

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、特に酸化的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。酸化的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、酸化的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⁽¹⁾。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⁽²⁾。

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

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

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⁽³⁾。

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⁽⁴⁾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⁽⁵⁾、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⁽⁶⁾。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⁽⁷⁾、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⁽⁸⁾。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⁽⁹⁾、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⁽¹⁰⁾。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⁽¹¹⁾と NDB の文献⁽¹²⁾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⁽¹³⁾。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⁽¹⁴⁾。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)(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)(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)(2021.03.06.閲覧)

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

	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

^a 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)^a

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 ^a 症候群	284	8	159	56
E888	8846080	MERRF ^b 症候群	15	1	<10	-
E888	8846084	MNGIE ^c	<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

^aNDB 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)^a

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)

^a 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。

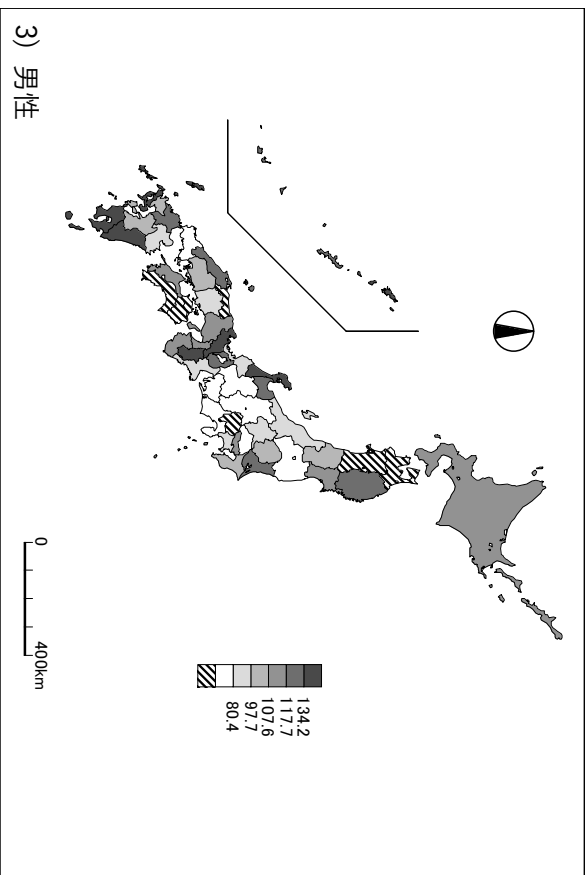
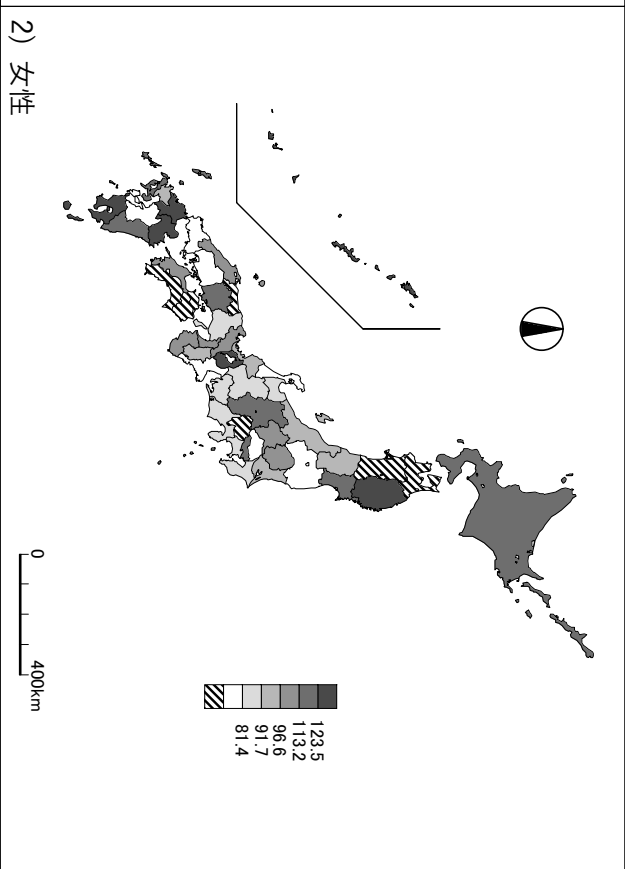
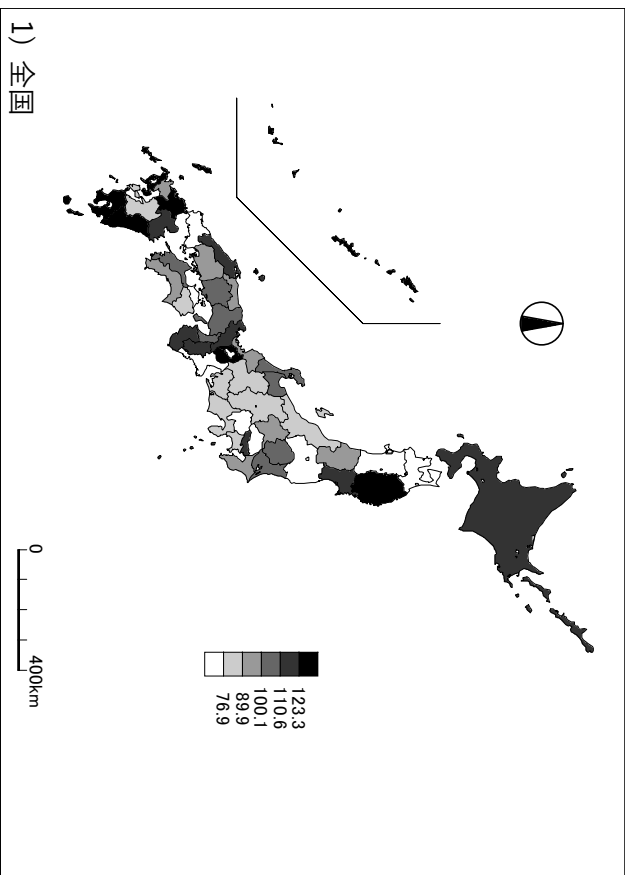


図. 都道府県別の標準化有病者割合比(SPR)²⁾

²⁾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/QILI1 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 ± 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 ± 11.5 歳（22～64歳）、平均観察期間は 5.8 ± 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」「あそべびプラス」）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ントが同定された。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ント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ント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ントが同定された。残り 2 例は、レット症候群の診断基準に合致しておらず、病的バリエント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 例で病的バリエントが同定されたが、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ントが同定された（9/9, 100%）。*FOXG1* 遺伝子と *CDKL5* 遺伝子に病的バリエント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 機会では 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^{1,2}、QT 延長を呈している患者は、9.3-26%であった^{1,2}。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