

ミトコンドリア病の診療水準やQOL向上を目指した調査研究

研究代表者 三牧 正和 帝京大学医学部小児科学講座・主任教授

研究要旨 ミトコンドリア病は指定難病の1つで、患者数は約2,000人である。その症状は神経症状を中心とするものの多臓器に及ぶため、代謝性疾患、心筋疾患、腎疾患等としても重要な病気であり、診療科横断的な対応が求められる。さらに、医療の進歩が影響して小児期発症の患者が成人年齢に至る例が増加し、小児科から成人診療科への移行期医療、縦断的診療連携も必要である。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、多領域の専門家により診断基準や重症度分類の検討、診断・治療体制の整備を進めている。令和5年度は診療マニュアルの改訂・発行を行い、診療の標準化・均霑化を目指して研究会や学術集会でのシンポジウムの企画し開催した。診断体制の整備においては、遺伝学的検査の保険収載された遺伝学的検査を開始して臨床実装化した。また、患者レジストリの整備・拡大、ミトコンドリア病パンフレットの改訂版作成を実施し、関係機関に配布した。アウトリーチ活動については、AMED研究班と協働して市民公開フォーラムを開催した。生殖補助医療については、出生前診断や基礎研究の推進を支援した。疫学研究においては、National Databaseを活用して有病者数等について記述的な統計解析を行う調査を開始した。

研究分担者

- (1) 井川正道 福井大学 学術研究院医学系部門
- (2) 大竹 明 埼玉医科大学 ゲノム医療科・小児科
- (3) 岡崎康司 順天堂大学 大学院医学研究科
- (4) 小坂 仁 自治医科大学 小児科
- (5) 後藤雄一 国立精神・神経医療研究センター メディカルゲノムセンター
- (6) 小牧宏文 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター
- (7) 立花眞仁 東北大学 大学院医学系研究科 周産期医学分野
- (8) 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
- (9) 藤野善久 産業医科大学 産業生体科学研究所
- (10) 村山 圭 順天堂大学 大学院医学研究科
- (11) 八ツ賀秀一 福岡大学医学部 小児科学講座
- (12) 今澤俊之 国立病院機構千葉東病院診療部 統括診療部長
- (13) 武田充人 北海道大学大学院医学研究院 生殖・発達医学分野 小児科学教室

A. 目的

本研究の目的は、ミトコンドリア病に診療に関する新しい知見に基づく診断基準の検証や改訂、診断・治療体制の整備、医療者や一般社会への最新情報の周知、疾患啓発を行い、広く医療行政に貢献することである。

ミトコンドリア病は指定難病の1つで、患者数は約2,000人である。その症状は神経症状を中心とするものの多臓器に及ぶため、代謝性疾患、心筋疾患、腎疾患、眼疾患等としても重要な病気であり、診療科横断的な対応が求められる。さらに、医療の進歩が影響して小児期発症の患者が成人年齢に至る例が増加し、小児科から成人診療科への移行期医療、縦断的診療連携も必要である。本研究では、多領域の専門家により診断基準や重症度分類の検討、診断・治療体制の整備を進める。特に、ミトコンドリア病の遺伝学的検査と遺伝カウンセリングの重要

性が増しており、わが国全体のゲノム医療の推進に対応して遺伝子検査を位置づけてゆく。

ミトコンドリア病の確定診断には、遺伝子、生化学、病理検査等の専門性の高い検査が必要であり、集約的診断体制が必要である。令和4年にミトコンドリア病の遺伝学的検査が保険収載されたことを受け、包括的な診断体制を構築するために、検査受注のシステムを整備する。また、診療マニュアルの改訂、発行を行い、その周知、啓発活動を通して診療レベルの向上、標準化、均霑化を推進する。着床前診断、核移植などの生殖補助医療の課題を検討し、その内容を広く社会に広報する。また、これまでに構築した患者レジストリの拡充を推進し、超希少疾患については海外活動と連携するとともに、ミトコンドリア病の疫学的研究を行う。

B. 方法

1) 診断体制の整備【三牧、村山、岡崎、西野、後藤、今澤、武田】

ミトコンドリア病の確定診断には種々の検査が必要だが、中でも令和4年に保険収載されたミトコンドリア病の遺伝学的検査については、検査体制の整備が喫緊の課題である。ミトコンドリア病の場合、核DNA上の病因遺伝子が350以上報告されており、ミトコンドリアDNAの量的変化や、点変異や欠失・重複等の質的变化も原因となる特殊性があるため、これらの病因を網羅的に検索するためには困難を伴う。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順天堂大学と国立精神・神経医療研究センター（NCNP）とで協議を行い、まず順天堂大学にて血液検体を用いて病因の確定しているバリエーションを調べる遺伝子検査を開始することとした。NCNPでは、筋生検症例を中心に研究として遺伝学手検査を継続する方針とした。また、遺伝学的検査に必要な遺伝カウンセリングに資する「ミトコンドリア病ハンドブック」の改訂作業を行った。

2) 治療体制の整備【三牧、村山、小坂、八ツ賀、井

川、今澤、武田】

本研究班では、日本ミトコンドリア学会の協力のもと、AMED難治性疾患実用化研究班（村山圭代表）と協働して「ミトコンドリア病診療マニュアル2017」の改訂作業を進めた。さらに、医療者を対象とした研究会等を開催し、マニュアルの周知等を通して診療の標準化、均霑化を図る活動を展開している。また、多彩な症状を呈するミトコンドリア病に対応すべく、心筋症や腎症の専門家を委員に加え、診断基準や重症度分類の改訂に向けた検討を行っている。

また、治療可能なミトコンドリア病の一つである原発性コエンザイムQ10欠乏症の早期治療介入に繋げるため、早期診断法についての研究を行った。

3) 患者レジストリの運用拡大【小牧、村山、大竹、西野】

患者レジストリについては、AMED実用化研究班と連携して行うこととし、小児患者のレジストリシステム（J-MOバンク）においてLeigh症候群等の患者登録を進めている。NCNPにおいてはRemudy方式の患者レジストリを構築し、三大病型（MELAS、CPEO、MERRF）等の登録を、成人症例を中心に進めている。さらなる登録数の増加にむけた方策を検討し、システムの改変について準備した。超希少疾患については、海外活動と連携する。

4) アウトリーチ活動【三牧、村山、小坂、井川】

患者会との連携を深化させ、患者・家族のニーズを把握し、その想いを医療者・研究者が共有する環境を醸成させるために、令和6年2月にミトコンドリア病研究公開フォーラムを開催した。また、医療者、患者・患者家族へ最新の情報を提供するために、難病情報センターのホームページの情報更新を行った。

5) ミトコンドリア病に対する生殖補助医療の検討【立花、大竹、後藤】

重篤なミトコンドリア病に対する出生前診断が国内外で進んでいる。本研究班では、埼玉医科大学にて、難治性のミトコンドリア病に対する出生前診

断、着床前診断を推進している。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していく。

また、ミトコンドリアDNA変異で発症する疾患に対し、健康な次子を得るために核移植治療が海外で始まっている。本邦では政府の科学技術・学術会議生命倫理・安全部会特定胚等研究専門委員会にて、ミトコンドリア病の研究を目的としたヒト受精卵（余剰胚）への核置換技術を用いた基礎的研究について、令和3年に承認された。これらの新技術の科学性、効果や安全性、倫理課題についても本研究班で検討している。また、凍結融解卵を用いた極体移植によるミトコンドリア置換の効率を、マウス卵とヒト凍結融解卵を用いて検討した。

6) 疫学研究【藤野、ハツ賀】

これまで、わが国ではミトコンドリア病を含む希少疾患の疫学調査の多くがアンケート方式によって行われてきた。しかし、アンケート用紙を使用する調査方法は、人的・時間的・費用的に負担の大きいものである。本研究では、厚生労働省が管理するレセプト情報である、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うこととした。

C. 結果と考察

1) 診断体制の整備

令和4年度に保険収載された遺伝学的検査を、令和5年秋より順天堂大学にて開始した。血液検体を受け付け、ミトコンドリアDNAの全周配列解析、およびミトコンドリア病の原因遺伝子を搭載した核遺伝子パネル解析を開始し、臨床実装した。ミトコンドリアDNAのバリエーションは血液検体のみでは検出されないことがあるため、NCNPにて筋生検症例を中心に研究としてミトコンドリアDNAの全周解析を行い、点変異や欠失・重複の検出を継続した。両施設を中心として、生化学的、病理学的解析も用いた包括的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にし

ている。

また、医師が患者に遺伝学的検査の説明を行う際に使用するハンドブックを改訂した。今回は令和6年公表の診断基準をはじめ新しい情報を記載した。冊子体を全国遺伝子医療部門連絡会議に参加している施設を中心に幅広く医療機関に配布し、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

(https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2023/12/mt_handbook_v2.pdf)。

2) 治療体制の整備

AMED実用化研究班と協働して「ミトコンドリア病診療マニュアル2017」の改訂作業を進め、令和5年6月に「ミトコンドリア病診療マニュアル2023」を発行した。診療レベルの向上を目指し、令和5年11月には、医療者向けのミトコンドリア病研究会を開催した。日本神経学会や日本小児神経学会等の協力を得て、診療マニュアルの周知や、成人診療科と小児科の連携を図るための啓発活動を行うために、令和6年度の日本小児神経学会の学術集会等でのシンポジウムを企画している。小児科から成人診療科への移行期医療、縦断的診療連携についての検討を継続し、今後の診断基準の改訂に対応する。

原発性コエンザイムQ10の早期診断、早期治療介入を可能とするために、非侵襲的診断法の検討を行った。しかしながら、血液検体由来のリンパ芽球では、コエンザイムQ10の低下を検出できなかった。診断のためには筋生検や皮膚生検が必要だと考えられる。

3) 患者レジストリの運用拡大

小児患者のレジストリシステムにおいては、令和6年3月までに155例を登録した。NCNPのRemedy方式の患者レジストリでは、令和5年12月までに36名の成人患者の登録が完了した。さらなる登録数の増加にむけ、新規登録や年次情報更新に医師の関与が必須でない条件とし、Webベースで登録が完了できるようなシステムの改変を計画している。

超希少疾患に関する海外活動との連携も行っている。令和5年度は、11月に開催された日本ミトコンド

リア学会年會に、POLG Foundation (ミトコンドリア病の一病型であるPOLG遺伝子異常による疾患の医学研究の推進を目的とする海外の団体) の代表者を招待するとともに、本邦での調査を行った。日本では極めて稀な疾患であることが明らかとなり、同年会で報告した。

4) アウトリーチ活動

AMED実用化研究班と共同で、令和6年2月にミトコンドリア病研究公開フォーラムを開催した。オンライン開催により約160名の参加があった。当研究班の研究分担者、遺伝学的検査や創薬に関わる研究者、さらには患者会の代表が講演し、活発な質疑応答、意見交換が行われた。今後も患者家族、医療従事者、研究者、関連企業を含むオールジャパン体制による開催を継続し、患者・市民参画の充実を目指すことが重要である。また、医療者、患者・患者家族へ最新の情報を提供するために、難病情報センターのホームページの情報更新を行った。

5) ミトコンドリア病に対する生殖補助医療の検討

埼玉医科大学にて、29家系41妊娠(核DNA変異38名、mtDNA変異3名)に対し出生前診断を行い、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、ミトコンドリア遺伝子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。今後も倫理的配慮を行ったうえで生殖補助医療を推進し、知見を蓄積していく。ミトコンドリアDNA変異で発症する疾患に対する核移植治療についても、引き続き検討している。凍結融解卵を用いた極体移植によるミトコンドリア置換の効率の検討においては、マウスでは凍結融解前に極体移植を行うことによりミトコンドリア置換の効率があがること、ヒトにおいては凍結融解卵でも移植可能であることが示された。

6) 疫学研究

NDBを用いた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のために、ミトコンドリア病に関する傷病名コードを議論の上で決定した。令和6年1月に厚生労働省にミト

コンドリア病に関するNDBデータの提供について申し出を行い、審査の結果、無条件承諾であることが通知された。今後、完成した集計表を厚生労働省から受領し、ミトコンドリア病患者の有病者数について記述的な統計解析を行う予定である。

D. 結論

本研究班の活動はAMED実用化研究班(村山班)と連携しながら進めている。オールジャパン体制で診断システムの整備を行った。診療マニュアルの改訂版を発行するとともに、治療の標準化、均霑化のために、その周知、啓発活動を展開した。市民公開フォーラム等の開催を通して、患者会との交流を行い、患者・市民参画を進めた。生殖補助医療を推進しつつ、核移植についての情報収集と基礎研究の支援を行い、日本での実現可能性についての議論を継続した。患者レジストリの登録数を増やしたが、自然歴の把握や臨床試験に役立てるために、今後さらに拡充していく必要がある。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

著書、総説

村山圭、小坂仁、三牧正和、日本ミトコンドリア学会編集：ミトコンドリア病診療マニュアル2023. 診断と治療社、東京、2023

内野俊平、三牧正和：ミトコンドリア病. エキスパートが教える 小児の薬物治療 疾患別 神経筋疾患, 小児内科 55(増刊), 東京医学社、東京、583-588, 2023

三牧正和:ミトコンドリア病. 成人診療医にも知ってもらいたい小児神経疾患診療のポイント, 医学のあゆみ

288(9), 医歯薬出版, 東京, 766-772, 2024

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, 東京医学社, 東京, 1953-1961, 2023

原著論文

Kawamura H, Ikawa M, et al. Low-frequency maternal novel MYH7 mosaicism mutation in recurrent fetal-onset severe left ventricular noncompaction: a case report. *Front Pediatr.* 2023;11:1195222.

Kishita Y, Ohtake A, Murayama K, Okazaki Y. et al. *J Med Genet.* Strategic validation of variants of uncertain significance in ECHS1 genetic testing. 60(10):1006, 2023

Omichi N, Ohtake A, Murayama K, Okazaki Y, et al. Novel ITPA variants identified by whole genome sequencing and RNA sequencing. *J Hum Genet.* 68(9): 649, 2023

Watanabe C, Osaka H, Okazaki Y, Murayama K, Ohtake A, et al. Total and reduced/oxidized forms of coenzyme Q(10) in fibroblasts of patients with mitochondrial disease. *Mol Genet Metab Rep.* 34: 100951, 2023

Miyauchi S, Ohtake A, Osaka H, et al. Apomorphine is a potent inhibitor of ferroptosis independent of dopaminergic receptors. *Sci Rep.* 14(1):4820. 2024

Eura N, Noguchi S, Ogasawara M, Kumutpongpanich T, Hayashi S, Nishino I; OPDM/OPMD Image Study Group. Characteristics of the muscle involvement along the disease progression in a large cohort of oculopharyngodistal myopathy compared to

oculopharyngeal muscular dystrophy. *J Neurol.* 270(12): 5988, 2023

Schiava M, Nishino I, et al. Clinical Classification of Variants in the Valosin-Containing Protein Gene Associated With Multisystem Proteinopathy. *Neurol Genet.* 9(5): e200093, 2023

Nagatomo Y, Yoshizawa S, Oya Y, Nishino I. Neutral lipid storage disease with myopathy with a novel homozygous *PNPLA2* variant. *Clin Neurol Neurosurg.* 228: ytd348, 2023

Yamada K, Nishino I, et al. Neutral lipid storage disease with myopathy with a novel homozygous *PNPLA2* variant. *Clin Neurol Neurosurg.* 228: 107670, 2023

Okubo R, Kondo M, Imasawa T, et al. Health-related Quality of Life in 10 years Long-term Survivors of Chronic Kidney Disease: A From-J Study. *J Ren Nutr.* 34(2):161-169, 2023

Imasawa T, et al. Changes in histopathology and heteroplasmy rates over 8 years and effectiveness of taurine supplementation in a patient with mitochondrial nephropathy caused by MT-TL1 mutation: A case report. *Heliyon.* 9(4):e14923, 2023

Naganuma T, Imasawa T, et al. Focal segmental glomerulosclerosis with a mutation in the mitochondrially encoded NADH dehydrogenase 5 gene: A case report. *Mol Genet Metab Rep.* 35:100963, 2023

2. 学会発表

国際学会

Atsuhito Takeda, Hirokuni Yamazawa, Ayako Chida-Nagai, Daisuke Sasaki, Asuka Takahata. Role of immunostaining methods in the diagnosis of mitochondrial cardiomyopathy. 10th Association for European Cardiovascular Pathology (AECVP) Biennial Meeting, Padua, Italy, 2023. 9. 21-23

国内学会

三牧正和：エキスパートから学ぼう！遺伝学的検査結果の上手な伝え方。ミトコンドリア遺伝子異常。第65回日本小児神経学会学術集会，実践教育セミナー，岡山，2023. 5. 24

Nahoko Ueda, Masakazu Mimaki, Ichizo Nishino, Yuichi Goto. Twelve patients with POLG-related disorders genetically diagnosed at NCNP. 第22回日本ミトコンドリア学会年会，筑波，2023. 11. 14

小林瑞、宮内彰彦、神保恵理子、小坂仁。Leigh脳症に対する合成アポルフィンアルカロイドの有効性の検討。第22回日本ミトコンドリア学会年会，筑波，2023. 11. 14

渡邊 知佳, 渡邊 美有紀, 今澤 俊之, 村山 圭, 大竹 明, 小坂 仁。ミトコンドリア病患者細胞におけるCoQ10酸化還元状態の検討。第22回日本ミトコンドリア学会年会，筑波，2023. 11. 15

立花 眞仁, 平賀 裕章, 菅原 淳史, 佐藤 壮樹, 高橋 友梨, 虎谷 惇平, 高橋 藍子, 横山 絵美, 志賀 尚美, 渡邊 善, 齋藤 昌利。細胞質移植を用いた新たなART治療戦略の開発を目指して。第41回日本受精着床学会総会・学術講演会，筑波，2023. 7. 27

今澤俊之。シンポジウム7:先天性代謝異常症と腎疾患「ミトコンドリア病」。第66回日本腎臓学会学術総会，横浜，2023. 6. 9

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】

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