

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総合研究報告書

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、患者レジストリー構築を実施した。アウトリーチ活動については、市民公開講座を主催し、患者会勉強会に協力した。患者レジストリーについては、種々の要因で本格稼働には至っていないが、グローバルな活動との連携、新しい倫理ガイドラインへの準拠などを着実に行って、次年度に構築する予定である。診療ガイドラインの作成は、実用化研究班（村山班）と連携して行い、平成28年12月に、「診療マニュアル」を刊行した。

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) 山唄達也 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

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 榎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
- (10) 中野和俊 東京女子医科大学病院小児科

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

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の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)。そのようなグローバル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標準化をめざす。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 AMED 難治性疾患実用化研究事業の村山班と連携して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

AMED 難治性疾患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実施と標準化を行う。骨格筋以外の罹患臓器（心、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として行う。

〈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：山唄、精神神経科：佐野、など）の専門医も参加し、AMED 難治性疾患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とアウトリーチ活動

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。〈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。AMED 難治性疾患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) 生殖補助医療の情報収集と見解のまとめ

ミトコンドリア病、特にミトコンドリア DNA 変異で発症するリー脳症においては、出生前診断や受精卵診断が欧米では行われている。日本においても、受精卵診断が慶應大学病院で2例行われている。しかし、受精卵診断では得られない発症リスクの低い受精卵を得るために「核移植治療」が検討されており、2015年2月に英議会は、その臨床応用を認める判断を行った。この技術の有用性や倫理的問題について、本研究班で検討した。〈末岡、後藤〉

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た。

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た。〈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、ミトコンドリア DNA 変異の場合は遺伝型と表現型が一對一に対応しない、核 DNA 上に 200 近くの原因遺伝子が報告されている、という特徴があるため、可能であれば解析可能な施設に集約すべきである。

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 1500~3000 程度までにあげることで、点変異の位置と種類、変異率が容易に計測できる。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出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。〈大竹〉

2) 診断基準、重症度スケールについて

2015年1月の指定難病の認定に際して、新たな認定基準を作成した。本研究班の分担研究者の多くは、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。そのため、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依然として問題になっている。さらに、本年度は、平成 29 年 4 月に追加してされる指定難病の中に、ミトコンドリア内酵素異常症が含まれており、その整合性について協議を行った。

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、

新薬等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がある。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 MELAS と Leigh 脳症について確定させた。さらに、ミトコンドリア肝症やミトコンドリア心筋症の新たな診断基準の作成を試みた。

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った。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であり、「診療マニュアル」として平成 28 年 12 月に刊行した。

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とアウトリーチ活動

市民向けのセミナーとしては、平成 28 年 11 月 19 日に札幌で「市民公開講座：ミトコンドリア病を知る」を開催した。また、難病情報センターの HP の情報を更新した。患者会主催の勉強会でセミナーを行った（平成 28 年 7 月 2 日：大阪）。

「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ったが、平成 28 年度にはその準備に止まった。

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構築に手間取り、それに合わせて行う予定の実態調査はさらに遅れている。

患者レジストリーについては、AMED 難治性疾患実用化研究班（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ているが、費用等の面、新たな個人情報保護法施行に伴う倫理ガイドライン変更への対応、欧米での患者レジストリー事業との連携待ちの状況があり、平成 28 年度は明確な進展を得られず、平成 29 年以降に持ち越した。

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、この点も欧米との連携を目指している。

6) 生殖補助医療の情報収集と見解のまとめ

平成 28 年 10 月に、米国ニューヨークの不妊クリニックが、「核移植治療」で 8993 変異をもち、リー脳症の母から健常な子が産まれたと発表した。この方法では、父と母（核ゲノム）に加えて別の女性（ミトコンドリアゲノム）が関わっており、「3 人の親」がいる子となる。英国内でも、英国外でも倫理的問題があると議論されてきており、米国では禁止された行為であった。しかし、今回の米国にあるクリニックでは、この行為のほとんどをメキシコで行う事で法をすり抜けていた。

日本においては、核移植を行う技術は十分備わっていることから、実際に行うクリニック等が出現しないか懸念がある。したがって、日本においては、

臨床研究として情報公開をしながら施行することを認めることが必要ではないか、という意見が班会議において大勢を占めた。

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、「診療マニュアル」を刊行した。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た。アウトリーチ活動として、市民公開講座や患者会勉強会での講演を行い、生殖補助医療の情報収集と日本での実現可能性について議論した。患者レジストリーは、種々の要因で進んでいないが、グローバルな視点でバイオバンクとの連動を図りながら、着実に進めてゆく必要がある。

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，831-833（小児の治療指針、小児科診療2014年増刊号、診断と治療社、東京）2014.4.2

後藤雄一：ミトコンドリア病，267-271（図説分子病態学 改訂第5版、中外医学社、東京）2014.5.10

後藤雄一：DNAポリメラーゼ γ 異常症，221-224（代謝性ミオパチー、診断と治療社、東京）2014.5.30

後藤雄一：ANT1などの遺伝子異常症，225-227（代謝性ミオパチー、診断と治療社、東京）2014.5.30

後藤雄一：ミトコンドリア病，817-822（神経症候群（第2版）、日本臨床別冊、日本臨床社、大阪）2014.6.20

後藤雄一：ミトコンドリア病，251-252（2015-2017神経疾患最新の治療、南江堂、東京）2015.1.30

後藤雄一：ミトコンドリアDNAの遺伝学，285-290（産婦人科医必読-臨床遺伝学の最新知識、産婦人科の実際増大号、金原出版、東京）2015.3.1

小坂 仁：大脳萎縮症 編集 水澤秀洋、新領域別症候群シリーズ No.29「神経症候群（第2版）IV、日本臨牀社、p.319-324. 2014

小坂 仁：小脳萎縮症 編集 水澤秀洋、新領域別症候群シリーズ No.29「神経症候群（第2版）IV、日本臨牀社、p.325-328. 2014（査読無）

竹下絵里、小牧宏文：ミトコンドリア病. 別冊日本臨牀 神経症候群（第2版）. 日本臨牀社、大阪、223-227, 2014

竹下絵里、小牧宏文：MNGIE. 代謝性ミオパチー. 診断と治療社、東京、185-187頁、2014

三牧正和：ミトコンドリア異常症. 小児科臨床ピクシス3 小児てんかんの最新医療改訂第2版. 中山書店、東京、50-51, 2014

山嵜達也、越智 篤：聴覚に関わる社会医学的諸問題「加齢に伴う聴覚障害」. Audiology Japan 57(1): 52-62, 2014

山嵜達也. 耳鼻咽喉科のアンチエイジング. 老人性難聴の予防. Therapeutic Research 35:808-810, 2014

山嵜達也. 難聴の基礎と臨床, Anti-aging medicine 10:916-924, 2014

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, 2015 (in press)

井川正道, 米田誠. MERRF, 代謝性ミオパチー, 総編集 杉江秀夫, 分担編集 福田冬季子, 西野一三, 古賀靖敏, 診断と治療社, 東京, 175-177, 2014

米田誠, 井川正道, 岡沢秀彦. パーキンソン病および関連神経変性疾患の PET 酸化ストレスイメージング. 「脳内環境-恒常性維持機構の破綻と病気」. 編集 高橋良輔, 渋谷真, 山中宏二, 樋口真人. MOOK 遺伝医学, メディカルドー社, 大坂, 212-215, 2014

H. Okazawa, M. Ikawa, T. Tsujikawa, Y. Kiyono, M. Yoneda. Brain imaging for oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. Q J Nucl Med Mol Imaging 58:387-397, 2014

井川正道, 米田誠. MERRF. 神経症候群IV, 日本臨床別冊, 345-348, 2014

荒川健一郎, 米田誠. ミトコンドリア心筋症に対する代謝治療. 細胞 46, 21-24, 2014.

西野一三: ミトコンドリア脳筋症. 神経内科研修ノート. 診断と治療社, 東京, 522-526, 2015

西村洋昭, 西野一三: 組織化学染色(SDH と COX). 引いて調べる先天代謝異常症. 診断と治療社, 東京, 114, 2014

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
日本ミトコンドリア学会 編集 村山圭, 小坂仁, 米田誠: 「ミトコンドリア病診療マニュアル 2017」
診断と治療社, 東京, pp. 1-172 2016,

後藤雄一: Kearns-Sayre 症候群. 小児の症候群. 小児科診療 2016 年増刊号, 診断と治療社, 東京, pp. 102, 2016

後藤雄一: ミトコンドリア病. 特集 慢性疾患児の一生を診る, 小児内科増刊号, 東京医学社, 東京, pp. 1527-1529, 2016

後藤雄一: ミトコンドリア病の病因研究の現状, 特集ミトコンドリア研究 UPDATE, 医学のあゆみ 260 (1): 63-66, 2017

後藤雄一: ミトコンドリア病に対する医療体制の現状と課題. 特集ミトコンドリア研究 UPDATE, 医学のあゆみ 260 (1): 123-127, 2017

三牧正和: MELAS 症候群. 小児科診療増刊号 小児の症候群 pp. 108 頁, 診断と治療社, 東京, 2016

三牧正和: 呼吸鎖複合体 I アセンブリー機構とミトコンドリア病. 医学のあゆみ 第1土曜特集 ミトコンドリア研究 UPDATE. Vol. 260, No. 1 pp. 49-54, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2017

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, pp. 461-470, 2016.

井川正道, 米田誠: ミトコンドリア病の脳機能画像解析. 医学の歩み 260, 67-72, 2017.

井川正道, 岡沢秀彦, 米田誠: 酸化ストレスイメーシング. Annual Review 神経 2017, p87-93, 2017.

原著論文

Sakai C, Yamaguchi S, Sasaki M, Miyamoto Y, Matsushima Y, Goto Y.

ECHS1 mutations cause combined respiratory chain deficiency resulting in Leigh syndrome. *Hum Mut* 36: 232-239, 2015

Ohnuki Y, Takahashi K, Iijima E, Takahashi W, Suzuki S, Ozaki Y, Kitao R, Mihara M, Ishihara T, Nakamura M, Sawano Y, Goto Y, Izumi S, Kulski J-K, Shiina T, Takizawa S. Multiple deletions in mitochondrial DNA in a patient with progressive

external ophthalmoplegia, leukoencephalopathy and hypogonadism. *Inter Med* 53: 1365–1369, 2014

宮脇統子、古東秀介、石原広之、後藤雄一、西野一三、荻田典生、戸田達史. ミトコンドリア DNA8729G>A 変異を認めた neurogenic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa (NARP) の1例. *臨床神経学* 22:91–95, 2015

Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, Sugie H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N. A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link? *Hum Genet* 133 : 225–234, 2014
Akiyama T, Osaka H, Shimbo H, Nakajiri T, Kobayashi K, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H. A Japanese Adult Case of Guanidinoacetate Methyltransferase Deficiency. *JIMD Rep.* 12 : 65–69, 2014

van de Kamp J, Errami A, Howidi M, Anselm I, Winter S, Phalin-Roque J, Osaka H, van Dooren S, Mancini G, Steinberg S, Salomons G. Genotype-phenotype correlation of contiguous gene deletions of SLC6A8, BCAP31 and ABCD1. *Clin Genet* 2014 Mar 5. doi: 10.1111/cge.12355. [Epub ahead of print].

Kondo H, Tanda K, Tabata C, Hayashi K, Kihara M, Kizaki Z, Taniguchi-Ikeda M, Mori M, Murayama K, Ohtake A: Leigh syndrome with Fukuyama congenital muscular dystrophy: A case report. *Brain Dev* 36(8): 730–3, 2014.

Yamazaki T, Murayama K, Compton AG, Sugiana C, Harashima H, Amemiya S, Ajima M, Tsuruoka T, Fujinami A, Kawachi E, Kurashige Y, Matsushita K, Wakiguchi H, Mori M, Iwasa H, Okazaki Y, Thorburn DR, Ohtake A: Molecular diagnosis of

mitochondrial respiratory chain disorders in Japan: Focusing on mitochondrial DNA depletion syndrome. *Pediatr Int* 56(2):180–187, 2014.

Ohtake A, Murayama, K, Mori M, Harashima H, Yamazaki T, Tamaru S, Yamashita Y, Kishita Y, Nakachi Y, Kohda M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Moriyama Y, Kato H, Okazaki Y: Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders: exome sequencing for disease gene identification. *Biochim Biophys Acta* 1840(4):1355–1359, 2014.

Saitsu H, Tohyama J, Walsh T, Kato M, Kobayashi Y, Lee M, Tsurusaki Y, Miyake N, Goto Y, Nishino I, Ohtake A, King M-C, Matsumoto N: A girl with West syndrome and autistic features harboring a de novo TBL1XR1 mutation. *J Hum Genet* 59(10):581–3, 2014.

Fukao T, Akiba K, Goto M, Kuwayama N, Morita M, Hori T, Aoyama Y, Venkatesan R, Wierenga R, Moriyama Y, Hashimoto T, Usuda N, Murayama K, Ohtake A, Hasegawa Y, Shigematsu Y, Hasegawa Y: The first case in Asia of 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (HSD10 disease) with atypical presentation. *J Hum Genet* 59(11): 609–14, 2014.

Uehara N, Mori M, Tokuzawa Y, Mizuno Y, Tamaru S, Kohda M, Moriyama Y, Nakachi Y, Matoba N, Sakai T, Yamazaki T, Harashima H, Murayama K, Hattori K, Hayashi J, Yamagata T, Fujita Y, Ito M, Tanaka M, Nibu K, Ohtake A, Okazaki Y: New *MT-ND6* and *NDUFA1* mutations in mitochondrial respiratory chain disorders. *Ann Clin Transl Neurol* 1(5):361–9, 2014.

Kopajtich R, Nicholls TJ, Rorbach J, Metodiev MD, Freisinger P, Mandel H, Vanlander A, Ghezzi D,

- Carrozzo R, Taylor RW, Marquard K, Murayama K, Wieland T, Schwarzmayr T, Mayr JA, Pearce SF, Powell CA, Saada A, Ohtake A, Invernizzi F, Lamantea E, Sommerville EW, Pyle A, Chinnery PF, Crushell E, Okazaki Y, Kohda M, Kishita Y, Tokuzawa Y, Assouline Z, Rio M, Feillet F, de Camaret BM, Chretien D, Munnich A, Menten B, Sante T, Smet J, Régal L, Lorber A, Khoury A, Zeviani M, Strom TM, Meitinger T, Bertini ES, Van Coster R, Klopstock T, Rötig A, Haack TB, Minczuk M, Prokisch H: Mutations in *GTPBP3* cause a mitochondrial translation defect associated with hypertrophic cardiomyopathy, lactic acidosis and encephalopathy. *Am J Hum Genet* 95(6):708–20, 2014.
- Montassir H, Maegaki Y, Murayama K, Yamazaki T, Kohda M, Ohtake A, Iwasa H, Yatsuka Y, Okazaki Y, Sugiura C, Nagata I, Toyoshima M, Saito Y, Itoh M, Nishino I, Ohno K: Myocerebrohepatopathy spectrum disorder due to *POLG* mutations: A clinicopathological report. *Brain Dev.* doi: 10.1016/j.braindev.2014.10.013. [Epub ahead of print]
- Nozaki F, Kumada T, Kusunoki T, Fujii T, Murayama K, Ohtake A: Fever of Unknown Origin as the Initial Manifestation of Valproate-Induced Fanconi Syndrome. *Pediatr Neurol* 51(6): 846–849, 2014.
- Brea-Calvo G, Tobias B Haack, Karall D, Ohtake A, Invernizzi F, Carrozzo R, Kremer L, Dusi S, Fauth C, Scholl-Bürgi S, Graf E, Ahting U, Resta N, Laforgia N, Verrigni D, Okazaki Y, Kohda M, Martinelli D, Freisinger P, Strom TM, Meitinger T, Lamperti C, Lacson A, Navas P, Mayr JA, Bertini E, Murayama K, Zeviani M, Prokisch H, Ghezzi D: *COQ4* mutations cause a broad spectrum of mitochondrial disorders associated with CoQ10 deficiency. *Am J Hum Genet* 96: 309–317, 2015.
- Haack T, Jackson C, Murayama K, Kremer L, Schaller A, Kotzaeridou U, de Vries M, Schottmann G, Santra S, Büchner B, Wieland T, Graf E, Freisinger P, Eggimann 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, Wieczorek D, Engels H, Hahn D, Zink A, Alston C, Taylor R, Rodenburg R, Trollmann R, Sperl W, Strom T, Hoffmann G, Mayr J, Meitinger T, Bolognini R, Schuelke M, Nuoffer J-M, Kölker S, Prokisch H, Klopstock T: Deficiency of *ECHS1* causes mitochondrial encephalopathy with cardiac involvement. *Ann Clin Transl Neurol* (in press)
- Hayashi T, Asano Y, Shintani Y, Kioka H, Tsukamoto O, Higo S, Kato H, Hikita M, Shinzawa-Ito K, Yamazaki S, Takafuji K, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Goto Y, Kitakaze M, Komuro I, Sakata Y, Ogura T, Aoyama H, Tsukahara T, Yoshikawa S, Takashima S. *Higd1a* is a positive regulator of cytochrome c oxidase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 112(5):1553–1558, 2015
- Tanisawa K, Ito T, Sun X, Ise R, Oshima S, Cao Z-B, Sakamoto S, Tanaka M, Higuchi M. High cardiorespiratory fitness can reduce glycosylated hemoglobin levels regardless of polygenic risk for type 2 diabetes mellitus in non-diabetic Japanese men. *Physiological Genomics* 46: 497–504, 2014
- Kitazoe Y, Tanaka M. Evolution of mitochondrial power in vertebrate metazoans. *PloS one* 9(6): e98188, 2014

Fujii T, Nozaki F, Saito K, Hayashi A, Nishigaki Y, Murayama K, Tanaka M, Koga Y, Hiejima I, Kumada T. Efficacy of pyruvate therapy in patients with mitochondrial disease: A semi-quantitative clinical evaluation study. *Mol Genet Metab* 112(2): 133-138, 2014

Imasawa T, Tanaka M, Maruyama N, Kawaguchi T, Yamaguchi Y, Rossignol R, Kitamura H, Nishimura M. Pathological similarities between low birth weight-related nephropathy and nephropathy associated with mitochondrial cytopathy. *Diagnostic Pathology* 9:181, 2014

Imasawa T, Tanaka M, Yamaguchi Y, Nakazato T, Kitamura H, Nishimura M. 7501 T > A mitochondrial DNA variant in a patient with glomerulosclerosis. *Renal Failure* 36(9): 1461-1465, 2014

Tanisawa K, Ito T, Sun X, Ise R, Oshima S, Cao Z-B, Sakamoto S, Tanaka M, Higuchi M. Strong influence of dietary intake and physical activity on body fatness in elderly Japanese men: age-associated loss of polygenic resistance against obesity. *Genes & Nutrition* 9: 5, 2014

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

Yokota M, Hatakeyama H, Ono Y, Kanazawa M, Goto Y: Mitochondrial respiratory dysfunction disturbs neuronal and cardiac lineage-commitment of human iPSCs. *Cell Death Dis* 8(1): e2551, 2017

Hatakeyama H, Goto Y: Respiratory chain complex disorganization impairs mitochondrial and cellular integrity: Phenotypic variation in cytochrome *c* oxidase deficiency. *Am J Pathol* 187(1): 110-121, 2017

Ling F, Niu R, Hatakeyama H, Goto Y, Shibata T, Yoshida M: Reactive oxygen species stimulate mitochondrial allele segregation toward homoplasmy in human cells. *Mol Biol Cell* 27(10):

1684-1693, 2016

Suzuki T, Yamaguchi H, Kikusato M, Hashizume O, Nagatoishi S, Matsuo A, Sato T, Kudo T, Matsubashi 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. *Am J Soc Nephrol*, 27(7): 1925-1932, 2016

Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, Suomalainen A, Thorburn DR, Zeviani M, Turnbull DM. Mitochondrial diseases. *Nature Reviews Disease Primers* 2:16080, 2016

Yoshimuta H, Nakamura M, Kanda E, Fujita S, Takeuchi K, Fujimoto T, Nakabeppu Y, Akasaki Y, Sano A: The effects of olanzapine treatment on brain regional glucose metabolism in neuroleptic-naive first-episode schizophrenic patients. *Hum Psychopharmacol* 31, 419-426, 2016

Fujimoto C, Yamamoto Y, Kamogashira T, Kinoshita M, Egami N, Uemura Y, Togo F, Yamasoba T, Iwasaki S. Noisy galvanic vestibular stimulation induces a sustained improvement in body balance in elderly adults. *Sci Rep*. 6:37575, 2016

Kamogashira T, Hayashi K, Fujimoto C, Iwasaki S, Yamasoba T. Functionally and morphologically damaged mitochondria observed in auditory cells under senescence-inducing

stress. *npj Aging and Mechanisms of Disease* 23: 2, 2017

2. 学会発表

国際学会

Sakai C, Matsushima Y, Sasaki M, Miyamoto Y, Goto Y: Targeted exome sequencing identified a novel genetic disorder in mitochondrial fatty acid β -oxidation. *Euromit 2014*, Tampere, Finland, 6.16, 2014

Matsushima Y, Hatakeyama H, Takehita E, Kitamura T, Kobayashi K, Yoshinaga H, Goto Y. Leigh-like syndrome associated with calcification of the bilateral basal ganglia caused by compound heterozygous mutations in mitochondrial poly(A) polymerase. *Euromit 2014*, Tampere, Finland, 6.16, 2014

Goto Y: Mitochondrial Disease. *Asian & Oceanian Epilepsy Congress 2014*. Singapore, 8.7, 2014

Osaka H, Shimbo H, Murayama K, Ohtake A, Aida N. A rapid screening with direct sequencing from blood samples for the diagnosis of Leigh syndrome. *Mitochondrial Medicine 2014*: Pittsburgh, PA 6.4-6.7, 2014

Ohtake A, Murayama K, Yamazaki T, Harashima H, Tokuzawa Y, Kishita Y, Mizuno Y, Kohda M, Shimura M, Fushimi T, Taniguchi M, Ajima M, Takayanagi M, Yasushi Okazaki Y: 5-Aminolevulinic acid and Fe can bring a permanent cure for mitochondrial respiration chain disorders. *The 4th Asian Congress for Inherited Metabolic Disease*, Taipei, Taiwan, March 20, 2015

Kioka H, Kato H, Asano Y, Sakata Y, Kitakaze M, Takashima S. In Vivo Visualization of ATP

Dynamics under Hypoxia Reveals That G0/G1 switch gene 2 Provides Ischemic Tolerance through the Increase of ATP Production. AHA 2014 (2014/11/15-19, Chicago U.S.A.)

Tanaka M. GDF15 is a novel biomarker to evaluate efficacy of pyruvate therapy for mitochondrial diseases. 11th Conference of Asian Society of Mitochondrial Research and Medicine. November 14-15, 2014, Taiwan

Formosa LE, Mimaki M., Frazier AE, McKenzie M, Thorburn DR, Stroud DA, Ryan MT. Characterization of mitochondrial FOXRED1 in the assembly of respiratory chain complex I. AussieMit 2014, Perth, Australia, 12.1-3, 2014

Ikawa M, Okazawa H, Tsujikawa T, Muramatsu T, Kishitani T, Kamisawa T, Matsunaga A, Yamamura O, Mori T, Hamano T, Kiyono Y, Nakamoto Y, Yoneda M. Increased cerebral oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis: a ⁶²Cu-ATSM PET study. 2014 AAN, Philadelphia, Apr 26 to May 3, 2014.

Arakawa K, Ikawa M, Tada H, Okazawa H, Yoneda M. The Impact of L-arginine administration on mitochondrial cardiomyopathy 5th World Congress on Targeting Mitochondria. Berlin, Germany, Oct. 29-31, 2014.

Yoneda M., Ikawa M, Tsujikawa T, Mori T, Hamano T, Nakamoto Y, Kiyono Y, Okazawa H. PET imaging of cerebral oxidative stress in neurodegenerative disorders. 5th World Congress on Targeting Mitochondria. Berlin, Germany, Oct. 29-31, 2014.

Miyazaki K, Ikawa M, Tsujikawa T, Mori T, Hamano

T, Nakamoto Y, Kiyono Y, Okazawa H, Yoneda M. Increased cerebral oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis: a ⁶²Cu-ATSM PET study. The 11th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, Taipei, Taiwan, Nov. 14-15, 2014.

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.

Goto Y : Overview - mtDNA medicine, The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (ASMRM), Tokyo, 10.31, 2016

Ling F, Niu R, Hatakeyama H, Goto Y, Shibata T, Yoshida M: An oxidative stress-stimulated mechanism for human mitochondrial alleles. The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine, Tokyo, 10.30-11.1, 2016

国内学会

後藤雄一: ミトコンドリア病に関わる基礎研究の進展. 企画セミナー1 ミトコンドリア病: A reappraisal. 第56回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 5.30, 2014

後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症: MELAS の脳卒中発作に対するタウリン療法の開発. 共同研究支援委員会主催セミナー. 第56回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 5.30, 2014

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, 斉藤真木子, 岡明, 水口雅, 後藤雄一: ミトコンドリア呼吸鎖異常症の診断における Blue-Native 電気泳動 (BN-PAGE). 第56回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 5.30, 2014

坂井千香, 松島雄一, 山口清次, 佐々木征行, 宮本雄策, 後藤雄一: ECHS1 の変異は呼吸鎖の活性低下を伴う Leigh 脳症を引き起こす. 第14回日本ミトコンドリア学会年会, 福岡, 12.5, 2014

金田大太, 新宅雅幸, 窪田-坂下美恵, 加藤忠史, 後藤雄一: MELAS 脳卒中発作における AQP4 の発現低下. 第14回日本ミトコンドリア学会年会, 福岡, 12.5, 2014

Osaka H, Tsuyusaka Y, Iai M, Yamashita S, Shimozawa N, Eto Y, Saito H. Whole exome sequencing reveals molecular basis of childhood cerebellar atrophy. 第56回日本小児神経学会 2014.5.28-2014.5.30. 浜松

池田尚広, 山崎雅世, 鈴木 峻, 門田行史, 小坂仁, 杉江秀夫, 新保裕子, 山形崇倫. ミトコンドリア DNA m.3243A>T 変異を認めた mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes の1例. 第56回日本小児神経学会 2014.5.28-2014.5.30. 浜松

山嵜達也. 加齢に伴う聴覚障害. 第59回日本聴覚医学会 11.27-28, 2014. 下関

宮崎一徳, 井川正道, 辻川哲也, 中本安成, 岡沢秀彦, 米田誠. 62Cu-ATSM PET を用いた筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における脳内酸化ストレスの検討. 第14回日本ミトコンドリア学会年会. 平成26年12月3-5日, 福岡.

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
異常が判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
GRESS, 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

石山昭彦, 遠藤ゆかり, 斎藤義朗, 中川栄二, 小牧
宏文, 須貝研司, 佐々木征行, 佐藤典子, 後藤雄一,
西野一三: 鉄硫黄アッセムブリング調節因子である
IBA57 遺伝子は progressive cavitating
leukoencephalopathy をひき起こす. 第 58 回日本
小児神経学会学術集会, 東京, 6.3, 2016

笠毛溪、中村雅之、大毛葉子、梅原ひろみ、佐野輝:
精神症状を来し、mtDNA 多重欠失を認めたミトコ
ンドリア脳筋症の家系例. 第 38 回日本生物学的精
神医学会総会, 福岡, 9.8, 2016

井川正道, 岡沢秀彦, 松永晶子, 山村修, 濱野忠則,
清野泰, 中本安成, 米田誠: 抗 Evaluation of
cerebral oxidative stress in patients with ALS
using ^{62}Cu -ATSM PET. 第 57 回日本神経学会総会,
神戸, 5.18-21, 2016

米田誠, 井川正道, 辻川哲也, 木村浩彦, 岡沢秀彦.
脳分子イメージングによる MELAS 脳卒中様発作の
病態解明:第 34 回日本神経治療学会, 米子, 11. 3-5,
2016

その他

後藤雄一: ミトコンドリア病患者家族の会—東京勉
強会「ミトコンドリア病をとりまく医療と治療研究
の現況」日本医科大学武蔵小杉病院、川崎、6. 22,
2014

後藤雄一: ミトコンドリア病患者家族の会—大阪勉
強会「ミトコンドリア病をとりまく医療と治療研究
の現況」大阪市中央公会堂、大阪、10. 11, 2014

大竹明: 第 3 回先天代謝異常症患者会フォーラム
2014. 11. 9 TKP ガーデンシティ品川

大竹明: 第 4 回有機酸・脂肪酸代謝異常症 医師と
患者のシンポジウム 2014. 12. 6 TKP 品川カンファ
レンスルーム

山嵜達也. 老人性難聴の予防と治療. ラジオ日経
「医学講座」 12. 18, 2014

米田誠. ミトコンドリア機能異常と人の疾患. 国立
遺伝研セミナー「オルガネラ研究会」. 平成 26 年
11 月 7 日, 三島.

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

後藤雄一: ミトコンドリア病とはどんな病気?—難
病研究班の活動と目標—, 市民公開講座—ミトコンド
リア病を知る, 札幌, 11. 19, 2016

後藤雄一: ミトコンドリア病, 第 7 回遺伝カウンセ
リング研修会, 札幌, 7. 17, 2016

後藤雄一: ミトコンドリア病をとりまく医療と治
療研究の現況, ミトコンドリア病患者家族の会
2016 年大阪勉強会, 大阪, 7. 2, 2016

後藤雄一: エナジーメタボリズムとミトコンドリ
ア病, ゲノム創薬・医療フォーラム第 5 回懇話会,
東京, 4. 26, 2016

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

- 1) 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