

分担研究報告書

診療体制の整備、生殖補助医療

研究分担者 後藤 雄一 国立精神・神経医療研究センターMGC 特任研究部長

研究要旨 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 QIL の向上、適切な治療をめざして、特に遺伝学的検査を中核とする診断体制の構築について活動を行った。令和6年4月改訂の診断基準に合わせて、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。生殖補助医療については、総合科学技術・イノベーション会議（CSTI）の方針に基づき、令和3（2021）年6月に、「クローン技術規正法」に基づく「特定胚の取扱いに関する指針」が改正され、余剰胚の利用した核置換技術の基礎研究が容認されたのに加えて、続いて令和6（2024）年2月に、「ヒト受精胚の作成を行う生殖補助医療に関する倫理指針」（ART 指針）及び「ヒト受精胚に遺伝情報改変技術を用いる研究に関する倫理指針」（ゲノム編集指針）が改正され、新規胚を用いたミトコンドリア病の核置換技術を用いた研究が容認された。

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。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、多様な臨床症状に加え、最近の遺伝学的検査の重要性を鑑み、それらを踏まえた診断基準の変更を必要としていた。

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をめざす。また、生殖補助医療の情報収集と本邦での臨床応用の妥当性を吟味することを目的とする。

B. 方法

1) 遺伝学的検査の実施と診断体制の整備

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、順天堂大学、埼玉医科大学などを中心として、mtDNA 検査と核 DNA 上の原因遺伝子の検査について、医療の中で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。

2) 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。

C. 結果と考察

1) 遺伝学的検査

最近の遺伝学的検査法の進歩により、診断可能な疾病が大幅に増加し、令和3年度からミトコンドリア病の遺伝学的検査が保険収載された。一方で、ミトコンドリア病の場合は、核 DNA 上の病因遺伝子が300以上にのぼり、またミトコンドリア DNA の量的・質的变化も病因となる。今回の保険収載で規定された検査料で

はこれらを網羅的に行う事は困難である。そのため、検査会社が担う部分は遺伝学的検査の一部にならざるを得ず、そこに含まれない遺伝学的検査をどのような体制で行うかが重要な課題となっている。

研究班としてこの課題に対応するために、これまで全国から遺伝学的検査を依頼されてきた国立精神・神経医療研究センターと順天堂大学が協議を行い、まずは順天堂大学が病因の確定しているバリエーションを調べるパネル検査を衛生検査所登録のある病院ラボで行うこととなった。その上で、未確定の症例については、研究としてさらなる解析を行う体制とした。一方、国立精神・神経医療研究センターでは、衛生検査所登録が遅れており、従来通り、筋生検症例を中心に研究として主にミトコンドリア DNA 検査を実施した。近いうちに、衛生検査所登録を行い、全国からの診断依頼に応える準備を始めた。

このような遺伝学的検査に必要な「遺伝カウンセリング」に資するハンドブックを改訂した。初版を2012年に出版し、今回は令和6年4月に改訂される新しい診断基準を記した内容になっており、冊子体とともに、難病情報センターのHPからダウンロードできるようにした。



遺伝学的検査に加えて、生化学検査や病理検査のできる施設を確保し、我が国の診断体制を維持しており、今後の難病行政に対応することとしている。

2) 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 DNA の

m.8993T>G 変異をもつリー脳症の第1子をもつ母から健常な子が産まれたと発表した。この方法では、父と母(核ゲノム)に加えて別の女性(ミトコンドリアゲノム)が関わっており、「3人の親」がいる子となる。英国内でも、英国外でも倫理的問題があると議論されてきており、米国では禁止された行為であった。

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。

会議の結果、令和3(2021)年6月に、「クローン技術規正法」に基づく「特定胚の取扱いに関する指針」が改正され、ミトコンドリア病研究を目的とし、ヒト受精卵(余剰胚)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、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された。

さらに、令和4(2022)年2月のCSTIにおいて、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課題が検討され、新規胚を用いた基礎研究も容認され、令和6(2024)年2月に、「ヒト受精卵の作成を行う生殖補助医療に関する倫理指針」(ART指針)及び「ヒト受精卵に遺伝情報改変技術を用いる研究に関する倫理指針」(ゲノム編集指針)が改正され、新規胚を用いたミトコンドリア病の核置換技術を用いた研究が容認された。

以上から、これらは、受精卵を作成した日から14日以内の取扱期間や胎内への移植等が禁止され、文科大臣認定を要する研究になるものの、ミトコンドリア病における受精や発生初期の動態を研究できる基盤ができたことを意味し、今後の研究に期待する。

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は喫急の課題であり今後も重点的に検討する。また、余剰胚、新規胚での核移植等の基礎研究が我が国で可能となった。今後の基礎研究に期待する

とともに、欧米での核移植症例の情報等を収集して、我が国でも核置換治療の是非をさらに検討してゆく。

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：後藤雄一：MELAS の遺伝学的検査とその注意点は？ ミトコンドリア病診療マニュアル 2023（編集：日本ミトコンドリア学会）診断と治療社，東京，pp149-151，2023 June

後藤雄一：ミトコンドリア病は多様性の疾患—病因、病態、治療の現在. 小児内科 55: 1953-1961, 2023 Dec

その他

国立精神・神経医療研究センター病院ゲノム診療部 遺伝カウンセリング科：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—第2版. 10. 30, 2023

【難病情報センターHP からダウンロード可能
https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2023/12/mt_handbook_v2.pdf】

2. 学会発表
国際学会
なし

国内学会
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