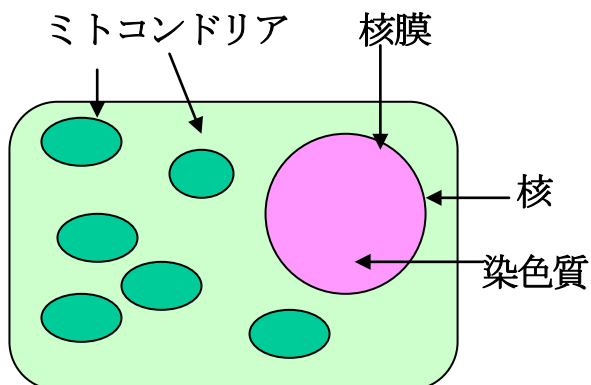


この内容は遺伝相談に変わるものではありません

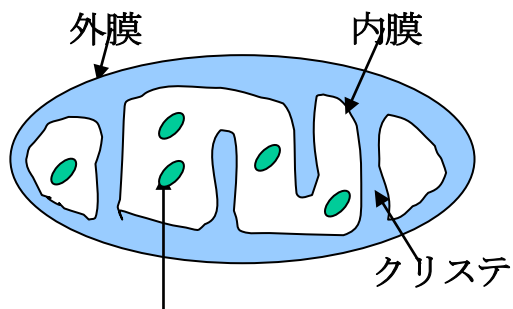
## 遺 伝 の は な し 13.

### 1) ミトコンドリア



細胞の構造

一つの細胞には一つの核があり、1 個 (1 コピー) の核があります。ミトコンドリアは細胞質にあり、1 つの細胞に 100 ~2000 個あります。それぞれのミトコンドリアは数個のミトコンドリア DNA をもちます。つまり、1 つの細胞には数千~数万個のミトコンドリア DNA があることとなります。



ミトコンドリアDNA

ミトコンドリア断面図

ミトコンドリアの断面は図のように見えますが、実際は連続的に繋がっているといえます。

ミトコンドリアは外膜と内膜からなり、内膜は複雑に凹凸があります。

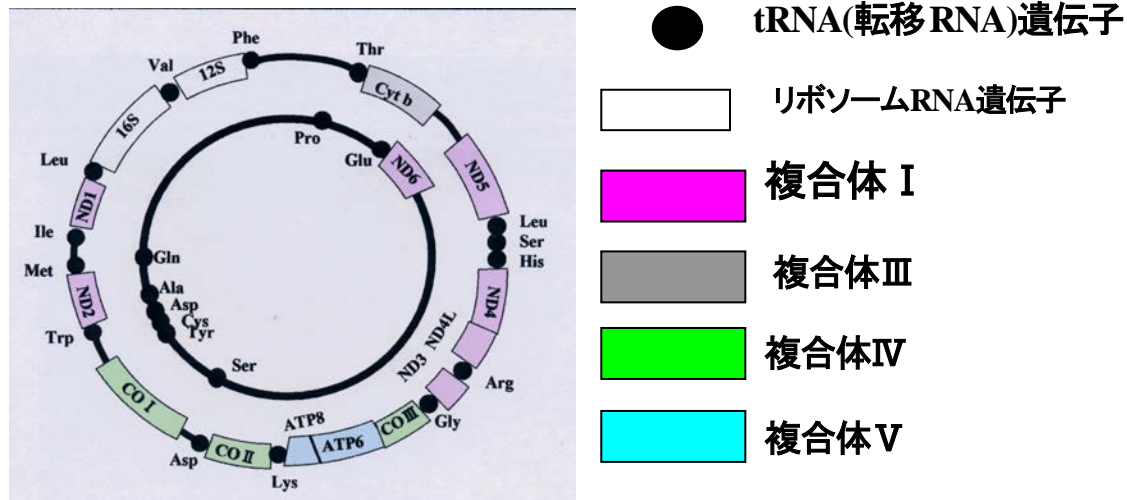
### ミトコンドリアの働き

ミトコンドリアは細胞にエネルギーを供給する細胞内小器官です

この内容は遺伝相談に変わるものではありません

## 遺 伝 の は な し 13.

### 2) ミトコンドリア DNA



ミトコンドリア DNA は H 鎖(外側)、L 鎖(内側)の 2 本の環状構造をしています。16569 塩基対からなりたち、遺伝子は、わずか 37 種類、2 種類のリボソーム RNA、22 種類の転移 RNA、13 種類の蛋白質遺伝子です。

### 3) ミトコンドリア遺伝子の内容

(1) リボソーム RNA(rRNA) : (2 種類) 12S, 16S

(2) 転移 RNA(tRNA) : (22 種類)に対応するアミノ酸

軽鎖 DNA				重鎖 DNA	
略語	アミノ酸	略語	アミノ酸	略語	アミノ酸
Asp	アスパラギン酸	Phe	フェニールアラニン	Pro	プロリン
Lys	リジン	Val	ヴァリン	Glu	グルタミン酸
Gly	グリシン	Leu	ロイシン	Ser	セリン
Arg	アルギニン	Ile	イソロイシン	Tyr	チロジン
His	ヒスチジン	Met	メチオニン	Cys	システイン
Ser	セリン	Trp	トリプトファン	Asp	アスパラギン酸
Leu	ロイシン			Ala	アラニン
Thr	トレオニン			Gln	グルタミン

(軽鎖、重鎖とも、複製開始点からの順に記載)

この内容は遺伝相談に変わるものではありません

## 遺 伝 の は な し 13.

### (3) 蛋白質遺伝子 : (13 種類)

	酵素	サブユニット
I	ユピキノン酸化還元酵素	ND1,ND2,ND3,ND4,ND4LND5,ND6,
II	ユピキノン酸化還元酵素	*ミトコンドリア DNA 由来はない
III	チトクローム C 酸化還元酵素	Cyt b
IV	チトクローム C 酸化酵素	CO I ,CO II ,CO III
V	ATP 合成酵素	ATPase6,ATPase8

### (4) ホモプラスミーとヘテロプラスミー

1 個体では膨大な数のミトコンドリア DNA がありますが、正常個体ではすべてのミトコンドリア DNA は同じ塩基配列から成り立っています。これをホモプラスミーといいます。病的状態になると正常型と変異型のミトコンドリア DNA が混在する状態になります。これをヘテロプラスミーといいます。

### (5) ミトコンドリア DNA は母親由来(細胞質遺伝)をする。

新しい生命は卵と、精子の受精によって始まります。卵は直径約 100~150 $\mu$ 、その中に核と細胞質があります。核には染色体があり、核遺伝子があります。細胞質にはミトコンドリアがあります。精子は長さ 55~65 $\mu$ 、頭と頸、それに尾があります。頭には核、染色体があり、核遺伝子があります。精子の頸には精子の細胞質があり、ここに精子のミトコンドリアがあります。

卵の核と精子の核が一つになって受精が成立します。以前は、受精のとき、精子の頭は卵の中にはいりますが、頸以下は卵の中に入らないと考えられていました。そうであれば、受精卵は卵の核と精子の核、それに卵の細胞質で成立し、結果として精子の細胞質・ミトコンドリアはこどもに伝わらないこととなります。現在では精子の頸は卵の中に侵入しても早期に分解されてしまうとされています。

この内容は遺伝相談に変わるものではありません

## 遺 伝 の は な し 13

### (6) ミトコンドリアは核からの支配も受けている。

遺伝子は核とミトコンドリアにあります。ミトコンドリア遺伝子は核遺伝子の支配を受けていますが、核遺伝子はミトコンドリア遺伝子の支配を受けていません。

### (7) ミトコンドリアの異常

ミトコンドリアの異常には1)形態異常と 2)機能異常があります。ミトコンドリアの少数、あるいはミトコンドリア遺伝子に異常があっても、症状が現れるとは限りません。無症状のこともあります。

ミトコンドリアの異常	
1. 形態異常	(1) 大きさの異常 (2) 数の異常 (3) 構造の異常
2. 機能異常	(1) 酵素活性の低下 (2) 酵素蛋白量の低下

1つの個体があつミトコンドリアの数と量を考えれば、ある症状が現れることは、異常のミトコンドリアが蓄積した結果と考えれば、理解しやすいでしょう。

この内容は遺伝相談に変わるものではありません

## 遺 伝 の は な し 13.

### 2)ミトコンドリア病の分類

#### (1) 臨床的特徴による分類

- (a) 慢性進行性外眼筋麻痺症候群(CPEO : chronic progressive external ophthalmoplegia)
- (b) メラス (MELAS : mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)
- (c) マーフ(MERRF : myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers )
- (d) Leigh 脳症

この4疾患をミトコンドリア病の4大病型といいます。前三疾患を3大病型といい、ミトコンドリア病の60~70%を占めます。

#### (2) 生化学的異常による分類

(1) 基質の転送障害	CPT 欠損      カルニチン欠質	
(2) 基質の利用障害	ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損 ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損 β酸化の障害	
(3) TCA 回路の障害	フマラーゼ欠損 α-ketoglutarate dehydrogenase 欠損症	
(4) 酸化リン酸化共役の障害	Luft 病	
(5) 電子伝達系障害	複合体 I 欠損	1) 筋型   2) 全身型   3) Leigh 脳症
	複合体 II 欠損	
	複合体 III 欠損	
	複合体 IV 欠損	1) 乳児致死型   2) 乳児良性型 3) Leigh 脳症 4) 部分欠損   5) その他
	複合体 V 欠損	
	複数の複合体欠損	

(3) その他 Alpers 病、Leber 病、Pearson 病、 家族性ミオグロビン尿症、家族性糖尿病の一部

この内容は遺伝相談に変わるものではありません

## 遺 伝 の は な し 13.

### 3) ミトコンドリア病の症状

#### (1) 発育・発達の遅れ

乳幼児期までは正常に発育しても、以後に遅延・停止をみます。

#### (2) 易疲労性・筋力低下

運動後に疲れやすく、休息や睡眠が必要となります。CPEO では外眼筋の筋力低下(眼瞼下垂、眼球運動の制限)が現れます。

#### (3) 中枢神経症状

知的退行、痙攣。

MERRF ではミオクローヌステんかん、錐体外路症状(小脳失調症

#### (4) 脳卒中様症状

一過性あるいは反復する頭痛、嘔吐、意識障害、痙攣、半身不随など。

#### (5) 難聴

ミトコンドリア糖尿病では感音性難聴が合併することがあります。

#### (6) その他

低身長。多毛。発汗減少、視神経萎縮、糖尿病

### 4) ミトコンドリア病の検査

#### (1) 生化学的検査

##### (a) 血中乳酸値の上昇

乳酸(L)／ピルビン酸(P)は高くなります。

(b) 髄液中の乳酸値の上昇：MELAS, MERRF は必発。(髄液中の乳酸値が正常であれば、ミトコンドリア病は否定的)

(c) 内分泌系の異常：糖負加試験、成長ホルモン測定、甲状腺機能試験など。

## 遺 伝 の は な し 13.

### (2) 電気生理学的検査

- (a) 難聴検査：感音性難聴
- (b) 心電図検査
- (c) 心エコー検査

### (3) 画像診断

脳の MRI：脳の萎縮。基底核の石灰化。

MELAS：後頭部優位の虚血性変化(発作直後は血流の増大もある)

Leigh 脳症：脳基底核・脳幹部に左右対象性の壊死性病変。

### (4) 組織学的検査：筋生検

(a) **RRF**(ragged-red fibers)：赤色ボロ線維：ミトコンドリアに異常があるとき、組織内のミトコンドリアは数を増し、巨大化して、内膜を複雑に増殖させることによります。

(b) 複合体IV(cytochrome c oxidase：COX, チトクローム C 酸化酵素)

CPEO や MERRF では部分欠損、COX 欠損乳児型、Leigh 脳症の一部では完全欠損。

(c) **SSV**(strongly SDH reactive blood vessels)：正常な筋血管に SDH 活性はありませんが、MELAS, MERRF では筋生検の 80～90%に SDH 高活性を認めます(**SDH**：succinate dehydrogenase)。

(d) その他：タイプ 2 線維萎縮。

### (5) DNA 診断

ミトコンドリア病で発見された mitDNA 変異は 100 をこえ、核遺伝子の変異も明らかになってきています。

DNA 診断は重要ですが、スクリーニングには不適當です。

この内容は遺伝相談に変わるものではありません

## 遺 伝 の は な し 13.

### 5) ミトコンドリア病

(1) 慢性進行性外眼筋麻痺症候群：**CPEO**(chronic progressive external ophthalmoplegia)

(a) 症状：外眼筋麻痺(眼瞼下垂、眼球運動の制限)、心伝導障害、網膜色素変性、骨格筋の筋力低下、嚥下障害、糖尿病、腎機能異常、便秘・下痢

(b) ミトコンドリア DNA 変異：欠失(70%)。機能低下をきたす変異ミトコンドリア量は60~70%あります。

(c) 遺伝：細胞質遺伝は極めて稀

(d) 酵素欠損：複合体IV>複合体I

(e) 筋病理：RRF、COXの部分欠損があり、境界鮮明です。

SSVは極めて稀ですが、SSV内のCOX活性は認められます。

(2)メラス：**MELAS** (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)

(a) 症状：筋力低下、精神運動発達遅滞、脳卒中様症状(意識障害、けいれん、運動麻痺)、心筋症、糖尿病、難聴、低身長、

脳卒中様症状の発現は突然のことが大半です。また症状の種類・重症度に個人差が大きいのが特徴です。

(b) 検査：CT, MRI：主として後頭部に梗塞様の変化が見られます。

血液検査：尿酸値の上昇。

(c) 遺伝：細胞質遺伝をします



この内容は遺伝相談に変わるものではありません

## 遺 伝 の は な し 13.

(d) ミトコンドリア DNA 変異：点変異で、A→G(3243)が 80%、T→C(3271)が 10%あります。

ミトコンドリア機能低下を示す mitDNA 量：95%

(e) 酵素欠損：複合体 I

(f) 筋病理：RRF, SSV がみられます。

(3) マーフ：MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged fibers)

(a) 症状：ミオクローヌステんかん(てんかんの一症状として、意思とは無関係に筋肉が痙攣する)。筋力低下。小脳失調(体がふらつく、細かな運動ができない)

(b) 遺伝：細胞質遺伝

(c) 酵素欠損：複合体IV

(d) ミトコンドリア DNA 変異：点変異。A→G(8334)が 90%あります。

(e) 筋病理：rrf、COX 部分欠損がみられます。

### (4) Leigh 脳症

脳の線状体、視床、視床下部、脳幹部などを中心に左右対称性に、壊死性病変をおこす疾患で、通常、乳幼児期に発症しますが、成人例もあります。20～25%はミトコンドリア DNA の変異によると考えられています。

Leigh 脳症はいろいろな蛋白の異常でおこり、この蛋白の種類によって疾患の種類が違ってくると考えられます。最も多いのは複合体Vをコードするミトコンドリア DNA 変異によるもので、この場合は細胞質遺伝をします。

この内容は遺伝相談に変わるものではありません

## 遺 伝 の は な し 13.

- (a) 症状：発育・発達の停止(生後6～12月から)、筋力低下、筋緊張低下、進行性の知的退行、呼吸障害、小脳失調、けいれん、眼振、嚥下障害、嘔吐。
- (b) 検査：脳CT/MRI：基底核、脳幹に左右対象性の壊死性変化  
生化学；血中、髄液中の乳酸値、ピルビン酸値の上昇。
- (c) 遺伝：大半は常染色体劣性遺伝ですが、約20%が細胞質遺伝をします(Leigh脳症の約10%)。
- (e) ミトコンドリアDNA変異：点変異で、T→G、T→C(8993)が20%みられます。まれにT→C(9176)、T→G(9176)変異もあります。
- (f) 酵素欠損：複合体I、複合体IV、複合体V、**pyruvate dehydrogenase complex (PDHC)**欠損
- (g) 筋病理：RRF、COX部分欠損。SSV等はみられません。

### (5) ミトコンドリア糖尿病

一般に、糖尿病は遺伝的な素因の上に、環境要因が加わって発症する多因子遺伝とされています。しかし、これは核遺伝子によるもので、糖尿病の中にはミトコンドリア遺伝子の異常によるものもあります。異常はA→G(3243)によるものと、それ以外の少数例があります。以下はA→G(3243)の変異による糖尿病の話です。

- (a) 分類：ミトコンドリア糖尿病も1) インスリン依存性(IDDM)と2) インスリン非依存性(NIDDM)に分けられます。
- (b) 特徴：① 全糖尿病の約1%が3243変異のミトコンドリア異常によります。  
② ミトコンドリア糖尿病での3243遺伝変異の2650例中42例(1.6%)に変異がみつけられ、緩徐進行型IDDMでは11.1%になるといいます。

この内容は遺伝相談に変わるものではありません

## 遺 伝 の は な し 13.

- ③ 世代を経るに従い発症年齢が若い傾向になります
- ④ 若年発症者では低身長、知能低下が認められることがあります。
- ⑤ 感音性難聴を合併することが多くあり、進行性、両側性で、全音域に亘るが、高音域のほうが強く、三半規管の異状はありません。

(c) **遺伝**：細胞質遺伝をしますが、母親が遺伝子異常をもっている場合、こどもは発症していないことも多いです。

母親は子供より異常ミトコンドリア遺伝子数が少なく、下の世代のほうが、発症年齢が若年化する傾向があります。

若年発症者には低身長、知能低下が認められることもあります。

(d) **原因**：ミトコンドリアの異状が膵β細胞数の減少やインスリン分泌低下をおこすと考えられています。

### 6) ミトコンドリア脳筋症の治療

薬物療法：未だ確立されていません。

### 7) 日常生活の注意

日常生活では、筋肉の疲労や精神的なストレスを避けることが必要です。そのためには、(1)過激な運動や、長時間の運動を避ける、(2)精神的・肉体的に集中しすぎない、ことが肝要です。

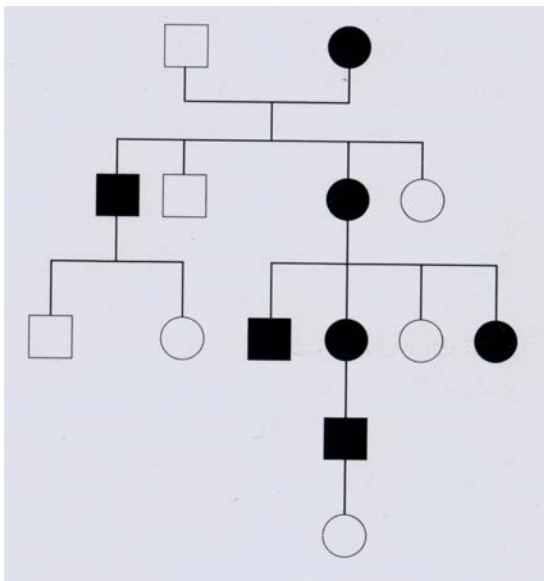
また使用に当たって注意を要する薬剤もあります。医師・薬剤師からよく説明を聞くことが大切です。

この内容は遺伝相談に変わるものではありません

## 遺 伝 の は な し 13.

### 9) ミトコンドリア病と遺伝

	原因	遺伝	頻度
CPEO	単一欠失	孤発(突然変異)	70%
	多重欠失	大部分 AD, AR	まれ
MELAS	点変異(3243)	細胞質遺伝	80%
	複合体 I 欠失	細胞質遺伝	
	複合体IV欠失	細胞質遺伝	
	複合体 I +IV欠失	細胞質遺伝	
	不明	細胞質遺伝	
MERRF	点変異(8334)	細胞質遺伝	90%
Leigh 脳症	点変異(8993)	細胞質遺伝	20%
	核遺伝子	AR	
	COX 欠損	AR	



通常、精子の細胞質はこどもに伝わらないので、結果としてミトコンドリア DNA の変異による病気は母親を通して遺伝をします。父親を介して遺伝はしません。

この内容は遺伝相談に変わるものではありません

## 遺 伝 の は な し 13.

### 10) ミトコンドリア病の遺伝相談

ミトコンドリア病は細胞質遺伝をします。

1. 変異の存在は、発病を意味しません。
2. 骨格筋、血液の変異型は、他の臓器の障害度を予測しません。
3. 血液、羊水細胞に変異型が存在しないことは、他の組織に変異型が存在しない根拠にはなりません。
4. 組織内の変異型の量は時間とともに変動します。