

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。疫学研究においては、DPC データを活用することで、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を、NDC データを活用することで、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いだした。

研究分担者

- (1) 井川正道 福井大学第二内科
- (2) 大竹 明 埼玉医科大学小児科
- (3) 小坂 仁 自治医科大学小児科
- (3) 高島成二 大阪大学大学院医学研究科
- (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) 山嵜達也 東京大学医学部耳鼻咽喉科

- (8) 西野一三 国立精神・神経医療研究センター
- (9) 中川正法 京都府立医科大学附属北部医療センター
- (10) 中村 誠 神戸大学大学院医学系研究科 外科系講座眼科学
- (11) 松村達雄 国立病院機構東京医療センター
- (12) 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) 竹下絵里 国立精神・神経医療研究センター
- (7) 田中雅嗣 東京都健康長寿医療センター

A. 目的

ミトコンドリアはすべての細胞内にあって、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) 診断治療体制の構築【後藤、大竹、村山】

ミトコンドリア病の確定診断におけるミトコンドリアDNA検査、核遺伝子パネル検査の保険収載を目指し、令和2年12月に厚労省へ提出した診断基準において、遺伝学的検査の重要性を明確化した。令和3年度は、保険収載等の医療への組み込みを継続する。また、指定難病と小児慢性特定疾患における病型分類、診断基準等の考え方に開きがある。この点については、小児例の成人移行の問題として検討を継続する。医療イノベーションで計画されている都道府県単位の「新・難病医療拠点病院及び難病医療地域基幹病院構想」に沿って「ミトコンドリア病に詳しい医師のネットワーク」の構築を目指す。

2) 「患者ケア標準書」の作成【全員】

平成28年12月に刊行した「ミトコンドリア病診療マニュアル2017」においては、現在のミトコンドリア病の診療状況をまとめた。その改訂を見据えつつ、各診療科のエキスパートの意見をまとめた「患者ケア標準書」の作成を目指す。循環器、耳鼻科などのミトコンドリア病で認められる多臓器症状に関しては、関連学会などに協力を呼びかけながら、本研究班が中心となり作成する。

3) 患者レジストリーの運用拡大【後藤、大竹、三牧】

すでに成人は国立精神・神経医療研究センターにおいてRemedy方式の患者レジストリーシステムを構築しており、それを拡充させる。小児は、MOバンクにおいて患者レジストリーを始めており、Leigh症候群以外は超希少な疾患が多いため、欧米の患者レジストリーとの連携が有用になる。2つのレジストリーの特徴を有効に生かし、国内だけでなく国際的な共同治験等の将来の臨床研究、治験の推進に役立てる。

4) ミトコンドリア病に対する生殖補助医療の検討【後藤】

欧米で始まっている胚に対する核移植は、CSTI(総合科学技術・イノベーション会議)での議論を経て本邦では時期尚早という判断になった。一方で、着床前診断や胚を用いた基礎研究への道が開かれ、これらの技術の科学性、効果や安全性、倫理問題については本研究班で議論を継続させる。

5) アウトリーチ活動と国際連携【全員】

疾患セミナーの企画・実行や難病情報センターからの情報発信を行う。今年度も患者会との連携、市民公開講座を開催する。

6) 疫学研究【後藤、松田、藤野、三牧】

平成30年度から開始した疫学研究では、DPCデータを活用して、全国の医療機関におけるミトコンドリア病の実態(特に登録患者数)を推測できた。今年度はNCDデータも活用して、各種臨床指標が抽出可能かどうかを検討する。

C. 結果と考察

1) 診断治療体制の構築

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。令和2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、厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会で令和3年11月から審議が継続している。審議会ですべて示されているスケジュールに依ると、正式な告示と通知の改正は令和5年になるとされている。

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。

2) 「患者ケア標準書」の作成

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ものの、診断基準の改訂が令和3年度に予定されていた。しかし、その改正の確定は令和5年になる予想で、その確定を待って改訂第2版を発行することにしている。

また、AMED実用化研究班（村山班）と協力して、診療ガイドライン策定を行う予定で、その作業中である。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、Minds方式のガイドラインの作成は断念し、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。

3) 患者レジストリーの運用拡大

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

ジストリーを行っている。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、2022年3月現在で20名の登録を終了した。

4) ミトコンドリア病に対する生殖補助医療の検討
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常な子が生まれたと発表した。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。

①ミトコンドリア病研究を目的とし、ヒト受精卵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（令和3年6月30日）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措置を定めることとなった。

以上から、核移植の臨床応用は継続審議となる一方、基礎研究においては核移植を含めた「ヒトは核移植胚研究」が容認され、ミトコンドリア病及びミトコンドリアの基礎研究において胚の利用への道が開かれた。

5) アウトリーチ活動と国際連携

AMED 村山班と連携して、患者会活動 (WEB 勉強会) の支援をおこなった。コロナ禍の中で、国際学会等における海外の研究者や患者との交流は困難であった。

6) 疫学研究

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、その解析結果を令和 2 年 4 月に「厚生指標」に報告した。さらに NBD データを用いた疫学研究を実施し、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、令和 3 年 4 月に英文誌に報告した。

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：核ゲノムに存在するミトコンドリアではたらく遺伝子。ヒトゲノム事典 (編集：斎藤成也他)，一色出版，東京，202-204. 2021 Nov

後藤雄一：ミトコンドリア病，V453 頁-V457 頁 (内科学、

第 12 版、朝倉書店、東京) 2022 Mar

井川正道，他. 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

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，2020 年 4 月号 (第 67 巻第 4 号)

Ibayashi K, Fujino Y, Mimaki M, Fujimoto K, Matsuda S, Goto Y. Estimation of the number of patients with mitochondrial diseases: A descriptive study using a nationwide database in Japan. *Journal of Epidemiology* doi: 10.2188/jea.JE20200577 Epub 2021 May

Bonora E, Chakrabarty S, Kellaris S, Tsutsumi M, Bianco F, Bergamini C, Ullah F, Isidori F, Liparulo I, Diquigiovanni C, Masin L, Rizzardi N, Cratere MG, oschetti E, Papa V, Maresca A, Cenacchi G, Casadio R, Martelli P, Matera I, Ceccherin I, Fato R, Raiolal G, Arrigo S, Signa S, Sementa AR, Severino M, Striano P, Fiorillo C, Goto T, Uchino S, Oyazato Y, Nakamura H, Mishra SK, Yeh Y-S, Kato T, Nozu K, Tanboon J, Morioka I, Nishino I, Toda T, Goto Y, Ohtake A, Kosaki K, Yamaguchi Y, Nonaka I, Iijima K, Mimaki M, Kurahashi H, Raams A, MacInnes A, Alders M, Engelen M, Linthorst G, de Koning T, den Dunnen W, Dijkstra G, van Spaendonck K, van Gent DC, Aronica EM, Picco P, Carelli V, Seri M, Katsanis N, Duijkers FAM, Taniguchi-Ikeda M and De Giorgio R: Biallelic variants in LIG3 cause a novel mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Brain* 144

(5): 1451-1466, 2021 Apr.

Ikawa M, et al. Molecular imaging for mitochondrial metabolism and oxidative stress in mitochondrial diseases and neurodegenerative disorders. Biochim Biophys Acta Gen Subj. 1865:129832, 2021

Kanemoto K, Kashio A, Ogata E, Akamatsu Y, Koyama H, Uranaka T, Hoshi Y, Iwasaki S, Yamasoba T. Cochlear Implantation in Patients with Mitochondrial Gene Mutation: Decline in Speech Perception in Retrospective Long-Term Follow-Up Study. Life 12(4):482, 2022

Sakata A, Kashio A, Koyama H, Uranaka T, Iwasaki S, Fujimoto C, Kinoshita M, Yamasoba T. Long-Term Progression and Rapid Decline in Hearing Loss in Patients with a Point Mutation at Nucleotide 3243 of the Mitochondrial DNA. Life 12(4) 543, 2022

2. 学会発表

国際学会

なし

国内学会

後藤雄一: ミトコンドリア脳筋症の最新情報. 第37回小児神経筋疾患懇話会, オンライン, 2021.8.28.

Goto Y: Topics on therapeutics for mitochondrial diseases. Symposium 1AS-03 “Mitochondria link higher-ordered biological functions and medical sciences”, 第44回日本分子生物学会, 横浜, 2021.12.1.

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

三牧正和: 小児神経診療の進歩がもたらす新たなChallenge. 第48回日本マスキリーニング学会、教育講演、千葉、2021年9月17日

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

RTT 患者データベースに登録されている 180 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た。今年度は、9 件の RTT の遺伝子診断を行い、RTT 診断基準合致 7 例のうち 6 例は *MECP2* 遺伝子に病的バリエーションが同定された。RTT 診断基準非合致 2 例は病的バリエーションが同定されなかった。また、1 例の *FOXG1* 遺伝子異常と 1 例の *CDKL5* 遺伝子異常の症例は RTT 診断基準を満たさなかった。

MECP2 遺伝子異常が明らかな RTT 患者は 21 名のてんかんについて検討した結果、てんかんを有する患者は 13 名 (62%) で、発症年齢は 1-13 歳 (中央値 4 歳) であった。発作型は、焦点発作が 12 名、ミオクローヌス発作が 1 名、てんかん性スパズムが 1 名であった。抗てんかん薬で発作が消失した例の遺伝子変異は、T158M、R168X、R255X、R306C であるが、関連性は明らかではなかった

難病情報センター (<https://www.nanbyou.or.jp/>) の記載の見直しをおこなった。

RTT および RTT 類縁疾患の早期乳児例など若年例では、診断基準をみたす例が少なく、発達の遅れ出現時に診断を確定することは難しいが、網羅的ゲノム解析では、それが可能となる。自験例から早期診断例、非典型例を検討した。

国際化による希少疾患の自然歴の解明が期待できる。また公開シンポジウムと研究成果の発表による患者及び国民の疾患への理解の普及が期待できる。

研究分担者

- (1) 伊藤雅之 国立精神・神経医療研究センター
- (2) 松石豊次郎 久留米大学高次脳機能研究所
- (3) 黒澤健司 神奈川県立こども医療センター
- (4) 高橋 悟 旭川医科大学小児科
- (5) 青天目 信 大阪大学医学部附属病院小児科

研究協力者

- (1) 原 宗嗣 久留米大学小児科
- (2) 弓削康太郎 久留米大学小児科

A. 研究目的

レット症候群 (RTT) の多角的な臨床研究を目的とする。RTT の患者データベースの拡充と追跡調査による自然歴、臨床実態の解明と診断基準を検証する。また、RTT 患者の QT 延長症候群や個々の問題点の検討、マイクロアレイ染色体検査などの網羅的ゲノム解析を含めた臨床遺伝学的解析を行う。RTT 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する。また、患者家族会との学習・相談会を行い、国際化の推進を行う。

B. 研究方法

- (1) RTT 患者データベースの追跡調査と国際化
RTT 患者データベース登録の 155 例の患者追跡調査を行う。同一患者での症状の変化を経年的に解析し自然歴を明らかにする。さらに、日欧米豪との国際化により、大規模な自然歴調査を行う。
【伊藤、松石、高橋】
- (2) 診療支援
希少疾患である各疾患の診断・診療と遺伝子検査の相談を受け、必要に応じて遺伝子診断を行う。
【高橋、黒澤】
- (3) レット症候群 (RTT) の疾患認知向上
医療従事者には、診断・診療と遺伝子検査の相談を行う。一般社会には、患者家族会のホームページを通して疾患情報と本研究班の活動情報を提供する。
【伊藤】
- (4) 患者とその家族の支援
各患者家族会との交流を従来行っている。最新の情報を提供しながら、多方面の支援を提供する。
【伊藤、松石、高橋、青天目、黒澤】
- (5) 学習会と公開シンポジウム等による研究結果

の公表

各疾患において、年 2 回の学習会や講演会、シンポジウムを開催する。【伊藤、松石、高橋、青天目】

C. 結果

(1) RTT 患者データベースの追跡調査と国際化

RTT 患者データベース登録の患者追跡調査を 36 例について行い、15 例の回答を得た。今後、同一患者での症状の変化を経年的に解析し自然暦を明らかにする。未回収分は引き続き追跡調査への協力を要請する。また、日欧米豪の研究者との交流を継続している。

(2) 診療支援

令和 2 年度以降、RTT の遺伝子検査の相談を 40 件受け、そのうち 31 例の遺伝子診断を行い、27 例の確定診断を得た。

(3) レット症候群 (RTT) の疾患認知向上

医療従事者から、7 例の診断・診療と遺伝子検査の相談を受けて対応した。また、患者家族会のホームページ (<https://npo-rett.jp>) を通して疾患情報と本研究班の活動情報を提供した。

(4) 患者とその家族の支援

各患者家族会との交流を従来行っているが、令和 2 年度と令和 3 年度は COVID19 の影響により研修会を中止した。

(5) 学習会と公開シンポジウム等による研究結果の公表

年 2 回の講演会やシンポジウムを開催しているが、令和 2 年度と令和 3 年度は COVID19 の影響により、規模を縮小して web 開催した (令和 3 年 2 月)。

D. 考察

RTT の臨床研究では、RTT の自然暦調査は、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。また診療支援体制が確立してきているものの、遺伝学的診断は高額で高度な技術を要することから、継続的な診断には国による経済的な支援が必要である。

患者会の活動支援、疾患情報提供については継続的に実施することが必要であり、難病情報線センター等の活動を通じて実施することが肝要と考える。

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。遺伝学的診断体制を確立した。また、臨床研究から得られた新たな治

験の情報提供と具体的な新治療に向けた体制を確立する必要がある。

F. 研究発表

1. 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。