

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

ミトコンドリア病のレジストリと生殖補助医療に関する研究

分担研究者：大竹 明 埼玉医科大学病院 特任教授

研究要旨

小児期を中心にミトコンドリア病レジストリ（J-MO bank）を拡張しつつ難病プラットフォームへの提供も継続し、今年度末現在でリー脳症を中心に155名の登録をいただいた。2023年12月には倫理の修正申請（病2021-094）を行い、分担研究施設60、研究協力施設281からなる日本を挙げた研究体制とし、国内では535名に対し新規登録依頼状を発送し、現在その追加登録の集計を行なっている。さらに国際レジストリ（GENOMIT）への登録も始めた。

29家系41妊娠（核DNA変異38名、mtDNA変異3名）に対し遺伝カウンセリング後に出生前診断を行い、13名（40%）に発端者と同じ病的バリエーションを認めた。並行し着床前診断も5名（核遺伝子3名、Mt遺伝子2名）に実施し、m. T8993G変異の1名で妊娠が確認され継続中である。マウス受精卵を用いたPGT基礎研究も計画しており、今後より安全で妊娠率の高い方法の確立を目指す。

A. 研究目的

ミトコンドリア病の患者レジストリを構築し、日本発を中心に各種新規治療薬の開発に協力する。患者系に出生前診断、着床前診断を提供し、並行してマウス受精卵を用いたPGT基礎研究も行い、今後より安全で妊娠率の高い方法の確立を目指す。

B. 研究方法および研究結果

主治医と協力して登録シートに患者さんご自身で記載いただき、ご自身で投函いただく。絨毛または羊水を用いた遺伝子検査による出生前診断と行なう。体外受精を応用した着床前遺伝学的検査を行なう。

（倫理面への配慮）

埼玉医科大学病院IRBにて承認済み承認済（病2021-094）

C. 研究結果

小児期を中心にミトコンドリア病レジストリ（J-MO bank）を拡張しつつ難病プラットフォームへの提供も継続し、今年度末現在でリー脳症を中心に155名の登録をいただいた。2023年12月には倫理の修正申請（病2021-094）を行い、分担研究施設60、研究協力施設281からなる日本を挙げた研究体制とし、国内では535名に対し新規登録依頼状を発送し、現在その追加登録の集計を行っている。さらに国際レジストリ（GENOMIT）への登録も始めた。

29家系41妊娠（核DNA変異38名、mtDNA変異3名）に対し遺伝カウンセリング後に出生前診断を行い、13名（40%）に発端者と同じ病的バリエーションを認めた。並行し着床前診断も5名（核遺伝子3名、Mt遺伝子2名）に実施し、m. T8993G変異の1

名で妊娠が確認され継続中である。

マウス受精卵を用いたPGT基礎研究も計画しており、今後より安全で妊娠率の高い方法の確立を目指す。

D. 考察

今後も診断患者への登録票送付を加速し、一層の新規患者登録数の増加を目指す。その中で今まで以上に難病プラットフォームへの登録拡大も目指すと同時に、GENOMITを中心に国際レジストリとの協力も進め、日本発を中心に各種新規治験薬の開発にも協力して行きたい。マウス受精卵を用いたPGT基礎研究も計画しており、今後より安全で妊娠率の高い着床前診断法の確立を目指す。

E. 結論

ミトコンドリア病レジストリ (J-MO Bank)への登録は順調に増加しており、今後は定期的安否の確認も継続し、国際レジストリへの協力も加速する。

着床前診断については、マウス受精卵を用いた基礎研究も計画しており、今後より安全で妊娠率の高い方法の確立を目指す。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kishita Y, **Ohtake A**, et al. J Med Genet. 2023 Apr 13: jmg-2022-109027. doi: 10.1136/jmg-2022-109027.
- 2) Omichi N, **Ohtake A** et al. Journal of Human Genetics 2023; <https://doi.org/10.1038/s10038-023-01156-y>
- 3) Francesco S, **Ohtake A**, et al. J

Clin Immunol. 2023 Sep 28. doi: 10.1007/s10875-023-01584-7.

- 4) Ittiwut C, **Ohtake A**, et al. Sci Rep. 2023 Dec 12;13(1):22005. doi: 10.1038/s41598-023-49161-7.
- 5) Miyauchi S, **Ohtake A**, et al. Sci Rep. 2024 Feb 27;14(1):4820. doi: 10.1038/s41598-024-55293-1.
- 6) Bornha NN, **Ohtake A**, et al. Mitochondrion. 2024 Mar 2:101858. doi: 10.1016/j.mito.2024.101858.
- 7) Suzuki-Ajihara S, **Ohtake A**, et al. Mol Genet Metab Rep. 2023 Mar 17;35:100966. doi:10.1016/j.ymgmr.2023.100966.
- 8) 難波 聡、**大竹 明**. 臨床婦人科産科 78(2): 228-235, 2024