

201510043A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

ミトコンドリア病の調査研究

（H26-難治等（難）一般-053）

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 後 藤 雄 一

国立精神・神経医療研究センター

平成 28 (2016) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

ミトコンドリア病の調査研究

（H26-難治等（難）-一般-053）

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 後 藤 雄 一

国立精神・神経医療研究センター

平成 28（2016）年 5 月

目 次

I. 総括・分担研究報告	1
II. 参考資料	13
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	27
IV. 主な刊行物・別刷	33
V. 研究班員名簿	121

総括・分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総括・分担研究報告書

ミトコンドリア病に関する調査研究

研究代表者 後藤 雄一 国立精神・神経医療研究センター神経研究所

研究要旨 ミトコンドリア病の症状は多臓器に及び、心疾患、眼疾患、代謝性疾患としても重要な病気である。本研究班ではミトコンドリア病の正確な診断とそれに基づく適切な治療を目的として、グローバルな観点から診断基準・重症度スケールの策定、診療ガイドラインの策定、患者レジストリーを実施する。本年度は、平成27年1月からの新規申請要項に組み込まれた診断基準、重症度分類を再検討し、個別病型の診断基準の作成を開始した。情報提供については、日本ミトコンドリア学会に併催して、市民公開講座を開催した。患者レジストリーについては、国立精神・神経医療研究センターにweb登録システムのプロトタイプを完成させ、平成28年度からの登録開始を予定している。診療ガイドラインの作成は、実用化研究班（村山班）と連携して行うこととした。

研究分担者

- (1) 小坂 仁 自治医科大学小児科
- (2) 大竹 明 埼玉医科大学小児科
- (3) 北風政史 国立循環器病研究センター病院・研究開発基盤センター
- (4) 古賀靖敏 久留米大学医学部小児科
- (5) 小牧宏文 国立精神・神経医療研究センター
- (6) 佐野 輝 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系精神機能病学
- (7) 末岡 浩 慶應義塾大学医学部産婦人科
- (8) 田中雅嗣 東京都健康長寿医療センター
- (9) 三牧正和 帝京大学医学部小児科
- (10) 山嵜達也 東京大学医学部耳鼻咽喉科
- (11) 米田 誠 福井県立大学看護福祉学部

- (10) 西野一三 国立精神・神経医療研究センター
- (11) 中川正法 京都府立医科大学附属北部医療センター
- (12) 中村 誠 神戸大学大学院医学系研究科外科系講座眼科学
- (13) 萩野谷和裕 拓桃医療療育センター
- (14) 村山 圭 千葉県こども病院代謝科

研究協力者

- (1) 太田成男 日本医科大学大学院医学研究科
- (2) 岡崎康司 埼玉医科大学・ゲム医学研究センター
- (3) 金田大太 東京都健康長寿医療センター
- (4) 木村 円 国立精神・神経医療研究センター
- (5) 砂田芳秀 川崎医科大学神経内科
- (6) 須藤 章 楡の会こどもクリニック
- (7) 竹下絵里 国立精神・神経医療研究センター
- (8) 杉本立夏 国立精神・神経医療研究センター
- (9) 中野和俊 東京女子医科大学病院小児科

A. 目的

ミトコンドリアはすべての細胞内において、エネルギーを産生する小器官である。ミトコンドリアに異常があると、大量のエネルギーを必要とする神経・筋、循環器、代謝系、腎泌尿器系、血液系、視覚系、内分泌系、消化器系などに障害が起こる。なかでも、中枢神経や筋の症状を主体とするミトコンドリア病が代表的な疾患である。

国内においてミトコンドリア病の患者数の厳密な実態調査は行われていない。その理由は患者が多く、診療科に分散していること、診断基準が明確ではなかったことなどが挙げられるが、そのもっとも大きな要因は確定診断に必要な病理、生化学、遺伝子検査の専門性が高いことにある。平成27年1月にミトコンドリア病が指定難病に認定され認定基準を制定したが、本診断基準はミトコンドリア病を

包括的にとらえる事を目指したために、やや複雑な基準となっており、今後の診療・研究においては個別の病型の診断基準の作成が必要という状況になっている。

また英国では、ミトコンドリア病の一部の病型で、核移植を用いた生殖補助医療の適応が本格的に試みられようとしている (Nature 465: 82-85, 2010)。そのような世界的な研究や医療の流れに遅れないような本邦での調査研究が必要である。

本研究班では、ミトコンドリア病の検査手段 (病理検査、生化学検査、DNA 検査) の標準化と集約的診断体制の確立、本疾患に関する情報提供手段の整備等を行い、臨床病型、重症度、合併症、主な治療の内容などの全国調査を行う。患者レジストリーを進め、具体的な治療に関する臨床研究や治験を進めるコーディネーター役を行うこと、また主に小児のミトコンドリア病を対象としている難治性疾患実用化研究事業の村山班と連携し、本研究班では成人のミトコンドリア病と多臓器症状に関する診療ガイドラインを作成するとともに、市民公開講座や難病情報センター等を活用し、広報活動を行うことを目的とする。

B. 方法

1) 診断フローチャートの作成と検査標準化

ミトコンドリア病の診断に必要な 3 種類の検査方法 (病理検査、生化学検査、遺伝子検査) の標準化と集約的な診断体制の構築を継続する。特に遺伝子検査の重要性が一段と増しており、臨床検査としての遺伝子検査実施体制の構築が行われる中に、ミトコンドリア病の遺伝子検査を位置づける。

① 遺伝子検査の実施と標準化

実用化研究事業の村山班と協力して、国立精神・神経医療研究センター、埼玉医科大学などを中心として、mtDNA 検査と核 DNA 上の原因遺伝子について、医療の中にどのように組み込むかを明確にする。また、先端的遺伝子検査 (出生前診断) や適切な遺伝カウンセリングの提供

体制を整備する。〈後藤、大竹、田中、末岡、杉本〉

② 病理検査の実施

ミトコンドリア異常を病理学的に捉えることは現在でも重要であり、国立精神・神経医療研究センターを中心に検査の実施と標準化を行う。骨格筋以外の罹患臓器 (心、腎、肝など) の病理所見についても検討する。〈後藤、西野〉

③ 生化学検査の標準化

ミトコンドリア代謝系の異常を捉える生化学検査も確定診断に必要であり、特に小児期早期に発症する重症な代謝疾患を適切な診断できる体制を、国立精神・神経医療研究センター、埼玉医科大学等で拠点化して検査を実施し、標準化を行う。

〈後藤、大竹、村山〉

2) 認定基準の改定、重症度スケール、グローバルな診断基準作成に参加

新たな難病政策における指定難病として、診断基準と重症度分類を策定する。欧米で進んでいる新たな診断基準作成の動きに応じて、わが国の代表として参加する。この動きは、患者レジストリーにおける情報項目の共通化、将来の国際共同治験を推進するための基盤整備を行う。

〈後藤、古賀、大竹、小牧〉

3) 診療ガイドラインの作成

ミトコンドリア病では、多くの臨床病型が知られている。ミトコンドリア病に比較的好く合併する臓器症状を診ている関連診療科 (循環器科: 北風、耳鼻科: 山嵜、精神神経科: 佐野、など) の専門医も参加し、実用化研究事業の村山班と協力して、診療ガイドラインを作成する。〈全員〉

4) ミトコンドリア病に詳しい医師のネットワークと情報提供体制の整備

患者・家族や本疾患を診ている医療従事者に対して、本疾患の医療情報をホームページ等で提供する。また保健所等でのセミナーも積極的に行う。「ミトコンドリア病に詳しい医師のネットワーク」を構築する。〈小牧、三牧〉

5) 実態調査を兼ねた患者レジストリーの構築

全国の主要な総合病院に対して、小児科、神経内科ばかりでなく、耳鼻咽喉科、眼科、精神科、循環器内科、腎臓内科、糖尿病内科などにも、調査用紙を配布する実態調査を行う。実用化研究事業の村山班と連携して、日本におけるミトコンドリア病患者レジストリーを構築する。〈小牧、大竹、三牧〉

6) 生殖補助医療をめぐる問題への対処

C. 結果と考察

1) 診断フローチャートの作成と検査標準化

ミトコンドリア病の確定診断には、病理検査、生化学検査、遺伝子検査を行い、総合的な評価が必要である。

① 病理検査

骨格筋の病理検査は国立精神・神経医療研究センター（以下NCNP）が中心となって実施しており、今後も継続する。

② 生化学検査

検体は線維芽細胞もしくは各臓器を用いている。NCNPと埼玉医科大学（千葉こども病院）で行われている。NCNPは神経症状を主体とする小児・成人例を、埼玉医科大学では主に代謝異常症状を中心とする乳児、小児例を中心に生化学検査を行っている。

〈後藤、大竹、村山〉

③ 遺伝子検査

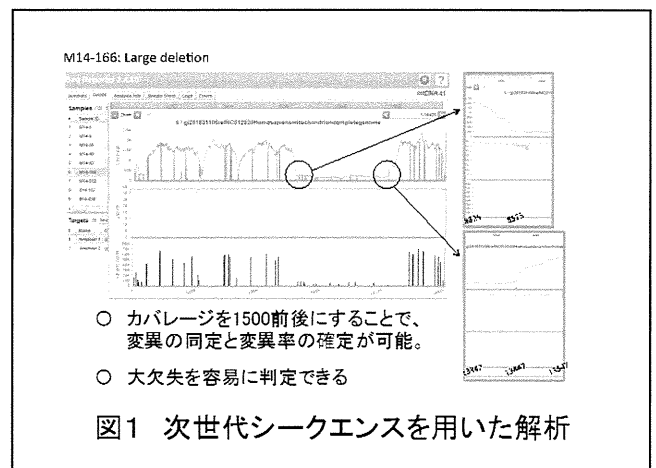
（拠点形成、検査会社の関与、集約化について）

本疾患は、遺伝型と表現型が一對一に対応しない、一部の検査をして変異が同定されない場合には有用な情報が得られない、という特徴があるため、可能であれば集約すべきである。

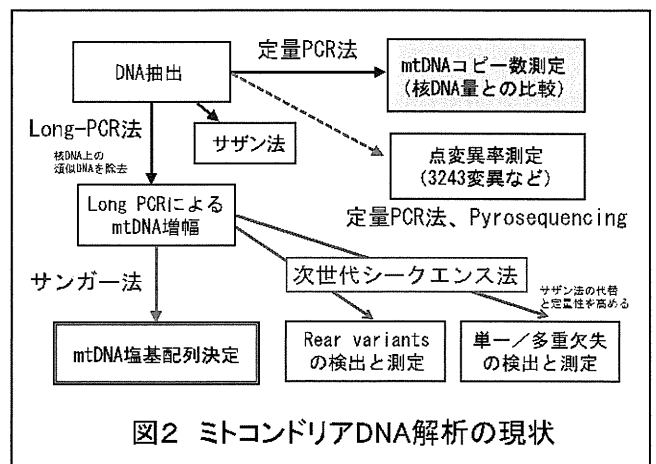
ミトコンドリア DNA の全周シーケンスを行える施設としてNCNPなどのいくつかの施設、検査会社があるが、検査依頼に際しての基準、検査体制の整備、啓発が必要である。NCNPでは、次世代シーケンサーを用いたミトコンドリア DNA 検査を試みており、実用に耐える方法を確立した。

この方法は、ミトコンドリア DNA 全体を1セット

のプライマーで増幅させ、核 DNA 上のミトコンドリア DNA 類似配列を除外した後に、MiSeq を用いてカバーレージを 1500 程度まであげることで、点変異の位置と種類、変異率が容易に計測できる。その病的意義を確定することは難しい点はあるが、変異率の低い変異を網羅的に同定することが可能となった。また、ミトコンドリア DNA の欠失は比較的頻度の高い変異であるが、その断点同定に時間がかかる作業であったが、この方法で断点周辺が簡単に見いだせることから作業の効率が格段に上昇した。



研究分担者の大竹らは、埼玉医科大学を中心に、千葉こども病院、自治医科大学、東京都健康長寿医療センターと協力して、特に乳児期発症の重症ミトコンドリア病に関して、酵素診断から網羅的な遺伝子検査にいたる系統的病因検索システムを構築した。次世代シーケンサーを用いたエキソーム解析を行い、多数の症例で病因となる遺伝子変異を同定した。〈大竹〉



2) 診断基準、重症度スケールについて

診断基準と重症度スケール

平成 27 年 1 月に始まった指定難病の認定に際して、新たな認定基準を作成した。本研究班の研究分担者の多くは、自らの患者における申請作業や各都道府県における認定作業に携わっており、概ね妥当なものとして認識していた。

一方で、乳児期、小児期に発症するミトコンドリア病は重症例が多く、「代謝病」としての性格が前面にでる傾向がある。したがって、小児慢性特定疾患の認定基準は、そのような分類での認定方式を基本にしている。したがって、指定難病と小児慢性特定疾患の摺り合わせをどのようにするかが問題になっている。小児から成人に移行する患者への対応とともに、2つの医療費補助金額の違いという医療行政的課題も存在する。

さらに、本診断基準はできるだけ多くの患者を網羅できるようにと意図して作成しており、いわば「包括的診断基準」となっている。しかしながら、新薬の臨床試験等を考慮した場合には、個別の病型ごとに明確な診断基準を設定しておくことが望ましいという考え方もある。そこで、AMED 難治性疾患実用化研究班（村山班）と共同で、個々の病型の診断基準の作成に着手し、まずは MEAS と Leigh 脳症について確定させた。

3) 診療ガイドラインの作成

実用化研究班（村山班）と協力して、診療ガイドライン作成を行う予定であり、平成 27 年度に着手した。ミトコンドリア病は診断基準が確定されていないこともあって、エビデンスとして採用できる研究成果が少ない。したがって、Minds 方式のガイドライン作成は極めて困難な状況にある。

4) ミトコンドリア病に詳しい医師のネットワークと情報提供体制の整備

患者及び市民向けのセミナーとしては、日本ミトコンドリア学会（福井）の際に、講演会を実施した。

平成 24 年度に医師が患者への説明を行う際に使用することを主眼にした「ミトコンドリア病ハンド

ブック」を作成し、難病情報センターHP からダウンロードできるようにした。

(http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/mt_handbook.pdf)

作成したパンフレットでは、以前から治療に関する記述が乏しいという指摘があった。そのため、ミトコンドリア病治療を目指して活動を行っている一般社団法人「こいのぼり」

(<http://koinobori-mito.jp>) の協力をいただき、その点を考慮して内容をアップデートさせるための準備を始めた。

こいのぼりは、研究者（研究機関）、投資家、製薬企業と連携しながら、ミトコンドリア病治療薬の臨床研究支援を行っており、世界の臨床試験の最新情報を常にアップデートし、米国にあるミトコンドリア病財団（UMDF: United Mitochondrial Disease Foundation）と共同活動契約を結んで活動を継続している。

また、「ミトコンドリア病に詳しい医師のネットワーク」を構築する計画については、当初予定していた全国を 7つの地域に分け、それぞれの地域毎にミトコンドリア病をよく知る小児科、神経内科の専門医が担当し、医療情報の提供や実態調査の援助をする計画である。平成 28 年度に具体的な活動を行う。

5) 実態調査を兼ねた患者レジストリーの構築

実態調査については、平成 25 年度にミトコンドリア病の 1 病型である MELAS に関して、「ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中用発作に対するタウリン療法の開発」研究班（研究代表者：砂田芳秀、川崎医科大学）で行った、日本小児神経学会及び日本神経学会の会員に対するアンケート調査に協力した。しかし、他の臨床病型を含め、ミトコンドリア病全体の状況がつかめていないため、平成 27 年 1 月に制定された新たな診断基準に基づく実態調査を平成 27 年度に行う計画であった、しかし、以下の述べるウェブを用いた患者レジストリーが平成 27 年度末にほぼ完成し、平成 28 年度に運用を開始することから、それに合わせて実態調査を行う

ことにした。

患者レジストリーについては、実用化研究班（村山班）と連携して行うこととし、村山班では主に先天代謝異常症として小児（成人）患者レジストリーを、国立精神・神経医療研究センターでは、神経症状を中心とする成人（小児）患者レジストリーを行うこととした。

国立精神・神経医療研究センターにおけるミトコンドリア病患者レジストリーは、トランスレーショナル・メディカルセンターが実施している筋ジストロフィーの登録事業（Remudy）を敷衍する形態で作業を進め参考資料のような項目を収集情報とするシステムを構築できた。

一方、病気の原因や病態解析を進めて、新たな治療法、予防法を開発するには、患者の詳細は情報と患者由来の試料が不可欠である。こちらのレジストリーはバイオリソースとの連携で進めて行く必要があり、国立精神・神経医療研究センターにあるNCNP バイオバンクでの活動を根拠として進めている。

D. 結論

本研究班の活動はAMED 難治性疾患実用化研究班（村山班）と連携しながら進めている。全国レベルの診断体制の整備、診断基準や重症度スケールの改定作業を進めている。平成28年度では、疫学調査と患者レジストリーを確実に進める事が課題である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

著書、総説

後藤雄一：ミトコンドリア病, pp. 313-316 (小児科診療ガイドライン-最新の診療指針 (第3版)、総合医学社、東京) 2016. 3

後藤雄一：ミトコンドリア遺伝関連, pp. 722-725 (日常診療のための検査値のみかた、中外医学社、東京) 2015. 4. 10

後藤雄一：ミトコンドリア脳筋症の治療, pp. 230-231 (小児神経科診断・治療マニュアル改訂第3版、診断と治療社、東京) 2015. 4. 16

後藤雄一：MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes), pp. 190-194 (骨格筋症候群第2版(下)、日本臨床別冊、日本臨床社、大阪) 2015. 7. 2

後藤雄一：MERRF (myoclonic epilepsy associated with ragged-red fibers), pp. 195-197 (骨格筋症候群第2版(下)、日本臨床別冊、日本臨床社、大阪) 2015. 7. 20

後藤雄一：慢性進行性外眼筋麻痺症候群, Kearns-Sayre 症候群, pp. 198-201 (骨格筋症候群第2版(下)、日本臨床別冊、日本臨床社、大阪) 2015. 7. 20

後藤雄一：Pearson 症候群, pp. 202-204 (骨格筋症候群第二版(下)、日本臨床別冊、日本臨床社、大阪) 2015. 7. 20

後藤雄一：乳児致死型ミトコンドリア病, pp. 214-216 (骨格筋症候群第二版(下)、日本臨床別冊、日本臨床社、大阪) 2015. 7. 20

後藤雄一：ミトコンドリアDNA検査, SRL宝函36(2)：440-46, 2015

後藤雄一：ミトコンドリア脳筋症：遺伝子型と表現型, Heart View 20(2)：42-47, 2015

後藤雄一：ミトコンドリア病, Equilibrium

Research 75(1):1-4, 2016

大竹 明, 岡崎康司:「ミトコンドリア病の治療と予防」
機能性アミノ酸 5-アミノレブリン酸の科学と医学応用-
がんの診断・治療を中心に- ボルフィリン-ALA 学会
編 現代科学・増刊 45 東京化学同人(2015)

Fujita Y, Taniguchi Y, Shinkai S, Tanaka M, Ito
M: Secreted growth differentiation factor 15 as
a potential biomarker for mitochondrial
dysfunctions in aging and age-related disorders.
Geriatr Gerontol Int 16 (Suppl. 1): 17-29, 2016

三牧正和: Alpers 症候群. 別冊日本臨牀 新領域
別症候群シリーズ No. 33 骨格筋症候群 (第 2
版) (下) pp. 217-221, 日本臨牀社, 大阪, 2015

三牧正和: Leigh 脳症. 別冊日本臨牀 新領域別
症候群シリーズ No. 33 骨格筋症候群 (第 2 版)
(下) pp. 222-228, 日本臨牀社, 大阪, 2015

三牧正和: 良性乳児ミオパチー. 別冊日本臨牀
新領域別症候群シリーズ No. 33 骨格筋症候群
(第 2 版) (下) pp. 229-232, 日本臨牀社, 大阪,
2015

Yamasoba T. Interventions to prevent
age-related hearing loss. Springer
International Publishing VI: 335-349, 2015

Arakawa K, Ikawa M, Tada H, Okazawa H, Yoneda M.
Mitochondrial cardiomyopathy and usage of
L-arginine. Arginine in Clinical Nutrition. Ed.
Victor R. Preedy. Springer, NY. USA, 2016 (in
press)

原著論文

長田治, 岩崎章, 西野一三, 埜中征哉, 後藤雄一.
高度のミトコンドリア DNAA3243G 変異率と臨床経
過との関連が示唆された MELAS の一例. 神経内科

83(6) 520-524, 2016

Kim Y, Koide R, Isozaki E, Goto Y. Magnetic
resonance imaging findings in Leigh syndrome
with a novel compound heterozygous SURF1 gene
mutation. *Neurol Clin Neurosci* 4:34-35, 2016

Suzuki T, Yamaguchi H, Kikusato M, Hashizume
O, Nagatoishi S, Matsuo A, Sato T, Kudo T,
Matsuhashi T, Murayama K, Ohba Y, Watanabe S,
Kanno SI, Minaki D, Saigusa D, Shinbo H, Mori
N, Yuri A, Yokoro M, Mishima E, Shima H, Akiyama
Y, Takeuchi Y, Kikuchi K, Toyohara T, Suzuki
C, Ichimura T, Anzai JI, Kohzuki M, Mano N, Kure
S, Yanagisawa T, Tomioka Y, Tohyomizu M,
Tsumoto K, Nakada K, Bonventre JV, Ito S, Osaka
H, Hayashi KI, Abe T. Mitochondrial acid 5 binds
mitochondria and ameliorates renal tubular and
cardiac myocyte damage. *J Am Soc Nephrol*. 2015
Nov 25. pii: ASN.2015060623. [Epub ahead of
print]

Suzuki T, Yamaguchi H, Kikusato M, Matsuhashi
T, Matsuo A, Sato T, Oba Y, Watanabe S, Minaki
D, Saigusa D, Shimbo H, Mori N, Mishima E, Shima
H, Akiyama Y, Takeuchi Y, Yuri A, Kikuchi K,
Toyohara T, Suzuki C, Kohzuki M, Anzai J, Mano
N, Kure S, Yanagisawa T, Tomioka Y, Toyomizu
M, Ito S, Osaka H, Hayashi K, Abe T. Mitochondrial
acid 5 (MA-5), a derivative of the plant
hormone indole-3-acetic acid, improves
survival of fibroblasts from patients with
mitochondrial diseases. *Tohoku J Exp Med*.
236(3): 225-232, 2015

Imai A, Fujita S, Kishita Y, Kohda M, Tokuzawa
Y, Hirata T, Mizuno Y, Harashima H, Nakaya A,
Sakata Y, Takeda A, Mori M, Murayama K, Ohtake
A, Okazaki Y. Rapidly progressive infantile

cardiomyopathy with mitochondrial respiratory chain complex V deficiency due to loss of ATPase 6 and 8 protein. *Int J Cardiol.* 207:203–205, 2016

Kohda M, Tokuzawa Y, Kishita Y (Equally first author), et al. A comprehensive genomic analysis reveals the genetic landscape of mitochondrial respiratory chain complex deficiencies. *PLOS Genet.* 12(1):e1005679. doi:10.1371/journal.pgen.1005679. eCollection (2016)

Kishita Y, Pajak A, Bolar N-A, Marobbio C, Maffezzini C, Miniero D-V, Monne M, Kohda M, Stranneheim H, Murayama K, Naess K, Lesko N, Bruhn H, Mourier A, Wibom R, Nennesmo I, Jespers A, Govaert P, Ohtake A, Van Laer L, Loeys B-L, Freyer C, Palmieri F, Wredenberg A, Okazaki Y, Wedell A. Intra-mitochondrial Methylation Deficiency Due to Mutations in SLC25A26. *Am J Hum Genet* 97:1-8, 2015

Haack TB, Jackson CB, Murayama K, Kremer LS, Schaller A, Kotzaeridou U, de Vries MC, Schottmann G, Santra S, Büchner B, Wieland T, Graf E, Freisinger P, Eggmann S, Ohtake A, Okazaki Y, Kohda M, Kishita Y, Tokuzawa Y, Sauer S, Memari Y, Kolb-Kokocinski A, Durbin R, Hasselmann O, Cremer K, Albrecht B, Wiczorek D, Engels H, Hahn D, Zink AM, Alston CL, Taylor RW, Rodenburg RJ, Trollmann R, Sperl W, Strom TM, Hoffmann GF, Mayr JA, Meitinger T, Bolognini R, Schuelke M, Nuoffer JM, Kölker S, Prokisch H, Klopstock T. Deficiency of ECHS1 causes mitochondrial encephalopathy with cardiac involvement. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2(5): 492–509, 2015

Haginoya K, Kaneta T, Togashi N, Hino-Fukuyo N, Kobayashi T, Uematsu M, Kitamura T, Inui T, Okubo Y, Takezawa Y, Anzai M, Endo W, Miyake N, Saito H, Matsumoto N, Kure S. FDG-PET study of patients

with Leigh syndrome. *J. Neurol Sci* 362: 309–313, 2016

Yatsuga S, Fujita Y, Ishii A, Fukumoto Y, Arahata H, Kakuma T, Kojima T, Ito M, Tanaka M, Saiki R, Koga Y. Growth differentiation factor 15 as a useful biomarker for mitochondrial disorders. *Ann Neurol.* 78: 814–823, 2015

Formosa LE*, Mimaki M*, Frazier AE, McKenzie M, Stait TL, Thorburn DR, Stroud DA, Ryan MT: Characterization of mitochondrial FOXRED1 in the assembly of respiratory chain complex I. *Hum Mol Genet.* 24(10): 2952–2965, 2015

*These authors equally contributed.

Kamogashira T, Fujimoto C, Yamasoba T. Reactive Oxygen Species, Apoptosis, and Mitochondrial Dysfunction in Hearing Loss. *BioMed Research International* 617207: 1–7, 2015

Sakamoto T, Yamasoba T. Current Concepts of the Mechanisms in Age-Related Hearing Loss. *J Clin Exp Pathol*, 5: 1–2, 2015

Ikawa M, Okazawa H, Tsujikawa T, Matsunaga A, Yamamura O, Mori T, Hamano T, Kiyono Y, Nakamoto Y, Yoneda M. Increased oxidative stress is related to disease severity in the ALS motor cortex: A PET study. *Neurology* 84:2033–2039, 2015

2. 学会発表

国際学会

Fukuda H, Min K-D, Asanuma H, Ito S, Shindo K, Imazu M, Tomonaga T, Minamino N, Asakura M, Kitakaze M. Proteomic analysis of canine failing hearts induced by rapid pacing: evidence for the elevation of the protein levels related to either mitochondrial dysfunction or acute phase response signaling. ESC 2015 (2015/8/29-9/2, London, UK)

Tanaka M, Fujita Y, Ito M, Kojima T, Yatsuga S, Koga Y. GDF15 is a novel biomarker to evaluate efficacy of pyruvate therapy for mitochondrial diseases. The 11th Mitochondrial Physiology Conference, Luční Bouda, Czech, 9.7-10, 2015

Fujita Y, Taniguchi Y, Shinkai S, Tanaka M, Ito M. GDF15 as a potential biomarker for mitochondrial dysfunction in aging and age-related disorders. 12th Conference of the Asian Society of Mitochondrial Research and Medicine, Hangzhou, China
11.14-15, 2015

Tanaka M, Fujita Y, Yatsuga S, Ishii A, Fukumoto Y, Arahata H, Kakuma T, Kojima T, Ito M, Reo Saiki R, Koga Y. GDF15 is a novel biomarker to evaluate efficacy of pyruvate therapy for mitochondrial disorders. International Symposium of Mitochondrial Biology and Medicine, Xian, China,
11.16-17, 2015

Yamasoba T, Kashio A, Yamada C, Kamogashira T, Fujimoto C, Someya S. Prevention of cochlear damage due to GeO₂-induced mitochondrial dysfunction by antioxidants. CORLAS annual meeting, San Francisco, USA, 8.23-26, 2015

Yamasoba T. The effect of mitochondrial damage on hearing loss. Gwangju Otology & Neurotology Symposium, Gwangju, Korea, 11.1, 2015

Okazawa H, Ikawa M, Tsujikawa T, Mori T, Makino A, Kiyono Y, Yoneda M. Evaluation of nigrostriatal oxidative stress intensity in patients with Parkinson's disease using [Cu-62]ATSM PET and FP-CIT SPECT. European Association of Nuclear Medicine (EANM) '15, 10.10-14, Hamburg, Germany, 2015.

国内学会

後藤雄一: Incidental findings (偶発的所見)を考える - まとめと今後の課題. 日本人類遺伝学会第60回大会, 東京, 10.17, 2015

水野葉子、三牧正和、太田さやか、下田木の実、高橋長久、岩崎博之、岡明、片山菜穂子、生井良幸、水口雅、後藤雄一: Blue-Native PAGE (BN-PAGE)にて呼吸鎖複合体I及びIV低下を求め、POLG 遺伝子異常が半明したミトコンドリア病の一例. 第57回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 5.29, 2015

平出拓也、石山昭彦、瀬川和彦、竹下絵里、本橋裕子、小牧宏文、斎藤貴志、中川栄二、須貝研司、後藤雄一、佐々木征行: MELAS患者におけるWPW症候群の合併. 第57回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 5.29, 2015

大竹 明, 村山 圭, 岡崎康司: ミトコンドリア呼吸鎖異常症とそれを引き起こす様々な遺伝子群 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会 合同大会, 神戸, 12.2.2015

Fukuda H, Min K-D, Imazu M, Shindo K, Ito S, Tomonaga T, Minamino N, Asanuma H, Asakura M, Kitakaze M. イヌ心不全モデルのプロテオーム解析: LVEF とミトコンドリア機能異常との関連. 第19回日本心不全学会学術集会, 大阪, 10.25, 2015

田中雅嗣. ミトコンドリア病に対するピルビン酸ナトリウム療法の概念実証. 第56回日本神経学会学術総会 新潟, 5.19-22, 2015

田中雅嗣. ミトコンドリア病に対するピルビン酸ナトリウムによる治療法開発と GDF15 による体外診断薬の創出, 第15回日本ミトコンドリア学会年会, 福井, 11.19-20, 2015

米田誠. 大会長 (学会主催). 第15回日本ミトコンドリア学会年会, 福井, 11.19-20, 2015

米田誠. 神経疾患のミトコンドリア機能イメージング. 教育講演「分子病理画像と症候」. 第56回日本神経学会総会. 新潟, 5.20-23, 2015

米田誠. 神経疾患の酸化ストレス PET 脳イメージング. ワークショップ「ミトコンドリアが関与する神経障害」. 第68回 日本酸化ストレス学会, 鹿児島, 6.11-12, 2015

米田誠. Cu-ATSM PET による脳内酸化ストレスイメージング, オープニングセミナー7:「画像診断の進歩」. 第9回 パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 東京, 19.15-17, 2015

米田誠. オーバービュー (臨床医学), シンポジウム「ミトコンドリアにおける臨床医学と基礎科学の融合」. 第15回日本ミトコンドリア学会年会, 福井, 11.19-20, 2015

中村誠, 三村治, 若倉雅登, 稲谷大, 中澤徹, 白神史雄. Leber 遺伝性視神経症認定基準. 日本眼科学会雑誌 119(5): 339-346, 2015

その他

米田誠. ミトコンドリア脳筋症の治療の現状. 第15回日本ミトコンドリア学会年会 市民公開講座「ミトコンドリアと病気」, 福井, 11.21, 2015

米田誠. 銅 ATSM-PET による神経難病患者の脳内酸化ストレスイメージング. 第13回 神経科学研究会, 東京, 10.10, 2015

上田香織, 森實祐基, 白神史雄, 敷島敬悟, 石川均, 若倉雅登, 中村誠. レーベル遺伝性視神経症の新規発症者数に関する疫学調査. 第53回日本神経眼科学会総会. 大宮, 11.7, 2015

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

1) エリスロポエチン発現増強剤
国際出願 国際公開番号: W02014/080640A1
(研究分担者:小坂仁)

2) ミトコンドリア病診断用バイオマーカーとしての「GDF15」PCT/JP2015/50833
(平成27年1月14日出願)
(研究分担者: 田中雅嗣)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

参考資料

ミトコンドリア病患者登録システム

文字サイズ **小** **中** **大**

ユーザID STAFF0000011

ミトコンドリア病患者登録システム

- ▶ Q & A
- ▶ ホームページ
- ▶ ログイン
- ▶ 新規ユーザ登録

◆ 問合せ先

〒187-8551 東京都小平市
 小川東町4丁目1番1号
 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター TMC
 TEL: 042-341-2711

パスワード変更	ユーザ情報管理	簡易統計・解析	操作履歴	ログアウト
---------	---------	---------	------	-------

PMITD0000001

登録日 2016 年 1 月 6 日 更新日 2016年 1月 6日

最終確認済み

医師確認済み(2016/1/6) キュレータ確認済み(2016/01/06) スタッフ確認済み

事務局メモ

事務局内での連絡

キュレータメモ

事務局より患者様・主治医の先生へ

後藤先生
 Dr情報を追加します。

システム登録にかかる必要ファイル

ミトコンドリア病 患者登録システムへの協力説明及び同意文書 (医師用)	<input type="button" value="閲覧"/>
ミトコンドリア病 患者登録システムへの参加同意書 (患者様用)	<input type="button" value="閲覧"/>
遺伝子診断結果のコピー	<input type="button" value="閲覧"/>
その他 データ	<input type="button" value="閲覧"/>

ミトコンドリア病 臨床情報

過去に他のデータベースへの登録

したことはない

したことがある

→

JASMIN

その他 ()

未記入

患者会などへの参加

なし

あり

→

ミトコンドリア病患者家族の会

その他 ()

未記入

家族歴

なし

あり→

未記入

※いとこ・祖父母・叔父・叔母などの場合は、必ず父方か母方 も明記してください。

血族婚

なし

あり

→

親がいとこ同士

それ以外 ()

不明

未記入

家族診断の根拠

遺伝子診断

→

実施施設 (NCNP)

筋生検

家族歴から推定

症状・経過から推察

その他

→

()

診断

慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (CPEO) [カ
ンズーセイヤ症候群を
含む]

リー脳症

MELAS

MERRF

レーベル病

生化学的異常が明らか
になったミトコンドリ
ア病

原因不明の高乳酸血症

その他 → ()

不明

未記入

複合体 I 欠損症
 複合体 II 欠損症
 複合体 III 欠損症
 複合体 IV 欠損症
 複合体 V 欠損症
 ピルビン酸脱水素酵素欠損症
 その他 ()

複合体 I 欠損症
 複合体 II 欠損症
 複合体 III 欠損症
 複合体 IV 欠損症
 複合体 V 欠損症
 ピルビン酸脱水素酵素欠損症
 その他 ()

()

遺伝子変異 (ミトコンドリアDNA)

遺伝子変異が判明している場合は、こちらに入力してください。

未実施

実施済

検査実施施設

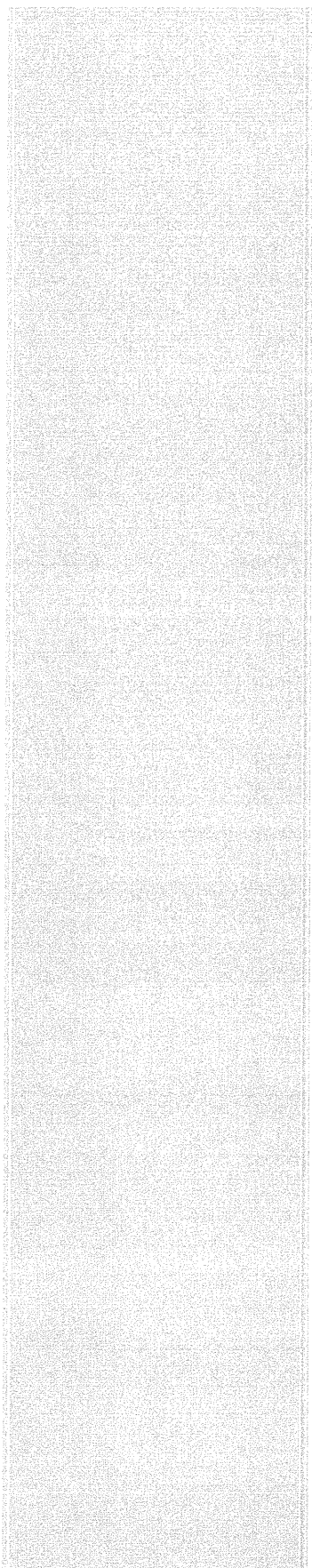
国立精神・神経医療研究センター
 その他 ()

変異なし

変異あり

点変異

3243
 8344



欠失 → その他 ()
 単一欠失
 多重欠失

枯渇 (欠乏)

その他 → ()

不明

未記入

遺伝子変異 (核DNA)

未実施

実施済

検査実施施設 → ()

変異なし

変異あり → ()

不明

未記入

臨床症状

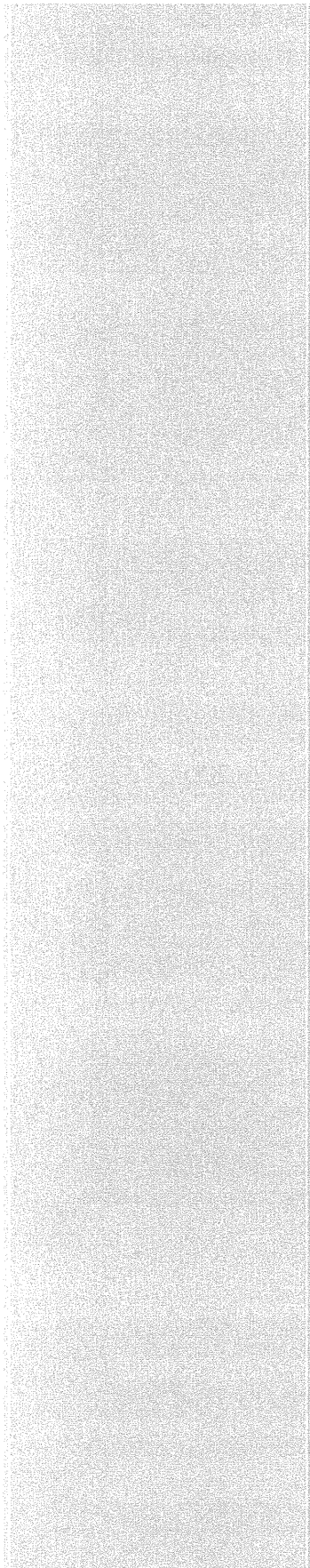
※初発の症状を1つだけ選択してください。

初発症状 → 手足の感覚の異常 年齢 (20) 歳

※現在の症状を選択してください。(複数選択可)

中枢神経

脳卒中様症状 → 頭痛
 吐くこと
 ものが見えにくい
 意識障害
 言葉がでない



その他の症状

→

- 手足が麻痺
- ミオクローヌス (筋がびくびくする)
- けいれん
- 発達の遅れ
- 認知症
- 手足の感覚の異常
- 精神症状
- その他 ()

筋症状

→

- 筋力が落ちる
- 筋痛
- 眼球が動かない
- 眼瞼下垂
- その他 ()

心症状

→

- 心筋症
- 心電図異常
- その他 ()

腎症状

→

- 糸球体硬化 (タンパク尿)
- その他 ()

血液症状

→

- 貧血
- その他 ()

肝症状

→

- 肝機能障害
- 高アンモニア血症
- その他 ()

目の症状

→

- 視力が低下する
- その他 ()

- 耳が聞こえにくい

耳の症状 → その他 ()

内分泌症状 → 糖尿病
 身長が低い
その他 ()

消化器症状 → 便秘
 下痢
 やせ
その他 ()

皮膚症状 → 多毛
その他 ()

その他の臓器症状 → ()

検査所見

最初の検査日 → 西暦 (2015) 年 (11) 月 (01) 日

乳酸・ピルビン酸 → 血液乳酸値 (100) mg/dl
血液ピルビン酸値 (100) mg/dl
髄液乳酸値 (100) mg/dl
髄液ピルビン酸値 (100) mg/dl

頭部MRI →

眼底検査 →

筋生検 → テスト