

ミトコンドリア病における頭痛を理解するためには片頭痛の病態を知る必要がある。片頭痛の視覚前兆は後頭葉の血管収縮によって生じ、頭痛発作は血管拡張によって生じるという Wolff の血管説⁷が長い間広く受け入れられてきたが、現在では血管拡張によって頭痛が生じるとは考えられてはいない^{8,9}。また、視覚前兆も虚血ではなく、後頭葉皮質に生じた皮質拡張性抑制 (CSD) によって生じると考えられている^{10,11}。CSD は、一過性の脱分極に引き続いて生じる神経細胞とグリア細胞の電気活動の抑制が 2~3mm/分の速度で伝播していく現象である。家族性片麻痺性片頭痛 (FHM) では現在 3 つの責任遺伝子が知られているが、FHM 遺伝子ノックインマウスモデルで、皮質から皮質下に伝播する拡張性抑制 (SD) も示されており¹²、意識障害も含め、片麻痺性片頭痛にみられる様々な局所神経徴候が、皮質あるいは皮質下に伝播する SD によって説明されている。

頭痛は三叉神経血管系の活性化によって説明されている⁹。頭蓋内組織では、頭蓋底部の硬膜、硬膜動脈、脳表の太い動脈、静脈洞および流入静脈に疼痛感受性がある¹³。また、三叉神経、舌咽神経、迷走神経および上位頸神経の頭蓋内部分にも疼痛感受性がある。しかし、脳実質や実質内の細動脈 (arterioles) には痛覚感受性はない。一方、頭蓋外組織では、皮膚、粘膜、筋膜、筋肉、血管および骨膜に疼痛感受性があるが頭蓋骨にはない。疼痛感受性のある頭蓋内組織は、三叉神経 (主に第 1 枝) と上位頸神経 (C1、C2) の感覚神経支配を同側性に受けている。三叉神経からの侵害刺激は、延髄から C2 レベルまで分布している三叉神経脊髄路核 (三叉神経頸髄複合体) に伝えられるが、後頭蓋窩と後頭部からの侵害刺激は、上位頸神経によって頸髄後角に伝えられている。C1 および C2 レベルでは両神経からの侵害刺激が収束している¹³。三叉神経脊髄路核からの神経線維は対側の三叉神経視床路を上行し、視床の後内側腹側核に投射している。その後、侵害情報は頭頂葉皮質の一次感覚野に伝えられているが、三叉神経脊髄路核から直接あるいは間接的に視床下部、前部帯状回および島皮質にも伝えられている。

片頭痛発作では、肥満細胞から放出される histamine、三叉神経終末から放出される calcitonin gene-related peptide (CGRP)、neurokinin A、substance P などの神経ペプチドによって、脳表血管および硬膜血管で無菌性炎症を生じ三叉神経終末が感作されると考えられている (末梢性感作)。さらに、それに引き続く脳幹および視床における感作 (中枢性感作) が、皮膚アロディニアに深く関与していると考えられている¹⁴。CSD が三叉神経血管系を活性化することも示されている^{15,16}。しかし、片頭痛発作は、末梢からの侵害刺激がなくても中枢機序のみでも生じる可能性や、片頭痛の発生源は脳幹上部にあるとする考えも提唱されている。

2-2) 片頭痛におけるミトコンドリア

1980 年代から片頭痛にミトコンドリアが関与しているのではないかと推測されてきた^{17,18}。形態学的エビデンスとしては、RRF、COX 欠損線維あるいはミトコンドリアの形態異常が、遷延性前兆を有する片頭痛、FHM あるいは片頭痛性脳梗塞患者で示されている¹⁹⁻²²。生化学的エビデンスとしては、片頭痛患者では、髄液乳酸値の上昇²³、phosphocreatine/inorganic phosphate 比の低下²⁴⁻²⁵、N-acetylaspartate/choline 比の低下²⁶ あるいは ADP 上昇²⁵ が、³⁰P-MR spectroscopy で示されている。また、血小板中の superoxide dismutase、NADH-dehydrogenase、citrate synthase および cytochrome-c-oxidase (COX) の低下も示されている^{27,28}。遺伝的エビデンスとしては、片頭痛には母系遺伝の傾向があることから、mtDNA あるいは X 染色体に関連しているのではないかと推測されている²⁹。MELAS は頭痛発作を生じる代表的なミトコンドリア

ア病であるが³⁰⁻³⁴、MELASのmtDNA変異と片頭痛との関連は証明されていない¹⁶。また、C16519TとG3010AのmtDNAの1塩基多型が周期性嘔吐症と片頭痛に関係していることが示されている³⁵。FHMはミトコンドリア病ではないが、FHMにみられる片頭痛重積発作は、MELASのSEと症候学的に類似している^{36,37}。FHMは責任遺伝子によって3型に分類されている。アストロサイトに発現しているNa⁺/K⁺ATPase pumpのα2 subunitをコードしているATP1A2遺伝子に変異を有するFHM2型では、ATPase pumpのloss of functionにより、シナプス間隙に放出されたグルタミン酸が排除されないため、細胞外のグルタミン酸濃度が上昇し、ニューロンの興奮性の亢進を招き、CSDが誘発されやすくなると推測されている³⁸。シナプスの機能障害や興奮性亢進がCSDを含めた片頭痛発作に深く関与していることを示している^{36,37}。治療上のエビデンスとしては、riboflavin、coenzyme Q10、magnesium、niacin、carnitine、topiramate、lipoic acidなどのミトコンドリア代謝を促進する薬剤が片頭痛にも有効であることが示されている¹⁶。

以上から、代謝産物蓄積による三叉神経血管系の活性化、疼痛伝達調節系に関与している脳幹神経諸核の興奮性亢進、脳血管壁内のミトコンドリア機能異常による外的刺激に対する脳血管感受性亢進、局所脳血流変動あるいは血管壁ROS過剰産生など、ミトコンドリア機能異常に起因する様々な片頭痛発症機序が推測されている¹⁶。これらは、ミトコンドリア病における頭痛の発症機序を推測する上で重要である。

3. MELAS

3-1) MELASの概念

MELASはミトコンドリア脳筋症の中では最も頻度が高く、本邦における有病率は人口10万あたり0.18人と報告されている³⁹。乳児期の精神運動発育は一般に正常であるが、低身長、やせ、感音性難聴、嘔吐、頭痛、てんかん発作が徐々に出現し、SEを繰り返すようになる。

1990年、GotoらがmtDNAのtRNA^{LEU(UUR)}(MT-TL1) A3243G点変異を報告してから⁴⁰、40種以上の遺伝子変異がMELAS、MELAS重複症候群あるいはMELAS類似例で報告されている³⁴。MT-TL1のA3243G変異が80%と最も多く、T3271C変異が10%を占めている。MT-TL1以外のtRNAの点変異は稀である。また、ND1、ND3、ND4、ND5、ND6、COX I、COX II、COX IIIなどポリペプチド遺伝子変異でもMELASやMELAS重複症候群が生じることが示されている。その他、POLG遺伝子変異でもMELAS類似の脳病変が生じることが報告されている⁴¹。しかし、A3243G点変異を有していてもSEを発症することなく、糖尿病、感音性難聴、心筋症、消化器症状あるいは頭痛のみを呈する場合もある。SEは、「血管の支配域に一致しない脳梗塞様病変を生じる脳卒中のような発作」と漠然と理解されているに過ぎず、明確な定義はない。MELASでは、MT-TL1遺伝子変異によるミトコンドリア蛋白合成障害が主な原因と考えられているが、これらの遺伝子変異がどのようにSE発現に関与しているのかはわかっていない。

3-2) 脳卒中様発作の臨床的特徴

SEは、頭痛、嘔吐、視覚症状、意識障害あるいは痙攣で発症することが多く、脳梗塞のように構音障害や片麻痺で突然発症することは殆どない³⁰⁻³⁴。脳病変は側頭葉や後頭葉に生じることが多く、同名半盲や皮質盲を生じやすい(図1)³⁰⁻³⁴。失語や精神症状で発症することも少なくない。発症後意識障害が遷延することが多く、複雑部分発作重積をしばしば合併する³⁴。脳卒中

発症早期の痙攣発作の出現頻度は約 2~33%と報告されているが⁴²、MELAS では、SE 急性期の約 70%に痙攣発作を生じる³⁴。特に、SE 発症後数週間は痙攣発作を生じやすいことから、その間は脳皮質の興奮性が亢進していると推測される³⁰⁻³⁴。痙攣発作を契機に病巣が周辺皮質に進展することから、痙攣は病巣を進展させる増悪因子の一つである³²。

頭痛は、SE の最も多い初期症状の一つであり、発作の約 70%に認める³⁴。頭痛は、拍動性で、悪心・嘔吐を伴うことが多く、病巣側に強く、数日~数週間持続し、経過中意識障害や痙攣発作を随伴する³⁰⁻³⁴。典型的な片頭痛発作との違いは、MELAS では頭痛がしばしば遷延し、意識障害や痙攣発作を随伴する点である。後頭葉病変では視覚前兆や視野障害を生じる。また、感染症や頭部外傷³³によって SE が誘発されることがある。

急性期を過ぎれば神経徴候は通常改善する。脳皮質は萎縮するが、成人発症例では同名半盲や失語も改善することが多い³⁴。しかし、長期的には SE を反復し、高次機能は徐々に低下し、ADL は著しく低下する。MELAS 患者 96 例を対象に、本邦で実施された長期予後調査の結果、18 歳未満で発症した若年発症型と 18 歳以降に発症した成人発症型、両群ともに発症 5 年以内に ADL が急速に低下することが報告された³⁹。死亡率は若年発症型の方が高く、若年発症型の 10 年生存率は約 70%、成人発症型は約 90%と報告された。一方、コロンビア大学から、A3243G 点変異を有し SE を発症している MELAS 患者 31 例と未発症例の A3243G 点変異保因者 54 例、計 85 例の長期予後が報告された⁴³。観察期間中 SE を発症した患者を含め MELAS 患者 55 例中 21 例が死亡し、平均死亡年齢は 34±19 歳、55 例の平均生存期間は 16.9 年と報告された⁴³。

3-3) 脳卒中様発作の画像所見

典型的な病変は、血管支配域に一致していない脳皮質を中心とする浮腫性病変である(図 1)³⁰⁻³⁴。病変は側頭・頭頂・後頭葉に好発し、正中偏倚を伴う広範な浮腫を生じることもある³⁴。SE の約 60%で、初期病変が数週間かけて周辺皮質に緩徐に進展する。この緩徐進行性拡大 (slowly progressive spread) は MELAS の SE に特徴的な所見である³²。亜急性期になると脳浮腫は次第に消退し、層状皮質壊死に相当する脳回に沿う T1 強調高信号域を高率に認める³⁴。慢性期になると脳皮質は菲薄化し脳室も拡大する。しかし、病巣がほぼ消失することもある。

急性期脳皮質病変は拡散強調画像では高信号域として描出されるが、apparent diffusion coefficient (ADC) 値が脳梗塞急性期のように極端に低下することは稀である。むしろ、ADC 値は健常部に比べ軽度低下、同程度、あるいは上昇している³²⁻³⁴。MELAS では vasogenic edema 生じると報告されているが⁴⁴、亜急性期には層状皮質壊死を高率に認め、病理学的にもニューロンが脱落していることから、cytotoxic edema も混在していると思われる³⁴。てんかん重積発作を随伴した場合には ADC 値も低下する³⁴。また、ADC 値が一般に上昇しているのは、vasogenic edema が発症早期から脳皮質に生じているためと思われ、血液脳関門 (BBB) の破綻や脆弱性が基盤にあると推測される^{34,44}。SE 急性期には、病巣周囲の脳溝を走行する軟膜・軟髄膜動脈 (pial arteries, leptomeningeal arteries) の分枝が拡張している(図 2)。発作急性期には髄液中の CGRP も上昇していることから³⁴、MELAS においても病巣周囲の三叉神経血管系は亢進しているのではないかと推測する。

小児では発症数時間以内の超急性期には局所脳血流は低下していると報告されている⁴⁵。しかし、成人例ではその殆どで、発症後数日~数週以内には責任病巣の局所脳血流は増加している(図 2)³⁴。この血行動態の違いは、脳血流 SPECT の実施時期、あるいは発症年齢の違いによ

るものなのかは明らかではない。SE は脳塞栓症と異なり、発症時刻を明確に決めることはしばしば困難である。痙攣発作以外、突発発症することは殆どなく、特に成人発症例では、頭痛、嘔吐、視野障害、言語障害あるいは精神症状が数日以上かけて進行することが多く、発症早期に臨床症状のみから SE と診断することは困難である。

近年、arterial spine labeling 法を用いた perfusion MRI によって、SE 発症急性期に局所脳血流が増加することが確認されている⁴⁶。さらに、SE 発症の数週～数ヶ月前から、次期病変出現部位に一致して局所脳血流が増加している症例が報告されている⁴⁷。この pre-symptomatic hyperperfusion の発症機序は不明であるが、次期病変出現部位では潜在的に大脳皮質ニューロンの興奮性が変動し、シナプスの活性化が間欠的に生じていることを暗示している。

SE 発症急性期には責任病巣の局所脳血流量と脳糖代謝量は増加しているが⁴⁸、同部の脳酸素代謝量および脳酸素摂取率は低下していることが報告されている^{49,50}。これは、急性期にはエネルギー需要の増加に伴い糖代謝も亢進するが、それに見合うだけの酸素を消費できていないことを示唆している。この糖代謝と酸素代謝の uncoupling は、酸化的リン酸化障害による酸素の利用障害が SE の中核的病態であり、脳の血流障害が一次的な原因ではないことを示している。また、急性期には乳酸値も上昇し、N-acetyl aspartate も低下している³⁴。発作急性期には病巣の嫌氣的解糖が亢進しており、病巣の進展とともに乳酸蓄積部位も移動する（図 2）。

亜急性期になると局所脳血流増加や糖代謝の亢進は目立たなくなる。しかし、この時期になると主病巣は過還元状態（酸化ストレス過剰状態）に陥っていることが PET で示されている⁴⁸。糖代謝の亢進に引き続く ROS の過剰産生がその要因と推測される。興味あるのは、急性期ではなく亜急性期に過還元状態になっていることである。このような亜急性期の持続的 ROS 産生過剰状態は大脳皮質の遅発性萎縮に関与している可能性がある。

慢性期になると陳旧性病巣の糖代謝、酸素代謝および脳血流は低下する。MRI 上明らかな病巣がなくても、過去に病巣が出現した部位では局所脳血流は低下している（図 2）。発作間欠期に SPECT を行うと、脳血流分布が不均一に描出されることが多い。

3-4) 脳卒中様発作の脳波所見

SE 急性期には病巣に一致して焦点性あるいは片側性に周期性てんかん型放電を高率に認める³⁴。経時的に記録すると、発症第 4 病日には病巣周囲に鋭波が周期性に出現し、第 8 病日には発作波はさらに鋭さを増し、subclinical seizure に移行し、同日痙攣発作を生じた症例を経験している⁵¹。周期性てんかん型放電は必ずしもてんかん発作を反映した放電ではないが、ニューロンの興奮性が持続的に亢進していることを裏付けるものである。

3-5) 脳卒中様発作の病態仮説

ミトコンドリアの蛋白合成障害と酸化的リン酸化障害が MELAS の根本的な病態である。SE に関して、現在 mitochondrial angiopathy と cytopathy の 2 つの仮説が提唱されている。前者は、軟髄膜動脈や細動脈の血管平滑筋細胞や血管内皮細胞内のミトコンドリアの機能異常に基づく虚血性血管障害説であり、後者は細胞内ミトコンドリアの機能異常に基づく細胞内代謝障害説である。その他、血管内皮依存性 NO の低下、血漿 L-arginine の低下、脳血管 COX 過剰発現、酸化ストレス、あるいはニューロンの興奮性亢進など、様々な病態仮説が提唱されている³⁴。

Koga らは、MELAS 患者では血漿中 L-arginine 濃度と血管内皮依存性上腕動脈拡張能が低下

しており、SE 超急性期には局所脳血流が低下していることから、SE は血管内皮細胞障害による脳血管拡張障害あるいは部分的狭窄に基づく虚血性障害であると推測し、発症超急性期に L-arginine を静注し、神経症状が急速に改善することを報告した⁵²。その他、L-arginine の内服により SE の発作頻度も減少することを報告している⁵³⁻⁵⁵。

一方、成人発症の MELAS では、受診時には既に局所脳血流が増加していることが殆どであり、脳表血管も早期から拡張している（図 2）。L-arginine の臨床効果は、膜安定化作用、シナプス伝達調節作用⁵⁶あるいは TCA 回路賦活作用⁵⁷など、血管拡張以外の作用も関与していること推測される。片頭痛患者にニトログリセリンを投与すると、即時型と遅発型の NO 供与体誘発頭痛が誘発される⁵⁸。健康人では遅延型 NO 供与体誘発頭痛を引き起こすことは稀であるが、片頭痛患者ではしばしば片頭痛発作が誘発される。NO 前駆物質である L-arginine を SE 急性期に投与すると、なぜ片頭痛類似の頭痛発作までが改善するのか、片頭痛側の病態からみると不思議な現象である。また、NO はミトコンドリア機能や mtDNA の生合成に重要な役割を果たしていることが知られている⁵⁹。NO は局所脳血流を増加させ組織への酸素供給を増加させるが、高濃度の NO は COX と結合し、COX 活性を低下させ、呼吸鎖機能を低下させることが知られている。また、活性化したアストロサイトから産生された NO は神経細胞死を助長することも示されている⁶⁰。一方、脳虚血あるいは低血糖時には、NO に脳保護効果があることが示されており、NO は 5'-AMP-activated protein kinase を活性化し、ニューロンに発現しているグルコーストランスポーター（GLUT3）を介するグルコースの取り込みを促進し、解糖系を賦活する効果があることも報告されている⁶¹。

3-6) 脳卒中様発作急性期の病態と頭痛

著者らは、自験例の臨床データに基づいて、局所脳血流増加、毛細血管透過性亢進、ニューロンの脆弱性、およびニューロンの興奮性の亢進（neuronal hyperexcitability）が SE の特徴であり、neuronal hyperexcitability が SE の発症と病巣の進展に重要な役割を果たしていると報告してきた³⁰⁻³⁴。また、SE はニューロンと血管両者が相互に関連している非虚血性発作（non-ischemic neurovascular event）であるとも報告してきた^{33,34}。neuronal hyperexcitability の発症機序は不明であるが、細胞外 K^+ イオン、 Ca^{2+} イオン、あるいはグルタミン酸のホメオスタシスの変化など、ATP を必要とするシナプス制御機構の破綻が、細胞膜を不安定にさせている要因の一つではないかと推測する。A3243G 点変異を有するサイブリッドにおいて、グルタミン酸の取り込み能の低下が示されている⁶²。

アストロサイトとニューロンは相互に情報交換しており、アストロサイトはシナプス活動をモニターしている（astrocyte-neuron communication）⁶³⁻⁶⁶。1 個のシナプスは 1 個のアストロサイトによってとり囲まれているが、1 個のアストロサイトは数万のシナプスに接触することによってシナプス活動を制御するとともに、多数の足突起を微小血管に送っている（図 3）。その他、アストロサイトは gap junction を介して遠隔のアストロサイトとも連結している。一旦、グルタミン酸作動性ニューロンが興奮し、シナプス間隙のグルタミン酸濃度が上昇すると、アストロサイトはそれを感知し、活性化する（図 4）。活性化したアストロサイトの Ca^{2+} 濃度は上昇し、足突起から血管拡張物質を放出し、局所脳血流を増加させる（neurovascular coupling）。活性化したアストロサイトは、gap junction を介して隣接するアストロサイトを活性化するだけでなく、ATP やグルタミン酸などの gliotransmitters を放出し、近隣のアストロサイトも活性化

し、神経ネットワークの活動を調節している。基礎状態ではニューロンは細胞外のグルコースと乳酸の両者をエネルギー源として細胞内に取り込んでいる。しかし、シナプス活動が非常に亢進した状態（てんかん発作など）では、エネルギー需要の急激な上昇に対応するため、ニューロンは、グルコースから、astrocyte-neuron lactate shuttle (ANLS) を介してアストロサイトから供給される乳酸にエネルギー源をシフトし、乳酸を取り込み、ATP を得ている (ANLS 仮説：図 4) ⁶⁴⁻⁶⁶。

しかし、MELAS においては、酸化的リン酸化障害のためエネルギー需要の増加に見合った ATP が十分に産生されないことが推測される。SE 急性期には、ニューロンの酸素代謝には限界があるにも関わらず、活性化したアストロサイトは乳酸を送り続けるという、謂わば、ニューロンの酸素代謝とアストロサイトの糖代謝が coupling していない neuron-astrocyte uncoupling 状態が遷延するのではないかと推測する ³⁴。活性化したアストロサイトは局所脳血流を増加させるが、ニューロンは十分な ATP を産生できないため、細胞内代謝不均衡状態が進行し、最終的に最も脆弱な細胞層を中心に層状あるいは偽層状に皮質壊死に陥るのではないかと推測する ³⁴。亜急性期にみられる ROS 過剰産生 ⁴⁸ は、脳障害の増悪因子の一つになっている可能性がある。脳血管周囲の三叉神経終末から放出される CGRP などの神経ペプチドも、片頭痛様頭痛や脳表血管拡張に関与していると推測する ³⁴。抵抗血管である細動脈の血管平滑筋のミトコンドリアの機能異常は、脳虚血を招くのではなく、むしろ上流の脳血管の過度な拡張を生じることにより、血管床における血漿蛋白漏出を助長させている可能性もある。また、血管内皮細胞のミトコンドリアの異常集積は BBB の脆弱性の要因の一つと考えられる。異常なミトコンドリアの集積増加により、脳血管壁内で COX が過剰発現しているとすれば、NO と結合することにより NO を低下させる可能性もある。一方、軟髄膜動脈あるいは脳実質細動脈血管壁における ROS 産生亢進は、局所の BBB を破綻させ、大脳皮質ニューロンの膜の不安定化を惹起させている可能性がある。

SE の初期イベントが脳実質内で生じるのか、あるいは脳実質外（脳表血管）で始まるのかは推測の域を出ない。しかし、発症早期から拍動性頭痛が高率に出現することから、少なくとも発症早期に脳表血管を取り巻く三叉神経第 1 枝求心性線維の侵害受容体が刺激されていることが示唆される。頭蓋内血管は外弾性板を欠いており、脳表血管壁における ROS 過剰産生、それに引き続く血管外蛋白漏出は三叉神経終末を刺激し、三叉神経血管系の活性化を介して片頭痛類似の頭痛発作を誘発している可能性がある。また、血管外漏出は脳実質の細動脈や毛細血管にも波及し、脳実質内の細胞内外のイオン環境を変え、neuronal hyperexcitability 状態を惹起するのではないかと推測する。頭痛は単なる MELAS の部分症状ではなく、SE の始まりを告げる警告サインでもある。

おわりに

MELAS における頭痛の発症機序は未だ不明であるが、SE と片頭痛重積発作との臨床的類似性から脳の病態を考察した。将来これらの病態が細胞レベルで解明され、より効果的な治療法が開発されることを期待する。

利益相反： (無) ・ 有

文 献

1. DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial Respiratory-Chain Diseases. *N Engl J Med* **348**: 2656-2668, 2003.
2. 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.
3. Schwartz M, Vissing J: Paternal inheritance of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* **347**: 576-580, 2002.
4. El-Hattab AW, Scaglia F: Mitochondrial DNA depletion syndromes: review and updates of genetic basis, manifestations, and therapeutic options. *Neurotherapeutics* **10**: 186-198, 2013.
5. Nishino I, Spinazzola A, et al: Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science* **283**: 689-692, 1999.
6. Davidzon G, Mancuso M, et al: POLG mutations and Alpers syndrome. *Ann Neurol* **57**: 921-923, 2005.
7. Wolff HG: *Headache and other head pain*, Oxford University Press, New York, 1963.
8. Olesen J, Burstein R, et al: Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol* **8**: 679-690, 2009.
9. Goadsby PJ, Lipton RB, et al: Migraine--current understanding and treatment. *N Engl J Med* **346**: 257-270, 2002.
10. Cao Y, Welch KM, et al: Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol* **56**: 548-554, 1999.
11. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, et al: Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* **98**: 4687-4692, 2001.
12. Eikermann-Haerter K, Yuzawa I, et al: Enhanced subcortical spreading depression in familial hemiplegic migraine type 1 mutant mice. *J Neurosci* **31**: 5755-5763, 2011.
13. Messlinger K, Dostrovsky JO, et al: Anatomy and Physiology of Head Pain. Olesen J, Tfelt-Hansen P, et al (eds): *The Headaches, 3rd ed*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, pp 95-109.
14. Burstein R, Cutrer MF, et al: The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain* **123**: 1703-1709, 2009.
15. Zhang X, Levy D, et al: Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *J Neurosci* **30**: 8807-8814, 2010.
16. Zhang X, Levy D, et al. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Ann Neurol* **69**: 855-865, 2011.
17. Sparaco M, Feleppa M, et al: Mitochondrial dysfunction and migraine: evidence and hypotheses. *Cephalalgia* **26**: 361-372, 2006.
18. Yorns WR Jr, Hardison HH: Mitochondrial dysfunction in migraine. *Semin Pediatr Neurol* **20**: 188-193, 2013.
19. Montagna P, Sacquegna T, et al: Mitochondrial abnormalities in migraine. Preliminary findings. *Headache* **28**: 477-480, 1988.
20. Bresolin N, Martinelli P, et al. Muscle mitochondrial DNA deletion and 31P-NMR spectroscopy alterations in a migraine patient. *J Neurol Sci* **104**: 182-189, 1991.
21. Uncini A, Lodi R, et al. Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by 31P-MRS in familial hemiplegic migraine. *J Neurol Sci* **129**: 214-222, 1995.
22. Majamaa K, Finnila S, et al: Mitochondrial DNA aplogroup U as a risk factor for occipital stroke in migraine. *Lancet* **352**: 455-456, 1998.
23. Okada H, Araga S, et al: Plasma lactic acid and pyruvic levels in migraine and tensiontype headache. *Headache* **38**: 39-42, 1998.
24. Barbiroli B, Montagna P, et al: Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by 31P magnetic resonance spectroscopy in patients affected by migraine with aura. *Neurology* **42**: 1209-1214, 1992.
25. Montagna P, Cortelli P, et al. 31P-Magnetic resonance spectroscopy in migraine without aura. *Neurology* **44**: 666-669, 1994.

26. Gu T, Ma XX, et al: Metabolite concentration ratios in thalami of patients with migraine and trigeminal neuralgia measured with 1H-MRS. *Neurol Res* **30**: 229-233, 2008.
27. Shimomura T, Kowa H, et al: Platelet superoxide dismutase in migraine and tension-type headache. *Cephalalgia* **14**: 215-218, 1994.
28. Sangiorgi S, Mochi M, et al: Abnormal platelet mitochondrial function in patients affected by migraine with and without aura. *Cephalalgia* **14**: 21-23, 1994.
29. Lemos C, Alonso I, et al: Assessing risk factors in migraine: Differences in gender transmission. *PLoS One* **7**:e50626, 2012.
30. Iizuka T, Sakai F, et al: Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome. *Neurology* **59**: 816-824, 2002.
31. Iizuka T, Sakai F, et al: Response to sumatriptan in headache of MELAS syndrome. *Neurology* **61**: 577-578, 2003.
32. Iizuka T, Sakai F, et al: Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS. *Neurology* **61**: 1238-1244, 2003.
33. Iizuka T, Sakai F: Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS: analysis of neurovascular cellular mechanisms. *Curr Neurovasc Res* **2**: 29-45, 2005.
34. Iizuka T, Sakai F: Pathophysiology of stroke-like episodes in MELAS: neuron-astrocyte uncoupling in neuronal hyperexcitability. *Future Neurology* **5**: 61-83, 2010.
35. Zaki EA, Freilinger T, et al: Two common mitochondrial DNA polymorphisms are highly associated with migraine headache and cyclic vomiting syndrome. *Cephalalgia* **29**: 719-728, 2009.
36. Iizuka T, Takahashi Y, et al: Neurovascular changes in prolonged migraine aura in FHM with a novel ATP1A2 gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **83**: 205-212, 2012.
37. Iizuka T, Tominaga N, et al: Biphasic neurovascular changes in prolonged migraine aura in familial hemiplegic migraine type 2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* doi:10.1136/jnnp-2014-307731, 2014.
38. Moskowitz MA, Bolay H, et al: Deciphering migraine mechanisms: clues from familial hemiplegic migraine genotypes. *Ann Neurol* **55**:276-280, 2004.
39. Yatsuga S, Povalko N, et al: MELAS: A nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta* **1820**: 619-624, 2012.
40. Goto Y, Nonaka I, et al: A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* **348**: 651-653, 1990.
41. Deschauer M, Tennant S, et al: MELAS associated with mutations in the POLG1 gene. *Neurology* **68**: 1741-1742, 2007.
42. Camilo O; Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* **35**: 1769-1775, 2004.
43. Kaufmann P, Engelstad K, et al: Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243A>G genotype. *Neurology* **77**: 1965-1971, 2011.
44. Yoneda M, Maeda M, et al: Vasogenic edema on MELAS: a serial study with diffusion-weighted MR imaging. *Neurology* **53**: 2182-2184, 1999.
45. Koga Y, Akita Y, et al: Endothelial dysfunction in MELAS improved by L-arginine supplementation. *Neurology* **66**: 1766-1769, 2006.
46. Tsujikawa T, Yoneda M, et al: Pathophysiologic evaluation of MELAS strokes by serially quantified MRS and CASL perfusion images. *Brain Dev* **32**: 143-149, 2010.
47. Ikawa M, Yoneda M, et al: Detection of preclinically latent hyperperfusion due to stroke-like episodes by arterial spin-labeling perfusion MRI in MELAS patients. *Mitochondrion* **13**: 676-80, 2013.
48. Ikawa M, Okazawa H, et al: PET imaging of redox and energy states in stroke-like episodes of MELAS. *Mitochondrion* **9**: 144-148, 2009.
49. Takahashi S, Tohgi H, et al: Cerebral blood flow and oxygen metabolism before and after a stroke-like episode in patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *J Neurol Sci* **158**: 58-64, 1998.
50. Nariai T, Ohno K, et al: Discordance between cerebral oxygen and glucose metabolism, and hemodynamics in a mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode patient. *J Neuroimaging* **11**: 325-329, 2001.

51. Iizuka T, Sakai F, et al: Regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity during chronic stage of stroke-like episodes in MELAS -- implication of neurovascular cellular mechanism. *J Neurol Sci* **257**: 126-138, 2007.
52. Koga Y, Ishibashi M, et al: Effects of L-arginine on the acute phase of strokes in three patients with MELAS. *Neurology* **58**: 827-828, 2002.
53. Koga Y, Akita Y, et al: L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. *Neurology* **64**: 710-712, 2005.
54. Koga Y, Akita Y, et al: MELAS and L-arginine therapy. *Mitochondrion* **7**: 133-139, 2007.
55. Koga Y, Povalko N, et al: MELAS and L-arginine therapy: pathophysiology of stroke-like episodes. *Ann N Y Acad Sci* **1201**: 104-110, 2010.
56. Hirata K, Akita Y, et al: Effect of L-arginine on synaptosomal mitochondrial function. *Brain Dev* **30**: 238-245, 2008.
57. Yoneda M, Ikawa M, et al: In vivo functional brain imaging and a therapeutic trial of L-arginine in MELAS patients. *Biochim Biophys Acta* **1820**:615-618, 2012.
58. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* **33**: 629-808, 2013.
59. Nisoli E, Carruba MO: Nitric oxide and mitochondrial biogenesis. *J Cell Sci* **119**: 2855-2862, 2006.
60. Stewart VC, Sharpe MA, et al: Astrocyte-derived nitric oxide causes both reversible and irreversible damage to the neuronal mitochondrial respiratory chain. *J Neurochem* **75**: 694-700, 2000.
61. Ciudad P, Almeida A, et al: Inhibition of mitochondrial respiration by nitric oxide rapidly stimulates cytoprotective Glut3-mediated glucose uptake through 5- AMP-activated protein kinase. *Biochem J* **384**: 629-636, 2004.
62. Difrancesco JC, Cooper JM, et al: MELAS mitochondrial DNA mutation A3243G reduces glutamate transport in cybrids cell lines. *Exp Neurol* **212**:152-156, 2008.
63. Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci USA* **91**:10625-10629, 1994.
64. Kasischke KA, Vishwasrao HD, et al: Neural activity triggers neuronal oxidative metabolism followed by astrocytic glycolysis. *Science* **305**: 99-103, 2004.
65. Pellerin L, Bouzier-Sore AK, et al: Activity-dependent regulation of energy metabolism by astrocytes: an update. *Glia* **55**:1251-1262, 2007.
66. McIver SR, Faideau M, et al: Astrocyte-Neuron Communications. Cui, Changhai, et al (eds): *Neural-Immune Interactions in Brain Function and Alcohol Related Disorders*. Springer, New York, 2013, pp 31-64.

図の説明

図 1：脳卒中様発作の MR 画像所見

自験例 4 例の脳卒中様発作急性期の責任病巣を示す。いずれの病巣も血管の支配域を超える連続性病変である。発症後数週間は、大脳皮質を中心とする浮腫病変が焦点性周期性放電を随伴しながら周辺皮質に緩徐に進展する。略語：SE：脳卒中様発作

図 2：症例 2 の 2 回目の脳卒中様発作発症時の画像所見

頭痛と右視野障害が出現したため翌日受診（Day 2）。拡散強調画像では左後頭葉に淡い高信号域を認める。MRS では左後頭葉内側に乳酸が蓄積しており、MRA では左後大脳動脈分枝が軽度拡張している。脳血流 SPECT では左後頭葉の局所脳血流は増加している（過去に脳卒中様発作を生じた右後頭葉皮質の局所脳血流は低下している）。Day 6 には、新規病変が明瞭に描出され、

乳酸蓄積部位は内側から外側に移動し、左後大脳動脈領域の皮質枝はさらに拡張している。Day 13 には、高信号域は消退し、乳酸増加域と後大脳動脈の拡張も消失している。

図 3 : アストロサイト足突起と細動脈との関係を示した模式図

シナプス活動依存性に活性化したアストロサイトは、足突起から種々の血管拡張物質を放出し血管を拡張させる。外膜を欠いている細動脈は末梢に行くにつれ内弾性板も非連続的になり、血管平滑筋細胞と血管内皮細胞は直接接するようになる。

主な略語

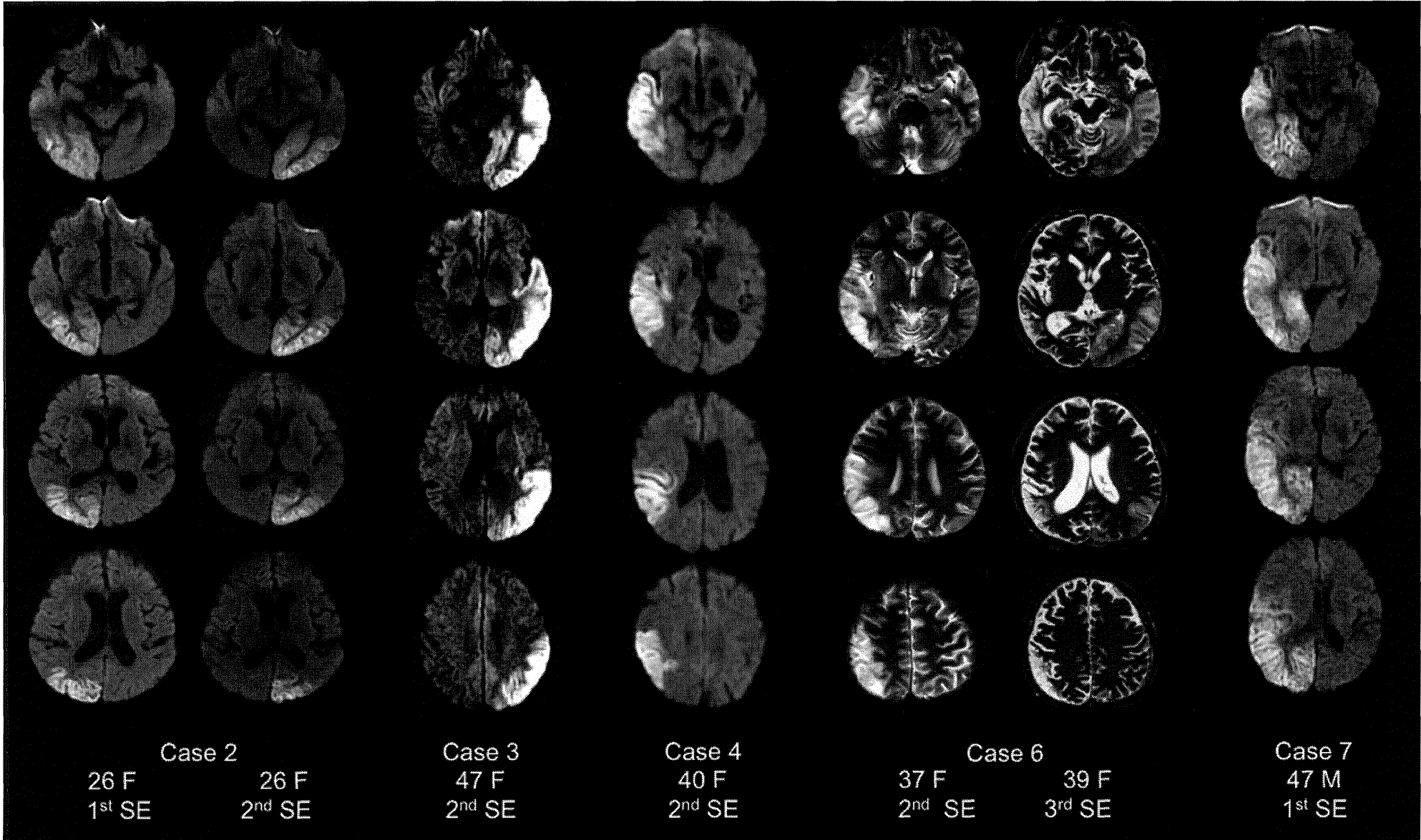
AA : Arachidonic acid、COX-1 : cyclooxygenase-1、EDHF : Endothelium-derived hyperpolarizing factor、EETs : epoxyeicosatrienoic acids、eNOS : endothelial NO synthase、GC : guanylate cyclase、Kir channel : inwardly rectifying potassium channel、L-Arg : L-arginine、nNOS : neuronal NO synthase、NO : nitric oxide、PGE2 : prostaglandin E2、PGI2 : prostaglandin I2、PLA2 : phospholipase A2、20-HETE : 20-hydroxyeicosatetraenoic acid、VIP : vasoactive intestinal polypeptide

図 4 : シナプス活動亢進時のシナプスとアストロサイトの関係を示した模式図 (文献 34 から引用、著者改変)

シナプスはアストロサイト突起に取り囲まれており、シナプス活動はアストロサイトによって制御されている。アストロサイトは毛細血管に足突起を送り、グルコースを取り込んでいるが、ニューロンは直接血管には接していない。基礎状態ではニューロンは細胞外のグルコースと乳酸の両者をエネルギー源として利用している。しかし、エネルギー需要が急激に高まった状態では、ニューロンは astrocyte-neuron lactate shuttle を介して提供される乳酸にエネルギー源をシフトするとされている。

主な略語

ADK : adenosine kinase、AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor、GS : glutamine synthetase、IP₃ : Inositol trisphosphate、KCN : voltage-gated potassium channel、Kir4.1 channel : inwardly rectifying potassium channel Kir4.1、mGluR : metabotropic glutamate receptor、NMDAR : N-methyl-D-aspartate receptor、NO : nitric oxide、PDHC : pyruvate dehydrogenase complex、PLC : phospholipase C、SCN : voltage-sensitive Na⁺ channel、VGCC : voltage-gated calcium channels



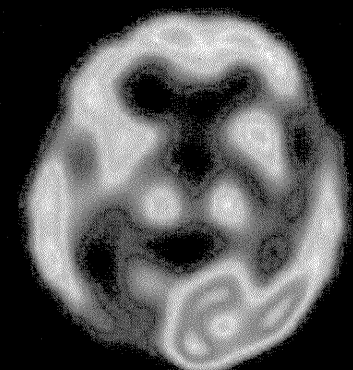
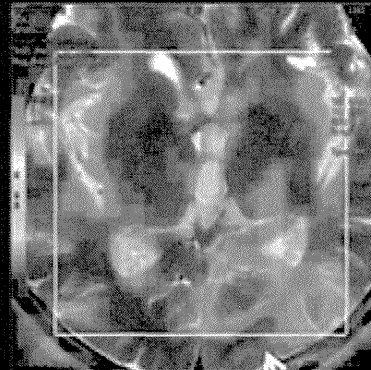
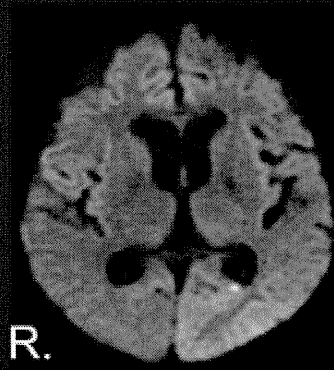
DWI

MRS lactate

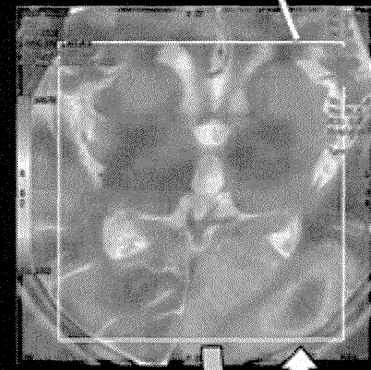
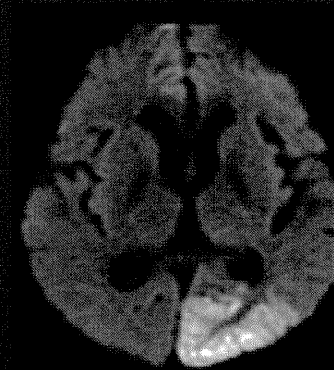
MRA

IMP-SPECT

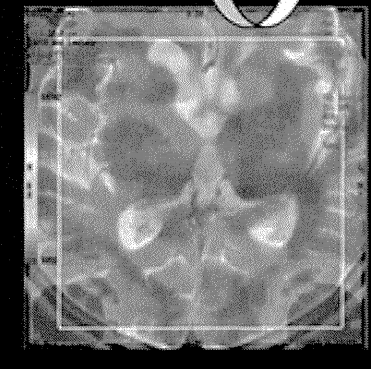
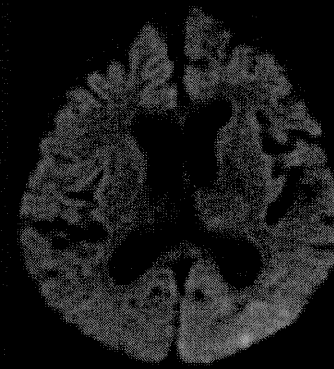
Day 2

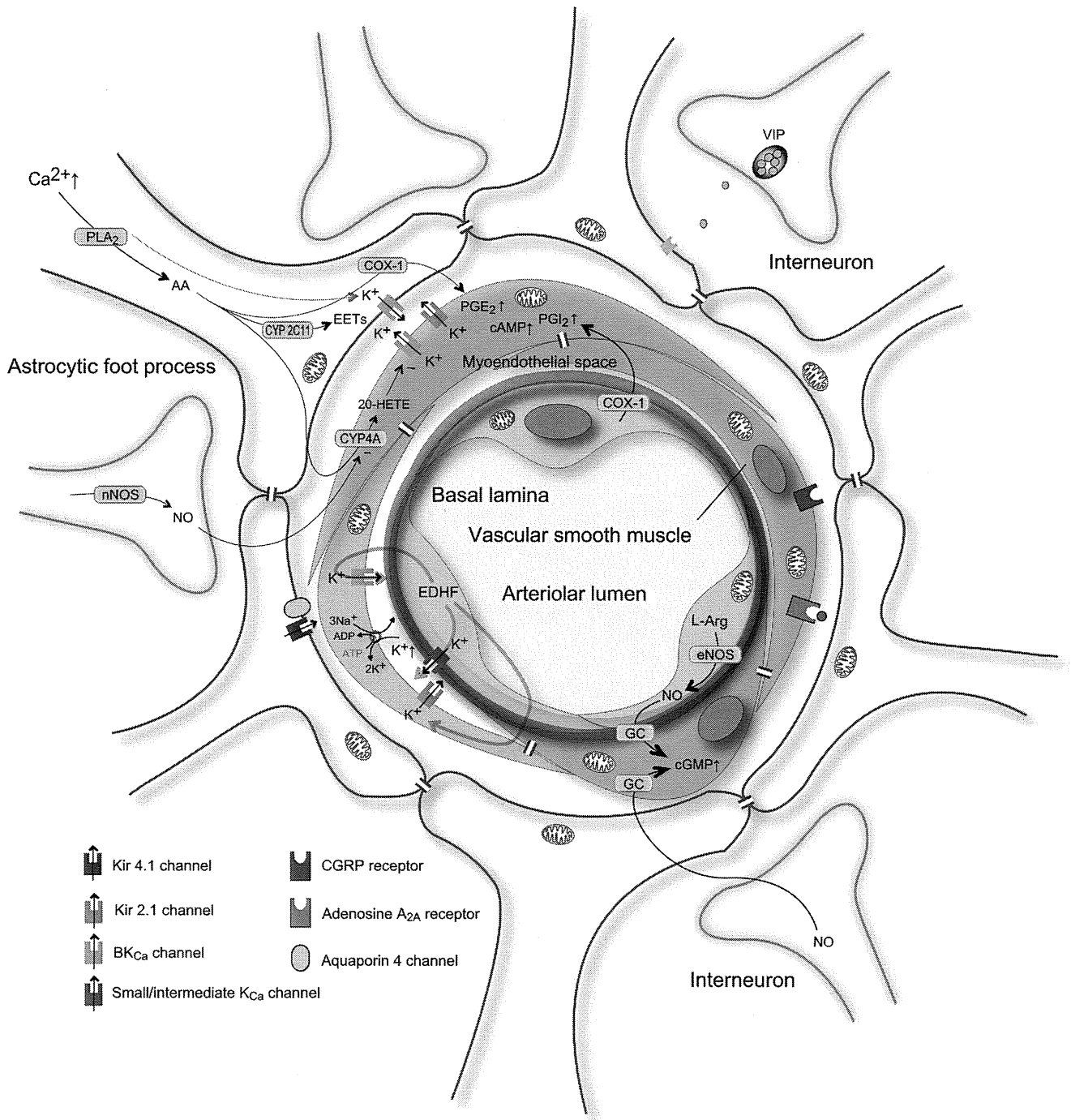









Day 6

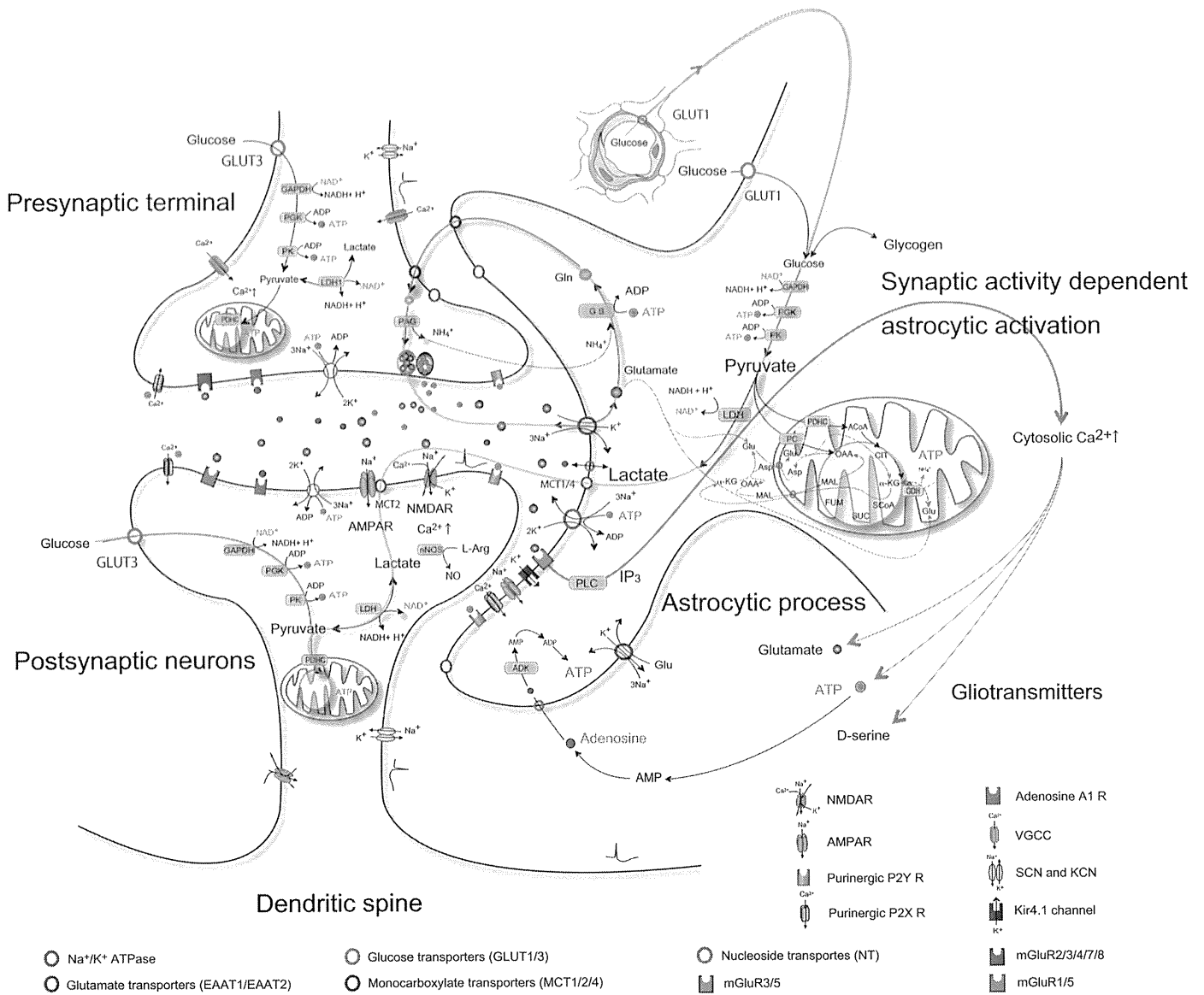


Day 13





- | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
|  | Kir 4.1 channel |  | CGRP receptor |
|  | Kir 2.1 channel |  | Adenosine A _{2A} receptor |
|  | BK _{Ca} channel |  | Aquaporin 4 channel |
|  | Small/intermediate K _{Ca} channel | | |



During glutamatergic synaptic activation

神経細胞(それぞれe-NOS, i-NOS, n-NOS)に発現している。

アルギニンはNOSによってシトルリンに変換される(その際にNOが産生される)。シトルリンはASSの作用でアルギニノコハク酸に変換され、次にALによって再びアルギニンに戻る。シトルリン-NOサイクルでは、ASS, AL, NOSが複合体を構成しており、特にALはNOSの構造維持(二量体化)に関わっている。ALの異常でNOSの二量体化が阻害されて²⁾、NOが産生されなくなり、代わりにフリーラジカルが産生される。このフリーラジカルが、前述の①②に、NO欠乏が③に関係している可能性がある³⁾。ASS欠損症(シトルリン血症)では前述の①~④の症状はみられない⁴⁾。

アルギニン投与を受けているAL欠損症患者の高血圧症に対して、塩分制限、降圧利尿薬、ACE阻害薬、βブロッカー、Ca拮抗薬が奏効せず、NO供与体(硝酸イソソルビド)が有効であったこと⁵⁾はこうしたことを裏付ける知見の一つと思われる。

文献 >>>>

- 1) Brunetti-Pierria N, et al. : Systemic hypertension in two patients with ASL deficiency : A result of nitric oxide deficiency?. *Mol Genet Metab* ; 98 : 195-197, 2009.
- 2) Erez A, et al. : Requirement of argininosuccinate lyase for systemic nitric oxide production. *Nat Med* ; 17 : 1619-1626, 2011.
- 3) Nagamani SC, et al. : Optimizing therapy for argininosuccinic aciduria. *Mol Genet Metab* ; 107 : 10-14, 2012.
- 4) Scaglia F, et al. : Clinical consequences of urea cycle enzyme deficiencies and potential links to arginine and nitric oxide metabolism. *J Nutr* ; 134 : 2796S-2797S, 2004.
- 5) Sandesh, et al. : Nitric-Oxide Supplementation for Treatment of Long-Term Complications in Argininosuccinic Aciduria. *Am J Hum Genet* ; 90 : 836-846, 2012.

(松葉佐 正)

▶ N-カルバミルグルタミン酸 →一覽表 3

N-カルバミルグルタミン酸(カルグルミン酸)はN-アセチルグルタミン酸(NAG)合成酵素欠損症による高アンモニア血症の治療に用いられる希

少疾病用医薬品(オーファンドラッグ)である(商品名:カルバグル, Carbaglu[®] 国内未承認薬)。

尿素サイクルの第一ステップはアンモニア、重炭酸などからカルバミルリン酸が生成される。これを司る酵素がカルバミルリン酸合成酵素(CPS)である。CPSはNAGにより活性化されるため、NAG合成酵素の活性低下は、NAGの欠乏による二次性のCPS活性低下をきたし、高アンモニア血症を引き起こす。NAGの誘導体であるN-カルバミルグルタミン酸はCPSを活性化することで、高アンモニア血症を改善する。

またプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症においても高アンモニア血症をきたすことがある。これはNAG合成酵素の二次的な阻害によるものであり、これに対してもN-カルバミルグルタミン酸の効果が報告されている。(坂本 修)

▶ NTBC

→一覽表 2

NTBC(2-(2-nitro-4-fluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione, nitisinone)は高チロシン血症I型の治療に用いられる希少疾病用医薬品(オーファンドラッグ)である(国内未承認薬)。

高チロシン血症I型はフマリルアセト酢酸ヒドラーゼ(fumarylacetoacetate hydrolase : FAH)の障害により、その基質であるフマリルアセト酢酸の蓄積が起り、種々の病態を生じる。肝臓では肝硬変や肝臓癌を発症し、腎臓では尿管機能障害され低リン血症くる病などに至る。

NTBCはチロシンの代謝経路(図42)において、FAHのより上流にある4-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素(HPD)の活性を阻害し、フマリルアセト酢酸を減じる目的で使用される。早期に治療を開始すると約90%の症例がNTBCに反応するといわれている。(坂本 修)

▶ L-アルギニン(MELAS)

→一覽表 11

ミトコンドリア病の種々の病型の中で、小児期に発作性の頭痛、嘔吐、半身けいれんで発症する病型がMELAS(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)であり、ミトコンドリア病のすべての病型で一番頻度が多い疾患である。本症の80%の患者でミトコンドリアDNAのtRNA^{Leu}(UUR)遺伝子のA3243G変異が、また10%の患者で同じ遺伝子

のT3271C遺伝子の変異が報告されている。通常の脳卒中と異なる点は、脳梗塞様の異常還流領域が脳の血管支配領域に一致せず、かつその異常領域は、時間的・空間的に進展・変化する点であり、しばしば数週間から数カ月の経過で消失する。MELASの脳卒中様発作の成因には、血管説および細胞機能不全説などが提唱されている。血管説を示す所見として、筋生検でミトコンドリアの異常集積像(ragged-red fibers)と中小動脈壁の異常染色性(strongly SDH hyperreactive blood vessels: SSV)が観察される。このSSVは、筋内の中小動脈のみでなく、中枢神経の動脈でも観察される。L-アルギニン治療は、MELASに合併したミトコンドリア血管障害である血管内皮機能不全を改善することで治療効果を発現する。MELAS患者急性発作時には、生体内での動脈拡張機能に中心的役割を果たす血漿中のL-アルギニンやNOの代謝産物(NOx)が有意に低下しており、かつADMA(asymmetrical dimethylarginine)が相対的に増加している¹⁾。アルギニンは、血管内皮細胞および中膜平滑筋細胞に存在するNO合成酵素の基質であり、この反応によりNOとシトルリンが合成される。MELAS患者では、例外なく血管内皮機能が有意に低下しており、本来持っているはずの動脈の拡張機能が障害されている事が判明した²⁾。L-アルギニン療法は、

MELAS患者急性発作時の脳卒中様発作による後遺症を軽減できる有効な治療法であり、脳卒中様発作の急性期に10%アルギニン・HCl溶液(アルギ[®]U)を5mL/kg/one shootを一時間かけて静脈注射することで、脳卒中様発作に起因する種々の症状を改善できることが、医師主導治験で検証された。また、発作寛解期には、アルギニン顆粒(アルギ[®]U)を0.5g/kg/day/TIDで内服することで、新たな脳卒中様発作の予防および発作時の重症度を軽減できることが、2年間の医師主導治験を通して検証された。この治療法は、ミトコンドリア脳筋症初の治療薬として世界に発信できる治療法である。

文献 >>>>

- 1) Koga Y, et al. : L-arginine improves the symptoms of strokelike episodes in MELAS. *Neurology* ; 64 : 710-712, 2005.
- 2) Koga Y, et al. : Endothelial dysfunction in MELAS improved by l-arginine supplementation. *Neurology* ; 66 : 1766-1769, 2006.

(古賀靖敏)

治療

▶ L-アルギニン塩酸塩(L-Arginine Hydrochloride) → 一覧表 2, 3

(1) 概略: アミノ酸製剤。わが国で尿素サイクル異常症治療薬として最初に保険適応を得た薬剤(二番目はフェニル酪酸ナトリウム(プフェニール[®])。その他、安息香酸ナトリウム, carbaglu, ammonulは未承認薬、各項目参照)。各疾患で不足する基質(アルギニン)を補充することで血液中のアンモニアを減少させる目的で使用される。

(2) 対象と薬理機序: 保険適応で認められている対象疾患は、アルギナーゼ欠損症を除く、先天性尿素サイクル異常症およびリジン尿性タンパク不耐症である。アルギニンは尿素サイクルの中間基質の一つである。尿素サイクルの重要な機能は、有害なアンモニアを尿素窒素として代謝し、排泄することである。対象となる尿素サイクル異常症では各種酵素異常により引き起こされるアルギニン、オルニチン、シトルリン等の不足が共通して認められる。また、リジン尿性タンパク不耐症では、二塩基性アミノ酸(リジン、アルギニン、オルニチン)トランスポート異常のためアルギニン不足となり、アルギニン欠乏による二次性尿

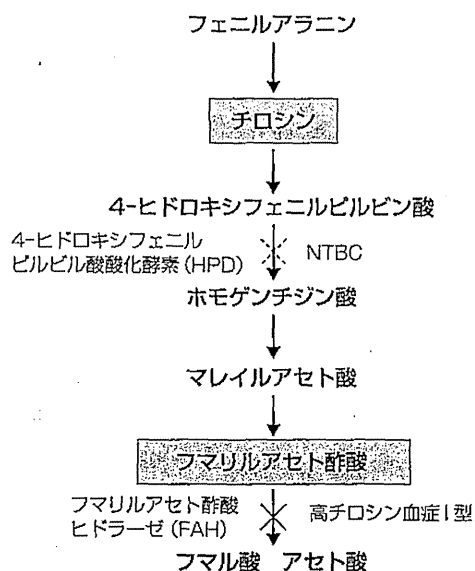


図 42 | チロシン代謝経路

d) ミトコンドリア機能の臨床生化学的評価

ミトコンドリアに局在するエネルギー産生系と関連する代謝系

ヒトのエネルギー代謝の中核として働く細胞内小器官ミトコンドリアには、電子伝達系酵素群、ピルビン酸代謝、TCA サイクル関連代謝、カルニチン転送体を含めた脂肪酸β酸化系などが局在しており、さらにはミトコンドリアの機能に影響する関連代謝系として、核酸代謝系、ATP 転送系、フリーラジカルのスカベンジャー系、補酵素の合成系、ミトコンドリア形態の品質管理する遺伝子系が存在する(図1)¹⁾。したがって、ミトコンドリアの機能異常が起こった場合、これら関連代謝系のどの異常によるものかを検索する必要があり、原因により種々の症状が時間的・空間的にさまざまな形で出現する可能性がある。このために、ミトコンドリア病は、いかなる病型をも取りうる症候群である。

臨床的評価

まず本症を疑うことである。本症では、あらゆる遺伝様式、あらゆる症状の組み合わせ、あらゆる罹患臓器・組織の組み合わせも取りうることを認識することが重要である(図2)。エネルギーをたくさん必要とする臓器、特に中枢神経系(けいれん、知的発達の遅れ、精神症状、脳卒中様発作、ミオクローヌス、片頭痛、知的退行、認知症)、骨格筋(筋力低下、易疲労性、外眼筋麻痺、高CK血症)、心筋(心筋症、刺激伝導系障害)、や眼科(視神経萎縮、網膜色素変性症)、耳(感音性難聴)、内分泌異常(低身長、低カルシウム血症)、膝(糖尿病)、消化管(肝障害、下痢、便秘、腸閉塞)、腎(腎不全、尿細管障害)、骨髄(貧血、汎血球減少症)、皮膚(発汗低下、多毛)などは多くみられる症状である。しかし、病型により、多臓器症状が出ることもあれば、単独の臓器障害、しかも、

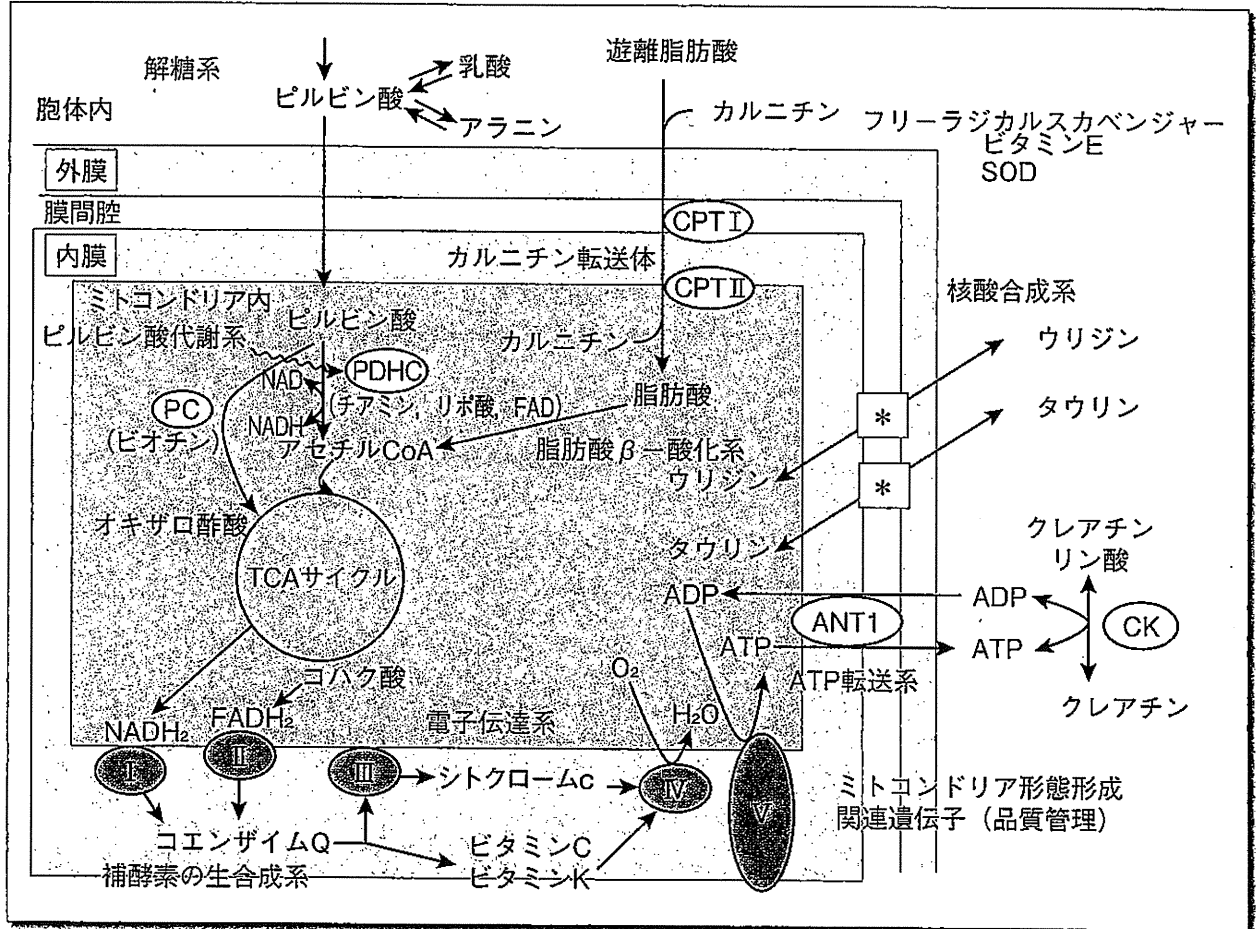


図1 ミトコンドリアに局在する代謝系およびその機能に影響する代謝系

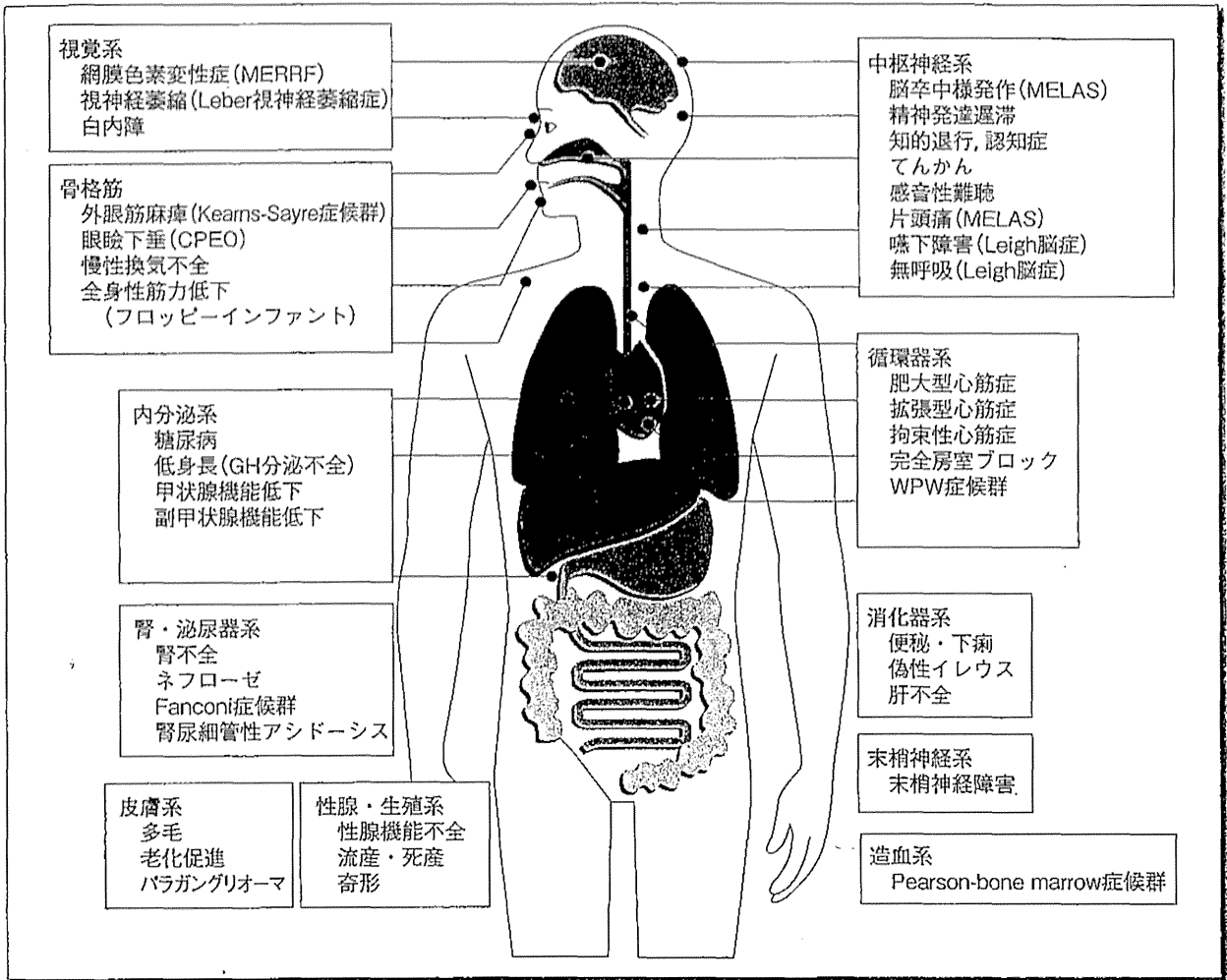


図2 ミトコンドリア病における罹患臓器・症状

程度が重症から軽症まで、症例ごとに症状が異なることが本症の診断を難しくしている。常染色体性優性遺伝を伴う外眼筋麻痺ではミトコンドリア内核酸プールに関与する遺伝子異常が多く²⁾、また、家族性の paraganglioma/phenochromocytoma では、複合体(complex) II の遺伝子異常(*SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*)が多い。

生化学的評価

①罹患臓器由来の検体のスクリーニング、②ミトコンドリアの機能異常の証明に分けられる。前者の多くは、通常の病院検査部門で臨床的に精査可能であり、場合によっては、各臓器の専門医と協力して進めていく必要がある。後者は、研究室で行われるミトコンドリア病の確定診断に不可欠なものである。ミトコンドリア病の診断は、図3に示すフローチャートに沿って進めると解りやす

い³⁾。

本症の診断に従来用いられてきたのが、血液の乳酸、ピルビン酸である。しかし、これらはつねに高値とは限らず、血液では正常でも、髄液では高値をとる場合も多い。また、Leber 遺伝性視神経萎縮症や NARP (neurogenic atrophy with retinitis pigmentosa)、薬剤感受性難聴などの病型では、乳酸、ピルビン酸は正常である。さらに、乳幼児期の採血では、採血時の駆血操作で二次的に高乳酸値を呈することもあり(採血条件に由来する高乳酸血症)、その場合は、高アラニン血症の有無で高乳酸血症の存在を鑑別しなければならない。そこで、最近見出されたバイオマーカーが FGF-21 と GDF-15 である。FGF-21 は、fibroblast growth factor receptor 19 の遺伝子ファミリーに属し、筋症状のあるミトコンドリア病では、87% の確率で診断可能である。一方、乳酸、ピルビン酸、L/P 比の診断に関する特異度は、それぞれ 83%、

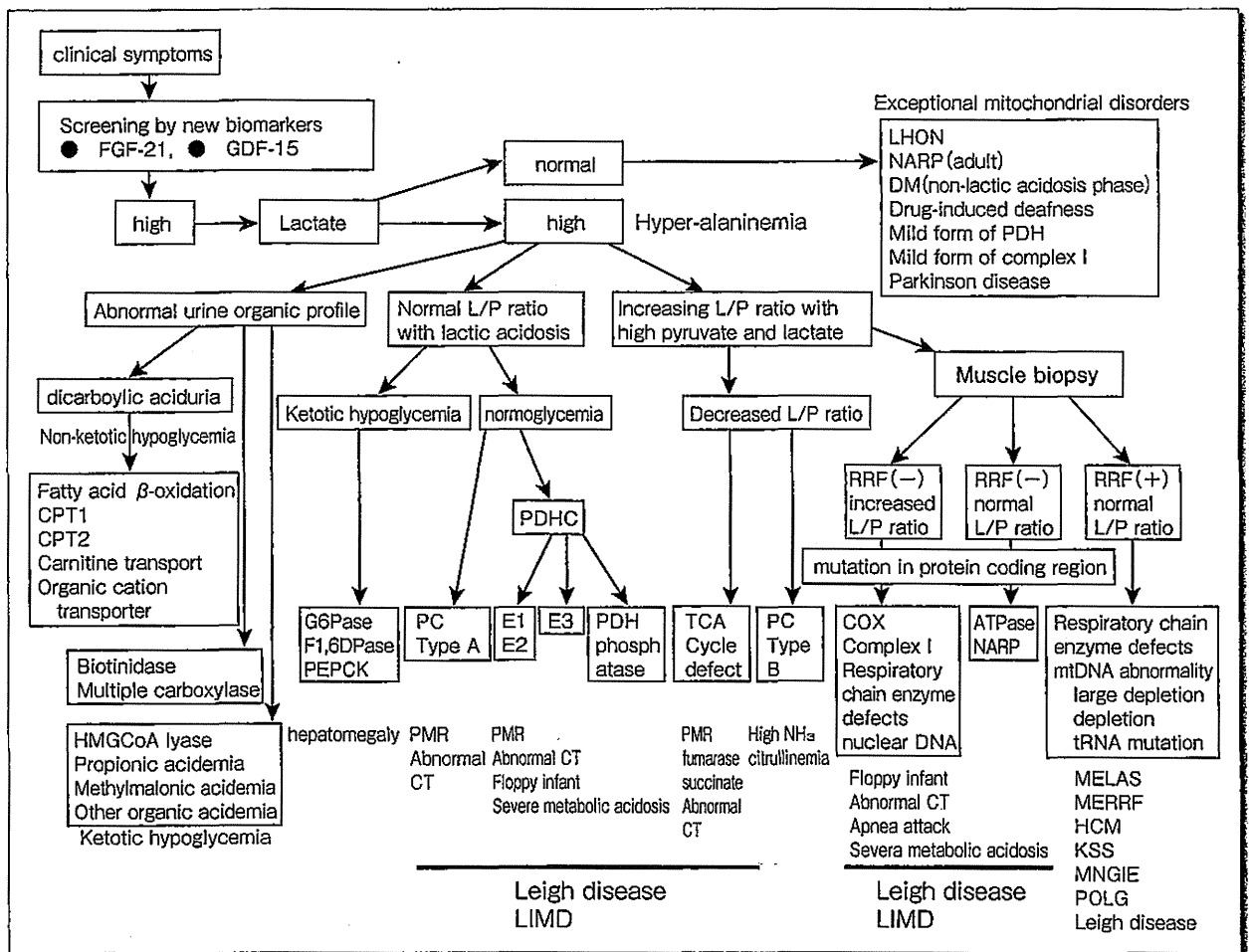


図3 ミトコンドリア病診断のフローチャート

臨床的にミトコンドリア病を疑った場合、FGF-21やGDF-15でスクリーニングを行う。

(DiMauro S, Schon EA: The mitochondrial respiratory chain and its disorders. In: DiMauro S, Hirano M, Schon EA, ed. Mitochondrial Medicine. Informa HealthCare: 7-26, 2006を改変)

83%, 72%であることから、FGF-21の診断時の優位性が報告された⁴⁾。われわれは、新たにGDF-15を見出した。このマーカーは、感度、特異度共に98%とあらゆるミトコンドリア脳筋症の診断に最も有用と考えられる(現在、特許申請中)⁵⁾。これら2種のバイオマーカーは現在Elisa法でしか検出できず、研究室レベルでの診断となる。

代謝性アシドーシスも本症でよくみられる所見であり、アニオンギャップが20以上開大すれば、アシドーシスの存在を疑う。乳酸とピルビン酸のモル比(L/P比)が15以上(正常では10)、ケトン体比(3-β-hydroxybutyrate/acetoacetate: 正常3)が正常より増加していれば、一次的な欠損が、ミトコンドリアマトリックスの酸化還元電位の異常と推測できる。高乳酸血症は存在するが、L/P比が正常であれば、一次的な欠損は、ミトコンドリアマトリックス外と推測でき、ピルビン酸脱水素

酵素欠損などを疑う。有機酸血症も、ミトコンドリア脳筋症の鑑別に必要であり、GC/MS分析が有用である。

筋病理

最も診断に有用な特殊検査は、筋生検である。筋生検では、病理学的、生化学的に有用な情報が得られ、その後の遺伝学的解析の方向性を決定できる。筋病理では、Modified Gomori Trichrome 変法染色で、増生した異常ミトコンドリアが赤色ぼろ線維(RRF:ragged-red fiber)として確認でき、ミトコンドリアを特異的に染色するコハク酸脱水素酵素(SDH)の活性染色でも濃染する青色ぼろ線維(RBF:ragged-blue fiber)がみられる⁶⁾。典型的には、ミトコンドリアtRNA^{Leu(UUR)}遺伝子のA3243G変異を有するMELAS(mitochondrial my-

opathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) では, RRF と SSV の両者がみられることが多く, RRF のほとんどが COX 陽性である(図4). RRF がなくても, シトクローム C 酸化酵素(COX)染色で染色性を欠く線維やコハク酸脱水素酵素(SDH)の活性染色で動脈壁の濃染(SSV: strongly succinate dehydrogenase-reactive blood vessels)を認めた場合, 本症を疑う根拠となる. 一方, CPEO(chronic progressive ophthalmoplegia)や KSS(Kearns-Sayre syndrome)では, ミトコンドリア DNA の大欠失が報告され, その RRF のほとんどは COX 陰性である(図5). 一方, 小児の難治性進行性疾患である Leigh 脳症や, ピルビン酸脱水素酵素欠損(PDHCD), 核遺伝子の SURF1 変異, ミトコンドリア遺伝子の ATPase6 の T8993G もしくは ND5 の G13513A の点変異では, いずれも RRF はみられない(図6). COX 染色では, 完全欠損型と focal COX 欠損型がある. 前者では, COX 活性を完全に障害する構造遺伝

子の異常や分子集合に影響する SURF1 などの遺伝子変異が多く, focal COX 欠損型では, ミトコンドリア病に限らず二次的異常で非特異的にみられることから, 何らかの筋疾患の素因を表しているものと考えられる. 一般的には, ミトコンドリア tRNA に点変異を有する症例では, RRF がみられるが, ミトコンドリア DNA もしくは核 DNA の構造タンパクを認識している遺伝子変異では, RRF はみられないことが多い. 例外的には, ミトコンドリア核酸プールの異常をきたす核の遺伝子異常(thymidine kinase 2)では, 二次的にミトコンドリア DNA の多重大欠失もしくは点変異をきたし, RRF のほとんどは COX 陰性となる. この多くが常染色体優性遺伝を示す CPEO もしくは KSS 様の病型をとるのも興味深い²⁾. 同じくミトコンドリア核酸プールの異常をきたす核の遺伝子異常(thymidine phosphorylase)では, MNGIE(mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy)をきたすが, 血中チミジンの異常高値が診断

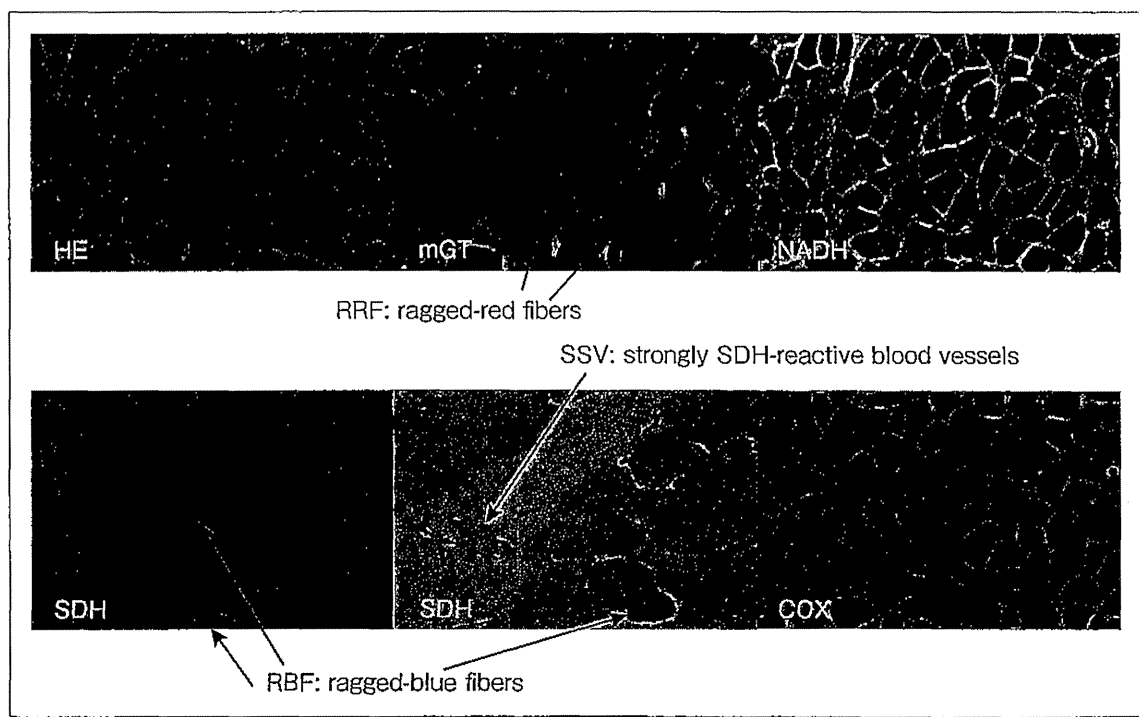


図4 MELASの筋病理

ミトコンドリア脳筋症では, Modified Gomori Trichrome 変法染色で, 増生した異常ミトコンドリアが赤色ぼろ線維(RRF: ragged-red fiber)として確認でき, ミトコンドリアを特異的に染色するコハク酸脱水素酵素(SDH)の活性染色でも濃染する青色ぼろ線維(RBF: ragged-blue fiber)がみられる. RRF がなくても, シトクローム c 酸化酵素(COX)染色で染色性を欠く線維やコハク酸脱水素酵素(SDH)の活性染色で動脈壁の濃染(SSV: strongly succinate dehydrogenase-reactive blood vessels)を認めた場合, MELAS を疑う根拠となる. MELAS では, RRF と SSV の両者がみられることが多く, RRF のほとんどが COX (cytochrome c oxidase) 陽性である. スライドに連続切片(HE, mGT, NADH, SDH, COX)での染色を比較する.

(口絵3, p.x 参照)