

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

## ミトコンドリア病の調査研究

(20FC1019)

令和2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 後藤 雄一

国立精神・神経医療研究センター

令和3（2021）年5月

# 目 次

I. 総括研究報告	
【ミトコンドリア病】	----- 3
【レット症候群】	----- 8
II. 分担研究報告	
【ミトコンドリア病】	----- 10
【レット症候群】	----- 27
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 36
IV. 資料集	
資料1 令和元年度第1回班会議プログラム（ミトコンドリア病）	----- 40
資料2 ミトコンドリア病ハンドブック（第2版）ドラフト	----- 42
V. 研究班員名簿	----- 87

ミトコンドリア病、レット症候群に関する調査研究  
【ミトコンドリア病】

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 部長

**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めざして、遺伝学的検査の保険収載の資する診断基準・重症度スケールの改定、診療ガイドラインの策定、患者レジストリー構築、ミトコンドリア病パンフレットの改訂版作成を実施した。アウトリーチ活動については、コロナ禍の中で患者ネットが十分活用できず活動は困難であった。患者レジストリーについては、個人情報保護法に関連した倫理ガイドライン改正に沿う変更を行うとともに、登録を増加させた。診療ガイドラインの作成は、MINDS 型の診療ガイドライン策定を断念し、「ベストプラクティス」方式の刊行物の作成を目指し、AMED 実用化班と協力して、担当者の選定を行った。生殖補助医療については、科学技術・学術審議会での検討が行われ、核置換技術を用いた特定胚を用いた基礎研究が容認されたものの、臨床的な「核移植治療」は我が国では継続審議となり容認されなかった。

研究分担者

- |                           |                                  |
|---------------------------|----------------------------------|
| (1) 小坂 仁 自治医科大学小児科        | (10) 中川正法 京都府立医科大学付属北部医療センター     |
| (2) 大竹 明 埼玉医科大学小児科        | (11) 中村 誠 神戸大学大学院医学系研究科 外科系講座眼科学 |
| (3) 高島成二 大阪大学大学院医学研究科     | (12) 松村達雄 国立病院機構東京医療センター         |
| (4) 藤野善久 産業医科大学 産業生体科学研究所 |                                  |
| (5) 松田晋哉 産業医科大学 医学部公衆衛生学  |                                  |
| (6) 三牧正和 帝京大学医学部小児科       |                                  |
| (7) 村山 圭 千葉県こども病院 代謝科     |                                  |
| (8) 山唄達也 東京大学医学部耳鼻咽喉科     |                                  |
| (9) 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 順天堂大学 大学院医学研究科    |
| (2) 岡崎康司 順天堂大学 難病性疾患診断・治療学 |
| (3) 古賀靖敏 久留米大学医学部小児科       |
| (4) 杉本立夏 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) 末岡 浩 慶應義塾大学医学部産婦人科     |
| (7) 竹下絵里 国立精神・神経医療研究センター   |
| (8) 田中雅嗣 東京都健康長寿医療センター     |
| (9) 西野一三 国立精神・神経医療研究センター   |

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、中枢神経や骨格筋の症状を主体とするミトコンドリア病が代表的な病型である。

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。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

ア病が指定難病に認定され認定基準を制定したが、難病行政に対応した診断基準の改訂を必要としている。

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用が本格的に試みられ (Nature 465: 82-85, 2010)、少数ながら症例報告がなされている。そのようなグローバルな研究や医療の流れに遅れをとらないような本邦での調査研究が不可欠である。

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。特に、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担うこと、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。特に次世代シーケンスを中核とする遺伝学的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学的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学的検査を位置づける。

#### ① 遺伝学的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、先端的遺伝学的検査（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依然として診断に重要であり、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

難病行政の進展に即した対応を行う。特に、全ゲノム解析等の次世代シーケンス法の臨床応用と連動させる。

〈後藤、古賀、大竹〉

### 3) 診療ガイドラインの作成

ミトコンドリア病では、多くの臨床病型が知られている。ミトコンドリア病に比較的好く合併する臓器症状を診ている関連診療科（循環器科：北風、耳鼻科：山嵜、精神神経科：佐野、など）の専門医も参加し、AMED 難治性疾患実用化研究事業の村山班と協力して、診療ガイドラインの作成の作業を継続した〈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、患者会等での勉強会に講師として参加し、市民公開講座も実施する〈三牧、後藤〉

### 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。〈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。この技術の有用性や倫理的問題について、本研究班で検討する。〈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

ミトコンドリア病の確定診断には、病理検査、生化学検査、遺伝学的検査を行い、総合的な評価が必要である。遺伝学的検査の保険収載を目指すものの、血液以外の組織検査が重要なミトコンドリア DNA 検査、200 以上の疾患関連核遺伝子パネル検査の方法を確立させることに重点を置いた。

#### 2) 診断基準、重症度スケールについて

平成26年10月に策定した「診断基準」では遺伝学的検査が必須になっておらず、それによる保険収載の遅れが明確になった。2020年度に改訂打診が厚労省難病対策課からあり、遺伝学的検査のみでも確定診断できる基準に変更した。

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、代謝病として分類を中心とする認定方式をと

っている。小児慢性特定疾患の診断基準との整合性や臨床試験のためのミトコンドリア肝症やミトコンドリア心筋症の個別病型の診断基準作成をAMED実用化班と協議を継続した。

#### 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、その作業を継続している。問題はミトコンドリア病ではグローバルには診断基準が明確に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海外論文等の研究成果が少ない。結果的に今期では、Minds 方式のガイドラインの作成は断念した。欧米で作成されている「ベストプラクティス」方式の刊行物を目指すこととして、編集内容と担当者を選定した。

#### 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

「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があった。平成30年度から始まった「難病医療支援ネットワーク」の構想を踏まえた対応策を継続して検討した。ミトコンドリア学会と連携し、「ミトコンドリア病に詳しい医師のネットワーク」を構築する計画を進めている。

また、2012年に発行した「ミトコンドリア病パンフレット」は、冊子としても、また、電子媒体（難病情報センターの疾患紹介サイトからダウンロード可能）としても、広く一般市民に利用された。特に治療表の進歩に重点を置いた改訂版を作成した。研究班及び関係学会に意見を聞いて、確定版を早期に利用可能にする。

#### 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一病型である 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、実態調査が遅れていた。

一方、平成 30 年度から産業医科大学の松田晋哉教授、藤野善久教授が分担研究者として加わり、DPC データを活用した全国の医療機関におけるミトコンドリア病の診断数やその経緯、投与されている薬剤等の調査を行うことで、ミトコンドリア病の医療の実態を把握する研究を開始した。都道府県別の患者分布が実際の登録患者数と相関することがわかり、本法の有用性が確認でき、その解析結果を「厚生省の指標」に報告した。さらに NBD データを用いた疫学調査を実施し、本邦における有病者数を高い確度で推定できることを見だし、英文誌に投稿した。

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、筋ジストロフィーの登録事業（Remudy）を敷衍する形態で、神経症状を中心とする成人（小児）患者レジストリーを開始し、2021 年 3 月現在で 10 名の登録を終了した。

#### 6) 生殖補助医療の情報収集と政府見解のまとめ

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」でミトコンドリア DNA8993 変異をもち、リー脳症の母から健康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。

日本においては、本件に関して、政府の科学技術・学術会議声明倫理・安全部会特定胚等研究専門委員会での議論が行われ、研究代表者の後藤が委員として参加した。2020 年 3 月の審議会において、以下のことが承認された。

①ミトコンドリア病研究を目的とし、ヒト受精胚への核置換技術を用いた基礎的研究を行うことについては、一定の要件が確保されることを個別の研究計画において適切に確認することを前提に、容認することが

適当。

②ミトコンドリア病研究を目的とする研究用新規作成胚（配偶子に核置換技術を用い、受精させる場合を含む。）及びその際の卵子提供に係る倫理的課題については、生命倫理専門調査会において引き続き検討。

③ミトコンドリア病の病態解明等のため、ヒト胚核移植胚の作成を行う基礎的研究は、クローン技術規制法の目的に直接的に抵触するものではないと考えられることから、「特定胚の取扱いに関する指針」の改正によりヒト胚核移植胚の作成を可能としつつ、同時に、作成したヒト胚核移植胚の人又は動物胎内への移植を禁止する等の適切な措置を定めることが必要である。

以上から、臨床応用に核移植は継続審議となる一方、基礎研究におきては核移植を含めた「ヒトは核移植胚研究」が容認された。

#### 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ている。全国レベルの診断体制の整備、診断基準や重症度スケールの改定作業を進めた。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、核移植等の我が国における基礎研究が可能となった。患者レジストリーは、種々の要因で格段の進歩はないが、グローバルな視点でレジストリーやバイオバンク（研究試料）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：バリエント (variant) と疾患. CLINICAL NEUROSCIENCE 38(3)：288-290, 2020 Mar

後藤雄一：ミトコンドリア遺伝子. 内科 125(4)：591, 2020 Apr

後藤雄一：ミトコンドリア病. 新薬と臨床 69(7): 889-892, 2020 Jul

後藤雄一：ミトコンドリア病. 生体の科学 71(5): 414-415, 2020 Sep

## 原著論文

居林興輝、藤本賢治、松田晋哉、伏見清秀、三牧正和、後藤雄一、藤野善久：DPCデータを用いたミトコンドリア病の記述的研究. 厚生指標 67(4):30-35, 2020 Apr

Yokota Y, Hara M, Akimoto T, Mizoguchi T, Goto Y, Nishino I, Kamei S, Nakajima H. Late-onset MELAS syndrome with mtDNA 14453G→A mutation masquerading as an acute encephalitis: a case report BMC Neurol 20:247, 2020

Sato-Shirai, I., E. Ogawa, A. Arisaka, H. Osaka, K. Murayama, M. Kuwajima, M. Watanabe, K. Ichimoto, A. Ohtake and S. Kumada. Valine-restricted diet for patients with ECHS1 deficiency: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. Brain Dev 43: 308-313, 2020

Toki T, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Takeshita E, Ishiyama A, Saito T, Mori-Yoshimura M, Sumitomo N, Hirasawa-Inoue A, Nakagawa E, Nishino I, Goto Y, Sasaki M. Hyperglycemic crisis in patients with mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). Pediat Neurol 114: 1-4, 2021

Yamada, Y., K. Somiya, A. Miyauchi, H. Osaka and H. Harashima. Validation of a mitochondrial RNA therapeutic strategy using fibroblasts from

a Leigh syndrome patient with a mutation in the mitochondrial ND3 gene, Sci Rep 10(1): 7511, 2020

## 2. 学会発表

### 国際学会

なし

### 国内学会

後藤雄一：ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方の見直しとミトコンドリア病. ART Forum' 20, 第38回日本受精着床学会, 福岡, 10.1-10.23 (オンライン), 2020

杉本立夏, 小松有希子, 後藤雄一：ミトコンドリア病の情報ツール (ミトコンドリア病ハンドブック) 改訂の取り組み. 日本人類遺伝学会第65回大会, オンライン開催, 11.18-21, 2020

三牧正和：小児科医が知っておきたいミトコンドリア病の基礎と臨床. 日本小児科学会岩手地方会、特別講演, 岩手医科大学附属病院オンライン会場, 6.6, 2020

居林興輝、藤野善久、藤本賢治、松田晋哉、伏見清秀、三牧正和、後藤雄一：DPCデータを用いたミトコンドリア病患者の記述疫学研究, 第30回日本疫学会学術総会, 京都, 2.22, 2020

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

ミトコンドリア病、レット症候群に関する調査研究  
【レット症候群】

研究分担者 伊藤雅之 国立精神・神経医療研究センター 室長

**研究要旨**

本研究では、レット症候群（RTT）の臨床調査研究と診療支援を行なった。また、RTT の患者データベースの 5 年毎の追跡調査を行ない、自然歴調査を行った。

研究分担者

- |           |                |
|-----------|----------------|
| (1) 岩崎裕治  | 東京都東部領域センター    |
| (2) 松石豊次郎 | 久留米大学高次脳機能研究所  |
| (3) 高橋 悟  | 旭川医科大学小児科      |
| (4) 青天目 信 | 大阪大学医学部附属病院小児科 |
| (5) 黒澤健司  | 神奈川県立こども医療センター |

研究協力者

- |           |                 |
|-----------|-----------------|
| (1) 神田祥一郎 | 東京大学大学院医学系研究科   |
| (2) 播摩光宣  | 東京大学大学院医学系研究科   |
| (3) 真野浩志  | 東京大学大学院医学系研究科   |
| (4) 高木真理子 | 東京都立東部療育センター    |
| (5) 真野ちひろ | 東京都立東部療育センター    |
| (6) 井手秀平  | 東京都立北療育センター城南分園 |
| (7) 小保内俊雅 | 多摩北部医療センター小児科   |
| (8) 野田英一郎 | 東京都立小児総合医療センター  |
| (9) 北見欣一  | 東京都立小児総合医療センター  |
| (10) 星野恭子 | 瀬川記念小児神経学クリニック  |

**A. 研究目的**

本研究では、レット症候群（RTT）の臨床研究を行なう。

RTT の追跡調査を行い、その結果から自然歴、臨床実態を明らかにし、診断基準を検証する。関連学会発表および公開シンポジウム開催し、RTT の普及と啓発を行う。また、これまでの研究と合わせて、臨床遺伝学的解析を行う。

**B. 研究方法**

RTT の臨床研究：RTT 患者データベース登録されている患者の追跡調査を行った。同一患者での症状の変化を経年的に解析し、自然歴を調べた。

遺伝子診断は、当該施設の倫理委員会の承認を得て、患者あるいは保護者への十分な説明と同意を得て行った。

**C. 結果**

RTT の臨床研究：疫学調査とその解析： RTT 患者データベースに登録されている 165 例の登録者のうち 5 年を経過した 20 例について、現況調査として再度登録用紙の提供を依頼した。その結果、15 例の回答を得て解析を行なっている。

臨床遺伝学的解析では、遺伝子診断のみならず新規遺伝子異常を発見し報告した。

**D. 考察**

RTT の臨床研究では、RTT の自然歴調査は、治験を行う上で重要な資料となる。

遺伝子診断システムを確立し、原因遺伝子の発見に貢献した。診療支援体制が確立してきた。しかし、遺伝子診断は高額で高度な技術を要することから、継続的な診断には経済的な支援が必要である。

**E. 結論**

RTT の臨床研究では、RTT 患者データベース登録の継続と追跡調査を行なった。遺伝子診断体制を確立した。しかし、高額で高度な技術であり、継続的な診断には経済的な支援が必要である。

**F. 研究発表**

- 論文発表
1. Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M. Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: insights from a nationwide survey in Japan. *J Neurol Sci* 2021;422:117321.
2. Saikusa T, Kawaguchi M, Tanioka T, Nabatame S, Takahashi S, Yuge K, Nagamitsu S, Takahashi T, Yamashita Y, Kobayashi Y, Hirayama C, Kakuma T, Matsuishi T, Itoh M. Meaningful word acquisition is associated with walking ability over 10 years in Rett syndrome. *Brain Dev* 2020; 42: 705-712.

3. Takeguchi R, Takahashi S, Kuroda M, Tanaka R, Suzuki N, Tomonoh Y, Ihara Y, Sugiyama N, Itoh M. MeCP2\_e2 partially compensates for lack of MeCP2\_e1: a male case of Rett syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8(2):e1088..
4. Ishiyama M, Tamura S, Ito H, Takei H, Hoshi M, Asano M, Itoh M, Shirakawa T. Early postnatal treatment with valproate induces Gad1 promoter remodeling in the brain and reduces apnea episodes in Mecp2-null mice. *Int J Mol Sci* 2019;20(20):5177.

2. 学会発表  
なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

## ミトコンドリア病における心機能の研究

研究分担者 高島成二 国立大学法人大阪大学 教授

### 研究要旨

研究分担者は、脳死心臓移植を行う施設に所属し、重症心不全の病態解明、治療への応用を目的として研究を行っている。臓器の中で最もミトコンドリアが多く存在する心臓においては、ミトコンドリア病の病態が心機能不全として特異的に表れることが知られている。しかし、ミトコンドリア機能の心不全における具体的な重要性についてはまだほとんど解明されていない。本研究では心臓におけるミトコンドリア機能の解析を中心に、病態特異的に変化する新しい遺伝子の機能解析を行い、ミトコンドリア機能が関与する心疾患およびミトコンドリア病の病態解明をおこなうことにより研究代表者がすすめる患者ケア標準書の作成に協力する。

### A. 研究目的

ミトコンドリア病は主にミトコンドリアを構成するタンパク質、特に酸化リン酸化にかかわるタンパク質の異常によって発症することが知られている。酸化リン酸化を担うタンパク質群は数十からなる複合体を形成しており、酸素を消費して体内で消費される大部分のATPを産生する。

本研究ではATP代謝とくにその調節にかかわる分子の新たな同定をすすめることにより、ミトコンドリア病を含めたエネルギー代謝心疾患の病態の解明・治療への応用を図り患者ケアの提案を行う。

### B. 研究方法

心臓は体内で最も多くのミトコンドリアを含有する臓器であり、酸化リン酸化を担うタンパク質およびその調節蛋白質が最も多く存在する。我々はエネルギー枯渇状態に敏速に対応する調節因子を同定するため、心筋細胞を低酸素ストレスに暴露した時に一過性に誘導される因子に注目しその生化学的解析を行った。

(倫理面への配慮)

本事業の分担研究者として本年度行ったのは細胞を使った生理実験、生化学実験が中心であり、ヒトおよびヒト検体、動物を使用した実験は本事業では行っていないが今後使用するときはそれぞれの倫理指針

にのっとり研究を進める

### C. 研究結果

前年度までの研究において、ミトコンドリアATP濃度を上昇させるタンパク質G0s2を同定した。G0s2は低酸素により発現誘導され、直接ミトコンドリアFoF1-ATPsynthaseに結合することが示された。さらに、G0s2を強制発現させた細胞はATP産生速度が上昇することが明らかとなった。培養心筋細胞により増大するATP産生速度の上昇のほぼ8割がG0s2の発現上昇により担われることが明らかになり、低酸素ストレス化におけるG0s2発現誘導の重要性が示された。G0s2を強制発現させた細胞においては低酸素にしたときにATP産生能の低下が抑制され、細胞保護的な作用が観察された。今年度はG0s2の発現を上昇させる化合物同定のためのアッセイ系を組み、G0s2発現を上昇させる薬物の開発を開始した。

### D. 考察

G0S2は生体内で最も多くのATPを産生するFoF1-ATPsynthaseの活性化タンパク質として初めて同定された分子である。G0s2の発現上昇はATP産生速度を、ミトコンドリア内膜の表裏でのプロトン濃度勾配が同じ条件で増加させた。この事実は、低酸素によりプロトン濃度勾配が低下した状態でもG0s2はFoF1-

ATPsynthase の ATP 産生効率を上昇させうることを示唆する。G0s2 の発現を上昇させるような薬剤はミトコンドリア病を含め ATP 代謝がかかわる多くの疾患の治療薬となることが期待される。これらの研究成果を踏まえ、本事業では循環器病領域におけるミトコンドリア患者ケアの提案を代表者に今後行っていく予定である。

## E. 結論

ミトコンドリアFoF1-ATPsynthaseに直接結合して ATP 産生速度を上昇させるタンパク質G0s2を同定し、ミトコンドリア病の創薬標的としての可能性を示し、具体的な創薬開発を開始した。ミトコンドリア病の循環器領域における新たな患者ケアにつながると期待される。

## F. 健康危険情報

現在まで有害の事象なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

①Yashirogi S, Nagao T, Nishida Y, Takahashi Y, Qaqorh T, Yazawa I, Katayama T, Kioka H, Matsui TS, Saito S, Masumura Y, Tsukamoto O, Kato H, Ueda H, Yamaguchi O, Yashiro K, Yamazaki S, **Takashima S**, Shintani Y.

AMPK regulates cell shape of cardiomyocytes by modulating turnover of microtubules through CLIP-170.

**EMBO Rep.** 2021 Jan 7;22(1):e50949. doi: 10.15252/embr.202050949. Epub 2020 Nov 29. PMID: 33251722

②Kohama Y, Higo S, Masumura Y, Shiba M, Kondo T, Ishizu T, Higo T, Nakamura S, Kameda S, Tabata T,

Inoue H, Motooka D, Okuzaki D, **Takashima S**, Miyagawa S, Sawa Y, Hikoso S, Sakata Y.

Adeno-associated virus-mediated gene delivery promotes S-phase entry-independent precise targeted integration in cardiomyocytes.

**Sci Rep.** 2020 Sep 18;10(1):15348. doi: 10.1038/s41598-020-72216-y. PMID: 32948788

③Hayashi K, Teramoto R, Nomura A, Asano Y, Beerens M, Kurata Y, Kobayashi I, Fujino N, Furusho H, Sakata K, Onoue K, Chiang DY, Kiviniemi TO, Buys E, Sips P, Burch ML, Zhao Y, Kelly AE, Namura M, Kita Y, Tsuchiya T, Kaku B, Oe K, Takeda Y, Konno T, Inoue M, Fujita T, Kato T, Funada A, Tada H, Hodatsu A, Nakanishi C, Sakamoto Y, Tsuda T, Nagata Y, Tanaka Y, Okada H, Usuda K, Cui S, Saito Y, MacRae CA, **Takashima S**, Yamagishi M, Kawashiri MA, Takamura M.

Impact of functional studies on exome sequence variant interpretation in early-onset cardiac conduction system diseases.

**Cardiovasc Res.** 2020 Nov 1;116(13):2116-2130. doi: 10.1093/cvr/cvaa010. PMID: 31977013

### 2. 学会発表 該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む。)

1. 特許取得  
現在のところなし
2. 実用新案登録  
現在のところなし
3. その他  
特記すべきことなし

令和2年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
「ミトコンドリア病、レット症候群の調査研究」分担研究報告書

テーマ：NDB を利用したわが国におけるミトコンドリア病患者の疫学調査

- ・ **研究分担者**：藤野善久（産業医科大学 産業生態科学研究所 環境疫学研究室）  
藤本賢治（産業医科大学 産業保健データサイエンスセンター）  
松田晋哉（産業医科大学医学部 公衆衛生学教室）  
三牧正和（帝京大学医学部 小児科）  
後藤雄一（国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第2部）
- ・ **研究協力者**：居林興輝（産業医科大学 産業生態科学研究所 環境疫学研究室）

**研究要旨**

本研究ではわが国のミトコンドリア病の有病者数および有病者割合を推定することを目的とした。ミトコンドリア病の患者の抽出にあたり、厚生労働省が運営するレセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB, National Database）を用いた。結果として、わが国におけるミトコンドリア病患者の有病者数は3,629人、有病者割合は人口10万対で2.9（95%信頼区間: 2.8-3.0）であった。

**A.研究目的**

従来では、わが国のミトコンドリア病を含む希少疾患の疫学調査の多くはアンケート方式によって行われてきた。しかし、この調査方法は研究者および実地臨床家にとって人的、時間的、および費用的に負担の大きいものであった。

しかし、近年わが国では研究目的をはじめとした既存レセプトデータの利用環境が整備されてきており、希少疾患の疫学研究に利用されるケースも出てきている。

本研究では厚生労働省が管理するレセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB, National Database）を用いて、ミトコンドリア病患者の有病者数および有病者割合の推定をはじめとした疫学調査を行った。

**B.研究方法**

**1)対象**

本研究では厚生労働省が管理するレセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB, National Database）を利用した<sup>(1)</sup>。また、利用したデータの期間は2009年4月から2019年3月までである。

**2)研究実施施設**

産業医科大学産業生態科学研究所環境疫学研究室にて実施した。

**3)方法**

2009年4月から2019年3月の期間で入院レセプトの発生したミトコンドリア病患者、およびそれに紐づく外来データをミトコンドリア病に関連する傷病名コードで抽出し、厚生労働省から受領した。

抽出においては、レセプトでは重症度の把握ができないこと、加えて疑い病名としてミトコンドリア病が挙げられることが少なくないという専門家の意見を考慮し、一定以上の重症度を把握する手段として入院を経験した患者のみを対象とした。

有病者割合（人口 100 万対）の計算には、分母に 2018 年 10 月 1 日における総人口を用いた<sup>(2)</sup>。

また、各都道府県の有病者数と標準化有病者割合比(SPR, Standardized Prevalence Ratio)を求めた。用いた式は以下に示す。

$$SPR_i = \frac{O_i}{E_i} \times 100$$

$O_i$ :  $i$  都道府県で観測された患者数

$E_i$ :  $i$  都道府県での期待患者数

$$= \sum \left\{ \left( \begin{array}{l} \text{ある年齢階級における全国の有病者割合} \\ \times (\textit{i} \text{ 都道府県におけるある年齢階級の人口}) \end{array} \right) \right\}$$

SPR を算出するにあたり、年齢階級は(0-14, 15-64, 65≧)の 3 階級で調整した。この SPR の解釈は標準化死亡比(SMR, Standardized Mortality Ratio)と同様で、もしある都道府県の有病者割合が全国のお有病者割合と等しければ SPR は 100, 大きければ<100, また小さければ>100 である。また、視覚的に比較し易いように、各 SPR は全国、男性、そして女性に分けて地図で示した。

本研究の全ての統計解析は、Stata/IC 16 for Windows(StataCorp LLC, Texas, USA)を用いた。また、作図は地理情報分析支援システム MANDARA10(バージョン 10.0.1.1)を用いた<sup>(3)</sup>。

#### 4) 評価項目

主要評価項目はミトコンドリア病患者の有病者数および有病者割合の推定とした。

また、副次評価項目として性別・年齢階級などの基本統計量、各都道府県における標準化有病者割合比(SPR)の記述および図示とした。

#### 5) 倫理面およびプライバシーへの配慮

本研究の実施にあたり、産業医科大学における倫理委員会にて承認を得た後、厚生労働省に NDB の利用申請を行い、許可を得た(承認番号: H30-124)。また、NDB データ利用の「最小集計単位の原則」に従い、本報告書では患者数表記の際、10 人未満の度数については“<10”とし、それに付随する相対度数(%)などの項目も斜線を引いて記述しなかった。

### C. 研究結果

#### 1) 主要評価項目 (有病者数の推定)

2009 年 4 月から 2019 年 3 月までのミトコンドリア病患者の入院レセプト発生数は 37,236 件であり、それに紐づく外来レセプト発生数は 225,113 件であった。

患者匿名化 ID のうちの ID1 (保険者番号, 被保険者証の記号およびその番号, 生年月日, 性別から作成される) を用いて、1 年ごとの期間での ID の重複を削除することによって有病者数を求めた。

結果として、2018 年 4 月~2019 年 3 月の有病者数は 3,629 人、有病者割合は人口 10 万対で 2.9 (95%信頼区間: 2.8-3) と推定された。

#### 2) 副次評価項目

##### 2)-a. 2018 年 4 月~2019 年 3 月の期間における患者の性別、年齢の分布について

表 1 では男女別、および年齢階級ごとの患者数を示した。女性が 1,917 人、男性が 1,712 人であり、女性の方が患者数が多かった(比率は女性: 男性=53: 47)。また、年齢

階級別にみると 0-9 歳の階級が最も多く 18% を占めており、次いで 40-49 歳の階級が 14% を占めていた。年齢階級の中央値は 30-39 歳（四分位範囲：15-19, 50-59）であった。

## 2)-b. 2018 年 4 月～2019 年 3 月の期間における傷病名コードにおける患者の分布について

表 2 に本研究のミトコンドリア病患者の抽出に用いた傷病名コードとそれに対応する ICD-10 コード、および各病名に対する重複削除後の患者数を示した。最も患者数の多かった傷病名コードはミトコンドリア脳筋症(傷病名コード: 8841410)で 1,786 人であった。次いで多かったのはミトコンドリア病(8845613)で 1,370 人であった。

## 2)-c. 2018 年 4 月～2019 年 3 月の期間における各都道府県の標準化有病者割合比(SPR)について

表 3 と図では都道府県別の標準化有病者割合比(SPR)を示した。

最も患者数が多かった都道府県は東京都であり、477 人(13%)であった。対して患者数が最も少なかった都道府県は山梨県であり、13 人(1%)であった。

全国における SPR は、鹿児島県が最も大きく 294 であった。次いで大きかったのは沖縄県であり、152 であった。逆に最も小さな SPR であったのは山梨県であり、56 であった。次いで小さかったのは埼玉県であり、59 であった。また、性別において SPR に大きな差が認められたのは石川県であり、女性と男性の SPR はそれぞれ 75 と 149(女性<男性)であった。同様に沖縄県でも大きな差を認めており、女性と男性の SPR はそれぞれ 184 と 117 であった(女性>男性)。

## D. 考察

NDB を用いた本研究において、ミトコンドリア病の有病者数は 3,629 人、有病者割合は 2.9 (人口 10 万対) と推定された。

まず、本研究とわが国の先行研究<sup>(4)</sup>とを比較すると、先行研究では 233 人の MELAS 患者が確認された(有病者割合は人口 10 万人あたり 0.18)が、本研究では MELAS に対応する傷病名コードの患者数は 284 人(有病者割合は人口 10 万人あたり 0.22)であり、両者はかなり近い値となっていた。これは、本研究の推定が先行研究と比較して妥当な結果であったことを示唆しているかもしれない。

また、平成 30 年度(2018 年度)の衛生行政報告例における特定医療費(指定難病)受給者証所持者数は 1504 人(ミトコンドリア病 1422 人とレーベル病 82 人とを合計したもの)であり<sup>(5)</sup>、本研究で推定された有病者数の半数以下であった。もちろん受給者証の交付はミトコンドリア病患者個人における臨床的な重症度や必要性において判断されるべきであり、この結果は一概に受給者証交付率の低さを反映するものではない。しかし、わが国では臨床的な診断基準とほぼ同様の基準でミトコンドリア病の難病認定が行われていることを考慮すると、ミトコンドリア病と診断されているにもかかわらず、受給者証の申請を行わない患者が過半数存在することは注目すべき点と考える。わが国の難病対策委員会(厚生労働省)によると、指定難病や小児慢性特定疾患の助成事業において、患者または介護者(小児の場合は多くは親)が、受給者証の申請にあまり経済的なメリットを感じないと判断した場合は、申請を見送る事がしばしばあることが指摘されている<sup>(6)</sup>。本研究で推定された患者数と受給者証所持者数が乖離していることは、一部はこの現状を反映したものであるかもしれない。

本研究で推定された標準化有病者割合比 (SPR) について、いくつかのことが考えられる。まず、本研究では鹿児島県と沖縄県の SPR が高かった。この原因は定かではないが、両県がそれぞれ日本の南西に位置しており、何らかの地理的な要因が影響しているのかもしれない。また、多くの人口を擁する首都圏を形成する 1 都 3 県（東京都、千葉県、埼玉県、神奈川県）の内、埼玉県が小さな SPR を示した。これは、埼玉県が医師不足であることが一つの要因となっているかもしれない。埼玉県は、人口 10 万人あたりの医師数が 176 人で全国最下位(平成 30 年度)であり<sup>(7)</sup>、結果としてミトコンドリア病の専門診療が可能な大病院が少なく、その他の隣県(主に東京都)に流入している可能性が考えられる。

本研究は NDB を用いた研究であり、NDB に特有の限界がいくつか考えられるので以下に挙げる。

1 つ目は、NDB データベースでは全額公費で負担される患者のレセプトは収載されないことである<sup>(8)</sup>。そのため、例えば生活保護受給者のミトコンドリア病患者のレセプト情報に関しては見逃してしまい、有病者数を過小評価する要因となる。しかしながら、わが国に占める生活保護受給者は人口の 1.66%(平成 30 年度 10 月時点)であり<sup>(9)</sup>、本研究のミトコンドリア病患者数の推定値に与える影響は比較的小さいと考えられる。

2 つ目は、本研究の有病者数の推定に用いた患者匿名化 ID(厳密には ID1)は、就職、転職、退職などに伴う保険者の変更によって変わりうることである<sup>(10)</sup>。その結果として、実際では同一の患者を複数の患者とみなしてしまう可能性があり、有病者数を過大評価する要因となる。本研究の試算によると、保険者の変更割合は 1 年間で 6.6%であった(推定に用いた方法は、平成 30 年の労働力調査の報

告<sup>(11)</sup>と NDB の文献<sup>(12)</sup>を参考にした)。このため、本研究で推定された患者数は最大で 6.6% の過大評価の可能性もあるかもしれない。

3 つ目は、NDB では患者の住所地の記載がなく、本研究では医療機関の住所地を都道府県別の推定に用いたことである。そのため、結果の解釈には注意が必要と考えられる。例えば、隣接する人口交流が盛んな都道府県において、東京都で患者数が多く(患者数 477 人)、埼玉県では少ない(125 人)という結果となった。しかし、この結果は前述の住所地の問題が要因となり、埼玉県の患者が医療機関受診目的で東京都に流入している可能性がある。従って、人口交流の活発な近県を比較する場合は注意が必要かもしれない。

最後は、本研究のデータ取得方法から生じる限界が挙げられる。本研究では入院レセプト発生患者のみを対象とした。そのため、本研究対象期間で 1 度も入院しておらず、外来のみ受診した患者は見逃してしまうこととなる。その結果として、有病者数を過小評価している可能性があるかもしれない。

近年、指定難病や小児慢性特定疾患に関わる支援政策で注目すべきものとしては、難病や小児慢性特定疾患のデータベースと NDB、および介護データベースを連結しようという試みがある<sup>(13)</sup>。また、現時点の制度では助成の対象とならない軽症者については、軽症者の患者登録制度を構築することが検討されている<sup>(14)</sup>。これらを実現されれば、希少疾患の患者調査はより悉皆的で、かつより粒度の高い患者情報の把握が可能となるかもしれない。

## E.結論

本研究では NDB を用いてミトコンドリア病患者の有病者数と有病者割合の推定を行った。ミトコンドリア病の有病者数は 3,629 人、有病割合は 2.9（人口 10 万対）と推定された。

## F.研究発表

### 1.論文発表

- ・ 居林興輝, 藤本賢治, 松田晋哉, 伏見清秀, 三牧正和, 後藤雄一, 藤野善久: DPC データを用いたミトコンドリア病の記述的研究. 厚生学の指標, 2020 年 4 月号(第 67 巻第 4 号)

### 2.学会発表

- ・ 居林興輝, 藤野善久, 藤本賢治, 松田晋哉, 伏見清秀, 三牧正和, 後藤雄一: DPC データを用いたミトコンドリア病患者の記述疫学研究. 第 30 回日本疫学会学術総会, 京都, 2020 年 2 月

## G.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

### 1.特許取得

なし。

### 2.実用新案登録

なし。

### 3.その他

なし。

## H.参考文献

- 1) レセプト情報・特定健診等情報の提供に関するガイドライン  
(<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000135460.pdf>)(2021.02.21.閲覧)
- 2) e-Stat/都道府県, 男女別人口及び人口性比-総人口, 日本人人口(平成 30 年 10 月 1 日現在) (<https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003312315>)(2021.02.21.閲覧)
- 3) 谷謙二, 地理情報分析支援システム MANDARA10(<http://ktgis.net/mandara/index.php>)(2021.02.21.閲覧)
- 4) Yatsuga, S. et al. (2012). MELAS: A nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1820(5), 619–624.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.03.015>
- 5) 衛生行政報告例 / 平成 30 年度衛生行政報告例 統計表 年度報:第 10 章 難病・小児慢性特定疾病:特定医療費(指定難病)受給者証所持者数, 年齢階級・対象疾患別 ([https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&tokei=00450027&tstat=000001031469&cycle=8&tclass1=000001132823&tclass2=000001132824&tclass3=000001134083&stat\\_infid=000031873776&tclass4val=0](https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&tokei=00450027&tstat=000001031469&cycle=8&tclass1=000001132823&tclass2=000001132824&tclass3=000001134083&stat_infid=000031873776&tclass4val=0))(2021.03.06.閲覧)
- 6) 第 6 6 回厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会・第 4 2 回社会保障審議会児童部会小児慢性特定疾患児への支援の在り方に関する専門委員会(合同開催)。(議事録よ

- り).([https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_15345.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_15345.html))(2021.03.06.閲覧)
- 7)平成 30 年 (2018 年) 医師・歯科医師・薬剤師統計の概況.厚生労働省.  
(<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/ishi/18/index.html>)(2021.03.06.閲覧)
- 8)レセプト情報・特定健診等情報の提供に関するホームページ:FAQ1. NDB に格納されているデータに関するご質問  
(<https://www.mhlw.go.jp/content/000524788.pdf>)(2021.03.06.閲覧)
- 9)被保護者調査 (平成 30 年 10 月分概数) .厚生労働省.  
(<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/hihogosya/m2018/10.html>)(2021.03.06.閲覧)
- 10)奥村泰之, 佐方信夫, 清水沙友里, 松居宏樹: ナショナルデータベースの学術利用促進に向けて: レセプトの落とし穴.  
MonthlyHEP 268: 16-25, 2017.
- 11)平成 30 年労働力調査年報.総務省統計局.  
(<https://www.stat.go.jp/data/roudou/report/2018/index.html>)(2021.03.06.閲覧)
- 12)Toyokawa, S., Maeda, E., & Kobayashi, Y. (2017). Estimation of the number of children with cerebral palsy using nationwide health insurance claims data in Japan. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 59(3), 317–321.  
<https://doi.org/10.1111/dmcn.13278>
- 13)野田龍也.指定難病患者データベース、小児慢性特定疾病児童等データベースと他の行政データベースとの連携についての研究 (奈良県立医科大)  
(<https://www.raddarj.org/registry/%E6%8C%87%E5%AE%9A%E9%9B%A3%E7%97%85%E6%82%A3%E8%80%85%E3%83%87%E3%83%BC%E3%82%BF%E3%83%99%E3%83%BC%E3%82%B9%E3%80%81%E5%B0%8F%E5%85%90%E6%85%A2%E6%80%A7%E7%89%B9%E5%AE%9A%E7%96%BE%E7%97%85%E5%85%90/>)(2021.03.06.閲覧)
- 14)第 6 6 回厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会・第 4 2 回社会保障審議会児童部会小児慢性特定疾患児への支援の在り方に関する専門委員会 (合同開催) .資料 1-2.  
([https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_15345.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_15345.html))(2021.03.06.閲覧)

表 1.患者背景 (n=3,629, 2018 年 4 月～2019 年 3 月)<sup>a</sup>

	n	%
性別: 女性, n (%)	1,917	53
年齢階級, 歳, n (%)		
0-4	315	9
5-9	333	9
10-14	233	6
15-19	244	7
20-29	352	10
30-39	432	12
40-49	496	14
50-59	431	12
60-69	377	10
70-79	302	8
80 以上	114	3

<sup>a</sup> 年齢階級の中央値は 30-39 歳(四分位範囲: 15-19, 50-59)であった。

表 2.各傷病名コードにおけるミトコンドリア病の患者数(2018 年 4 月～2019 年 3 月)<sup>a</sup>

ICD-10	傷病名コード	傷病名	計		女性	
			n	%	n	%
D640	8846217	ピアソン症候群	<10	-	<10	-
E744	8848412	ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症	81	2	56	69
E888	8845613	ミトコンドリア病	1370	38	750	55
E888	8846079	MELAS <sup>a</sup> 症候群	284	8	159	56
E888	8846080	MERRF <sup>b</sup> 症候群	15	1	<10	-
E888	8846084	MNGIE <sup>c</sup>	<10	-	<10	-
E888	8846224	ミトコンドリア心筋症	174	5	86	49
E888	8846972	ミトコンドリア肝症	32	1	15	47
E888	8849469	ミトコンドリア糖尿病	62	2	39	63
E888	8849470	ミトコンドリア糖尿病・眼合併症あり	<10	-	<10	-
E888	8849471	ミトコンドリア糖尿病・ケトアシドーシス合併あり	<10	-	<10	-
E888	8849472	ミトコンドリア糖尿病・昏睡合併あり	<10	-	<10	-
E888	8849473	ミトコンドリア糖尿病・神経学的合併症あり	<10	-	<10	-
E888	8849474	ミトコンドリア糖尿病・腎合併症あり	<10	-	<10	-
E888	8849475	ミトコンドリア糖尿病・多発糖尿病性合併症あり	<10	-	<10	-
E888	8849476	ミトコンドリア糖尿病・糖尿病性合併症なし	<10	-	<10	-
E888	8849477	ミトコンドリア糖尿病・糖尿病性合併症あり	<10	-	<10	-
E888	8849478	ミトコンドリア糖尿病・末梢循環合併症あり	<10	-	<10	-
G318	8840933	リー症候群	212	6	108	51
G318	8842457	アルパース病	<10	-	<10	-
G713	8841409	ミトコンドリアミオパチー	253	7	124	49
G713	8841410	ミトコンドリア脳筋症	1786	49	932	52
H472	8848684	レーベル遺伝性視神経症	71	2	17	24
H494	8846059	慢性進行性外眼筋麻痺症候群	106	3	50	47
H498	8831018	カーンズ・セイアー症候群	19	1	10	53

MELAS, mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes; MERRF, myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers; MNGIE, mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy

<sup>a</sup>NDB 研究の報告の取り決めにより、10 未満の患者数は"<10"で示し、付随する相対度数(%)は"- "で示した。

表 3. 各都道県における患者数と標準化有病者割合(2018年4月～2019年3月)<sup>a</sup>

都道府県	合計			女性			男性		
	n	SPR	95%信頼区間	n	SPR	95%信頼区間	n	SPR	95%信頼区間
北海道	169	114.3	97.7-132.9	96	119.7	96.9-146.1	73	107.6	84.3-135.3
青森県	22	62.6	39.3-94.8	<10	-	-	<10	-	-
岩手県	43	124.1	89.8-167.1	23	125.1	79.3-187.8	20	122.8	75-189.6
宮城県	79	119	94.3-148.4	43	123.0	89-165.6	36	114.5	80.2-158.5
秋田県	19	71.4	43-111.5	<10	-	-	<10	-	-
山形県	29	95	63.6-136.4	15	92.4	51.7-152.4	14	97.7	53.4-163.9
福島県	33	62.7	43.2-88.1	18	66.0	39.1-104.2	15	59.4	33.3-98
茨城県	87	105.7	84.7-130.4	39	91.7	65.2-125.3	48	121.1	89.3-160.5
栃木県	56	100.1	75.6-130	29	100.1	67-143.8	27	100.3	66.1-145.9
群馬県	54	96.9	72.8-126.5	28	96.6	64.2-139.6	26	97.6	63.8-143
埼玉県	125	59	49.1-70.3	67	61.1	47.4-77.6	58	57	43.3-73.6
千葉県	162	90.2	76.9-105.3	76	81.4	64.1-101.8	86	100.1	80-123.6
東京都	477	119	108.6-130.2	258	122.7	108.2-138.6	219	115.1	100.3-131.4
神奈川県	218	81.9	71.4-93.5	115	83.4	68.8-100	103	80.4	65.7-97.6
新潟県	56	88.7	67-115.2	31	93.0	63.2-132	25	84	54.3-124
富山県	30	101.6	68.5-145	13	83.5	44.5-142.9	17	121.8	70.9-194.9
石川県	36	109.8	76.9-152	13	75.0	39.9-128.2	23	148.8	94.3-223.3
福井県	21	94.8	58.6-144.8	11	94.1	47-168.4	10	95.5	45.8-175.6
山梨県	13	56	29.8-95.8	<10	-	-	<10	-	-
長野県	52	88.8	66.3-116.5	35	113.7	79.2-158.2	17	61.3	35.7-98.2
岐阜県	44	76.9	55.9-103.3	25	82.6	53.4-121.9	19	70.6	42.5-110.2
静岡県	86	82.1	65.7-101.4	48	87.8	64.7-116.4	38	76	53.8-104.3
愛知県	174	78.6	67.3-91.2	97	84.8	68.8-103.5	77	72	56.8-90
三重県	39	76.1	54.1-104	19	70.4	42.4-109.9	20	82.5	50.4-127.5
滋賀県	53	127.3	95.4-166.5	28	128.8	85.6-186.1	25	125.8	81.4-185.7
京都府	86	116.5	93.2-143.9	40	101.0	72.2-137.5	46	134.2	98.2-179
大阪府	263	103.9	91.7-117.3	136	100.4	84.2-118.8	127	107.8	89.9-128.3
兵庫県	162	102.9	87.7-120	77	90.9	71.8-113.6	85	116.6	93.1-144.1
奈良県	44	116.1	84.4-155.9	19	92.0	55.4-143.6	25	144	93.2-212.5
和歌山県	29	110.6	74.1-158.9	15	105.6	59.1-174.2	14	116.3	63.6-195.2
鳥取県	15	94	52.6-155	<10	-	-	<10	-	-
島根県	22	115	72.1-174.1	10	98.9	47.5-182	12	133.5	69-233.2

岡山県	55	101.3	76.3-131.8	33	114.2	78.6-160.4	22	86.5	54.2-130.9
広島県	73	89.9	70.5-113.1	34	79.2	54.8-110.7	39	101.9	72.4-139.3
山口県	24	62.7	40.2-93.3	11	53.4	26.7-95.6	13	73.2	39-125.1
徳島県	16	77.9	44.6-126.6	<10	-	-	<10	-	-
香川県	19	69.6	41.9-108.7	<10	-	-	<10	-	-
愛媛県	42	110.4	79.6-149.2	23	112.2	71.1-168.3	19	108.3	65.2-169
高知県	18	92.1	54.6-145.6	<10	-	-	<10	-	-
福岡県	183	123.3	106.1-142.5	99	123.5	100.4-150.4	84	122.7	97.9-151.9
佐賀県	23	96.9	61.4-145.4	12	94.2	48.7-164.5	11	100.6	50.2-180
長崎県	50	131.2	97.4-172.9	25	121.2	78.5-179	25	142.5	92.2-210.3
熊本県	45	89	64.9-119.1	20	73.2	44.7-113	25	107.4	69.5-158.5
大分県	39	120.7	85.8-164.9	25	143.6	92.9-212	14	93.6	51.2-157.2
宮崎県	40	129.1	92.2-175.8	19	113.2	68.2-176.8	21	147.5	91.3-225.4
鹿児島県	136	294	246.6-347.7	79	314.2	248.8-391.6	57	268	203-347.3
沖縄県	68	152.3	118.3-193.1	43	183.6	132.9-247.3	25	117.7	76.2-173.8
全国	3629	100	96.8-103.3	1917	100	95.6-104.6	1712	100	95.3-104.9

SPR, standardized prevalence ratio(標準化有病者割合); 95%CI, 95% confidence interval of SPR(95%信頼区間)

<sup>a</sup> NDB 研究の報告の取り決めにより、10 未満の患者数は"<10"で示し、付随する項目(SPR, 95%信頼区間)は"- "で示した。

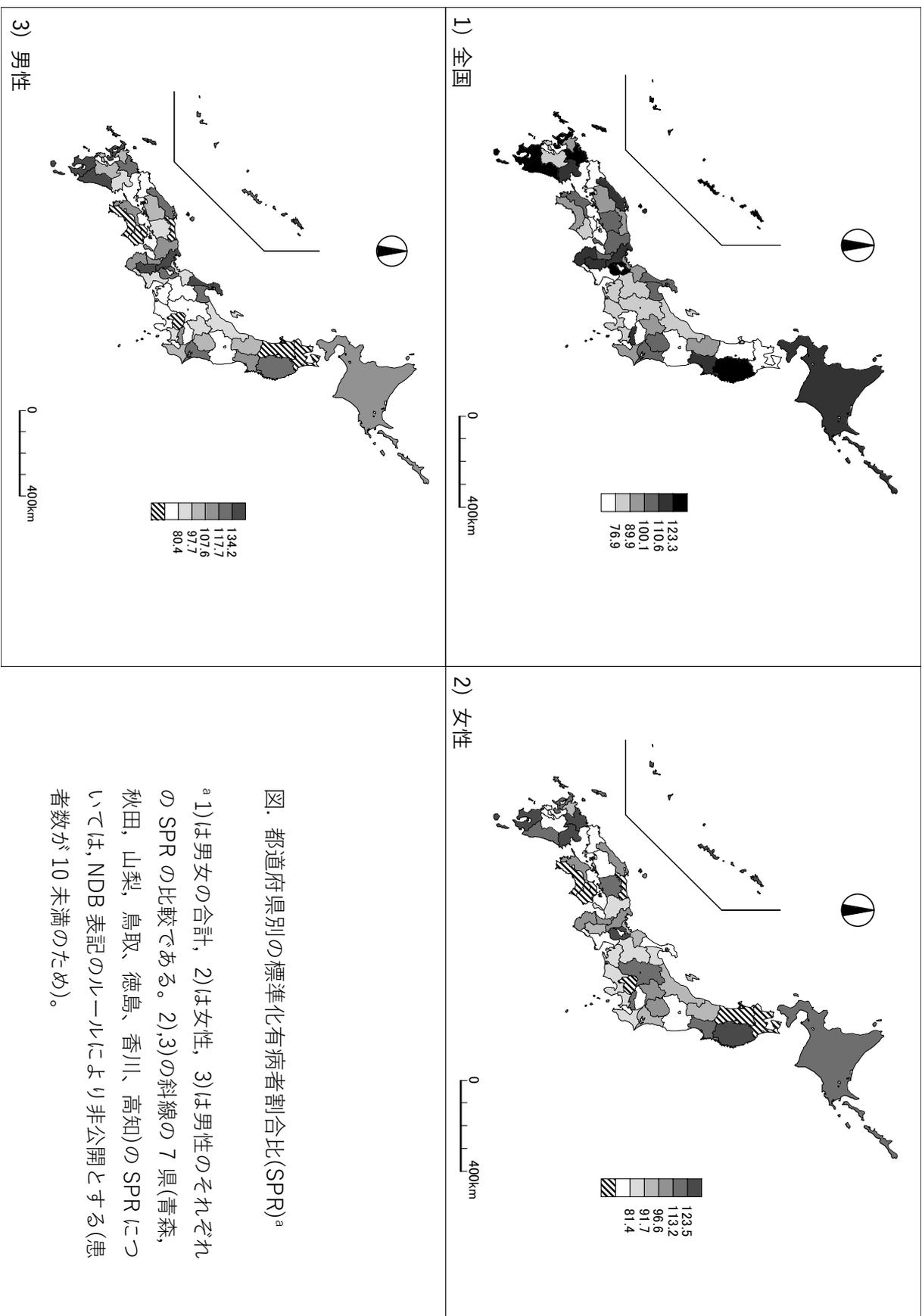


図. 都道府県別の標準化有病者割合比(SPR)<sup>2)</sup>

<sup>2)</sup>1)は男女の合計, 2)は女性, 3)は男性のそれぞれのSPRの比較である。2),3)の斜線の7県(青森, 秋田, 山梨, 鳥取, 徳島, 香川, 高知)のSPRについては, NDB表記のルールにより非公開とする(患者数が10未満のため)。

## 患者ケア標準書作成と AMED 実用化研究班との連携

分担研究者 村山 圭（千葉県こども病院代謝科）

### 研究要旨

ミトコンドリア病は希少疾患であり、疾患を克服するためには早期診断、早期治療、新しい治療法の開発に進んで行くことが必要である。今年度は患者ケア標準書として2017年に出版した「ミトコンドリア病診療マニュアル2017」の改定作業を開始し、AMED 実用化研究班と積極的に連携を行った。

実用化研究班では合同班会議を開きつつ Leigh 脳症、ミトコンドリア肝症、ミトコンドリア心筋症、新生児ミトコンドリア病、ミトコンドリア腎症、ミトコンドリア難聴、ミトコンドリアニューロパチーにおいて診療マニュアルの策定を進めていくことになった。合わせて総論部分を連携しつつ進めていくこととして、2022年度内の出版を目指して改訂作業を進めている。

### A. 研究目的

ミトコンドリア病は希少難病であり、その克服のためには、疾患の早期診断、早期治療、新規治療法の開発等に進んで行くことが重要である。そのために患者標準ケア書としての診療ガイドラインの策定は重要であり、本邦ではAMED 実用化研究班と連携して進めていく必要がある。本研究ではAMED 実用化研究班である村山班と本研究班との連携によって「ミトコンドリア病診療マニュアル2017」の改訂作業を行うことを目的とした。

### B. 研究方法および研究結果

2020年度は新型コロナウイルスの影響により face to face での会議等は叶わなかったものの、オンライン会議を通じて診療マニュアル2017の改訂作業を進めていった。数名が本研究班と実用化研究班の分担者になっており、コアメンバーとして小会議を行いながら、診療マニュアルの改訂作業を進めていった。（倫理面への配慮）

今回は患者情報を扱う場面はなかったものの、今後そうした情報が出る際には慎重にその是非を検討するようにした。

### C. 研究結果

診療マニュアルの改訂作業の概要

・AMED 難治性疾患実用化研究事業（村山班）と難治性疾患政策研究事業（後藤班）の連携

・作成方法はCQを設定、文献検索も初版に準ずる

対象

ミトコンドリア病の診断と治療に関わる医師（主に内科医、小児科医）

目的

- ・診断・治療の標準化
  - ・実臨床に役立つ情報を提供する
- “bestpractice”を目指して

構成

総論と各論からなる。

総論：治療可能な疾患、代謝救急、症状・臓器別の対応法を追加（てんかん、糖尿病、眼合併症など病型横断的な症状）

## 各論

Leigh 脳症・ミトコンドリア肝症・ミトコンドリア心筋症・新生児ミトコンドリア病・MELAS・MERRF・CPEO/KSS・ミトコンドリア腎症・ミトコンドリア難聴・ミトコンドリアニューロパチー（含 MNGIE）・ミトコンドリア糖尿病、Leber 病から構成される。

## D. 考察

ミトコンドリア病診療マニュアル（診療ガイドライン）の策定は、診療基盤の構築を行う上で非常に重要な作業であり、ミトコンドリア病患者ケアの標準手順書として診療の質を担保していくことに寄与する。既に 2017 年に AMED 実用化研究班が主導して策定したが、その後の遺伝子型と表現型の相関など各病型において新しいエビデンスが蓄積されており、それらを改訂版に反映させていくことが重要である。

また、今回の診療マニュアル改訂には、Leigh 脳症、ミトコンドリア肝症、ミトコンドリア心筋症、新生児ミトコンドリア病、MELAS、MERRF、CPEO/KSS 等に加えて新たにミトコンドリア腎症、ミトコンドリア難聴、ミトコンドリアニューロパチー（含 MNGIE）、ミトコンドリア糖尿病、Leber 病も加える予定である。ミトコンドリア病の臨床病型には多様性があり、こうした多様性にも十分対応できるようなものにすることが重要である。

近年、ミトコンドリア病において治療開発が進んでいる。MELAS に対するタウリン療法が市販され、また Leigh 脳症に対する 5-ALA+SFC 療法などが国内臨床試験で進められている。また遺伝子特異的な治療として、コファクター異常等によるミトコンドリア病が挙げられる。従って、遺伝学的検査を確実に迅速に行うことが求められつつある。こうした整備も今後必要であろう。

## E. 結論

希少疾患であるミトコンドリア病の診療

マニュアルの改訂作業を AMED 実用化研究班と連携して進めている。2022 年度内の出版に向けて新しいエビデンスを盛り込み多様な病型にも対応できるようにする。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Borna NN, Kishita Y, Abe J, Furukawa T, Tominaga M, Fushimi T, Imai-Okazaki A, Takeda A, Ohtake A, Murayama K, Okazaki Y. NAXD protein-truncating mutations are associated with neurodevelopmental disorder exacerbated by acute illness. *Brain* 2020 Jul ;143(7):e54.
2. Ann E. Frazier, Alison G. Compton, Kishita Y, Daniella H. Hock, AnneMarie E. Welch, Sumudu S.C. Amarasekera, Rocio Rius, Luke E. Formosa, Atsuko Imai-Okazaki, David Francis, Min Wang, Nicole J. Lake, Simone Tregoning, Jafar S. Jabbari, Alexis Lucattini, Nitta KR, Ohtake A, Murayama K, David J. Amor, George McGillivray, Flora Y. Wong, Marjo S. van der Knaap, R. Jeroen Vermeulen, Esko J. Wiltshire, Janice M. Fletcher, Barry Lewis, Gareth Baynam, Carolyn Ellaway, Shanti Balasubramaniam, Kaustuv Bhattacharya, Mary-Louise Freckmann, Susan Arbuckle, Michael Rodriguez, Ryan J. Taft, Simon Sadedin, Mark J. Cowley, André E. Minoche, Sarah E. Calvo, Vamsi K. Mootha, Michael T. Ryan, Yasushi Okazaki, David A. Stroud, Cas Simons, John Christodoulou, David R. Thorburn. Fatal perinatal

- mitochondrial cardiac failure caused by recurrent de novo duplications in the ATAD3 locus. Med. 2020 July 9 Available online.
3. Shimura M, Kuranobu N, Ogawa-Tominaga M, Sugiyama Y, Ebihara T, Fushimi T, Ichimoto K, Matsunaga A, Tsuruoka T, Kishita T, Umetsu S, Inui A, Fujisawa T, Tanikawa K, Ito R, Fukuda A, Murakami J, Kaji S, Kasahara M, Shiraki K, Ohtake A, Okazaki Y, Murayama K. Clinical and molecular basis of hepatocerebral mitochondrial DNA depletion syndrome in Japan: evaluation of outcomes after liver transplantation. Orphanet J Rare Dis. 2020 Jul 24;15(1):169-177.
  4. Kishita Y, Shimura M, Kohda M, Akita M, Imai-Okazaki A, Yatsuka Y, Nakajima Y, Ito T, Ohtake A, Murayama K, Okazaki Y. A novel homozygous variant in MICOS13/QILI causes hepato-encephalopathy with mitochondrial DNA depletion syndrome. Mol Genet Genomic Med. 2020 Oct;8(10):e1427.
  5. Yatsuka Y, Kishita Y, Formosa LE, Shimura M, Nozaki F, Fujii T, Nitta K, Ohtake A, Murayama K, Michael T Ryan, Okazaki Y. A Homozygous Variant in NDUFA8 Is Associated With Developmental Delay, Microcephaly, and Epilepsy Due to Mitochondrial Complex I Deficiency. Clin Genet. 2020 Aug;98(2):155-165.
  6. Takeda A, Murayama K, Okazaki Y, Imai-Okazaki A, Ohtake A, Takakuwa E, Yamazawa H, Izumi G, Abe J, Nagai A, Taniguchi K, Sasaki D, Tsujioka T, Basgen JM. Advanced pathological study for definite diagnosis of mitochondrial cardiomyopathy. J Clin Pathol. 2020 Aug 17;0:1-7.
  7. Maeoka Y, Doi T, Aizawa M, Miyasako K, Hirashio S, Masuda Y, Kishita Y, Okazaki Y, Murayama K, Imasawa T, Hara S, Masaki T, A case report of adult-onset COQ8B nephropathy presenting focal segmental glomerulosclerosis with granular swollen podocytes. BMC Nephrology. 2020 Aug 28;21(1):376.
  8. Akiyama N, Shimura M, Yamazaki T, Harashima H, Fushimi T, Tsuruoka T, Ebihara T, Ichimoto K, Matsunaga A, Saito-Tsuruoka M, Yatsuka Y, Kishita Y, Kohda M, Namba A, Kamei Y, Okazaki Y, Kosugi S, Ohtake A, Murayama K. Prenatal diagnosis of severe mitochondrial diseases caused by nuclear gene defects: a study in Japan. Sci Rep. 2021 Feb 11;11(1):3531.
2. 学会発表  
なし
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)**
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

ミトコンドリア病における難聴の研究

研究分担者 山嵜 達也 国立大学法人東京大学 教授

**研究要旨** ミトコンドリア遺伝子変異を伴う難聴に対する人工内耳の有効性につき、術後短期的成績に加えて長期成績を調べた。対象は9名、平均観察期間は術後 $5.8 \pm 4.1$ 年（1～13年）で、7名の患者は3年以上観察した。術直後良好な音声認識を示していた7名のうち2名で、長期で成績が悪化した。これらの患者に認知機能低下が見られなかったことから、ミトコンドリア機能低下に伴う蝸牛より中枢側聴神経の変性に起因すると考えられた。

### A. 研究目的

ミトコンドリア遺伝子変異に伴う重度難聴に対する人工内耳（CI）の症例は多く報告され、その成績はおおむね良好であるが、ほとんどの報告は術後短期的な成績についてのみであり、進行性の中枢聴神経機能障害やミトコンドリア障害による認知機能の低下による人工内耳の機能低下については調べられていない。本研究では、人工内耳の術直後の成績に加え、長期成績について検討した。

### B. 研究方法

1991年から2019年までに東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科でCIを受けた患者を対象に、後方視的カルテレレビューを行った。9名の患者が遺伝子検査によりミトコンドリア遺伝子変異と診断されており、対象とした。原因変異、臨床型、臨床経過、周術期合併症、術後の聴取成績などにつき評価した。（倫理面への配慮）

東京大学医学部倫理委員会の承認を得、ヘルシンキ宣言に沿って実施した。

### C. 研究結果

CI実施時の平均年齢は $45.0 \pm 11.5$ 歳（22～64歳）、平均観察期間は $5.8 \pm 4.1$ 年（1～13年）であった。A3243G変異が7人、RRM2B変異とA8296G変異がそれぞれ1人であった。A3243G変異を有する7名のうち、6名は難聴を伴う糖尿病（MIDD）、1名はMELASと診断された。RRM2Bの変異を持つ患者は慢性進行性外眼筋麻痺と診断され、A8296Gの変異を持つ患者は難聴のみを

呈した。

CI後14ヶ月以内の術後聴取の結果では7名が50%以上のスコアを達成したが、2名は50%未満であった。3年以上経過観察した7名のうち4名は5年以上観察した。うち3名の患者は、術後の語音聴取が20%以上低下した。一人の患者は認知機能の低下などの理由がなく、1年目に急性に悪化し、その後徐々に悪化した。別の患者では1年目の急性悪化は脳梗塞による高次脳機能障害によるものであったが、このエピソードの後さらなる中枢性のエピソードや認知機能の低下がなかったにもかかわらず進行性に聴取能が低下した。もう1例はマッピング調整で改善した。

### D. 考察、E. 結論

ミトコンドリア遺伝子変異に伴う重度難聴患者の人工内耳の短期成績は比較的良好であるが、長期的に悪化する場合が少なくなく、原病による蝸牛より中枢側の聴神経系の変性が関与することが示唆された。

### F. 健康危険情報

現在まで有害の事象なし

### G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

## 疫学研究と重症度評価法の確立

研究分担者：岩崎裕治（東京都立東部療育センター）  
研究協力者：北見励一（国立精神・神経医療研究センター）

### 研究要旨

ジュベール症候群関連疾患は、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、その治療や療育の対応が遅れる現状がある。これまで、我々は診断のみならず広く診療支援を行ってきた。本研究では、全国疫学調査の結果に基づき診断基準を作成し、診療ガイドラインを作成し、医療機関などへの情報提供・周知を行なった。一昨年度出版した診療ガイドラインを、関係者、患者・家族に配布を行い疾患の啓蒙に努めた。また今後の改定準備としての文献検索・情報提供また疾患に対しての診断や遺伝子解析などの相談を行なった。本研究班が主導して発足したジュベール症候群関連疾患の家族会については、COVID19 の関係で直接の実施が困難なため、Web による情報交換などの支援を実施した。さらに、ジュベール症候群関連疾患や類似疾患を対象にリハビリテーションを実施した。

### A. 研究目的

これまで、我々はジュベール症候群とジュベール症候群関連疾患の全国疫学調査を行い、患者数と臨床症状の特異性などについて明らかにしてきた。対象疾患は、小脳虫部欠損と脳幹形成障害、網膜障害、腎障害など多彩な症状を呈する疾患群であるが、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、その治療や療育の対応が遅れる現状がある。本邦でも、全国に約 100 名の患者数と少ないため、我々は診断や遺伝子検査の相談などの診療支援を行ってきた。これらの成果に基づき、昨年作成した診断基準を含む診療ガイドラインの配布を実施しさらなる情報提供を実施する。また実際に当センターをご利用されている患者にリハビリテーションを実施し有用性などの検討を行う。さらに、この研究班が主導して発足した日本ジュベール症候群とその関連疾患家族会の支援を行なう。

### B. 研究方法

一昨年度作成・出版を行なったジュベール症候群関連疾患の診療ガイドラインを配布することにより疾患の理解を促進する。また、また診療ガイドライン改定の準備としての文献検索などを実施、さらに疾患に対しての診断や遺伝子解析などの相談を行なった。また、この研究班が主導して発足した、ジュベール症候群関連疾患の家族会について、Web 上での交流を支援した。さらに、当センターに通われているジュベール症候群関連疾患児に対して家族が在宅で使用できるアプリケーションの有用性などについて検討・実施した。

### C. 結果

ジュベール症候群関連疾患の診療ガイドラインを

関係者、患者・家族などに配布を行い、疾患の啓蒙に努めた。ガイドラインの内容で、今後の改定を視野に入れ、特に診療に関連する新たな論文（2017-2020 年に出版された）につき検索入手して、家族会への情報提供を行った。

ジュベール症候群関連疾患家族会については、直接お会いする形の会については、COVID19 の影響で開催が困難となった。そのため、研究班から Web 上で交流できるツールの提供（ZOOM）を行い、情報交換や懇談を行っていただいた。月に延べ 50-80 名の利用があった。また研究期間を通じ、ホームページなどを介しての、疾患や遺伝子分析などの相談に応じた。

リハビリテーションでは、昨年度から検討していた、iPad とアプリケーション（「ゆびつむぎ」「あそべプラス」）などを利用し実施した。触覚過敏が認められていたが抵抗なくリーチして繰り返してタッチする様子がみられた。

### D. 考察

患者が最初に診察を受けるであろう小児科医と療育施設の医師に、診療ガイドラインを読んでもらうことで、この疾患への認知度を高め、早期の対応を考えていただくことができると期待される。家族会支援ではこれまで研修や情報交換など実施してきたが、COVID-19 の影響により対面の開催が困難となった。そのため、Web 上での交流や情報交換を支援し、多くの家族にご利用いただけた。その家族会では独自のホームページもたちあがり、登録者も徐々に増加している。前回、家族を対象にアンケート調査を実施したが、医療的なこと、福祉サービス、生活面、経済面などの課題があげられた。

## E. 結論

一昨年度に作成したジュベール症候群関連疾患の診療ガイドラインの配布・啓蒙を行い、ホームページを介しての相談も継続した。日本ジュベール症候群とその関連疾患家族会については継続して支援活動を行なったことで会員の増加やホームページの開設につながった。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 高木真理子, 真野ちひろ, 岩崎裕治, 岡明, 伊藤雅之 Joubert 症候群および関連疾患に関する全国調査と診断基準 (投稿中)
- 2) 岩崎裕治, 堀江久子, 木原肖子, 斎木博, 山路野百合, 山本雅章 重症心身障害者のグループホームに関する研究 (第1報) - グループホームのニーズ調査 日本重症心身障害学会誌 44 : 547-554, 2019
- 3) 山本雅章, 岩崎裕治, 堀江久子, 木原肖子, 斎木博 重症心身障害者のグループホームに関する研究 (第2報) - 先駆的グループホーム調査から 日本重症心身障害学会誌 44 : 555-563, 2019
- 4) 真野ちひろ, 家後理枝, 岩崎裕治, 加我牧子 重症心身障害児 (者) 施設の入所者における腎石灰化・腎尿路結石形成についての考察. 日本重症心身障害学会誌 44 : 511-517, 2019
- 5) Arai Y, Iwasaki Y, Suzuki T, Ide S, Kaga M Elimination of amyloid precursor protein in senile plaques in the brain of a patient with Alzheimer-type dementia and Down syndrome. Brain Dev. 41(1):106-110, 2019
- 6) Sakai T, Honzawa S, Kaga M, Iwasaki Y, Masuyama T Osteoporosis pathology in people with severe motor and intellectual disability. Brain Dev. 42(3):256-263, 2020

### 2. 学会発表

- 1) 岩崎裕治, 椎木俊秀, 曾根翠, 米山均, 堀江久子, 益山龍雄, 後藤一也, 宮野前健, 田村正徳 重症心身障害児 (者) における短期入所のニーズ調査 日本重症心身障害学会, 岡山, 2019
- 2) 益山龍雄, 田中彩子, 岩崎裕治, 加我牧子 短期入所を安全に提供するために インシデント・アクシデントレポートから考える 日本重症心身障害学会, 岡山, 2019
- 3) 本澤志方, 岩崎裕治, 益山龍雄, 加我牧子 悪性腫瘍を発症した重症心身障害児 (者) の1症例 - 治療方針決定のプロセスと多職種での支援の取り組み 日本重症心身障害学会, 岡山, 2019
- 4) 野口ひとみ, 高木真理子, 山本晃子, 立岡祐司, 本澤志方, 荒井康裕, 益山龍雄, 岩崎裕治, 加我牧子 日本重症心身障害学会, 岡山, 2019

- 5) 山本晃子, 岩崎裕治, 加我牧子, 後藤雄一, 岩間一浩, 松本直道. A case of Rett-like phenotype male with novel CACNA1D mutation ( Rett 症候群類似の臨床像を呈し CACNA1D 変異を有する男性例) 第61回日本小児神経学会, 名古屋, 2019.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

## 参考文献

Itoh M, Iwasaki Y, Ohno K, Inoue T, Hayashi M, Ito S, Matsuzaka T, Ide S, Arima M. Nationwide survey of Arima syndrome: revised diagnostic criteria from epidemiological analysis. Brain Dev. 36(5):388-93, 2014

## レット症候群の臨床像解析と診断基準の確立

分担研究者 高橋 悟 旭川医科大学小児科

研究要旨 レット症候群の遺伝子診断体制を確立し、診療支援と疫学調査を進めることを目的とした。診断基準に合致していた症例では、全例で *MECP2* 遺伝子に病的バリエーションが同定された。一方、診断基準を満たさなかった症例では、*MECP2* 遺伝子の病的バリエーションは同定されなかった。また、*FOXG1* 遺伝子や *CDKL5* 遺伝子に病的バリエーションが同定された症例は、レット症候群の診断基準を満たすことはなかった。これらの結果は、レット症候群の診断基準の感度・特異度が高いことを示している。診断基準に合致し遺伝子診断の確定した症例のデータベースへの登録が蓄積し、長期予後調査および国際間比較の研究が進むことが期待される。

### A. 研究目的

レット症候群の診療支援に向けて、遺伝子診断体制を確立し、疫学調査・解析を行う。

### B. 研究方法

遺伝子診断用の DNA は、末梢血白血球より抽出する。レット症候群の遺伝子診断は、*MECP2*、*CDKL5*、*FOXG1* 遺伝子について、サンガー法あるいは MLPA 法にて行う。変異が同定されなかった場合には、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析にて検討する。

（倫理面への配慮）

遺伝子診断は、旭川医科大学の倫理委員会の承認を得て、患者あるいは保護者への十分な説明と同意が得られた場合に行われる（承認番号 775）。

### C. 研究結果

令和2年度にレット症候群を疑われて遺伝子診断を依頼されたのは、11 件であった。レット症候群の診断基準に合致していた 9 例では、*MECP2* 遺伝子に病的バリエーションが同定された。残り 2 例は、レット症候群の診断基準に合致しておらず、病的バリエーションも同定されなかった。また、*FOXG1* 遺伝子解析を行った 1 例と *CDKL5* 遺伝子解析を行った 2 例中 1 例で病的バリエーションが同定されたが、これらの症例はレット症候群の診断基準を満たしていなかった。

### D. 考察

レット症候群の診断基準に合致していた症例では、

全例で *MECP2* 遺伝子に病的バリエーションが同定された（9/9, 100%）。*FOXG1* 遺伝子と *CDKL5* 遺伝子に病的バリエーションが同定された症例は、レット症候群の診断基準を満たしていなかった（*FOXG1* 症候群 1 例、*CDKL5* 症候群 1 例）。この結果は、レット症候群の診断基準の感度・特異度が高いことを示している。レット症候群と診断確定された症例については、患者データベースへの登録を勧め、長期予後の追跡観察および国際間比較に寄与することになる。

### E. 結論

レット症候群の診断基準の感度・特異度の高さを確認した。診断確定例については、患者データベースへの登録が勧められた。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. [Takahashi S](#), Takeguchi R, Kuroda M, Tanaka R. Atypical Rett syndrome in a girl with mosaic triple X and *MECP2* variant. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8:e1122.
2. Takeguchi R, [Takahashi S](#), Kuroda M, Tanaka R, Suzuki N, Tomonoh Y, Ihara Y, Sugiyama N, Itoh M. MeCP2\_e2 partially compensates for lack of MeCP2\_e1: a male case of Rett syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8:e1088.
3. Saikusa T, Kawaguchi M, Tanioka T, Nabatame S, [Takahashi S](#), Yuge K, Nagamitsu S, Takahashi T, Yamashita Y, Kobayashi Y, Ikenaga T, Hirayama C, Kakuma T, Matsuishi T, Ito M. Meaningful word

acquisition is associated with walking ability over  
10 years in Rett syndrome. Brain Dev 2020; 42:  
705-712.

2. 学会発表  
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

レット症候群における QT 延長の検討

分担研究者： 青天目 信 （大阪大学大学院医学系研究科小児科学・講師）

**研究要旨**

レット症候群は、MECP2 遺伝子の異常により生じる神経症状を主とする疾患だが、不整脈や呼吸異常といった自律神経症状を呈する。特に QT 延長症候群を合併することも報告されて、突然死との関連を疑われている。当院フォロー中の患者で、定期的に記録している心電図について検討した。心電図を記録していた 14 例 58 機会に QTc は 361-435 msec で、QT 延長に当たる 460msec 以上のものはなかった。従来の報告では 9-26%の患者で QT 延長を認め、当院でも、引き続き慎重な評価を要すると考えられた。

**A. 研究目的**

レット症候群は、MECP2 遺伝子の異常により生じる神経疾患で、乳幼児期早期に発症する急激な退行とそれに引き続く安定期、上肢の常同運動、上肢機能の退行、言語の退行、歩行障害を主徴とする疾患である。それ以外にも、不整脈や呼吸異常、消化管運動異常といった様々な自律神経症状を呈し、中でも QT 延長症候群を含む心臓異常は、レット症候群に多く認められる症状である。

今回、当院に通院するレット症候群患者において、QT 延長症候群の有無を検討した。

**B. 研究方法**

カルテより後方視的に、レット症候群患者の心電図検査結果について検討した。

（倫理面への配慮）

後方視的・予備的な検討で、今後、倫理委員会で審査する予定としている。

**C. 研究結果**

当院でフォローしているレット症候群の患者は 18 名おり、年齢は 6-24 歳（中央値 13 歳）、遺伝子変異の型は、T158M 4 名、R306C 2 名、R168X, R255X, R270X 1 名ずつで、他、停止コドン変異例 2 例、ミスセンス変異例 4 例、エクソン欠失例 2 例、遺伝子検査未施行例 1 例であった。

心電図を施行したことがあるのは 14 例で、心電図測定回数は 58 回であった。患者ごとの

心電図測定回数は、1-7 回で、複数回測定している場合の測定間隔は 1-2 年が多く、最も長くフォローしている患者は、7 年であった。

QTc の値は、361-435 msec（平均値 400 msec、中央値 398 msec）で、QT 延長と判定される 460 msec 以上の患者はいなかった。患者ごとの検討で、QTc が単調増加している患者はいなかった。

**D. 考察**

今回検討した中では、QT 延長症候群に該当する患者はいなかった。過去の報告では、レット症候群では、健常群と比較して、QT 間隔が延長していることが示され<sup>1,2</sup>、QT 延長を呈している患者は、9.3-26%であった<sup>1,2</sup>。今回の患者群とは、差のあるデータであるが、遺伝子変異や重症度、年齢で、特に差はなく、今回の患者群で QT 延長例がいなかった理由は不明であった。今後もフォローが必要であると考えられた。

**文献**

1. Ellaway CJ, Sholler G, Leonard H, Christodoulou J. Prolonged QT interval in Rett syndrome. Archives of disease in childhood 1999;80:470-472.
2. Clark BC, Kopp A, Morey W, Djukic A. Serial follow-up of corrected QT interval in Rett syndrome. Developmental medicine and child neurology 2020;62:833-836.

## E. 結論

当院でフォローするレット症候群18例で、最長7年間にわたり心電図をフォローしたが、QT延長症候群を呈した患者はいなかった。今後もフォローが必要と考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Itai T, Miyatake S, Taguri M, Nozaki F, Ohta M, Osaka H, Morimoto M, Tandou T, Nohara F, Takami Y, Yoshioka F, Shimokawa S, Okuno-Yuguchi J, Motobayashi M, Takei Y, Fukuyama T, Kumada S, Miyata Y, Ogawa C, Maki Y, Togashi N, Ishikura T, Kinoshita M, Mitani Y, Kanemura Y, Omi T, Ando N, Hattori A, Saitoh S, Kitai Y, Hirai S, Arai H, Ishida F, Taniguchi H, Kitabatake Y, Ozono K, Nabatame S, Smigiel R, Kato M, Tanda K, Saito Y, Ishiyama A, Noguchi Y, Miura M, Nakano T, Hirano K, Honda R, Kuki I, Takanashi JI, Takeuchi A, Fukasawa T, Seiwa C, Harada A, Yachi Y, Higashiyama H, Terashima H, Kumagai T, Hada S, Abe Y, Miyagi E, Uchiyama Y, Fujita A, Imagawa E, Azuma Y, Hamanaka K, Koshimizu E, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N. Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. *J Med Genet* in press.
- 2) Natsume J, Ishihara N, Azuma Y, Nakata T, Takeuchi T, Tanaka M, Sakaguchi Y, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Kidokoro H, Hattori A, Nabatame S, Kato K. Lenticular nuclei to thalamic ratio on PET is useful for diagnosis of GLUT1 deficiency syndrome. *Brain Dev* 2021;43(1):69-77.
- 3) Kagitani-Shimono K, Kato H, Kuwayama R, Tominaga K, Nabatame S, Kishima H, Hatazawa J, Taniike M. Clinical evaluation of neuroinflammation in child-onset focal epilepsy: a translocator protein PET study. *J Neuroinflammation* 2021;18(1):8.
- 4) Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y,

Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M. Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: Insights from a nationwide survey in Japan. *J Neurol Sci* 2021;422:117321.

### 2. 学会発表

- 1) 6th Congress of the European Academy of Neurology : 20.04.30, パリ The effect of additional antiepileptic drugs for epilepsy in glucose transporter 1 deficiency syndrome. Nabatame S, Shima M, Nakai R, Kuwayama R, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Ozono K
- 2) 第123回 日本小児科学会学術集会 : 20.4.10-12, Web開催 早期にケトン食療法を導入したグルコーストランスポーター1(GLUT1)欠損症の1例 浜野彰太, 青天目 信, 大藪恵一 日本小児科学会雑誌124: 401, 2020
- 3) 第40回 日本骨形態計測学会 : 20.6.18-20, Web開催 グルコーストランスポーター1型異常症の顎顔面口腔領域の形態的特徴について 黒坂 寛, 伊藤慎将, 村田有香, 森田千里, 下野九理子, 青天目 信, 大藪恵一, 山城 隆
- 4) 第62回 日本小児神経学会学術集会 : 20.08.18-20, Web開催 先天性十二指腸閉鎖を伴い、知的障害が軽度であった先天性GPI欠損症の1女児例 白井謙太郎, 渡辺章充, 今村公俊, 堀 哲夫, 青天目 信, 桑山良子, 村上良子
- 5) KCNA遺伝子変異を認めたepisodic ataxia type1の1家族例 島 盛雅, 青天目 信, 中井理恵, 桑山良子, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 久保田智哉, 高橋正紀, 大藪恵一 脳と発達 52: S222, 2020
- 6) 第68回 日本小児神経学会近畿地方会 : 20.10.17, 大阪 焦点発作の群発およびstroke-like episodeで発症した、不完全型Sturge-Weber症候群の一例 小川勝洋, 島 盛雅, 中井理恵, 桑山良子, 谷河純平, 岩谷祥子, 富

永康仁, 下野九理子, 青天目 信, 大藪恵一  
7) 第16回 日本てんかん学会近畿地方会 : 2  
1.01.17 比較的広範囲の白質石灰化を伴った  
限局性皮質異形成Type II bの一例 小川勝  
洋, 島 盛雅, 佐藤和明, 谷河純平, 岩谷祥  
子, 富永康仁, 下野九理子, 青天目 信, 押  
野 悟, 村山繁雄, 貴島晴彦, 大藪恵一

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## レット症候群遺伝学的検査の保険収載

研究分担者 黒澤健司

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター 遺伝科部長

### 研究要旨

レット症候群はMECP2（Methyl-CPG-binding protein 2）遺伝子異常を原因とする神経発達異常症である。現在用いられている国際的に認められた診断基準は2010年のNeulらによるものであるが、この基準は分子遺伝学的解析が著しく進歩する前に作成されている（Ann Neurol. 2010）ため、遺伝学的検査の有用性についてはあまり触れられていない。レット症候群の遺伝学的検査適用を視野に入れ、神経疾患の保険収載の状況を検討した。その結果、保険収載のためには遺伝学的検査の診断基準の位置づけが明確であり、日本医学会のガイドラインを満たすことが必要と思われた。医療の均てん化のために検査の保険収載は必要で、遺伝学的検査の診断基準における位置づけの明確化が重要と思われた。

### A. 研究目的

レット症候群はMECP2（Methyl-CPG-binding protein 2）遺伝子異常を原因とする神経発達異常症である。最近では、MECP2 遺伝子異常が、レット症候群に限定されず、発達障害という共通特徴はあるものの、幅広い症状をきたすことからMECP2 関連疾患としてまとめられつつある。具体的には、女性におけるMECP2 関連表現型のスペクトルは、古典的レット症候群から、臨床表現型の幅が広い（古典的レット症候群よりも軽度または重度の）レット症候群、軽度の学習障害まで多岐にわたる。いっぽう、男性におけるスペクトルは、重度の新生児脳症、錐体路徴候、パーキンソン病、大睾丸症（PPM-X）症候群、重度の症候群性/非症候群性知的障害まで多岐にわたっている。現在用いられている国際的に認められた診断基準は2010年のNeulらによるものであるが、この基準は分子遺伝学的解析が著しく進歩する前の基準に作成されている（Ann Neurol. 2010;68:944-50）。そのため、この診断基準は、遺伝学的検査の有用性についてはあまり触れていない。

今回、このような背景から、我が国においてレット症候群をはじめとする様々な神経疾患の遺伝学的検査の位置づけについて検討した。

### B. 研究方法

現在まで保険収載となっている遺伝学的検査適用疾患とその基準を検討した。データ収集には、これまでの経緯がまとめられている中央社会保険医療協議会資料等を参照した。また、各指定難病における遺伝学的検査の位置づけにつ

いては、難病情報センター

（<https://www.nanbyou.or.jp/>）を、小児慢性特定疾病については小児慢性特定疾病情報センター（<https://www.shouman.jp/>）を参照した。

（倫理面への配慮）

遺伝学的検査については、施設内倫理承認を得、個人情報連結可能匿名化として解析を進めた。解析は、保護者の文書による同意を得たうえでおこなった。

### C. 研究結果

指定難病 333 疾患中、遺伝学的検査適応疾患は約 6 割（180 疾患）程度におよぶものの、実際に保険収載となっている疾患は約 120 疾患であることを確認した。その多くが、指定難病かつ小児慢性特定疾病であった。遺伝学的検査が保険収載とされている疾患における遺伝学的検査の位置づけは、診断基準で必須項目として挙げられていた。また、遺伝学的検査の対象となる責任遺伝子が非常に多く、遺伝的異質性が高い疾患は、保険適用が難しい傾向があった。

適用として、「分析的妥当性」は「第三者による施設認証や、標準化された手順の遵守等による分析的妥当性の確認が必要」であることや、「臨床的妥当性」は「厚生労働科学研究班による調査研究を踏まえ、厚生科学審議会疾病対策部会で決定された客観的な診断基準において、当該疾患の診断のために必須の検査として位置づけられており、臨床的妥当性は確認されている」ことが必要であることがわかった。また、「臨床的有用性」については、「厚生労働大臣が指定

する指定難病の診断が可能であり、臨床的有用性は確認されている」ことがあげられていた。臨床的妥当性の重視が確認できた。

#### D. 考察

遺伝学的検査の適用拡大は、ゲノム医療の発展にとっては不可欠な要素であることから、厚生労働科学研究費による難病研究班や関連学会から多くの意見が寄せられていた。2020年度の社会保険診療報酬改定では、こうした流れを反映して新たに65疾患が保険適用となり、全部で140疾患となった。遺伝医療の充実には大きな前進といえる。今後、保険収載となる遺伝学的検査はさらに拡大が期待される。疾患ごとの遺伝的異質性やアレルの異質性を考慮すると、次世代シーケンスの希少難病遺伝学的診断への導入は避けがたい。検出精度、網羅性、コスト、労力、あらゆる面で優れていることは示されている。しかし、網羅的であるからこそ、十分注意が必要である。次世代シーケンスの遺伝学的検査として実施する際の留意事項も公表されつつある。希少難病の医療を進めるうえでそれは不可避の問題である。遺伝学的診断は、保険収載の有無に関わらず高い専門性が求められる医療である。遺伝学的検査の拡大に合わせて、検査・診断を行うためのあるべき体制を各医療機関でも整備してゆくことが重要である。

#### E. 結論

レット症候群の遺伝学的検査適用を視野に入れ、神経疾患の保険収載の状況を検討した。その結果、遺伝学的検査の診断基準の位置づけが明確であり、日本医学会のガイドラインを満たすことが必要と思われた。医療の均てん化のた

めに、遺伝学的検査の診断基準における位置づけの明確化が重要と思われた。

#### F. 健康危険情報

分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Nishimura N, Murakami H, Hayashi T, Sato H, Kurosawa K. Multiple craniosynostosis and facial dysmorphisms with homozygous IL11RA variant caused by maternal uniparental isodisomy of chromosome 9 [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2020;10.1111/cga.12371.

doi:10.1111/cga.12371

2. 黒澤健司 熊木達郎 遺伝情報を小児科診療に役立てよう 小児内科 2020;5(8):1004-1009

##### 2. 学会発表

1. 黒澤健司 先天異常の診かたと考え方 第29回日本形成外科学会基礎学術集会 2020.10.8-9. 横浜

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小坂仁	ミトコンドリア病入門	村山圭 小坂仁 三牧正和	遺伝子医学MOOK 35号【ミトコンドリアと病気】	メディカルドゥ	大阪	2020	348-352
宮内彰 小坂仁	ミトコンドリア病の臨床病型 Leigh 脳症.	村山圭 小坂仁 三牧正和	遺伝子医学MOOK 35号【ミトコンドリアと病気】	メディカルドゥ	大阪	2020	
宮内彰彦 小坂仁	本邦における創薬開発 ミトコンドリア病治療薬としてのアポモルフィン.	村山圭 小坂仁 三牧正和	遺伝子医学MOOK 35号【ミトコンドリアと病気】	メディカルドゥ	大阪	2020	
内野俊平 三牧正和	慢性進行性外眼筋麻痺症候群/Kearns-Sayre症候群	村山圭 小坂仁 三牧正和	遺伝子医学MOOK 35号【ミトコンドリアと病気】	メディカルドゥ	大阪	2020	92-97
井川正道, 米田誠	MERRF	村山圭 小坂仁 三牧正和	遺伝子医学MOOK 35号【ミトコンドリアと病気】	メディカルデュウ	大阪	2020	138-142

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
後藤雄一	バリエント (variant) と疾患	CLINICAL NEUROSCIENCE	38(3)	288-290	2020
後藤雄一	ミトコンドリア遺伝子	内科	125(4)	591	2020
後藤雄一	ミトコンドリア病	新薬と臨床	69(7)	889-892	2020
後藤雄一	ミトコンドリア病	生体の科学	71(5)	414-415	2020
居林興輝、藤本賢治、松田晋哉、伏見清秀、三牧正和、後藤雄一、藤野善久	DPCデータを用いたミトコンドリア病の記述的研究	厚生指標	67	554-557	2020

Sato-Shirai, I., E. Ogawa, A. Arisaka, H. Osaka, K. Murayama, M. Kuwajima, M. Watanabe, K. Ichimoto, A. Ohtake and S. Kumada	Valine-restricted diet for patients with ECHS1 deficiency: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings.	Brain Dev	43(2)	308-313	2020
Yamada, Y., K. Somiya, A. Miyauchi, H. Osaka and H. Harashima	Validation of a mitochondrial RNA therapeutic strategy using fibroblasts from a Leigh syndrome patient with a mutation in the mitochondrial ND3 gene	Sci Rep	10(1):	7511	2020
Akiyama N, Shimura M, Yamazaki T, Harashima H, Fushimi T, Tsuruoka T, Ebihara T, Ichimoto K, Matsunaga A, Saito-Tsuruoka M, Yatsuka Y, Kishita Y, Kohda M, Namba A, Kamei Y, Okazaki Y, Kosugi A, Ohtake A, Murayama K	Prenatal diagnosis of severe mitochondrial diseases caused by nuclear gene defects: a study in Japan.	Sci Rep	11(1)	3531	2021
Masamichi Ikawa, Hidehiko Okazawa, Yasunari Nakamoto, Makoto Yoneda	PET imaging for oxidative stress in neurodegenerative disorders associated with mitochondrial dysfunction	Antioxidants	861	doi.org/10.3390/antiox9090861.	2020
Masamichi Ikawa, Hidehiko Okazawa, Makoto Yoneda	Molecular imaging for mitochondrial metabolism and oxidative stress in mitochondrial diseases and neurodegenerative disorders	Biochim Biophys Acta.	129832	doi.org/10.1016/j.bbagen.2020.129832	2021
井川正道、米田誠	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 (MELAS)	救急医学	45	461-467	2021
Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M.	Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: insights from a nationwide survey in Japan.	J Neurol Sci	422	117321	2021
Saikusa T, Kawaguchi M, Tanioka T, Nabatame S, Takahashi S, Yuge K, Nagamitsu S, Takahashi T, Yamashita Y, Kobayashi Y, Hirayama C, Kakuma T, Matsuishi T, Itoh M.	Meaningful word acquisition is associated with walking ability over 10 years in Rett syndrome.	Brain Dev	42	05-712	2020

Takeguchi R, Takahashi S, Kuroda M, Tanaka R, Suzuki N, Tomonoh Y, Ihara Y, Sugiyama N, <u>Itoh M.</u>	MeCP2_e2 partially compensates for lack of MeCP2_e1: a male case of Rett syndrome.	<i>Mol Genet Genomic Med</i>	8 (2)	e1088	2020
Takahashi S, Takeguchi R, Kuroda M, Tanaka R	Atypical Rett syndrome in a girl with mosaic tripl	Mol Genet Genomic Med	8	e1122	2020
Natsume J, Ishihara N, Azuma Y, Nakata T, Takeuchi T, Tanaka M, Sakaguchi Y, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Kidokoro H, Hattori A, <u>Nabatame S, Kato K.</u>	Lenticular nuclei to thalamic ratio on PET is useful for diagnosis of GLUT1 deficiency syndrome.	Brain Dev	43(1)	69-77	2021
Kagitani-Shimono K, Kato H, Kuwayama R, Tomonaga K, <u>Nabatame S, Kishima H, Hatazawa J, Taniike M.</u>	Clinical evaluation of neuroinflammation in childhood-onset focal epilepsy: a translocator protein PET study.	J Neuroinflammation	18(1)	8	2021
Takeguchi R, <u>Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M.</u>	Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: Insights from a nationwide survey in Japan.	J Neurol Sci	422	117321	2021
Nishimura N, Murakami H, Hayashi T, Sato H, <u>Kurosawa K.</u>	Multiple craniosynostosis and facial dysmorphisms with homozygous IL11RA variant caused by maternal uniparental isodisomy of chromosome 9	Congenit Anom (Kyoto).	60	153-155	2020
<u>黒澤健司, 熊木達郎</u>	遺伝情報を小児科診療に役立てよう	小児内科	5	1004-1009	2020
Sakai T, Honzawa S, Kaga M, <u>Iwasaki Y, Masuyama T</u>	Osteoporosis pathology in people with severe motor and intellectual disability.	Brain Dev	42(3)	256-263	2020
Sakai T, Honzawa S, Kaga M, <u>Iwasaki Y, Masuyama T</u>	Osteoporosis pathology in people with severe motor and intellectual disability	Brain Dev	42	256-263	2019
Takahashi S, Takeguchi R, Kuroda M, Tanaka R	Atypical Rett syndrome in a girl with mosaic tripl	Mol Genet Genomic Med	8	e1122	2020

Fujiwara T, Watanabe Y, Tanaka H, <u>Takahashi H</u> , <u>Nabatame S</u> , Yi W, Tomiyama N	Quantitative susceptibility mapping (QSM) evaluation of infantile neuroaxonal dystrophy	BJR Case Report	5	20180078	2019
Tsurusaki Y, Kuroda Y, Yamanouchi Y, Kondō E, Ouchi K, Kimura Y, Enomoto Y, Aida N, Masuno M, <u>Kurosawa K</u> .	Novel USP9X variants in two patients with X-linked intellectual disability	Hum Genome Var	6	49	2019
Murakami H, Uehara T, Tsurusaki Y, Enomoto Y, Kuroda Y, Aida N, Kosaki K, <u>Kurosawa K</u>	Altered phenotype of AP4E1 deficiency and Angelman syndrome caused by paternal isodisomy of chromosome 15	Brain Dev		S0387-7604	2020

## ミトコンドリア病班 2020 年度研究班会議 (WEB)

日時 : 2020 年 11 月 27 日 (金) 14:30-16:30

Zoom を使用する

- |  |                        |
|--|------------------------|
| 1. あいさつ  | 後藤 雄一                  |
| 2. 厚労省からの報告事項  | 後藤 雄一                  |
| 3. 議題  |                        |
| (1) 診断・治療体制  |                        |
| ① 遺伝学的検査   | 後藤 雄一<br>村山 圭<br>三牧 正和 |
| ・ 保険適用のこと、全ゲノム解析など (難波班・国土班の動きも)                                   |                        |
| ・ 具体的な検査体制 NCNP (ミトコンドリア DNA 検査・核 DNA パネル検査)<br>順天堂大学<br>他の衛生検査所など |                        |
| ② 小児慢性特定疾患、成人移行の問題   |                        |
| ③ 難病拠点病院における「ミトコンドリア病に詳しい医師のネットワーク (仮) 」                           |                        |
| (2) 患者ケア標準書 (マニュアル 2017 改訂作業、村山班との協働)                              | 村山 圭<br>三牧正和           |
| (3) 患者レジストリーの状況 小児 (J-MO バンク) 、成人 (NCNP_Remudy)                    | 大竹 明<br>三牧 正和          |
| (4) 疫学研究   | 藤野 善久<br>松田 晋哉         |
| (5) 生殖補助医療の現況  | 後藤 雄一                  |

(6) アウトリーチ活動、国際連携

後藤 雄一

- ① ミトコンドリア病ハンドブックの改訂作業
- ② 難病情報センター（年 1 回の報告様式の変更など）
- ③ J-mit 学会「なんでも相談室」の閉鎖について
- ④ 講演活動（予定）
- ⑤ 国際連携活動（ASMRM、IRDiRC など）

(7) その他

4. 今後の活動とまとめ

後藤 雄一

Zoom 会議への参加方法

Zoom ミーティングに参加する

ミーティング ID:

パスコード:

(1) 参加方法について

ユーザ登録、会議 ID/パスワードなどは不要ですが、初回のみソフトのダウンロード(数分)が必要になります。

(2) ログイン開始時間について

開始予定の 30 分前、11/27 14 : 00- より、ログインが可能になります。

(3) ログイン名と画面表示について

ログイン時のログイン名は、日本語のお名前を設定してください。NCNP 内で行う Zoom 会議のセキュリティ対策の関係上、Zoom に入る際は、ビデオを ON にして入ってください。

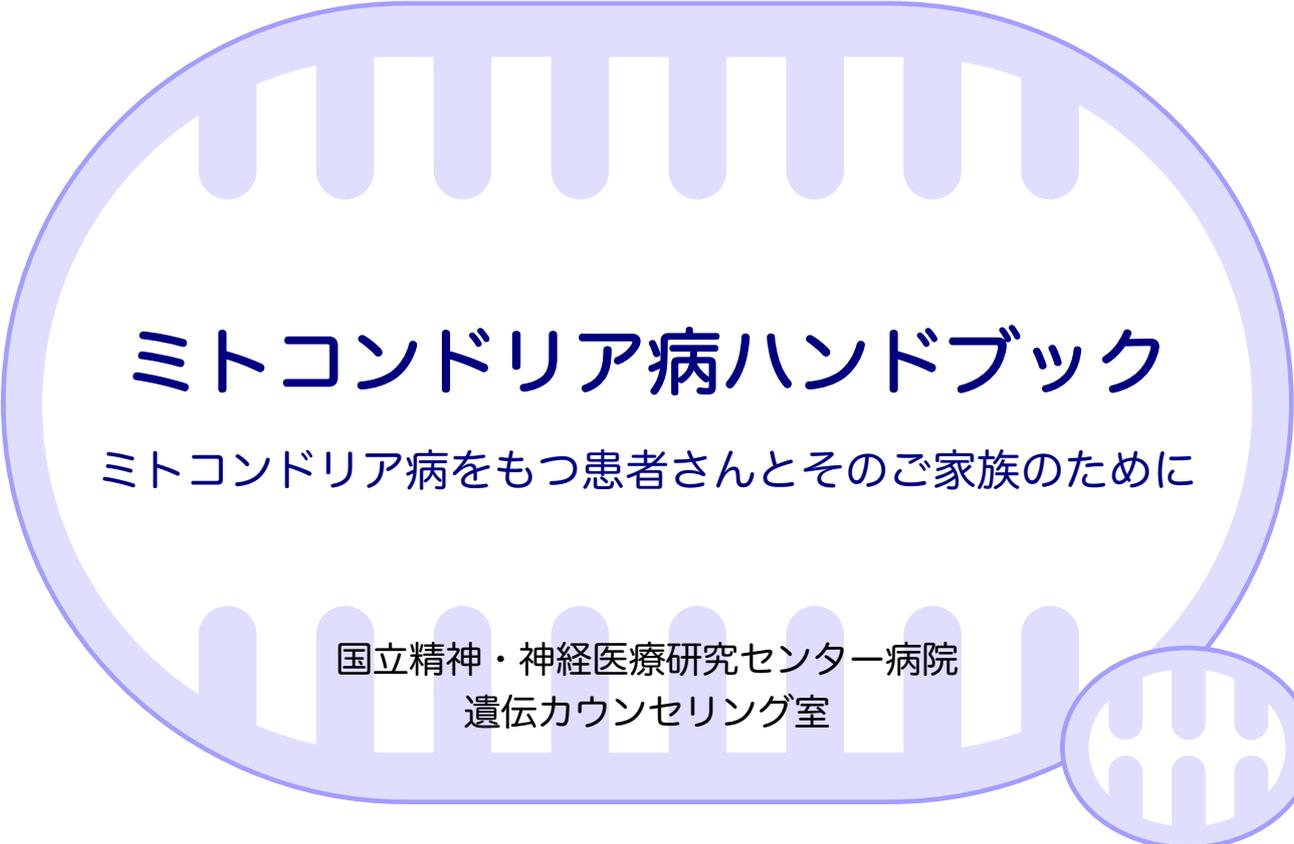
※ ログイン名は全参加者からオープンに見える状態になることご了承の上、ご参加下さい。

(4) 録音・録画について

議事録作成のためにこちらで録音・録画をいたしますが、録画不可の発表がある場合は前もってお知らせください。また会議参加者の個別の録音・録画は禁止させていただきます。

(5) 問い合わせ先

[2bu@ncnp.go.jp](mailto:2bu@ncnp.go.jp) にお問い合わせをお願いします。



# ミトコンドリア病ハンドブック

ミトコンドリア病をもつ患者さんとそのご家族のために

国立精神・神経医療研究センター病院  
遺伝カウンセリング室



## もくじ



### はじめに

#### ミトコンドリアとミトコンドリア病

##### ミトコンドリア

ミトコンドリアの機能障害・検査法・診断名

ミトコンドリア病の診断基準 (1) (2)

#### ミトコンドリア病の検査

##### ミトコンドリア病の検査

ミトコンドリア病のDNA (遺伝子) 検査

核DNA・染色体・遺伝子・タンパク質

ミトコンドリアDNA・遺伝子・タンパク質

代表的なミトコンドリアDNAの変化

ホモプラスミーとヘテロプラスミー

ミトコンドリア病の病理検査

ミトコンドリア病の生化学検査

### ミトコンドリア病の症状

ミトコンドリア病の主な症状

卒中様症状を伴うミトコンドリア病

ミオクローヌスを伴うミトコンドリア病

慢性進行性外眼筋麻痺症候群

Leigh脳症

### ミトコンドリア病の治療

ミトコンドリア病の治療法 (対症療法) (原因療法)

### ミトコンドリア病の患者・家族のための社会資源

代表的な医療・福祉制度

情報サイト

患者登録制度

### ミトコンドリア病の遺伝

ミトコンドリアDNAの遺伝=母系 (母性) 遺伝

ミトコンドリアDNAの新しくおきた変化

核DNAの遺伝=メンデル遺伝 顕性 (優性) と潜性 (劣性)

常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 常染色体顕性遺伝 (優性遺伝)

X連鎖潜性遺伝 (劣性遺伝) X連鎖顕性遺伝 (優性遺伝)

出生前診断・着床前診断



## はじめに



このハンドブックは、ミトコンドリア病をもつ患者さんとそのご家族に、病気への理解を深めるときの参考としていただくために作成しました。

各項目について、イラストと文章での説明があります。

イラストは、医療者から当事者の方へ説明するときの資料として、文章は、当事者の方がご自身で読んで理解するときの補足説明として、利用していただけるようになっています。

分かりにくいところがあれば、医療者へお尋ねください。

また、ミトコンドリア病の症状は多様ですので、すべての患者さんには当てはまらない内容もたくさん書かれています。

病気とうまく付き合っていくためには、

それぞれの状況に合わせて対応することが大切ですので、

ご自身の病気については、担当の医療機関等でよくご相談ください。



# ミトコンドリアとミトコンドリア病

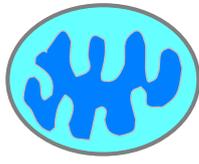


# ミトコンドリア

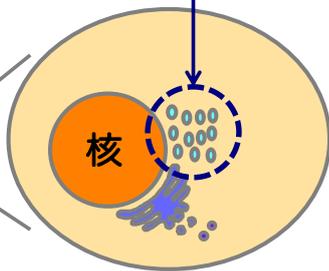
## ミトコンドリア



(顕微鏡写真)



(模式図)



細胞

《細胞内での働き》

エネルギーの合成

活性酸素の発生

アポトーシス

カルシウムの貯蔵

感染の防御

ミトコンドリアの機能障害

→ ミトコンドリア病

私たちの体は、たくさんの細胞でできています。

その細胞の一つ一つの中にミトコンドリアは存在しています。

一つの細胞に数百個のミトコンドリアが入っていて、

細胞に必要なエネルギーを作り出しています。

そのため、ミトコンドリアに機能障害が生じると細胞の働きが悪くなり、

さまざまな症状が現れます。これがミトコンドリア病です。

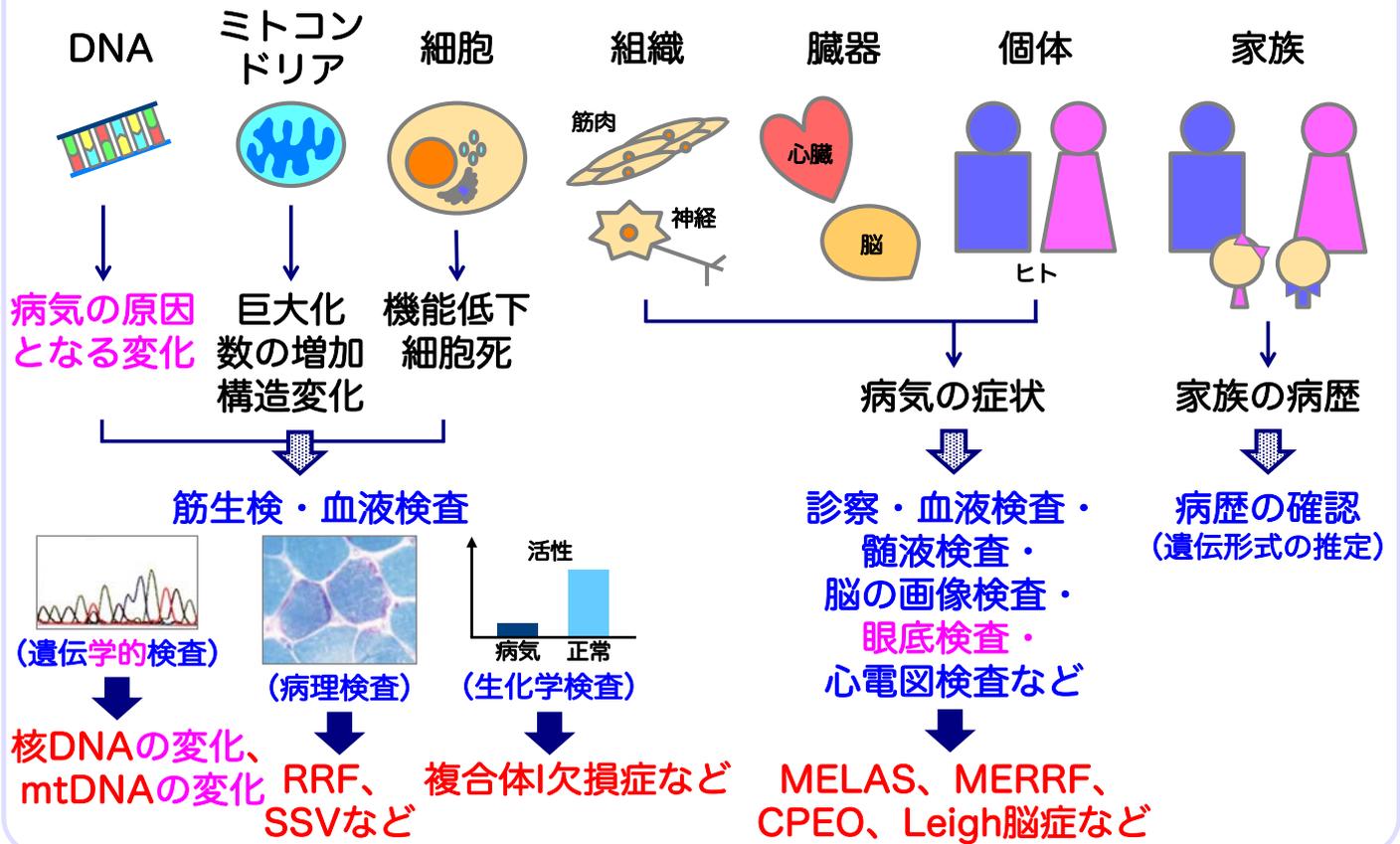
体のどこのミトコンドリアに機能障害が生じるかによって症状は異なります。

また、ミトコンドリアは、活性酸素の発生、アポトーシス（細胞死）、

カルシウムの貯蔵、感染の防御などにも関わっていて、

ミトコンドリア病以外のさまざまな病気にも関与しています。

# ミトコンドリアの機能障害・検査法・診断名



ミトコンドリアの機能障害を調べる検査には多くの種類があります。それは、ミトコンドリアの機能障害がさまざまな形で現れるためです。たとえば、設計図であるDNAには、病気の原因となる変化（病的バリエーション）が生じます。DNAに病気の原因となる変化があるミトコンドリアは、大きさや数、構造が変化し、そのミトコンドリアをもつ細胞は、機能が低下したり、死んだりします。そして私たちの体のさまざまな部分（臓器）に症状となって現れます。DNAは先祖から代々受け継がれるものなので、家族の中に同じような症状をもつ方がいる場合もあります。

## 指定難病医療費助成制度

# ミトコンドリア病の診断基準（1）

### （1）主症状

- ① 進行性の筋力低下、横紋筋融解症又は外眼筋麻痺を認める。
- ② 知的退行、記銘力障害、痙攣、精神症状、一過性麻痺、半盲、皮質盲、ミオクローヌス、ジストニア、小脳失調などの中枢神経症状のうち、1つ以上を認める。または手足のしびれなどの末梢神経障害を認める。
- ③ 心伝導障害、心筋症などの心症状、肺高血圧症などの呼吸器症状、糸球体硬化症、腎尿細管機能異常などの腎症状、強度の貧血などの血液症状又は中等度以上の肝機能低下、凝固能低下などの肝症状を認める。
- ④ 低身長、甲状腺機能低下症などの内分泌症状や糖尿病を認める。
- ⑤ 強度視力低下、網膜色素変性などの眼症状、感音性難聴などの耳症状を認める。

(1)①～⑤のうち1項目あり、かつ(2)①～⑥のうち2項目を満たすもの(全体で計3項目必要) → 確実  
(1)①～⑤のうち1項目あり、かつ(2)①～⑥のうち1項目を満たすもの (計2項目必要) → 疑い

ミトコンドリア病は、平成27年（2015年）1月に、国の難病対策の一つである指定難病医療費助成制度の対象に認められました。

この事業は、一定の条件を満たす病気を対象に、その患者さんの医療費を助成し、原因の究明や治療法の開発などに向けた調査研究を推進しようとする制度です。

指定難病としての「ミトコンドリア病」と診断されるためには  
まずは定められた診断基準を満たす必要があります。

具体的には、主症状として筋肉、中枢神経、心臓、肺、腎臓、血液、肝臓、  
内分泌、膵臓、眼、耳のいずれかに症状があることが要件となります。

主症状に加え、検査で異常な所見が認められるかどうかも基準となります。  
どのような所見がいくつ見られるかによって、  
「確実」と「疑い」に分類されます。

## 指定難病医療費助成制度

# ミトコンドリア病の診断基準 (2)

### (2) 検査・画像所見

- ① 安静臥床時の血清又は髄液の乳酸値が繰り返して高い、又は MRスペクトロスコピーで病変部に明らかな乳酸ピークを認める。
- ② 脳CT/MRIにて大脳基底核、脳幹に両側対称性の病変等を認める。 (画像検査所見)
- ③ 眼底検査にて、急性期においては蛍光漏出を伴わない視神経乳頭の発赤・腫脹、視神経乳頭近傍毛細血管蛇行、網膜神経線維腫大、視神経乳頭近傍の出血のうち1つ以上の所見を認めるか、慢性期(視力低下の発症から通常6か月以降)における視神経萎縮所見を両眼に認める。 (眼底検査所見)
- ④ 骨格筋生検や培養細胞又は症状のある臓器の細胞や組織でミトコンドリアの病理異常を認める。 (病理検査所見)

必要に応じて、以下の検査を行い、

- ⑤ ミトコンドリア関連酵素の活性低下、又はコエンザイムQ10などの中間代謝物の欠乏を認める。または、ミトコンドリアDNAの発現異常を認める。 (生化学検査所見)
- ⑥ ミトコンドリアDNAの質的、量的異常又はミトコンドリア関連分子をコードする核遺伝子変異を認める。 (遺伝学的検査所見)

(1)①～⑤のうち1項目あり、かつ(2)①～⑥のうち2項目を満たすもの(全体で計3項目必要) →**確実**  
(1)①～⑤のうち1項目あり、かつ(2)①～⑥のうち1項目を満たすもの (計2項目必要) →**疑い**

本制度で医療費助成の対象になるのは原則として「指定難病」と診断され、「重症度分類等」に照らして病状の程度が一定程度以上の場合です。

初めて指定難病の申請をする際には、難病指定医による「臨床調査個人票」と呼ばれる診断書の作成が必要となりますので、主治医の先生にご相談ください。

また、18歳未満の患者さんの場合には、小児慢性特定疾病医療費助成を受けられる場合があります。

申請する際には、小児慢性特定疾病指定医による「医療意見書」と呼ばれる診断書の作成が必要となりますので、主治医の先生にご相談ください。

なお、引き続き治療が必要と認められる場合には、有効期間終了前に継続手続を行うことにより、20歳未満まで延長することができます。



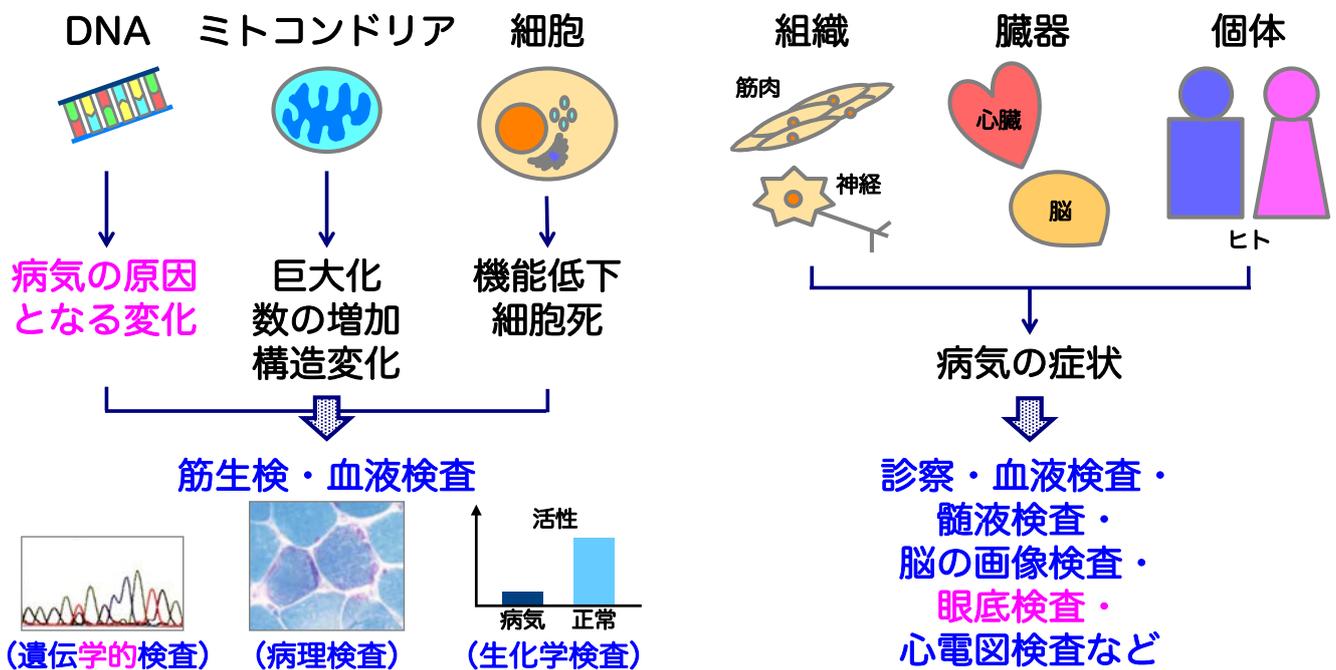
## ミトコンドリア病の検査



# ミトコンドリア病の検査

ミトコンドリア機能障害があるかどうか

どのような症状が出ているか



ミトコンドリア病の検査は、その目的によって大きく二つに分けられます。一つは、どのような症状が出ているかを調べるための検査（右）です。脳の画像検査や心電図検査などを行い、さまざまな臓器に異常があるかどうかを調べます。

もう一つは、ミトコンドリアの機能障害を調べるための検査（左）です。筋生検や血液検査で採取した検体を用いて、DNA（遺伝子）検査、病理検査、生化学検査を実施します。これによって、ミトコンドリアのDNA、形、働きを詳しく調べることができます。

# ミトコンドリア病のDNA（遺伝子）検査

## 核DNAの変化

## ミトコンドリアDNAの変化

酵素の一部となるタンパク質に  
関係する遺伝子の**変化**

ミトコンドリアへのタンパク質の  
輸送に関係する遺伝子の**変化**

ミトコンドリアの生合成に  
関係する遺伝子の**変化**

ミトコンドリアDNAの働きに  
関係する遺伝子の**変化**

ミトコンドリアDNA  
の**一塩基の変化**

ミトコンドリアDNA  
の単一欠失/重複

ミトコンドリアDNA  
の欠乏

ミトコンドリアDNA  
の多重欠失/重複

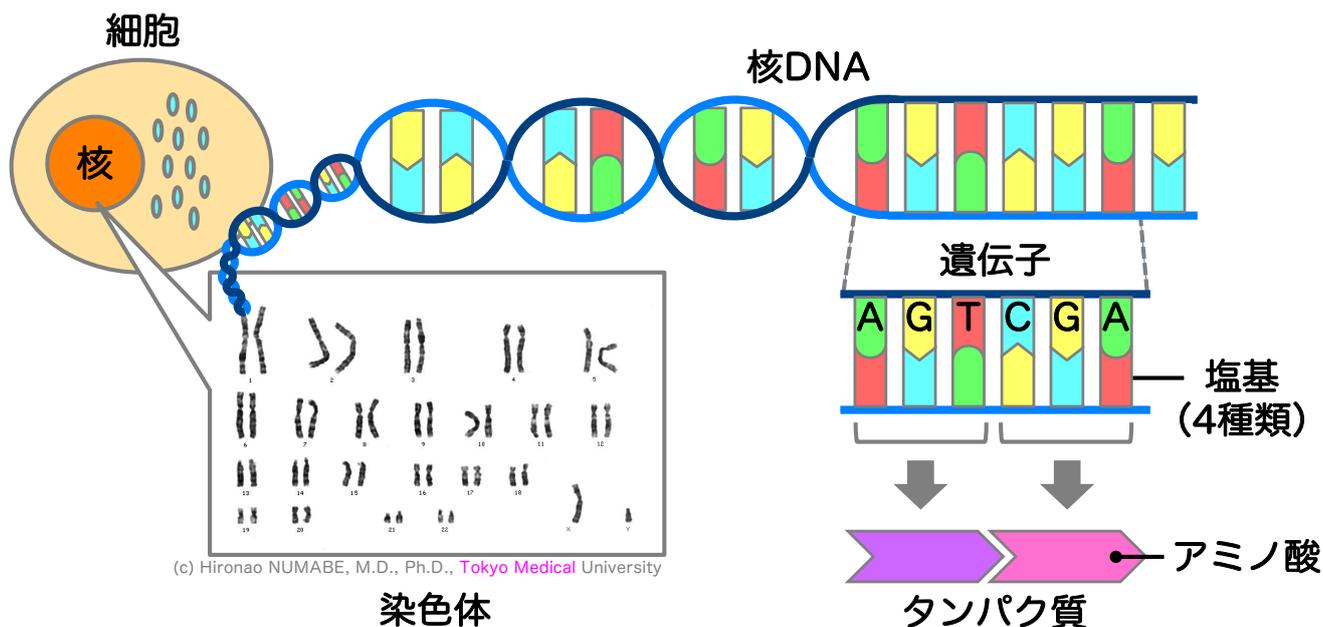
ミトコンドリアの機能低下=ミトコンドリア病

DNA（遺伝子）検査は、筋生検や採血によって採取した細胞からDNAを取り出して、特定の遺伝子に**病気の原因となる変化**があるかどうかを調べます。

**病気の原因となる変化**が見つかれば、それが症状の原因であるということが分かります。

ミトコンドリア病の原因となるDNA（遺伝子）の**変化**は、核DNAの場合とミトコンドリアDNAの場合があります。どちらのDNAにどのような**変化**が生じているかによって、その由来や次世代への遺伝の仕方が異なります。

# 核DNA・染色体・遺伝子・タンパク質

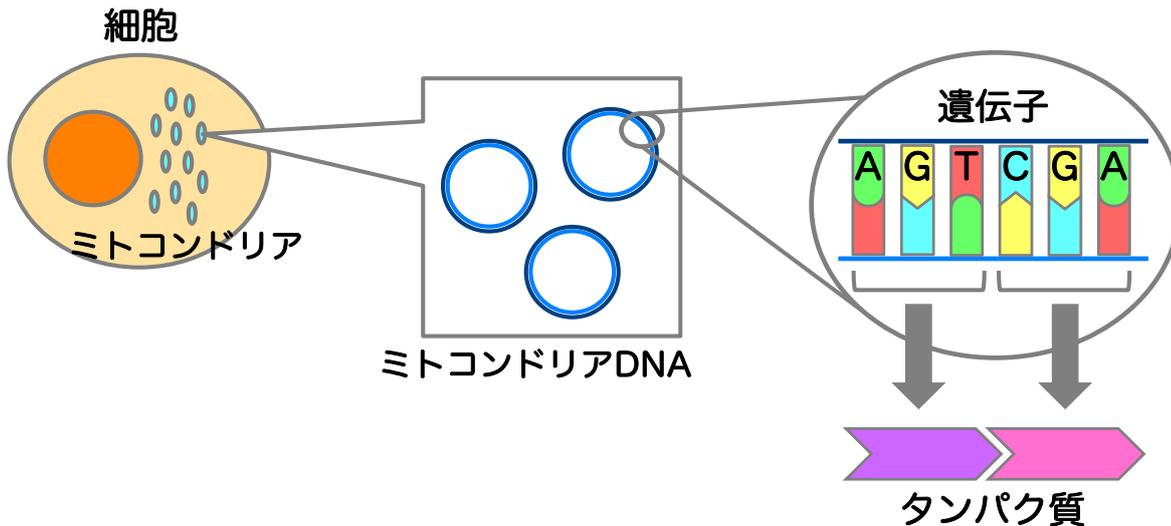


- ミトコンドリアに必要なタンパク質のうち、1500種類が核DNAの情報をもとに作られる
- 核DNAはミトコンドリアDNAの働きにも関与している

核DNAは、核という部分に入っているDNAで、一般的には単に「DNA」と呼ばれることが多いようです。核DNAは2本のひもが螺旋状に絡まったような構造をしています。時期によって複数の棒のような状態で存在していて、染色体と呼ばれます。DNAには、私たちの体を作ったり維持したりするのに必要な情報がたくさんつまっていて、その一つ一つを遺伝子と呼んでいます。塩基という4種類の物質（A・G・C・T）を暗号としてアミノ酸が作られ、それが連なってタンパク質となります。つまり遺伝子は私たちの体の設計図のようなものだと言えます。

ミトコンドリアに必要なタンパク質のうち、約1500種類が核DNAの情報をもとに作られています。核DNAはミトコンドリアDNAの働きにも関与しています。

## ミトコンドリアDNA・遺伝子・タンパク質

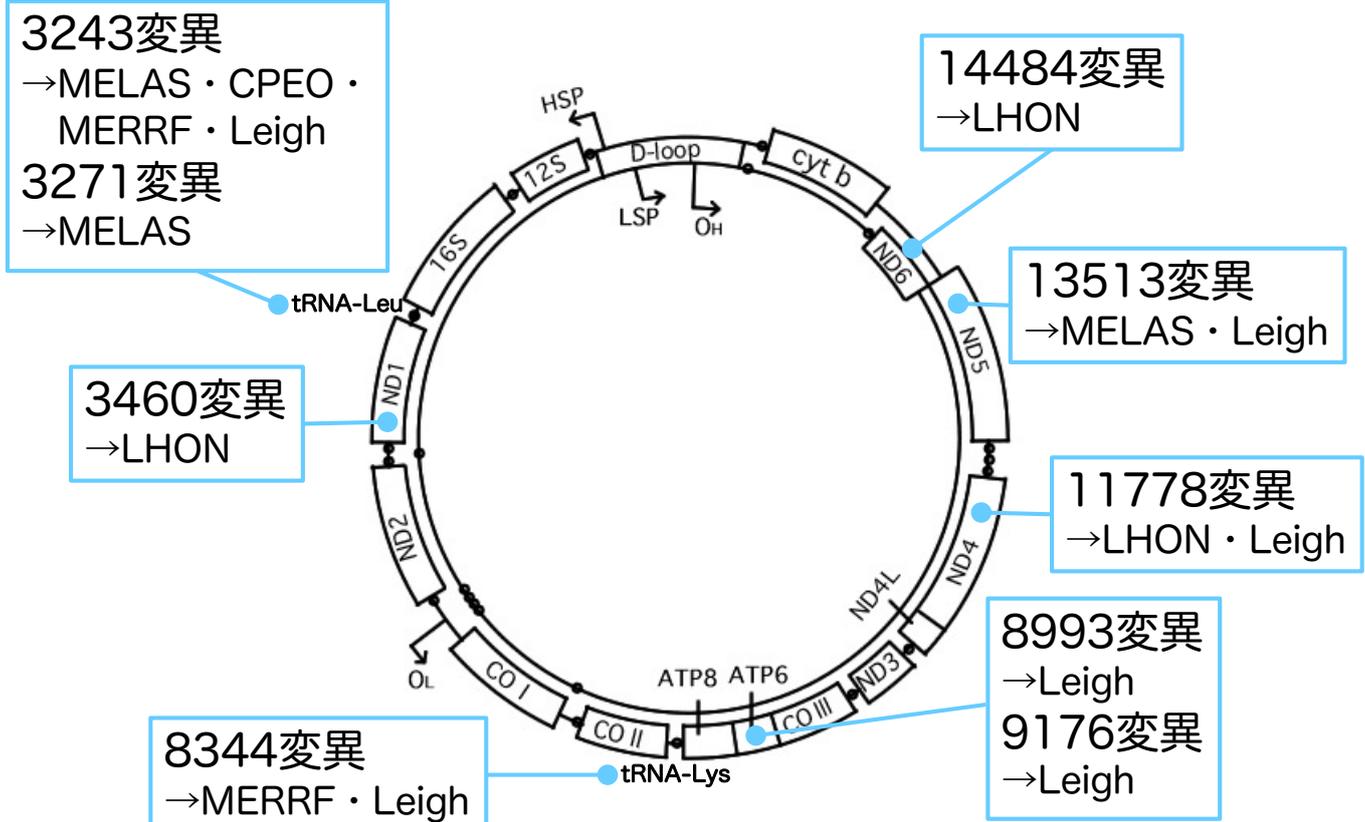


- 一つの細胞に数百～数千個のミトコンドリアDNAが入っている
- ミトコンドリアに必要なタンパク質のうち、13種類がミトコンドリアDNAの情報をもとに作られる
- ミトコンドリアDNAは核DNAの約10倍変化しやすい

ミトコンドリアDNAは、ミトコンドリアの中に入っているDNAです。一つの細胞にはミトコンドリアが数百個存在していて、それぞれにミトコンドリアDNAが複数個ずつ入っているため、一つの細胞には数百～数千個のミトコンドリアDNAが入っています。その構造は、2本のひもが輪になったような形をしています。

ミトコンドリアに必要なタンパク質のうち、13種類がミトコンドリアDNAの情報をもとに作られます。ミトコンドリアDNAは変化が生じやすいことが知られていて、その頻度は核DNAの約10倍とされています。

## 代表的なミトコンドリアDNAの変化



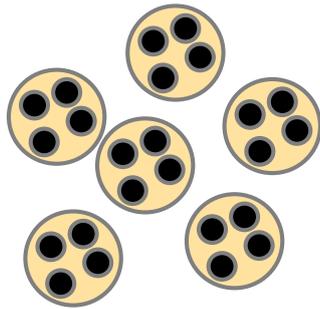
ミトコンドリア病の患者さんのミトコンドリアDNAを調べると、さまざまな**変化**が見つかります。

そのうちいくつかは病気との関連が明らかになっています。

また、同じ**変化**によって異なる病気を発症したり、同じ病気が異なる**変化**によって発症したりすることが分かっています。

※病気の原因となる変化のことを「変異」と呼ぶため、上図では「変異」と記載しています。

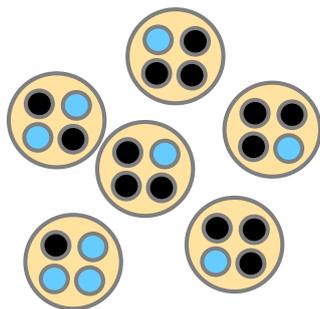
# ホモプラスミーとヘテロプラスミー



## ホモプラスミー

細胞中のミトコンドリアDNAがすべて同じ（**病気の原因となる変化** または 正常）

- 変化あり
- 変化なし



## ヘテロプラスミー

細胞中に正常なミトコンドリアDNAと**病気の原因となる変化をもつ**ミトコンドリアDNAが混在している  
細胞や組織によって割合が異なる〈細胞／組織特異性〉  
**病気の原因となる変化をもつ**ミトコンドリアDNAの割合が一定以上になると機能が障害される  
〈**閾値**（しきいち/いきち）効果〉  
**病気の原因となる変化をもつ**ミトコンドリアDNAの割合は細胞分裂のときに**変化**する

ミトコンドリアDNAの**変化**によって生じるミトコンドリア病の多くは、正常なミトコンドリアDNAと**病気の原因となる変化をもつ**ミトコンドリアDNAが混在している「ヘテロプラスミー」の状態で見症します。

この場合、

細胞や組織によって**病気の原因となる変化をもつ**ミトコンドリアDNAの割合が異なること（細胞／組織特異性）、

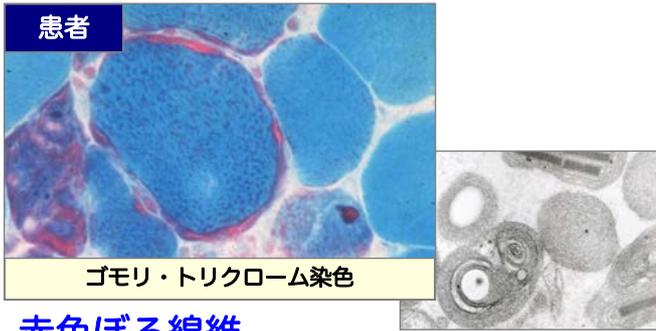
**病気の原因となる変化をもつ**ミトコンドリアDNAの割合が一定以上になると機能が障害されること（閾値効果）が特徴として挙げられます。

また、**病気の原因となる変化をもつ**ミトコンドリアDNAの割合は、細胞分裂のときに**変化**します。

つまり、一人の患者さんでも、体のどの部分にどのくらいの割合で**病気の原因となる変化をもつ**ミトコンドリアDNAをもっているかによって症状は異なり、さらにその割合は**変化**すると考えられています。

また、親から子へと伝わる時にも**病気の原因となる変化をもつ**ミトコンドリアDNAの割合は**変化**します。

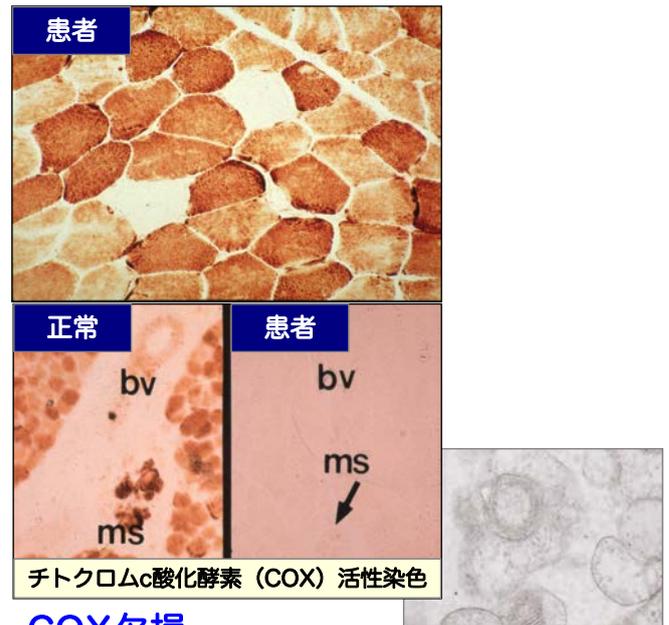
# ミトコンドリア病の病理検査 (左：光学／右：電子顕微鏡下の所見)



**赤色ぼろ線維**  
Ragged Red Fiber; RRF



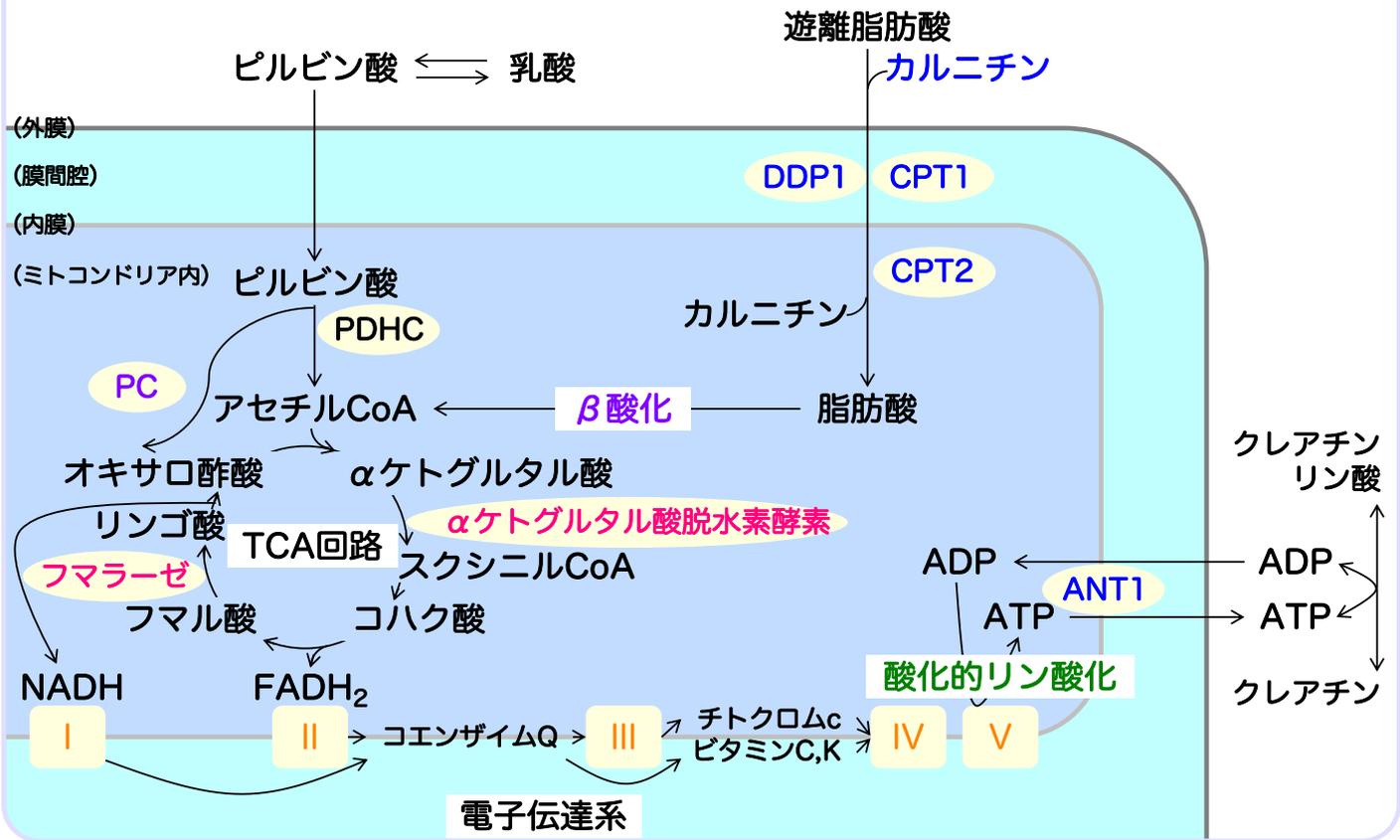
**高SDH活性血管**  
Strongly SDH-reactive blood vessel; SSV



**COX欠損**  
COX deficiency

病理検査は、筋生検などをおこなって細胞を採取し、薬品（染色液や反応液）で処理した後、顕微鏡で細胞の特徴を観察します。ミトコンドリア病の患者さんでは写真のような特徴的な所見が見られます。これらの所見があればミトコンドリアや細胞に**変化**があるということが分かります。

# ミトコンドリア病の生化学検査



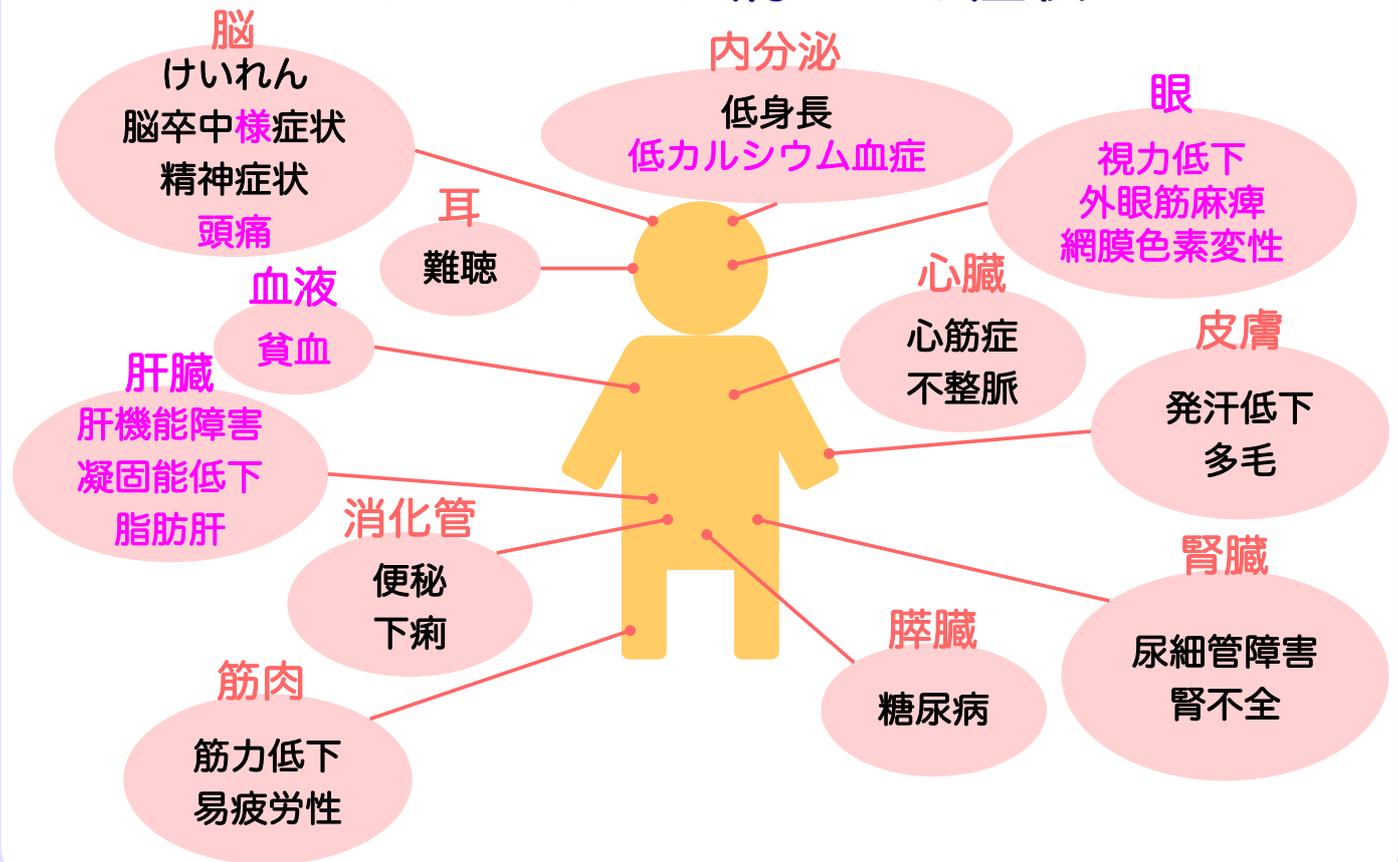
生化学検査では、筋肉や培養細胞を用いて、ミトコンドリアの働きを調べます。ミトコンドリアでは、私たちが摂取した栄養素が、酵素と呼ばれるたんぱく質の働きによって順序よく分解されていきます。その過程でエネルギーが合成されます。このエネルギー合成に関わっている酵素や、合成中に消費・産生される物質を測定することによって、どの段階に機能障害があるのかを調べることができます。



## ミトコンドリア病の症状



## ミトコンドリア病の主な症状



ミトコンドリアは体中の細胞に存在しているため、ミトコンドリア病の症状は体のさまざまなところに現れます。そのため、一人の患者さんがいくつもの症状をもっている場合には、ミトコンドリア病が疑われることとなります。特にエネルギーを多く必要とする脳や筋肉などは症状が出やすいことが知られていて、ミトコンドリア病は「ミトコンドリア脳症」「ミトコンドリア脳筋症」と呼ばれることもあります。

症状によって、卒中様症状を伴うミトコンドリア病 (MELAS)、ミオクローヌスを伴うミトコンドリア病 (MERRF)、慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (CPEO)、Leigh脳症など、さまざまな病気に分類されます。

## 卒中様症状を伴うミトコンドリア病

Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis  
and stroke-like episodes; **MELAS** (メラス)

〈主な症状〉



発症時期 = 小児～成人

〈遺伝学的検査〉

mtDNAの一塩基の変化

=母系遺伝、まれに新しくおきた変化

核DNAの変化

=メンデル遺伝

〈病理〉

特徴的変化あり

〈生化学〉

髄液・血中乳酸値が中～高度に上昇

電子伝達系酵素複合体活性 (I、IV、複数) が低下

〈画像〉

異常所見あり

卒中様症状を伴うミトコンドリア病 (MELAS) には、

急激な意識障害や運動麻痺など脳卒中に似た症状が現れるという特徴があります。

心臓や膵臓、耳、内分泌器官などの臓器に症状がおこる場合もあります。

症状の種類や程度は患者さんごとに異なり、

一人の患者さんでも時間とともに変化することがあります。

多くの患者さんで、ミトコンドリアDNAの一塩基の変化が見つかるため、

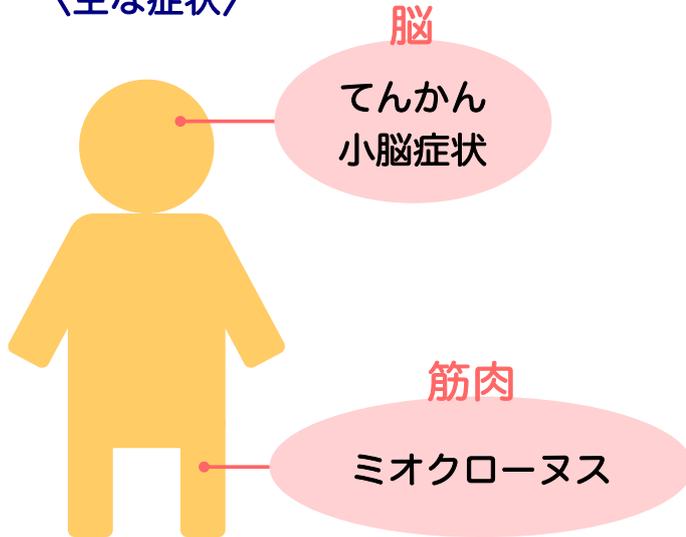
通常は母系遺伝すると考えられますが、中には当てはまらない人もいます。

(遺伝については後のページに詳しい解説があります。)

# ミオクローヌスを伴うミトコンドリア病

Myoclonic epilepsy with ragged-red fibers; **MERRF** (マーフ)

〈主な症状〉



発症時期＝小児～成人

〈遺伝学的検査〉

mtDNAの**一塩基の変化**

=母系遺伝、まれに**新しくおきた変化**

核DNAの**変化**

=メンデル遺伝

〈病理〉

特徴的変化あり

〈生化学〉

血中乳酸値が中～高度に上昇

ミオクローヌスを伴うミトコンドリア病（MERRF）の症状は、主に脳と筋肉に現れます。体がふらついたり（小脳症状）、自分の意思とは関係なく筋肉が動いたりします（ミオクローヌス）。まれに脳卒中のような症状がおこることもあります。多くの患者さんで、ミトコンドリアDNAの**一塩基の変化**が見つかるため、通常は母系遺伝すると考えられますが、中には当てはまらない人もいます。

# 慢性進行性外眼筋麻痺症候群

Chronic progressive external ophthalmoplegia;

**CPEO** (シーピーイーオー)

〈遺伝学的検査〉

mtDNA単一欠失

= **新しくおきた変化**、まれに母系遺伝

mtDNAの一塩基の変化

= 母系遺伝、まれに**新しくおきた変化**

mtDNA重複

= **新しくおきた変化**または母系遺伝

mtDNA多重欠失 (核DNAの変化)

= **新しくおきた変化**またはメンデル遺伝

〈病理〉

特徴的変化あり

〈生化学〉

血中乳酸値が軽度上昇

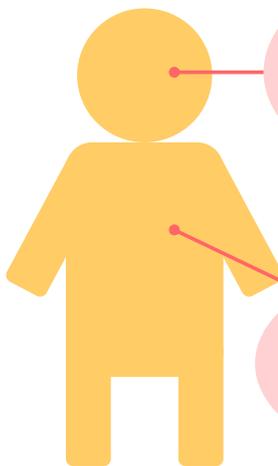
〈主な症状〉

目

外眼筋麻痺  
眼瞼下垂  
網膜色素変性\*

心臓

心伝導障害\*



発症時期 = 小児～成人

\* = Kearns-Sayre (カーンズ・セイヤー) 症候群

慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (CPEO) の主な症状は、

目の周りの筋肉が麻痺して眼球を動かせなくなることです。

これに網膜の変性と心臓の伝導障害を合併する場合、

Kearns-Sayre症候群と呼ばれます。

骨格筋、膵臓、腎臓、消化管などの臓器に症状が現れることもあります。

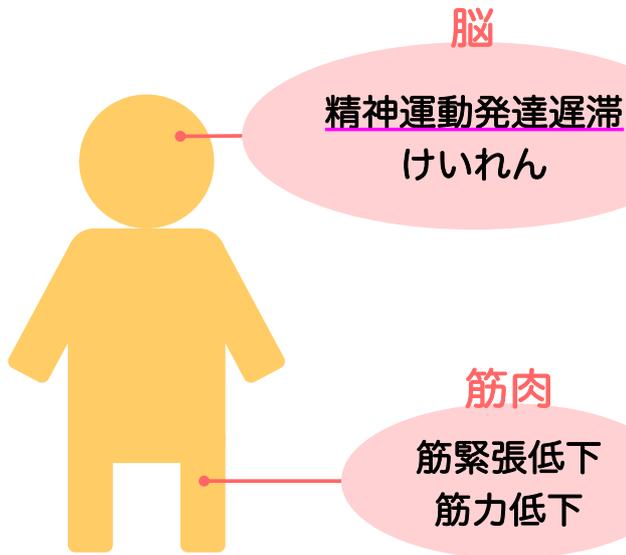
遺伝学的検査では、多くの場合、ミトコンドリアDNAの**変化**が

認められます。

**変化**の種類によって、由来や次世代への遺伝の仕方が異なります。

# Leigh (リー) 脳症

## 〈主な症状〉



発症時期 = 乳幼児～小児

## 〈遺伝学的検査〉

mtDNAの一塩基の変化

= 母系遺伝、まれに新しくおきた変化

核DNAの変化

= メンデル遺伝

## 〈病理〉

特徴的変化なし

## 〈生化学〉

髄液・血中乳酸値が高度に上昇

電子伝達系酵素複合体活性 (I、II、IV、

V、複数) が低下

ATP合成が低下

## 〈画像〉

特徴的な所見あり

Leigh脳症では、脳と筋肉に主な症状が現れます。

通常は乳幼児期に発症し、精神運動発達遅滞、けいれん、

筋緊張や筋力の低下といった症状が見られます。

ただし発症時期や進行の度合いは患者さんによってさまざまです。

**原因は**、ミトコンドリアDNAに**変化がおきている**場合と

核DNAに**変化がおきている**場合があります。

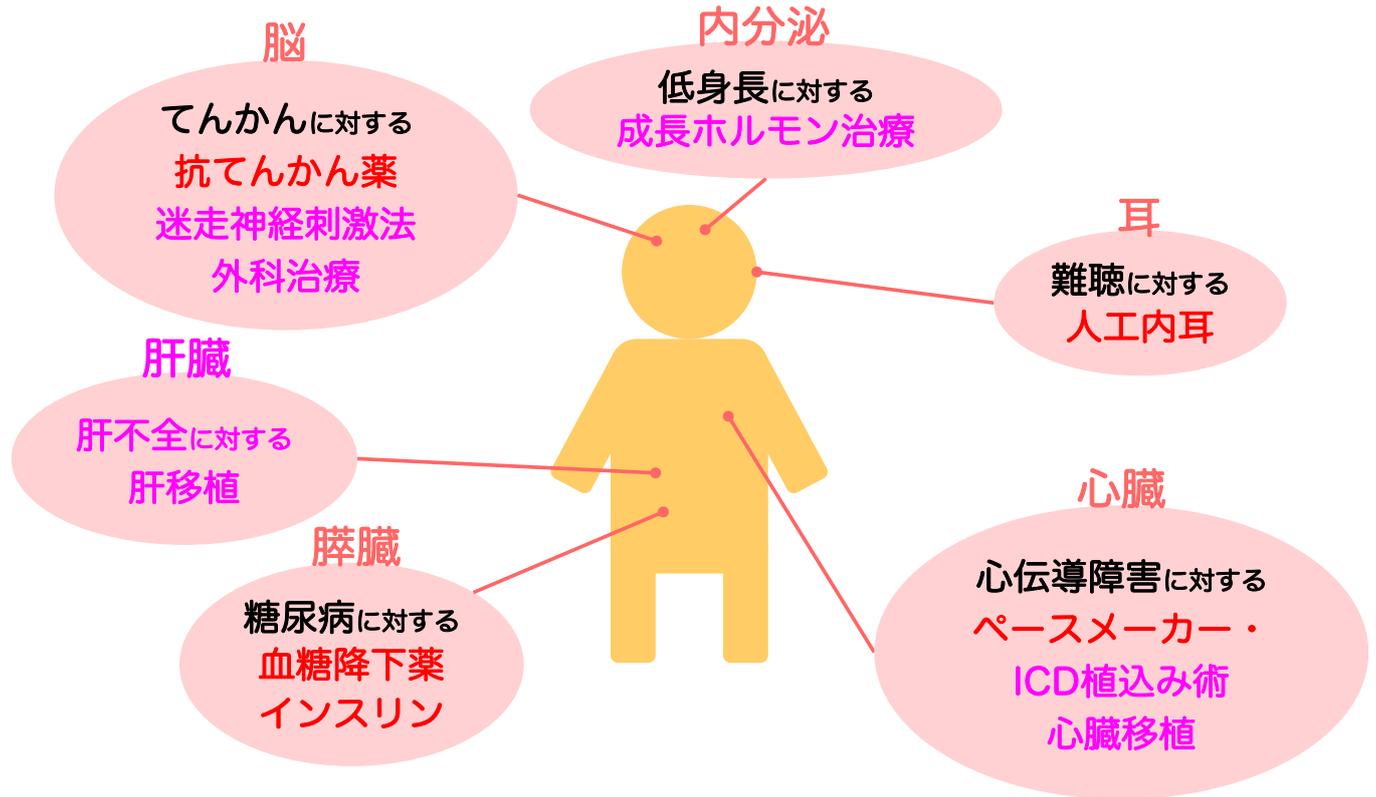
**原因**によって、由来や次世代への遺伝の仕方が異なります。



## ミトコンドリア病の治療



## ミトコンドリア病の治療法（対症療法）



ミトコンドリア病の治療法は、大きく二つに分かれます。  
一つは、現れている症状を和らげる対症療法です。

糖尿病、てんかん、**低身長**、**肝不全**など、  
有効な治療法が確立されている症状に対しては、  
その治療法が用いられます。  
難聴や心伝導障害については、医療機器を利用することで、  
低下した臓器の機能を補うことができます。

対症療法は、各臓器の専門医に診てもらうことが望ましいですので、  
診療科の多い病院を中心として医療を受けることをお勧めします。

## ミトコンドリア病の栄養療法



### 食事の注意点

- ・日常生活の活動度に応じたカロリー量を計算する
- ・ビタミンを多く含むバランスのよい食事をとる

### 〈呼吸鎖複合体 I 欠損症〉

高脂質・低炭水化物栄養療法が有効な場合がある

### 〈PDHC欠損症〉

ケトン食が有効な場合がある

### 〈小児難治性てんかん〉

登録外特殊ミルクの適応疾患

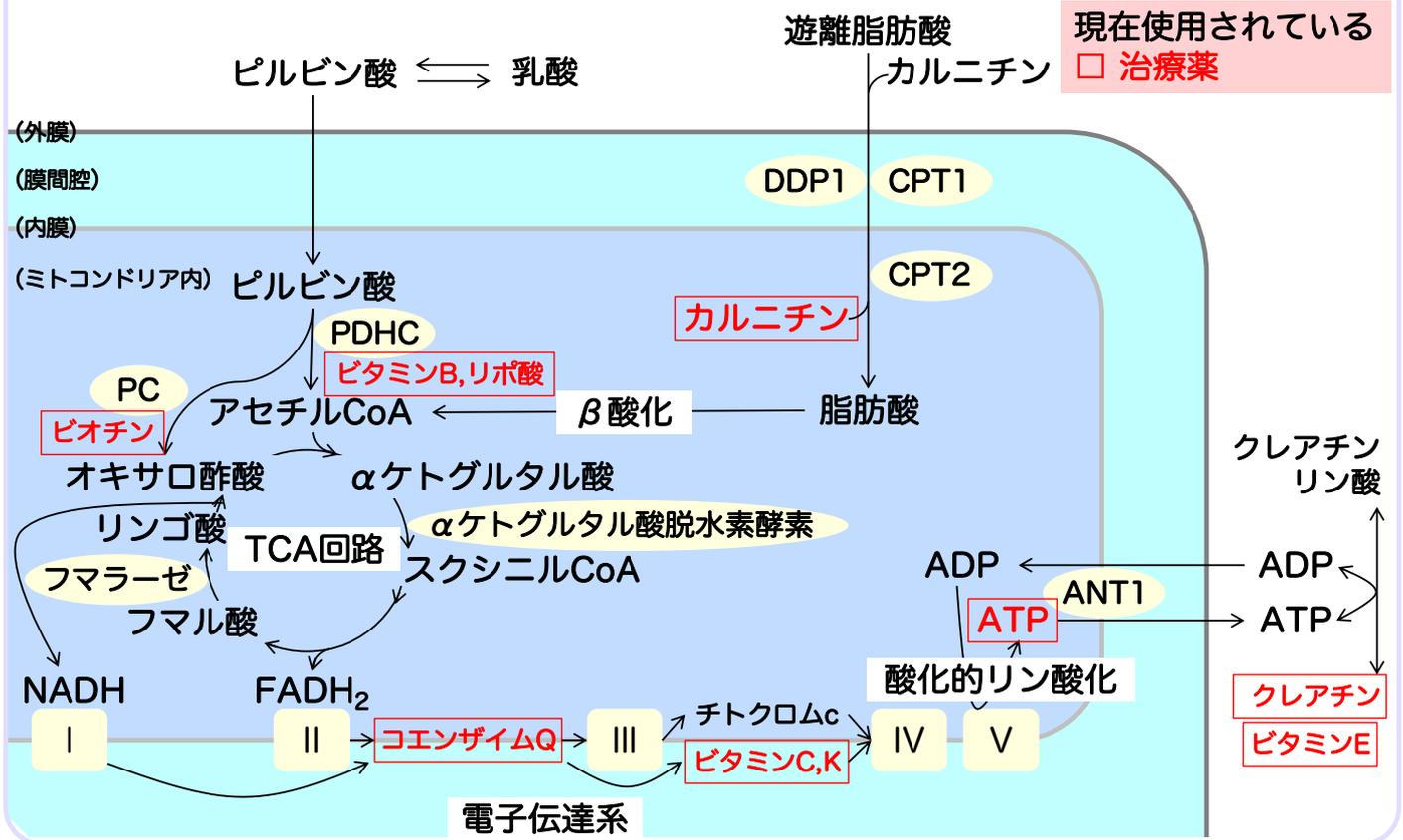
現在、ミトコンドリア病に対する栄養療法として確立されたものではありません。

さまざまな重症度があるため、日常生活の活動度に応じたカロリー量を計算し、ビタミンを多く含んだバランスのよい食事をとることが推奨されます。

脱水や電解質異常、低血糖などには注意しましょう。

高脂質・低炭水化物栄養療法やケトン食、特殊ミルクなどの栄養療法は医師の指導のもとに行われますので、主治医の先生に指示を仰ぎましょう。

# ミトコンドリア病の治療法（原因療法）



もう一つの治療法は、

病気の原因であるミトコンドリア機能の低下を改善させる原因療法です。

ミトコンドリアでの代謝に関わる物質やビタミンなども使用されていますが、現時点では、有効性が証明されているものは限られます。

MELASという病気の患者さんに対しては、タウリンの内服により

脳卒中様発作を抑制する効果が認められ、保険薬として承認されています。

また、生活上の注意点としてミトコンドリア機能を低下させるような行動は避けることが望ましいと考えられます。

飲酒、過食や飢餓は、ミトコンドリアに負担をかけます。

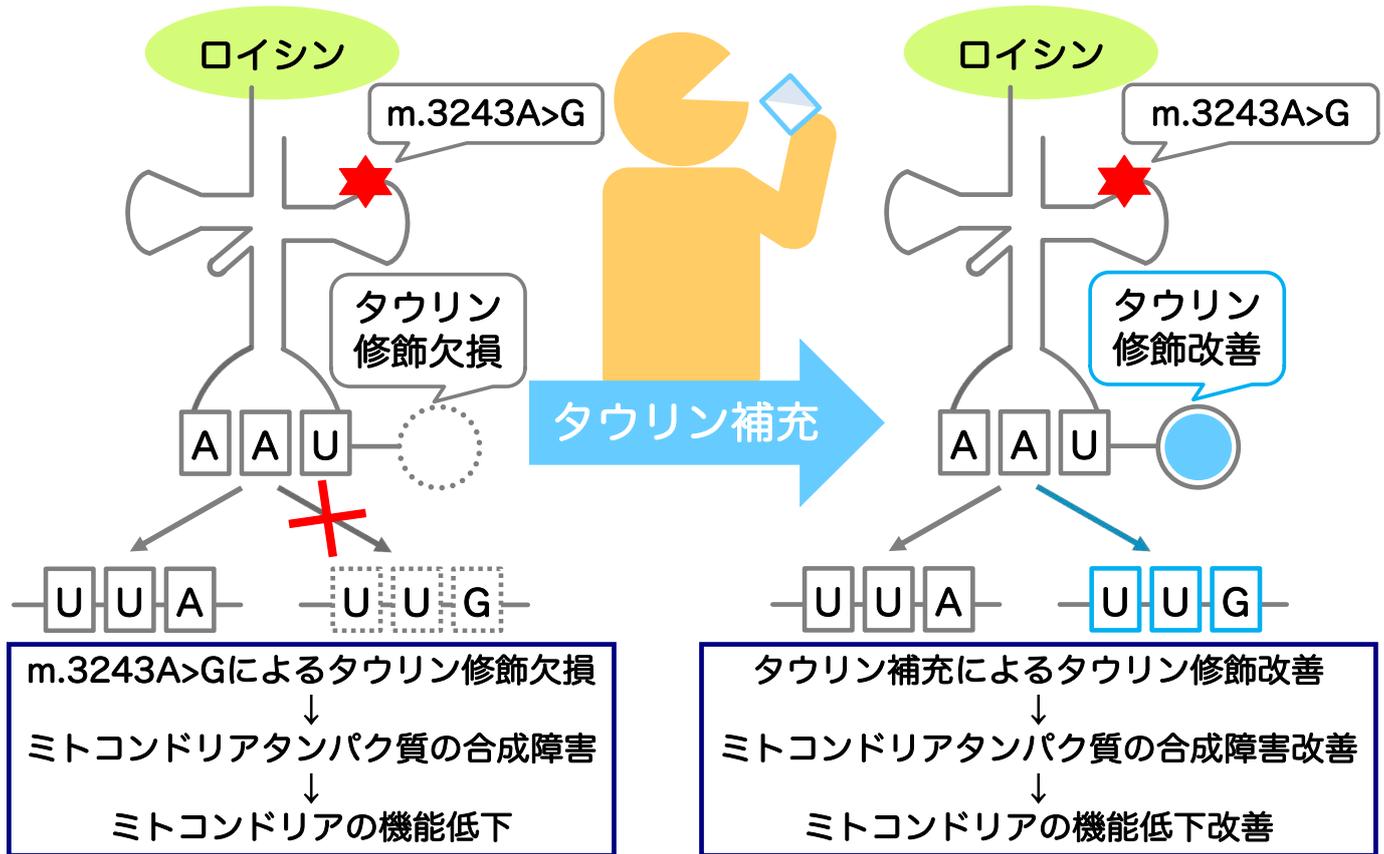
睡眠は十分とることが大切です。

感染をきっかけに症状が悪化することもありますので、注意しましょう。

栄養バランスのよい、ビタミンの多い食事と適度の運動、

生活リズムを整えることが、なにより重要です。

## タウリン補充治療の仕組み



ミトコンドリアDNAのm.3243A>Gという変化をはじめ、いくつかの一塩基の変化をもつMELASの患者さんは、ミトコンドリアtRNAのタウリン修飾が阻害されることが分かりました。タウリン修飾が阻害されると、ミトコンドリア内のタンパク質が合成されなくなり、病気が発症します。

タウリン補充療法では、タウリンを大量に投与することで、ミトコンドリアtRNAのタウリン修飾が改善し、ミトコンドリア内のタンパク質合成と機能が改善すると考えられています。



ミトコンドリア病の  
患者・家族のための社会資源



## 代表的な医療費助成制度

### 指定難病医療費助成制度

対象：

指定難病の診断基準を満たし「重症度分類等」に照らして病状の程度が一定以上の人  
(軽症者でも高額な医療※を継続することが必要な人は対象) ※条件あり

内容：

医療費の助成

### 小児慢性特定疾病医療費助成制度

対象：

小児慢性特定疾病の認定基準を満たす症状をもつ18歳未満の子ども  
(18歳到達後も引き続き治療が必要と認められる場合、20歳未満の人も対象)

内容：

医療費の助成

### 高額療養費制度

対象：

同一月(1日から月末まで)にかかった医療費の自己負担額が一定額を超えた人

内容：

医療費の払い戻し

ミトコンドリア病患者さんが利用を検討できる  
代表的な医療費助成制度をご紹介します。

指定難病医療費助成制度、小児慢性特定疾病医療費助成制度は、  
それぞれ指定の医療機関を受診し、  
申請に必要な書類を指定医に記載してもらう必要があります。  
病気の状態によって、助成制度の対象外となる人もいます。  
詳しくは、主治医の先生や通院している病院の医療福祉相談室などで  
ご相談ください。

また、高額療養費制度の支給申請方法はご自身が加入されている  
公的医療保険(健康保険組合・協会けんぽ・共済組合など)に  
お問い合わせください。

## 代表的な福祉制度

### 障害福祉サービス

対象：

身体または知的障害のある人（児童含む）、精神障害のある人、難病患者等で一定の障害のある人

内容：

介護給付（居宅介護や重度訪問介護など）

訓練等給付（自立訓練や就労移行支援など）

### 介護保険

対象：

介護が必要と認定された一定年齢以上の人

内容：

ケアプランにもとづいた介護サービスの利用

### 身体障害者手帳

対象：

認定基準を満たす障害をもつ人

内容：

補装具の交付・税金の減免・交通費の割引など

### 障害年金

対象：

障害をもつ年金加入者

内容：

年金の給付

その他：特別障害者手当・障害児福祉手当など（所得制限あり）

ミトコンドリア病患者さんが利用を検討できる

代表的な福祉制度をご紹介します。

利用できる制度は、病気の状態やお住まいの地域などによって異なります。

自治体が独自に実施している制度もありますので、

詳しくは、お住まいの市区町村の担当窓口、保健所、

通院している病院の医療福祉相談室などでご相談ください。

制度をよく理解して有効に利用することで、

療養生活をより快適に過ごすことができるでしょう。

# 情報サイト



難病情報センター  
病気の解説や研究班の活動など  
<http://www.nanbyou.or.jp/>

日本ミトコンドリア学会  
ドクター相談室や学術活動など  
<http://www.j-mit.org/>



ミトコンドリア病  
患者・家族の会  
病気に関する情報共有など  
<http://mcm.sakura.ne.jp/wpnew/>

インターネット上の情報源には、  
国の「難病情報センター」や専門家による「ミトコンドリア学会」、  
当事者による「ミトコンドリア病患者・家族の会」のページがあります。  
ミトコンドリア病についてのさまざまな情報が公開されています。



## ミトコンドリア病の患者登録制度



# 患者登録制度

## Remudy (レムディ)

対象：  
ミトコンドリア病患者さん

ホームページ：  
<http://www.remudy.jp/mitd/>



## J-MO Bank

対象：  
新生児期・小児期発症の  
ミトコンドリア病患者さん

ホームページ：<http://mo-bank.com/>



ミトコンドリア病患者さんを対象とした患者登録制度が始まっています。

患者登録制度は2つあり、どちらも治療研究および新薬開発の促進と、円滑な臨床試験・治験実施などを目的としています。

登録を希望される患者さん、あるいはご家族が登録の手続きをする仕組みで臨床情報の記入は主治医の先生に協力してもらう必要があります。

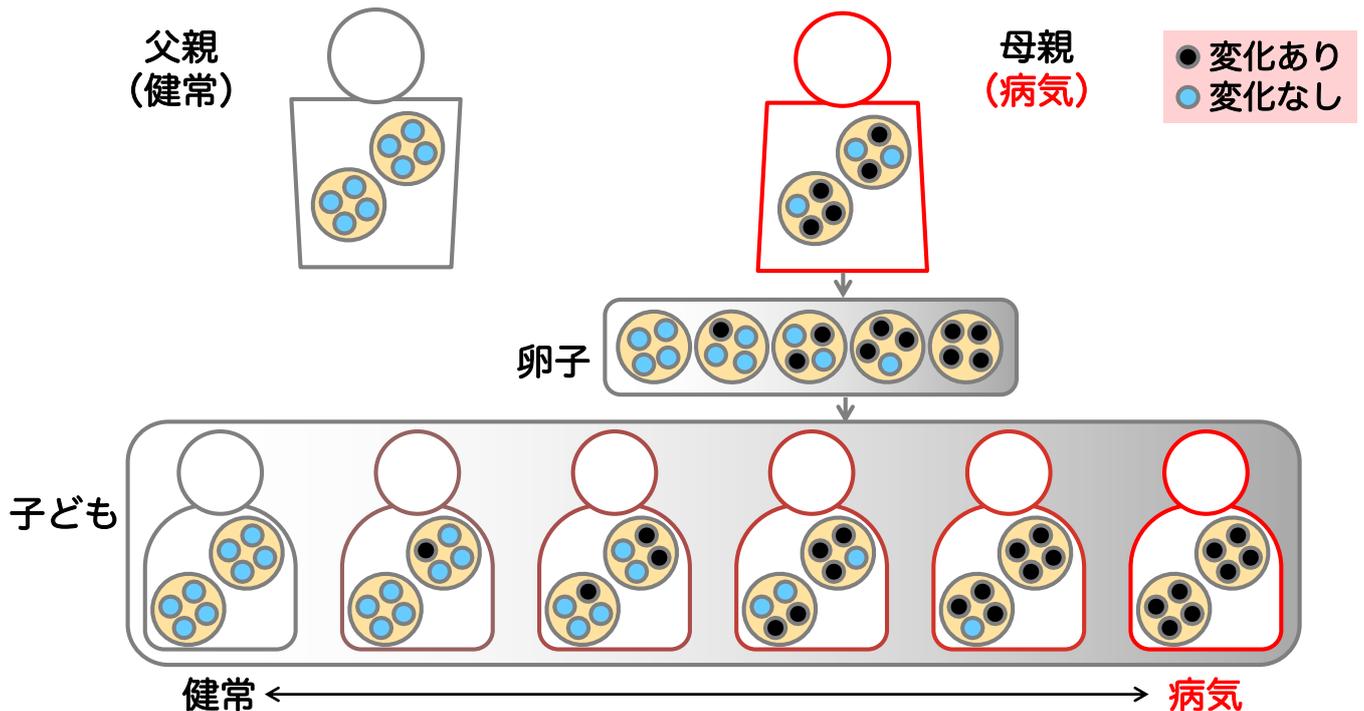
患者登録を検討される場合には、それぞれの患者登録制度のホームページで登録方法をご確認ください。



## ミトコンドリア病の遺伝



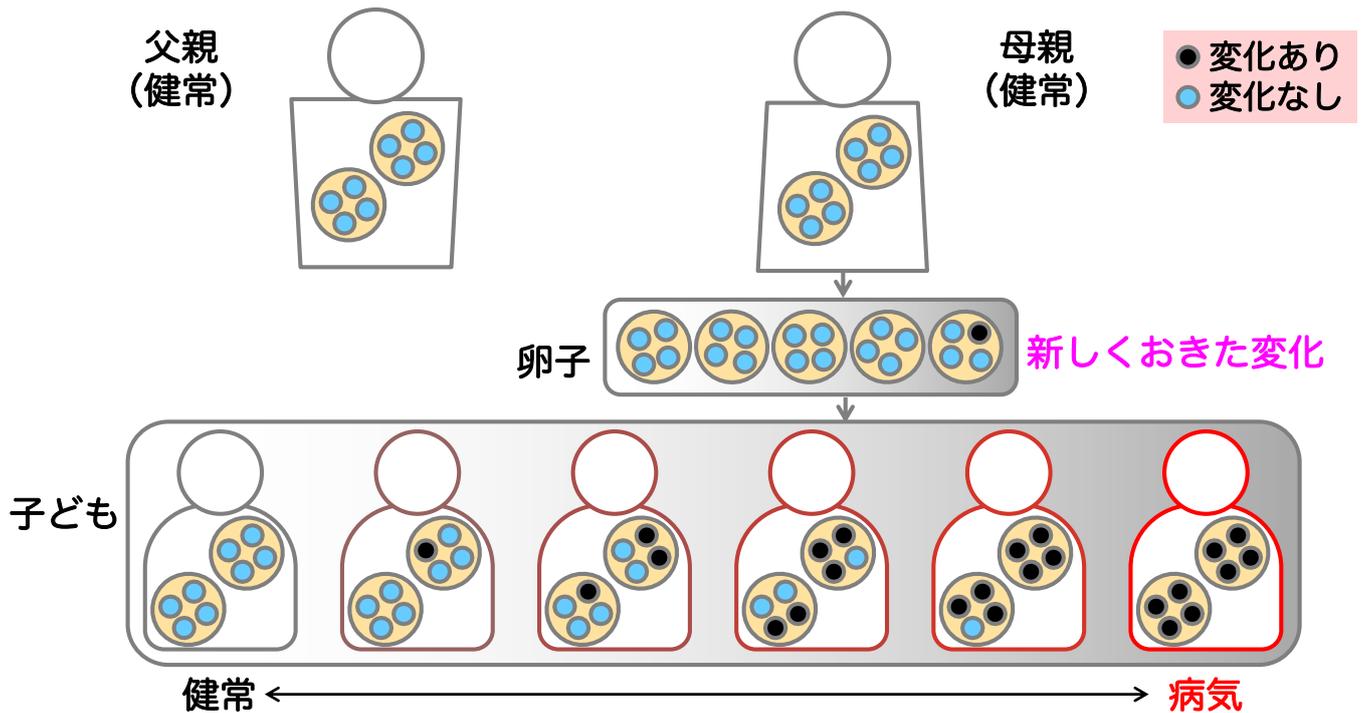
## ミトコンドリアDNAの遺伝 = 母系（母性）遺伝



- ・ 子どもへは母親のミトコンドリアが受け継がれる（父系遺伝は1例のみ）
- ・ 子どもの症状の有無や程度は、ミトコンドリアDNAの変化が、どの細胞にどのくらいの割合で存在するかによって異なるため、予測が難しい

ミトコンドリア病の多くは、  
ミトコンドリアDNAの変化が原因で発症します。  
ミトコンドリアDNAは、母親から子どもに受け継がれます。  
これを母系（母性）遺伝と呼びます。  
父親のミトコンドリアは子どもへは通常受け継がれません。  
（これまでに1例のみ報告されています。）  
子どもの症状の有無や程度は、ミトコンドリアDNAの変化が、  
どの細胞にどのくらいの割合で存在するかによって異なるため、  
予測が難しいと考えられています。

## ミトコンドリアDNAの新しくおきた変化



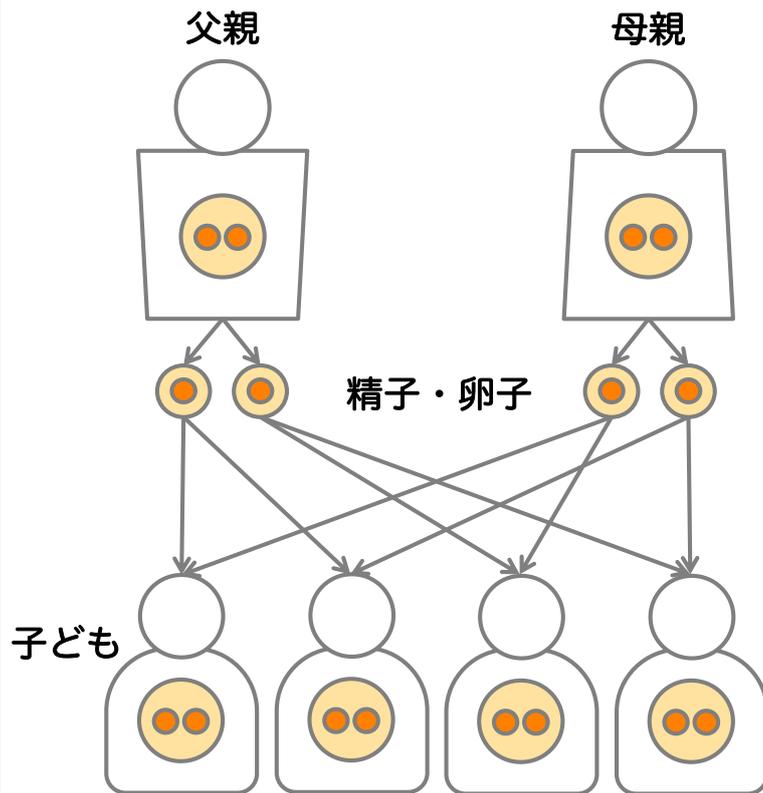
- ・ 少なくとも出生児200人に1人はミトコンドリアDNA変異をもっている
  - ・ 変化が新しくおきる確率は10万人に107人 (1,000人弱に1人) である
- Hannah, R. et al. AJHG 2008

ミトコンドリアDNAの変化は、母親由来ではなく  
新しくおきた変化である可能性もあります。

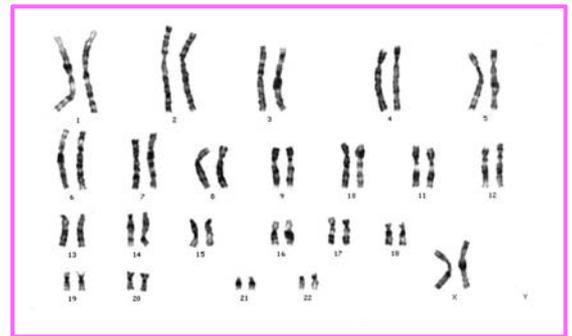
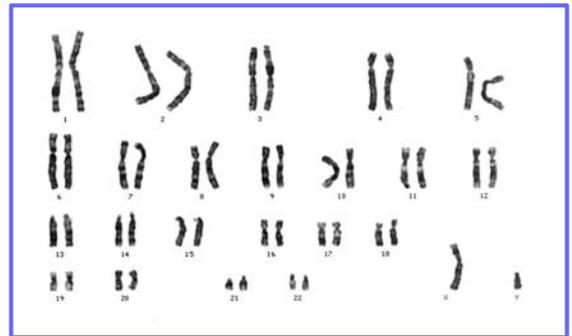
ある調査によると、少なくとも新生児200人に1人は  
ミトコンドリアDNA変異をもっていることが分かっています。

変化が新しくおきる確率は、10万人に107人と計算されています。

## 核DNAの遺伝 = メンデル遺伝



染色体写真 (上: 男性、下: 女性)



(c) Hironao NUMABE, M.D., Ph.D., Tokyo Medical University

核DNAは、両親から子どもに受け継がれます。

私たちは両親から一つずつDNAを受け継ぎますので、

同じ種類の遺伝子を二つずつもっています。

そしてそれを子どもに伝えるときには、どちらか一つだけを渡します。

染色体も同じ種類のものが二つずつあります。

その中には、22番までの番号が振られた男女共通の染色体（常染色体）と性別を決める染色体（性染色体）があります。

男性の場合はX染色体とY染色体を一つずつ、

女性の場合はX染色体を二つもっています。

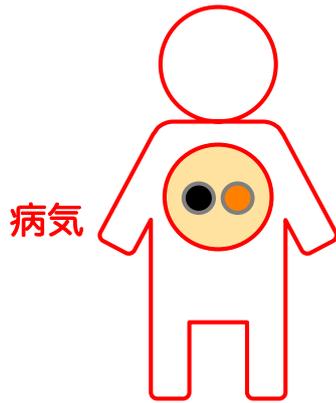
性染色体に入っている遺伝子は男女間で数が異なるため、その遺伝子に

病気の原因となる変化が生じた場合には、

性別によって発症の仕方が異なります。

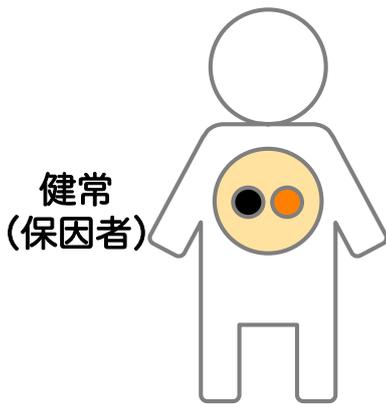
## 顕性（優性）と潜性（劣性）

● 変化あり  
● 変化なし



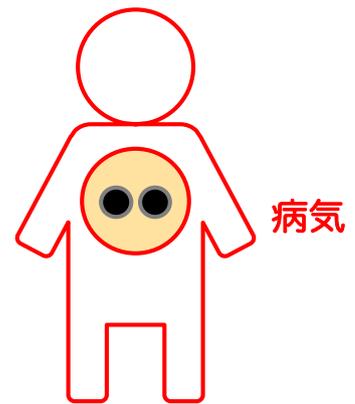
### 顕性（優性）

1対の遺伝子のうち  
片方に変化がおこると  
症状が現れる



### 潜性（劣性）

1対の遺伝子の  
両方に変化がおこると  
症状が現れる



二つある遺伝子のうち、

片方に**病気をおこす変化をもつ**と症状が現れる場合を**顕性（優性）**、  
両方に**病気をおこす変化をもつ**と初めて症状が現れる場合を**潜性（劣性）**  
と言います。

**潜性（劣性）**の場合に、片方の遺伝子に**病気をおこす変化をもつ**人を  
保因者と呼びます。

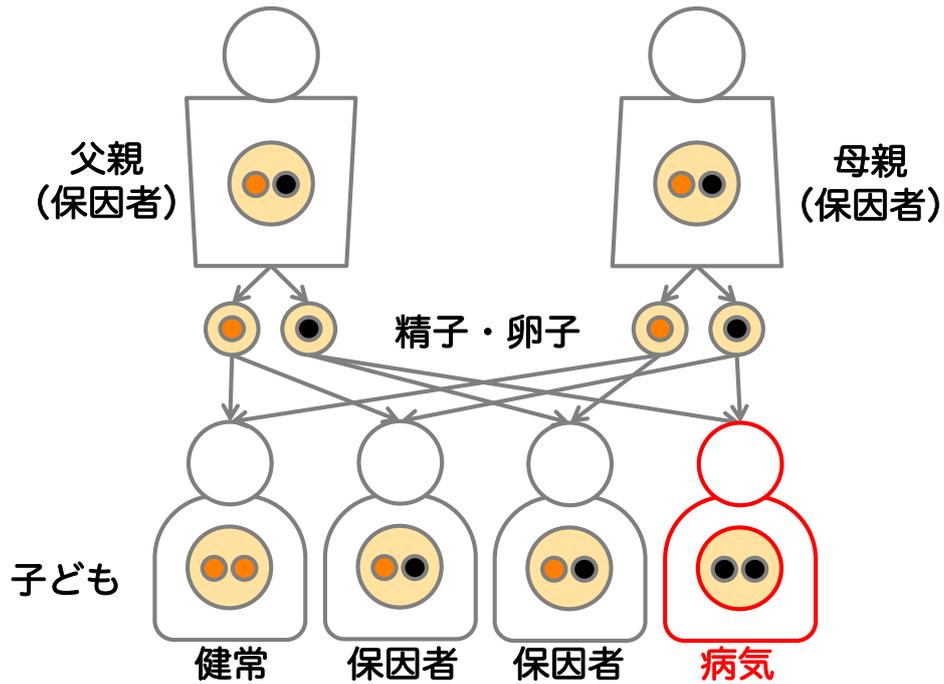
保因者は通常発症しませんが、

病気によっては何らかの症状が現れることもあります。

病気の原因となる遺伝子が入っているのが常染色体か性染色体か、  
その遺伝子の変化が**顕性（優性）**か**潜性（劣性）**かによって、  
次世代への遺伝の仕方が異なります。

## 常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）

● 変化あり  
● 変化なし

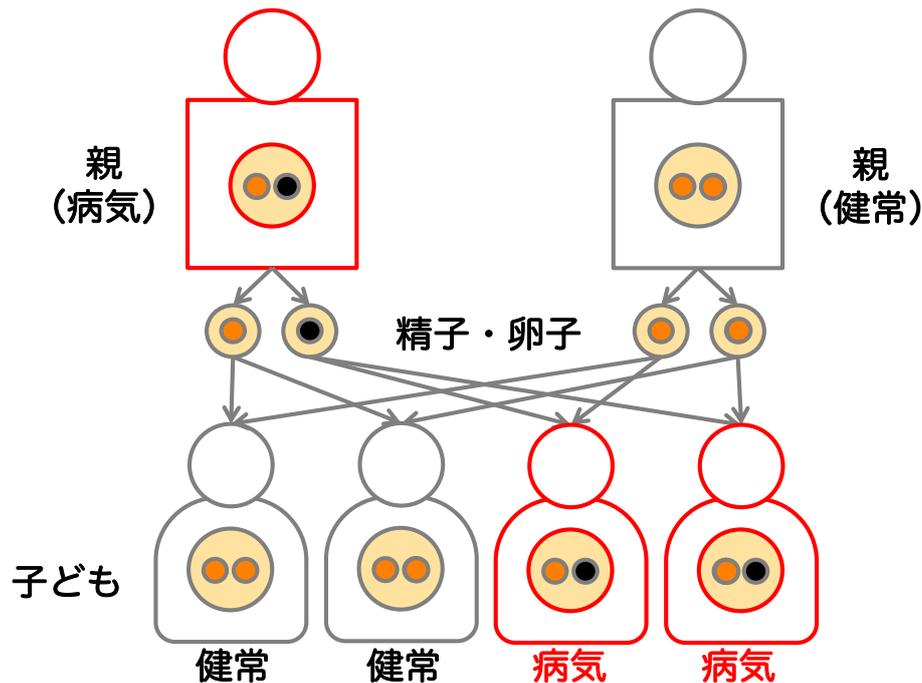


- ・ 両親とも保因者であると考えられる
- ・ 次の子が病気をもつ確率は1/4 (25%)、保因者の確率は1/2 (50%)

核DNAの変化が原因で起こるミトコンドリア病のほとんどは、常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）と呼ばれる形式で伝わります。両親が一つずつもっている遺伝子の変化が、両方とも子どもに伝わることで発症すると考えられます。つまり両親は保因者です。したがって、次の子が病気をもつ確率は4分の1 (25%)、保因者となる確率は2分の1 (50%) です。

## 常染色体顕性遺伝（優性遺伝）

● 変化あり  
● 変化なし



- ・ 両親いずれかが遺伝子の変化をもつ場合、子に伝わる確率は1/2 (50%)
- ・ **新しくおきた変化**の場合、次の子が病気をもつ確率は一般と同じ

ミトコンドリア病のうち、常染色体**顕性遺伝（優性遺伝）**と呼ばれる形式で伝わる病気はまれで、CPEOの一部などに限られます。

この形式では、両親のいずれかが遺伝子の変化をもつ場合、子どもには2分の1 (50%) の確率でそれが伝わります。

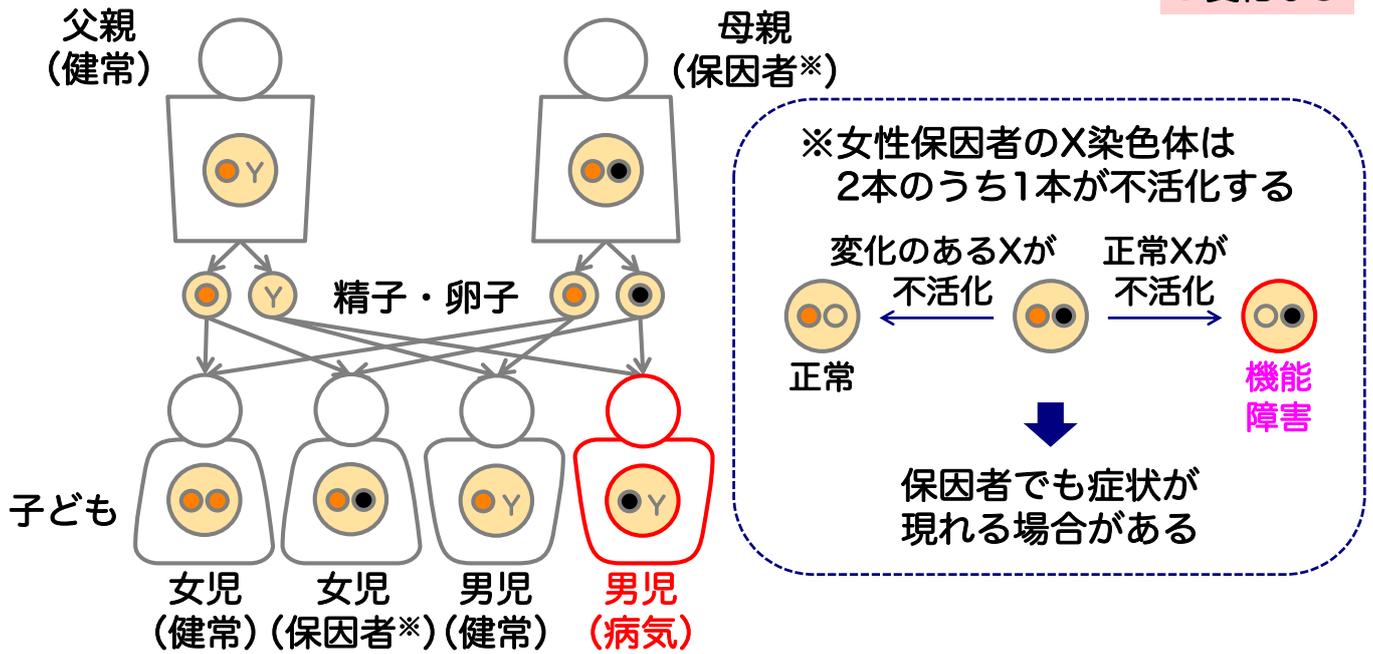
両親が遺伝子の変化をもっておらず、

**新しくおきた変化**によって子どもが発症した場合には、

次の子が病気をもつ確率は一般の人と同じと考えられます。

## X連鎖潜性遺伝（劣性遺伝）

● 変化あり  
○ 変化なし



- ・ 母親が保因者の場合、男の子の1/2が病気、女の子の1/2が保因者となる
- ・ **新しくおきた変化**の場合、次の子が病気をもつ確率は一般と同じ
- ・ 女性保因者でも不活化の影響によって症状が現れる場合がある

ミトコンドリア病のうち、

X連鎖**潜性遺伝（劣性遺伝）**と呼ばれる形式で伝わる病気は、

DDP遺伝子の**変化**によって生じる難聴とジストニアなどに限られます。

男性のX染色体は1本なので、その中の遺伝子に変化がおこると発症します。

女性は2本あるため保因者となり、通常、症状は現れません。

ただし、2本のうち1本は不活化されていて働かないため、

どちらが不活化されるかによって、女性でも症状が現れる場合があります。

保因者である母親からは、X染色体2本のどちらかが子どもに伝わるため、

男の子の2分の1（50%）が病気、

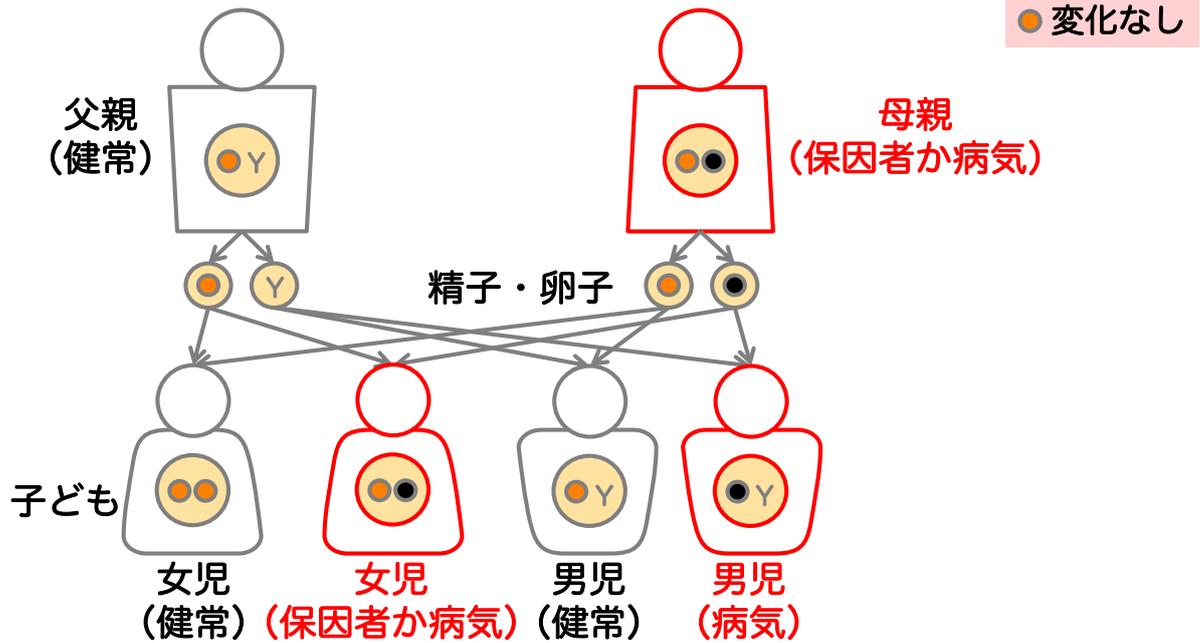
女の子の2分の1（50%）が保因者となります。

病気の子がもっている変化が、

母親由来ではなく**新しくおきた変化**の場合、

次の子が病気をもつ確率は一般と同じと考えられます。

## X連鎖顕性遺伝（優性遺伝）



- ・ 遺伝子の変化をもつ女性は保因者の場合と病気の場合がある
- ・ 母親が遺伝子の変化をもつ場合、男の子の1/2が病気、女の子の1/2が保因者か病気となる
- ・ **新しくおきた変化**の場合、次の子が病気をもつ確率は一般と同じ

ミトコンドリア病のうち、

X連鎖顕性遺伝（優性遺伝）と呼ばれる形式で伝わる病気は、PDHA1遺伝子の変化によって生じるPDHC欠損症が知られています。

男性のX染色体は1本なので、その中の遺伝子に変化がおこると発症します。女性は2本あるため症状の現れない保因者となる場合と、病気になる場合があります。

遺伝子の変化をもつ母親からは、

X染色体2本のどちらかが子どもに伝わるため、

男の子の2分の1（50%）が病気、

女の子の2分の1（50%）が保因者か病気となります。

病気の子がもっている変化が、母親由来ではなく新しくおきた変化の場合、次の子が病気をもつ確率は一般と同じと考えられます。

## 出生前診断・着床前診断

### 出生前診断

- 妊娠中に絨毛または羊水を採取して特定の遺伝子や染色体の異常の有無を調べる
- 流産の可能性あり

### 着床前診断

- 体外受精でできた受精卵を用いて特定の遺伝子や染色体の異常の有無を調べる
- 臨床研究のため申請が必要

- 胎児が重篤な病気をもつ可能性がある場合に限って実施する
- ヘテロプラスミーで発症する病気の場合は正確な診断ができないことがある
- 夫婦が希望していること、検査の意義について十分理解し、同意していることが条件となる
- 結果の解釈について事前に十分検討しておくことが重要
- 胎児の病気を理由に妊娠を諦めてよいという法律はない

子どもが遺伝子の変化をもっているかどうかを生まれる前に調べる方法には、出生前診断と着床前診断があります。出生前診断は、妊娠中に絨毛または羊水を採取して、特定の遺伝子や染色体に**変化**があるかどうかを調べる技術です。着床前診断は、体外受精でできた受精卵を用いて、特定の遺伝子や染色体に**変化**があるかどうかを調べる技術です。どちらも技術的な制約や倫理的な問題などがあるため、それらを十分理解した上で実施するかどうかを考えることが重要です。

これらの診断について詳しく知りたい方は、遺伝カウンセリングをご利用ください。

このハンドブックは  
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業  
「ミトコンドリア病の調査研究」班（主任研究者：後藤雄一）の  
活動の一環として作成されました。

2012年 5月 24日 初版作成

2021年 3月 31日 第二版作成

国立研究開発法人

国立精神・神経医療研究センター病院

遺伝カウンセリング室

〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1

電話：042-341-2711（内線：5824）



(c) 2021 国立精神・神経医療研究センター病院遺伝カウンセリング室

ミトコンドリア病、レット症候群に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名	
研 究 代 表 者	後藤雄一	国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第二部	部長	
研 究 分 担 者	ミトコンドリア	小坂 仁	自治医科大学 小児科	教授
		大竹 明	埼玉医科大学 小児科・難病センター	教授
		高島成二	大阪大学 大学院生命機能研究科/大学院医学研究科	教授
		藤野善久	産業医科大学 産業生態科学研究所	教授
		松田晋哉	産業医科大学 医学部公衆衛生学	教授
		三牧正和	帝京大学 医学部附属病院小児科	主任教授
		村山 圭	千葉県こども病院 代謝科	部長
		山嵜達也	東京大学 医学部耳鼻咽喉科	教授
	米田 誠	福井県立大学 看護福祉学部	教授	
	レ ッ ト	伊藤雅之	国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部	室長
		岩崎裕治	東京都立東部療育センター	副院長
		松石豊次郎	久留米大学 高次脳疾患研究所	客員教授
		高橋 悟	旭川医科大学 医学部附属病院小児科	講師
		青天目信	大阪大学 医学部附属病院小児科	助教
黒澤健司		神奈川県立こども医療センター 臨床研究所	分野長	
研 究 協 力 者	ミトコンドリア	太田成男	順天堂大学 大学院医学研究科	教授
		岡崎康司	順天堂大学大学院医学研究科 難治性疾患診断・治療学 難病の診断と治療研究センター	所長・教授
		古賀靖敏	久留米大学 大学院医学研究科小児科学	教授
		杉本立夏	国立精神・神経医療研究センター病院 遺伝カウンセリング室	遺伝カウンセラー
		砂田芳秀	川崎医科大学 医学部神経内科	教授
		末岡 浩	慶應義塾大学 医学部産婦人科	准教授
		竹下絵里	国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経診療部	医員
		田中雅嗣	国立医薬基盤・健康・栄養研究所 所長直轄	客員研究員
		西野一三	国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第一部	部長
		中川正法	京都府立医科大学附属北部医療センター	病院長
		中村 誠	神戸大学医学部 大学院医学研究科眼科学	教授
		松永達雄	国立病院機構東京医療センター 臨床遺伝センター	センター長
	レ ッ ト	岡 明	東京大学 医学部附属病院 小児科	教授
		神田祥一郎	東京大学 大学院医学系研究科	助教
		播摩光宣	東京大学 大学院医学系研究科	助教
		真野浩志	東京大学 大学院医学系研究科	助教
		高木真理子	東京都立東部療育センター	医師
		真野ちひろ	東京都立東部療育センター	医師
		井手秀平	東京都立北療育センター城南分園	園長
小保内俊雅		東京都多摩北部医療センター	部長	
野田英一郎		東京都立小児総合医療センター	医長	
北見欣一		東京都立小児総合医療センター	医師	
星野恭子	瀬川記念小児神経学クリニック	院長		
事 務 局	大科京子	〒187-8502 東京都小平市小川東町 4-1-1 国立精神・神経医療研究センター神経研究所	事務員	

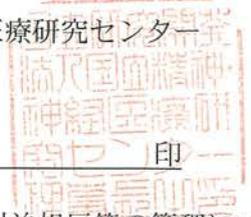
令和3年4月27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立精神・神経医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 中込 和幸



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ミトコンドリア病、レット症候群の調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 神経研究所疾病研究第二部・部長

(氏名・フリガナ) 後藤雄一・ゴトウユウイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 4 月 20 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井良三 印



次の職員の令和 2 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ミトコンドリア病、レット症候群の調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 ・ 教授  
(氏名・フリガナ) 小坂 仁 ・ オサカ ヒトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名：埼玉医科大学

所属研究機関長 職 名：学長

氏 名： 別所 正美

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ミトコンドリア病、レット症候群の調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名)：医学部・教授

(氏名・フリガナ)：大竹 明・オオタケ アキラ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 2 月 24 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 森井 英一 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ミトコンドリア病、レット症候群の調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授

(氏名・フリガナ) 高島 成二 ・タカシマ セイジ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 産業医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 尾辻 豊



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ミトコンドリア病、レット症候群の調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 産業生態科学研究所・教授  
(氏名・フリガナ) 藤野 善久・フジノ ヨシヒサ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	産業医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 産業医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 尾辻 豊



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ミトコンドリア病、レット症候群の調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部公衆衛生学・教授

(氏名・フリガナ) 松田 晋哉・マツダ シンヤ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	産業医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年 4月 22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 帝京大学  
所属研究機関長 職名 学 長  
氏名 冲永佳史



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ミトコンドリア病、レット症候群の調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部小児科・主任教授  
(氏名・フリガナ) 三牧 正和・ミマキ マサカズ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年4月20日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 千葉県こども病院  
所属研究機関長 職名 病院長  
氏名 星岡 明 印

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ミトコンドリア病、レット症候群の調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 代謝科・部長  
(氏名・フリガナ) 村山 圭・ムラヤマ ケイ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ミトコンドリア病、レット症候群の調査研究 (20FC1019)

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・教授

(氏名・フリガナ) 山嵜 達也・ ヤマソバ タツヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年4月16日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人福井県立大学  
所属研究機関長 職名 理事長  
氏名 山田 賢一 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ミトコンドリア病、レット症候群の調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 看護福祉学部・教授  
(氏名・フリガナ) 米田 誠・ヨネダ マコト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年4月27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人  
国立精神・神経医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 中込 和幸 印

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 ミトコンドリア病、レット症候群の調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 神経研究所疾病研究第二部・室長  
(氏名・フリガナ) 伊藤雅之・イトウマサユキ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 3 月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京都立東部療育センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 加我 牧子 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 ミトコンドリア病、レット症候群の調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 小児科・副院長  
(氏名・フリガナ) 岩崎 裕治・イワサキ ユウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

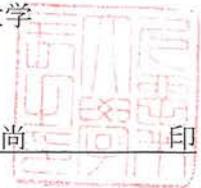
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 3 月 1 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 久留米大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 内村 直尚 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ミトコンドリア病、レット症候群の調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 高次脳疾患研究所 客員教授  
(氏名・フリガナ) 松石 豊次郎 ・ マツイシ トヨジロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	久留米大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月25日

国立保健医療科学院長 殿

地方独立行政法人神奈川県立病院機構  
機関名 神奈川県立こども医療センター

所属研究機関長 職名 総長

氏名 町田 治郎



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ミトコンドリア病、レット症候群の調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 遺伝科 部長

(氏名・フリガナ) 黒澤 健司・クロサワ ケンジ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	神奈川県立こども医療センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月9日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 旭川医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉田 晃敏 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ミトコンドリア病、レット症候群の調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部医学科・講師  
(氏名・フリガナ) 高橋 悟・タカハシ サトル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	旭川医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

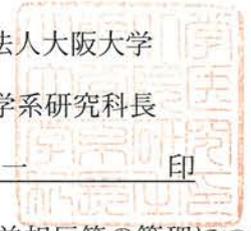
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 森井 英一 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ミトコンドリア病、レット症候群の調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・講師  
(氏名・フリガナ) 青天目 信 (ナバタメ シン)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。