

- 10) King M, et al: Defects in mitochondrial protein synthesis and respiratory chain activity segregate with the tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> mutation associated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Mol Cell Biol* 12: 480–490, 1992.
- 11) Picard M, et al: Progressive increase in mtDNA 3243A>G heteroplasmy causes abrupt transcriptional reprogramming. *Proc Natl Acad Sci USA* 111: E4033–E4042, 2014.
- 12) van den Ouweland JMW, et al: Mutation in mitochondrial tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nature Genet* 1: 368–371, 1992.
- 13) 埜中征哉：ミトコンドリア病(脳筋症). 臨床のための筋病理, 第4版増補, p 119–140, 日本医事新報社, 2014.
- 14) Hasegawa H, et al: Strongly succinate dehydrogenase-reactive blood vessels in muscles from patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Ann Neurol* 29: 601–605, 1991.
- 15) Koga Y, et al: MELAS and L-arginine therapy. *Mitochondrion* 7: 133–139, 2007.
- 16) Rikimaru M, et al: Taurine Ameliorates Impaired the Mitochondrial Function and Prevents Stroke-like Episodes in Patients with MELAS. *Intern Med* 51: 3351–3357, 2012.

## 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

## MERRF (myoclonic epilepsy associated with ragged-red fibers)

Key words : 進行性ミオクロースてんかん, MERRF, リジン転移 RNA, タウリン修飾

後藤 雄一

VII

ミトコンドリア病

## 1. 概念・定義

1980年に、Fukuharaらがミオクロース、痙攣、小脳症状および筋症状を主症状とし、骨格筋病理所見としてragged-red fiber(RRF)を伴う症例をmyoclonic epilepsy associated with ragged-red fibers(MERRF)として報告したことが最初である<sup>1)</sup>。RRFは、ミトコンドリア病における骨格筋ミトコンドリアの形態異常を示す病理変化の一つであり、実際にはミトコンドリア異常を伴うミオクロースてんかんというのがその本態である。1990年にShoffnerら、Yonedaらが、MERRF患者のミトコンドリアDNAのリジン転移RNA内に一塩基置換を発見したことから、疾患概念として確立した<sup>2,3)</sup>。また、脳卒中症状を特徴とするMELASとの合併例(MERRF/MELAS overlap syndrome)<sup>4,5)</sup>や脂肪腫症の合併例<sup>6,7)</sup>(時にEkbom症候群と称される)などの関連疾患がある。

## 2. 分類

なし。

## 3. 病因

分子遺伝学的な研究で、ミトコンドリアDNAのリジン転移RNA内の8344変異(A→G)<sup>2,3)</sup>、8356変異(T→C)<sup>4)</sup>、8363変異(G→A)<sup>8)</sup>が報告されている(図1)。病理学的診断で確定した

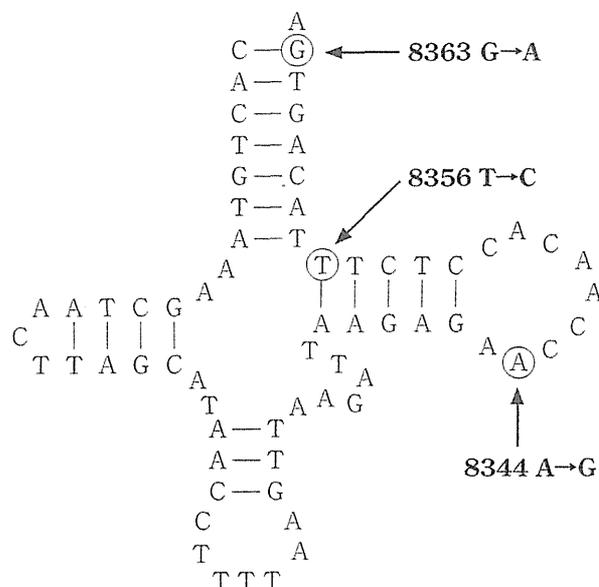


図1 MERRFの病因(ミトコンドリアリジン転移RNA)

MERRF症例の80%に8344変異が検出される。これらの変異mtDNAは、正常型とともに存在するヘテロプラスミーである。また、これら変異mtDNAは母系遺伝する。これらすべての変異がリジン転移RNA内に存在することから、リジン転移RNAの機能異常とMERRFの症状発現との関連が示唆されている。MERRF患者の培養細胞を用いた研究で、8344変異があると翻訳が途中で中断したり(premature termination)やアンチコドンのウォブルの位置の塩基がタウリン修飾されないなどの現象が起こると

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 MERRF 26 例の臨床症状のまとめ

症 状	%
ミオクローヌス	100
痙 攣	88
小脳失調	80
筋症状	72
知能障害・認知症	64
感音性難聴	32
視神経萎縮	24
心筋症	16

されている<sup>9,10)</sup>。

生化学的には、ほとんどの患者骨格筋でチトクローム c 酸化酵素 (cytochrome c oxidase: COX) の活性低下が認められる。なぜリジン転移 RNA の異常が COX 活性低下を引き起こすのか、COX 活性低下がなぜミオクローヌスや小脳失調を引き起こすのかは解明されていない。

#### 4. 病 態

自験例 26 人の発症年齢は 2-42 歳と幅が広く、0-5 歳 が 15 %、6-9 歳 が 35 %、10-19 歳 が 31 %、20-29 歳 が 8 %、30-39 歳 が 8 %、40 歳以上が 4 % となっている。主な臨床症状は、表 1 にまとめたが、多くは 10 歳前後で進行性ミオクローヌスてんかんの臨床像をとる。その後、歩行障害、振戦、構音障害などの小脳症状が出現してくる。

筋症状は、初期は易疲労性や動作の持続力の低下として自覚され、徐々に近位筋優位の筋萎縮や筋力低下が明らかになる。

興味深いのは、8344 変異をもつ MERRF 患者に脂肪腫を伴う症例が報告され、脂肪腫内のヘテロプラスミーの比率が骨格筋より高いという報告もある。これは、単なる合併というより脂

肪腫の発生に 8344 変異が直接関わっていることを示唆する所見として注目される。また、糖尿病、末梢神経障害などの合併が報告されている<sup>7)</sup>。予後という観点から、心筋症の合併の有無は重要である。

代謝性アシドーシスを伴う血液・髄液中の乳酸・ピルビン酸値の上昇は、ほぼ全例に認められる。頭部 CT や MRI では、症状の進行とともに小脳および大脳皮質の萎縮をみる。脳波所見は、基礎波の徐波化、棘波・棘徐波複合などの発作波、光過敏性などミオクローヌスてんかんにおいて認められる所見を呈す。

MERRF 患者の骨格筋にも、MELAS と同様に RRF と strongly SDH-reactive blood vessel (SSV) が存在するが、MELAS と異なり、それらの RRF や SSV の COX 活性が低下しているのが特徴である<sup>11)</sup>。

#### 5. 診断と鑑別診断

診断は、臨床症状とミトコンドリア異常の確認による。骨格筋の形態学的ミトコンドリア異常である RRF の存在が重要であるが、生化学的な COX 活性低下、分子遺伝学的なミトコンドリア DNA のリジン転移 RNA 内の変異の存在を示すことができれば、診断は確定する。鑑別診断は進行性ミオクローヌスてんかんの臨床像を示す疾患群であり、特に遺伝性歯状核赤核被殻ルイ体萎縮症 (dental-rubral-pallidoluisian atrophy: DRPLA) がその代表である。

#### 6. 治療と予後

特異的な治療薬がなく、痙攣に対する抗痙攣剤などの対症療法が中心である。エネルギー代謝賦活の目的で、コエンザイム Q やビタミン B<sub>1</sub> などが試みられているが、その効果は明らかではない。

#### ■ 文 献

- 1) Fukuhara N, et al: Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (mitochondrial abnormalities): disease entity or a syndrome? J Neurol Sci 47: 117-133, 1980.
- 2) Shoffner JM, et al: Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA<sup>Lys</sup> mutation. Cell 61: 931-937, 1990.
- 3) Yoneda M, et al: A common mitochondrial DNA mutation in the t-RNA<sup>Lys</sup> of patients associ-

- ated with myoclonus epilepsy with ragged-red fibers. *Biochem Int* 21: 789-796, 1990.
- 4) Zeviani M, et al: A MERRF/MELAS overlap syndrome associated with a new point mutation in the mitochondrial DNA tRNA<sup>Lys</sup> gene. *Eur J Hum Genet* 1: 80-87, 1993.
  - 5) Silvestri G, et al: A new mtDNA mutation in tRNA<sup>Lys</sup> gene associated with myoclonic epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). *Am J Hum Genet* 51: 1213-1217, 1992.
  - 6) Holme E, et al: Multiple symmetrical lipomas with high levels of mtDNA with the tRNA<sup>Lys</sup> A→G<sup>(8344)</sup> mutation as the only manifestation of disease in a carrier of myoclonus epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). *Am J Hum Genet* 52: 551-556, 1993.
  - 7) Austin SA, et al: Expanding the phenotype of the 8344 transfer RNA<sup>Lys</sup> mitochondrial DNA mutation. *Neurology* 51: 1447-1450, 1998.
  - 8) Ozawa M, et al: Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers: a G-to-A mutation at nucleotide pair 8363 in mitochondrial tRNA(Lys) in two families. *Muscle Nerve* 20: 271-278, 1997.
  - 9) Enriquez JA, et al: MtDNA mutation in MERRF syndrome causes defective aminoacylation of tRNA(Lys) and premature translation termination. *Nat Genet* 10: 47-55, 1995.
  - 10) Yasukawa T, et al: Defect in modification at the anticodon wobble nucleotide of mitochondrial tRNA<sup>Lys</sup> with the MERRF encephalomyopathy pathogenic mutation. *FEBS Lett* 467: 175-178, 2000.
  - 11) Hasegawa H, et al: Cytochrome c oxidase activity is deficient in MERRF blood vessels. *Acta Neuropathol* 85: 280-284, 1993.

## 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

慢性進行性外眼筋麻痺症候群,  
Kearns-Sayre 症候群

Chronic progressive external ophthalmoplegia, Kearns-Sayre syndrome

Key words : ミトコンドリア DNA, 単一欠失, 多重欠失

後藤 雄一

## 1. 概念・定義

慢性進行性外眼筋麻痺症候群(CPEO)は、眼瞼下垂と眼球運動の全方向性の運動制限・麻痺を主徴とするミトコンドリア病の総称である。ミトコンドリア病の特徴は全身症状の出現であるが、本症候群においても眼球運動に限局した眼球運動症状だけでなく、多臓器の症状を合併することが多い。したがって、特徴的な眼球症状をみて本症候群を疑ったときには、ほかの臓器症状の有無を詳しく調べるのが肝要である。

症状の組み合わせは様々であるが、眼球運動障害以外に、網膜色素変性症、心伝導障害を併せもつ場合を、カーンズ・セイヤ症候群(Kearns-Sayre 症候群: KSS)と呼ばれており<sup>1)</sup>、慢性進行性外眼筋麻痺症候群の重症型と考えられている。乳児期に、鉄芽球性貧血(時に汎血球減少症)、腺の外分泌不全で発症する Pearson 症候群は、1歳頃から血液症状が回復することが多く、その後 Kearns-Sayre 症候群を発症することが知られている<sup>2)</sup>。後述するように、2つの症候群の病因がミトコンドリア DNA の欠失であることが多く、臓器症状が年齢とともに変化することによると推定されているが、その機序の詳細は不明である。

また、MELAS や MERRF などの病型に眼球運動障害を合併することはよくあり、2つの病型を併せもつ症例もある。

## 2. 病 因

臨床的に CPEO を分類すると孤発性と家族性に分けられる。多くは孤発性であり、病因としてはミトコンドリア DNA の単一欠失が最も多い。家族性 CPEO は家系内に2人以上の CPEO 患者が存在する場合をいうが、その病因はミトコンドリア DNA の単一欠失よりは多重欠失や点変異をもつ場合が多い。多重欠失の場合はミトコンドリア DNA の複製や維持に関わる核 DNA 上の遺伝子変異によるし、点変異の場合の多くは母系遺伝である。

## 1) ミトコンドリア DNA 変異

## a. 単一欠失

CPEO, KSS 患者で最も多く認める病因である。500例以上の CPEO 患者骨格筋を検索してきた我々のデータでは、CPEO の約 60%、KSS の約 90% で、単一欠失を認める。欠失の検出は、ミトコンドリア DNA 全体を2分割した long PCR 法とサザン法で行うが、その両方で明らかな陽性所見を得たときに単一欠失陽性と評価している(図 1)。

単一欠失とは、1個の細胞の中に数百-数千個存在するミトコンドリア DNA の中に野生型と欠失型が混在する状態をさす。この混在する状態をヘテロプラスミーと称するが、個々の細胞でヘテロプラスミーの度合い(変異率)は異なっていると考えられている。変異率は 0-100%

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

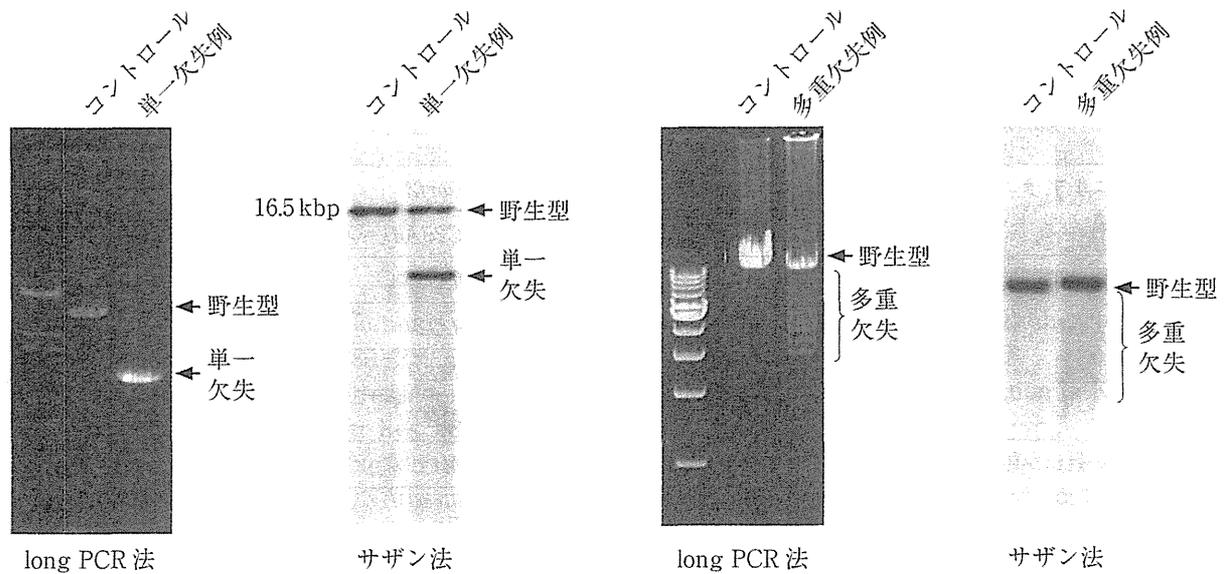


図1 ミトコンドリアDNAの欠失の検出

までの値をとる可能性があり、ある一定の値(閾値)になると細胞障害が明確になることが証明されている<sup>3)</sup>。欠失領域が大きいほど発症年齢が低い傾向にある<sup>4)</sup>。しかし、欠失の大きさや欠失領域と臨床症状との関係は、変異率の異なる細胞が全身にどのように分布しているかが明確ではないので、予後を予想できるほどの因果関係はない。

#### b. 多重欠失

欠失が多種類存在する場合を、多重欠失と称している(図1)。これは、1つの細胞に多種類の欠失が存在しているのではなく、それぞれ異なる欠失部位をもったミトコンドリアDNAをもつ細胞が混在していると推定されている<sup>5)</sup>。多重欠失(時にはミトコンドリアDNA欠乏状態)を起こす要因としてミトコンドリアDNAの複製や維持に関わる核DNA上の遺伝子変異をもつことがあり、この場合はミトコンドリアDNAと核DNA上の遺伝子の双方に変異が存在することになる。また、核DNA上に明らかな変異が同定できない場合もあり、その要因として炎症や老化によってミトコンドリアやミトコンドリアDNAが二次的に障害を受けたためと考えられている。筋強直性ジストロフィー、封入体筋炎、皮膚筋炎などの患者や高齢者で骨格筋に多重欠失を同定できることがある。

#### c. 点変異

CPEO患者で報告されている点変異は30数個あるが、そのほとんどは転移RNA上の点変異であり、しかもヘテロプラスミーで見ついている(表1)。ミトコンドリアDNA上には22個の転移RNAが存在するが、CPEOの臨床病型に関係する転移RNAはわずか6個である(表1)。その意味するところはわかっていない。

#### 2) 核DNA上の遺伝子変異(表2)

CPEOの臨床症状を伴ってミトコンドリアDNAの多重欠失を引き起こすことが知られている遺伝子は6種類あり、これらは優性遺伝形式で病気を発症する。ポリメラーゼ $\gamma$ 1(POLG1)だけは、劣性遺伝でも同様な病気を引き起こすことが報告されている。これらの遺伝子の多くは、ミトコンドリアDNAのコピー数の減少をきたす(ミトコンドリアDNA欠乏症候群)こともあり、その病態の一症状として眼球運動障害を伴うこと(筋症型)が知られており、劣性遺伝の形式様式をとる。

ミトコンドリアDNAの単一欠失や単一の点変異を引き起こす核DNA上の遺伝子は見つからない。

### 3. 病 態

ミトコンドリアDNAの変化がいつ、どこで

表1 CPEOをきたすミトコンドリアDNA変異

領域	部位
フェニルアラニン転移RNA	618T>G
	642T>C
ロイシン(UUR)転移RNA	3243A>G
	3250T>C
	3254C>G
	3273T>C
イソロイシン転移RNA	4267A>G
	4274T>C
	4285T>C
	4290T>C
	4298T>C
	4302A>G
	4308G>A
	4309G>A
アスパラギン転移RNA	5690A>G
	5692T>C
	5698G>A
	5703G>A
チロシン転移RNA	5885Tdel
	5877G>A
セリン(UCN)転移RNA	7451A>T
	7458A>G
	7506G>A
リジン転移RNA	8342G>A
ND4	11232T>C
	11622TAdel
ロイシン(CUN)転移RNA	12276G>A
	12283G>A
	12294G>A
	12308A>G
	12311T>C
	12315G>A
	12316G>A
	12317T>C
グルタミン酸転移RNA	14723T>C

表2 CPEOをきたす核DNA上の遺伝子

遺伝子名	効果
<i>C10orf2</i>	多重欠失
<i>SLC25A4(=ANT1)</i>	
<i>POLG1</i>	
<i>POLG2</i>	
<i>RRM2B</i>	
<i>DNA2</i>	
<i>TYMP</i>	ミトコンドリアDNA欠乏状態
<i>TK2</i>	
<i>POLG1</i>	
<i>RRM2B</i>	
<i>MGME1</i>	

起きるか、また変異の比率が時間の経過とともに変動するかどうかヒトの病態においては重要であるが、その点はほとんど解明されていない。そこで、CPEOの動物モデルが有用になる。ミトコンドリアDNAの単一欠失をもつマウス(MitoMice)<sup>6)</sup>とミトコンドリアDNAの複製維持に関わる*POLG1*<sup>7)</sup>と*C10orf2*<sup>8)</sup>の遺伝子改変マウスが作り出されている。いずれのマウスも眼球運動障害をきたさないが、ミトコンドリアDNA欠失や欠乏による細胞障害のメカニズムを理解するうえで有用な研究成果が報告されている。

ヒトのミトコンドリアDNA単一欠失をもつ患者は孤発性であると信じられていたが、MitoMiceの研究で母系遺伝することが明確になり、その後の研究でヒトにおいても母系遺伝する症例のあることが明らかになった<sup>9)</sup>。

#### 4. 診断と鑑別診断

ミトコンドリアDNAの欠失や点変異による病気を診断するには、どの組織を検査するかが重要になる。欠失の場合(単一欠失、多重欠失)は、血液でははっきりした欠失が見つからないことがあり、検査は罹患臓器である骨格筋を用いることが望ましい。乳児期に発症するPear-

son 病の場合は、血液に病変があるので末梢血でも欠失が同定される。また、老化組織にはミトコンドリア DNA の欠失をよく認めるので、その‘意味づけ’を判断するのが困難な場合がある。

## 5. 治療と予後

眼球運動障害に対して特異的な治療法はない。時に眼瞼下垂には眼瞼挙上術を行うことがある。

## ■ 文 献

- 1) Kearns TP, Sayre GP: Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia, complete heart block. *Arch Ophthalmol* 60: 280–289, 1958.
- 2) Larsson NG, et al: Progressive increase of the mutated mitochondrial DNA fraction in Kearns–Sayre syndrome. *Pediatr Res* 28: 131–136, 1990.
- 3) Hayashi J, et al: Introduction of disease-related mitochondrial DNA deletions into HeLa cells lacking mitochondrial DNA results in mitochondrial dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 10614–10618, 1991.
- 4) Yamashita S, et al: Genotype and phenotype analyses in 136 patients with single large-scale mitochondrial DNA deletions. *J Hum Genet* 53: 598–606, 2009.
- 5) Moslemi AR, et al: Clonal expansion of mitochondrial DNA with multiple deletions in autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia. *Ann Neurol* 40: 707–713, 1996.
- 6) Inoue K, et al: Generation of mice with mitochondrial dysfunction by introducing mouse mtDNA carrying a deletion into zygotes. *Nat Genet* 26: 176–181, 2000.
- 7) Trifunovic A, et al: Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature* 429: 417–423, 2004.
- 8) Tynismaa H, et al: Mutant mitochondrial helicase Twinkle causes multiple mtDNA deletions and a late-onset mitochondrial disease in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 17687–17692, 2005.
- 9) Chinnery PF, et al: Risk of developing a mitochondrial DNA deletion disorder. *Lancet* 364: 592–596, 2004.

## 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

## Pearson 症候群

Pearson syndrome

後藤 雄一

Key words : Pearson syndrome, 鉄芽球性貧血, 腺外分泌不全, 単一欠失

## 1. 概念・定義

1979年にPearsonらが乳児期に発症する鉄芽球性貧血と腺外分泌不全を主徴とする症候群を発表し、以後Pearson's marrow-pancreas syndrome (Pearson病)と称されている<sup>1)</sup>。多くは貧血に引き続いて汎血球減少症となり、そのほか多臓器の症状が出現し、時に致死性である。1988年にRötigらがこの症候群の患者の血球細胞にミトコンドリアDNAを調べ、単一欠失を初めて証明した<sup>2)</sup>。

## 2. 病 因

病因としてミトコンドリアDNAの単一欠失または重複を認める。まだ点変異の報告はない。同じようなミトコンドリアの構造異常を伴う病気の代表として慢性進行性外眼筋麻痺 (chronic progressive external ophthalmoplegia: CPEO)やKearns-Sayre症候群(KSS)が挙げられるが<sup>3)</sup>、Pearson病で1歳を過ぎて生存している患者では徐々に貧血が改善することが多くKSSへ移行する<sup>3,4)</sup>。したがってCPEOの重症型がKSS、最重症型がPearson病という考え方をする研究者もいるが、単一欠失を有するマウス(Mitoマウス)による研究ではこれら骨格筋病変と血液病変という2つの表現型の違いは、欠失mtDNAの存在場所とその比率が最も重要な要因であることが示されている<sup>5)</sup>。

## 1) 単一欠失

単一欠失は通常調べる臓器すべてに存在し<sup>6,7)</sup>、骨格筋にも欠失DNAは証明できる。欠失ミトコンドリアDNAはヘテロプラスミーの状態で見出される。末梢血および骨髓血でのヘテロプラスミーの度合い(正常型に対する欠失型の比率)と末梢血球数とは相関関係がある<sup>4)</sup>。特に、Pearson病では時間とともに血液学的所見が改善するが、ヘテロプラスミーの度合いも改善してくる<sup>8)</sup>。なぜ骨髓でのヘテロプラスミーが低下するかの機序は明確ではないが、恐らくヘテロプラスミーの度合いの高い幹細胞は血球産生能力が低い、もしくは産生された血球の寿命が短いなどの理由で、徐々にヘテロプラスミーの度合いの低い骨髓細胞に置き換わるからであろうと考えられる。

そこで、ヘテロプラスミーの度合いが低下した場合、細胞障害性の改善に効いた要因が、①細胞内の欠失ミトコンドリアDNAの比率が低下したことか、②正常ミトコンドリアDNAの比率が上昇したことか、もしくは③欠失ミトコンドリアDNAの絶対量が減少したことか、④正常ミトコンドリアDNAの絶対量が増加したことかはよくわかっていない。実際の患者で欠失もしくは正常ミトコンドリアDNAの比率や絶対量(核DNAに対する相対量として測定)の推移を検討した報告でも、比率と絶対量の優劣までは明らかにできていない<sup>4)</sup>。この点は、欠失ミトコンドリアDNAの細胞障害性を理解

するうえにも重要な研究テーマである。

## 2) 重 複

患者によっては、重複ミトコンドリアDNAが検出され、欠失ミトコンドリアDNAと共存することが普通である<sup>4,7,9)</sup>。ここでいう重複とは、欠失ミトコンドリアDNAと正常ミトコンドリアDNAがつながった部分重複のことをさしている。重複ミトコンドリアDNAの存在は遺伝形式として母系遺伝を起こしうるという点で重要であるが、この重複ミトコンドリアDNAの比率が血液学的所見と相関するというような病態に直接関わっているという証拠は今のところない。

## 3. 臨床症状

### 1) 血液学的所見

貧血を主体とするが、程度の差こそあれ汎血球減少症をきたす。骨髄所見として細胞数は正常もしくは増加しているが、赤芽球系、骨髄芽球系前駆細胞内に空胞を認めることと、環状鉄芽球が多数存在していることである<sup>10)</sup>。

### 2) 消化管症状

リパーゼ、キモトリプシンなどの分泌低下による脂肪性下痢が特徴的である。肝機能障害も必発である。

### 3) そのほかの症状

腎尿細管機能異常としての尿糖、アミノ酸尿、有機酸尿を認めることがある。光線過敏症を示す症例も報告されている<sup>10)</sup>。また、新生児期に糖尿病、副腎不全の症状があり後に同病と診断

された症例の報告もある<sup>11)</sup>。

## 4. 診断と鑑別診断

乳児期の重症貧血、脂肪便、乳酸アシドーシスなどの臨床症状と特徴的な骨髄所見で診断できる。通常汎血球減少となり敗血症などの重症感染を合併するので迅速な診断が必要になる。Diamond-Blackfan anemiaなどの疾患との鑑別やほかの先天性鉄芽球性貧血をきたす疾患との鑑別が必要になる<sup>12)</sup>。

確定診断は末梢血や骨髄を用いたミトコンドリアDNAの検査である。このようなミトコンドリアDNAの構造異常の場合は、突然変異によるものと考えられている。しかし、例外的に母がCPEOで児が本症で発症し、ともに同じところに欠失を有していた症例<sup>13)</sup>、また多重欠失の家系の兄弟に鉄芽球性貧血と筋力低下を認められた症例の報告がある<sup>14)</sup>。これらの例では、発症がやや遅く、典型的とはいえない。逆に、多くのCPEOやKSSの症例をよくみれば乳幼児期に骨髄機能の低下や睪外分泌不全が存在していたという可能性は否定できない。

## 5. 治療と予後

多くの場合生後1歳頃までに自然に骨髄機能が回復してくるので、骨髄不全の時期をもちこたえることが臨床的には重要である。新生児期に発症したときは、強いアシドーシスを同時に合併していることが多い<sup>15)</sup>。その場合は交換輸血が有効という報告がある<sup>10)</sup>。

## ■ 文 献

- 1) Pearson HA, et al: A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J Pediatr* 95: 976-984, 1979.
- 2) Rötig A, et al: Mitochondrial DNA deletion in Pearson's marrow/pancreas syndrome. *Lancet* 1: 902-903, 1989.
- 3) Larsson NG, et al: Progressive increase of the mutated mitochondrial DNA fraction in Kearns-Sayre syndrome. *Pediatr Res* 28: 131-136, 1990.
- 4) 村木可枝: Pearson 症候群の臨床像と分子遺伝学的検討. *日小児血液会誌* 13: 346-352, 1999.
- 5) Katada S, et al: Mitochondrial DNA with a large-scale deletion cause two distinct mitochondrial disease phenotype in mice. *G3(Bethesda)* 3: 1545-1552, 2013.
- 6) Cormier V, et al: Widespread multi-tissue deletions of the mitochondrial genome in the Pearson marrow-pancreas syndrome. *J Pediatr* 117: 599-602, 1990.
- 7) Muraki K, et al: Clinical implications of duplicated mtDNA in Pearson syndrome. *Am J Med*

- Genet 98: 205–209, 2001.
- 8) Muraki K, et al: The association between haematological manifestation and mtDNA deletions in Pearson syndrome. *J Inher Metab Dis* 20: 697–703, 1997.
  - 9) Rötig A, et al: Spectrum of mitochondrial DNA rearrangements in the Pearson marrow–pancreas syndrome. *Hum Mol Genet* 8: 1327–1330, 1995.
  - 10) Rötig A, et al: Pearson’s marrow–pancreas syndrome. A multisystem mitochondrial disorder in infancy. *J Clin Invest* 86: 1601–1608, 1990.
  - 11) Williams TB, et al: Pearson syndrome: unique endocrine manifestations including neonatal diabetes and adrenal insufficiency. *Mol Genet Metab* 106: 104–107, 2012.
  - 12) Fujiwara T, Harigae H: Pathophysiology and genetic mutations in congenital sideroblastic anemia. *Pediatr Int* 55: 675–679, 2013.
  - 13) Bernes SM, et al: Identical mitochondrial DNA deletion in mother with progressive external ophthalmoplegia and son with pearson marrow–pancreas syndrome. *J Pediatr* 123: 598–602, 1993.
  - 14) Casademont J, et al: Multiple deletions of mtDNA in two brothers with sideroblastic anemia and mitochondrial myopathy and in their asymptomatic mother. *Hum Mol Genet* 3: 1945–1949, 1994.
  - 15) Muraki K, et al: Severe lactic acidosis and neonatal death in Pearson syndrome. *J Inher Metab Dis* 20: 43–48, 1997.

## 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

### 乳児致死型ミトコンドリア病

Fatal infantile mitochondrial disease

後藤 雄一

Key words : 乳児致死型, 乳児重症型, シトクローム c 酸化酵素欠損症

#### 1. 概念・定義

ミトコンドリア病の中には、乳児期に発症して予後不良な一群の疾患があり、乳児致死型ミトコンドリア病と称される。歴史的には、シトクローム c 酸化酵素欠損症(原因遺伝子は多種)で乳児期に発症する疾患で、自然回復する経過の‘良性型’に対するものとして提唱された。実際は多種多様な病因や病態で発症するミトコンドリア病の中で特に重症の経過をたどる症例という意味で使用されている。

同じ原因遺伝子変異例であっても、その患者が重症化するか(致死的になるか)どうかは発症時に明らかではなく、結果として死亡に至って後でわかるだけである。乳児致死型という病名そのものが患者家族に与える印象がすこぶる悪い。その意味で適切な病名とはいえないので、原因遺伝子による病名、生化学的所見(複合体 I 欠損症など)による病名を基本にして乳児重症型という呼び方が推奨される。

#### 2. 病 因

##### 1) ミトコンドリア DNA 変異

1991年に、Yoonらにより乳児期発症の重症な呼吸鎖酵素欠損症患者で、ミトコンドリア DNA のスレオニン転移 RNA 領域の m.15923A>G と m.15924A>G 変異がそれぞれ報告された<sup>1)</sup>が、その後 m.15924A>G は白人の 10% に存在する多型であることが示され、その病因性は

ほぼ否定されている<sup>2)</sup>。残る m.15923A>G 変異については、その病因性は確実に証明されていないが、完全に否定されてもいない。一方、乳児重症型のミトコンドリア病患者で、複合体 I 欠損症とともに、ミトコンドリア DNA の ND3 領域の点変異(m.10158T>C, m.10191T>C)が報告されている<sup>3)</sup>。

##### 2) 核 DNA 上の遺伝子変異

1989年に Wallace らのグループが、lethal infantile respiratory enzyme deficiency として、呼吸鎖酵素複合体 I と IV の欠損症を報告した。これらの症例はミトコンドリア DNA に変異はなく、核 DNA 上のミトコンドリア関連遺伝子に原因があると予想されていた<sup>4)</sup>。

その後、乳児期に発症する重症の呼吸鎖酵素欠損症では、酵素学的な検討で複合体 I, III, IV 欠損症として記述されるとともに、ピルビン酸脱水素酵素欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損症、コエンザイム Q 欠乏症、ミトコンドリア DNA 欠乏(枯渇)症候群などが明らかになり、最近の分子遺伝学的方法の発展によって数多くの原因遺伝子が同定されている(表 1)。

ミトコンドリア病では種々の生化学的変化(ほとんどが酵素欠損)が原因になる。その変化が強い場合には、乳児期早期に発症し重症の経過をとる可能性があり、今後も新たな遺伝子変異による乳児重症型は発見されることが予想される。

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 乳児致死性の病型をもつミトコンドリア病

酵素欠損, その他	原因遺伝子	文献
複合体I欠損症	遺伝子不明	Moreadith RW, et al. JCI 74 : 685-697, 1984
		Hoppel CJ, et al. JCI 80 : 71-77, 1987
		Slipetz DM, et al. AJHG 48 : 1121-1126, 1991
		Dionisi-Vici C, et al. Ann Neurol 42 : 661-665, 1997
		Procaccio V, et al. JCI 104 : 83-92, 1999
	<i>NDUFV1</i>	Van den Heuvel, et al. AJHG 62 : 262-268, 1998
	<i>NDUFS2</i>	Loeffen, et al. Ann Neurol 49 : 195-201, 2001
	<i>NDUFV2</i>	Benit P, et al. Hum Mutat 21 : 582-586, 2003
	<i>NDUFS6</i>	Kirby DM, et al. JCI 114 : 837-845, 2004
	<i>NDUFA11</i>	Berger I, et al. Ann Neurol 63 : 405-408, 2008
	<i>C20orf7</i>	Sugiana C, et al. AJHG 83 : 468-478, 2008
	<i>NDUFAF3</i>	Saada A, et al. AJHG 84 : 718-727, 2009
<i>NDUFB3</i>	Calvo SE, et al. Sci Transl Med 4 : 118ra10, 2012	
複合体IV欠損症	<i>COX15</i>	Alfadhei M, et al. Am J Med Genet 155A : 840-844, 2011
	<i>SCO2</i>	Papadopoulou, et al. Nat Genet 23 : 333-337, 1999
	<i>SCO1</i>	Valnot, et al. AJHG 67 : 1104-1109, 2000
	<i>C2orf64</i>	Huigslout M, et al. AJHG 88 : 488-493, 2011
	<i>C12orf62</i>	Weraarpachai, et al. AJHG 90 : 142-151, 2012
	<i>SURF1</i>	
複合体III欠損症	<i>BCSIL</i>	Visapaa I, et al. AJHG 71 : 863-876, 2002
ピルビン酸脱水素酵素欠損症	<i>PDHA1</i>	
カルニチンパルミトイル トランスフェラーゼ欠損症	<i>CPT2</i>	
コエンザイムQ欠乏症	<i>COQ2</i>	Mollet et al. JCI 117 : 765-772, 2007
mtDNA欠乏(枯渴)	<i>POLG1</i>	
	<i>AGK</i>	
	<i>DGUOK</i>	
ミトコンドリアDNAの発現異常	<i>MTO1</i>	Ghezzi D, et al. AJHG 90 : 1079-1087, 2012
	<i>TUFM</i>	Valente L, et al. AJHG 80 : 580, 2007
	<i>EFG1</i>	Valente L, et al. AJHG 80 : 44-58, 2007
	<i>EFTu</i>	

VII

ミトコンドリア病

### 3. 病 態

疾患の重症度とは、生命維持に重要な心臓、脳などの個々の臓器症状の重篤さと臓器症状の総和である。これまで報告されている乳児重症

型は、心筋症、肝不全、重症のアシドーシスを伴うものが多い。

### 4. 診断と鑑別診断

酵素診断、遺伝子検査で原因を検索すること

が重要であり、特に次世代シーケンスを用いた網羅的な検査が今後は一般的になるであろう<sup>5)</sup>。

## 5. 治療と予後

特異的な治療法はない。アシドーシスや各臓器症状に応じた治療法があれば行うが、予後は不良である。

## ■ 文 献

- 1) Yoon KL, et al: Mitochondrial tRNA<sup>Thr</sup> mutation in fatal infantile respiratory enzyme deficiency. *Biochem Biophys Res Commun* **176**: 1112–1115, 1991.
- 2) Brown MD, et al: Mitochondrial tRNA(Thr) mutations and lethal infantile mitochondrial myopathy. *Am J Hum Genet* **51**: 446–447, 1992.
- 3) McFarland R, et al: De novo mutations in the mitochondrial ND3 gene as a cause of infantile mitochondrial encephalopathy and complex I deficiency. *Ann Neurol* **55**: 58–64, 2004.
- 4) Zheng X, et al: Evidence in lethal infantile mitochondrial disease for a nuclear mutation affecting respiratory complexes I and IV. *Neurology* **39**: 1203–1209, 1989.
- 5) 岡崎康司, 大竹 明: ミトコンドリア呼吸鎖異常症のエクソーム解析. 別冊「医学のあゆみ」エクソーム解析—成果と将来(松本直通編), p68–74, 医歯薬出版, 2014.

## 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

### Alpers 症候群

Alpers syndrome

**Key words** : Alpers-Huttenlocher 症候群, POLG, ミトコンドリア DNA 枯渇症候群, 呼吸鎖酵素異常, ミトコンドリア肝症

三牧正和

VII

ミトコンドリア病

#### 1. 概念・定義

1931年に Bernard Alpers によって最初に報告された大脳灰白質変性を主体とする小児の神経変性疾患である<sup>1)</sup>。1976年に Huttenlocher らが肝障害の合併を報告するとともに、常染色体劣性遺伝形式が想定されることを示した<sup>2)</sup>。主に乳幼児期早期に発症し、難治てんかん、精神運動退行(脳症)、肝障害を3主徴とする神経変性疾患で、Alpers 症候群あるいは Alpers-Huttenlocher 症候群と呼ばれる。後に DNA ポリメラーゼγをコードする *POLG* 遺伝子の変異が原因でミトコンドリア DNA(mtDNA)の量的低下が認められることが明らかとなり<sup>3)</sup>。現在は *POLG* 関連疾患(*POLG* 症候群)、あるいはミトコンドリア DNA 枯渇症候群(MTDPS: mitochondrial DNA depletion syndrome)の脳肝型の一つ(MTDPS 4A型)として分類されている。また、ミトコンドリア機能異常を基盤とした肝障害をきたすミトコンドリア肝症の一つとしても分類される<sup>4)</sup>。

#### 2. 疫 学

早期死亡例が多いため疫学的データが乏しく、正確な頻度は不明であるが、非常にまれな疾患だと考えられている。ヨーロッパにおいて100,000人に1人というデータがあるが<sup>5)</sup>、ヨーロッパでみられる common mutation が日本ではみられないので、本邦での頻度はさらに低いと考えられる。

#### 3. 病因・病態

長きにわたり原因不明だったが、1999年に本症候群患者において DNA ポリメラーゼγの欠損、mtDNA の量的低下、ミトコンドリア呼吸鎖酵素活性の低下が報告された<sup>6)</sup>。さらに2004年に15番染色体長腕(15q26.1)上の DNA ポリメラーゼγをコードする *POLG* 遺伝子の変異が見いだされ<sup>3)</sup>。その後同遺伝子の複合ヘテロ接合体変異、あるいはホモ接合体変異を有する患者が相ついで報告された<sup>7)</sup>。ポリメラーゼγは哺乳動物のミトコンドリアで唯一知られている DNA ポリメラーゼであり、mtDNA の複製や修復をつかさどる。核遺伝子である *POLG* の変異によりミトコンドリアの DNA ポリメラーゼの機能が損なわれ、mtDNA に点変異、欠失、あるいは量的低下が起こり、mtDNA がコードしている呼吸鎖複合体、すなわち複合体 I, III, IV および V の活性低下が起こる。*POLG* 遺伝子異常に起因する疾患の表現型は多彩で、*POLG* 関連疾患と呼ばれる<sup>8)</sup>。様々な症状が重複して起こるスペクトラム疾患であり、小児期に発症して急速に進行し致命的な筋大脳肝症(MCHS: childhood myocerebrohepatopathy spectrum)から初老期まで発症しないこともある進行性外眼筋麻痺(PEO: progressive external ophthalmoplegia)まで多岐にわたる。遺伝子変異も200程度見いだされており、常染色体劣性遺伝ならびに優性遺伝の報告がある。このうち Alpers 症候群は常染色体劣性遺伝形式をとる病型で、

Masakazu Mimaki: Department of Pediatrics, Teikyo University School of Medicine 帝京大学医学部 小児科

0047-1852/15/¥60/頁/JCOPY

mtDNAの量的低下状態(枯渴)が呼吸鎖酵素活性障害を引き起こし生じるMTDPSのうち、中枢神経と肝障害を主徴とする脳肝型を呈する。エネルギー需要が大きい中枢神経、特に灰白質の障害に加え、末梢神経、肝臓、消化管障害をきたしやすい。Alpers症候群をきたす遺伝子型には一定の傾向はあるものの、同一遺伝子異常でも症状に差があり遺伝子型と表現型の関係は明確ではない。また、本症では抗てんかん薬のバルプロ酸による肝障害に注意する必要があるが、薬剤感受性を説明しうるPOLGの塩基バリエーションが報告されており、疾患原因遺伝子変異以外が環境因子の影響を受けて病態に関与している可能性が指摘されている<sup>9)</sup>。バルプロ酸未使用例でも肝機能障害をきたすが、その機序は十分に解明されていない。本症を含むMTDPSでは腸管蠕動障害が目立つが、その機序もよくわかっていない。低血糖が初期症状となることがあるが、呼吸鎖酵素異常による二次的なミトコンドリアβ酸化障害が原因だと考えられている。

#### 4. 臨床症候

発症年齢は二峰性を示し、2-4歳の幼児期に症状が出現することが多いが、20歳前後の発症例も散見される<sup>10)</sup>。一般に発症までは無症状だが、一部の症例には巧緻運動障害、片頭痛、失調、てんかん発作を認める。約半数の患者でてんかん発作が初発症状となる。発作型は症例によって様々で病期によっても変化するが、いったんてんかんを発症すると精神運動退行が加速する傾向がある。脳波ではしばしば後頭部優位の突発性異常波や徐波化がみられ、幻視や嘔吐、頭痛発作を認める。局所性あるいは全身性のけいれん発作を呈し、さらにはけいれん重積状態に至るケースも多い。持続性部分てんかん(EPC: epilepsy partialis continua)や、難治のミオクローヌスの報告も散見される<sup>11)</sup>。神経画像では、病初期は大脳深部の容量低下から脳室拡大が目立ち、その後大脳皮質の萎縮が進行する<sup>10)</sup>。鳥距溝の神経細胞脱落が強いため視力低下がみられる。病期が進めば大脳基底核や脳幹

の萎縮も進行し、不随意運動や眼球運動障害などの脳神経症状を呈することもある。小脳萎縮が進行する症例では失調症状が強い。小児では評価が難しいが、末梢神経も障害され温痛覚や触覚障害をきたす。

本症の特徴である肝障害の程度は症例によって様々であるが、長期生存例の多くは肝不全に陥る。肝障害による凝固因子不足による凝固異常、抗凝固因子であるプロテインCやプロテインS、アンチトロンビンIIIの低下による血栓症も報告されている。消化管障害も多く、嚥下障害や腸管蠕動障害のために経管栄養を必要とする症例が多い。高度の蠕動障害のために持続的に経管栄養を行ったり、中心静脈栄養を必要としたりする症例もある。膵炎の報告もあり、バルプロ酸を使用していない症例でもみられるので注意が必要である。心筋障害も散見され、約10%に心筋症やうっ血性心不全を認め、肝不全の増悪因子となりうる。

#### 5. 診断と鑑別診断

診断のポイントは難治てんかん、精神運動退行(脳症)、肝硬変などの肝障害の3主徴である。肝機能障害をきたす先天代謝異常症が鑑別に挙がるため、血中アミノ酸分析や尿中有機酸分析などによる代謝スクリーニングを行う。また、先天性グリコシル化障害でも肝障害が目立つことがあり、疑った場合には血清トランスフェリン等電点電気泳動を検討する。3主徴を中心とした症状・経過からAlpers症候群を疑った場合は、ミトコンドリア機能異常の証明を目指して検査を行う。本症を支持する検査所見を表1に示すが、これら11項目のうち少なくとも2項目を満たすことが診断に必要なだとされている<sup>12)</sup>。

MTDPSの一つである本症では、mtDNAは3-40%程度に低下していると報告されており、mtDNAの量的評価は診断の一助となる。ただし、病初期には低下が明らかでない症例もあること、MTDPSにはほかの病型やPOLG以外の遺伝子異常による疾患もあることに注意する。また、血液ではmtDNA量が低下しないことが

表1 Alpers症候群の検査所見(文献<sup>12)</sup>より引用)

1. MRスペクトロスコピー(MRS)の乳酸レベルの上昇や、N-acetyl aspartateレベルの低下
2. 脳脊髄液中の100mg/dLを超えるタンパク上昇
3. 頭部MRIやCTの大脳容量低下(皮質より深部優位で脳室拡大を伴う)
4. 脳波上の多焦点性の発作性活動(200-1,000 $\mu$ Vの高振幅の $\delta$ 帯域の徐波、10-100 $\mu$ Vで12-25Hzの棘波あるいは多棘波)
5. 皮質盲あるいは視神経萎縮
6. 視覚誘発電位の異常(網膜電図は正常)
7. 骨格筋あるいは肝臓のミトコンドリアDNA量の低下(平均の35%以下)
8. 骨格筋あるいは肝臓のDNAポリメラーゼ活性の低下(10%以下)
9. 肝不全時以外での血液中あるいは脳脊髄液中の乳酸上昇(3mM以上)
10. 肝臓の呼吸鎖複合体測定で複合体IVの単独欠損、あるいは複合体I、III、IVのいずれかの複合体欠損(正常の20%以下)
11. Alpers症候群の同胞の存在

あるので、検査には筋肉か肝臓を用いるべきである。

呼吸鎖酵素活性に関しては、複合体I、III、IVの低下と核DNAのみにコードされている複合体IIの正常がmtDNAにコードされたタンパク合成の低下を示唆し、本症の原因であるmtDNAの量的低下を疑う根拠となる。ただし、複合体IIの活性は代償性に上昇しうること、病期が進行すると低下する可能性があることに注意する。また、酵素活性の組織特異性にも注意が必要で、罹患臓器を用いた解析が理想的である。さらに、病初期には活性が正常だったり、複合体IやIVの単独欠損症として診断されたりすることがある。また、mtDNA自体の点変異や欠失でも複合体I、III、IVの活性低下が起こりうるので、酵素活性の結果の解釈とそれに基づく診断においては、臨床症状・経過や他の検査所見をあわせて総合的に行わなければならない<sup>5)</sup>。

骨格筋病理は、ミトコンドリア異常の証明のために時に有用である。cytochrome c oxidase(複合体IV)染色で複合体IV欠損が証明できたり、ミトコンドリア異常症でみられる赤色ほろ線維を認めたりする症例がある。しかし、いずれも本症に特異的な所見ではない。

確定診断のためにはPOLGの遺伝子検査が有用である。本症ではPOLG遺伝子に60以上の変異が報告されていること、海外では遺伝子変

異のホットスポットが知られているが本邦ではcommon mutationがないことから、疑った場合にはPOLG遺伝子のシーケンスを行う。

同じく乳児期に肝不全と乳酸アシドーシスで発症し脳症をきたしうる疾患にMCHSがあるが、発症時期が生後6カ月までと本症より早い。また、精神運動退行(脳症)はきたしうるがてんかんは必ずしも合併しない。いずれも致死性の重篤な疾患のため明確な区別が困難なことがあるが、Alpers症候群には薬物治療が困難な難治てんかん、重度の脳障害、特徴的な肝病理所見があることから鑑別される<sup>13)</sup>。

## 6. 治療と予後

てんかん発作に対するバルプロ酸の使用が本症の予後を悪化させてきた可能性が指摘されており、長期的な自然経過に関する疫学的情報は十分でない。しかし、一般に予後は不良であり、発症から4年以内に死亡することが多いといわれている<sup>5)</sup>。感染症やけいれん発作を契機に急速に悪化することも多く、精神運動退行や肝不全の悪化により死に至る。

治療としては、ミトコンドリア機能をサポートする目的で各種ビタミン剤や補酵素(ビタミンB<sub>1</sub>、ビタミンC、ビオチン、ビタミンE、コエンザイムQ10、カルニチン)の投与や栄養療法が行われるが、現時点では他のミトコンドリア異常症と同様に根本治療法はなく、対症療法

が中心となっている。

嚥下障害や腸管蠕動障害のために経口摂取が困難となれば、胃瘻造設を含む経管栄養療法を行い適切な栄養管理を心がける。慢性呼吸不全の進行に対しては、マスクを用いた非侵襲性陽圧換気法や、気管切開のうえでの人工呼吸管理を考慮する。早期のリハビリテーションの介入も重要で、理学療法、作業療法、言語療法を行い、神経機能の維持に努める。

難治てんかんの管理が問題となるが、新規抗てんかん薬を含めて薬物の有効性は乏しく、時にEPCやけいれん重積に至る。ミトコンドリア異常症一般に高脂肪食が有効とされるが、本症のてんかんに対してケトン食療法が著効したという報告もあり<sup>14)</sup>、考慮すべき選択肢の一つだと思われる。バルプロ酸を投与した場合、2-3カ月以内、遅くとも半年以内には肝障害を生じ、生命予後を悪化させる可能性があるので使用は避ける。ほかの抗てんかん薬でも肝障害を生じる可能性があるため、新しい薬剤を開始した場合には頻回に肝機能をチェックする。プロポフォールやチオペンタールの使用でも肝不全の報告があり、てんかん重積に対する急性期治

療でも注意が必要である。子癇発作に有効なマグネシウムの静脈内投与が重積時に奏効したという報告がある<sup>15)</sup>。

大脳基底核障害に起因する不随意運動(ヒョレアやアテトーゼ)は疼痛を伴うこともあり、筋弛緩薬や鎮痛薬、時に鎮静薬を使用する。ドパミン系に作用する薬剤の有効性の報告もある<sup>5)</sup>。

肝障害に対しては、糖新生障害を考慮して少量頻回の栄養摂取を行うとともに、タンパク制限やレボカルニチンの投与、高アンモニア血症対策などを行うが、いまだ根本治療法はない。進行性の神経変性疾患であるため、一般的に肝移植の適応はない。

予後不良の進行性疾患であるため、患者家族の心理的サポートを行いつつ、意思疎通を大切にして治療方針を決定する必要がある。患者の遺伝子診断が確定していれば、正確な医学情報の提供や出生前診断に役立てることが可能となる。臨床経過や症状をふまえ、遺伝子解析を含む検査によって正確な診断を目指すことが大切である。

## ■ 文 献

- 1) Alpers BJ: Diffuse progressive degeneration of the gray matter of the cerebrum. *Arch Neurol Psychiatry* 25: 469-505, 1931.
- 2) Huttenlocher PR, et al: Infantile diffuse cerebral degeneration with hepatic cirrhosis. *Arch Neurol* 33: 186-192, 1976.
- 3) Naviaux RK, Nguyen KV: *POLG* mutations associated with Alpers syndrome and mitochondrial DNA depletion. *Ann Neurol* 55: 706-712, 2004.
- 4) Lee WS, Sokol RJ: Mitochondrial Hepatopathies: advances in genetics and pathogenesis. *Hepatology* 45: 1555-1565, 2007.
- 5) Saneto RP, et al: Alpers-Huttenlocher syndrome. *Pediatr Neurol* 48: 167-178, 2013.
- 6) Naviaux RK, et al: Mitochondrial DNA polymerase gamma deficiency and mtDNA depletion in a child with Alpers syndrome. *Ann Neurol* 25: 54-58, 1999.
- 7) Davidzon G, et al: *POLG* mutations and Alpers syndrome. *Ann Neurol* 57: 921-923, 2005.
- 8) Wong L-JC, et al: Molecular and clinical genetics of mitochondrial diseases due to *POLG* mutation. *Hum Mutat* 29: E150-172, 2008.
- 9) Stewart JD, et al: Polymerase  $\gamma$  gene *POLG* determines the risk of sodium valproate-induced liver toxicity. *Hepatology* 52: 1791-1796, 2010.
- 10) Harding BN, et al: Progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease (Alpers-Huttenlocher syndrome): A personal review. *J Child Neurol* 5: 273-287, 1990.
- 11) Wolf NI, et al: Status epilepticus in children with Alpers' disease caused by *POLG1* mutations: EEG and MRI findings. *Epilepsia* 50: 1596-1607, 2009.
- 12) Horvath R, et al: Phenotypic spectrum associated with mutations of the mitochondrial

- polymerase  $\gamma$  gene. *Brain* **129**: 1674–1684. 2006.
- 13) Nguyen KV, et al: Molecular diagnosis of Alpers syndrome. *J Hepatol* **45**: 108–116. 2006.
  - 14) Joshi CN, et al: Ketogenic diet in Alpers–Huttenlocher syndrome. *Pediatr Neurol* **40**: 314–316. 2009.
  - 15) Visser NA, et al: Magnesium treatment for patients with refractory status epilepticus due to POLG1–mutations. *J Neurol* **258**: 218–222. 2011.

VII

ミトコンドリア病

## 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

### Leigh 脳症

Leigh encephalopathy

三牧正和

**Key words** : Leigh 症候群, 核遺伝子, ミトコンドリア遺伝子, ミトコンドリア呼吸鎖複合体, ミトコンドリア異常症

#### 1. 概念・定義

1951年にLeighが傾眠, 視神経萎縮, 難聴, 四肢痙縮を呈する7カ月男の剖検例をsubacute necrotizing encephalomyelopathy(亜急性壊死性脳脊髄症)として報告して以来, 同様の症例をLeigh脳症, あるいはLeigh症候群と呼ぶようになった<sup>1)</sup>. 本来は神経病理学的な診断名であり, 確定診断はその特徴的な病理所見によっていた. すなわち, 脳幹被蓋部を中心として左右対称性に基底核・視床・小脳・脊髄後索・中心灰白質などに間質組織の粗鬆化や海綿状変化をきたし, 毛細血管の増生やグリオーシスを伴う壊死組織を認める. しかし, 画像診断の進歩によりCTやMRIにおいて病理学的変化を反映する所見を得られることから, 現在は臨床診断名にもなっている.

主に乳幼児期に精神運動発達遅滞・退行などの神経症状を示す亜急性に発症する脳症であるが, 成人例でも同様な神経画像所見を示す症例が報告され<sup>2)</sup>. 現在では種々の病因によって上記の病理所見あるいは特徴的画像所見を示す疾患群として理解されている. 一般的にはミトコンドリアの機能異常を基盤とするものを指し, 血液中あるいは髄液中の乳酸高値を認めることが多い.

#### 2. 疫学

小児神経学領域では決してまれではない疾患であり, 40,000出生に1人の頻度で生じるとさ

れている<sup>3)</sup>. Leigh脳症の病因として重要なミトコンドリア呼吸鎖異常症の頻度が5,000出生に1人といわれているので<sup>4)</sup>, その中でも頻度の高い疾患群だといえる.

#### 3. 病因・病態

基本的にミトコンドリア機能異常を病因とする疾患群である. エネルギー需要度の高い筋や中枢神経, なかでも脳幹, 基底核などの灰白質が中心に障害される. ミトコンドリア機能の中核ともいべき呼吸鎖複合体が, 核DNAとミトコンドリアDNA(mtDNA)の両方にコードされた構成タンパク(サブユニット)からなることから, Leigh脳症の病因遺伝子はミトコンドリア遺伝子のみならず核にも存在する. 遺伝形式は, 母系遺伝, 常染色体劣性遺伝, X連鎖遺伝の3種がある. 次世代シーケンサーの診断利用により核遺伝子異常が次々と報告されているが<sup>5)</sup>, いまだに原因遺伝子が特定できていない例も半数程度存在する. 2015年3月現在までに報告されている病因遺伝子を表1に示し, 主な病因について解説する.

##### 1) ミトコンドリア遺伝子の異常

Leigh脳症の患者の2割程度にmtDNA異常が見いだされるといわれているが, 最も多いのはATP合成酵素(呼吸鎖複合体V)のサブユニットをコードする*ATPase 6*の8993位のT→G変異である. 同部位のT→C変異も本症の原因となるが, 前者よりやや軽症となる傾向が知られている. ほかに複合体IやIIIのサブユニット領

Masakazu Mimaki: Department of Pediatrics, Teikyo University School of Medicine 帝京大学医学部 小児科