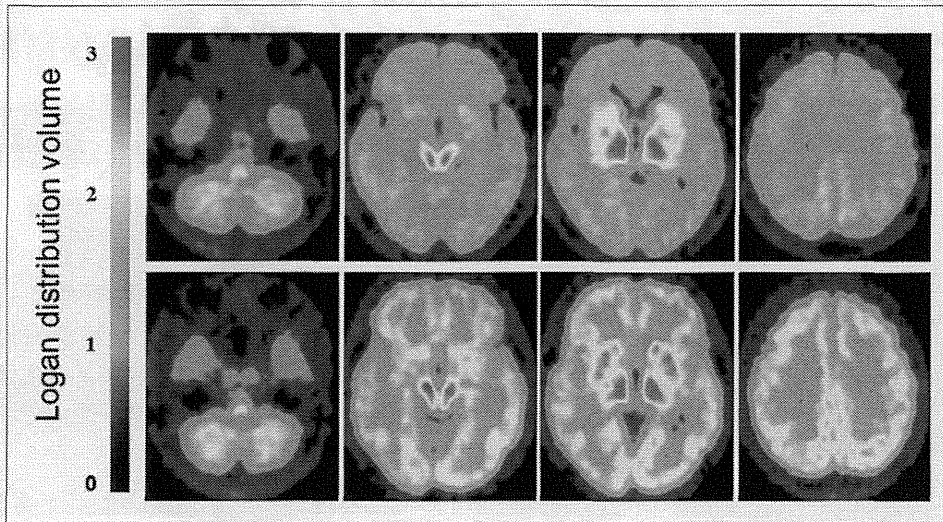
樋口真人

(放射線医学総合研究所  
分子イメージング研究センター  
チームリーダー)

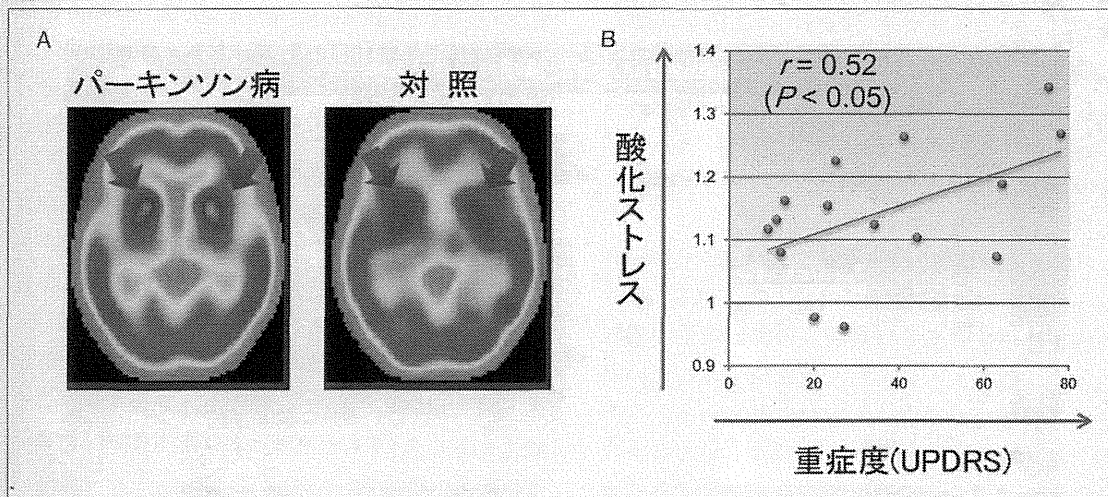
Calbindin / Neurofilament







●  $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  による MSA の PET イメージ (文献 9 より) (本文 187 頁参照)  
 健常者 (上図) と比較し MSA (下図) では被殻などの大脳基底核や大脳深部白質において  $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  の集積亢進を認める。



● 患者生体脳における  $^{62}\text{Cu-ATSM}$  PET 画像 (文献 7 より改変) (本文 214 頁参照)  
 A. PD 患者群 (15 名) と健常対照者群 (6 名) のそれぞれの平均画像。PD 患者群では線条体に集積増加が認められる (矢印)。  
 B. PD 患者では、臨床的重症度 (UPDRS) と脳内酸化ストレスが正の相関にある。

## 8. パーキンソン病および関連神経変性疾患の PET 酸化ストレスイメージング

米田 誠・井川正道・岡沢秀彦

パーキンソン病 (PD) などの神経変性疾患の病因や病態において酸化ストレスが大きく関与しており、患者の生体脳においてミトコンドリア機能障害や酸化ストレスを評価することは病態解明や薬物の治療効果判定のモニタリングとして非常に重要である。核種標識化合物  $^{62}\text{Cu}$ -ATSM を用いた PET によって、ミトコンドリア機能障害による酸化ストレスを生体脳でイメージングすることが可能となり、孤発性や遺伝性 PD を含む神経変性疾患において脳局所の酸化ストレスの増大が明らかとなってきている。

### はじめに

生命活動に必要なエネルギーの産生は、酸素を用いてミトコンドリア呼吸鎖において営まれている。ミトコンドリアの機能的破綻は、ATP 産生の低下とともに活性酸素種 (ROS) の漏出を増加させ、細胞や組織に酸化的損傷を与える (酸化ストレス)。脳はエネルギー需要が極めて高い臓器であり、質量は体重の 4~5% にもかかわらず、総酸素量の 20% を消費する。言い換えれば、脳は常に酸化ストレスにさらされる高い危険性をはらんでいると言える。実際、パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などの神経変性疾患 (多くは難病) の神経変性の過程において、酸化ストレスが大きな関与をしていることがこれまでの研究より示唆されている。このため、神経変性疾患患者の生体脳においてミトコンドリア機能障害や酸化ストレスを評価することは、神経変性の機序を明らかにするために非常に重要である。しかし、これまで患者の生体脳にお

ける酸化ストレスを直接可視化する方法はなく、神経変性疾患の患者における酸化ストレスと神経変性の発生・進行との関わりは不明な点が多かった。

われわれは、positron emission tomography (PET) 用の核種標識化合物である、 $^{62}\text{Cu}$ -ATSM ( $^{62}\text{Cu}$ Copper(II)diacetyl-di(N4-methylthiosemicarbazone)) を用いて、ミトコンドリア機能障害による酸化ストレスを生体脳でイメージングすることに世界で初めて成功した。 $^{62}\text{Cu}$ -ATSM は、すでに低酸素腫瘍のイメージング剤としては一部の施設で利用されてきたが、現在のところ脳の生体イメージングとして応用しているのは筆者らの施設のみである。 $^{62}\text{Cu}$ -ATSM-PET を用いることで、PD を主体とした神経変性疾患の生体脳での酸化ストレスが明らかとなってきた。本稿では、この酸化ストレス PET の原理と PD を主体とした神経変性疾患への応用について述べる。

### key words

$^{62}\text{Cu}$ -ATSM-PET, 酸化ストレス, 過還元状態, ミトコンドリア呼吸鎖, ミトコンドリア病, パーキンソン病, Parkin, PINK1, ミトファジー, ALS

## I. $^{62}\text{Cu}$ -ATSM-PETによる生体脳の酸化ストレスイメージングの原理

$^{62}\text{Cu}$ -ATSMは、PETを用いて生体脳におけるミトコンドリア機能低下による酸化ストレスを可視化できる。その原理を以下に説明する。

$^{62}\text{Cu}$ -ATSMはその中心に2価銅 ( $\text{Cu}^{2+}$ ) を有する核種標識化合物である(図1A)。 $^{62}\text{Cu}$ -ATSMは、電子が過剰に滞留している部位(過還元状態)では還元されて1価銅 ( $\text{Cu}^+$ ) になり、錯体(ATSM)より外れて細胞内に集積する。その際に [ $^{62}\text{Cu}$ ] が陽電子(ポジトロン)を放出するため、PETスキャナを用いることで集積すなわち過還元状態にある部位を検出し画像化できる(図1B)。

ミトコンドリアは、その内膜に呼吸鎖(電子伝達系とATP合成酵素)をもち、糖質や脂質から得られた還元当量(NADHなど)からの電子を呼吸鎖内で受け取り、電子伝達に伴って生じた膜電位( $\Delta\Psi_m$ )を利用してATPを産生する。この間に酸素分子は電子を受け取り還元され無害な水となる。しかし、先天的あるいは後天的にミトコンドリア呼吸鎖が機能不全に陥ると、膜電位の低下やATPの産生の低下が生じるだけでなく、電子が呼吸鎖に過剰に滞留するため(過還元状態)、酸素分子が不十分に還元され、スーパーオキシド

( $\cdot\text{O}_2^-$ )、過酸化水素( $\text{H}_2\text{O}_2$ )、ヒドロキシラジカル( $\cdot\text{OH}$ )などのROSを発生し、核酸、脂質、タンパク質などの細胞内構成物に酸化的損傷(酸化ストレス)が加えられる<sup>1)</sup>。筆者らは、ミトコンドリア遺伝子(mtDNA)変異を有し、呼吸鎖機能が低下して酸化ストレスが増強している培養細胞において、 $\text{Cu}$ -ATSMが著明に集積することを*in vitro*で明らかにしており、 $^{62}\text{Cu}$ -ATSMは酸化ストレスイメージング剤として利用できることを検証している<sup>2)</sup>。また $^{62}\text{Cu}$ -ATSMは、血液脳関門を容易に通過し、半減期も9.7分と短いため体内への蓄積の心配もなく安全な生体脳のPET用核種として使用できる。

## II. 酸化ストレスPETの神経変性疾患への応用

筆者らは $^{62}\text{Cu}$ -ATSM-PETによって、各種の脳神経疾患患者における酸化ストレスの病態への関与を明らかにしている。

MtDNA変異を病因とするミトコンドリア病であるmitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS)は、ミトコンドリア呼吸鎖不全に伴い脳卒中様発作による脳病変を繰り返すことが特徴である。筆者らは、本症患者の脳卒中様発作の病巣に一致し

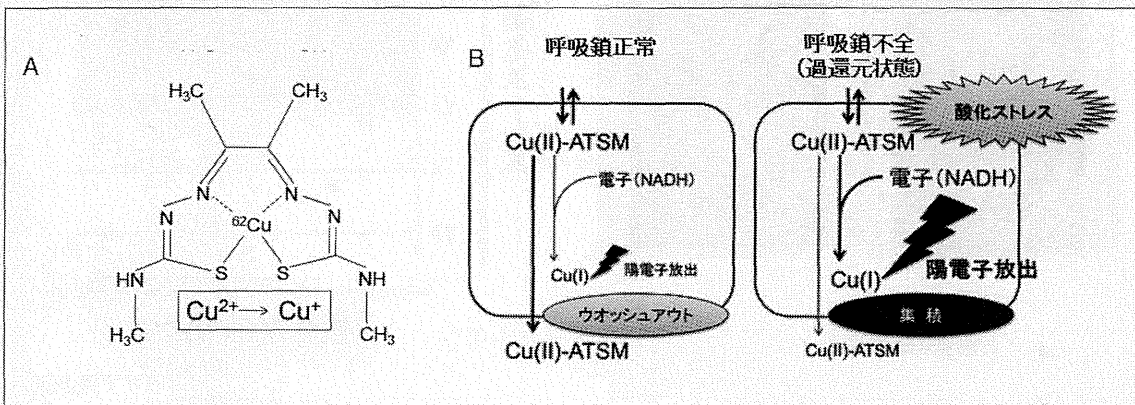


図1  $^{62}\text{Cu}$ -ATSMの構造と特性

A.  $^{62}\text{Cu}$ -ATSMの構造

B.  $^{62}\text{Cu}$ -ATSMの集積機序。 $^{62}\text{Cu}$ -ATSMは血流に従い分布するが、正常なミトコンドリア(呼吸鎖)では $^{62}\text{Cu}$ -ATSMの多くが洗い出される。しかし過還元状態にあり酸化ストレスが増強している機能不全の呼吸鎖には多く集積する。

て<sup>64</sup>Cu-ATSMの集積がPETで認められ、脳卒中様発作病変における酸化ストレスの増強を明らかにしている<sup>9)</sup>。

一方、孤発性PDでは、黒質-線条体系のドーパミン含有神経細胞の変性・脱落にミトコンドリア呼吸鎖不全と酸化ストレスが関与することが、剖検脳やモデル動物の機能解析などによる従来の多くの研究から強く示唆されている<sup>9)10)</sup>。これまでは、髄液中や尿中の酸化物の増加などで患者生体における全身的な酸化ストレス増強が検証されるのみであったが、<sup>64</sup>Cu-ATSM-PETによって、脳局所の線条体における集積がPD患者では健常対照者に比べて有意に高いことが明らかとなった(図2A)。さらにPD患者では、線条体における<sup>64</sup>Cu-ATSMの集積が、臨床的な重症度と有意な正の相関を有することも明らかとなり、PDにおいては、慢性的な酸化ストレスの増強が神経変性の進行に関与していることを示すことができた(図2B)<sup>7)</sup>。

近年、家族性PDの病態において、オートファジー機構によるミトコンドリアの品質管理(ミトファジー)が注目されている<sup>8)10)</sup>。正常では、家族性PDの原因遺伝子*PINK1*、*Parkin* 遺伝子、ユ

ビキチンが協調し、損傷を受け膜電位の低下したミトコンドリア(酸化ストレス増大)をリソソームで効率よく分解・除去する。しかし、*PINK1*あるいは*Parkin* 遺伝子に変異が生じている患者では、脳内の酸化ストレスが高まっていることが予想される。実際に、<sup>64</sup>Cu-ATSM-PETを用いて*Parkin* 遺伝子変異を有する患者において脳内の酸化ストレスをイメージングしたところ、線条体における酸化ストレスが増大していることが認められた。

一方、PD関連の神経変性疾患の1つである多系統萎縮症(multiple systemic atrophy: MSA)の一部において、最近ミトコンドリア呼吸鎖の構成成分のコエンザイムQの代謝酵素*COQ2* 遺伝子変異が見出され<sup>11)</sup>、患者の脳内での酸化ストレスを検討する意義があると考えられる。またPDと同様に、酸化ストレスが神経変性に関連があることが推定されている疾患として筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)が挙げられる。われわれは、ALS患者の脳の運動野を含む領域において酸化ストレスが増大していることを<sup>64</sup>Cu-ATSM-PETを用いて見出している。このように、

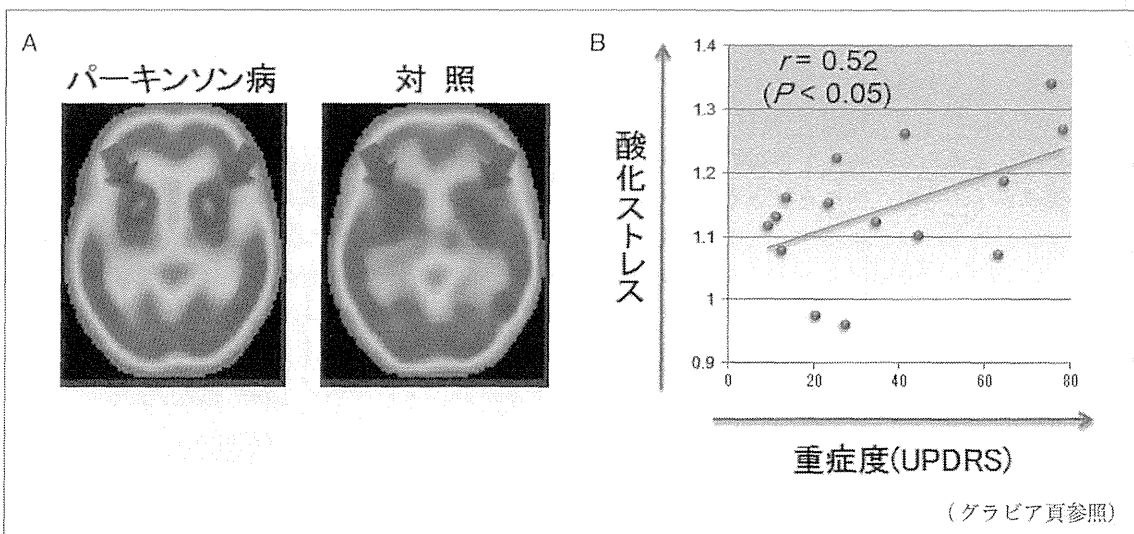


図2 患者生体脳における<sup>64</sup>Cu-ATSM PET画像(文献7より改変)

A. PD患者群(15名)と健常対照者群(6名)のそれぞれの平均画像。PD患者群では線条体に集積増加が認められる(矢印)。

B. PD患者では、臨床的重症度(UPDRS)と脳内酸化ストレスが正の相関にある。

$^{64}\text{Cu}$ -ATSM-PETは、PDを含む各種の神経変性疾患における患者生体脳での酸化ストレスの状態をイメージングできる。現在、ミトコンドリアを標的とした新しい抗酸化薬が開発されつつあり<sup>12)13)</sup>、 $^{64}\text{Cu}$ -ATSM-PETはミトコンドリア保護や抗酸化作用を有する薬剤による治療のモニタリングにも有用と考えられる。

さらにCu-ATSMは活性酸素除去作用を有するため、イメージング剤としてだけでなく治療薬としての可能性も示されている。オーストラリアの研究グループは、PDやALSのモデル動物にCu-ATSMを内服させることによって、運動機能あるいは生存期間の改善や神経保護効果が認められたと報告している<sup>14)15)</sup>。今後、ヒトでの検証が必要であるが、集積機序を利用した効率の良いROS除去が神経変性の進行抑制に寄与している可能性が

あり、新たな抗酸化・神経保護薬としても注目される。

### おわりに

$^{64}\text{Cu}$ -ATSM-PETは、神経変性疾患患者における脳内の酸化ストレスイメージングとして有用であり、今後さらに多くの疾患に応用され、ミトコンドリア機能障害や酸化ストレスを中心とした病態の解明や治療薬のモニタリングに用いられるであろう。

以上、 $^{64}\text{Cu}$ -ATSM-PETの原理と神経変性疾患への応用の現状について概説した。まだ利用はわずかな施設に限られるが、その有用性が理解され、利用できる施設が拡大し、多くの脳神経変性疾患患者に役立つことを期待したい。

#### 参考文献

- 1) Fujibayashi Y, Taniuchi H, et al : J Nucl Med 38, 1155-1160, 1997.
- 2) Yoshii Y, Yoneda M, et al : Nucl Med Biol 39, 177-185, 2012.
- 3) Ikawa M, Okazawa H, et al : Mitochondrion 9, 144-148, 2009.
- 4) Mizuno Y, Sone N, et al : J Neurochem 48, 1787-1793, 1987.
- 5) Schapira AH, Cooper JM, et al : Lancet 1 (8649), 1269, 1989.
- 6) Yoritaka A, Hattori N, et al : Proc Natl Acad Sci USA 93, 2696-2701, 1996.
- 7) Ikawa M, Okazawa H, et al : Nucl Med Biol 38, 945-951, 2011.
- 8) Deas E, Wood NW, et al : Biochim Biophys Acta 1813, 623-633, 2011.
- 9) Kane LA, Youle RJ : Cell 147, 721-723, 2011.
- 10) Liu S, Sawada T, et al : PLoS Genet 8, e1002537, 2012.
- 11) Multiple-System Atrophy Research Collaboration : N Engl J Med 369, 233-244, 2013.
- 12) Moreira PI, Zhu X, et al : Biochim Biophys Acta 1802, 212-220, 2010.
- 13) Solesio ME, Prime TA, et al : Biochim Biophys Acta 1832, 174-182, 2013.
- 14) Hung LW, Villemagne VL, et al : J Exp Med 209, 837-854, 2012.
- 15) Soon CP, Donnelly PS, et al : J Biol Chem 286, 44035-44044, 2011.

#### 米田 誠

1983年 新潟大学医学部卒業  
新潟大学脳研究所神経内科  
1990年 医学博士  
米国カリフォルニア工科大学 (CalTech) 生物学部  
1995年 名古屋大学医学部生化学  
2007年 福井大学医学部神経内科准教授  
2013年 福井県立大学看護福祉学部教授  
福井大学高エネルギー医学研究所および遺伝診療部客員教授 (併任)

専門は、ミトコンドリアと酸化ストレスの関連する神経変性疾患の生化学および脳機能イメージング。

# 【ミトコンドリア心筋症と代謝治療】

Mitochondria cardiomyopathy and metabolic therapy

荒川 健一郎<sup>1)</sup>・井川 正道<sup>2)</sup>・米田 誠<sup>3)</sup>

Kenichiro Arakawa

Masamichi Ikawa

Makoto Yoneda

## Key words

ミトコンドリア心筋症, MELAS,  
生体機能イメージング, L-アルギニン

## 要 約

ミトコンドリア心筋症は、エネルギー産生の源であるミトコンドリアの呼吸鎖の障害によって生じる疾患である。その病因としてミトコンドリアや核のゲノムの変異が数多く報告されている。ミトコンドリア病患者において、心筋症は生命予後を決定づける重要な臓器障害の一つである。その中で、MELAS 症候群は最も代表的な病型の一つで、心筋症を高頻度に合併する。近年の核医学的画像技術の進歩によって、ミトコンドリア心筋症における細胞内のエネルギー代謝の変化を患者において非侵襲的に評価しうる“生体機能イメージング”が開発されている。一方、ミトコンドリア心筋症に対する治療薬としては、従来からの CoQ<sub>10</sub>、ビタミン B<sub>1</sub>、抗酸化ビタミン (C, E) などの他に、L-アルギニンの投与の有効性が示されている。さらに、ピルビン酸や EPI-743 などの新しい代謝面での治療薬も開発されつつあり、ミトコンドリア心筋症において、診断から代謝治療へのパラダイムシフトが起きつつある。

## はじめに

日常診療の中で最もよく遭遇する心筋症の形態異常は左室の肥大である。そのほとんどは、いわゆる特発性肥大型心筋症や心臓弁膜症によるが、時に全身疾患に伴い二次的に生じる。特に代謝異常に伴う病態としては、アミロイドーシス、ファブリ病、ミトコンドリア心筋症などがあげられ、それぞれ治療法や予後が異

なるため、適切な診断と病態の評価は臨床上非常に重要である。最近の疫学調査では、ミトコンドリアゲノム (mtDNA) 変異保有率は出生児 200 人あたり 1 人と決して少なくなり、ミトコンドリア心筋症は従来考えられたほどに希な病気ではないと考えられる。本稿では、ミトコンドリア心筋症の病因・病態、機能的イメージングと代謝治療について最近の知見を述べたい。

## 1. ミトコンドリア心筋症の病因と病態

我々の生命活動の源であるエネルギーのほとんどはミトコンドリアの中の呼吸鎖で産生される。呼吸鎖は 60 余りの蛋白からなる巨大な酵素複合体で、mtDNA と核ゲノム (核 DNA) によって二重に支配されている。

これまでにヒトのミトコンドリア病を引き起こす mtDNA や核 DNA の異常が数多く報告され、MITOMAP (URL: <http://www.mitomap.org/>) に掲載されている。そのうち 40 種類以上の遺伝子変異がミトコンドリア心筋症と関連している。ミトコンドリア心筋症では孤発例も認められるが、mtDNA 変異が病因の場合は母系遺伝を呈し、核 DNA 変異の場合はメンデル遺伝を呈する。

ミトコンドリア病の中で、Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode (MELAS) 症候群は最も代表的な病型の一つで、心筋症を高頻度に合併する。MtDNA の塩基番号 1644G>A (tRNA<sup>val</sup>), 3243A>G (tRNA<sup>leu(UUR)</sup>) (MELAS の病因の約 80%), 3260A>G (tRNA<sup>leu(UUR)</sup>), 4269A>G (tRNA<sup>leu</sup>),

1) 福井大学医学部循環器内科 2) 米国 NIH 3) 福井県立大学看護福祉学部  
Department of Cardiovascular Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui<sup>1)</sup>  
Molecular Imaging Branch, National Institute of Mental Health<sup>2)</sup>  
Faculty of Nursing and Social Welfare Sciences, Fukui Prefectural University<sup>3)</sup>  
〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3 TEL: 0776-61-3111<sup>1)</sup>

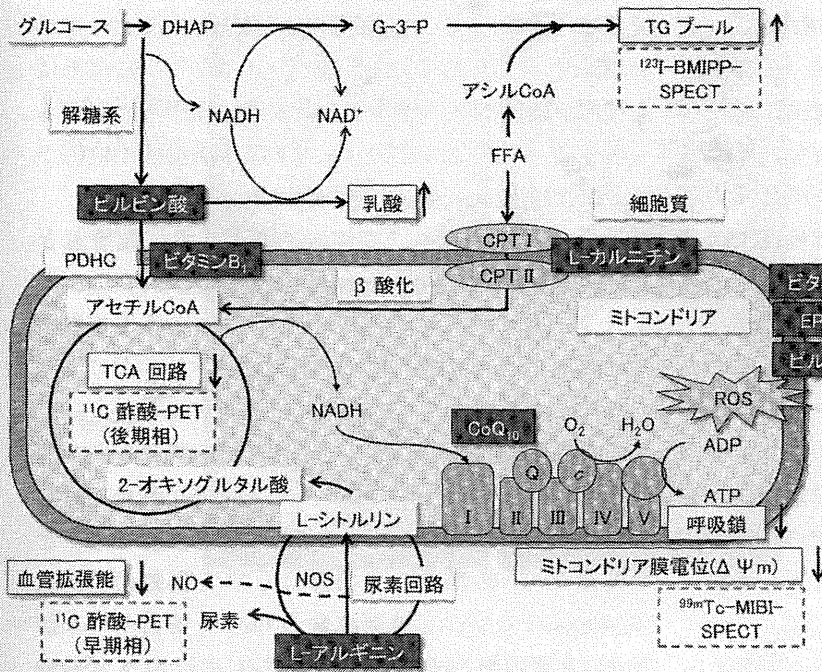


図 1

ミトコンドリア病におけるエネルギー代謝異常の機能的イメージングと代謝治療の可能性

- PDHC : ビルビン酸脱水素酵素複合体
- ADP : アデノシン 2 リン酸
- ATP : アデノシン 3 リン酸
- CPT : カルニチンバルミトイルトランスフェラーゼ
- DHAP : ジヒドロアセトンリン酸
- G-3-P : グリセロール 3 リン酸
- NAD : ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
- I・II・III・IV・V : 呼吸鎖酵素複合体
- Q : コエンザイム Q10
- c : チトクローム c
- ROS : Reactive Oxygen Species

実線の四角はミトコンドリア心筋症で生じる細胞内代謝の変化を示す。破線の四角は心臓の生体機能的イメージングを示す。白抜き字は代謝治療薬を示す。説明は本文参照。

4317A>G (tRNA<sup>Met</sup>)などの遺伝子変異が病因となる。その結果、呼吸鎖複合体 I の機能低下が生じ、エネルギー産生の低下が引き起こされる。また、呼吸鎖の障害は活性酸素の産生増大にも繋がり、ミトコンドリア内の遺伝子・脂質・蛋白の酸化損傷が加わる。とりわけ、エネルギー需要の高い心臓、脳、腎臓などで臓器障害が起こり易い。一般に、mtDNA 変異を病因とするミトコンドリア病においては、一細胞内において変異 mtDNA と野生型 (正常) mtDNA が様々な割合で混在 (ヘテロプラスミー状態) し、個々の細胞内における変異 mtDNA の割合が一定の閾値を超えた時に細胞や臓器に障害を呈する。そのため、同一の mtDNA 変異を有していてもその臨床的表現型は多彩であり、無症状に近い人から重症で致死的な人まで大きな幅がある。

## 2. ミトコンドリア心筋症の生体機能イメージング

近年の核医学画像診断の進歩により細胞や組織における各種の細胞内代謝やエネルギー産生の状態を患者の生体において非侵襲的に評価可能となってきた。筆者らは、MELAS 患者における心筋症のエネルギー代謝の状態を各種の SPECT や PET を用いた生体機能イメージングによって評価した (図 1)。

### 1) 心筋 Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

Technetium 99m Methoxyisobutyl Isonitrile (<sup>99m</sup>Tc-MIBI) はミトコンドリア膜電位に応じて心筋細胞内に取り込まれるため、ミトコンドリア機能の障害を有する状態では SPECT 上、その取り込みが低下する<sup>2)</sup> (図 1)。

一方、Iodine-123-labeled 15-4-iodophenyl-3-(R,S)-methyl-pentadecanoic acid (<sup>123</sup>I-BMIPP) は脂肪酸のアナログで、そのメチル基を β 位から α 位に変換されていることから、β-酸化の影響を受けずにアシル CoA を介して脂質プールに取り込まれる。そのため、心筋における好氣的エネルギー産生が低下した状態では SPECT 上、取り込みが増大する<sup>3)</sup> (図 1)。

### 2) 心筋 Positron Emission Tomography (PET)

<sup>11</sup>C-酢酸は、心筋の好氣的、嫌氣的状況に関わらず、アセチル CoA を介して TCA 回路に組み込まれるため、その動態である PET の後期相は心筋酸素代謝 (TCA 回路の活動性) の評価に有用である<sup>4)</sup>。また、心筋への <sup>11</sup>C-酢酸 PET の早期相 (<sup>11</sup>C-酢酸注射後 0-3 分) は心筋血流量を反映する。従って、<sup>11</sup>C-酢酸 PET を用いることで、心筋の各部位における代謝 (TCA 回路の活動性) と血流を同時に評価可能である<sup>5)</sup> (図 1)。

### 3) ミトコンドリア心筋症のエネルギー代謝異常 (ミトコンドリア膜電位低下と TG プールの増大)

SPECT を用いた筆者らの最近の研究から、心筋症を有する MELAS 患者では、心機能の重症度に応じて  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI の洗い出し率の亢進が認められた。これは、呼吸鎖障害によるミトコンドリア膜電位の低下を反映していると考えられる。逆に  $^{123}\text{I}$ -BMIPP の集積は亢進していた。これは、呼吸鎖障害に伴う嫌氣的エネルギー産生 (解糖系) 亢進による NADH/NAD<sup>+</sup> 比の増大 (還元状態) を是正するため、ピルビン酸から乳酸の産生や、ジヒドロアセトンリン酸 (DHAP) からグリセロール 3 リン酸 (G-3-P) を介する中性脂肪 (TG) 産生が高まり (TG プール)、 $^{123}\text{I}$ -BMIPP の集積が亢進したものと考えられる。このような  $^{123}\text{I}$ -BMIPP /  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI ミスマッチが認められることがミトコンドリア心筋症の特徴として明らかとなった<sup>6)</sup>。

#### (TCA 回路の回転抑制)

一方、 $^{11}\text{C}$ -酢酸 PET では、患者において健常者に比べ TCA 回路の活動度が低下していた<sup>7)</sup>。これは、呼吸鎖の障害を反映して、NADH や succinate などの還元当量から効率よく電子を引き抜き伝達することができなくなり、TCA 回路の回転が抑えられたためと考えられる。

以上のような心臓の生体機能イメージングから、ミトコンドリア心筋症における呼吸鎖の障害により、TCA 回路の活動性が低下し、心筋エネルギー産生が好氣的代謝から嫌氣的代謝 (解糖系) にシフトしていることが明らかとなった。生体機能イメージングを用いることでミトコンドリア心筋症に特徴的な代謝変化を捉えることができ、他の左室肥大を呈する疾患との鑑別も可能となる。特に、 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI の洗い出し率の亢進ならびに集積の低下は、特定疾患治療研究事業におけるミトコンドリア病認定基準の参考事項の一つにも組み込まれた。

## 3. ミトコンドリア心筋症の代謝治療

### (L-アルギニン)

MELAS 患者の脳卒中様発作急性期治療ならびに発作予防として L-アルギニン投与が奏功することが確認されている<sup>8,9)</sup>。L-アルギニンは体内で一酸化窒素合

成酵素 (NOS) によって一酸化窒素となるため、その血管拡張作用をもって急性期脳卒中様発作の改善に寄与すると考えられている。また、L-アルギニン経口剤は血管内皮機能を改善することにより発作予防に繋がるものと考えられており、いずれも脳卒中発作の成因である血管説 (angiopathy) を治療対象としている。

一方、ミトコンドリア病の病態として、血管説とともに細胞代謝障害説 (cytopathy) が唱えられており、ミトコンドリア心筋症においては前述のような細胞内のエネルギー代謝の変化が機能的イメージングによって明らかとなっている。そこで、筆者らはミトコンドリア心筋症に対する L-アルギニンの投与効果を  $^{11}\text{C}$ -酢酸 PET を用い評価した<sup>7)</sup>。6 人の MELAS 患者に対して 0.5g/kg の L-アルギニンを 30 分で点滴静注し、その前後で  $^{11}\text{C}$ -酢酸 PET を撮像して TCA 回路の活動度 (Kmono) ならびに心筋血流量 (MBF) を解析した。結果、4 人の患者において左室全体における TCA 回路活動度の改善が認められた。ミトコンドリア病では細胞内ヘテロプラスミーのため、同じ臓器内においても障害の程度が異なる特徴を有する。そのため、左室を 9 分画し TCA 回路の活動度を評価したところ、左室全体では有意に改善を示さなかった 2 名においても 5 領域で、その活動性が改善していることが分かった。また、L-アルギニンの薬理作用は血管拡張と考えられていたため、MBF と TCA 回路の活動度の関連を bull's eye map を用いて検討した。当初、MBF の改善領域と TCA 回路の活動度改善領域は一致するものと考えていたが、驚くべきことに、TCA 回路の代謝率の改善は血流の変化とは独立していることが判明した (図 2)。アルギニンは多くの細胞内代謝に関与する。例えば尿、シトルリン、オルニチン、クレアチン、アグマチン、一酸化窒素などの前駆体となる。なお、オルニチンは主にグルタミンとなりオキシグルタル酸に変換され TCA 回路の構成器質となる。そのため、L-アルギニンの投与により過剰となったオキシグルタル酸が TCA 回路の代謝促進に寄与したものと推定された。(図 1)。

### (他のエネルギー代謝治療薬)

ミトコンドリア心筋症に対して、L-アルギニン以外にもいくつかのエネルギー代謝に対する治療が試みられている (図 1)。従来から、解糖系におけるピルビン酸からの乳酸産生を抑えるため、ピルビン酸をア



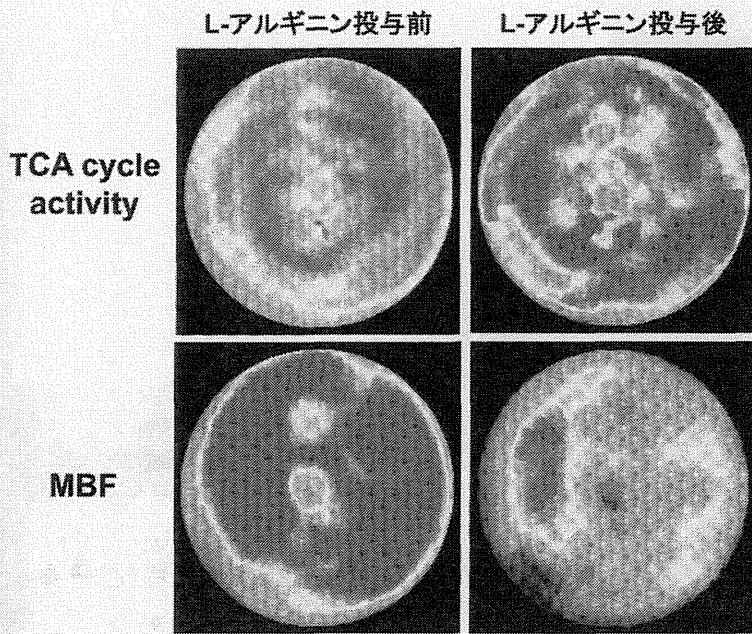


図2  
L-アルギニン投与前後における  
TCA 回路活動度ならびに心筋血流量の比較  
MBF : 心筋血流量 (文献7より引用, 一部改変)  
心筋における代謝と循環が解離している。

セチル CoA に変換するピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) の補酵素であるビタミン B<sub>1</sub> が高乳酸血症に対して用いられている。また、脂肪酸からのエネルギー産生を増加するため、長鎖脂肪酸をミトコンドリア内へ移行する担体である L-カルニチンも治療に用いられている。また、ミトコンドリアの呼吸鎖における電子伝達の担体であるコエンザイム Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) も治療に用いられている。一方、呼吸鎖障害に伴った酸化ストレスを軽減するため、従来から抗酸化ビタミン (E, C) なども治療に用いられてきたが、最近では、強力な抗酸化作用を有する EPI-743 など新たに開発され、一部のミトコンドリア病において既に効果が認められている<sup>10)</sup>。また、乳酸産生の亢進によって枯渇する可能性があるピルビン酸の補充も治療薬として試みられており、抗酸化作用を有することも推定されている<sup>11)</sup>。

### おわりに

ミトコンドリア心筋症は呼吸鎖の障害によって引き起こされる病態であり、生体機能イメージングは他の心筋症との鑑別に有用である。また、L-アルギニンには血管拡張作用ならびに代謝促進作用という2種類の薬理学的効果があると考えられ、経口アルギニン製剤投与によって中・長期的な心機能の改善を期待される。さらに、ミトコンドリア内の代謝異常を標的とした新しい薬の開発も進んでおり、ミトコンドリア心筋症に

おいて、診断から代謝治療へのパラダイムシフトが起きている。

### 文献

- 1) Elliott HR, Samuels DC, Eden JA, *et al.* Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population. *Am J Human Genet.* 2008;83:254-260.
- 2) Carvalho PA, Chiu ML, Kronauge JF, *et al.* Subcellular distribution and analysis of technetium-99m-MIBI in isolated perfused rat hearts. *J Nucl Med* 1992;33:1516-1522.
- 3) Knapp FF Jr, Ambrose KR, Goodman MM. New radiiodinated methyl-branched fatty acids for cardiac studies. *Eur Nucl Med.* 1986;12:39-44.
- 4) Klein LJ, Visser FC, Knaapen P, *et al.* Carbon-11 acetate as a tracer of myocardial oxygen consumption. *Eur J Nucl Med.* 2001;28:651-668.
- 5) Kudo T, Hata T, Kagawa S, *et al.* Simple quantification of myocardial perfusion by pixel-by-pixel graphical analysis using carbon-11 acetate and nitrogen-13 ammonia. *Nucl Med Commun.* 2008;29:679-685.
- 6) Ikawa M, Kawai Y, Arakawa K, *et al.* Evaluation of respiratory chain failure in mitochondrial cardiomyopathy by assessments of <sup>99m</sup>Tc-MIBI washout and <sup>123</sup>I-BMIPP/<sup>99m</sup>Tc-MIBI mismatch. *Mitochondrion.* 2007;7:164-170.
- 7) Arakawa K, Kudo T, Ikawa M, *et al.* Abnormal myocardial energy-production state in mitochondrial cardiomyopathy and acute response to L-arginine infusion. *Circ J.* 2010;74:2702-2711.
- 8) Koga Y, Akita Y, Nishioka J, *et al.* L-arginine improves the symptom of strokelike episodes in MELAS. *Neurology* 2005; 64:710-712.
- 9) Koga Y, Akita Y, Nishioka J, *et al.* MELAS and L-arginine therapy. *Mitochondrion.* 2007;7:133-139.
- 10) Sadun AA, Chicani CF, Ross-Cisneros FN, *et al.* Effect of EPI-743 on the clinical course of the mitochondrial disease Leber hereditary optic neuropathy. *Arch Neurol.* 2012;69:331-338.
- 11) Komaki H, Nishigaki Y, Fuku N, *et al.* Pyruvate therapy for Leigh syndrome due to cytochrome c oxidase deficiency. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1800:313-315.

神経眼科 31 巻 4 号

3. 題名：頭痛とミトコンドリア病

英文標題：Headache and mitochondrial disorders

著者名：飯塚高浩

英文著者名：Takahiro Iizuka

著者所属名：北里大学医学部神経内科学

英文著者所属名：Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine

ランニングタイトル

頭痛と MELAS

図に関しては、図 2 以外は原則カラーでの掲載を希望します。

Key words :

MELAS, headache, stroke-like episode, seizure, MRI

要約:298 字

ミトコンドリア病は、呼吸鎖・酸化的リン酸化系の障害によって生じる全身性疾患である。本疾患は、ミトコンドリア DNA、核 DNA あるいはゲノム間の相互伝達障害でも生じる。MELAS は、頭痛、意識障害、痙攣および脳卒中様発作を特徴とするミトコンドリア病である。頭痛は脳卒中様発作の代表的な初発症状であり、sumatriptan にも反応し得ることから、片頭痛と共通した病態が存在する可能性がある。頭部の疼痛刺激は三叉神経第 1 枝を介して三叉神経・頸髄複合体に伝えられる。脳表血管は三叉神経第 1 枝によって神経支配されているが、脳実質や細動脈には疼痛感受性はない。mitochondrial angiopathy と三叉神経血管系の関係に着目し、臨床的視点から脳卒中様発作と頭痛について述べる。

Abstract: 199 words

Mitochondrial disorders are a heterogeneous group of multisystem disorders caused by defects in the respiratory chain/oxidative phosphorylation system. The mitochondrial respiratory chain can be affected by mutations in either mitochondrial or nuclear genome or as the result from inter-genomic communication. MELAS is one of the most common phenotypes characterized by headache, self-limiting encephalopathy, seizure and stroke-like episodes (SEs). Migraine-like headache is the most common presenting symptom of SEs and may respond to sumatriptan, suggesting the presence of shared mechanism of head pain between SEs and migraine. Pain signals in the head are conducted through the first division of the trigeminal nerve to the trigemino-cervical complex. The trigeminal nerve fibers innervate the large and small pial arteries, but the cerebral parenchyma is not a pain-sensitive structure. The origin of head pain during SEs remains unknown; however, early development of headache during SEs suggests early involvement of pain-sensitive surface blood vessels. We speculate that perivascular leakage from surface blood vessels may play an important role in the initiation of SEs, which activates perivascular trigeminal afferents causing headache and increases neuronal excitability leading to stroke-like events. We discuss a possible association between mitochondrial angiopathy and trigeminovascular system from clinical point of view.

## はじめに

ミトコンドリア病は、ミトコンドリアの呼吸鎖・酸化リン酸化系の障害によって生じる全身性疾患である<sup>1</sup>。呼吸鎖・酸化リン酸化系を構成している呼吸鎖複合体蛋白の多くは、ミトコンドリア DNA (mtDNA) と核 DNA (nDNA) の両者によってコードされていることから、いずれの遺伝子の変異でも呼吸鎖活性が低下する<sup>1</sup>。また、mtDNA の量的・質的異常は mtDNA と nDNA のゲノム間の伝達障害によってもミトコンドリア病は生じる<sup>1</sup>。ミトコンドリアは赤血球以外の全身の組織や細胞に存在しているため、多彩な全身症状を生じ得る。嫌氣的条件下では、細胞は解糖系によってグルコース 1 分子から 2 分子の ATP が産生するが、好氣的条件下では、酸化リン酸化によって、グルコース 1 分子から最大 38 分子の ATP が産生することができる。一方、ミトコンドリアは、ATP 産生過程で活性酸素 (ROS) を産生しているため、酸化ストレスに常に暴露されており、障害を受けやすい細胞内小器官でもある。障害を受けたミトコンドリアはマイトファジーによって排除され、その品質が管理されている。ミトコンドリアは、老化、アポトーシス、カルシウムのホメオスタシス、腫瘍あるいは種々の神経変性疾患に深く関与している。

本稿では、ミトコンドリア病総論と片頭痛について述べた後、mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)<sup>2</sup>の脳卒中様発作 (SE) に焦点を絞って、ミトコンドリア病における頭痛について述べる。治療は割愛する。

### 1. ミトコンドリア病の総論

#### 1-1) ミトコンドリア DNA と遺伝

ミトコンドリアは各細胞に数百～数千個存在し、個々のミトコンドリアは数個～10個の mtDNA を有している。mtDNA は 16,569 塩基対からなる二重鎖環状構造をしており、22 個の transfer RNA、2 個の ribosome RNA、および呼吸鎖複合体をコードする 13 個のポリペプチド遺伝子で構成されている<sup>1</sup>。ミトコンドリア内蛋白の多くは、nDNA によってコードされており、細胞質からミトコンドリア内に取り込まれている。

ミトコンドリア遺伝の基本は、母系遺伝、ヘテロプラスミー、閾値効果、有糸分裂による無作為分離である<sup>1</sup>。精子のミトコンドリアはユビキチン化によって受精時に排除されるため、受精卵のミトコンドリアおよび mtDNA はすべて卵子由来 (母系遺伝) である。しかし、骨格筋の mtDNA の 90% は父親由来であったことが証明されたミトコンドリア筋症の 28 歳男性例が、例外として報告されている<sup>3</sup>。また、mtDNA の欠失の殆どは孤発例であり、卵子形成あるいは胚発生初期に生じると考えられている。ヘテロプラスミーとは、変異型と野生型 mtDNA が共存する現象である。ヘテロプラスミーは個々のミトコンドリア内でもミトコンドリア間でも生じ、細胞や組織レベルでも存在する。閾値効果とは、変異型あるいは欠失型の mtDNA の細胞内の含有率がある一定の水準に達すると細胞の機能障害が生じる現象である。酸素代謝に依存度の高い組織や臓器では閾値は低く、障害されやすい。ミトコンドリアは、有糸分裂の際、娘細胞に無作為に分配されるため、細胞内に占める変異ミトコンドリアの変異率も変化していく。これが同一家系内でも患者により症状や重症度が異なっている要因の一つである。

#### 1-2) 古典的ミトコンドリア脳筋症と mtDNA 枯渇症候群

ミトコンドリア病は、エネルギー依存度の高い中枢神経系、骨格筋および心筋が障害されやすいため、古くからミトコンドリア脳筋症の名称で呼ばれている。MELAS、myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (MERRF)および Kearns-Sayre syndrome/chronic progressive external ophthalmoplegia (KSS/CPEO) の3型が、古典的なミトコンドリア脳筋症の約60%を占め、Leigh 脳症が続いて多いと言われている。MELAS は、SE、てんかん、片頭痛様の頭痛を特徴とし、MERRF は、てんかん、ミオクロームス、小脳失調、筋症状を特徴としている。慢性進行性外眼筋麻痺を呈する KSS と CPEO は一括して述べられることが多いが、外眼筋麻痺、網膜色素変性症、心伝導障害の3徴を呈するものを KSS と呼び、その他の外眼筋麻痺を伴うミトコンドリア病は CPEO としてまとめられている。これらの3疾患に共通する特徴は、低身長、痩せ、感音性難聴、血液および髄液乳酸値の上昇である。筋生検では、筋鞘膜下のミトコンドリアの異常集積を反映し、ゴモリ・トリクローム変法染色で赤色に染まる ragged-red fibers (RRF) を認める。また、MELAS では小血管内へのミトコンドリアの異常集積を示す strongly SDH-reactive blood vessels (SSVs) が高率に認められる。

最近では、nDNA 変異によって mtDNA が著明に減少する mtDNA 枯渇症候群 (MDS) が報告されてきている<sup>4</sup>。MDS は、ミトコンドリアの核酸合成に関与している TK2、SUCLA2、SUCLG1、RRM2B、DGUOK、thymidine phosphorylase (TYMP) 遺伝子、あるいは mtDNA の複製に関与している DNA polymerase  $\gamma$  (POLG) や C10orf2 (Twinkle) 遺伝子の変異によって生じる常染色体劣性遺伝形式をとる疾患である。中枢神経系や骨格筋の他、肝臓、末梢神経あるいは消化器系がしばしば障害される。TYMP 遺伝子変異に起因する mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy (MNGIE) や POLG 遺伝子変異に起因する肝脳症候群は MDS の代表的疾患である。両疾患ともに稀な疾患であるが、眼球運動障害を生じることから眼科でも遭遇し得る疾患である。

MNGIE の多くは小児期から20歳までに発症し、体重減少、悪心、嘔吐、嚥下障害、逆流性食道炎、腹痛、胃拡張、下痢などの多彩な胃腸運動障害が出現し、末梢神経障害、眼瞼下垂、外眼筋麻痺をしばしば生じる。その他、肝機能障害、貧血、感音性難聴、低身長、自律神経障害、排尿障害、心筋症などを随伴する。血漿中の thymidine と deoxyuridine が増加し、MRI 上瀰漫性白質障害を認める。臨床経過は進行性であり平均40歳頃死亡する<sup>5</sup>。

POLG 遺伝子変異に関連する症候群は多彩であり、CPEO、myoclonic epilepsy, myopathy, sensory ataxia (MEMSA)、mitochondrial recessive ataxia syndrome (MIRAS)、sensory ataxia, neuropathy, dysarthria, ophthalmoplegia (SANDO)、Alpers 症候群などが報告されている。Alpers 症候群は、POLG 遺伝子関連疾患の中で最も重篤な病型である<sup>6</sup>。通常2~4歳頃痙攣で発症し、脳症と痙攣発作を繰り返し、精神発達遅滞、末梢神経障害、肝機能障害が進行する。本疾患では、MELAS と同様に SE を認め、てんかんと頭痛発作を生じる。SE を繰り返し、ミオクロームス、パーキンソニズム、感音性難聴、皮質盲、高次機能障害が進行し、肝不全に至る。脳は萎縮し、筋生検では脂肪変性、肝細胞壊死、肝硬変、ミトコンドリアの増加を認め、肝細胞内の mtDNA は著明に減少している。3ヶ月から12歳頃までに死亡する。

## 2. 片頭痛とミトコンドリア

### 2-1) 片頭痛の病態