

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。

研究分担者

- | | |
|---------------------------|-------------------------------------|
| (1) 小坂 仁 自治医科大学小児科 | (10) 中川正法 京都府立医科大学付属北部医療センター |
| (2) 大竹 明 埼玉医科大学小児科 | (11) 中村 誠 神戸大学大学院医学系研究科
外科系講座眼科学 |
| (3) 高島成二 大阪大学大学院医学研究科 | (12) 松村達雄 国立病院機構東京医療センター |
| (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) 山唄達也 東京大学医学部耳鼻咽喉科 | |
| (9) 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) 末岡 浩 慶應義塾大学医学部産婦人科 |
| (7) 竹下絵里 国立精神・神経医療研究センター |
| (8) 田中雅嗣 東京都健康長寿医療センター |
| (9) 西野一三 国立精神・神経医療研究センター |

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。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

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) 診断フローチャートの作成と検査標準化

ミトコンドリア病の診断に必要な3種類の検査法（病理検査、生化学検査、遺伝子検査）の標準化と集約的な診断体制の構築を継続する。特に次世代シーケンスを中核とする遺伝学的検査の重要性が一段と増しており、臨床検査としての遺伝学的検査実施体制の構築が行われる中に、ミトコンドリア病の遺伝学的検査を位置づける。

① 遺伝学的検査の実施と標準化

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、埼玉医科大学などを中心として、mtDNA 検査と核 DNA 上の原因遺伝子について、医療の中に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。〈後藤、大竹、田中、末岡、杉本〉

② 病理検査の実施

ミトコンドリア異常を病理学的に捉えることは現在でも依然として診断に重要であり、国立精神・神経医療研究センターを中心に検査実施と標準化を行う。骨格筋以外の罹患臓器（心、肝など）の病理所見についても検討する。〈後藤、西野〉

③ 生化学検査の標準化

ミトコンドリア代謝系の異常を捉える生化学検査も確定診断に必要であり、特に小児期早期に発症する重症な代謝疾患を適切な診断できる体制を、国立精神・神経医療研究センター、埼玉医科大学等で拠点化して検査を実施し、標準化を行う。〈後藤、大竹、村山〉

2) 認定基準の改定、重症度スケール、グローバルな診断基準作成に参加

難病行政の進展に即した対応を行う。特に、全ゲノム解析等の次世代シーケンス法の臨床応用と連動させる。

〈後藤、古賀、大竹〉

3) 診療ガイドラインの作成

ミトコンドリア病では、多くの臨床病型が知られている。ミトコンドリア病に比較的好く合併する臓器症状を診ている関連診療科（循環器科：北風、耳鼻科：山唄、精神神経科：佐野、など）の専門医も参加し、AMED 難治性疾患実用化研究事業の村山班と協力して、診療ガイドラインの作成の作業を継続した〈全員〉

4) ミトコンドリア病に詳しい医師のネットワークと情報提供体制の整備とアウトリーチ活動

患者・家族や本疾患を診ている医療従事者に対して、本疾患の医療情報をホームページ等で提供する。また、患者会等での勉強会に講師として参加し、市民公開講座も実施する〈三牧、後藤〉

5) 実態調査を兼ねた患者レジストリーの構築

全国の主要な総合病院に対して、小児科、神経内科ばかりでなく、耳鼻咽喉科、眼科、精神科、循環器内科、腎臓内科、糖尿病内科などにも、調査用紙を配布する実態調査を行う。AMED 難治性疾患実用化研究事業の村山班と連携して、日本におけるミトコ

ンドリア病患者レジストリーを構築する。〈大竹、三牧〉

6) 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。〈末岡、後藤〉

C. 結果と考察

1) 診断フローチャートの作成と検査標準化

ミトコンドリア病の確定診断には、病理検査、生化学検査、遺伝子検査を行い、総合的な評価が必要である。

① 病理検査

骨格筋の病理検査は国立精神・神経医療研究センター（以下 NCNP）が中心となって実施した。

② 生化学検査

検体は線維芽細胞もしくは各臓器を用いている。

NCNP と埼玉医科大学（千葉こども病院）で行われている。NCNP は神経症状を主体とする小児・成人例を、埼玉医科大学では主に代謝異常症状を中心とする乳児、小児例を中心に生化学検査を行った。〈後藤、大竹、村山〉

③ 遺伝子検査

ミトコンドリア病の確定診断には、病理検査、生化学検査、遺伝学的検査を行い、総合的な評価が必要である。遺伝学的検査の保険収載を目指すものの、血液以外の組織検査が重要なミトコンドリア DNA 検査、200 以上の疾患関連核遺伝子パネル検査の方法を確立させることに重点を置いた。

2) 診断基準、重症度スケールについて

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。2020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た。

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。

3) 診療ガイドラインの作成

実用化研究班（村山班）と協力して、診療ガイドライン作成を行う予定で、その作業を継続している。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。結果的に今期では、Minds 方式のガイドラインの作成は断念した。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。

4) ミトコンドリア病に詳しい医師のネットワークと情報提供体制の整備とアウトリーチ活動

「ミトコンドリア病に詳しい医師のネットワーク」を構築する計画については、当初予定していた全国を7つの地域に分け、それぞれの地域毎にミトコンドリア病をよく知る小児科、神経内科の専門医が担当し、医療情報の提供や実態調査の援助をする計画があった。平成30年度から始まった「難病医療支援ネットワーク」の構想を踏まえた対応策を継続して検討した。ミトコンドリア学会と連携し、「ミトコンドリア病に詳しい医師のネットワーク」を構築する計画を進めている。

また、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。研究班及び関係学会に意見を聞いて、確定版を早期に利用可能にする。

5) 実態調査を兼ねた患者レジストリーの構築

実態調査については、平成25年度にミトコンドリア病の一病型である MELAS に関して、「ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中用発作に対するタウリン療法の開発」研究班（研究代表者：砂田芳秀、川崎医科大学）で行った、日本小児神経学会及び日本神経学の会員に対するアンケート調査に協力した。しかし、他の

臨床病型を含め、ミトコンドリア病全体の状況がつかめていないため、実態調査が遅れていた。

一方、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「厚生省の指標」に報告した。さらに NBD データを用いた疫学調査を実施し、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、英文誌に投稿した。

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、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、2021 年 3 月現在で 10 名の登録を終了した。

6) 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 DNA8993 変異をもち、リー脳症の母から健康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。2020 年 3 月の審議会において、以下のことが承認された。

①ミトコンドリア病研究を目的とし、ヒト受精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適切な措置を定めることが必要である。

以上から、臨床応用に核移植は継続審議となる一方、基礎研究におきては核移植を含めた「ヒトは核移植胚研究」が容認された。

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：バリエント (variant) と疾患. CLINICAL NEUROSCIENCE 38(3): 288-290, 2020 Mar

後藤雄一：ミトコンドリア遺伝子. 内科 125(4): 591, 2020 Apr

後藤雄一：ミトコンドリア病. 新薬と臨床 69(7): 889-892, 2020 Jul

後藤雄一：ミトコンドリア病. 生体の科学 71(5): 414-415, 2020 Sep

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 67(4):30-35, 2020 Apr

Yokota Y, Hara M, Akimoto T, Mizoguchi T, Goto Y, Nishino I, Kamei S, Nakajima H. Late-onset MELAS syndrome with mtDNA 14453G→A mutation masquerading as an acute encephalitis: a case report BMC Neurol 20:247, 2020

Sato-Shirai, I., E. Ogawa, A. Arisaka, H. Osaka, K. Murayama, M. Kuwajima, M. Watanabe, K. Ichimoto, A. Ohtake and S. Kumada. Valine-restricted diet for patients with ECHS1 deficiency: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. Brain Dev 43: 308-313, 2020

Toki T, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Takeshita E, Ishiyama A, Saito T, Mori-Yoshimura M, Sumitomo N, Hirasawa-Inoue A, Nakagawa E, Nishino I, Goto Y, Sasaki M. Hyperglycemic crisis in patients with mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). Pediat Neurol 114: 1-4, 2021

Yamada, Y., K. Somiya, A. Miyauchi, H. Osaka and H. Harashima. Validation of a mitochondrial RNA therapeutic strategy using fibroblasts from

a Leigh syndrome patient with a mutation in the mitochondrial ND3 gene, Sci Rep 10(1): 7511, 2020

2. 学会発表

国際学会

なし

国内学会

後藤雄一：ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方の見直しとミトコンドリア病. ART Forum' 20, 第38回日本受精着床学会, 福岡, 10.1-10.23 (オンライン), 2020

杉本立夏, 小松有希子, 後藤雄一：ミトコンドリア病の情報ツール (ミトコンドリア病ハンドブック) 改訂の取り組み. 日本人類遺伝学会第65回大会, オンライン開催, 11.18-21, 2020

三牧正和：小児科医が知っておきたいミトコンドリア病の基礎と臨床. 日本小児科学会岩手地方会、特別講演, 岩手医科大学附属病院オンライン会場, 6.6, 2020

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

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

本研究では、レット症候群（RTT）の臨床調査研究と診療支援を行なった。また、RTT の患者データベースの 5 年毎の追跡調査を行ない、自然歴調査を行った。

研究分担者

- | | |
|-----------|----------------|
| (1) 岩崎裕治 | 東京都東部領域センター |
| (2) 松石豊次郎 | 久留米大学高次脳機能研究所 |
| (3) 高橋 悟 | 旭川医科大学小児科 |
| (4) 青天目 信 | 大阪大学医学部附属病院小児科 |
| (5) 黒澤健司 | 神奈川県立こども医療センター |

研究協力者

- | | |
|-----------|-----------------|
| (1) 神田祥一郎 | 東京大学大学院医学系研究科 |
| (2) 播摩光宣 | 東京大学大学院医学系研究科 |
| (3) 真野浩志 | 東京大学大学院医学系研究科 |
| (4) 高木真理子 | 東京都立東部療育センター |
| (5) 真野ちひろ | 東京都立東部療育センター |
| (6) 井手秀平 | 東京都立北療育センター城南分園 |
| (7) 小保内俊雅 | 多摩北部医療センター小児科 |
| (8) 野田英一郎 | 東京都立小児総合医療センター |
| (9) 北見欣一 | 東京都立小児総合医療センター |
| (10) 星野恭子 | 瀬川記念小児神経学クリニック |

A. 研究目的

本研究では、レット症候群（RTT）の臨床研究を行なう。

RTT の追跡調査を行い、その結果から自然歴、臨床実態を明らかにし、診断基準を検証する。関連学会発表および公開シンポジウム開催し、RTT の普及と啓発を行う。また、これまでの研究と合わせて、臨床遺伝学的解析を行う。

B. 研究方法

RTT の臨床研究：RTT 患者データベース登録されている患者の追跡調査を行った。同一患者での症状の変化を経年的に解析し、自然歴を調べた。

遺伝子診断は、当該施設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を得て行った。

C. 結果

RTT の臨床研究：疫学調査とその解析： RTT 患者データベースに登録されている 165 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ている。

臨床遺伝学的解析では、遺伝子診断のみならず新規遺伝子異常を発見し報告した。

D. 考察

RTT の臨床研究では、RTT の自然歴調査は、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。診療支援体制が確立してきた。しかし、遺伝子診断は高額で高度な技術を要することから、継続的な診断には経済的な支援が必要である。

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。遺伝子診断体制を確立した。しかし、高額で高度な技術であり、継続的な診断には経済的な支援が必要である。

F. 研究発表

- 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。