

ミトコンドリア病および類縁疾患の研究

杉谷雅彦¹⁾

Research of mitochondrial disease and related disorders

Masahiko SUGITANI¹⁾

要旨

近年、細胞内小器官の一つのミトコンドリア機能が障害されて起こるミトコンドリア病が注目されるようになってきた。稀な難病で、確定診断は難しく、専門家は多くはない。平成28年度の50周年記念奨励金による外国人招へい研究者として、この領域の診断・研究業績を多数有するコロロンビア大学 Pathology and Cell Biology の TANJI Kurenai 教授を招き、講演、研究指導をお願いした。さらに、ミトコンドリア病が疑われる症例の詳細な検討を行った。

1. 招へいの経過

平成28年度日本大学医学部創立50周年記念奨励金による外国人招へい研究者として、神経筋疾患の病理診断と研究をご専門として活躍されている米国 Columbia University Medical Center, Pathology and Cell Biology の Professor TANJI Kurenai, M.D., Ph.D. に来日いただき、日本大学医学部において、研究討議を行うと共に講演をいただいた。招へいの経過・内容を報告する。

Tanji 教授は、近畿大学医学部卒業、同大学病理学講座に入局、1991年から1993年までの2年間で1995年以降継続して米国コロロンビア大学に勤務し、外国人永住権を有し、2013年にコロロンビア大学教授に就任された。Tanji 教授は日本国籍であるが、50周年記念奨励金による外国人招へい研究者の対象が拡大され、選考されるにいった。

平成28年11月6日～平成28年11月12日の1週間、東京にご滞在いただいた。11月6日(日)午後成田国際空港へ到着され、11月7日(月)に高山医学部長・内山研究担当・早川研究副担当を表敬訪問(図1)、研究事務課において事務的説明を受けた。11月8日(火)には、米国で実際に長年勤務した経

験を通して、女性医師としての米国・日本における働き方やコロロンビア大学における医学教育の紹介を、主に病理医局員に対してお話しいただいた。また、CPCに参加し講評をいただき、さらに大学院特別講義として、大学院生・各科の研究者を対象として「Research and Pathology of Mitochondrial Encephalomyopathy」の演題で講演をいただいた。11月9日(水)には国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所を訪問し、CPC参加や研究討議を行い、11月10日(木)に医学部学生向けに病理学特別講義として神経病理の講義を、11月11日(金)には東京女子医科大学の病理学講座、神経内科学講座を訪問し、神経疾患の研究討議を行われた。11月12日(土)にはお別れのご挨拶に医学部研究事務課、薬理学分野、形態機能病理学分野を訪れられた。これらのスケジュールの他に、薬理学分野の浅井教授や筆者とほぼ毎日討議を行った。

2. 研究的事項

Tanji 教授はミトコンドリア病に関する多数の研究業績^{1)~3)}を有している。その成果の一端を大学院特別講義としてお話しいただいた。予想外に参加

1) 日本大学医学部形態病理学系形態機能病理学分野
杉谷雅彦: sugitani.masahiko@nihon-u.ac.jp

者が多く、熱心な質疑応答がなされ、好評であった。

ミトコンドリア病は30年程前より注目されはじめた疾患で、細胞内小器官のひとつでエネルギー産生を司るミトコンドリアの機能が障害される事により生じる。原因として、核DNA上の遺伝子の変異の場合とミトコンドリアDNA (mt DNA) の異常の場合があり、いずれも遺伝子上の変異が同定されている。ミトコンドリア病は中枢神経症状を呈することが多く、小児科や神経内科で見つかることが多いが、患者の症状は、神経・筋、眼、心、肺、肝、膵、腎、内分泌等多岐にわたり、症例は各科領域に及ぶ。我々の研究対象の肝臓においても、ミトコンドリア肝症の病態が知られているが、本邦では Mitochondrial Depletion Syndrome, Alpers Syndrome, Navajo Neurohepatopathy 等はまれである。Tanji 教授の協力を得て、この領域に着目し、研究を進めることにしている。診断に関しては「ミトコンドリア病の診断と治療に関する調査研究班」の診断基準があり、それに則り、確定診断につながる生化学、病理学、遺伝子学的検索方法の整備が重要で、その上で日本における特徴的な所見、欧米やアジアの症例との差異を研究することを考えている。

Tanji 教授の日本滞在期間が一週間と短い期間であったことと、我々が目指すミトコンドリア肝症の

症例が見つからず、招へい時に系統的な実験には至らなかった。しかし、Tanji 教授は米国で実験研究のみならず神経筋症例の病理コンサルティング業務を行っており、筆者を通じて他施設の病理医よりミトコンドリア病との関連性が疑われた剖検症例のコンサルテーション依頼があり、その検討を行った。

3. 症例検討

症例は、遺伝性視神経萎縮を有し、中年期以降に認知機能低下、運動障害が出現した50歳代男性。主訴は、応答が乏しい。既往歴に鬱病あり、アレルギーなし、嗜好に喫煙・飲酒なし、家族歴に視神経萎縮の身内がいる。現病歴として、2年前から物忘れが強くなり近医にて若年性認知症と診断され、1年前に下肢筋力低下が出現、数ヶ月前には飲み込みが遅くなり、食事は全介助であった。認知機能はさらに低下し、誤嚥性肺炎を併発し、治療と精査の為に地域基幹病院に入院した。治療を受けるも死に至り、剖検が施行された。入院時の一般理学的所見、神経学的所見、血液生化学所見、MRI所見、脳波や針筋電図等の神経生理検査、剖検による組織病理所見、電子顕微鏡写真等が示された。臨床診断は、前施設での遺伝子診断の結果から、LHON (Leber's Hereditary Optic Neuropathy) 疑いであり、OPA1 遺



図 1

伝子変異によるDOA（優性遺伝性視神経萎縮症）との鑑別が議論された。ミトコンドリア病関連遺伝子に変異は認められなかった。

Tanji教授からは次のような意見があった。形態学的に観ると、一般に、LHON phenotypeは、*dystonia*や*cardiac pre-excitation syndrome*を伴うことはあっても、本症例のように高度の*myopathic change*を起こした例を文献上でも、直接的にも経験したことがなく、*Parkinsonism*を稀に伴う事は報告されているが、これも非常に例外的と考えられる。遺伝学的には、血縁女性二人が罹患していることから、*X-linked dominant trait*でない限り、*X-linked recessive*や*maternal inheritance*ではないわけで、*autosomal dominant* (AD, probably) か、*autosomal recessive* (AR, less likely) のパターンが考えられ、その場合、LHON mutations (mt DNA ND1, ND4, ND6) は可能性として、殆ど無いといってもいいのではないか。LHON susceptibility geneだけで*pathogenesis*は証明でき難いかと思われる。以上、本症例はLHONの可能性は低いと考えられ、この家族に観られる遺

伝的疾患は、それがnuclear DNA異常に伴う常染色体遺伝のものであったとしても、ミトコンドリア病に限らないと考えられ、その枠を超えた検索が必要だと考える。

現在、他大学の講座において、全ゲノム解析が進行中とのことであり、その結果が期待される。稀な難解症例に関する有意義な症例検討であった。

文 献

- 1) Tanji K, Gamez J, Cervera C, Mearin F, Ortega A, Torre J, Montoya J, Andreu AL, DiMauro S, Bonilla E. The A8344G mutation in mitochondrial DNA associated with stroke-like episodes and gastrointestinal dysfunction. *Acta Neuropathol.* 2003;105:69-75.
- 2) Tanji K, Bhagat G, Monzon BS, Bonilla E, Lefkowitz JH. Oncocytic hepatocytes; Are they a consequence of mitochondrial dysfunction. *Liver Int.* 2003;13:1-7.
- 3) Tanji K, Bonilla E. Light microscopic methods to visualize mitochondria on tissue sections. *Methods* 2008; 46(4): 274-280.