

表1 Leigh脳症の原因遺伝子

遺伝子	遺伝子産物・機能	遺伝子座
ミトコンドリア遺伝子異常		
<i>ND1</i>	呼吸鎖複合体Iサブユニット	ミトコンドリア DNA
<i>ND2</i>	呼吸鎖複合体Iサブユニット	ミトコンドリア DNA
<i>ND3</i>	呼吸鎖複合体Iサブユニット	ミトコンドリア DNA
<i>ND4</i>	呼吸鎖複合体Iサブユニット	ミトコンドリア DNA
<i>ND5</i>	呼吸鎖複合体Iサブユニット	ミトコンドリア DNA
<i>ND6</i>	呼吸鎖複合体Iサブユニット	ミトコンドリア DNA
<i>COXIII</i>	呼吸鎖複合体IVサブユニット	ミトコンドリア DNA
<i>ATPase6</i>	呼吸鎖複合体Vサブユニット	ミトコンドリア DNA
<i>tRNA(Val)</i>	ミトコンドリア tRNA	ミトコンドリア DNA
<i>tRNA(Lys)</i>	ミトコンドリア tRNA	ミトコンドリア DNA
<i>tRNA(Trp)</i>	ミトコンドリア tRNA	ミトコンドリア DNA
<i>tRNA(Leu-UUR)</i>	ミトコンドリア tRNA	ミトコンドリア DNA
核遺伝子異常		
呼吸鎖複合体サブユニット		
<i>NDUFS1</i>	呼吸鎖複合体Iサブユニット	2q33.3
<i>NDUFS2</i>	呼吸鎖複合体Iサブユニット	1q23.3
<i>NDUFS3</i>	呼吸鎖複合体Iサブユニット	11p11.2
<i>NDUFS4</i>	呼吸鎖複合体Iサブユニット	5q11.2
<i>NDUFS7</i>	呼吸鎖複合体Iサブユニット	19p13.3
<i>NDUFS8</i>	呼吸鎖複合体Iサブユニット	11q13.2
<i>NDUFV1</i>	呼吸鎖複合体Iサブユニット	11q13.2
<i>NDUFV2</i>	呼吸鎖複合体Iサブユニット	18p11.22
<i>NDUFA1</i>	呼吸鎖複合体Iサブユニット	Xq24
<i>NDUFA2</i>	呼吸鎖複合体Iサブユニット	5q31.3
<i>NDUFA9</i>	呼吸鎖複合体Iサブユニット	12p13.32
<i>NDUFA10</i>	呼吸鎖複合体Iサブユニット	2q37.3
<i>NDUFA11</i>	呼吸鎖複合体Iサブユニット	19p13.3
<i>NDUFA12</i>	呼吸鎖複合体Iサブユニット	12q22
<i>SDHA</i>	呼吸鎖複合体IIサブユニット	5p15.33
<i>UQCRCQ</i>	呼吸鎖複合体IIIサブユニット	5q31.1
<i>TTTC19</i>	呼吸鎖複合体IIIサブユニット	17p12
<i>NDUFA4</i>	呼吸鎖複合体IVサブユニット?	7p21.3
呼吸鎖複合体アセンブリーファクター		
<i>NDUFAF2</i>	呼吸鎖複合体Iアセンブリーファクター	5q12.1
<i>NDUFAF5</i>	呼吸鎖複合体Iアセンブリーファクター	20p12.1
<i>NDUFAF6</i>	呼吸鎖複合体Iアセンブリーファクター	8q22.1
<i>FOXRED1</i>	呼吸鎖複合体Iアセンブリーファクター	11q24.2
<i>SDHAF1</i>	呼吸鎖複合体IIアセンブリーファクター	19q13.12
<i>BCS1L</i>	呼吸鎖複合体IIIアセンブリーファクター	2q35
<i>COX10</i>	呼吸鎖複合体IVアセンブリーファクター	17p12
<i>COX11</i>	呼吸鎖複合体IVアセンブリーファクター	17q22
<i>COX15</i>	呼吸鎖複合体IVアセンブリーファクター	10q24.2
<i>SURF1</i>	呼吸鎖複合体IVアセンブリーファクター	9q34.2
<i>SCO2</i>	呼吸鎖複合体IVアセンブリーファクター	22q13.33
<i>PET100</i>	呼吸鎖複合体IVアセンブリーファクター?	19p13.2

表1つづき

遺伝子	遺伝子産物・機能	遺伝子座
ピルビン酸脱水素酵素複合体		
<i>PDHA1</i>	ピルビン酸脱水素酵素複合体 E1 α サブユニット	Xp22.12
<i>DLD</i>	ピルビン酸脱水素酵素複合体 E3 サブユニット	7q 31.3
<i>PDHX</i>	ピルビン酸脱水素酵素複合体結合タンパク	11p13
その他		
<i>PC</i>	ピルビン酸カルボキシラーゼ	11q13.2
<i>PDSS2</i>	コエンザイム Q10 代謝	6q21
<i>HIBCH</i>	3-ヒドロキシイソ酪酸-CoA 加水分解酵素	2q32.2
<i>ECHS1</i>	エノシル CoA ヒドラターゼ	10q26.3
<i>SUCLA2</i>	スクシニル-CoA リガーゼ	13q14.2
<i>SUCLG1</i>	スクシニル-CoA リガーゼ	2p11.2
<i>SLC19A3</i>	チアミントランスポーター	2q36.3
<i>BTD</i>	ピオチニダーゼ	3p25.1
<i>NARS</i>	アミノアシル tRNA 合成酵素	18q21.31
<i>MTFMT</i>	メチオニル tRNA ホルミルトランスフェラーゼ	15q22.31
<i>TACO1</i>	呼吸鎖複合体 IV サブユニット翻訳活性化因子	17q23.3
<i>GFM1 (EFG1)</i>	ミトコンドリア翻訳伸長因子 G1	3q25.32
<i>TUFM (EFTu)</i>	ミトコンドリア翻訳伸長因子 Tu	16p11.2
<i>LRPPRC</i>	RNA 代謝, 呼吸鎖複合体 IV アセンブリー	2q21
<i>C12orf65</i>	ミトコンドリアリボソームからのタンパクのリリース	12q24.31

域の変異や、ミトコンドリア異常症の他病型で報告されている tRNA 領域の点変異でも報告がある。いずれも変異型 mtDNA が高度に蓄積した場合に本症を発症すると考えられている。

2) 核遺伝子の異常

a. 呼吸鎖複体のサブユニットの異常

核遺伝子由来のサブユニットの異常も知られている。例えば、複合体 I は 44 個のサブユニットからなる巨大複合体であるが、ミトコンドリア遺伝子由来のサブユニットは 7 個のみで、そのほかの 37 個のサブユニットは核遺伝子にコードされており、その半数ほどが Leigh 脳症の疾患原因遺伝子として報告されている⁶⁾。生化学的には複合体 I 欠損を示し、ほとんどは常染色体劣性遺伝形式をとるが、*NDUFA1* は X 染色体上に位置し X 染色体劣性遺伝形式をとる。複合体 II, III, IV についても、サブユニットの異常が報告されている。

b. 呼吸鎖複体のアセンブリーファクターの異常

呼吸鎖複体の集合に関わる因子(アセンブ

リーファクター)の存在が注目されている。アセンブリーファクターは呼吸鎖複体のサブユニットではないが、呼吸鎖の形成と機能発揮には不可欠な因子である。例えば複合体 I については既に 10 以上のアセンブリーファクターが同定されており、Leigh 脳症の原因となる因子も多く報告されている⁶⁾。また、複合体 IV のアセンブリーファクターの SURF1 の異常は、複合体 IV 欠損症による Leigh 脳症の原因として最多である。

c. ピルビン酸脱水素酵素複合体(PDHC)欠損症

呼吸鎖酵素ではないが、ミトコンドリア内で働く重要な酵素である PDHC の欠損でも本症をきたしうる。X 染色体上に存在する *PDHA1* 遺伝子変異による E1 α サブユニットの異常が最も多く、男女ともに発症しうる。ほかに E3 サブユニット異常による本症も報告されている。

d. その他

ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、呼吸鎖の電子伝達の担体であるコエンザイム Q10 欠

損症、TCAサイクルの酵素欠損症も本症の原因になりうる。β酸化を担うエノシルCoAヒドラーゼをコードする*ECHS1*遺伝子異常によっても呼吸鎖異常が生じ、Leigh脳症を発症することが報告されている。新しい病因遺伝子が発見され、ミトコンドリア異常症の概念は広がりつつある。

さらに近年、mtDNAのタンパク合成系に関わる因子の遺伝子変異が次々と発見されている。Leigh脳症の原因としては、ミトコンドリアの翻訳開始に関わる*MTFMT*遺伝子、翻訳伸長因子の*GFM1*遺伝子や*TUFM*遺伝子、アミノアシルtRNA合成酵素遺伝子の変異などが報告されている。

また、青年期あるいは成人になってから発症するadult Leigh syndromeの病因としては、ミトコンドリア遺伝子異常(*ATPase6*や*COXIII*)の報告が多いが、*SURF1*などの核遺伝子異常もみられる⁷⁾。

4. 臨床症候

典型例は生後3-12カ月に発症するが時期には幅があり、胎内で発育不全や羊水過少をきたす例がある一方で、成人発症例の報告もある⁸⁾。

乳児期に発症する場合は、筋緊張が低下していわゆるフロッピーインファントを呈し、予定などの発達のマイルストーンの遅れを主訴とすることが多い。1歳以後に発症する場合には、歩行困難やジストニア、構音障害、知的退行に気づかれて受診するが、初診時から筋緊張低下を認めることが多い。しばしば発熱やけいれん発作を契機に急速に悪化し、知的退行も進行する。成長障害、脳幹障害による眼球運動異常や嚥下障害、呼吸障害、大脳基底核障害によるジストニアなどの不随意運動、失調が顕在化する。呼吸筋の筋力低下も慢性の呼吸障害をもたらす。感染症罹患などを契機にしばしば呼吸不全をきたす。

てんかんも好発し、約4割の患者で発作を認めるとの報告がある⁸⁾。Leigh脳症特有の発作型はなく、短時間の部分発作のみの場合もある一方、乳児期発症例ではしばしばウェスト症候群

を呈し、抗てんかん薬による治療に難渋する例も多い。

ミトコンドリア機能異常を基盤にもつため、多臓器障害をきたすことも特徴である。難聴、網膜色素変性症、末梢神経障害、拡張型心筋症、腎尿細管障害、ネフローゼ症候群、糖尿病、甲状腺機能異常、多毛症など、大脳や骨格筋以外にも多彩な症状を呈する⁹⁾。

5. 診断と鑑別診断

診断には頭部画像検査が必須である。大脳基底核、脳幹に頭部CTで低吸収域、MRIでT2およびFLAIR画像検査で高信号域を両側対称性に認める。同様の画像所見を呈しうる疾患、すなわち新生児仮死、新生児黄疸、一酸化炭素中毒、ウェルニッケ脳症、ウイルソン病などを除外する。MRスペクトロスコピーも、乳酸レベルの上昇や、N-acetyl aspartateレベルの低下を認めることがあり診断に有用である。

続いて重要なのは、ミトコンドリア異常の根拠の収集である。臨床検査で最もよく使われる検査マーカーとしては、血清や髄液の乳酸値があげられる。典型例では乳酸の上昇がみられるが、高乳酸がなくてもLeigh脳症やミトコンドリア機能異常を否定することはできない。また、乳酸値は同じ患者でも変動が大きいこと、啼泣や駆血などで容易に上昇してしまうことにも注意が必要である。乳酸高値の場合、乳酸/ピルビン酸比(L/P比)が20以上の場合には呼吸鎖異常を疑い、L/P比の上昇がない場合にはPDHC欠損症の可能性を考え遺伝子解析を行う。呼吸鎖異常を示唆する所見としては、ほかにケトン体比(3-OHB/AcAc比)が3以上、血漿アミノ酸分析でのアラニン高値があげられる。

また、ミトコンドリア内のTCA回路の代謝産物の異常を検出するために、尿中有機酸分析を行う。エチルマロン酸尿症、3-メチルグルタコン酸尿症、メチルマロン酸尿症でもLeigh脳症を呈することがある。尿中有機酸分析は、血中アミノ酸分析、アシルカルニチン分析とともに、感染などを契機に退行をきたすほかの先天代謝異常症との鑑別にも必要である。なかでも、

大脳基底核に両側性病変をきたしうるプロピオン酸血症、グルタル酸尿症1型は鑑別が必要となる。

病因の中核ともいえる呼吸鎖酵素の生化学的な評価は最も重要な検査の一つであり、生検検体や培養細胞を用いた酵素活性の測定を行う。侵襲性を考慮してまず皮膚生検由来の線維芽細胞で測定を試みることが多いが、酵素活性には臓器特異性があるので、罹患臓器の生検検体を使用するのが理想的である。また、Blue-Native PAGEを用いたイムノプロット解析も、ミトコンドリア異常症の強力な診断法として行われている。呼吸鎖複合体の量的評価のみならず、分子量の評価によって複合体のアセンブリー異常を検出できるため、診断とともに病因解析に役立つ⁹⁾。生化学的検査で異常が明らかとなれば、呼吸鎖複合体異常によるLeigh脳症と診断できる。

生検筋を用いた筋病理の検討も、免疫染色によって活性を評価できる複合体IV欠損症においては有用である。しかし、Leigh脳症ではミトコンドリア異常症に特徴的な筋病理変化を呈さないことも多いため、侵襲の大きい筋生検の適応は総合的に判断する。

疾患特異的治療や遺伝カウンセリングを視野におけば、原因特定のために遺伝子診断まで行う必要がある。しかし、Leigh脳症の原因遺伝子は核とミトコンドリア遺伝子の両方にあり多彩なうえに、症状や検査によって原因遺伝子を絞り込むことも難しい。実際にはまず既知のmtDNA変異のスクリーニングを行うことが多い。変異が検出されない場合、生化学的検査などでミトコンドリア機能異常が疑われる症例については、mtDNAの全周シークエンスを行って頻度の低い遺伝子異常の検出を試みる。病的変異の同定に至らない場合には、核遺伝子の解析に進むことになる。次世代シークエンサーを用いて多数の遺伝子解析を行うので、現時点では研究レベルの検査となる。今後の解析技術の進歩とコストダウンにより、システムティックに患者の遺伝子診断が可能となることが望まれる。

6. 治療と予後

感染症などのストレス時に急激に退行し、一定の寛解を保ちながらも再びさらなる悪化を繰り返す経過を辿り、次第に神経退行と臓器障害が進行することが多い。乳児期、特に生後6カ月以内の発症が多く、しばしば発症後2年以内に死亡する。一方で、成人発症例など比較的予後が良好な症例もあり、一部は核遺伝子異常の違いや変異mtDNAの割合の違いで説明されている。予後不良因子としては、6カ月以内の早期発症、体重増加不良、脳幹病変、難治てんかん、集中治療入院の既往があげられる⁸⁾。

様々な臓器障害を起こすため、各症状に応じた治療が重要である。2012年に発表されたミトコンドリア異常症の治療に関するCochrane Reviewでは、いまだ有効な根本治療法は開発されていないと述べられており¹⁰⁾現時点では対症療法が主体であるが、症例報告レベルでは有望な薬物も報告されている。

1) 対症療法

脳幹障害をきたすので、早期に嚥下障害や呼吸障害を呈することが多い。経管栄養や気管切開を行い誤嚥を防ぐとともに、適切な栄養管理を心がける。中枢性の低換気をきたす場合があるので、必要に応じて人工呼吸器を導入する。早期のリハビリテーションの介入も重要で、理学療法による神経発達をサポートと、呼吸リハビリテーションを行う。多臓器障害を念頭に、心筋症に対する心機能評価、進行性難聴に対する耳鼻科医の評価、視神経萎縮に対する眼科医の評価を定期的に行う。

てんかんの管理は予後の決定因子になるので非常に重要である。しばしば難治化するが、一部にケトン食療法が有効である。バルプロ酸はミトコンドリア機能を障害するリスクがあるため使用を控える。

大脳基底核障害に起因するジストニア、アトーゼ、ヒョレアなどの不随意運動への薬物治療も重要である。しばしば治療に抵抗性で、呼吸障害をきたすほど激しい症状を呈して鎮静薬を使用せざるをえないこともある。

2) 原因治療

現時点では治療効果のエビデンスに乏しいが¹⁰⁾、ミトコンドリア機能をサポートする各種ビタミン剤や補酵素(ビタミンB₁、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ている。一部に効果を発揮する疾患があるため、見逃さないことが大切である。PDHC欠損症にはビタミンB₁依存性の症例があり、ビタミンB₁投与が有効である¹¹⁾。また、チアミントランスポーターをコードする*SLC19A3*遺伝子異常によるビオチン反応性基底核病変(biotin-responsive basal ganglia disease)やその類縁疾患もビタミンB₁やビオチンが著効するため、Leigh脳症を疑う場合にはまずビタミンB₁とビオチンを投与して効果をみる価値がある¹²⁾。コエンザイムQ10欠損症や、呼吸鎖複合体IIとIIIの複合欠損が証明されている症例においては、コエンザイムQ10を投与する。栄養療法としては、糖負荷を避けるために炭水化物の過剰摂取を避け、脂

肪酸代謝異常症が否定されていれば脂質の比率を上げる治療が考慮される。PDHC欠損症に対しても、欠損酵素をバイパスするためにケトン食などの高脂肪食が試みられており、高乳酸血症の改善などの一定の効果があることが知られている。

開発中の治療法としては、ビタミンE様の構造をもつEPI-743がある。正確な作用機序は不明だが、Leigh脳症患者への投与で有効だったという報告があり¹³⁾、現在治験が進行中である。また、PDHC欠損症によるLeigh脳症などに対するピルビン酸ナトリウムの有効性も報告されている¹⁴⁾。

多因性疾患群であるLeigh脳症においては、正確な酵素診断や遺伝子診断に立脚した患者ごとに適した治療法が望まれる。将来の根本治療法の開発に向けて、個々の患者の病因診断に努めるとともに、全国規模の患者レジストリ構築を急ぐ必要がある。

■ 文 献

- 1) Leigh D: Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 14: 216-221, 1951.
- 2) Nagashima T, et al: Adult Leigh syndrome with mitochondrial DNA mutation at 8993. *Acta Neuropathol(Berl)* 97: 416-422, 1999.
- 3) Rahman S, et al: Leigh syndrome: Clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Ann Neurol* 39: 343-351, 1996.
- 4) Skladal D, et al: Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain* 126: 1905-1912, 2003.
- 5) Ruhoy IS, Sancto RP: The genetics of Leigh syndrome and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet* 7: 221-234, 2014.
- 6) Mimaki M, et al: Understanding mitochondrial complex I assembly in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1817: 851-862, 2012.
- 7) Finsterer J: Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults. *Pediatr Neurol* 39: 223-235, 2008.
- 8) Sofou K, et al: A multicenter study on Leigh syndrome: disease course and predictors of survival. *Orphanet J Rare Dis* 9: 52, 2014.
- 9) 村山 圭ほか: ミトコンドリア病(ミトコンドリア呼吸鎖異常症)—最も頻度の高い先天代謝異常症—, *小児科臨床* 63: 2071-2079, 2010.
- 10) Pfeffer G, et al: Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD004426, 2012.
- 11) Naito E, et al: Biochemical and molecular analysis of an X-linked case of Leigh syndrome associated with thiamin-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 20: 539-548, 1997.
- 12) Perez-Duenas B, et al: Reversible lactic acidosis in a newborn with thiamine transporter-2 deficiency. *Pediatrics* 131: e1670-1675, 2013.

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

良性乳児ミオパチー

Transient infantile respiratory chain deficiency;
reversible infantile respiratory chain deficiencyKey words : 良性乳児型 cytochrome *c* oxidase 欠損症, ミトコンドリア呼吸鎖複合体, mt-tRNA(Glu), ミトコンドリア DNA

三牧正和

VII

ミトコンドリア病

1. 概念・定義

新生児期から乳児期早期にかけて著明な筋力・筋緊張低下を呈しフロッピーインファントとなるが、生後数カ月から急速に回復する特異な疾患である。1981年にDiMauroらにより Benign infantile mitochondrial myopathy due to reversible cytochrome *c* oxidase deficiency として報告された¹⁾。以来、乳児期に発症し組織学的、生化学的検査によりミトコンドリア呼吸鎖複合体IV(COX: cytochrome *c* oxidase)欠損症が証明された症例のうち、良性の経過を辿るものとして報告されてきた。本邦でも良性乳児型 cytochrome *c* oxidase 欠損症として報告されている²⁾。しかしその後、患者の生検筋などの解析からCOX以外に呼吸鎖複合体Iなどの活性低下が証明され、本症の障害がCOXに限定されたものではないことが明らかとなった。そのため、従来の病名より transient infantile respiratory chain deficiency (OMIM #500009), あるいは reversible infantile respiratory chain deficiency とするのが適切だと考えられている³⁾。

2. 疫学

最近まで10例程度の症例報告があるのみであった⁴⁻⁸⁾。2012年前後に複数例をまとめた報告が相ついだが^{3,9,10)}、それでも3報告で計30例程度である。疾患と関連する遺伝子が明らかとなったことで今後報告例が増加する可能性はあるが、かなりまれな疾患だと考えられる。

3. 病因・病態

患者の筋生検では、ミトコンドリア異常症に特徴的な病理学的所見がみられる。すなわち、数多くの赤色ぼろ線維 (ragged-red fiber: RRF) がみられ、COX染色で活性低下を認める (図1)。脂肪滴、グリコーゲンの蓄積もみられ、かつては mitochondrial lipid glycogen disease (MLG病) として報告されていた¹⁾。臨床症状の改善とともに、これらの病理所見も改善する。生検筋を用いた呼吸鎖酵素活性測定やウェスタンブロット解析では、COXの活性やタンパク量の低下のみならず、複合体Iなどほかの呼吸鎖酵素活性や構成タンパクの低下が観察される^{3,9)}。

同胞発症の報告などから常染色体劣性遺伝病と考えられていたが、その分子遺伝学的病因は不明であった。しかし近年、複数例の解析でミトコンドリア遺伝子の mt-tRNA(Glu), すなわちグルタミン酸の転移RNAの aminoacyl acceptor stem に homoplasmic m.14674T>C あるいは m.14674T>G 変異が見いだされたことから (図2)、この部位の変異が疾患と関連していることが明らかとなった^{3,9)}。患者の生検筋において mt-tRNA(Glu) の量が低下しており、恐らく変異が mt-tRNA(Glu) の不安定性をもたらしていると考えられる³⁾。しかし、経過中呼吸鎖酵素活性や mt-tRNA(Glu) の量が回復することや、患者の母親も変異ミトコンドリアDNAを homoplasmic に有しているにもかかわらず乳幼児期

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

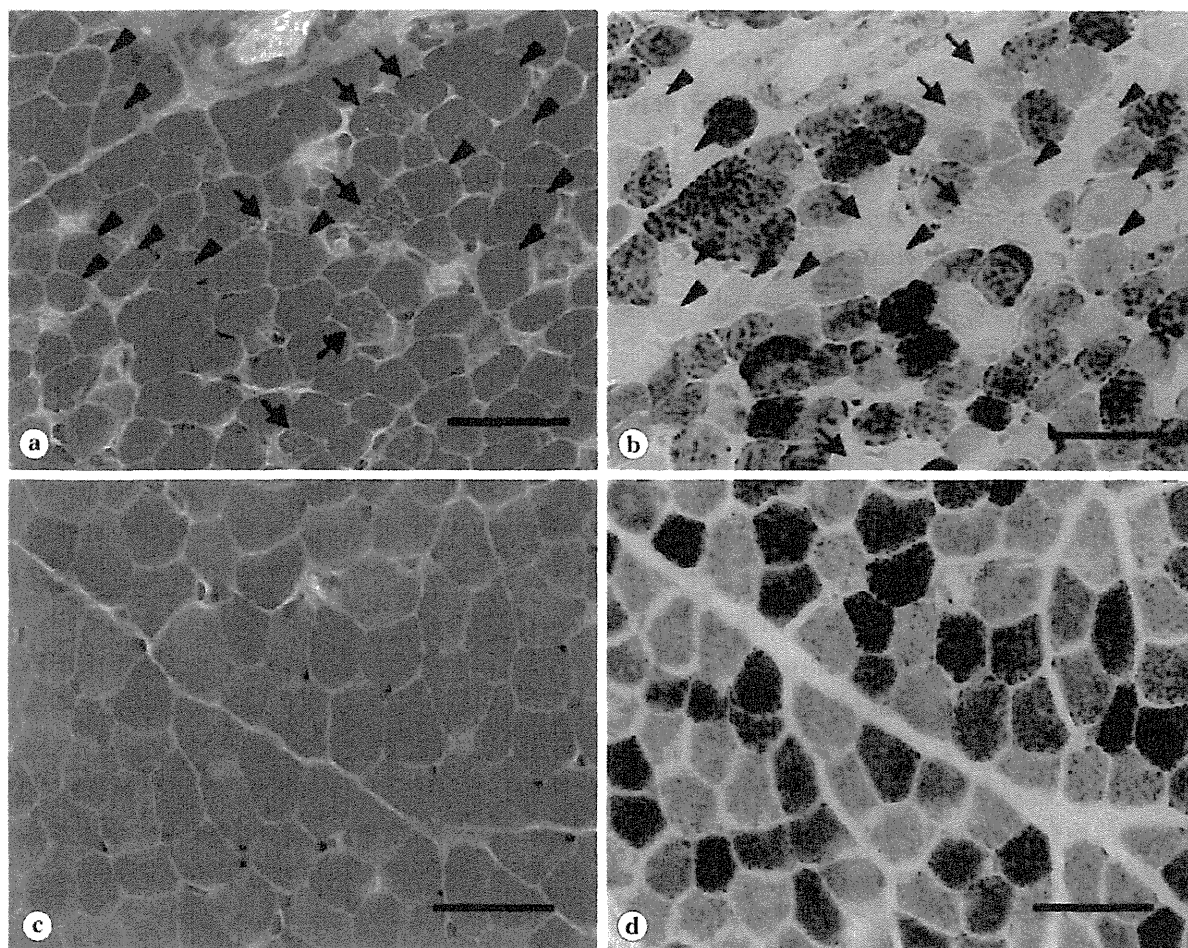


図1 典型的な筋病理所見

有症状期の本症患者(a, b)と正常乳児(c, d)の上腕二頭筋の連続切片のGomori trichrome変法(a, c)とCOX染色(b, d)を示す。患者では筋線維の大小不同が著明で、赤色ほろ線維(矢印)を多数認め、そのすべてがCOX活性を失っている。正常にみえる筋線維(矢頭)には、COX活性をもつものもある(bar=50 μ m)。

を含めて無症状であることは上記のミトコンドリア遺伝子変異のみでは説明がつかず、病態には核性因子の関与が推定される。

mt-tRNA(Glu)は転写後にtRNA 5-methylaminomethyl-2 thiouridylate methyltransferase (TRMU)の働きでアンチコドンの修飾を受けコドンの認識能力を獲得し、さらにアミノアシル化転移酵素の働きでグルタミン酸をCCA配列にチャージすることによりアミノアシル化が完成し翻訳の機能を発揮する。最近m.14674T>C変異を有する本症の患者の生検筋において、アンチコドンの修飾が乳児期に低下し、症状改善時には回復していることが示され、mt-tRNA(Glu)の修飾不全による翻訳障害が病態に関与することが示唆された¹³⁾。さらに、患者由来

の筋芽細胞でsiRNAを用いてTRMUをノックダウンすると、mt-tRNA(Glu)の修飾異常がミトコンドリアDNAの翻訳を強く障害することが示された。その影響は正常細胞でTRMUをノックダウンした場合よりも強く、m.14674T>C変異がTRMUの機能低下によるmt-tRNA(Glu)の修飾異常の影響を強めている可能性が示唆された。TRMUの基質であるL-システインは新生児期から乳児期早期に不足しがちであり、この時期に強い症状を呈することを説明しうるかもしれない。しかし、回復の機序は正確には解明されておらず、ミトコンドリアDNAの同一変異を有する家族の表現型の違いの理由もいまだ不明である。

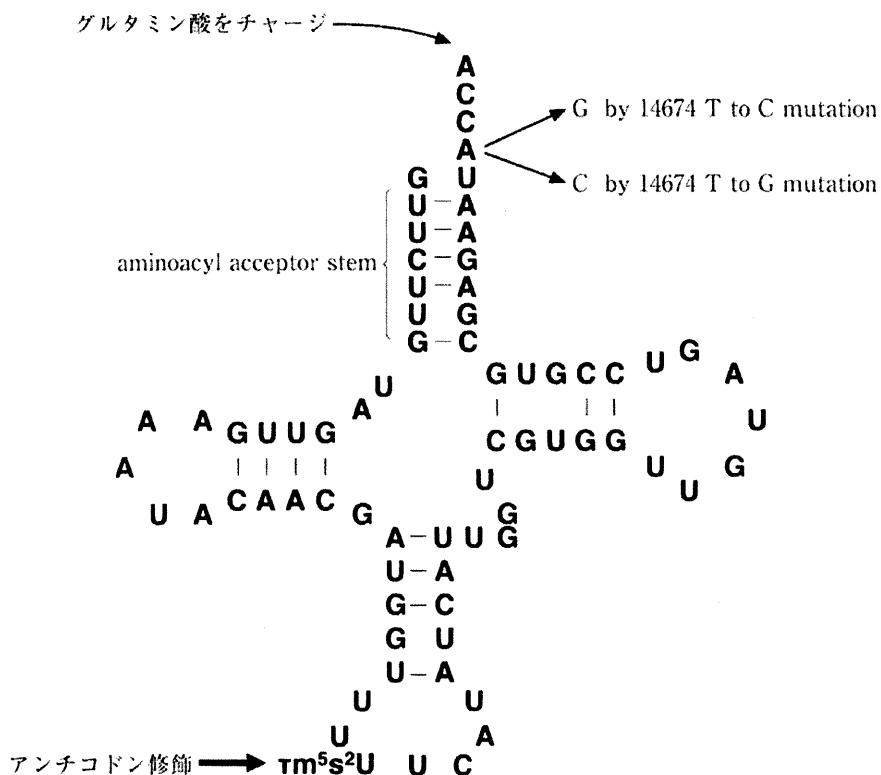


図2 ミトコンドリア tRNA(Glu)の模式図

14674 位の変異は、tRNA 分子の aminoacyl acceptor stem の末端に位置し、CCA 配列の付加後にグルタミン酸がチャージされる。アンチコドンの修飾はコドン認識に重要である。

4. 臨床症候

出生時から生後3カ月までに全身の筋緊張低下、筋力低下で気づかれることが多く、いわゆるフロッピーインファントを呈する。深部腱反射は減弱ないし消失し、一部の症例で顔面筋罹患や高口蓋を認める。感染を契機に急速に悪化して入院することもある。重症例では呼吸筋力低下による呼吸不全のために、新生児期から人工換気を要することがある。哺乳力低下のために一時的に経管栄養を要する症例も多い。ほとんどの症例が乳児期後半から、特に1歳以後急速に回復する。典型例では乳児期後半に鎮定を獲得し、2歳までに歩行可能となり、3歳までに運動機能はほぼ正常化する。知的障害、けいれん、意識障害などの中枢神経症状はないとされているが、両側線条体にMRI異常を認めることもあり⁹⁾。肝腫大の報告など骨格筋以外の障害をきたしうることが指摘されている¹⁰⁾。

血液の乳酸値は高値であることが多く時に正常の10倍以上となる症例もあるが、その後正常化する。経過を通じて高乳酸血症が明らかでない症例もある。髄液乳酸値は正常なことが多いが、上昇することもある。血清CKは軽度上昇している例が多いが、回復とともに正常化へ向かう。

5. 診断と鑑別診断

新生児期あるいは乳児期早期からフロッピーインファントを呈するため、先天性ミオパチー、先天性筋ジストロフィー、ミトコンドリア異常症を含む代謝性ミオパチー、Werdnig-Hoffmann病などが鑑別診断としてあげられる。罹患筋の部位や家族歴、血液や尿検査による代謝スクリーニング、中枢神経画像、筋電図などの電気生理学的検査を用いて鑑別を行う。

特に高乳酸血症が遷延する場合にはミトコンドリアミオパチーを疑うが、重症乳児型COX

欠損症など乳児期発症の重篤なミトコンドリア異常症と本症を、病初期に症状から鑑別するのは容易でない。筋病理でミトコンドリア異常を検出することはできるし、生検筋や皮膚線維芽細胞を用いた呼吸鎖酵素活性測定でもミトコンドリア機能異常を証明できるが、侵襲を伴う生検の前にまず本症の遺伝子異常を血液にてチェックするのは、予後判断とそれに基づく治療方針決定のために大変有用だと思われる。

本症以外にも乳児期早期に重症の肝障害と代謝性アシドーシスをきたし、その後自然回復するミトコンドリア異常症が報告されており¹³⁾、本症との異同も議論されている¹⁰⁾。原因遺伝子としてTRMU遺伝子が同定され¹⁴⁾、ミトコンドリアtRNAの機能異常が病因として想定されている点でも本症と共通点しているが、肝機能異常、肝腫大、黄疸が主症状である点が異なる。

6. 治療と予後

乳児期後半から1歳代過ぎにかけて著明に改善し基本的には予後は良好だが、一部の症例では軽度の筋緊張低下、筋力低下を残す。顔面筋罹患による軽度のミオパチー顔貌を残す。また、前述のように頭部画像変化を認める症例もあり、遠隔期に筋症状以外を呈するか否か観察が必要である。疾患関連遺伝子が明らかとなったことで、今後報告症例数が増えて疾患概念が変化する可能性がある。

急性期には集中治療を要することもまれではない。重度の筋緊張・筋力低下に起因する呼吸障害に対する人工呼吸管理、嚥下障害・哺乳力低下に対する経管栄養、乳酸アシドーシスのコントロールに努める。しかし急性期治療を適切に行って乗り切れば自然回復することが期待できるため、本症の診断は極めて重要である。

参考文献

- 1) DiMauro S. et al: Benign infantile mitochondrial myopathy due to reversible cytochrome c oxidase deficiency. *Trans Am Neurol Assoc* 106: 205-207, 1981.
- 2) 鈴木真琴ほか: 良性乳児型 cytochrome c oxidase 欠損症の1例—組織学的、生化学的検討—。 *脳と発達* 21: 543-549, 1989.
- 3) Mimaki M. et al: Reversible infantile respiratory chain deficiency: a clinical and molecular study. *Ann Neurol* 68: 845-854, 2010.
- 4) Zeviani M. et al: Benign reversible muscle cytochrome c oxidase deficiency: a second case. *Neurology* 37: 64-67, 1987.
- 5) Servidei S. et al: Benign infantile mitochondrial myopathy due to reversible cytochrome c oxidase deficiency: a third case. *Clin Neuropathol* 7: 209-210, 1998.
- 6) Salo MK. et al: Reversible mitochondrial myopathy with cytochrome c oxidase deficiency. *Arch Dis Child* 67: 1033-1035, 1992.
- 7) Tritschler HJ. et al: Differential diagnosis of fatal and benign cytochrome c oxidase-deficient myopathies of infancy: and immunohistochemical approach. *Neurology* 41: 300-305, 1991.
- 8) Wada H. et al: Vascular involvement in benign infantile mitochondrial myopathy caused by reversible cytochrome c oxidase deficiency. *Brain Dev* 18: 263-268, 1996.
- 9) Havath R. et al: Molecular basis of infantile reversible cytochrome c oxidase deficiency myopathy. *Brain* 132: 3165-3174, 2009.
- 10) Uusimaa J. et al: Reversible infantile respiratory chain deficiency is a unique, genetically heterogeneous mitochondrial disease. *J Med Genet* 48: 660-668, 2011.
- 11) Jerusalem F. et al: Mitochondrial-lipid glycogen (MLG) disease of muscle. A morphologically regressive congenital myopathy. *Arch Neurol* 29: 601-605, 1973.
- 12) Boczonadi V. et al: Altered 2-thiouridylation impairs mitochondrial translation in reversible infantile respiratory chain deficiency. *Hum Mol Genet* 22: 4602-4615, 2013.
- 13) Lev D. et al: Reversible fulminant lactic acidosis and liver failure in an infant with hepatic cytochrome-c oxidase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 25: 371-377, 2002.
- 14) Zeharia A. et al: Acute infantile liver failures due to mutations in the TRMU gene. *Am J Hum Genet* 85: 401-408, 2009.

5

識る

ミトコンドリア脳筋症： 遺伝子型と表現型

Mitochondrial encephalomyopathy: Genotype and phenotype

後藤雄一（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）

ミトコンドリア脳筋症は、細胞内ミトコンドリアの機能低下、特にエネルギー産生能が低下することに起因する病態であり、種々の酵素異常を基盤にしている。病因は、核DNAにコードされた遺伝子変異による場合とミトコンドリアDNA (mtDNA)の異常による場合がある。核DNAの場合には、エネルギー代謝に関わる酵素や関連蛋白質の遺伝子などに病因があり、最近の次世代シーケンサーによる研究で次々と新しい原因遺伝子が同定されている。mtDNAの変化は欠失/重複や点変異などの質的变化に加えて、量的な変化も重要であり、特にmtDNAのヘテロプラスミーで起きる病態では、臨床症状は多彩であることが特徴である。精神や神経、骨格筋などに加えて、心臓は比較的頻度の高い臓器症状である。心臓の病変としては、肥大型心筋症、伝導障害などを認め、全身病変の一症状としてとらえられることが多い。従って、ミトコンドリア脳筋症でよく認めるほかの臓器症状の併存を適切にとらえることが確定診断に至るプロセスに重要である。

● keywords

ミトコンドリアDNA、ヘテロプラスミー

疾患概念

ミトコンドリア内には、エネルギー代謝に関する多くの酵素が局在している¹⁾。ミトコンドリア病とは、ミトコンドリア自体およびミトコンドリア内に存在するDNAや蛋白に異常が存在し、主にミトコンドリアにおけるエネルギー産生に障害をきたした疾患群を総

称している。実際は、活性酸素産生、アポトーシス現象、細胞質内カルシウムイオン濃度の調節などのミトコンドリアのもつ別の機能の障害も病態にかかわることが明らかになってきている。

ミトコンドリア内のエネルギー代謝異常のうち、もっとも頻度の高い電子伝達系酵素複合体の障害は、活性低下と臨床症状とが必ずしも一対一に対応

せず、しかも個々の症例で、きわめて多彩な臓器症状が重症度を違えて認められる。また、電子伝達系酵素複合体サブユニットの一部は、mtDNAにコードされており、ミトコンドリア(およびmtDNA)のもつ独自の細胞生物学的特徴を色濃く反映させている。

病因としてのmtDNA異常と核DNA上の原因遺伝子

ミトコンドリア脳筋症の原因には、核DNA上の遺伝子とmtDNAがある(図1)。

mtDNAは、約16,500塩基対からな

る環状2本鎖DNAであり、ミトコンドリア内で蛋白を合成するための2個のリボソームRNA、22個の転移RNAをコードしている(図2)。さらに、電子伝達系酵素複合体のサブユニットの一部を構成する蛋白を合計13個コードしている。核DNAと比較して特徴的なことは、1細胞内に数十～数百個存在する個々のミトコンドリア内に、mtDNAは5～10個ずつ存在しているため、1細胞では数百～数千個存在していることになる(マルチコピー性)。すべてが変異型になる場合(ホモプラスミー)と一部が変異型になる場合(ヘテロプラスミー)という存在様式がある。また、核DNAに比べ、変異の起こりやすさ

が5～10倍程度高いとされている(易変異性)。この性質は細胞の老化と関係があるというエビデンスが得られている。そして、受精の際にミトコンドリアとmtDNAはすべて卵の細胞質に由来することから細胞質遺伝という様式になる。従って、変異のあるmtDNAは母からしか子に伝わらないということになる(母系遺伝)(図2)。

患者に認めるmtDNA異常には、マルチコピーの性質から量的異常と質的異常がある(図1)。量的異常とは、1細胞内のmtDNA数が減ることであり、mtDNA欠乏(もしくは枯渇)症候群を起こす。

mtDNAの質的異常には、点変異と

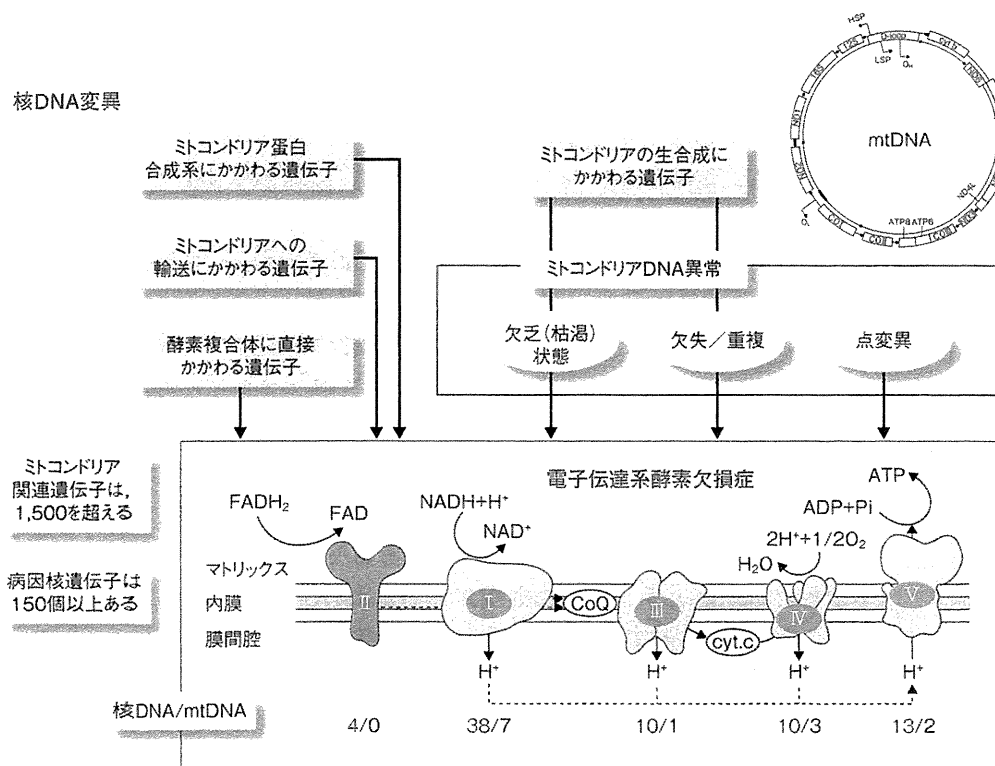


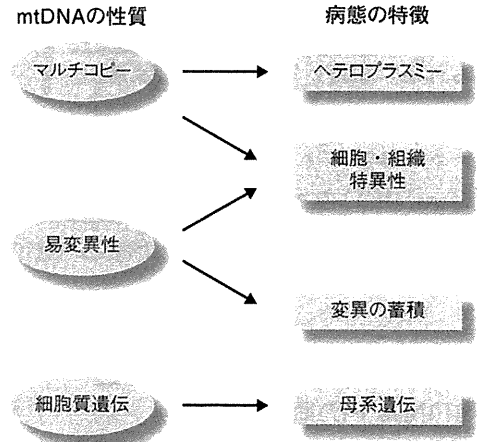
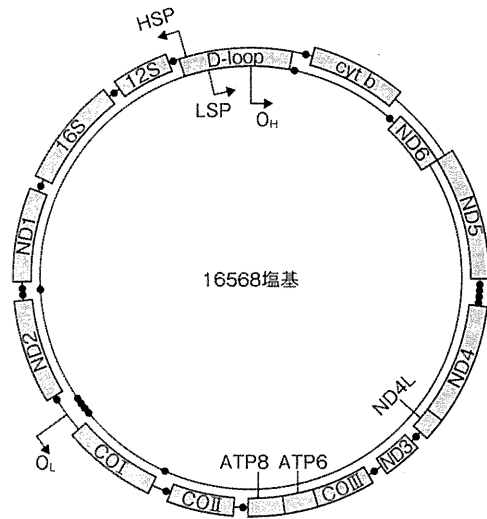
図1 ミトコンドリア脳筋症の病因(核DNAとミトコンドリアDNA)

ミトコンドリア脳筋症の病因には、核DNA上の遺伝子変異とmtDNA変異がある。電子伝達系酵素複合体のなかのサブユニットをコードする遺伝子をはじめ、mtDNAの生合成にかかわる遺伝子、ミトコンドリアへ物質を移動させるマシナリーに関する遺伝子など、核DNA上にはミトコンドリア関連遺伝子は1,500以上ある。mtDNAは、13個の蛋白質しかコードしておらず、すべて電子伝達系酵素複合体(複合体IIを除く)の一部のサブユニットである。図には核DNAとmtDNAのサブユニット数を示している。

FAD: フラビンアデニンジヌクレオチド (flavin adenine dinucleotide)
 NAD: ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (nicotinamide adenine dinucleotide)
 ADP: アデノシン二リン酸 (adenosine diphosphate)
 CoQ: コエンザイムQ10 (Coenzyme Q10)
 cyt.c: シトクロームC (cytochrome c)

図2 ミトコンドリアDNAとその特徴

ミトコンドリアDNA上には、13個の蛋白質以外に、2つのリボソームRNA、22個の転移RNAがコードされている。mtDNAの特徴が病態の特徴に直接反映される(詳細は本文参照)。



構造異常(欠失・重複)がある。点変異は、存在する領域によって、転移RNA領域とそれ以外(リボソームRNAおよび蛋白領域)とに分けられる。転移RNA領域の変異をもつ患者では、筋病理学的に赤色ほろ線維(ragged-red fiber: RRF)(図3)などのミトコンドリア形態異常を示すことがほとんどであり、比較的診断が容易であったことから多くの症例が診断され、それらから種々のmtDNA変異が同定されている。一方、転移RNA以外の領域(蛋白やリボソームをコードする領域)の点変異は、筋病理学的に異常所見が乏しい。

点変異は母系遺伝形式で子に伝わり、患者の母を調べるとほぼ100%同じ変異が確認できる。一方、突然変異と考えられる報告があり、3,000人以上の胎盤で主要な10種類のmtDNA変異を調べた研究において15人(0.47%)の

陽性例があり、そのうち母の血液で検査できた7例のうち3例で変異を認めなかった。すなわち、新生突然変異は約1,000人に1人の割合であるということになる²⁾。

構造異常である欠失と重複は、その遺伝形式が複雑である。欠失には、単一欠失と多重欠失があるが、単一欠失は、ヒトの病気で発見された最初のmtDNA変異であり、慢性進行性外眼筋麻痺(chronic progressive external ophthalmoplegia: CPEO)や Kearns-Sayre症候群(Kearns-Sayre syndrome: KSS)の臨床症状をもつ患者で認められる。これらの患者は散发性で、おそらく突然変異によるであろうと考えられた。しかし、欠失mtDNAをもつマウスの作出により母系遺伝する可能性が示され、ヒト症例でも欠失をもつ母から平均で24人に1人は欠失をもつ児が産まれるリスクがあると

報告された³⁾。一方、多重欠失を認める常染色体性優性遺伝の大家系が報告され、アデニンヌクレオチド転移酵素1(adenine nucleotide transporter 1 [ANT1]), DNAポリメラーゼγ(POLG1, POLG2), T7様ヘリカーゼ(T7-like helicase)であるTwinkle遺伝子変異などが報告されている。

このようなmtDNAの維持や複製に直接影響を与える核DNA上の遺伝子変異以外に、ミトコンドリア内に存在しているエネルギー代謝に関する構造蛋白、mtDNAの発現にかかわるリボソーム蛋白質、翻訳伸長因子、翻訳終結因子、アミノアシル転移RNA合成酵素などの遺伝子変異が報告され、すでにその数は150以上にのぼる(図1)。今後は次世代シーケンサーを用いた多種類の遺伝子を一挙に検索する方法が一般化すると考えられる。

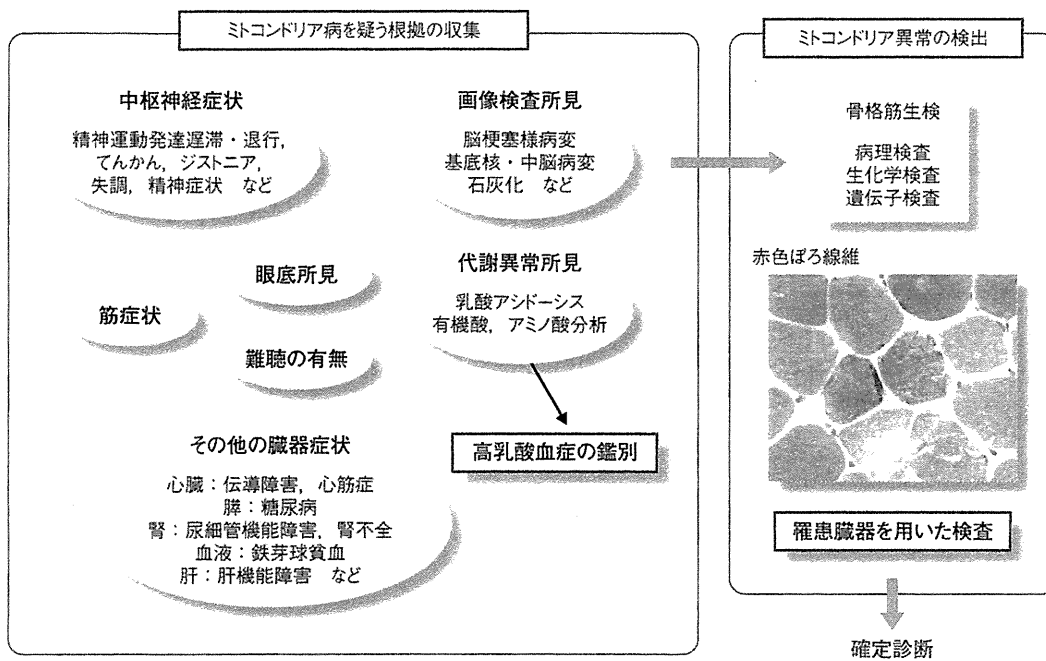


図3 診断プロセス

ミトコンドリア脳筋症の病型分類と遺伝子異常との関係

ミトコンドリア脳筋症の臨床症状は多彩である。それは、ミトコンドリアが個体の(一部の例外を除き)あらゆる細胞に存在しているために、その障害は種々の機能異常を引き起こすからである。

心臓病変が報告されているミトコンドリア脳筋症の代表的な病型と特徴を概説する。

(1)慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (chronic progressive external ophthalmoplegia ; CPEO)

CPEOは眼瞼下垂・眼球運動制限(もしくは麻痺)を特徴とする。眼筋症状

のみの症例は少なく、骨格筋症状(筋力低下、筋萎縮)、中枢神経症状(網膜色素変性、知能低下、感音性難聴、下垂体障害など)、心症状(伝導障害など)、腎症状(Bartter症候群やFanconi症候群など)などを合併し、全身の多臓器が障害されることが多い。特に若年者で網膜色素変性と心伝導障害を伴うCPEOをKSSとよんでいる。

CPEOおよびKSSには、大きな単一欠失をもつ変異mtDNAと正常mtDNAを細胞内に有し、このような変異DNAと正常DNAが共存する状態をヘテロプラスミー(heteroplasmy)とよんでいる。このヘテロプラスミーはCPEOでは40~65%、KSSでは90%以上の症例で認められる。このヘテロプラスミーが臓器症状の有無に反映

すると考えられている。KSSはCPEOに比して、症状が多臓器に及ぶ傾向があり、若年発症が多いことなどからCPEOの重症型と考えられる。

(2)赤色ぼろ線維・ミオクローヌステんかん症候群(myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers ; MERRF)

MERRFは、福原らが提唱した疾患概念である。通常10歳前後に発症し、ミオクローヌスもしくはミオクローヌステんかんと小脳失調を特徴とし、多くの例で精神運動発達障害を伴う。生化学的に検出される異常のほとんどは、複合体IV活性低下である。mtDNAのリジンtRNA内の8344変異がMERRF患者の80%に存在し、また8356変異と

8363変異などが報告されている。

(3)ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes ; MELAS)

MELASは、小児/成人を通じて、もっとも頻度の高いミトコンドリア脳筋症である。脳卒中様症状を主徴とし、その発症は乳児から80歳までと幅広い。臨床症状はきわめて多彩であり、心筋障害は10~20%の症例に認めている(表1)。

この疾患の病理所見として特徴的なことは、全身の小動脈、特に血管平滑筋細胞が強く侵されていることであ

る。この所見は、生検筋のコハク酸脱水素酵素(succinate dehydrogenase ; SDH)染色で容易に検出できることから、SSV (strongly SDH-reactive blood vessel) とよばれ、RRFとともにミトコンドリア病理を示す重要な所見である。またMELASにおいては、ミトコンドリア転移RNAの1つ、tRNA-Leu(UUR)内の1塩基置換が相次いで報告され、そのなかでも塩基番号3243のAがGに変異している3243変異が約80%を占める⁴⁾。さらに、mtDNAのほかの領域にも病因となる点変異が20個以上報告されており、病因となる点変異も多彩である。ND5領域の13513変異も比較的頻度が高いが、この変異はLeigh脳症やLeber遺伝性視神経萎縮症でも認められることがあり、遺伝子

変異と病型は一致しないことが明確になってきている。

(4)Leigh脳症

Leigh脳症は、ほとんどが2歳までに、食欲減退、精神運動発達遅延および退行、筋力低下などの症状で発症し、その後急速に呼吸不全に陥り死に至る例が多い。しかし、徐々に症状が改善してくる症例やほとんど進行しない症例、大人で発症する症例なども報告されている。Leigh脳症の確定診断は、厳密には剖検脳の病理所見によってなされるが、X線・CTやMRIによる大脳基底核や脳幹の病変の確認により生前に診断がつくようになった。Leigh脳症の20%の症例にATP合成酵素のサブユニット6領域内に存在する8993変異(塩基番号8993のTがCまたはGに変異)または9176変異(塩基番号8993のTがCまたはGに変異)を認めることが判明したが、大部分は核DNA上の遺伝子変異による。核DNAのエキソーム解析で新たな原因遺伝子が次々と明らかになっている。

表1 多彩な臨床情報(文献4より引用)

臓器	臨床症状
心血管系	心不全、不整脈、心雑音、突然死、左室緻密化障害など
肺	呼吸障害、起座呼吸、呼吸不全、呼吸性アシドーシス
神経	脳症、小脳失調、運動障害、けいれん、知的障害
腎	腎不全、良性腎嚢胞症、限局性糸球体硬化、近位尿細管症、腎炎症候群、尿細管間質腎症
血液	貧血、白血球減少症、血小板減少症、好酸球症
内分泌	糖尿病、尿崩症、甲状腺機能低下症、副甲状腺機能低下症、ACTH欠乏症、性腺機能低下症、無月経、女性化乳房
筋骨格系	筋力低下、低身長、小頭症、丸顔、前頭突出、耳介低位、短頸
皮膚	多毛症、発疹、多発性脂肪腫など
消化管	歯周病、食思不振、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢、吸収障害、柔毛萎縮、便秘、仮性消化管閉塞、膵炎、肝酵素上昇
眼	外眼筋麻痺、網膜色素変性
耳	感音性難聴、平衡障害

ACTH : 副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotropic hormone)

診断プロセス(図3)

ミトコンドリア脳筋症では多種多様な臨床症状が存在する。そのなかでも、中枢神経症状、骨格筋症状、心症状は比較的頻度の高い症状であり、また検査所見としては血中・髄液の乳酸・ピルビン酸が高値であることが多い。

確定診断を行うには、罹患臓器を用

いて、分子遺伝学、病理学、生化学的方法でミトコンドリア異常の証拠を示す必要がある。mtDNAの変化が血液では証明できない症例が多数報告されている。心臓病変が明らかな患者でミトコンドリア脳筋症を疑った場合、上記3つの方法が心筋生検試料で行うことは通常不可能である。その意味で、比較的大きな組織を生検できる骨格筋を検査試料にすることで、これら3つ

の方法が可能で確定診断に至ることがある。

おわりに

ミトコンドリア脳筋症の原因遺伝子は、mtDNAと核DNA、もしくはその両方の場合がある。この2種類のDNA上にある遺伝子の変異による影響の総

和がミトコンドリア脳筋症という多様性の高い病気を形成している。その遺伝子変異の効果を細胞レベルで識り、組織レベルで識り、臓器レベルで識ることが病気の本態を理解し、新しい治療薬や新しい治療法が開発できる。ミトコンドリア脳筋症の研究から、心筋におけるミトコンドリア機能の全体像が明らかになることが期待される。

文献

- 1) Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Energy conversion: mitochondria and chloroplasts. in "Molecular Biology of the Cell (5th ed)". Garland Science, New York, 2008, p813-878.
- 2) Elliott HR, Samuels DC, Eden JA, et al: Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population. Am J Hum Genet 83: 254-260, 2008.
- 3) Chinnery PF, DiMauro S, Shanske S, et al: Risk of developing a mitochondrial DNA deletion disorder. Lancet 364: 592-596, 2004.
- 4) Meyers DE, Basha HI, Koenig MK: Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. Tex Heart Inst J 40: 385-394, 2013.



高度のミトコンドリアDNA A3243G変異率と臨床経過との関連が示唆されたMELASの1例*

長田 治** 岩崎 章** 西野 一三***
 塾中 征哉*** 後藤 雄一****

Key Words : MELAS, mtDNA, A3243G mutation, heteroplasmy level

はじめに

ミトコンドリア病は、細胞内小器官であるミトコンドリアの機能低下に起因する病気である。ミトコンドリアは体中の成熟赤血球以外のあらゆる細胞に存在していることから、いろいろな種類の細胞の機能が障害されたり、細胞が消失(細胞死)したりするため、その影響は多種多様な臨床症状として現れる¹⁾。Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS)は、頭痛、てんかんおよび脳卒中様発作を特徴とするミトコンドリア病で最も多い病型である。報告されている遺伝子変異の中ではミトコンドリアDNA(mtDNA) A3243G変異が最も多く、80%を占める²⁾。同じA3243G変異を有していても脳卒中様発作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症例もあり、表現型の多様性が知られている。mtDNAに変異がある場合、その多くは変異したmtDNAと正常なmtDNAが細胞内に混在するheteroplasmyの状態が存在する。表現型の多様性は、罹患臓

器や組織の変異mtDNAの割合(変異率)や閾値効果によって説明されている³⁾。

高度のmtDNA A3243G変異率と臨床経過との関連が示唆されたMELASの1例を経験した。加齢や糖尿病罹病期間が長くなるにつれて変異率が増加し、新たな合併症状が加わっていった可能性と、変異率が92.7%と高度であるがゆえに新たな合併症が生じなくなった可能性が考えられた。文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：38歳，女性。

主訴：呼吸苦。

既往歴・家族歴：母親と同胞全員(2人の兄、姉)が糖尿病である。

現病歴：1985年頃(12歳)から難聴、1991年頃(19歳)に糖尿病を発症した。インスリン依存状態の糖尿病でHbA1c 10%台とコントロール不良であった。2007年12月(35歳)、意識障害、左片麻痺が、2008年1月、不穏・拒薬などの精神症状が出現した。いずれも脳MRIで梗塞様病変が認められたが、エダラボン点滴投与後、いずれの

* MELAS supposed of relationship between high heteroplasmy level of the mitochondrial A3243G mutation and the clinical course. A case report. (Accepted October 13, 2015).

** Osamu OSADA, M.D. & Akira IWASAKI, M.D.: 深谷赤十字病院神経内科(☎366-0052 埼玉県深谷市上柴町西5-8-1); Department of Neurology, Fukaya Red Cross Hospital, Fukaya, Saitama 366-0052, Japan.

*** Ichizo NISHINO, M.D., Ikuya NONAKA, M.D. & **** Yuichi GOTO, M.D.: 国立精神・神経医療研究センター疾病研究第1部, ****疾病研究第2部; Departments of Neuromuscular Research and ****Mental Retardation and Birth Defect Research, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Tokyo, Japan.

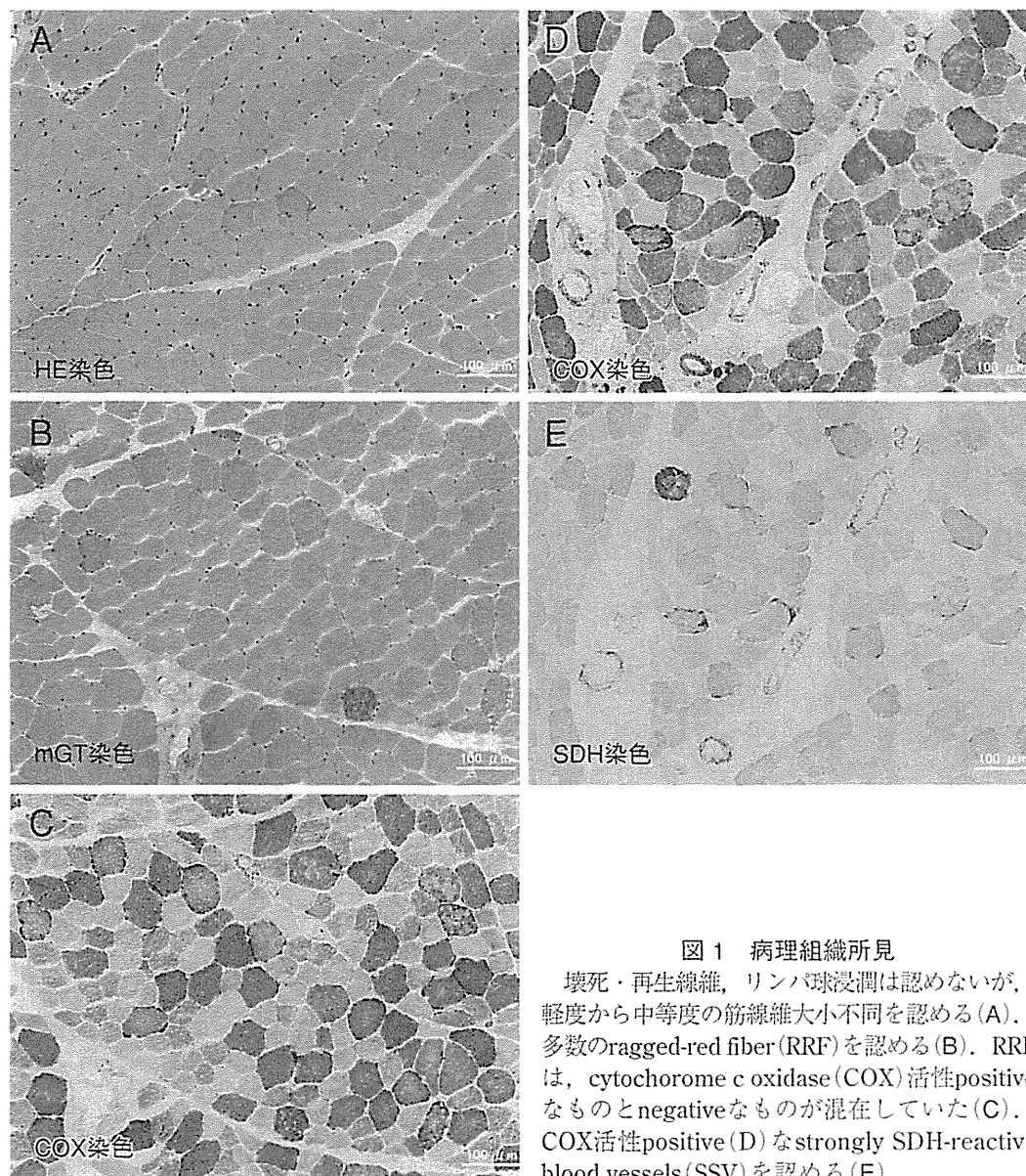


図1 病理組織所見

壊死・再生線維，リンパ球浸潤は認めないが，軽度から中等度の筋線維大小不同を認める(A)，多数のragged-red fiber(RRF)を認める(B)，RRFは，cytochrome c oxidase(COX)活性positiveなものとnegativeなものが混在していた(C)，COX活性positive(D)なstrongly SDH-reactive blood vessels(SSV)を認める(E)。

症状も改善した。2008年2月，両下腿の浮腫が出現し，心不全と診断され，フロセミドの内服で浮腫は改善した。精神退行が認められた。精査を拒否されたため，心不全の精査は行われなかった。その後は外来でインスリン注射指導と栄養指導が繰り返し行われ，HbA1cは6~8%に改善した。2011年3月初旬，呼吸苦が出現し当院内科を受診した。頭痛，嘔気あり。右胸水著明で入院した。胸水はフロセミド静注で消失した。冠動脈造影検査で有意な狭窄病変は認めなかった。多彩な症状を呈する疾患でミトコンドリア病が疑われ，当科に転科となった。

転科時所見：身長149 cm，体重40 kg。体温37.0℃，血圧121/88 mmHg，脈拍101回/分。SpO₂ 94

%(室内気)。ラ音なし，心雑音なし。四肢浮腫なし。神経学的には意識清明で，脳神経系では両側高度難聴を認めた。運動系は四肢近位筋でMMT4レベルの筋力低下を認めた。四肢の筋萎縮は認めないが，四肢腱反射は減弱していた。病的足底反射は陰性であった。感覚系は，表在覚は顔面・四肢にいずれも異常を認めなかった。振動覚は両膝以下で軽度減弱していた。小脳性運動失調はなく，MMSEは24点であった。

検査所見：血液検査で血糖値は83 mg/dlでHbA1c 6.7%であった。乳酸値は1回目31.0 mg/dl，2回目36.9 mg/dl，ピルビン酸値は1回目1.01 mg/dl，2回目1.63 mg/dlといずれも繰り返し高値であった。髄液検査でも乳酸値46.0 mg/dl，ピ

表1 MELAS成人型の合併症状と本症例の対比

合併症状	頻度 (%)	本症例	
		有無	概要
脳卒中様発作	84.2	○	35歳時, 左片麻痺
けいれん・てんかん	68.4	×	
聴力障害	57.9	○	12歳時, 難聴
視野異常/視力障害	57.9	×	
頭痛	57.9	○	
精神退行	47.4	○	
低身長	42.1	○	149 cm
意識障害	42.1	○	35歳時, 意識障害
糖尿病	39.5	○	19歳時, 糖尿病
歩行困難	36.8	○	
筋力低下	34.2	○	四肢近位筋 MMT 4
閃輝暗点	28.9	×	
心疾患	28.9	○	35歳時, 心不全
認知症	23.7	×	MMSE 24点

ルビン酸値1.78 mg/dlといずれも高値であった。脳CTでは両側基底核と視床に石灰化を認め、MRIでは小脳萎縮と両側側頭葉から後頭葉にかけて梗塞様病変を認めた。経胸壁心臓超音波検査では心室中隔厚13.6 mm, 左室後壁厚14.0 mmと左室肥大を認め、肥大型心筋症様の所見であった。三角筋, 上腕二頭筋, 大腿四頭筋で針筋電図検査を施行した。いずれの被検筋でも低振幅の短持続電位を認めた。筋原性変化の所見と考えた。標準純音聴力検査で両側78 dBと高度の感音性難聴を認めた。

転科後の経過：特定疾患認定基準で、ミトコンドリア病確実例と診断した。入院中にも発作性の頭痛や嘔気を認めたことと脳卒中様発作の既往があることからMELASが疑われ、左上腕二頭筋で筋生検を施行した。病理組織学的には、壊死・再生線維, リンパ球浸潤は認めないが、軽度から中等度の筋線維大小不同を認め(図1-A), 多数のragged-red fiber (RRF)を認めた(図1-B)。RRFは, cytochrome c oxidase (COX) 活性positiveなものとnegativeなものが混在していた(図1-C)。COX活性positiveなstrongly SDH-reactive blood vessels (SSV)を認めた(図1-D, E)。遺伝子検査でmtDNA A3243G変異を認めた。定量PCR法で求めた筋での変異率は92.7%であった。厚生労働科学研究・古賀班診断基準からMELAS確実例と診断した。L-アルギニン0.4 g/kg/day, CoQ10 3 mg/kg/day, フロセミド40 mg/dayの

内服を開始して同年4月中旬に退院した。2012年4月からは, 本人希望でL-アルギニンの内服は中止した。その後, 新たな症状の出現はなく, 心筋症の進行, 脳卒中様発作もみられない。

考 察

糖尿病の管理中にsick day時の糖欠乏によりMELASが誘発される機序が想定されている⁴⁾。しかしながら本症例では, HbA1c 10%台と血糖値が高値で推移していた頃に, 低血糖発作を起こしていないときにMELASを発症しており, sick dayとは別の機序で発症したものと考え。変異率が臨床症状に大きく影響することが示唆されたとの報告⁵⁾や, 変異率の高い症例ほど臨床症状が重い傾向があるとの報告がある⁶⁾。以下, 変異率と臨床経過との関連について考察した。

2002~2007年に行われた日本人のMELAS成人型(18歳以降に発症)38例の調査から得られたMELASの合併症状とそれぞれの頻度³⁾を本症例と対比して示す(表1)。本症例では, 10歳代で難聴, 糖尿病を発症し, 30歳代になってMELAS, 心筋症を発症するなど, 表1で合併症状として示したなかの多数の症状を認める。本症例と類似した経過を示した同じくA3243G変異を認めたMELASの症例報告がある。20歳代に難聴と糖尿病が出現し, その数年後に意識消失発作を認め, MELASと診断された症例である。著者らは, 加齢とともに患者のmtDNA変異率は増加すると考えられていることから, ATP需要が多く機能不全をきたしやすい聴神経や膵B細胞では変異率が少ない時期から症状が明らかとなったのに対し, 聴神経以外の中枢神経では徐々に変異率が増加して, ある閾値を越え, 臨床症状を呈したと推定している⁷⁾。

正常mtDNAと変異mtDNAが混在しているときには, 変異mtDNAが増加する傾向が強いとされている⁸⁾。高血糖状態は活性酸素種を生じ, 変異mtDNAの増加を加速させる。糖尿病患者においては, 糖尿病罹病期間が変異率の増加に最も関与すると推定されている⁹⁾。本症例においては, 加齢に加え, 糖尿病罹病期間が長くなるにつれて変異率が増加し, 組織それぞれの閾値を越えることで合併症状が加わっていった可能性が考

えられた。

本症例では、MELAS診断後、4年以上にわたり新たな合併症状の出現はみられない。変異率は組織により異なるが、筋で高値となり、最大で92%とされている¹⁰⁾。本症例の筋での変異率92.7%は最大値に相当し、ほかの組織での変異率も同様に最大となっていると推定される。よって新たな合併症が生じないものと考えられた。

一般に心不全患者では心筋細胞内のCoQ10が欠乏していることにより、わが国では1974年から、うっ血性心不全の補助薬として30 mg/dayの用量で処方されている。しかし、この用量では効果が出にくいともされてきた。欧米を中心に30 mg/dayを超える用量での心不全患者に対する臨床研究が行われ、最近では有効との報告も出てきた¹¹⁾。

A3243G変異は主に呼吸鎖酵素複合体Iの活性低下をひき起こし、ATP合成を低下させる¹²⁾。とりわけエネルギー需要が高い心臓などで臓器障害が起こりやすいとされている¹³⁾。CoQ10は呼吸鎖におけるATP合成に関与している電子伝達の担体であり¹⁴⁾、CoQ10製剤は、虚血心筋内のATP含量を増大させ、細胞呼吸機能不全から組織を防御する作用があるとされる⁷⁾。CoQ10製剤の投与により、MELASで心機能が回復した例の報告がある¹⁵⁾。また、心不全で欠乏しているCoQ10が補充され、心筋症で合成の低下しているATPが増大すると考えられる。本症例では、内服開始後、4年以上にわたり、心筋症の進行がみられない。本症例のようにA3243G変異を有するミトコンドリア病の心筋症に由来する心不全では、CoQ10製剤の投与が心筋症の症状進行抑制に寄与している可能性が考えられる。引き続き経過を観察し検証していく。

結 語

高度のmtDNA A3243G変異率と臨床経過との関連が示唆されたMELASの1例を経験した。加齢や糖尿病罹病期間が長くなるにつれて変異率が増加し、新たな合併症状が加わっていった可能性と、変異率が92.7%と高度であるがゆえに新たな合併症が生じなくなった可能性が考えられた。

本論文の要旨は、第214回日本神経学会関東・甲信越地方会(2015年9月5日)において発表した。

文 献

- 1) 後藤雄一. ミトコンドリア病の臨床と診断. 臨床症状と診断のしかた. Clin Neurosci 2012 ; 30 : 997-9.
- 2) 飯塚高浩. 代表的なミトコンドリア病. 脳卒中様発作を伴うミトコンドリア脳筋症(MELAS). Clin Neurosci 2012 ; 30 : 1020-6.
- 3) 古賀靖敏. ミトコンドリア病の診断と治療—update review—. 脳と発達 2010 ; 42 : 124-9.
- 4) 鈴木 進, 岡 芳知, 門脇 孝, ほか. ミトコンドリアDNA異常による糖尿病調査報告. 糖尿病 2004 ; 47 : 481-7.
- 5) 三牧正和, 竹下絵里, 西野一三, ほか. ミトコンドリアDNA m.3243A>G変異を有する308例の検討 [会]. 脳と発達 2013 ; 45 Suppl : S297.
- 6) 丹野芳範. ミトコンドリア脳筋症におけるヘテロプラスミー (heteroplasmy) と臨床症状, 病理所見の関連性の研究. 新潟医学会誌 2002 ; 116 : 619-30.
- 7) 國府田尚子, 長坂昌一郎, 松本千明, ほか. 糖尿病と感音性難聴が先行し, 経過中MELASの症状を呈したミトコンドリア遺伝子異常の1例. 糖尿病 1996 ; 39 : 511-6.
- 8) 太田成男. ミトコンドリアDNAその特徴, 遺伝, ヘテロプラスミー, 閾値効果. 臨床検査 2005 ; 49 : 9-15.
- 9) Nomiyama T, Tanaka Y, Hattori N, et al. Accumulation of somatic mutation in mitochondrial DNA extracted from peripheral blood cells in diabetic patients. Diabetologia 2002 ; 45 : 1577-83.
- 10) Finsterer J. Genetic, pathogenetic, and phenotypic implications of the mitochondrial A3243G tRNA^{Leu} (UUR) mutation. Acta Neurol Scand 2007 ; 116 : 1-14.
- 11) 森下竜一. 心不全とコエンザイムQ10に関する最近の話題. Anti-aging Science 2013 ; 5 : 269-75.
- 12) 桐野陽平, 鈴木 勉. MELASにおけるA3243G変異とtRNA修飾異常. 臨床検査 2005 ; 49 : 89-95.
- 13) 荒川健一郎, 井川正道, 米田 誠. ミトコンドリア心筋症と代謝治療. 細胞 2014 ; 46 : 320-3.

- 14) de Wit HM, Westeneng HJ, van Engelen BG, Mudde AH. MIDD or MELAS : that's not the question MIDD evolving into MELAS ; a severe phenotype of the m.3243A>G mutation due to paternal co-inheritance of type 2 diabetes and a high heteroplasmy level. *Neth J Med* 2012 ; 70 : 460-2.
- 15) 寺井秀樹, 猪原明子, 麻薙美香, ほか. コエンザイムQ10投与により改善したミトコンドリア心筋症の1例[会]. 第552回日本内科学会関東地方会 2008年3月.

<Abstract>

MELAS supposed of relationship between high heteroplasmy level of the mitochondrial A3243G mutation and the clinical course.

A case report.

by

Osamu OSADA, M.D., Akira IWASAKI, M.D., *Ichizo NISHINO, M.D., *Ikuya NONAKA, M.D. & **Yuichi GOTO, M.D.

from

Department of Neurology, Fukaya Red Cross Hospital, Fukaya, Saitama 366-0052, Japan and Departments of *Neuromuscular Research and **Mental Retardation and Birth Defect Research, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Tokyo, Japan.

We report a 38-year-old female patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and

stroke-like episodes (MELAS). Around the age of 12, she developed hearing loss and around the age of 19, diabetes mellitus. She suffered from disturbance of consciousness and hemiplegia in December 2007, at the age of 35, and psychiatric symptoms in January 2008. Brain MRI revealed lesion suggesting acute infarction and edaravone infusion was successful for her symptoms. In February 2008, she noticed edema in the lower limbs. Cardiac dysfunction was pointed out and oral administration of furosemide was started. The symptom was improved. In March 2011 she was aware of dyspnea and was admitted to our hospital. Cardiac dysfunction was pointed out again. The echocardiogram showed hypertrophic cardiomyopathy. Laboratory tests revealed increased level of lactate and pyruvate acid both in blood plasma and the cerebrospinal fluid. We diagnosed her with mitochondrial disease (definite). Moreover, by biopsy of the left biceps brachii muscle, she was diagnosed as having MELAS associated with mitochondrial DNA A3243G mutation, of which heteroplasmy level (cellular content of the mitochondrial mutation) was 92.7% in the muscle. Since she was treated with coenzyme Q10, her condition has been stable for more than 4 years. We suppose that some symptoms, including stroke-like episodes and cardiac dysfunction, were manifested, as heteroplasmy level increased with age and duration of diabetes mellitus, and that no more symptoms were added after the highest heteroplasmy level.

* * *