

2021 天使病院 遺伝セミナー4

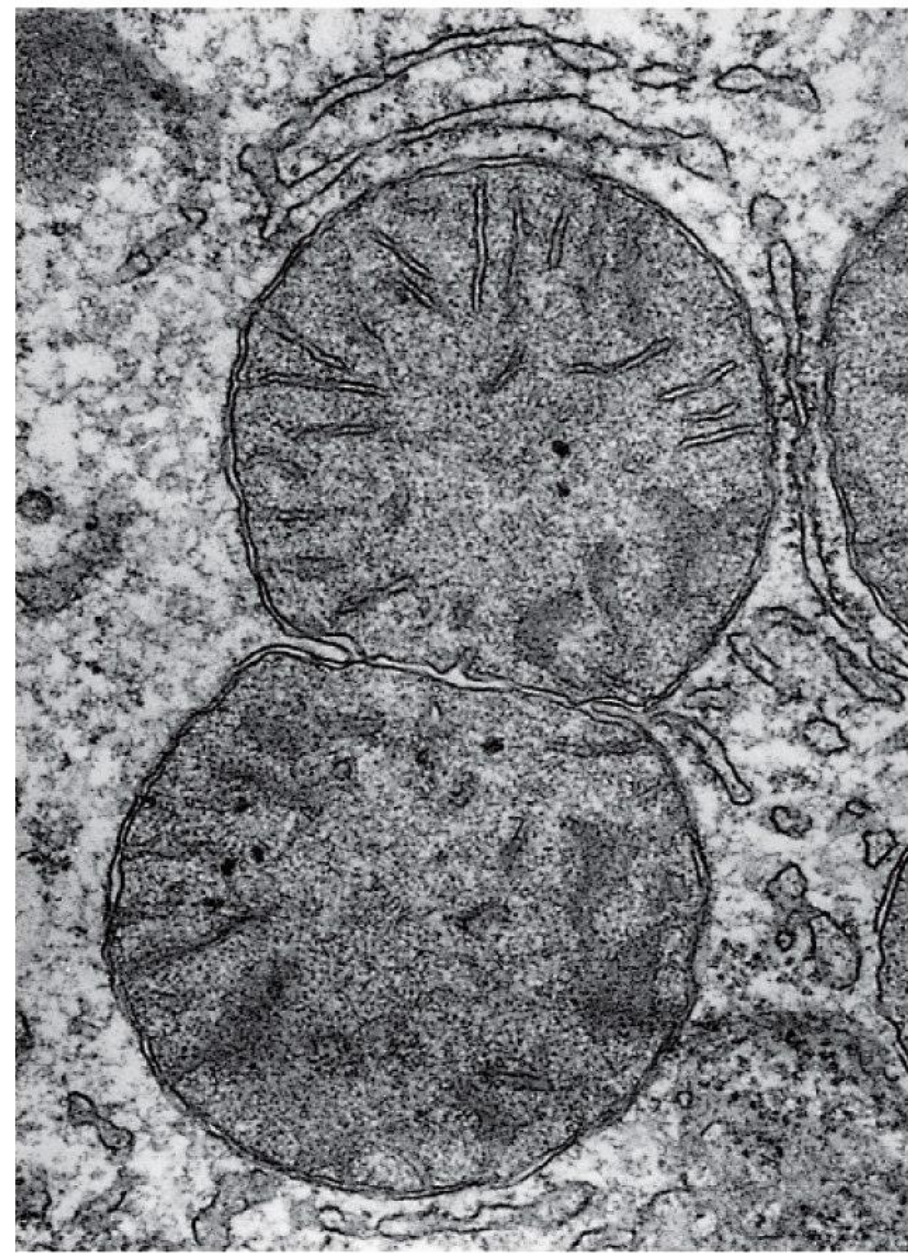
2021 08 05

ミトコンドリア病

- 1 ミトコンドリアの基礎知識
- 2 ミトコンドリア病の遺伝的特性
- 3 ミトコンドリア病の臨床

図表等の主な出典

- Molecular Biology of the Cell
- 後藤雄一 ミトコンドリア遺伝
日本人類遺伝学会公開講義2010.10.28-30
- ミトコンドリア病ハンドブック
国立精神神経医療研究センター病院
遺伝カウンセリング室
- 難病情報センター



1 μm

Figure 14-56b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

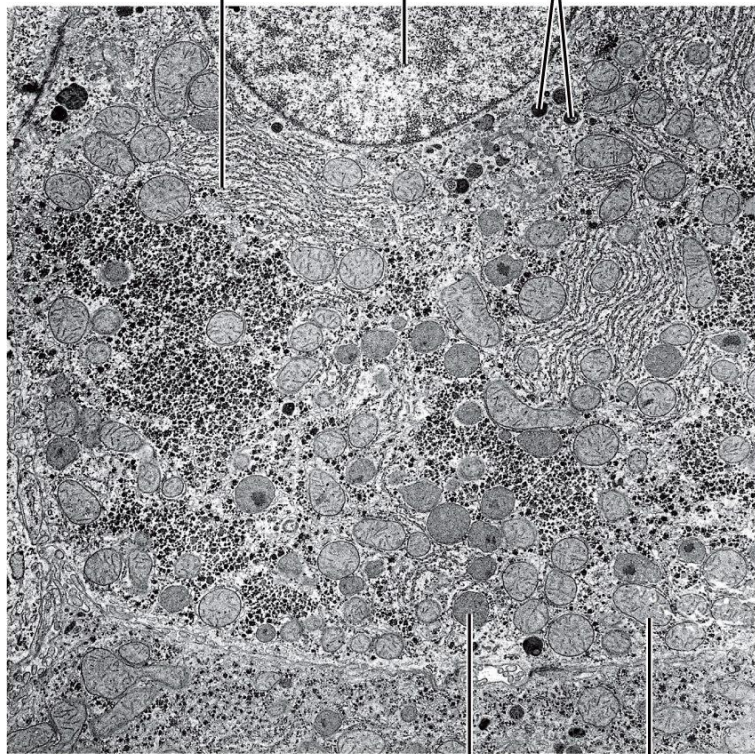
Chapter 1 ミトコンドリアって何？

- ミトコンドリア

mitochondrion (単数形)

mitochondria (複数形)

rough endoplasmic reticulum nucleus lysosomes



peroxisome mitochondrion

Figure 12-2 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

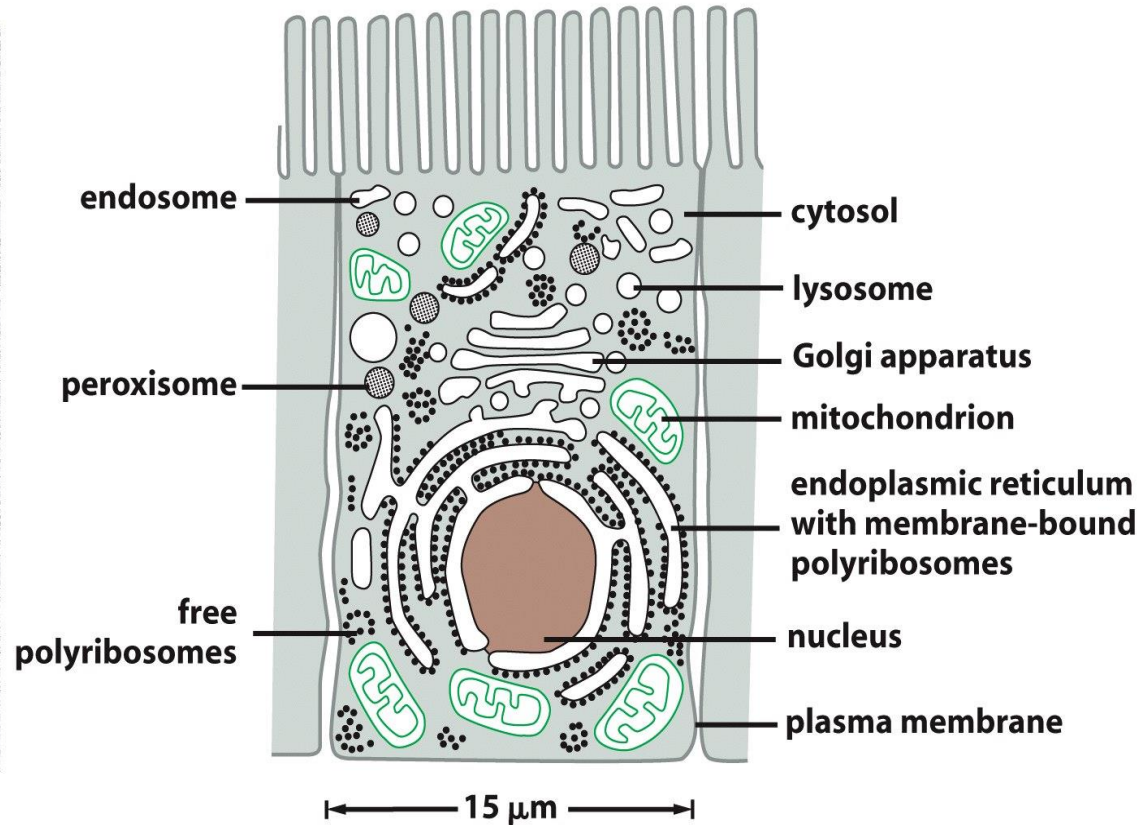
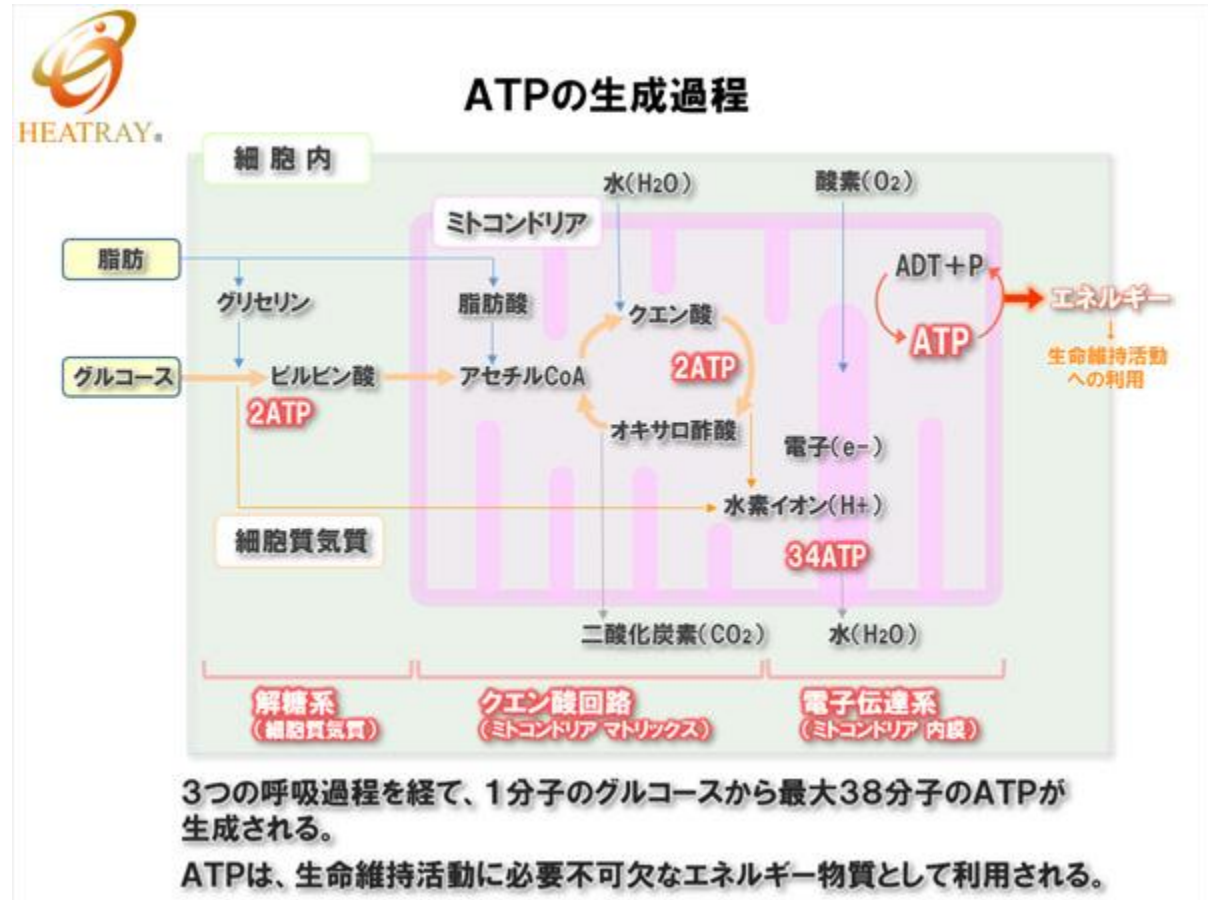


Figure 12-1 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

人はミトコンドリアなしでは生きられない

ATPは数百グラムあり、1分子が1日に数百回、合成と分解を繰り返しています

基礎代謝レベルでも、人間は1日に自分の体重相当のATPを合成し、同じ量だけATPを分解しているといいます。



<https://omotenashi-ashiyu.com/atatame/mitochondria.html>

ミトコンドリアの形はワラジムシ？

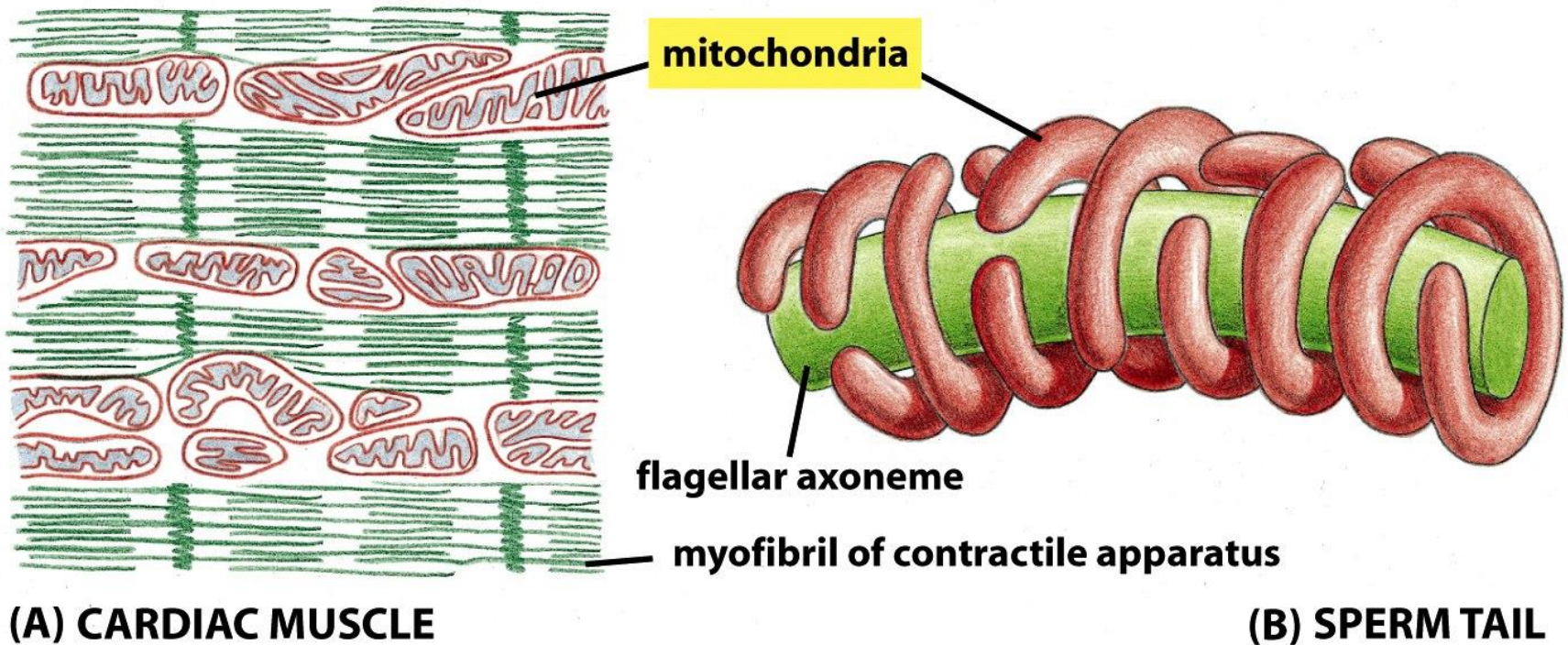


Figure 14-6 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

ミトコンドリアは真核細胞に 寄生した原核細胞

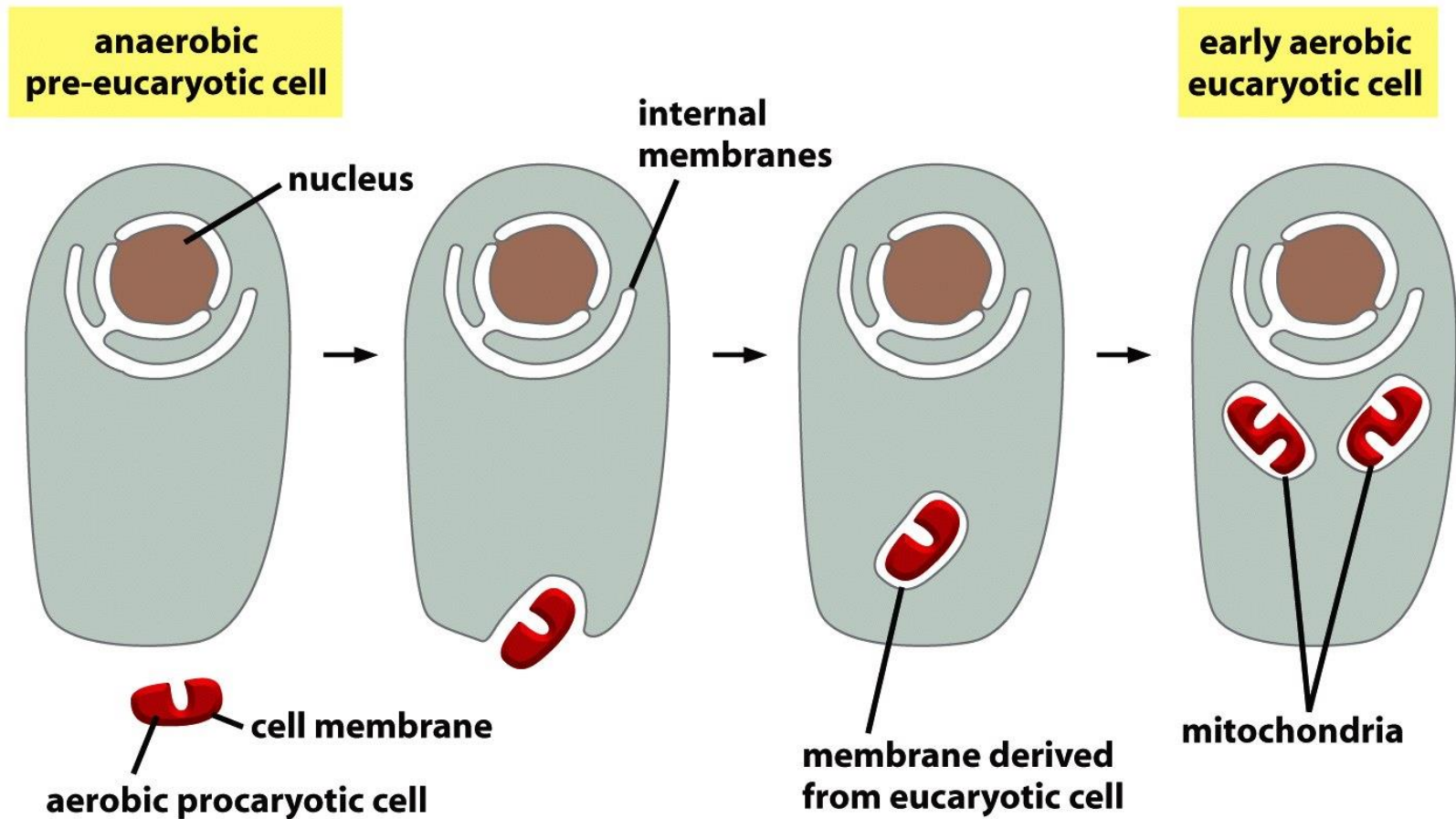


Figure 12-4b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

ミトコンドリアの起源

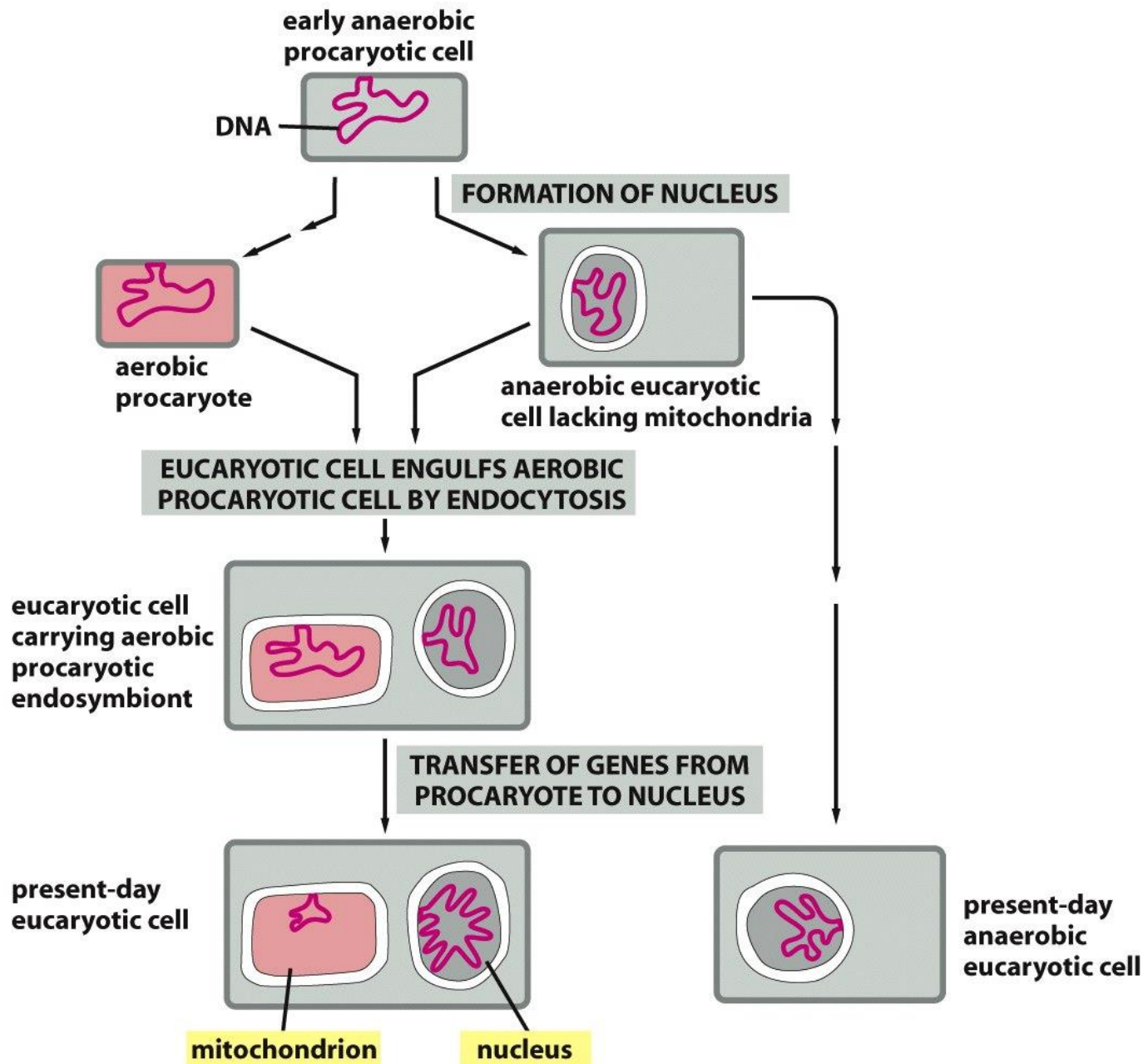


Figure 14-58 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

ミトコンドリアの起源

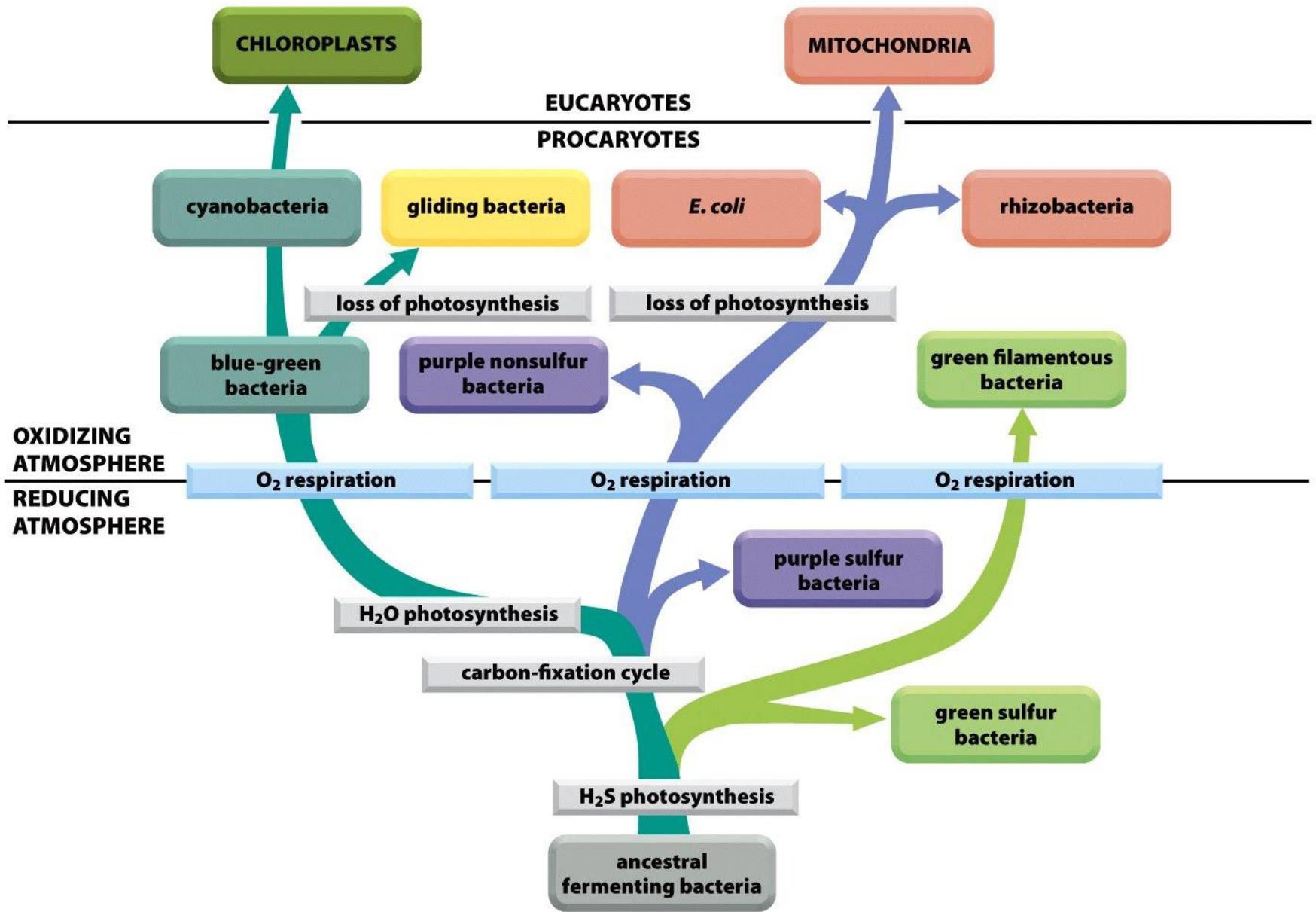
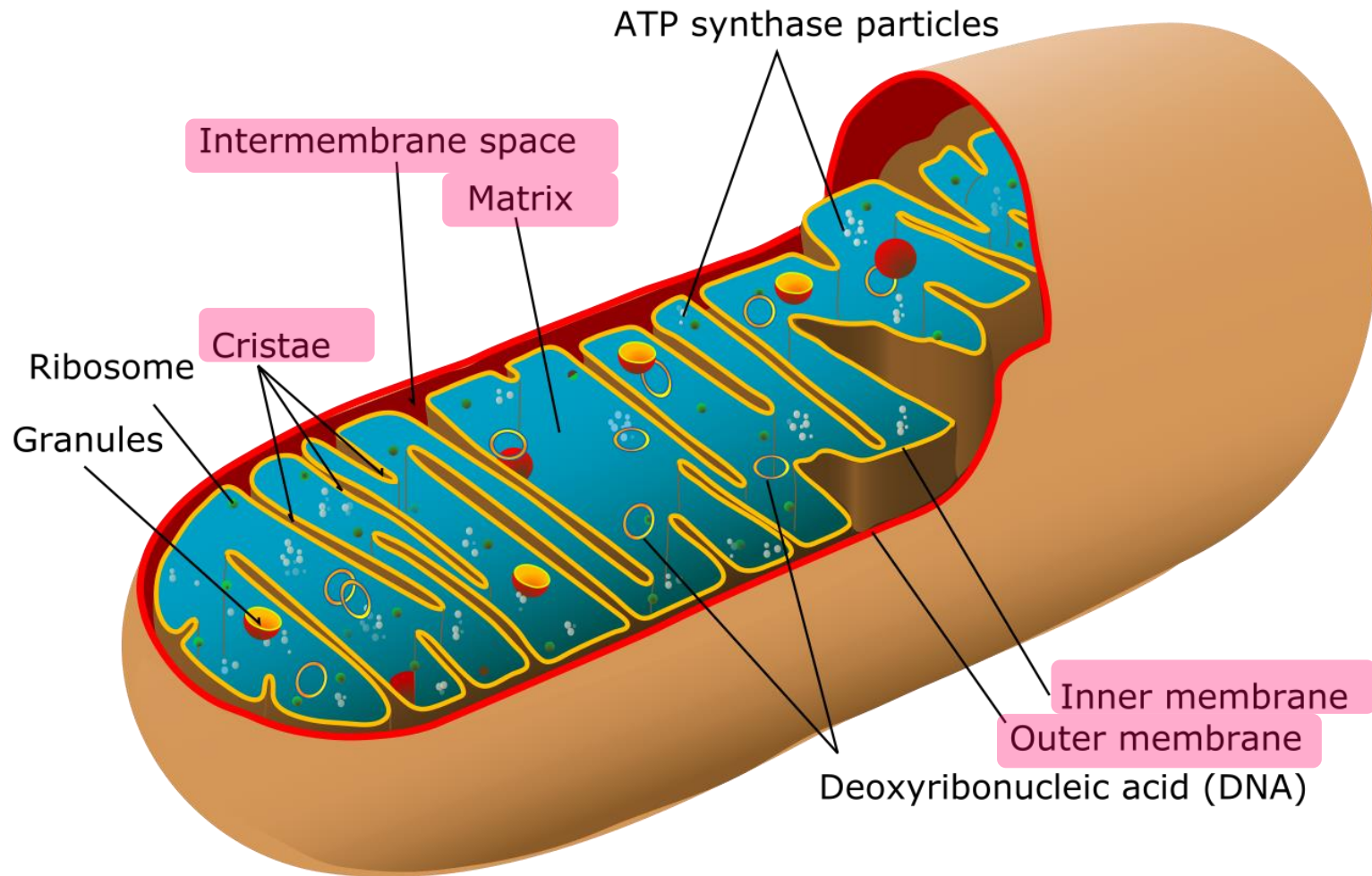


Figure 14-72 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

ミトコンドリアの構造



Mariana Ruiz Villarreal LadyofHats - the diagram i made myself using adobe illustrator. as a source for the information i used the diagrams found here:[1], [2], [3], [4], [5], [6] and [7]., パブリック・ドメイン, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=8152599>による

ミトコンドリアのお仕事

エネルギー変換

クエン酸回路と電子伝達系
脂肪酸の輸送とβ酸化

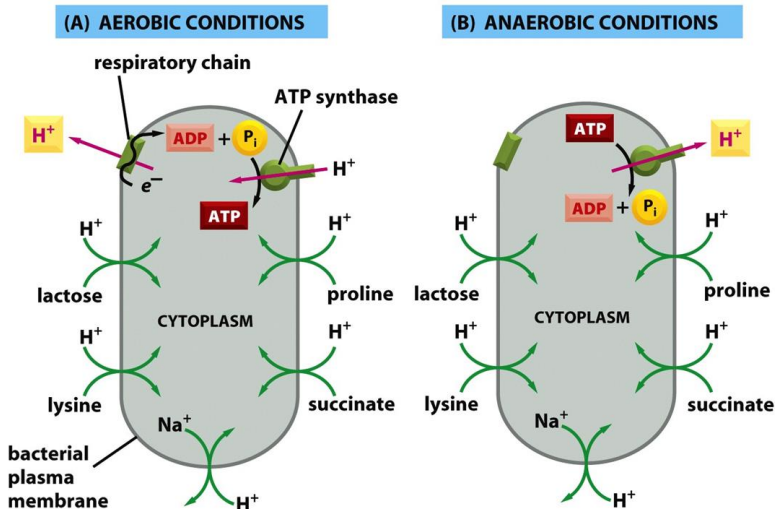
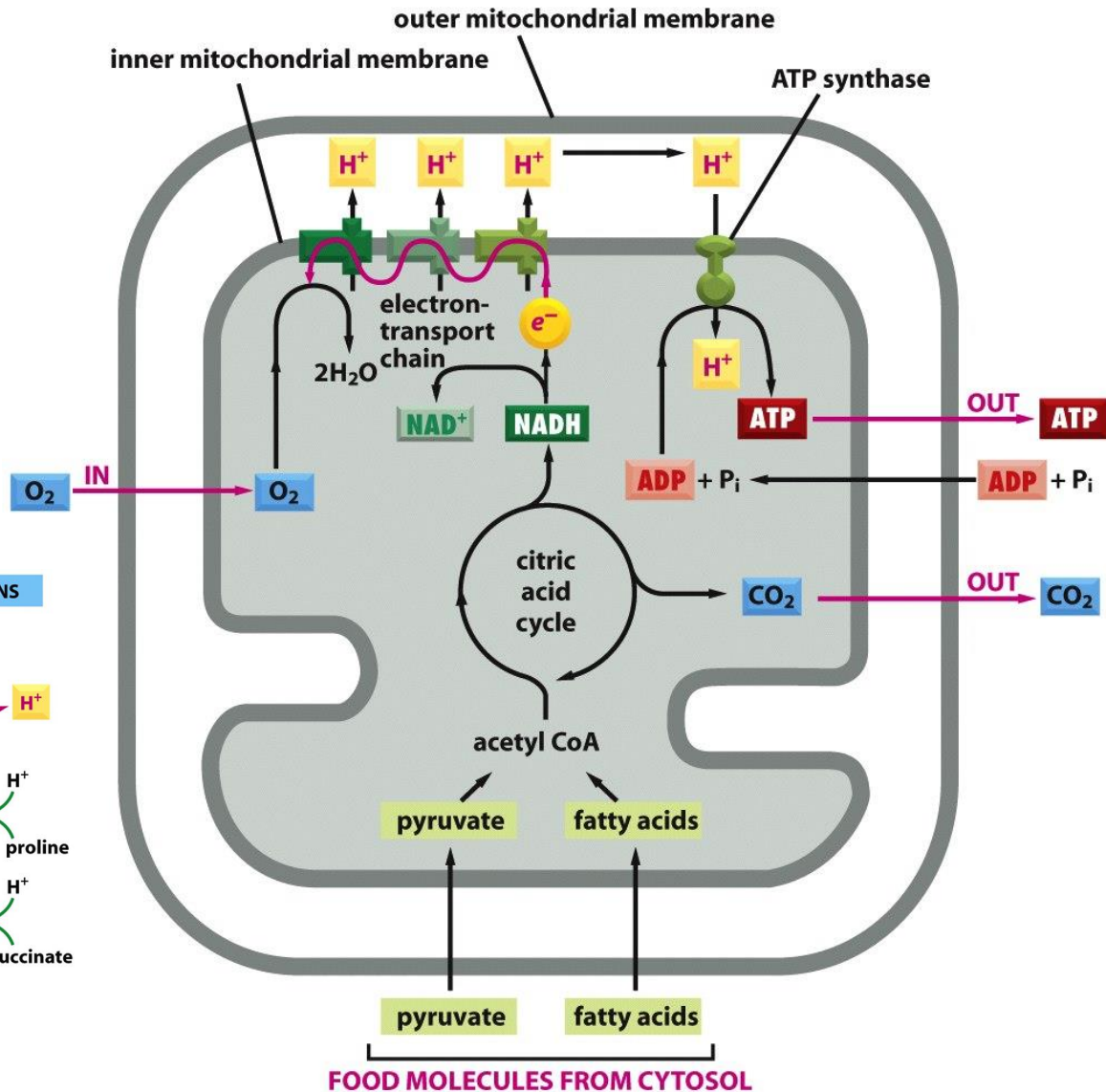
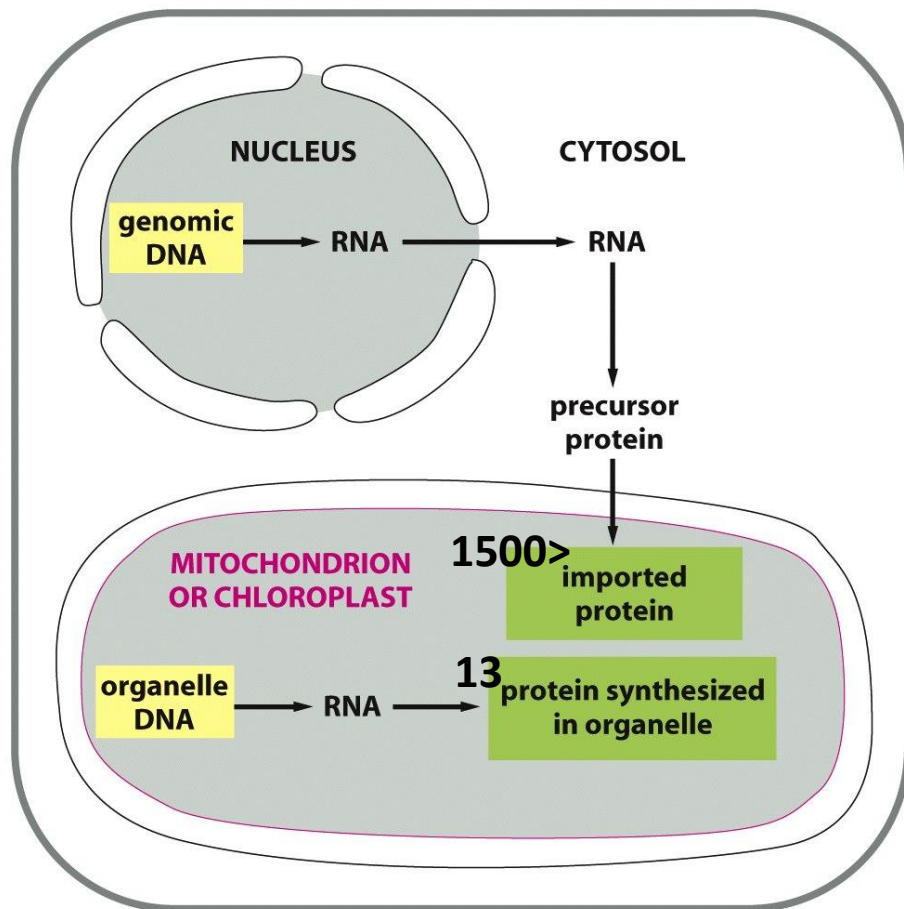


Figure 14-33 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Figure 14-10 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

ミトコンドリアのタンパク



ミトコンドリアの機能に関わる大多数の遺伝子は細胞核にコードされ遺伝子産物がミトコンドリアへと輸送される。

ミトコンドリアDNAには呼吸機能に関与する疎水性のタンパク質の遺伝子がコードされる。

1つのミトコンドリアには2-10コピーのDNA分子が存在する

ミトコンドリアDNA

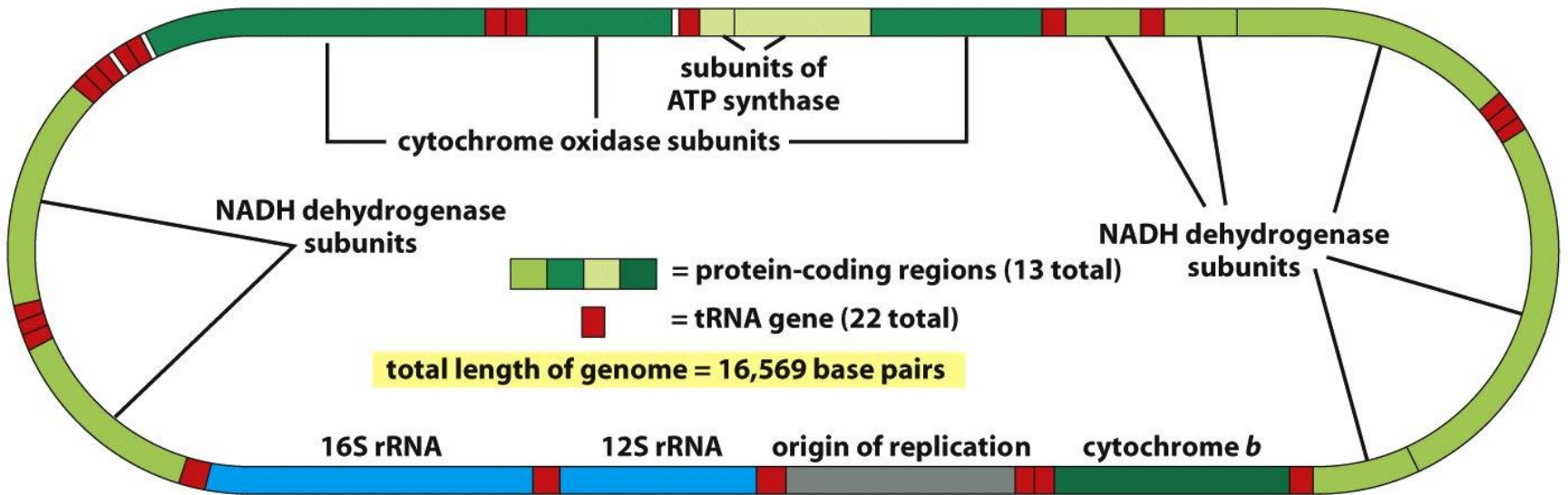
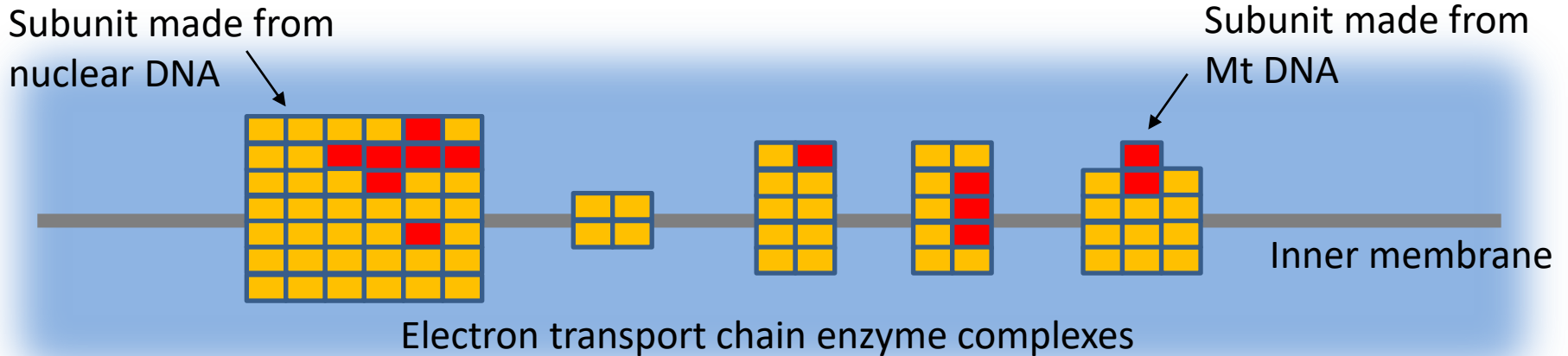


Figure 14-60 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



- **単一遺伝子病**:メンデル遺伝病と同義, 1つの(一組の対立)遺伝子の変異が原因.
 - ✓ 常染色体上の遺伝子によって起こるものが大半
 - ✓ 性染色体上にある遺伝子の関与する遺伝子病もある
- **多遺伝子(多因子)病**:複数の遺伝子さらには環境要因などが関与.
 - 連続形質:低身長, 高血圧など
 - 悉無形質:口蓋裂, 股関節脱臼など
- **エピジェネティクスの関与する遺伝性疾患, インプリンティング関連疾患**など
- **体細胞遺伝病**
- **ミトコンドリア病**:60種類知られている.
 - ミトコンドリア遺伝病**
 - 単一遺伝子病**
- **ゲノム病/染色体異常症**:複数の遺伝子のコピー数の増減

Chapter 2 ミトコンドリア病の遺伝的特性



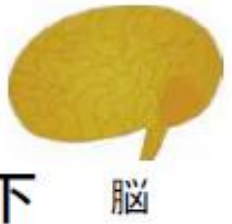
分子・オルガネラレベル
ミトコンドリアDNAを持つ
独自の蛋白翻訳系を持つ



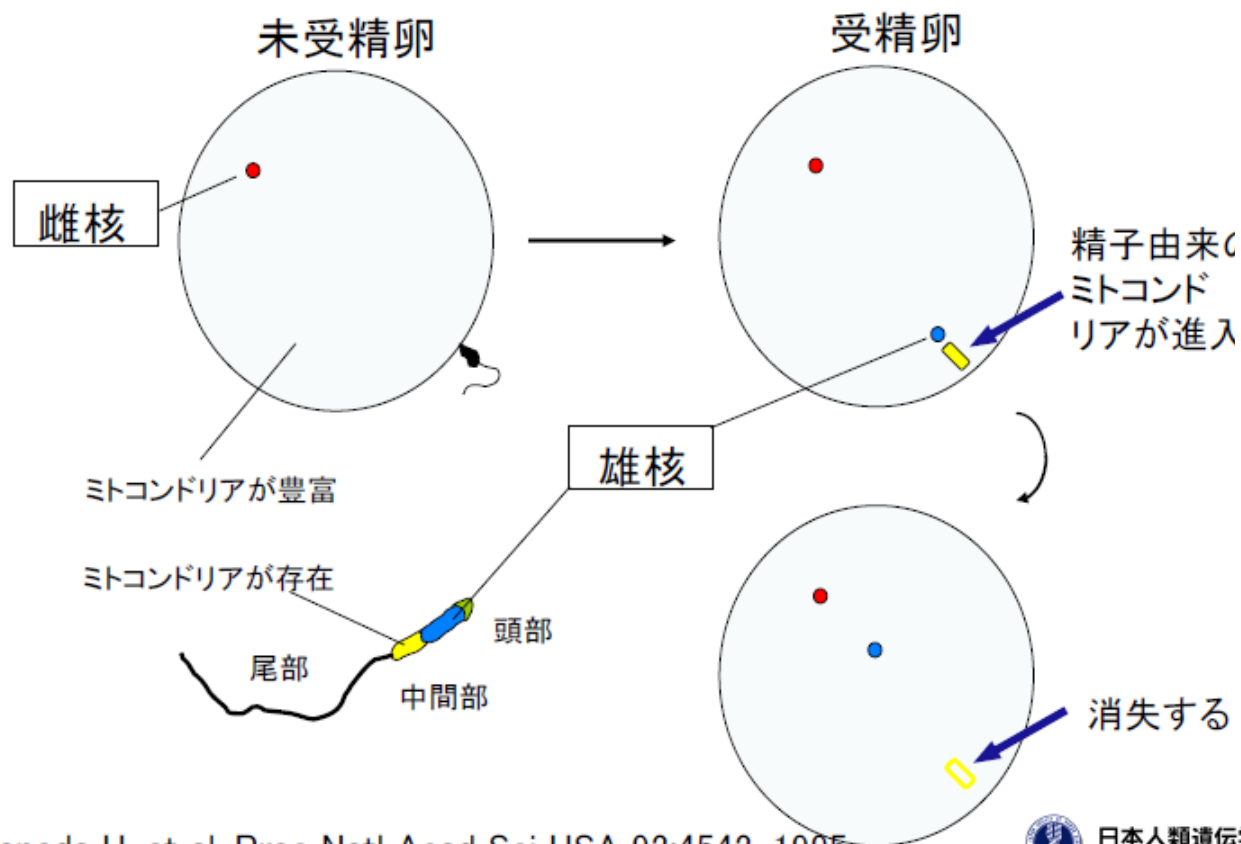
細胞レベル
酸素を利用してATPを合成
活性酸素の主要な発生源
アポトーシスへの関与
カルシウムの貯蔵庫



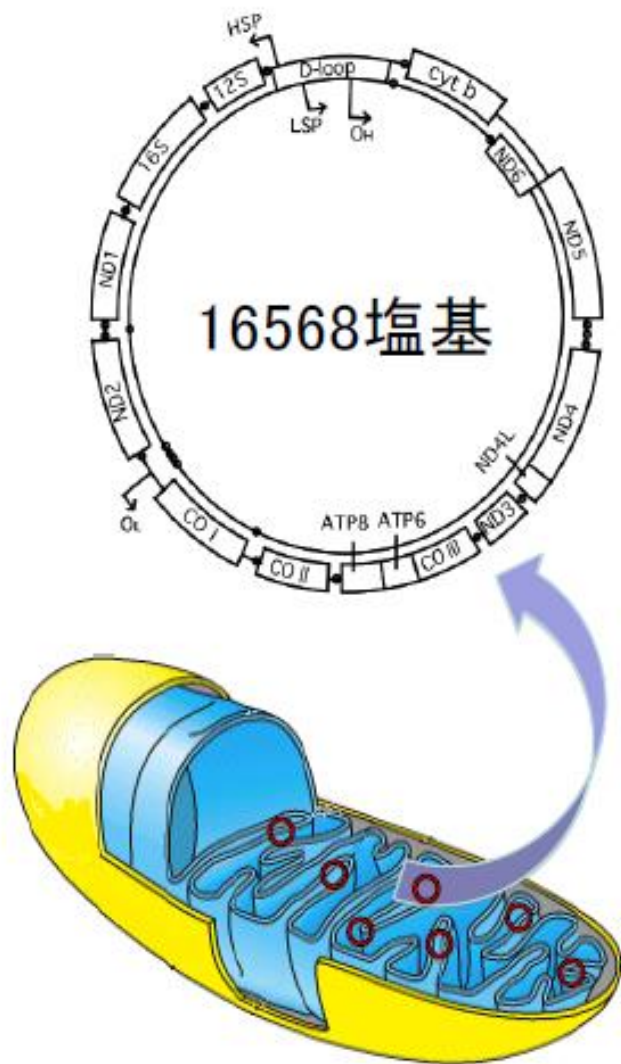
組織・臓器レベル(疾患)
ミトコンドリア脳筋症をおこす
老化で変異が蓄積、活性低下
神経変性疾患・糖尿病等と関連



有性生殖におけるミトコンドリアの伝達

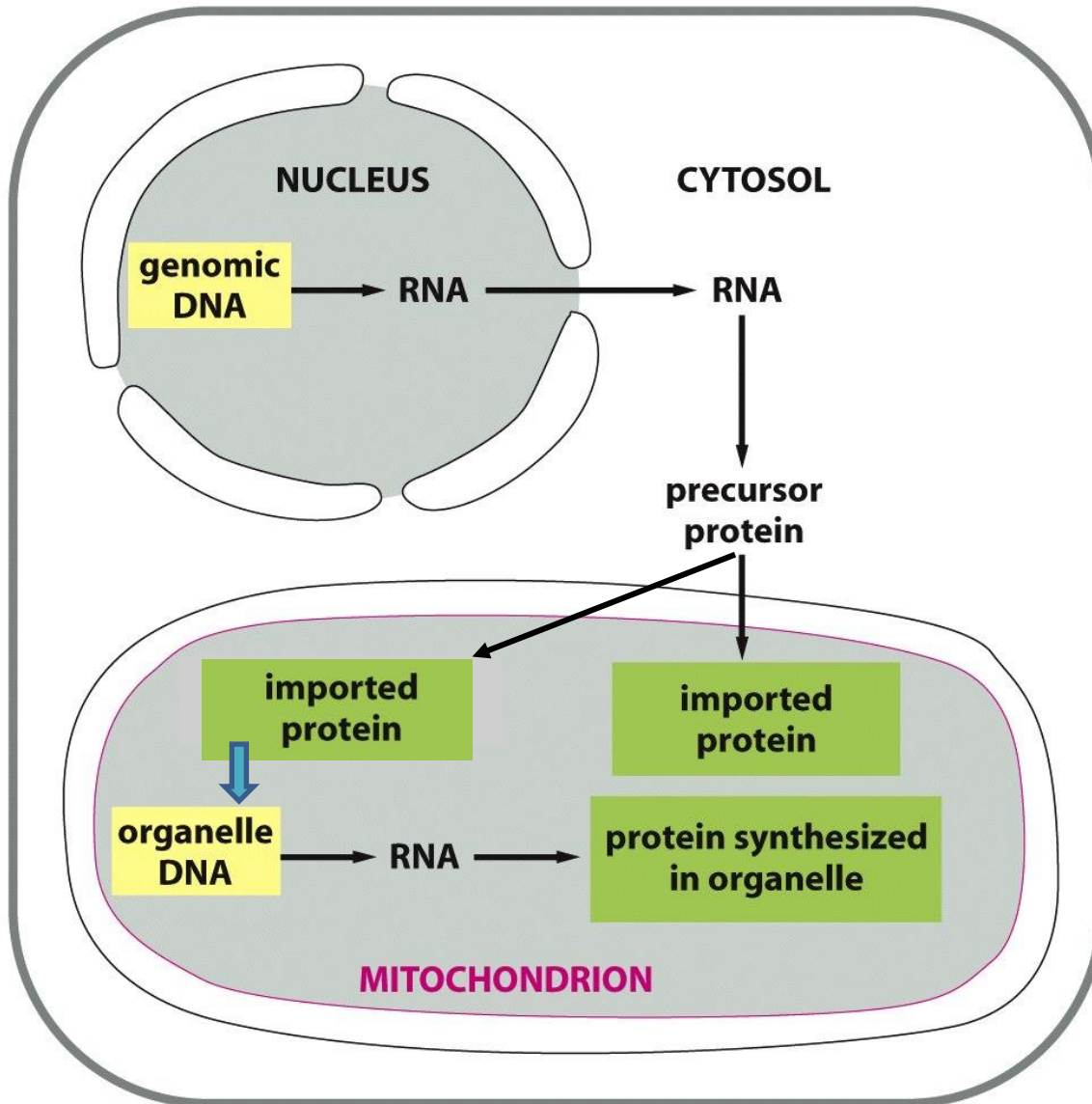


Kaneda H, et al. Proc Natl Acad Sci USA 92:4542, 1995



- 16568塩基対からなる2本鎖環状DNAで, 1ミトコンドリアに10コピー程度存在
- 1細胞には数百のミトコンドリアがあるから1細胞あたり数千コピー
- 37の遺伝子を含む
 - 13の電子伝達系酵素複合体のサブユニット
 - 2つのリボゾームRNA
 - 22のtRNA
- 1500個程度のミトコンドリア関連タンパクが核DNA上にコードされて, ミトコンドリアに輸送される.
- 複製分離により娘細胞に受け継がれる.
- 核に比較すると10倍程度変異しやすく, 疾患の原因となる100以上の再構成や100以上の点変異が同定されている.

ミトコンドリア病の遺伝的原因



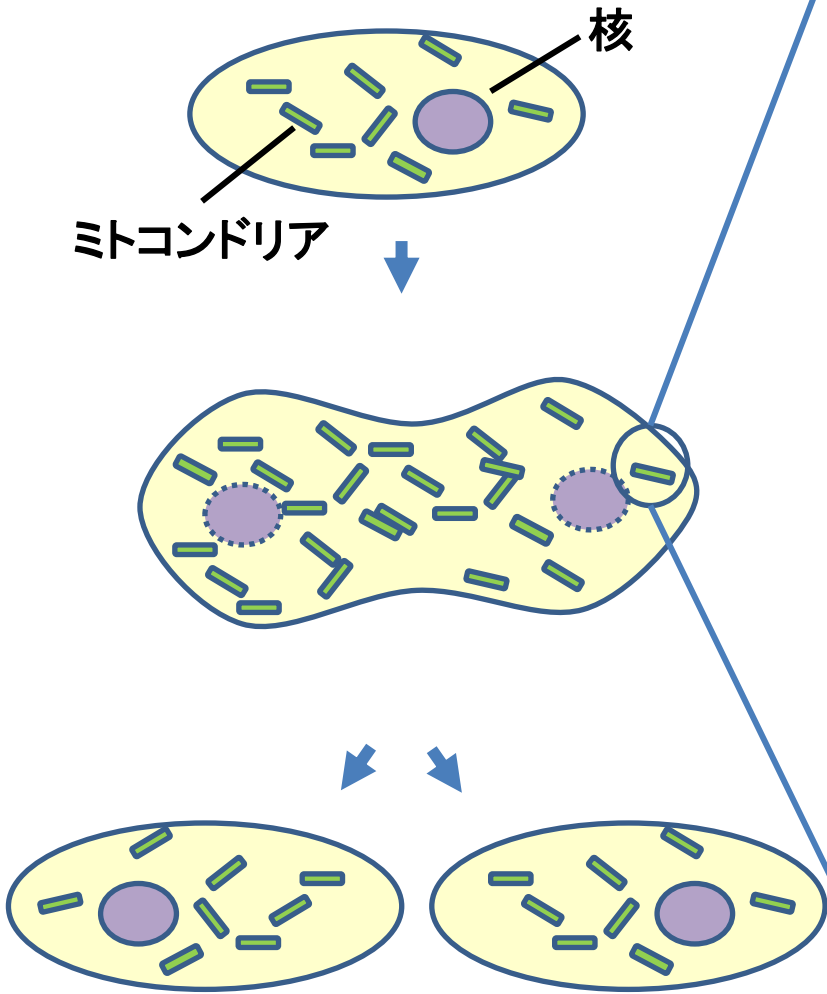
核染色体遺伝子の異常

ミトコンドリアDNAの遺伝子変異

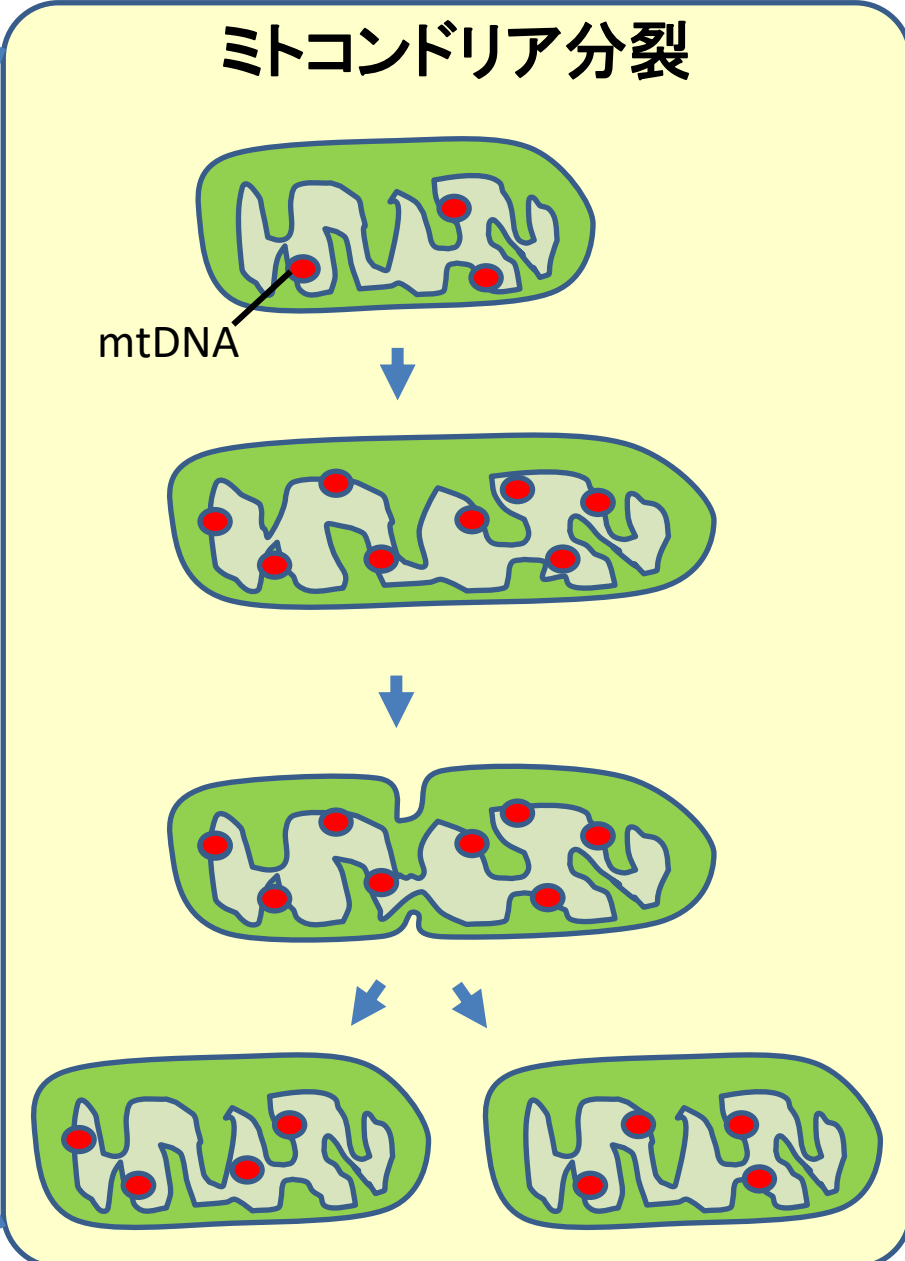


多臓器におけるミトコンドリアの機能異常

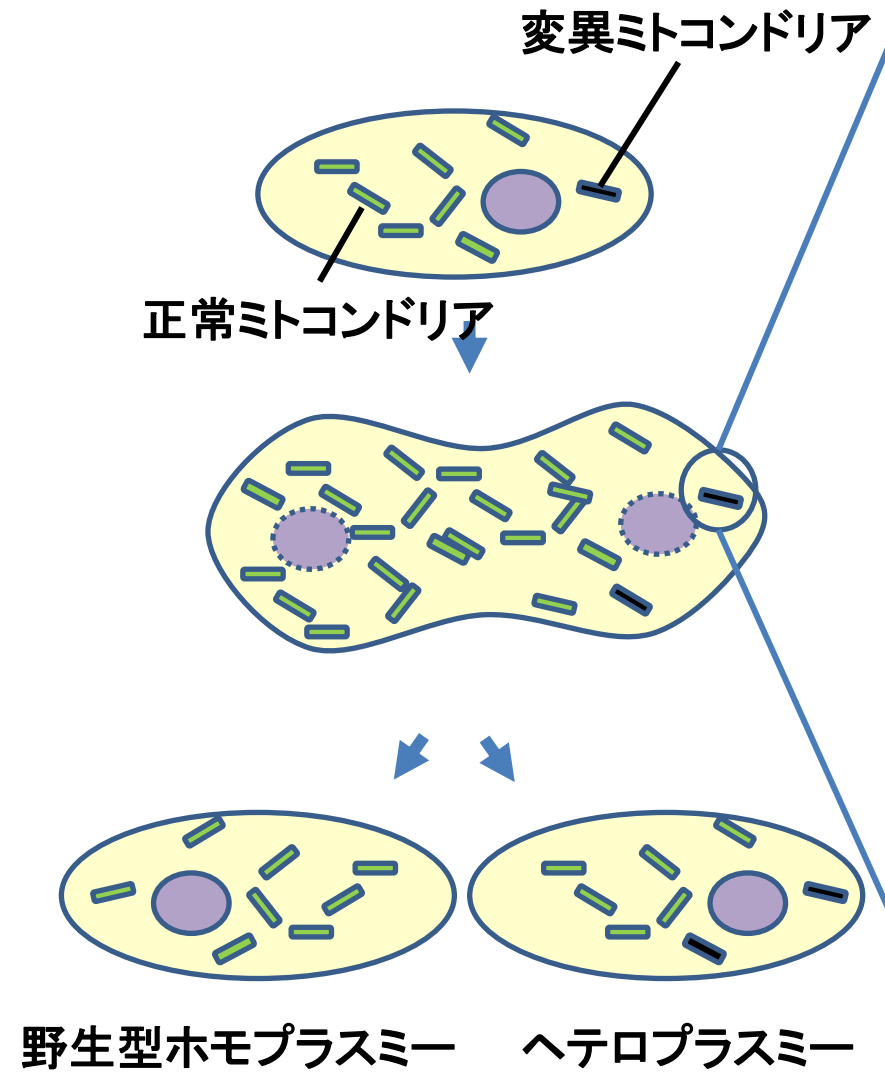
細胞分裂



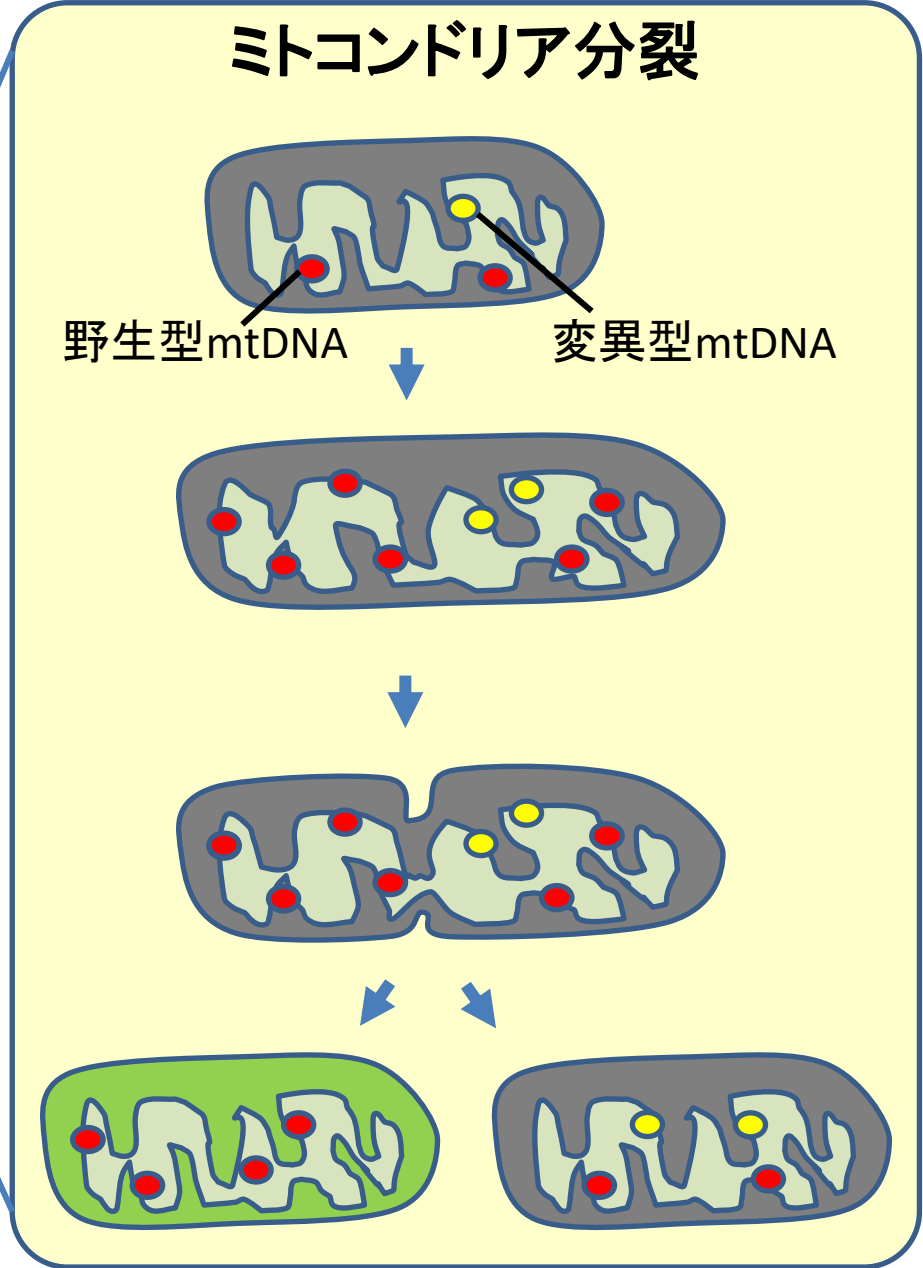
ミトコンドリア分裂



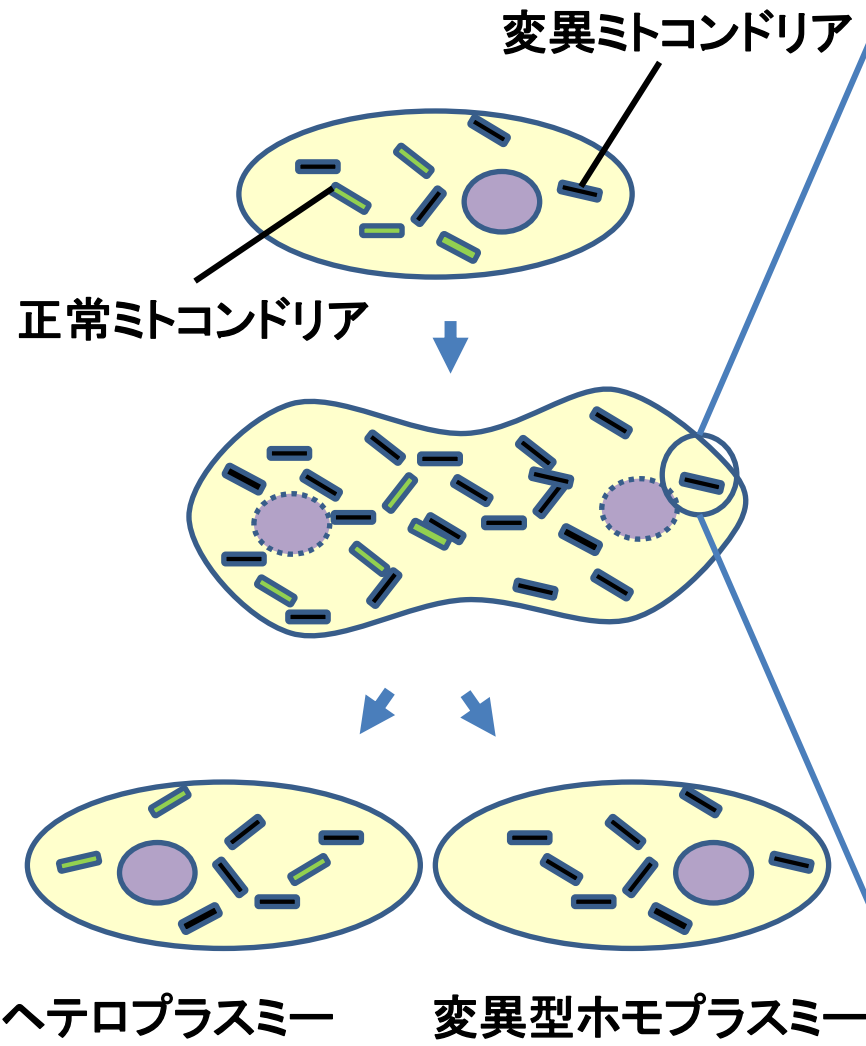
細胞分裂



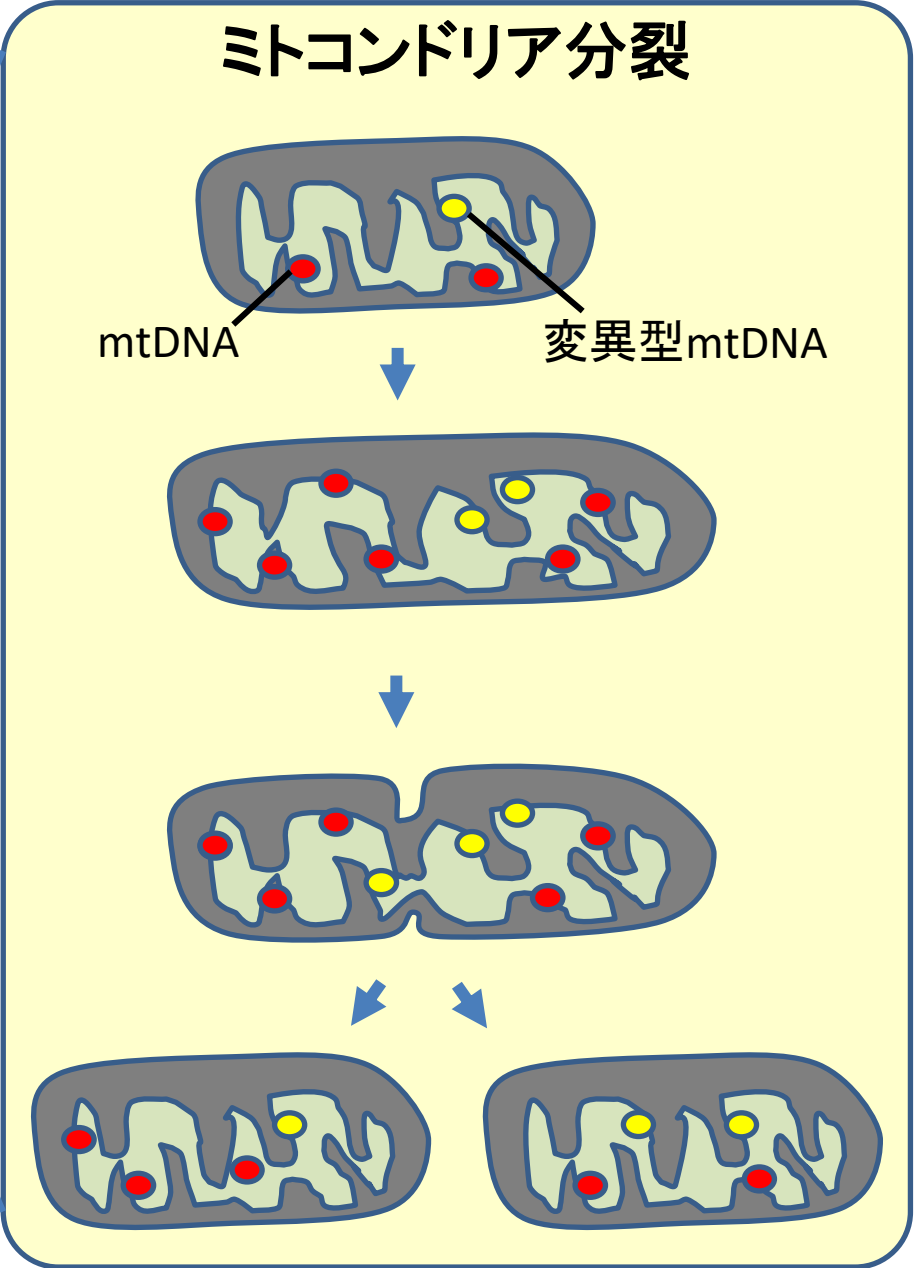
ミトコンドリア分裂



細胞分裂



ミトコンドリア分裂



ヘテロプラスミーと閾値効果

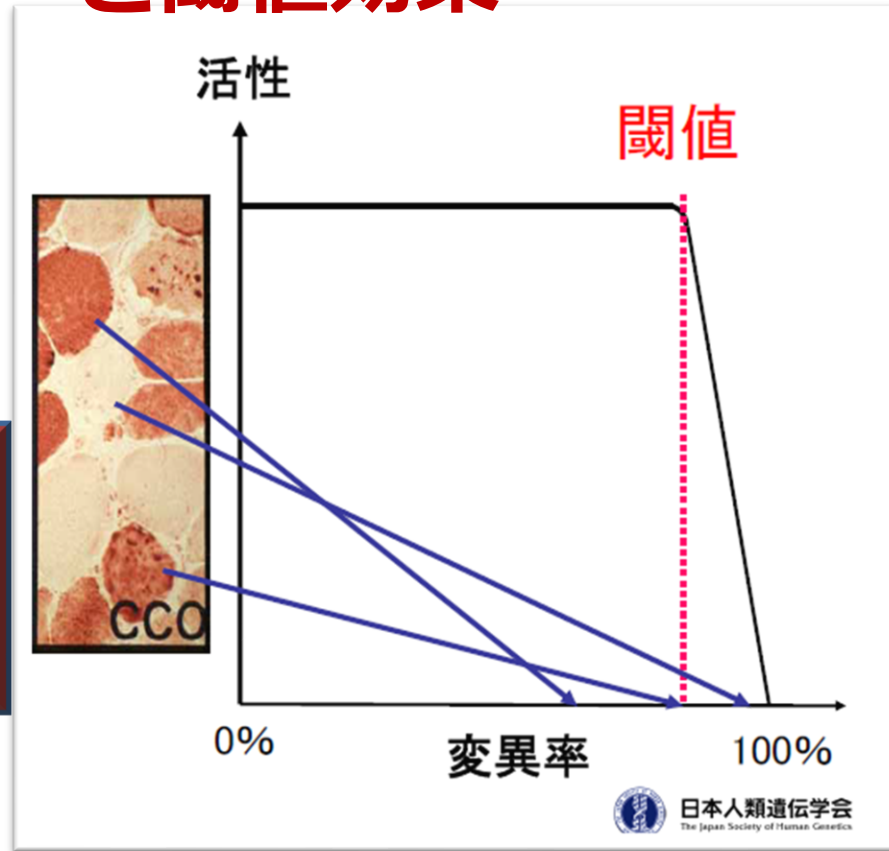
- 正常ミトコンドリア
- 変異ミトコンドリア

細胞特異性 (cell specificity) と
組織特異性 (tissue specificity)
エネルギー依存度・再生能・
分裂能の差異

表現型発現の閾値

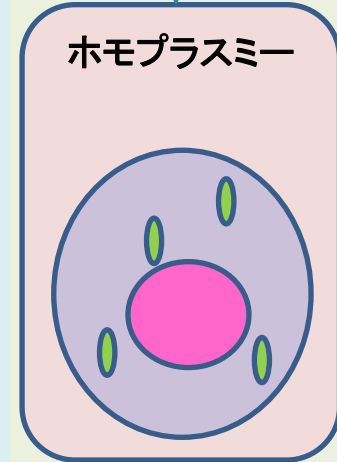
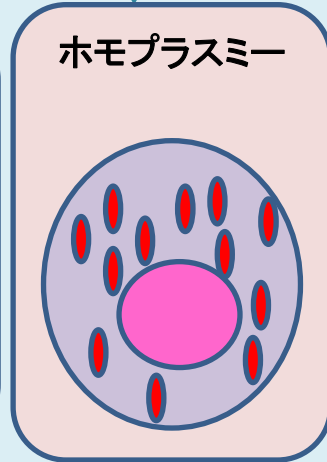
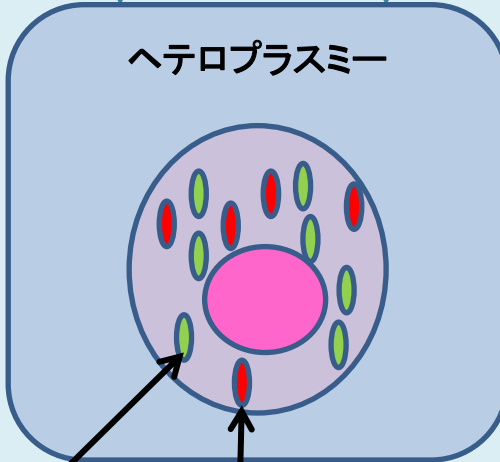
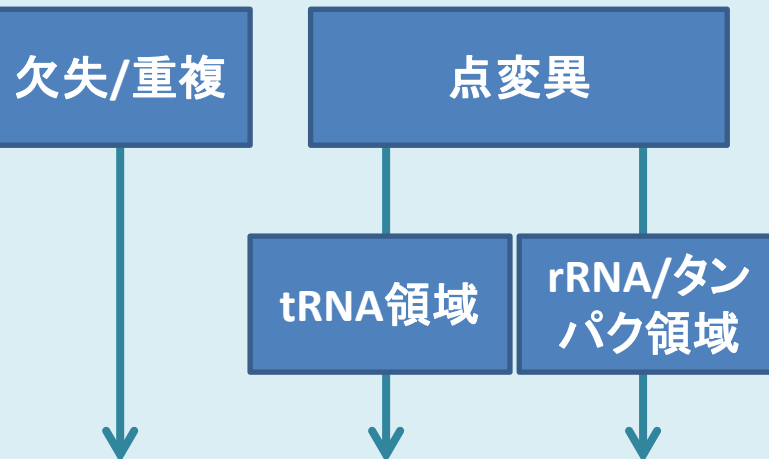
正常表現型

疾患表現型



mtDNAの異常のタイプ

mtDNAの質的異常



正常ミトコンドリア

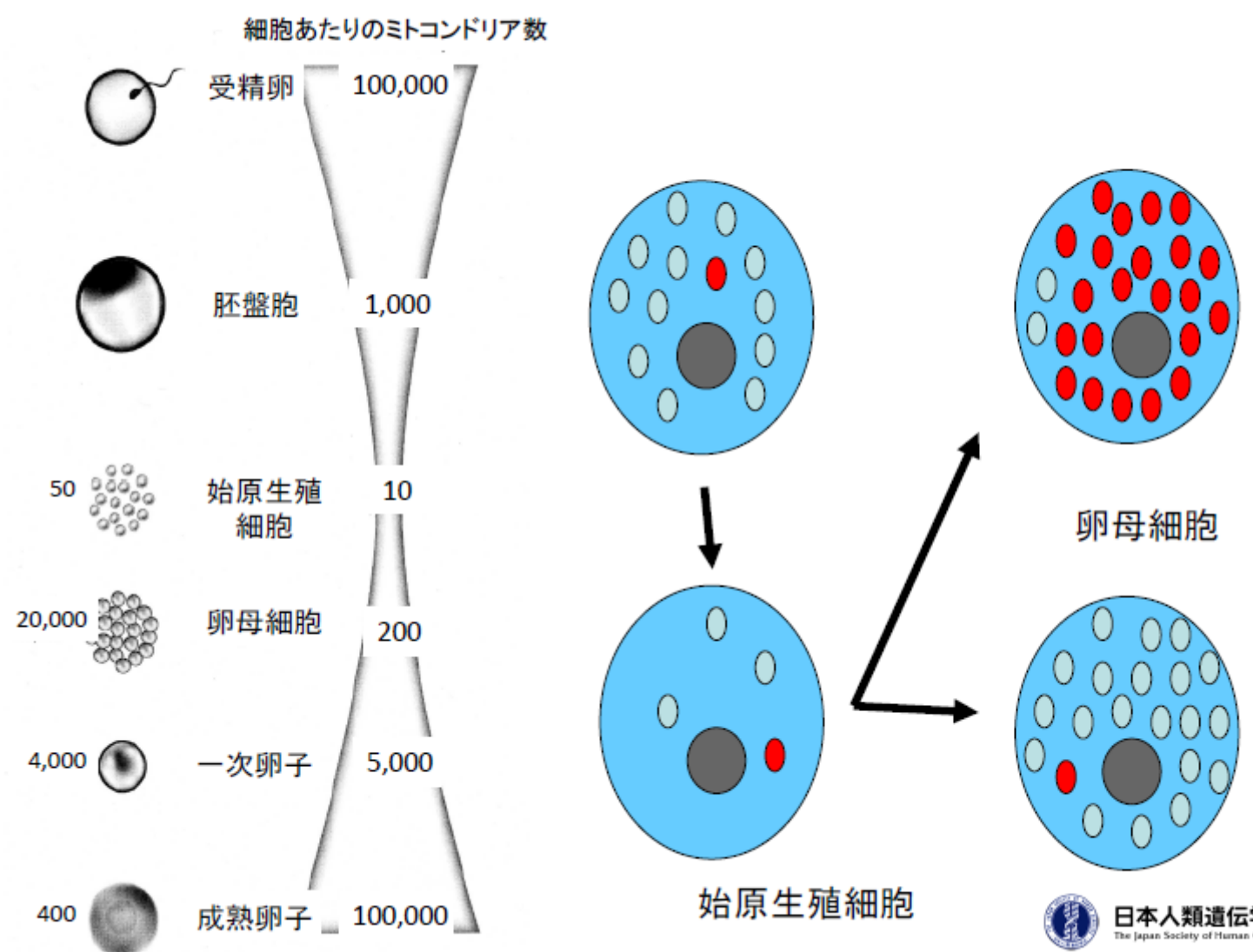
変異ミトコンドリア

mtDNAの量的異常：
核染色体のmtDNA複製にかかわる種々の遺伝子の異常

mtDNAの母系遺伝

- mtDNAは母親から受け継がれ、精子のミトコンドリアは胚から排除される.
- mtDNA変異のホモプラスミー女性の子すべてがその変異を受け継ぐ.
- 男性罹患者の子は変異を受け継がない.
- ヘテロプラスミー女性からの伝達にはボトルネック効果関与する.
- 症状は多様で多彩である.

卵子形成過程で起こるmtDNAのボトルネック効果



Chapter 3 ミトコンドリア病の臨床

1.概要

ミトコンドリアは全身の細胞の中においてエネルギーを産生するはたらきを持つ。そのミトコンドリアのはたらきが低下すると、細胞の活動が低下。ミトコンドリアの働きが低下することが原因でおこる多種多様な病気を総称してミトコンドリア病と呼ぶ。

エネルギーを最も消費する脳と筋肉の症状が出やすい。

多くは生まれながらにしてミトコンドリアの働きを低下させるような遺伝子の変化のほか、薬の副作用などで二次的にミトコンドリアのはたらきが低下しておきるミトコンドリア病もある。

2.頻度・疫学

患者数（平成24年度医療受給者証保持者数）1,087人
あらゆる年齢の人にみられ、男女の差ない。

3.遺伝的病因

ミトコンドリア病の病因は、核DNA上の遺伝子の変異の場合とミトコンドリアDNA（mtDNA）の異常の場合がある。核DNA上の遺伝子は、既に200近い遺伝子の変異が同定されている。

一方、環状のmtDNA上には、欠失／重複、点変異（質的变化）とともに、通常一細胞内に数千個存在しているmtDNAの量が減少しても（量的変化）病気の原因になる。既にmtDNA上に100個を超える病的点変異が同定されている。

ミトコンドリア病の症状

代表的なミトコンドリア病の病型は、主に特徴的な中枢神経症状を基準に診断する。他の臓器症状を組み合わせ持っている患者は、それを参考に診断する。

中枢神経	痙攣、ミオクローヌス、失調、脳卒中様症状、知能低下、偏頭痛、精神症状、ジストニア、ミエロパチー
骨格筋	筋力低下、易疲労性、高CK血症、ミオパチー
心臓	伝導障害、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト(WPW)症候群、心筋症、肺高血圧症
眼	視神経萎縮、外眼筋麻痺、網膜色素変性
肝	肝機能障害、肝不全
腎	ファンコーニ症候群、尿細管機能障害、糸球体病変、ミオグロビン尿
膵	糖尿病、外分泌不全
血液	鉄芽球性貧血、汎血球減少症
内耳	感音性難聴
大腸・小腸	下痢、便秘
皮膚	発汗低下、多毛
内分泌腺	低身長、低カルシウム血症

ミトコンドリア病の治療

1. 各臓器症状への対症療法
2. ミトコンドリア内の代謝経路では、各種のビタミンが補酵素として働いており、その補充は理にかなっている。実際は、水溶性ビタミン類（ナイアシン、B₁、B₂、リポ酸など）が用いられる。コエンザイムQ10の効果は明らかではないが、使用することが多い。また、MELASの卒中様症状の軽減と予防を目的にL-アルギニンの臨床試験が行われたが、その結果は公表されていない

ミトコンドリア病の診断のカテゴリー

Definite (1) ①～⑤のうち1項目あり、かつ(2) ①～⑥のうち、2項目を満たす(計3項目必要)

Probable (1) ①～⑤のうち1項目あり、かつ(2) ①～⑥のうち、1項目を満たす(計2項目必要)

(1) 主症状

- ①進行性の筋力低下、横紋筋融解症又は 外眼筋麻痺を認める。
- ②知的退行、記銘力障害、痙攣、精神症状、一過性麻痺、半盲、皮質盲、ミオクローヌス、ジストニア、小脳失調などの中枢神経症状のうち、1つ以上を認める。または、手足のしびれなどの末梢神経障害を認める。
- ③心伝導障害、心筋症などの心症状、肺高血圧症などの呼吸器症状、糸球体硬化症、腎尿細管機能異常などの腎症状、強度の貧血などの血液症状又は中等度以上の肝機能低下、凝固能低下などの肝症状を認める。
- ④低身長、甲状腺機能低下症などの内分泌症状や糖尿病を認める。
- ⑤強度視力低下、網膜色素変性などの眼症状、感音性難聴などの耳症状を認める。

(2) 検査・画像所見

- ①**乳酸値の高置**：安静臥床時の血清又は髄液の乳酸値が繰り返して高い、又はMRスペクトロスコピーで病変部に明らかな乳酸ピークを認める。
- ②**基底核・脳幹の画像異常**：脳CT/MRIにて、大脳基底核、脳幹に両側対称性の病変等を認める。
- ③**眼底所見**：眼底検査にて、急性期においては蛍光漏出を伴わない視神経乳頭の発赤・腫脹、視神経乳頭近傍毛細血管蛇行、網膜神経線維腫大、視神経乳頭近傍の出血のうち1つ以上の所見を認めるか、慢性期（視力低下の発症から通常6か月以降）における視神経萎縮所見を両眼に認める。
- ④**病理異常**：骨格筋生検や培養細胞又は症状のある臓器の細胞や組織でミトコンドリアの病理異常を認める。
- ⑤**酵素異常**：ミトコンドリア関連酵素の活性低下又はコエンザイムQ10などの中間代謝物の欠乏を認める。または、ミトコンドリアDNAの発現異常を認める。
- ⑥**DNA異常**：ミトコンドリアDNAの質的、量的異常又はミトコンドリア関連分子をコードする核遺伝子変異を認める。

ミトコンドリア病の診断の参考症状

2. 参考事項

(ア) 病理検査

特異度が高い。骨格筋病理における、酵素活性低下又は赤色ぼろ線維（ゴモリ・トリクローム変法染色におけるragged-red fiber : RRF）、高SDH活性血管（コハク酸脱水素酵素におけるstrongly SDH-reactive blood vessel : SSV）、シトクロームc酸化酵素欠損線維、電子顕微鏡によるミトコンドリア病理学的異常を認める。または、骨格筋以外でも症状のある臓器野細胞・組織のミトコンドリア病理異常を認める。核の遺伝子変異の場合は、培養細胞などでミトファジーの変化や融合・分裂の異常を確認する。

(イ) 酵素活性・生化学検査

特異度が高い。罹患組織や培養細胞を用いた酵素活性測定で、電子伝達系、ピルビン酸代謝関連及びTCAサイクル関連酵素、脂質代謝系関連酵素などの活性低下（組織：正常の20%以下、培養細胞：正常の30%以下）を認める。または、ミトコンドリアDNAの転写、翻訳の低下を認める。

(ウ) DNA検査

特異度が高い。病因的と報告されている、又は証明されたミトコンドリアDNAの質的異常である欠失・重複、点変異

（MITOMAP : <http://www.mitomap.org/>などを参照）や量的異常である欠乏状態（正常の20%以下）があること、又は、ミトコンドリア関連分子をコードする核遺伝子の病的変異を認める。

(エ) 心症状の参考所見

心電図で、房室ブロック、脚ブロック、WPW症候群、心房細動、ST-T異常、心房・心室負荷、左室側高電位、異常Q波、左軸偏位を認める。心エコー図で、拡張型心筋症様を呈する場合は左心室径拡大と駆出率低下を認める。肥大型心筋症様を呈する場合は左室肥大を認める。拘束型心筋症様を呈する場合は、心房の拡大と心室拡張障害を認める。心筋シンチグラムで、MIBI早期像での取り込み低下と洗い出しの亢進、BMIPPの取り込み亢進を認める。

(オ) 腎症状の参考所見

蛋白尿（試験紙法で1+（30mg/dL）以上）、血尿（尿沈査で赤血球5/HPF以上）、汎アミノ酸尿（正常基準値以上）を認める。血中尿素窒素の上昇（20mg/dL以上）、クレアチニン値の上昇（2mg/dL以上）を認める。

(カ) 血液症状の参考所見

強度の貧血（Hb 6g/dL以下）もしくは汎血球減少症（Hb 10g/dL、白血球 4000/ μ L以下、血小板 10万/ μ L以下）を認める。

(キ) 肝症状の参考所見

中等度以上の肝機能障害（AST、ALTが200U/L以上）、血中アンモニア値上昇（正常基準値以上）を認める。

(ク) 糖尿病の参考所見

血糖値（空腹時 \geq 126mg/dL、OGTT 2時間 \geq 200mg/dL、随時 \geq 200mg/dLのいずれか）とHbA1c（国際標準値） \geq 6.5%（hA1c（JDS値） \geq 6.1%）

(ケ) 乳酸値

安静臥床時の血中乳酸値もしくは髄液乳酸値が繰り返して、2mmol/L（18mg/dL）以上であること、又はMRスペクトロスコピーで病変部に明らかな乳酸ピークがある。

ミトコンドリア病の臨床分類

- 三大病型
 - a. 慢性進行性外眼筋麻痺 (CPEO)
 - b. ミオクローヌスを伴うミトコンドリア病 (MERRF)
 - c. 卒中様症状を伴うミトコンドリア病 (MELAS)
- その他の病型
 - a. Leber遺伝性視神経萎縮症
 - b. Leigh脳症
 - c. Pearson病
 - d. NARP
 - e. MNGIE
 - f. その他(Wolfram症候群, Alzheimer病など)

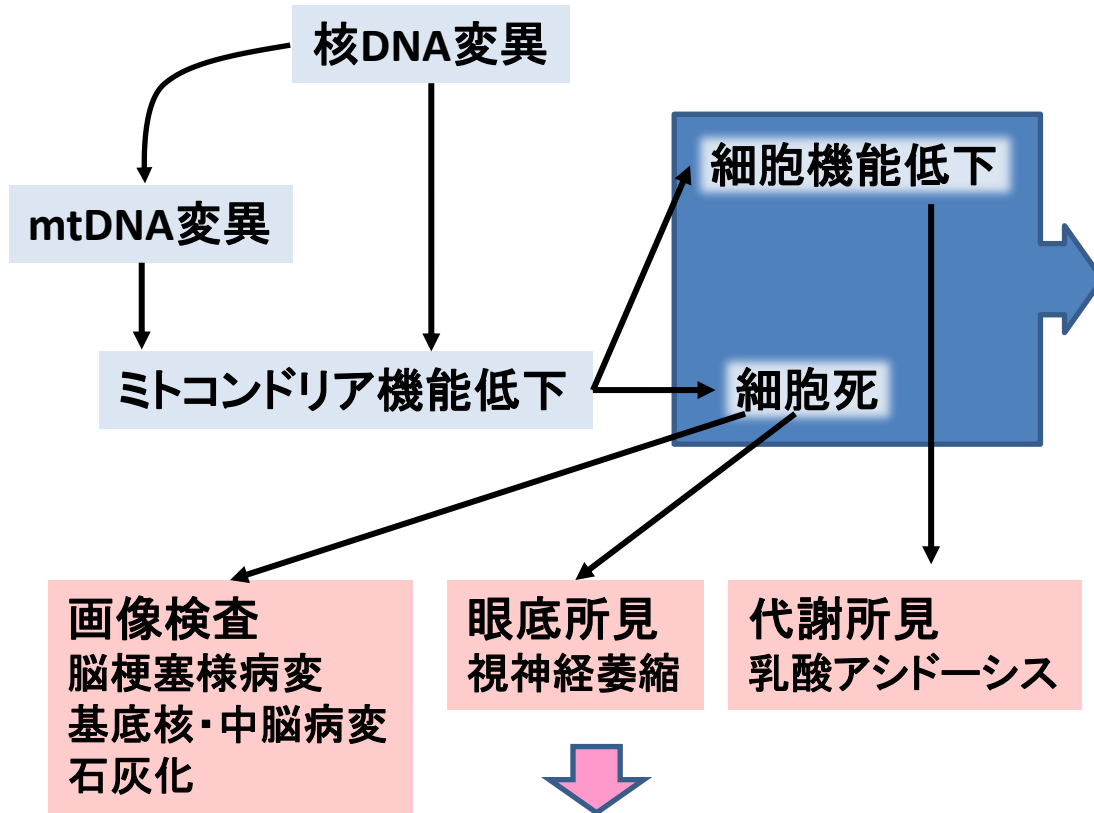
MERRF: myoclonic epilepsy associated with ragged-red fibers; MELAS: mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes; NARP: neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa; MNGIE: mitochondrial neuro-gastro-intestinal encephalomyopathy.



代表的な小児発症ミトコンドリア病の病型と特徴

病 型	慢性進行性外眼筋麻痺症候群	ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作 症候群	赤色ぼろ線維・ミオクローヌス・てんかん症候群	リー脳症
英文略語	CPEO	MELAS	MERRF	
英文名	chronic progressive external ophthalmoplegia	mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes	myoclonic epilepsy associated with ragged-red fibers	Leigh encephalopathy
mtDNA変異	単一欠失、多重欠失 3243変異など	3243、3271、13513変異など	8344変異など	8993、9176、13513変異など
核DNA変異	<i>POLG</i> 、 <i>ANT1</i> 、 <i>TPT</i> など	—	—	<i>SURF1</i> 、 <i>PDHA1</i> など
遺伝形式	単一欠失: 突然変異など 多重欠失: 突然変異、常染色体優性/劣性遺伝 mtDNA点変異: 母系遺伝	主に母系遺伝	主に母系遺伝	mtDNA点変異: 母系遺伝 核DNA変異: 主に常染色体劣性遺伝
発症年齢	小児～成人	小児～成人	小児～成人	乳児～小児
主な症状	眼瞼下垂、全方向性眼球運動障害、嚥下障害、白質脳症など (CPEOに網膜色素変性、心伝動障害を伴ったものをカーンズ・セイヤ症候群という)	脳卒中様症状(けいれん、意識障害、半盲・視野狭窄、運動麻痺など)、くりかえす頭痛・嘔吐発作、精神症状	ミオクローヌス、てんかん、小脳症状	精神運動発達遅滞、けいれん、嚥下困難など
その他の症状	糖尿病、難聴、低身長、副甲状腺機能低下症など	低身長、筋力低下、糖尿病・難聴、心筋症、糸球体病変、多毛など	筋力低下、心筋症、脂肪腫など	典型的な症例では早期に呼吸不全に至る
血中乳酸値	軽度上昇	中等度～高度に上昇	中等度～高度に上昇	高度に上昇
筋病理所見	特徴的变化あり	特徴的变化あり	特徴的变化あり	特徴的变化なし

ミトコンドリア病の臨床症状と診断のアプローチ



画像検査
脳梗塞様病変
基底核・中脳病変
石灰化

眼底所見
視神経萎縮

代謝所見
乳酸アシドーシス

骨格筋生検

(遺伝子検査)

TTTCAGAGATAGCCATGATC

(生化学検査)

活性

病気 正常

乳酸値

病気 正常

(病理検査)

赤色ぼろ線維

ミトコンドリア遺伝病の代表的な遺伝子変異

代表的な遺伝子変異と臨床像

疾患	3243変異	13513変異
MELAS	155	8
慢性進行性外眼筋麻痺	5	0
MERRF	4	0
Leigh脳症	1	5
非特異的脳症	35	0
糖尿病＋難聴	5	0
合計	205	13

3243変異と8993変異の比較

	3243変異	8993変異
遺伝子	Leu	ATP6
存在様式	ヘテロプラスミー	ホモプラスミー
症状の多様性	大	小
代表疾患	MELAS	Leigh脳症
発症前・出生前診断	ない	あり

Leigh脳症に認めるmtDNA異常

点変異の領域	点変異の位置	変異の存在様式	筋病理	生化学的異常
tRNA	3243 in Leu 8334 in Lys	ヘテロプラスミー	RRF(+)	複数の複合体欠損
ATP6	8993 9176	ホモプラスミー	RRF(-)	ATP合成低下
ND	11778 13513	ホモプラスミー→ ヘテロプラスミー	RRF(-)	ATP合成低下

悩ましいミトコンドリア病

1. 特定のミトコンドリア遺伝子が特定の疾患と1対1対応しない。
1つの疾患にさまざまな遺伝子変異が認められ、
1つの遺伝子変異がいろいろな疾患の原因となる
多対多対応の遺伝子異常-表現型の関係
2. 1コピーのmtDNAの異常では発症せず、変異mtDNAのコピー数
が関係する(閾値効果)。
3. 核染色体遺伝子の異常によりミトコンドリア遺伝子の複製・
転写・翻訳が障害されることもあり、mtDNAの遺伝的異常を
起こしたり、ミトコンドリアの機能の低下をきたす。
4. 100以上の核DNAにある遺伝子の単一遺伝子疾患としてもミ
トコンドリア病が発生。

ミトコンドリア病のまとめ

1. ミトコンドリア遺伝子の異常に起因する疾患は原則として、母系遺伝である。男性患者からは子孫に変異は受け継がれない。
2. ホモプラスミーの変異を持つ女性の全ての子供がその変異を受け継ぐ。
3. ヘテロプラスミー女性から子孫への異常mtDNAの伝達の際にはボトルネック効果とミトコンドリアDNA特有の複製分離のため、子供での変異mtDNAの比率は一定しない。
4. 変異をヘテロプラスミーで持つ個体の異なる組織における変異ミトコンドリアの割合は非常に変化に富む。このような家系の構成員間ではさまざまな表現型が引き起こされる。すなわち多面発現・多様な表現度が見られる。
5. 診断上、筋生検は重要で遺伝子変異、筋病理、生化学的検査を行うと確定診断が得られる。