

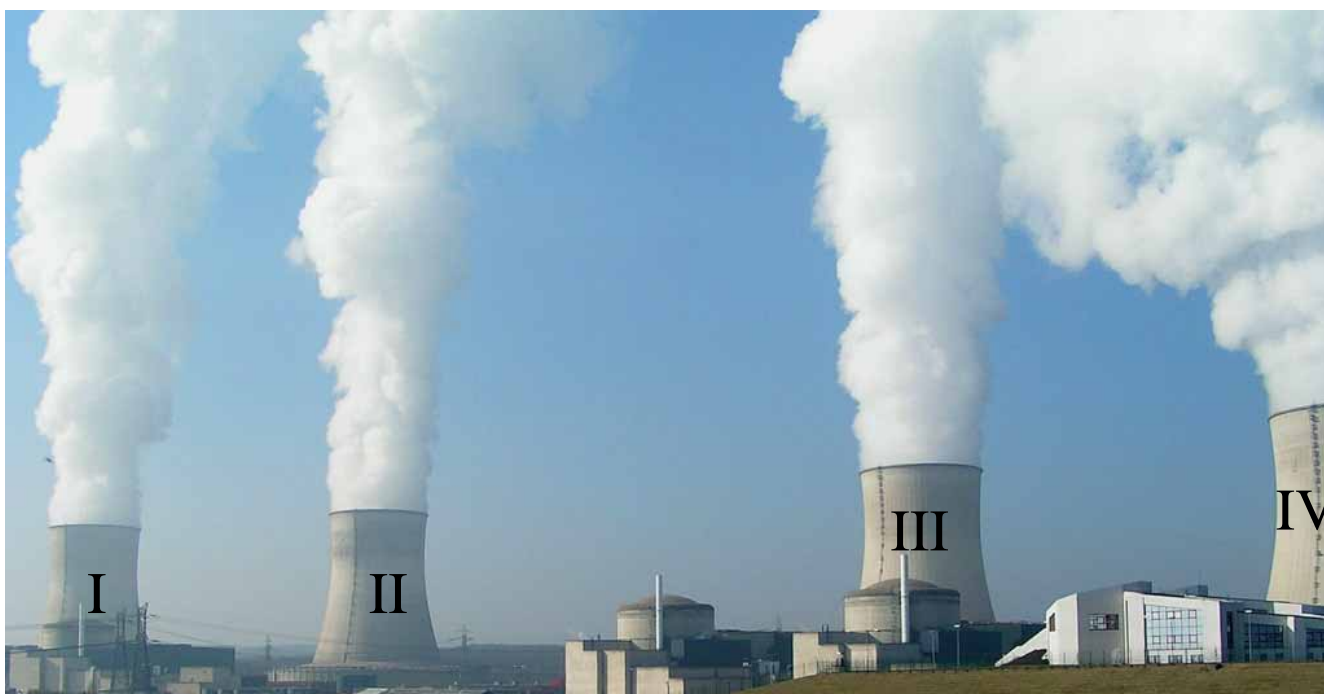
ミトコンドリア病の国内の状況

1) 千葉県こども病院代謝科・千葉県がんセンター研究

2) 国立成育医療研究センター 総合診療科

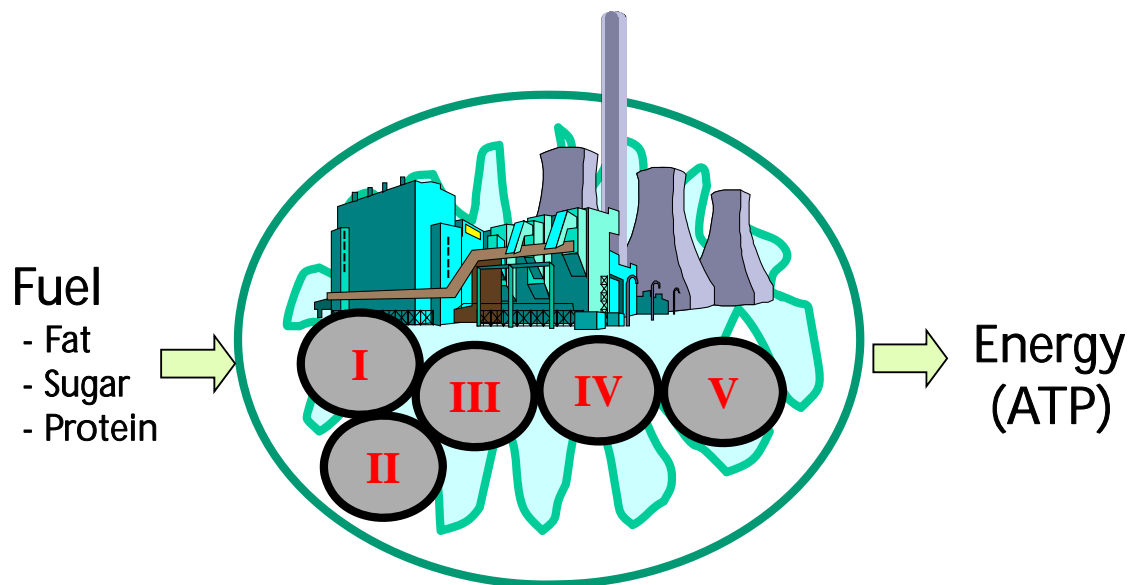
村山 圭¹⁾ 伊藤玲子²⁾

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)
難治性疾患実用化研究事業 「ミトコンドリア病診療の質を高める、レジストリシステムの構築、
診断基準・診療ガイドラインの策定および診断システムの整備を行う臨床研究」
研究代表者 村山 圭 千葉県がんセンター研究所・千葉県こども病院代謝科 (兼任)



ミトコンドリアは細胞の中に存在するエネルギー生産の工場

Mitochondria = powerhouses of the cell



“ミトコンドリア病” = 呼吸鎖異常症
OXPHOS (酸化リン酸化)病

少なくとも5000人に1人

(Skaldal D et al. : Brain 2003)

ミトコンドリア病

ミトコンドリア病とは
ミトコンドリアの働きが低下することが原因で起こる病気の総称

いかなる症状、いかなる臓器・組織、何歳でも、いかなる遺伝形式でも発病し得る

エネルギー代謝系（ミトコンドリア呼吸鎖）の先天代謝異常症である

出生 5,000人に 1人の割合で発症する

特に幼少時期発症例は症状が多彩で重篤致死の症例が多い

幼小児期の3大症状 脳筋症状、 消化器・肝症状、 心筋症状

根治的治療法がなく、対症的治療法にとどまる

いかなる症状, いかなる臓器・組織, 何歳でも, いかなる 遺伝形式でも

- Munnich & Rustin (Am.J.Med.Genet. 2001, 106:4-17)他を改編



難聴
(抗生物質難聴)



視神経萎縮, 白内障
網膜色素変性症



貧血, 血小板減少
白血球減少
骨髓異形成症



心筋症, 伝導障害
心内膜線維弹性症



尿細管障害, 腎症
糸球体硬化症



肝不全, 絨毛萎縮
難治性下痢



ガングリオン, 顔貌異常
副甲状腺機能低下症
多毛症



糖尿病, 内分泌障害

ミトコンドリア病: 小児期発症と成人期発症の違い

成人期発症

~75% 母系遺伝(mtDNAの遺伝)

- 常染色体優性, 弧発性, 常染色体劣性

新生児期・小児期発症

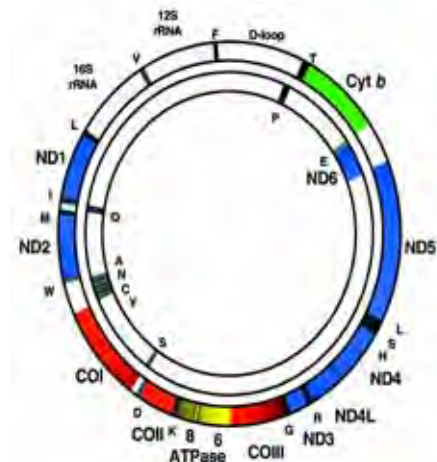
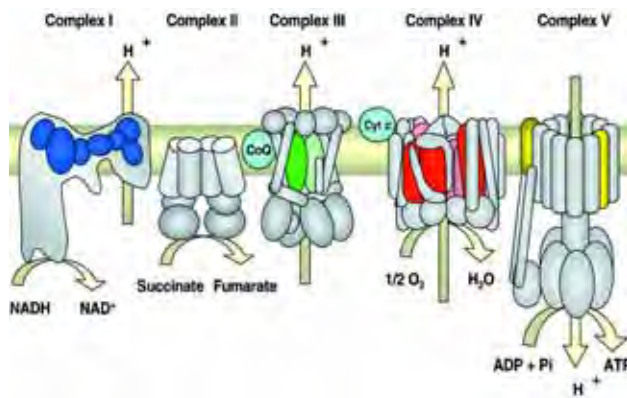
~25% 母系遺伝(mtDNAの遺伝)

- ほとんどが常染色体劣性
- 時々弧発性, X染色体連鎖, 常染色体優性

呼吸鎖 (電子伝達系) とミトコンドリアDNA

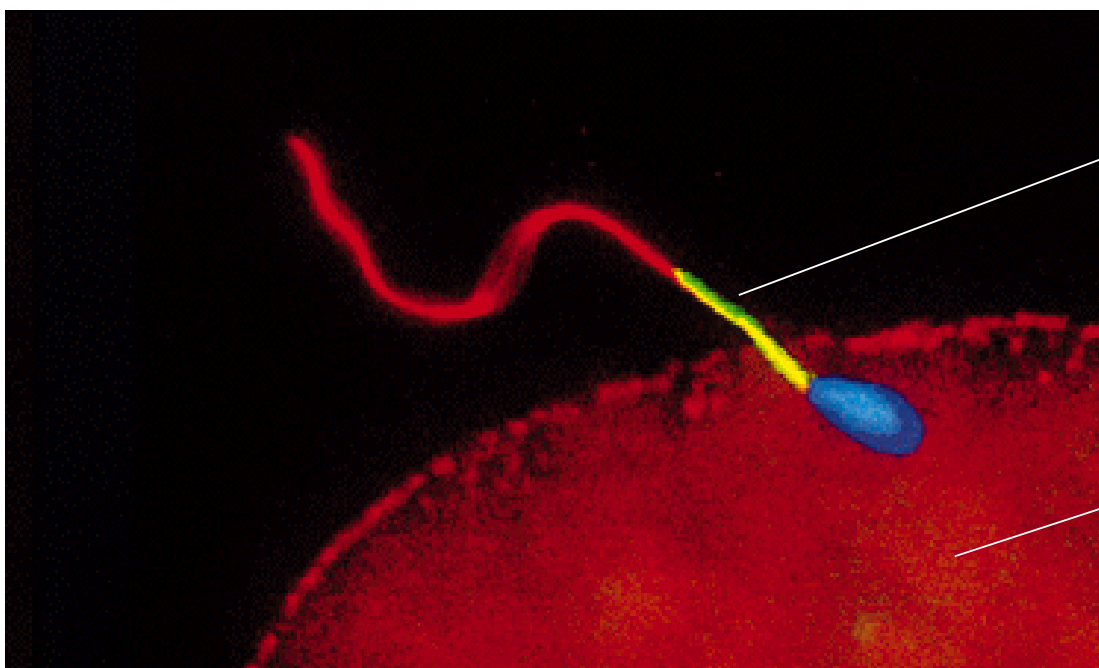
核DNAとMtDNAの共同作業

Zeviani, M. et al.
Brain 2004 127:2153-2172



I	II	III	IV	V	
7	0	1	3	2	MtDNA subunits
37	4	10	10	12	核DNA subunits

ミトコンドリア遺伝子は母 (卵子) から



精子
Mt 50 個
(受精と共に消滅)

卵 Mt
200,000個

ミトコンドリアDNAのボトルネック効果

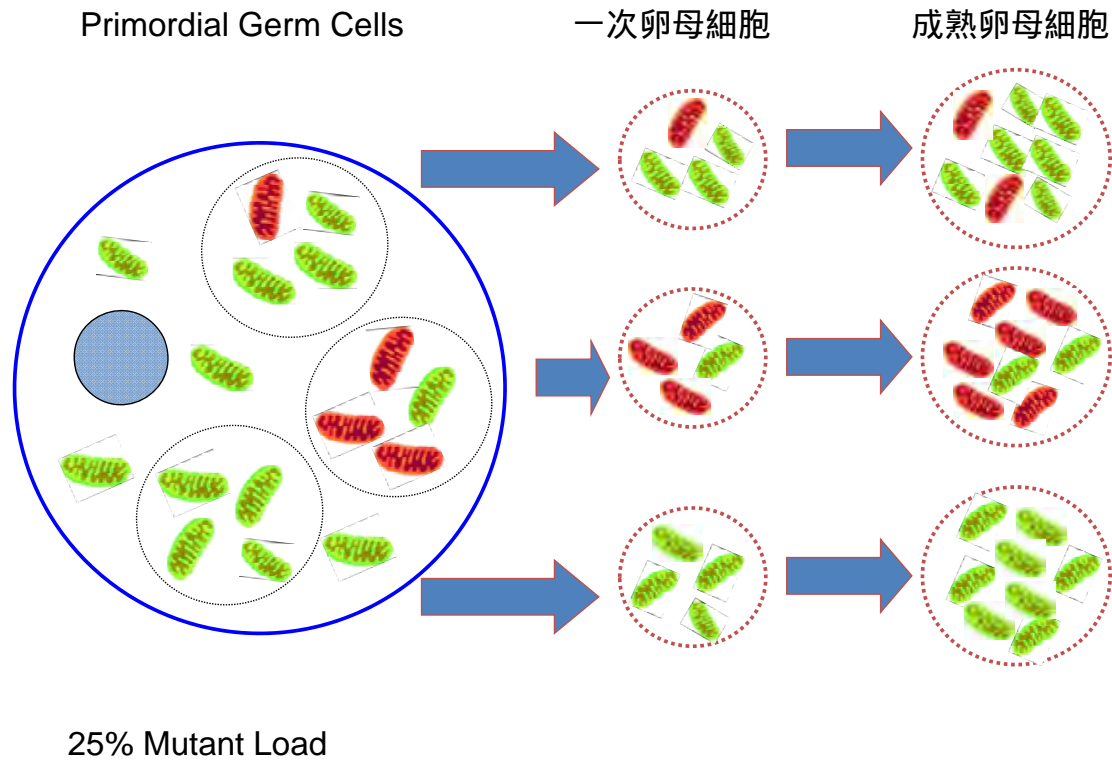


表1 これまで報告されているミトコンドリア病を起こす遺伝子（核DNAとmtDNA）

呼吸鎖酵素		アセンブリ因子	DNA, RNA, 蛋白合成			基質	補酵素		脂質	ホメオスタシス
NDUFA1	SDHA	NDUFAF1	POLG	MTFMT	MT-TA	PDHA1	SLC19A3	BTD	TAZ	DNM1L
NDUFA2	SDHB	NDUFAF2	POLG2	AARS2	MT-TC	PDHB	SLC25A19	HLCS	AGK	GDAP1
NDUFA9	SDHC	NDUFAF3	C10orf2	DARS2	MT-TD	PDHX	TPK1		SERAC1	MFF
NDUFA10	SDHD	NDUFAF4	MGME1	EARS2	MT-TE	PDP1		SCO1	DNAJC19	MFN2
NDUFA11		NDUFAF5 (C20orf7)	DNA2	FARS2	MT-TF	DLAT	LIAS	SCO2	PNPLA4	
NDUFA12	CYC1	NDUFAF6 (C8orf38)		GARS	MT-TG	PDK3	LIPT1	COA5		AFG3L2
NDUFA13	UQCRCB	ACAD9	DGUOK	HARS2	MT-TH	ACO2				ATL1
NDUFB3	UQCRC2	FOXRED1	TYMP	IARS2	MT-TI	FH		SLC25A3B		KIF5A
NDUFB9	UQCRC2		MPV17	LARS2	MT-TK	IDH3B	BOLA3	PPOX		OPA1
NDUFS1	MT-CYB	SDHAF1	SLC25A4	MARS2	MT-TL1		FDX1L	ALAS2	Inhibitor	OPA3
NDUFS2		SDHAF2	SUCLA2	RARS2	MT-TL2		FXN	ABCB7		REEP1
NDUFS3	COX4I2		SUCLG1	SARS2	MT-TM		GLRX5	COX10	ETHE1	SPAST
NDUFS4	COX6A1	BCS1L	RRM2B	TARS2	MT-TN		IBAS7	COX15	IDH2	SPG7
NDUFS6	COX6B1	LYRM7	TK2	VARS2	MT-TP		ISCU	HCC5	D2HGDH	SPG20
NDUFS7	COX7B	UQC2		YARS2	MT-TQ		LYRM4	CYCS	L2HGDH	
NDUFS8	NDUFA4	TTC19	ELAC2		MT-TR	PC	NFU1		ECHS1	TIMM8A
NDUFV1	TACO1		HSD17B10	QRSL1	MT-TS1	CA5A	NFS1	COASY	HIBCH	GFER
NDUFV2	MT-CO1	SURF1	MTPAP	MRPS23	MT-TS2	ACAT1	NUBPL	PANK2	HTT	HSPD1
MT-ND1	MT-CO2	CEP89	LRPPRC		MT-TT	HMGCL				
MT-ND2	MT-CO3	COX14 (C12orf62)	PNPT1		MT-TV	HMGCS2				
MT-ND3		COX20 (FAM36A)	MTO1		MT-TW	OXCT1	ADCK3	FLAD1		AIFM1
MT-ND4	ATP5A1	COA5	GTPBP3		MT-TY		ADCK4	NADK2		FBXL4
MT-ND4L	ATP5E	FASTKD2	TRIT1			ACADM	COQ2	SFXN4		SAMMD1
MT-ND5	MT-ATP6	PET100	TRMU			ACADS	COQ4			
MT-ND6	MT-ATP8	ATPAF2	PUS1			ACADSB	COQ6			
		TMEM70				ACADVL	COQ9			
			TSFM			CPT1A	PDSS1			
			TUFM			CPT2	PDSS2			
			GFM1			ETFA				
			RMND1			ETFB				
			C12orf65			ETFDH				
						HADH				
						HADHA				
						HADHB				
						SLC22A5				
						SLC25A20				
						SLC25A26				

215 核遺伝子
37 ミトコンドリア遺伝子

~1,500 の核遺伝子が病因として推定されている

複数の呼吸鎖が低下しやすい遺伝子
青字は筆者らが報告したものを