

検査場所

→

その他の検査

(臨床検査・画像検査)

→

現在の生活状況

生活状況

→

- 就労
- 就学
- 家事労働
- 在宅療養
- 入院 : 病院名 ()
- 入所
- その他 ()
- 不明
- 未記入

日常生活

→

- 正常
- やや不自由だが独力で可能
- 制限があり介助必要
- 全面介助
- 不明
- 未記入

患者本人の同意能力

- なし
- あり
- 不明
- 未記入

現在の治験参加

いいえ

はい

→

治験名 ()

不明

未記入

過去の治験参加

いいえ

はい

→

治験名 ()

不明

ミトコンドリア病患者登録システム

文字サイズ 印刷

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

パスワード取得

PMITD000000

登録日 2016

最終確認済み

医師確認済み

事務局メモ

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

事務局内での送

種々の連絡を画面・メールで行う

必要書類を閲覧、ダウンロード(一部)できる

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書 (医師用)	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 (患者用)	閲覧
遺伝子診断結果のコピー	閲覧
その他 データ	閲覧

ミトコンドリア病臨床情報

過去の登録有無

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

未記入

患者会への参加

患者会などへの参加

なし

あり

未記入

家族歴

家族歴

なし

あり

未記入

血族婚

血族婚

なし

あり

不明

未記入

家族診断の根拠

家族診断の根拠

遺伝子診断

筋生検

家族歴から推定

症状・経過から推察

その他

診断

診断名

慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (CPEO) [力不足・セイヤ症候群を含む]

リー脳症

MELAS

MERRF

レーベル病

臨床病型診断名

生化学診断名

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

遺伝子変異

ミトコンドリアDNA

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

変異なし

変異あり

点変異

遺伝子変異

核DNA

欠失

挿入 (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

臨床情報

初発症状

初発症状

※現在の症状を選択してください。(複数選択可)

中枢神経

中枢症状

中枢症状

頭痛

吐くこと

ものが見えにくい

意識障害

言葉がでない

臨床情報

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

その他の症状 → 認知症
 手足の感覚の異常
 精神症状
その他 ()

筋症状

筋症状 → 筋力が落ちる
 筋痛
 眼球が動かない
 咀嚼下痢
その他 ()

心症状

心症状 → 心筋症
 心電図異常
その他 ()

腎症状

腎症状 → 糸球体硬化（タンパク尿）
その他 ()

血液症状

血液症状 → 貧血
その他 ()

肝症状

肝症状 → 肝機能障害
 高アンモニア血症
その他 ()

眼症状

目の症状 → 視力が低下する
その他 ()

耳症状

耳が聞こえにくい

内分泌症状

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

消化器症状 → 便秘
 下痢
 やせ
その他 ()

皮膚症状

皮膚症状 → 多毛
その他 ()

その他症状

その他の臓器症状 → ()

検査所見

検査所見

最初の検査日 → 西暦 (2015) 年 (11) 月 (01) 日

乳酸

血液乳酸値 (100) mg/dl
血液ピルビン酸値 (100) mg/dl
尿乳酸値 (100) mg/dl
尿ピルビン酸値 (100) mg/dl

筋生検

頸部MRI →

筋生検 → テスト

現在の生活状況

検査場所 →

その他の検査 (臨床検査・画像検査) →

現在の生活状況

生活状況 → 就労
 就学
 家事労働
 在宅療養
入院 : 病院名 ()
入院 : 病院名 ()
その他 ()
不明
未記入

日常生活 → 正常
 やや不自由だが自力で可能
 制限があり介助必要
全面介助
不明
未記入

患者本人の同意能力

同意能力

なし
 あり
 不明
 未記入

治験参加の有無

現在の治験参加

いいえ

現在の治験

はい → 治験名 ()

不明
 未記入

過去の治験

過去の治験参加

いいえ

はい → 治験名 ()

不明

情報登録・更新記録

未記入

臨床情報任意項目

登録時期	患者様記入日
【完成】	2016/01/06

医師・キュレータ情報

担当医師	登録無し
キュレータ	登録無し
前職した医師情報	登録無し

登録用紙 医師署名

確認済みとする

医師署名日 西暦 2016 年 1 月 6 日 (日付指定) 有効

氏名 後藤 雄一

病院名 東京都 国立精神・神経医療研究センター 病院

電話番号 042 - 341 - 2711

担当医師希望

今後の予定

1. NCNP倫理申請
2. 事務局設置
3. 平成28年度に本格稼働

課題

1. システムの維持(費用等)
2. 小児レジストリーとの統合、役割分担

平成 27 年度班会議

プログラム案

日時：平成 28 年 1 月 11 日（月、祝）10：30～15：40

場所：東京国際フォーラム G408

〒100-0005 東京都千代田区丸の内3丁目5番1号

電話：03-5221-9000

本研究費で論文発表をされる場合は、以下の記述を謝辞（Acknowledgement）加えていただきますようお願いいたします。

<英文例>

This work was supported by a Grant-CG-Aid for the Research on Intractable Diseases (Mitochondrial Disease) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

<和文例>

この研究は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「ミトコンドリア病の調査研究」班（研究代表者：後藤雄一）の助成によって行われた。

10 : 00 ~ 10 : 05	開会のことば	後藤雄一
10 : 05 ~ 10 : 15	ミトコンドリア研究班の活動概要	後藤雄一
10 : 15 ~ 11 : 20	診断基準	
10 : 15 ~ 10 : 45	現行の診断基準について（指定難病）と 診断基準の改訂について	後藤雄一
10 : 45 ~ 11 : 15	【ディスカッション】（問題点の抽出と対策） ① 包括的診断名か個別的診断名か？ ② 指定難病と小漫の摺り合わせについて ③ 診断体制について ④ IRUDとの関係について ⑤ その他の論点	
11:20 ~ 12 : 00	レジストリー	
11 : 20 ~ 11 : 25	レジストリー事業の経緯	後藤雄一
11 : 25 ~ 11 : 35	Remudyの考え方と現状報告	木村 円
11 : 35 ~ 11 : 45	日立システムの特徴	佐藤恵一
11 : 45 ~ 11 : 55	ミトコンドリア病レジストリーの実際	三牧正和
11 : 55 ~ 12 : 20	【ディスカッション】（問題点の抽出と対策） ① だれのためのレジストリーか？ ② 運営資金の根拠 ③ 国際協力の可能性 ④ ゲノム情報の取り扱い ⑤ その他の論点	
12 : 20 ~ 13 : 10	昼 食	
13 : 10 ~ 13 : 40	臨床研究支援	
13 : 10 ~ 13 : 15	日本における医師主導型治験の現状	後藤雄一
13 : 15 ~ 13 : 30	（社）こいのぼりの活動	菅沼正司
13 : 40 ~ 14 : 00	コーヒーブレーク	

14 : 00 ~ 14 : 30	生殖補助医療	
14 : 00 ~ 14 : 15	ミトコンドリア病を取り巻く生殖医療の新たな状況	末岡 浩
14 : 15 ~ 14 : 30	【ディスカッション】(問題点の抽出と対策)	
	① 日本における現状	
	② 研究班としての対応をどうするか?	
	③ その他の論点	
14 : 30 ~ 14 : 45	まとめと今後の活動計画 特にアウトリーチ活動	後藤雄一
14 : 45 ~ 14 : 50	総評、コメント	
14 : 50 ~ 14 : 55	閉会のことば	後藤雄一

発表者所属

後藤雄一	研究代表者	国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター (MGC) / 神経研究所
木村 円	研究協力者	国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター (TMC)
佐藤恵一		株式会社 日立製作所
三牧正和	研究分担者	帝京大学医学部小児科
菅沼正司		一般社団法人 こいのぼり
末岡 浩	研究分担者	慶應義塾大学医学部産婦人科

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
後藤雄一	ミトコンドリア病	五十嵐隆	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	313-316
後藤雄一	ミトコンドリア遺伝関連	野村文夫、村上正巳、和田隆志、末岡栄三朗	日常診療のための検査値のみかた	中外医学社	東京	2015	722-725
後藤雄一	ミトコンドリア脳筋症の治療	佐々木 征行、須貝研司、稲垣真澄	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	230-231
後藤雄一	MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)	埜中征哉	新領域別症候群シリーズNo. 33、骨格筋症候群第2版(下)、日本臨床別冊	日本臨床社	大阪	2015	190-194
後藤雄一	MERRF (myoclonic epilepsy associated with ragged-red fibers)	埜中征哉	新領域別症候群シリーズNo. 33、骨格筋症候群第2版(下)、日本臨床別冊	日本臨床社	大阪	2015	195-197
後藤雄一	慢性進行性外眼筋麻痺症候群, Kearns-Sayre症候群	埜中征哉	新領域別症候群シリーズNo. 33、骨格筋症候群第2版(下)、日本臨床別冊	日本臨床社	大阪	2015	198-201
後藤雄一	Pearson症候群	埜中征哉	新領域別症候群シリーズNo. 33、骨格筋症候群第2版(下)、日本臨床別冊	日本臨床社	大阪	2015	202-204
後藤雄一	乳児致死型ミトコンドリア病	埜中征哉	新領域別症候群シリーズNo. 33、骨格筋症候群第2版(下)、日本臨床別冊	日本臨床社	大阪	2015	214-216

三牧正和	Alpers症候群	埜中征哉	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)	日本臨牀 社	大阪	2015	217-221
三牧正和	Leigh脳症	埜中征哉	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)	日本臨牀 社	大阪	2015	222-228
三牧正和	良性乳児ミオパ チー	埜中征哉	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)	日本臨牀 社	大阪	2015	229-232

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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, (中略 20名), 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, <u>Murayama K</u> , <u>Ohtake A</u> , <u>Okazaki Y</u>	Rapidly progressive infantile cardiomyopathy with mitochondrial respiratory chain complex V deficiency due to loss of ATPase 6 and 8 protein.	<i>Int J Cardiol.</i>	207	203-206	2016
Yatsuga S, Fujita Y, Ishii A, Fukumoto Y, Arahata H, Kakuma T, Kojima T, Ito M, <u>Tanaka M</u> , Saiki R, <u>Koga Y</u> .	Growth differentiation factor 15 as a useful biomarker for mitochondrial disorders.	Ann Neurol	78	814-823	2015
Formosa LE, <u>Mimaki M</u> , 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
Kamogashira T, Fujimoto C, <u>Yamasoba T</u>	Reactive Oxygen Species, Apoptosis, and Mitochondrial Dysfunction in Hearing Loss.	BioMed research international	617207	1-7	2015
Sakamoto T, <u>Yamasoba T</u>	Current Concepts of the Mechanisms in Age-Related Hearing Loss.	J Clin Exp Pathol	5	1-2	2015
<u>Yamasoba T</u>	Interventions to Prevent Age-Related Hearing Loss.	Springer International Publishing	VI	335-349	2015
M. Ikawa, H. Okazawa, T. Tsujikawa, A. Matsunaga, O. Yamamura, T. Mori, T. Hamano, Y. Kiyono, Y. Nakamoto, <u>M. Yoneda</u> .	Increased oxidative stress is related to disease severity in the ALS motor cortex: A PET study.	Neurology	84	2033-2039	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	339-346	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	Journal of the Neurological Sciences	362	309-313	2016
---	--	--	-----	---------	------

主な刊行物・別刷

6 神経筋疾患

ミトコンドリア病

ごとうゆういち
後藤雄一

国立精神・神経医療研究センター神経研究所
疾病研究第二部 / 同 病院 小児神経科

ガイドラインの現況

ミトコンドリア病は症状が極めて多彩であるため、患者が種々の診療科に分散していると考えられる。原因として核DNA上の種々の遺伝子とミトコンドリアDNA異常とが知られている。確定診断には、病理学的、生化学的、分子遺伝学的にミトコンドリア異常を検出する専門的な検査手段が必要になる。多くの臨床病型が提唱されており、そのうちの2つの主要な病型（MELAS, リー脳症）の診断基準が作成されている。治療に関しては、原因に対する根本的な治療法が未だない。ミトコンドリア機能を高めるビタミン剤をはじめとする薬物治療と種々の臓器症状に対する対症療法が中心である。本疾患は、ミトコンドリア脳筋症、リー脳症、先天性高乳酸血症、特定の欠損（活性異常）酵素名を冠した疾病などの病名、もしくは、特発性心筋症、糖尿病、糸球体硬化症などの病名で、小児慢性特定疾患治療研究事業及び難病の患者に対する医療等に関する法律（平成27年1月より）の対象疾患に認定されている。

どういう疾患・病態か

ミトコンドリア病は、ミトコンドリアの機能低下を本態とする病気の総称である。ミトコンドリアはエネルギー産生の主体であるため、その機能低下とはエネルギー代謝障害、すなわちATP産生低下であると考えられている。細胞内のミトコンドリア機能異常は、その細胞の活動低下や細胞死として表現される。しかしその細胞レベルの障害が臨床症状として出現するには組織・臓器レベルの障害となる必要がある。その因果関係を証明することが困難な場合もある。エネルギー依存度の高い細胞を多く有する組織、臓器が障害を受けやすいことは想像に難しくなく、実際に、中枢神経、骨格筋、心筋などが障害される症例の多いことから、歴史的に中枢神経症状を中心とする臨床病型が提唱され、現在も利用されている。

治療に必要な検査と診断

ミトコンドリア病を疑う根拠の収集を行うことが基本である。症状は多岐に及ぶのが本疾患の特徴である。中枢神経症状を伴うことが多いが、別の臓器症状から発症する場合があること、いくつもの臓器症状が合併する場合のあることを念頭に、まずは本疾患を疑う姿勢が肝要である。検査所見としては、血中・髄液中の乳酸・ピルビン酸値の測定が重要である。中枢神経症状があれば画像検査が必須であるが、それぞれの臓器症状に応じて、専門的な検査が必要になることも多い。確定診断はミトコンドリア異常を確認することであり、骨格筋生検が基本である。ミトコンドリアの形態異常（病理学的異常）、ミトコンドリア内エネルギー産生関連酵素の活性低下や代謝産物の減少（生化学的異常）、ミ

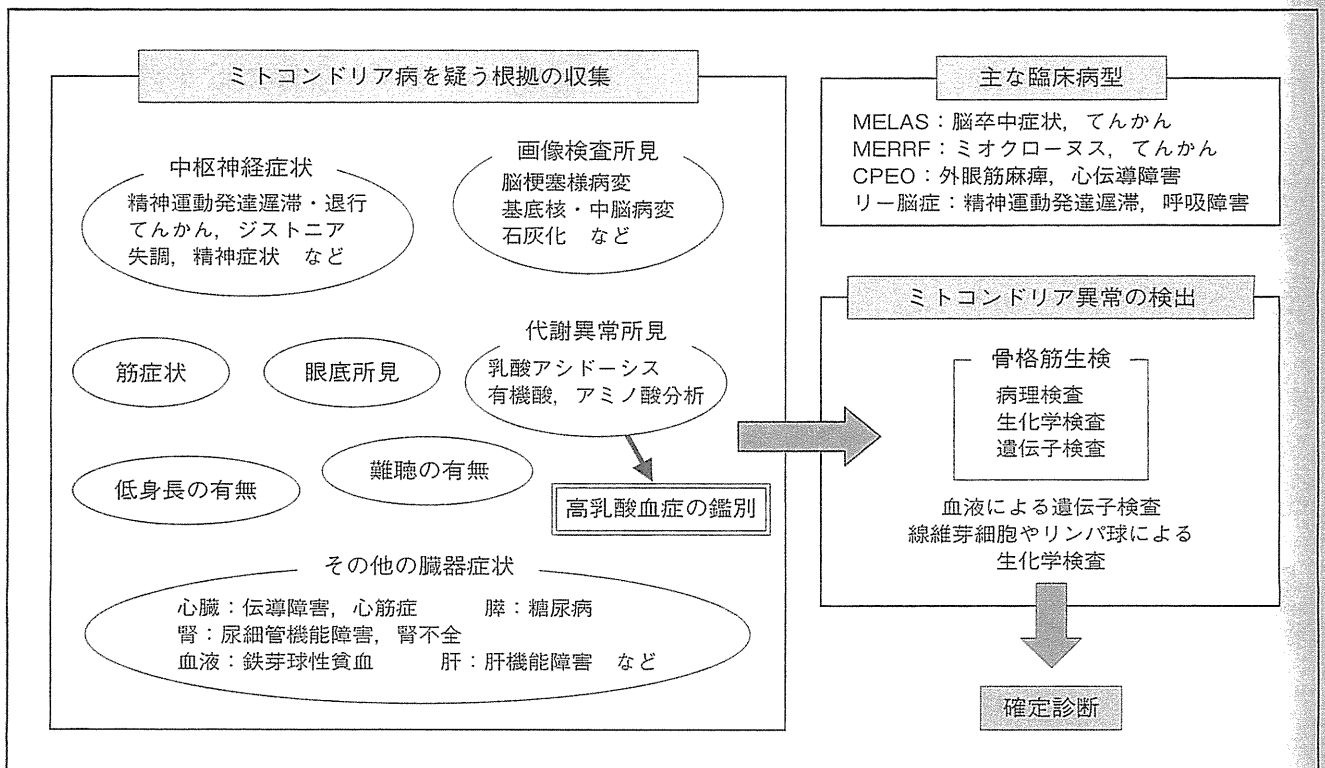


図1 ミトコンドリア病の診断プロセス

トコンドリア DNA およびミトコンドリア関連酵素の核 DNA 上の遺伝子変異（分子遺伝学的異常）などを捉えて、総合的に診断する（図1）。核 DNA 上の遺伝子変異による場合は、血液を用いた遺伝子検査を行ったり、線維芽細胞やリンパ芽球で酵素活性を測定したりして確定診断に至る場合もある。

+

治療の実際

1 対症療法

対症療法は基本的に各臓器症状に応じて適切に行われる必要があり、患者の全身状態を改善させるために極めて重要である。糖尿病を合併した場合には、血糖降下薬やインスリンの投与が必要になる。てんかんを合併した場合には、抗てんかん薬の投与が必要になる。また、心伝導障害に対するペースメーカー移植や難聴に対する補聴器の使用や人工内耳をはじめ、極度の下痢や便秘、貧血や汎血球減

少症（Pearson 症候群）なども対症療法が重要である。各臓器症状への対症療法は、それぞれの専門医へのコンサルトが必要になるであろう。

2 原因療法（図2）

ミトコンドリアの機能を高める目的の原因療法には、現在のところ確実なものはない。その理由は、ミトコンドリア病患者の酵素欠損の部位が明らかになる場合が少なく、しかも明らかになっても適切な薬剤を選択できないという理由による。現在までに臨床で試みられてきた代謝を活性化させることを目的とした代表的薬剤を解説する。

a) 水溶性ビタミン類（ナイアシン、ビタミン B₁、B₂、リポ酸など）

ミトコンドリア内の代謝経路では、各種のビタミンが補酵素として働いており、その補充は理にかなっている。

b) コエンザイム Q₁₀

電子伝達系における電子運搬体の一つで、臨床的に最も汎用されている。ランダム化比

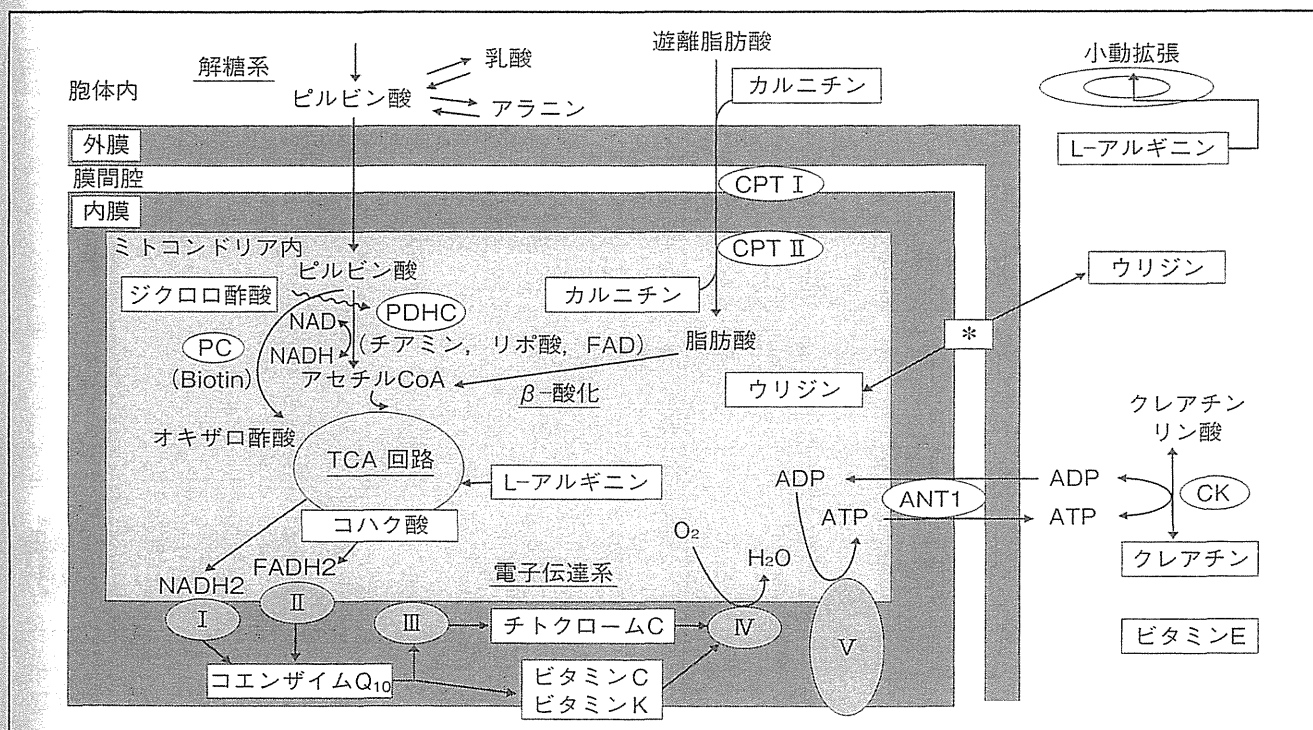


図2 ミトコンドリア内のエネルギー代謝と主な薬剤

較試験などを行っておらず、効果については定かでない。

c) ジクロロ酢酸

ピルビン酸脱水素酵素複合体を活性化させる機能をもつ。電子伝達系酵素異常症に使用され、臨床症状の改善をみている報告がある。使用時は、血中濃度のモニタリングとビタミン B₁ の併用が不可欠である。最近、米国での治験（ランダム化比較試験）で多数例の末梢神経障害の発症が報告された。日本や欧州では少量の長期投与で効果ありと判定できる症例があり、末梢神経障害の発症と全身性の薬効とのバランスで使用することも可と考える。本剤は工業用試薬であり、使用前に詳細な説明と同意が必要である。

d) コハク酸

コハク酸脱水素酵素は、TCA 回路の構成酵素であるとともに、電子伝達系複合体 II の部分反応でもある。この酵素の基質であるコハク酸の投与で、TCA 回路の活性化とともに、複合体 II からの電子の流れを促すことを目的

にしている。複合体 I 欠損の時に有効である可能性が高い。コハク酸も工業用試薬である。

e) ビタミン C, K の併用

両者を使用すると、電子が複合体 III を経ずにバイパスできるので、複合体 III 欠損症に使用される。

f) カルニチン

新生児、乳児期発症の重症例に、カルニチン欠乏が共存していることがあり、その際には劇的な効果を出すことがある。カルニチン欠乏の把握には、生検骨格筋での脂肪染色やカルニチン量測定などが必要である。

g) L-アルギニン

NO の産生を促し、小動脈の拡張を意図している。MELAS の急性期の症状の軽減（静注法）や慢性期の発作頻度の減少（経口法）が認められるとして、平成 21 年から医師主導型治験が始まり、効果と安全性の評価を行っている。また、アルギニンは代謝されて TCA 回路へとつながっており、エネルギー代謝そのものを活性化する作用もあると考えら

表1 ミトコンドリア病の治療薬

投与目的	化合物名	投与量	注意事項
基質, 反応物の補充	コエンザイムQ ₁₀	3~5mg/kg/日 または 150mg/日	30mg/日まで保険適応 病名は心筋症である
	コハク酸	3~6g/日	試薬
ビタミン類	B1 (チアミン)	50~100mg/日	
	B2 (リボフラビン)	50~100mg/日	
	B3 (ナイアシン)	50~100mg/日	
	B6 (ピリドキサルリン酸)	適宜	
	ビオチン	2.5~10mg/日	
	リボ酸	60~200mg/日	
代謝賦活薬	カルニチン	30~60mg/kg/日	
	ジクロロ酢酸	25mg/kg/日 半量程度から始める	試薬 血中濃度のモニタリング必要 ビタミンB1の併用が必須, 末梢神経障害の出現あり
その他	L-アルギニン	0.02~0.5g/kg/日	
	クレアチン	0.08~0.35g/kg/日	
	ビタミンE	1mg/kg/日 または 100mg/日	
	ウリジン	0.5~2.0g/kg/日	

れる。副作用は今のところ認められていない。

h) クレアチン, ウリジン

両者とも治療に試み始められたものであるが、その効果は定かでない。

専門医に紹介するタイミング

診断の際に、ミトコンドリア検査の専門家、各科の専門医にコンサルトすることが必要である。治療についても上記のごとく確定したものではなく、いくつかの科の専門医がみることになる場合が多い。その意味で患者の医療全体を把握するコーディネーターとして小児科医の役割は重要である。

専門医からの ワンポイントアドバイス

- ①ミトコンドリア病はエネルギー代謝障害が基礎にあり、栄養バランスのとれた

た食事が大切である。

- ②日常生活では、心症状が強くなければ特に運動制限をしないが、疲れやすいことが本疾患の主症状であるので、過度の運動はしないように指導する。
- ③個々の患者で症状の有無や軽重が異なることを説明し、症状の変化を的確に捉えること、定期検査が極めて重要なことを説明する。

文 献

- 1) 内藤悦雄, 黒田泰弘: ミトコンドリア異常症に対する薬物治療法とその効果. 小児科 40: 1055-1060, 1999
- 2) Stacpoole PW et al: Evaluation of long-term treatment of children with congenital lactic acidosis with dichloroacetate. Pediatrics 121: e1223-e1228, 2008
- 3) Koga Y et al: L-Arginine improves the symptoms of strokelike episodes in MELAS. Neurology 64: 710-712, 2005

VII ミトコンドリア病

ミトコンドリア病の臨床的表現型による分類

MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)

後藤 雄一

Key words : MELAS, ヘテロプラスミー, 脳卒中様症状, 3243 変異, タウリン修飾

1. 概念・定義

MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) は, 1984 年に Pavlakis らが提唱した疾患概念で, 脳卒中様症状と高乳酸血症を特徴とするミトコンドリア病の 1 臨床病型である¹⁾. ミトコンドリア病とは, ミトコンドリア機能の障害によって起こる病気の総称であるが, 基本的にミトコンドリア内のエネルギー代謝異常が本態である病気のことを指している. したがって, 脳卒中様症状と高乳酸血症に加えて, 明らかなミトコンドリア異常を伴っていることが病気の診断に不可欠である. ミトコンドリア異常のとらえ方には, 病理学的, 生化学的, 分子遺伝学的方法があり, そのいずれかでのミトコンドリア異常の確認が必要である.

2. 分類

MELAS をさらに分類することはないが, 典型的な MELAS 以外に, 非典型的な場合に別名が付けられることはある. 脳卒中様症状が明らかではない場合に MELA (mitochondrial myopathy, encephalopathy and lactic acidosis) という病名を付けたり, MERRF との合併例には MERRF/MELAS, 慢性進行性外眼筋麻痺との合併例には MELAS/PEO (KSS) などと診断されることがある.

3. 病 因

分子遺伝学的には, mtDNA の 2 つのロイシン転移 RNA の 1 つ, tRNA^{Leu(UUR)} 内の点変異である 3243 変異が約 80 % の患者で認められる²⁾. 同じ転移 RNA 内のほかの変異である 3271 変異, 3252 変異, 3256 変異, 3260 変異, 3291 変異などでも, MELAS の症状を呈す場合があることが報告されているが, 3271 変異以外はまれである. また, ロイシン転移 RNA 以外の転移 RNA 領域の点変異をもつ例も報告されている (表 1). これらの変異に共通している性質として, ほかの多くの mtDNA 異常と同様に, 変異型 DNA と野生型 DNA とが共存している状態, ヘテロプラスミー (heteroplasmy) が認められる. このヘテロプラスミーは, 個体内ばかりか, 臓器内, 組織内, さらに 1 細胞内でも証明される.

一方, 転移 RNA 領域ではなく, mtDNA のタンパクをコードしている領域の点変異も MELAS 患者で報告されてきている (表 1)³⁻⁵⁾. これらの病因としての意義についてはさらに検討を要するものの, 病態を理解するうえに重要な示唆を与える可能性がある.

mtDNA は母系遺伝する. したがって, 患者で変異 DNA が証明されれば, その母にも変異 DNA が検出できることがほとんどである. しかし, MELAS 患者の母は, 変異 mtDNA をもつ

Yu-ichi Goto: Medical Genome Center/National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry 国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター/神経研究所

表1 MELASの病因

変異の塩基番号	領域	ヘテロプラスミー	特記事項
3243(A→G)	tRNA-Leu(UUR)	+	患者の約80%
3271(T→C)	tRNA-Leu(UUR)	+	患者の約5%
13513(G→A)	ND5	+	患者の約5%
583(G→A)	tRNA-Phe	+	
1642(G→A)	tRNA-Val	+	
1644(G→A)	tRNA-Val	+	
3244(A→G)	tRNA-Leu(UUR)	+	
3252(A→G)	tRNA-Leu(UUR)	+	
3256(C→T)	tRNA-Leu(UUR)	+	
3258(T→C)	tRNA-Leu(UUR)	+	
3260(A→G)	tRNA-Leu(UUR)	+	
3291(T→C)	tRNA-Leu(UUR)	+	
5541(T→C)	tRNA-Trp	+	
5814(A→G)	tRNA-Cys	+	
8316(T→C)	tRNA-Lys	+	
12299(A→C)	tRNA-Leu(CUN)	+	
3308(T→C)	ND1	+	
3380(G→C)	ND1	+	
3481(G→A)	ND1	+	
3697(G→A)	ND1	+	
3946(G→A)	ND1	+	
3949(T→C)	ND1	+	
6597(C→A)	CO I	+	
9957(T→C)	CO III	+ or -	
12770(A→G)	ND5	+	
13045(A→C)	ND5	+	
13084(A→T)	ND5	+	
13514(A→G)	ND5	+	
13528(A→G)	ND5	-	
13849(A→C)	ND5	-	
14453(G→A)	ND6	+	
14864(T→C)	CytB	+ or -	
15092(G→A)	CytB	+	

ていても、臨床症状はないか、あっても軽いことが多い。その理由は、母では変異型の正常型に対する比率が、各臓器で低い傾向にあるからと理解されている。

生化学的には、電子伝達系酵素群の複合体I(NADH-coenzyme Q reductase)活性低下が最も多く、ついで複合体IV(cytochrome c oxidase: COX)活性の低下している症例が多い⁶⁾。このような酵素活性の低下する機序については、その詳細が解明されているわけではないが、最も頻度の高い3243変異をもつ培養細胞を用い

た研究が精力的に行われている。それによると幾つかの異常が報告されており、3243変異をもつロイシン転移RNAにおいて、①アンチコドンのウォブルの位置にあるウラシルのタウリン修飾が行われず別のアミノ酸のコドン(この場合はフェニルアラニン)のところにロイシンを入れてしまう可能性⁷⁾、②3'端にロイシンが結合する割合の低下⁸⁾、③リボソームとの結合能の低下⁸⁾、などが指摘されている。また、これら翻訳レベルの異常の可能性以外に、3243変異の位置はミトコンドリアの転写終結因子の結

合部位になっており、転写終結障害の可能性も報告されている^{9,10)}。実際は、このような生化学的機能障害を引き起こす変異 mtDNA の存在比率が、各組織ごと、各細胞ごとで異なることが表現型を多種多様にしており、培養細胞レベルの研究結果が直ちに組織・臓器レベルである臨床症状の成立を完全に理解するところまで達していない。

また、これまではヘテロプラスミーがある値(閾値)に達した場合に細胞機能が障害されるものと考えられており、これを閾値効果と称している。最近 3243 変異をもつ細胞を用い詳細な細胞生物学的な研究が行われ、変異率の上昇とともに mtDNA の転写プロファイルの変化を認め、それが核 DNA 上の遺伝子発現変化を介すことを証明している¹¹⁾。

4. 病 態

臨床症状については、脳卒中様症状が特徴的である。初発年齢は、0-1 歳が 1%、1-5 歳が 10%、5-10 歳が 37%、10-15 歳が 21%、15 歳以上が 31% であり、15 歳未満が全体の約 70% を占める。脳卒中様症状と痙攣が初発症状であることが多い。

MELAS 100 例の臨床症状をまとめたのが表 2 である。脳卒中様症状や進行性知能障害などの中枢神経症状以外では、筋症状(筋力低下、高 CK 血症など)、内分泌症状(低身長など)がよく認められる。心筋症状(心筋症、伝導障害など)は、比較的頻度は少ないが、MELAS 患者の死亡原因としては重要な症状である。約半数の患者に感音性難聴を認める。

1991 年に、中枢神経症状はなく、糖尿病と難聴を呈し、母系遺伝と考えられる家系に 3243 変異が発見された¹²⁾。この事実は、3243 変異の臨床的多様性を示すものとして注目された。一方、MELAS 患者の 13% に糖尿病を認めるが、ここで興味深いことは、MELAS 患者の母や母方親族(3243 変異をもつ)に、時に糖尿病が認められることである。

ミトコンドリア異常の確認する方法として、以下の 3 種類がある。

表 2 MELAS の臨床症状

症状	%
脳卒中様症状	100
痙攣	87
意識障害(一過性)	82
視野・視力障害	62
運動麻痺(一過性)	33
頭痛・嘔吐発作	79
進行性知能障害	62
筋力低下	61
低身長	60
感音性難聴	44
心筋症	22
高 CK 血症	20
ミオクローヌス	17
腎障害	17
心伝導障害	17
糖尿病	13
小脳失調	13
眼瞼下垂	12
視神経萎縮	10
肝障害	7
末梢性感覚神経障害	3
網膜色素変性	0

1) 病理学的検査

骨格筋やそのほかの臓器に、ミトコンドリア形態異常が存在するかどうかを調べる。通常は骨格筋に Gomori トリクローム変法染色、コハク酸脱水素酵素(succinate dehydrogenase: SDH)染色、チトクローム酸化酵素(cytochrome c oxidase: COX)染色を行って、ragged-red fiber や strongly SDH-reactive blood vessel を確認する^{13,14)}。COX 染色では、ragged-red fiber は活性が高い場合と低い場合があり一定していない⁶⁾。これは、その ragged-red fiber に存在している変異型の比率が中程度の場合は COX 活性があり、比率が高度の場合は COX 活性も低下すると考えられている。また、mtDNA のタンパクコード領域の変異の場合は、必ずしも ragged-red fiber などの形態学的異常が捕らえられない。

2) 生化学的検査

骨格筋やそのほかの臓器からミトコンドリア分画を精製し、電子伝達系酵素活性を調べる。

すべての組織での正常値が判明しているわけではなく、この生化学的検査が可能なのは生検筋、培養細胞などに限られている。血中、髄液中の乳酸・ピルビン酸の高値は重要な検査所見である。

3) 分子遺伝学的検査

ヘテロプラスミーでみつかるとmtDNA変異は、各組織や細胞ごとにその度合いが異なるので、原則的には罹患臓器からDNAを抽出し検査する。しかし、MELASの場合は比較的どの組織・細胞にも変異mtDNAが高比率で存在し、血液細胞(白血球、血小板)でもその存在は確認できることがほとんどである。ただ、血液で変異mtDNAが存在することとその患者が病気であることや、血液でのヘテロプラスミーの度合いと臨床症状の重症度とは、必ずしも一対一に対応しない。

5. 診断と鑑別診断

ミトコンドリア異常の確認のための検査(通常は、骨格筋の病理・生化学・分子遺伝学的検査)と、臨床症状から判断してどの臓器がどの

程度障害されているかを調べる検査が必要である。障害されている臓器ごとに、例えば中枢神経では脳波、脳画像検査、髄液検査、心理検査など、心臓では心電図、心エコー、場合によっては心筋生検など、眼では眼底検査、視野検査など、1つの科だけでなく、複数の科の専門医が関わることになる場合が多いので、その関係が重要である。

6. 治療と予後

原因療法と対症療法がある。ミトコンドリアDNA関連の原因療法はないものの、予後に大きな影響を与える脳卒中様発作を予防することが最も有力な治療法となりうる。アルギニン、タウリンなどが脳卒中予防に有効であるという臨床研究があり^{15,16)}、その臨床応用をめざして医師主導型治験が行われている。対症療法は重要であり、痙攣に対する抗痙攣薬の予防投与、難聴に対する人工内耳などの有効な治療法があり、当該臓器の専門医と相談しながら治療を進めることが重要である。

■ 文 献

- 1) Pavlakis SG, et al: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 16: 481-488, 1984.
- 2) Goto Y, et al: A mutation in the tRNA^{Leu}(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 348: 651-653, 1990.
- 3) Manfredi G, et al: A new mutation associated with MELAS is located in a mitochondrial DNA polypeptide-coding gene. *Neuromuscul Disord* 5: 391-398, 1995.
- 4) Santorelli FM, et al: Identification of a novel mutation in the mtDNA ND5 gene associated with MELAS. *Biochem Biophys Res Commun* 238: 326-328, 1997.
- 5) Corona P, et al: A novel mtDNA mutation in the ND5 subunit of complex I in two MELAS patients. *Ann Neurol* 49: 106-110, 2001.
- 6) Goto Y: Clinical features of MELAS and mitochondrial DNA mutations. *Muscle Nerve* 3: S107-S112, 1995.
- 7) Yasukawa T, et al: Modification defect at anticodon wobble nucleotide of mitochondrial tRNAs^{Leu}(UUR) with pathogenic mutations of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *J Biol Chem* 275: 4251-4257, 2000.
- 8) Chomyn A, et al: The mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode syndrome-associated human mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) mutation causes aminoacylation deficiency and concomitant reduced association of mRNA with ribosomes. *J Biol Chem* 275: 19198-19209, 2000.
- 9) Hess JF, et al: Impairment of mitochondrial transcription termination by a point mutation associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 351: 236-239, 1991.