

Review

【ホットトピックス】

ミトコンドリア心筋症

武田 充人

北海道大学病院小児科

Mitochondrial Cardiomyopathy

Atsuhiro Takeda

Department of Pediatrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Hokkaido, Japan

Mitochondrial cardiomyopathy is characterized by an oxidative phosphorylation (OXPHOS) disorder due to genetic mutations in genes encoding the structure and function of myocardial mitochondria. Mutations in both mitochondrial and nuclear DNA can cause mitochondrial cardiomyopathy, and it is typically recognized as one of the generalized manifestations of neurological and metabolic disorders. Cardiomyopathy, however, can be the only phenotype of mitochondrial disease and is often misdiagnosed. Cardiac manifestations vary from asymptomatic to catastrophic heart failure or sudden death. Although recent evolution in genetic tests has allowed the identification of the causative gene, tissue sampling to identify an OXPHOS disorder is still regarded as the gold standard for diagnosis.

Keywords: mitochondrial cardiomyopathy, oxidative phosphorylation (OXPHOS), mitochondrial DNA, respiratory chain complex

ミトコンドリア心筋症は、ミトコンドリアの構造、機能に関わる遺伝子の異常によって生じる酸化的リン酸化障害を特徴とする心筋症である。通常は全身のミトコンドリア病の心合併症として認識されることが多いが、心筋症が唯一の症状である場合には見逃されることが多い。原因遺伝子はミトコンドリアDNAと核遺伝子に存在し、症状は無症状のものから重症心不全、突然死まで様々である。近年、網羅的遺伝子検査の発達によりミトコンドリア病の原因遺伝子が次々と同定され始めてきているが、ミトコンドリア病は本来罹患組織の酸化的リン酸化障害を証明することで確定診断されてきた経緯があり、組織の生化学的検査は今なお避けては通れない検査として位置づけられている。

はじめに

ミトコンドリア心筋症は、ミトコンドリアの構造、機能に関わる遺伝子の異常によって生じる酸化的リン酸化障害を特徴とする心筋症である¹⁾。

ミトコンドリア心筋症はミトコンドリア病の一症状として認識されていることが多く、乳児期の筋力低下や代謝性アシドーシスに伴う重症心不全、あるいは、MELASやLeigh脳症などのミトコンドリア病に合併

する心筋症というイメージが強いかと思われる。孤発性の心筋症の中では希少であり、ミトコンドリア病の随伴症状がなければ見逃されやすい。近年、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子検査による新規原因遺伝子の同定や酸素消費速度測定による細胞単位でのミトコンドリア機能評価法が診断に応用されるようになり、ミトコンドリア心筋症の診断がより精密かつ簡便になりつつあることも事実である。また、最近の研究では不全心筋においてミトコンドリアが大きな役

割を果たしていることも明らかにされてきており、ミトコンドリア心筋症を学ぶことは心筋エネルギー代謝に関わる遺伝子や酵素、それらの評価系を学ぶことに繋がる。今回はミトコンドリアの正常な構造と機能、ミトコンドリア心筋症の分子遺伝学、病態と臨床像、および確定診断について解説する。

正常なミトコンドリアの構造と機能

ミトコンドリアはほとんど全ての真核生物に存在する細胞小器官（オルガネラ）で、好気呼吸によって組織に必要な ATP を産生する。心筋は成人で 1 日に 30kg の ATP を消費する臓器であり、1 つの心筋細胞にはミトコンドリアが数百個と豊富に存在する。ミトコンドリアは外膜と内膜より作られ、内膜はクリステと呼ばれるひだを形成して 4 つの呼吸鎖酵素複合体（respiratory chain complex; RC, Complex I～IV）で構成される電子伝達系と ATP 合成酵素（Complex V）が存在している。内膜にはカルジオリビンという複合脂質が豊富に含まれ、膜不透過性と呼吸鎖酵素複合体の安定化に大きな役割を果たしている。内膜の内部であるマトリックスに運ばれた脂肪酸などの基質から β -酸化および TCA 回路により H^+ の供給源である NADH, FADH₂ が生成され、RC による酸化で H^+ が膜間腔に汲み出され、内膜を隔てたプロトン勾配によって ATP 合成酵素の存在下に ATP を合成する。同時に発生した電子は電子伝達系（コエンザイム Q-Complex III-チトクローム c）に渡り最終的に酸素

分子を水に還元する (Fig. 1)。

ミトコンドリアの構造と機能の維持には約 1,500 個の蛋白が関与しているが、ミトコンドリア DNA (mtDNA) でコードされているものはそのうちわずか 1% 未満で残りの 99% は核遺伝子でコードされている。mtDNA はミトコンドリア内に独自に存在する 16569 塩基の環状 DNA で 1 つの心筋細胞に数千コピー存在し、RC (Complex II を除く) の 13 個のサブユニット（複合体を構成している蛋白群）をコードしているほか、翻訳や合成に関わる 22 個の tRNA と 2 個の rRNA をコードしている (Fig. 2)²⁾。核遺伝子は残りの RC サブユニットやそれらを組み立てるためのアセンブリ因子、mtDNA のメンテナンス、ミトコンドリアへの輸送に関わる蛋白などをコードし、細胞質内で蛋白を合成してミトコンドリア内に輸送している。mtDNA の複製には DNA ポリメラーゼ γ (POLG) や mtDNA ヘリカーゼとして機能する Twinkle 蛋白が関与し、mtDNA の転写、翻訳にはミトコンドリア RNA ポリメラーゼ (mtRNAP)、ミトコンドリア転写因子 (TFAM) および翻訳伸長因子 (TSFM) が関与するが、これらは全て核遺伝子にコードされている。

ミトコンドリア心筋症の原因遺伝子と病態

ミトコンドリア心筋症の原因遺伝子には mtDNA 変異と核遺伝子変異が存在し、これらの遺伝学的背景は大きく異なるが、心筋症の表現型は類似しており、臨床経過や症状のみからではこれらの鑑別は難しい。

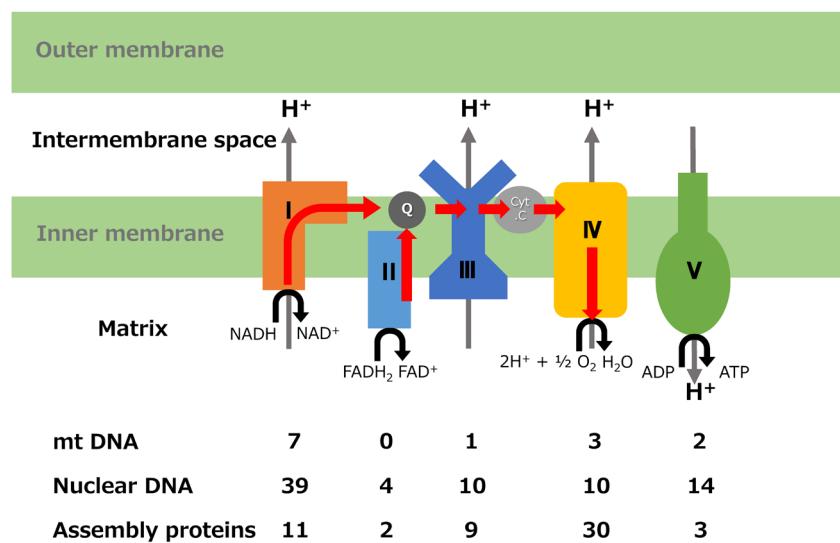


Fig. 1 A schematic representation of the mitochondrial oxidative phosphorylation (OXPHOS) system and coding genes associated with each respiratory chain complex

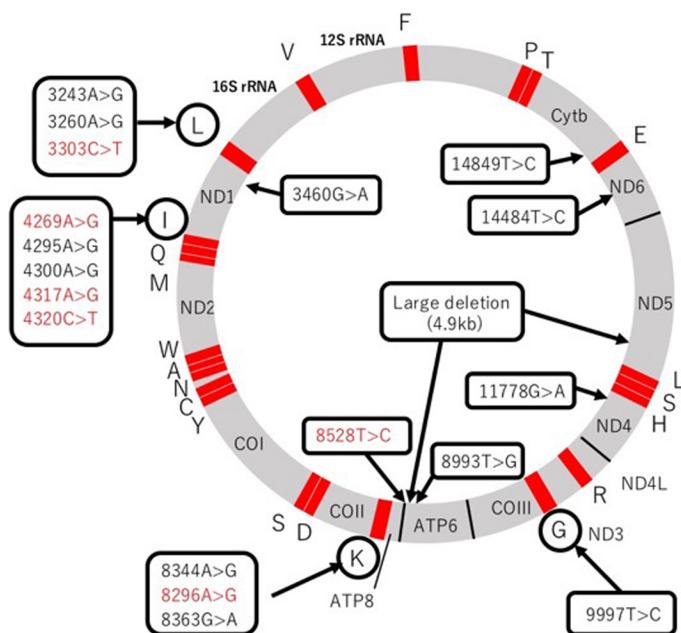


Fig. 2 Human mtDNA structure and causative genes for mitochondrial cardiomyopathy

Individual capital letters represent each tRNA. Mutations in red indicate early onset cardiomyopathy during infancy. ND1, ND2, ND3, ND4L, ND4, ND5, ND6: Complex I subunit genes. Cytb: Complex III subunit gene. COI, COII, COIII: Complex IV subunit genes. ATP6, ATP8: Complex V subunit genes.

ミトコンドリア DNA 変異と核遺伝子変異

ミトコンドリアの構造、機能に関わるタンパクをコードしている遺伝子にはミトコンドリア DNA (mtDNA) と核遺伝子があるが、mtDNA は酸化的リン酸化 (oxidative phosphorylation; OXPHOS) に関する遺伝子のわずかしか関与しておらず、ミトコンドリア病のほとんどが核遺伝子変異によることが判明している。mtDNA の異常には点変異と欠失が存在するが、いずれの場合でも正常型と変異型の mtDNA が混在する状態（ヘテロプラスミー）が存在し、ある一定の変異率を超えることで症状が発現する（閾値効果）。また、この閾値効果のため年齢を経ないと発症しないことがあり、mtDNA 変異によるミトコンドリア病が成人に多く、小児期発症は核遺伝子変異に多いことが知られている。

また、臓器・組織によっても変異率や閾値が異なる（組織特異性）ため、mtDNA 変異を確定診断するには罹患臓器の mtDNA 変異と変異率を考慮することが必要である³⁾。たとえば、血液からの mtDNA 抽出において mtDNA 変異率が極めて低い場合でも心筋では変異率の高い mtDNA 変異が存在している可能性がある。

受精卵において mtDNA は卵母細胞にのみ存在し、母性遺伝という独特の遺伝形式を有する。変異率は同

胞間においても個人差が大きく発症年齢や重症度は家系間においても様々であり、遺伝カウンセリングは慎重に進めなければならない⁴⁾。mtDNA の欠失は Kearns-Sayre 症候群に特徴的で心合併症としては心伝導障害が起こることが知られている。核遺伝子変異ではこれまでに 250 種以上のミトコンドリア病原因遺伝子が報告されており、遺伝形式は常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X 連鎖性劣性遺伝など全てのパターンがある。出生前診断において mtDNA 変異のミトコンドリア異常の解釈はヘテロプラスミーのため困難である一方、核遺伝子変異で致死的な疾患では遺伝カウンセリングが重要である。

ミトコンドリア構造と機能に関わる遺伝子変異

ミトコンドリア心筋症関連遺伝子と表現型を Table 1 に示す⁵⁾。

ミトコンドリア心筋症を来す遺伝子を機能的に分類すると、1) 呼吸鎖複合体サブユニット、2) 複合体アセンブリ、3) ミトコンドリア蛋白合成、4) ミトコンドリア整合性維持、5) ミトコンドリア DNA 安定性などに分類される。

呼吸鎖複合体サブユニットの異常によるものは mtDNA 変異では Complex I, Complex IV, および Complex V のサブユニットをコードする mtDNA 変

Table 1 Causative genes for mitochondrial cardiomyopathy

I. ミトコンドリア DNA	遺伝子	変異	心筋症	表現型 (OMIM)
呼吸鎖複合体サブユニット				
	MT-ND1	m.3460G>A	HCM, LVNC	LHON
	MT-ND4	m.11778G>A	HCM	LHON/Progressive Dystonia
	MT-ATP6/8	m.8528T>C	HCM	Infantile cardiomyopathy
	MT-ATP6	m.8993T>G	HCM	NARP/Leigh Disease
	MT-ND6	m.14484T>C	DCM	LHON
	MT-CYB	m.14849T>C	HCM	Septo-Optic Dysplasia
ミトコンドリア蛋白合成				
	MT-TL1	m.3243A>G	HCM, DCM, RCM, LVNC	MELAS/Leigh Syndrome/CPEO/Mitochondrial Mitopathy
		m.3260A>G	HCM, DCM	MELAS/Maternal Myopathy and Cardiomyopathy
		m.3303T>C	HCM, DCM	Maternal Myopathy and Cardiomyopathy
	MT-TI	m.4300A>G	HCM, DCM	Maternally Inherited Cardiomyopathy
	MT-TK	m.8344A>G	HCM, DCM	MERRF
		m.8363G>A	HCM, DCM	MERRF/Leigh Syndrome
	MT-RNR1	m.1555A>G	RCM	Maternally inherited DEAFness
II. 核遺伝子				
核遺伝子	遺伝子	OMIM ID	心筋症	表現型 (OMIM)
呼吸鎖複合体サブユニット				
複合体 I	NDUFS2	252010	HCM	Mitochondrial complex I deficiency
複合体 I	NDUFV2	252010	HCM	Mitochondrial complex I deficiency
複合体 I	NDUFA11	252010	HCM	Mitochondrial complex I deficiency
複合体 II	SDHA	252011	DCM, LVNC	Mitochondrial complex II deficiency
複合体アセンブリ				
複合体 I	NDUFAF1	252010	HCM	Mitochondrial complex I deficiency
複合体 I	ACAD9	611126	HCM	Mitochondrial complex I deficiency due to ACAD9 deficiency
複合体 IV	SCO2	604377	HCM	CEMCOX1 (fatal infantile cardioencephalomyopathy due to cytochrome c oxidase (COX) deficiency 1)
複合体 IV	COX10	220110	HCM	Mitochondrial complex IV deficiency
複合体 IV	COX15	615119	HCM	CEMCOX2 (fatal infantile cardioencephalomyopathy due to cytochrome c oxidase (COX) deficiency 2)
複合体 V	TMEM70	614052	HCM	MC5DN2 (mitochondrial complex V (ATP synthase) deficiency nuclear type 2)
ミトコンドリア蛋白合成				
	AARS2	614096	HCM	COXPD8 (combined oxidative phosphorylation deficiency-8)
	MRPS22	611719	HCM	COXPD5 (combined oxidative phosphorylation deficiency-5)
	TSFM	610505	HCM	COXPD3 (combined oxidative phosphorylation deficiency-3)
	GTPBP3	616198	HCM, DCM	COXPD23 (combined oxidative phosphorylation deficiency-23)
	MTO1	614702	HCM	COXPD10 (combined oxidative phosphorylation deficiency-10)
	ELAC2	615440	HCM	COXPD17 (combined oxidative phosphorylation deficiency-17)
ミトコンドリア整合性維持				
	TAZ	302060	DCM, LVNC	BTHS (Barth Syndrome)
	AGK	212350	HCM	Sengers Syndrome
	SLC22A5	212140	HCM, DCM	CDSP (Systemic primary carnitine deficiency)
	ACADVL	201475	HCM, DCM	VLCAD deficiency
	HADHA	609015	DCM	HADHA (Trifunctional protein deficiency alpha subunit)
ミトコンドリア DNA 安定性				
	SLC25A4	615418	HCM	MTDPS12 (mitochondrial DNA depletion syndrome-12)
鉄恒常性				
	FXN	229300	HCM	FRDA1 (Friedreich ataxia)
	BOLA3	614299	HCM	MMDS2 (multiple mitochondrial dysfunctions syndrome-2)with hypoglycinemia
コエンザイム Q10 生合成				
	COQ9	614654	HCM	COQ10D5 (coenzyme Q10 deficiency-5)
	COQ4	616276	HCM	COQ10D7 (coenzyme Q10 deficiency-7)
ミトコンドリア蛋白輸送				
	DNAJC19	610198	DCM, LVNC	MGCA5 (3-methylglutaconic aciduria type V)

Modified from Ref. 5).

DCM; dilated cardiomyopathy, HCM; hypertrophic cardiomyopathy, RCM; restrictive cardiomyopathy, LVNC; left ventricular noncompaction.

異⁶⁾が報告されている。核遺伝子変異ではComplex Iサブユニットをコードする遺伝子変異で肥大型心筋症(HCM)を来すものにNDUFS2, NDUFV2,

NDUFA11が報告されており、いずれもLeigh脳症の原因遺伝子として知られている⁷⁻⁹⁾。Complex IIサブユニットをコードする遺伝子変異ではSDHAが報告

されており、拡張型心筋症（DCM）、左室心筋緻密化障害（LVNC）を来し、乳児発症例では多くが致死性である¹⁰⁾。Complex Iの複合体の集合に関わるアセンブリファクターの異常にはLeigh脳症が多く、その中でNDUFAF1, ACAD9は心筋症の合併が認められている^{11,12)}。Complex IVのアセンブリファクターではSURF1が有名であるが、心筋症ではSCO2, COX10, COX15が重要である¹³⁻¹⁵⁾。Complex VではTMEM70が早期のComplex Vアセンブリに必要な因子で、この部位の変異は乳児発症の乳酸アシドーシス、3-メチルグルタコン尿症、および心筋症を来すことが知られている¹⁶⁾。ミトコンドリア蛋白合成に関わる遺伝子はmtDNAではtRNAをコードする遺伝子異常があり、m.3243A>G変異はMELASの原因遺伝子として有名である。核遺伝子変異ではtRNAの翻訳後修飾やアミノアシルtRNA合成酵素(aaRS)の異常が知られ、心筋症ではAARS2変異が乳児発症HCMの原因遺伝子として報告されている^{17,18)}。ミトコンドリア整合維持に関わる遺伝子はカルジオリピンの成熟に関わる酵素tafazzinをコードする遺伝子TAZが知られ、Barth症候群の責任遺伝子として知られている。心合併症にはLVNCが多く、男児の乳児重症心不全の鑑別診断に極めて重要な遺伝子である¹⁹⁾。その他、ミトコンドリアにおけるリン脂質代謝異常ではAcylglycerol Kinaseの欠損(AGK変異)による心筋症や白内障を特徴としたミトコンドリア病(Sengers症候群)が知られている²⁰⁾。ミトコンドリアDNAの安定に関わる遺伝子ではSLC25A4がmtDNA枯渇症候群の原因遺伝子として知られ、これらの変異により心筋症を来す²¹⁾。

ミトコンドリア心筋症の病態生理

ミトコンドリア心筋症に共通の病態は単位心筋ミトコンドリアにおけるATP産生能の低下である。心筋は持続的に好気的代謝によってエネルギーを消費し続ける臓器であり、ATPの欠乏は心筋の収縮性低下に直結する²²⁾。胎児心筋は低酸素環境下でミトコンドリアによる好気性代謝は抑えられており、ミトコンドリアに機能障害があっても顕性化していない場合がある。生後はエネルギーを好気性代謝に依存するため、時に新生児・乳児期に重篤な心筋症として発症する場合は心筋ミトコンドリアの適応不全が存在している可能性がある²³⁾。乳児以降に発症するミトコンドリア心筋症ではATP産生能の低下を代償してミトコンドリアが心筋細胞内に充満しており、筋原線維の偏位や

活性酸素種の増加が認められている。これらは将来的にミトコンドリアのさらなる質的低下を招いて最終的に心筋不全に至るものと考えられている。臨床では全周性のHCMから拡張型HCMへの移行として認められることが多い。その他、LVNCや、心伝導障害、肺高血圧などの表現型が報告されているが、ミトコンドリア機能とこれらの疾患における詳細なメカニズムは明らかにされていない。

ミトコンドリア心筋症の臨床症状

ミトコンドリア心筋症は無症状で経過するものから重篤な心不全に至るまで重症度は様々であり、時に致死性不整脈や突然死を来すこともある。感染などの生体へのストレスを契機に悪化することがあり、診断のきっかけになる場合もある。多くは神経筋疾患や代謝性疾患などのミトコンドリア病の随伴症状を伴うが、心筋症孤発例や心筋症がミトコンドリア病診断のきっかけになる場合もある。代表的な表現型はHCM, DCM, RCM, LVNCである。HCMはミトコンドリア心筋症の約半数を占め、ほとんどが全周性の心肥大であるが、閉塞性HCMの報告もみられる。HCMの多くは収縮機能不全から代償不全となり拡張型HCMへ移行することが多い。DCMはHCMについて多く、KSS, MELAS, MERRF, Leigh脳症においても合併することがある。孤発例ではComplex II欠損に認められる。16歳までの生存率は18%との報告があり²⁴⁾、きわめて予後不良である。RCMは稀であるが予後不良であり、心臓移植を施行したミトコンドリア心筋症24例のうち12%がRCMであったとの報告がある²⁵⁾。LVNCの頻度は稀とされているが、FinstererらはLeft ventricular hypertrabeculation(LVHT)/Noncompactionとして報告した187例のうちミトコンドリア心筋症が40例と最も多く、ついでBarth症候群が30例と報告しており、実際には多く存在している可能性がある²⁶⁾。Histiocytoid cardiomyopathy(Purkinje fiber dysplasia)として知られている心筋症は乳児期に心室性不整脈で発症することがあるが、ミトコンドリア病の心病変の一つであることが報告されている²⁷⁾。

不整脈は単独、あるいは上記心筋症に合併して発症する。洞機能不全症候群はKSSやミトコンドリアDNA枯渇症候群に認める。完全房室ブロックはKSSに高率に合併し、ペースメーカー導入のタイミングに留意する。WPW症候群はMELAS, MERRFに多く合併し、上室性頻拍症例ではアブレーションの適応となる

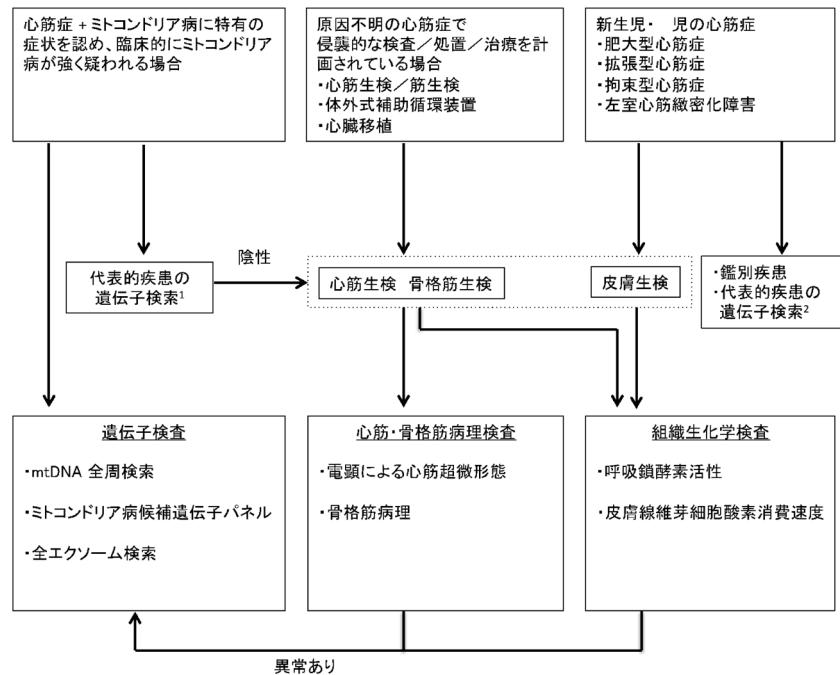


Fig. 3 Diagnostic flow chart for mitochondrial cardiomyopathy

Genetic tests for common mitochondrial diseases: MELAS (mt3243A>G, mt3271T>C), MERRF (mt8344A>G), Leigh encephalopathy (mt8993T>G), KSS/CPEO (mtDNA deletion). Differential diagnosis: Pompe disease, Noonan syndrome, organic acidemia and fatty acid oxidation disorders, sarcomeric gene mutations, and Barth syndrome (TAZ). Modified from Ref. 5).

場合がある²⁸⁾。ミトコンドリア心筋症は新生児、乳児の肥大型心筋症の鑑別疾患として重要であり、筋疾患や代謝性疾患、難聴などの随伴疾患の可能性を考慮して後述する方法で確定診断を進めていく。ときに経過中に完全房室ブロックや心室頻拍を契機に死亡するケースがあることに留意する。

代表的なミトコンドリア病 (MELAS, MERRF, KSS, LHON, Leigh 脳症) において心筋症, 不整脈を発症することがある。MELAS では 40% 程度に HCM の合併を認め²⁹⁾, mt.3243A>G 変異率と心肥大の程度に正の相関があることが知られている³⁰⁾。進行例では拡張相 HCM へ移行することが多い。MERRF では半数程度に心筋症の合併を認め, HCM, DCM を来すことが知られている³¹⁾。KSS では高度房室ブロックによる失神が 45%, 突然死が 23% に認めており, 二枝ブロックの出現で予防的ペースメークを導入することが勧められている³²⁾。LHON, Leigh 脳症では HCM の合併が報告されているが頻度は明らかではない。

ミトコンドリア心筋症の確定診断

ミトコンドリア心筋症確定診断のためのフローチャートをFig. 3に示す⁵⁾。ミトコンドリア心筋症の

確定診断は冒頭の定義にあるように、酸化的リン酸化障害の存在を心筋で証明し、原因遺伝子を証明することである。酸化的リン酸化障害の診断は Bernier らによるミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症の診断基準 (Table 2) が広く用いられており、神経筋疾患領域で広く臨床応用されている³³⁾。本診断基準をみるとわかるように、心筋症単独の場合には心筋組織を使用した酵素活性診断を行う必要がある。また、診断基準にも記されているように心筋の超微形態像でミトコンドリア異常を認めた場合も本症を疑うきっかけとなる。しかし、電子顕微鏡像におけるミトコンドリア心筋症の診断基準は特に定められておらず、ミトコンドリア異常増殖、クリステの変性（同心円状、束状）、グリコーゲン顆粒の集積といった特徴から疑われることが多い。光顕では空胞変性を認めることが多い。

原因不明の突然死など剖検例においても何らかの心筋症が疑われた場合に心筋組織の呼吸鎖酵素活性を測定することが有用である。生検、剖検いずれの場合においても採取した組織の一部は必ず未処理のまま-80度で凍結保存して酵素活性を温存しておくことに留意する。ホルマリン（ホルムアルデヒド）水溶液は光顯用のみに使用される固定液であるが「ミトコンドリア心筋症の光顯像は特異的所見に乏しく、摘出心や組織

を全てホルマリンに浸してしまうと確定診断が不可能になる」恐れがあるので留意すべきである。

電顎用は最初からグルタールアルデヒド水溶液に浸すことが重要である。仮に電顎用に組織が固定されていなかった場合、ホルマリン固定の段階であれば電顎試料作製に進めていくことは可能であるが、パラフィン包埋ブロックからの電顎試料作成は劣化が著しく診

断困難となる。

新生児、乳児の原因不明な心筋症に確定診断の第一段階から心筋生検を行うことはなく、ミトコンドリア病の随伴症状があれば遺伝子検査から進めていくことになる。代表的なミトコンドリア病の遺伝子検査で異常を認めない場合には次世代シーケンサーを用いた全エクソーム検索を行うが、最近は検査の迅速化、効率

Table 2 Diagnostic criteria for respiratory chain disorders

■大基準

I. 臨床症状

- 以下の3項目（①～③）をすべて満たす臨床的に確定診断されたミトコンドリア脳筋症またはミトコンドリアサイトバチー
- ①他の病因では説明できない多臓器にまたがる症状が存在する、少なくとも以下の3系統以上の臓器にまたがること。
 - 1) 神経系、2) 筋肉、3) 心臓、4) 腎臓、5) 消化器、6) 肝臓、7) 内分泌、8) 造血器、9) 耳科、10) 眼科、11) 皮膚科、12) 奇形症候群
- ②発作性進行性経過：しばしば感染を機に増悪する、または母系遺伝を思わせる家族歴：母方の親戚の1人以上にミトコンドリア呼吸鎖異常症の疑い例または可能性が存在する
- ③代謝性あるいは非代謝性の除外診断

II. 病理組織像

- 骨格筋 2%以上のragged-red fiber

III. 酶素活性

- ①抗体染色：COX(-)fiber
 - 50歳以下の場合 2%以上
 - 50歳以上の場合 5%以上
- ②In vitro 呼吸鎖酵素活性
 - 1つの臓器で 20%以下、または2つ以上の臓器にまたがって 30%以下
 - 1つの培養細胞で 30%以下

IV. 機能解析

- 線維芽細胞のATP合成能：平均マイナス3SD以下

V. 分子生物学

- 核またはミトコンドリアの明らかな病原遺伝子異常が見つかること

■小基準

I. 臨床症状

- 1つでもミトコンドリア呼吸鎖異常症に合致した症状があること

II. 病理組織像

- ・骨格筋：ragged-red fiber
 - 30～50歳：1～2%
 - 30歳未満：少しでもあればよい
- ・16歳未満で2%以上の筋線維膜下のミトコンドリア集積
- ・臓器は問わずミトコンドリア電顎的異常

III. 酶素活性

- ①抗体染色による呼吸鎖酵素欠損の証明
- ②In vitro 呼吸鎖酵素活性
 - 1つの臓器で 20～30%、または2つ以上の臓器にまたがって 30～40%
 - 1つの培養細胞で 30～40%

IV. 機能解析

- 線維芽細胞のATP合成能：平均マイナス2～3SD

- ガラクトース培地中で成育できない線維芽細胞

V. 分子生物学

- 核またはミトコンドリアの病原遺伝子異常の可能性があること

VI. 呼吸鎖異常を示唆する1つ以上の検査所見

- ①血中、髄液中乳酸・ピルビン酸・アラニン高値
- ②髄液中タンパクの増加（KSS疑いの時）
- ③³¹P-MRSまたはPETの異常所見（筋肉 or 脳）
- ④エルゴメーター異常所見（VO₂max, AVO₂D, 乳酸閾値の低下）

Definite：大基準2つ、もしくは大基準1つ+小基準2つ

Probable：大基準1つ+小基準1つ、もしくは小基準3つ

Possible：大基準1つ、もしくは小基準2つ（うち1つは臨床症状）

Modified from Ref. 33).

<i>ABCB7</i>	<i>C10orf2</i>	<i>DARS2</i>	<i>GFM1</i>	<i>MFN2</i>	<i>NDUFA11</i>	<i>NUBPL</i>	<i>QRSL1</i>	<i>SERAC1</i>	<i>SURF1</i>	<i>TTC37</i>
<i>ACAD9</i>	<i>C12orf65</i>	<i>DGUOK</i>	<i>GTPBP3</i>	<i>MPV17</i>	<i>NDUFA2</i>	<i>OPA1</i>	<i>RARS2</i>	<i>SLC22A5</i>	<i>TACO1</i>	<i>TUFM</i>
<i>ACADVL</i>	<i>COQ2</i>	<i>DNAJC19</i>	<i>HADHA</i>	<i>MRPS16</i>	<i>NDUFAF1</i>	<i>PC</i>	<i>RRM2B</i>	<i>SLC25A12</i>	<i>TAZ</i>	<i>TYMP</i>
<i>ADCK3</i>	<i>COQ4</i>	<i>EARS2</i>	<i>HCCS</i>	<i>MRPS22</i>	<i>NDUFAF2</i>	<i>PDHA1</i>	<i>SARS2</i>	<i>SLC25A19</i>	<i>TIMM8A</i>	<i>UQCRCB</i>
<i>AFG3L2</i>	<i>COQ9</i>	<i>ECHS1</i>	<i>HSD17B10</i>	<i>MRPS23</i>	<i>NDUFAF3</i>	<i>PDSS1</i>	<i>SCO1</i>	<i>SLC25A20</i>	<i>TK2</i>	<i>UQCRCB</i>
<i>AIFM1</i>	<i>COX10</i>	<i>ETHE1</i>	<i>IARS</i>	<i>MTO1</i>	<i>NDUFAF4</i>	<i>PDSS2</i>	<i>SCO2</i>	<i>SLC25A26</i>	<i>TMEM70</i>	<i>YARS2</i>
<i>ATP5E</i>	<i>COX15</i>	<i>FASTKD2</i>	<i>IARS2</i>	<i>MTPAP</i>	<i>NDUFAF5 (C20orf7)</i>	<i>POLG</i>	<i>SDHA</i>	<i>SLC25A3</i>	<i>TNNI3</i>	
<i>ATPAF2</i>	<i>COX4I2</i>	<i>FAT4</i>	<i>KARS</i>	<i>MYH7</i>	<i>NDUFAF6 (C8orf38)</i>	<i>POLG2</i>	<i>SDHAF1</i>	<i>SPG7</i>	<i>TRMU</i>	
<i>BCS1L</i>	<i>COX6B1</i>	<i>FOXRED1</i>	<i>LRPPRC</i>	<i>NDUFA1</i>	<i>NDUFB11</i>	<i>PRKAG2</i>	<i>SDHAF2</i>	<i>SUCLA2</i>	<i>TSFM</i>	
<i>BOLA3</i>	<i>CPT2</i>	<i>FRDA</i>	<i>MECP2</i>	<i>NDUFA10</i>	<i>NDUFS4</i>	<i>PUS1</i>	<i>SDHB</i>	<i>SUCLG1</i>	<i>TTC19</i>	

Fig. 4 Genetic testing panel for mitochondrial diseases

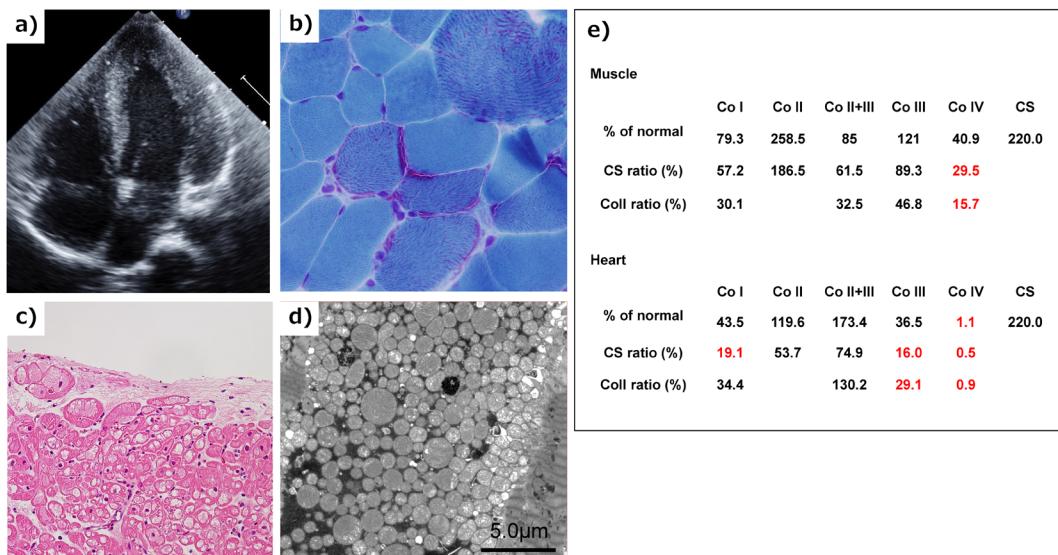


Fig. 5 Echocardiography, pathological findings, and respiratory chain complex activities in a patient with mitochondrial cardiomyopathy (13-year-old male)

a) Echocardiography showed mild hypertrophic cardiomyopathy. b) Skeletal muscle biopsy with modified Gomori trichrome staining showed ragged-red fibers. c) Light microscopy of a biopsied right ventricle showed cytoplasmic vacuolization in the myocardium. d) Electron microscopy of a biopsied right ventricular endomyocardium showed marked proliferation of mitochondria within myofibrils. e) Respiratory chain complex activity of biopsied skeletal muscle and myocardium showed defects in complex IV and combined defects in Complex I, III, and IV. Co I, Co II, Co II+III, Co III, Co IV: Enzymatic activity of respiratory chain complex in complex I, II, II+III, III, and IV. CS: citrate synthase activity.

化を目的として核遺伝子とミトコンドリアDNAを搭載したミトコンドリア病候補遺伝子パネルを用いた遺伝子診断法が始まっている(Fig. 4)。

筋力低下などの骨格筋症状があれば骨格筋生検からのアプローチも可能である。Fig. 5にHCMの鑑別診断において軽度の筋力低下を認め筋生検と心筋生検によってミトコンドリア心筋症と診断した自験例を示す。本症例では、上記診断基準の大基準2つを満たし(骨格筋Ragged-red fiberの存在、心筋での呼吸鎖酵素活性低下)，確定診断となる。

最近では皮膚生検から線維芽細胞を作成し、酸素消費速度を測定することで酸化的リン酸化障害を証明する方法が進んでいる³⁴⁾。

一方で前述のように関連遺伝子の種類が非常に多く、診断のハードルが高いのが現状である。今後は遺伝子検査を軸として侵襲度の低いモダリティによって診断精度を高めていくことが要求されるが、希少疾患であるため症例の蓄積が極めて重要であり、診療ネットワークとレジストリシステムの構築が急務である。

ミトコンドリア心筋症の治療・管理

ミトコンドリア心筋症に対する根本治療は現在確立したものはなく、一般的には慢性心不全に準じた内科管理を行う。レニン・アンギオテンシン系阻害薬や β 遮断薬における本症の予後改善効果は知られていないが、拡張型心筋症、拡張相肥大型心筋症などの心機能低下例には導入を考慮すべきである。ただし、レニン・アンギオテンシン系阻害薬は腎機能障害がある場合に留意が必要である。ミトコンドリアサイトペー¹の際に生じる急性心不全増悪に対してはビタミンカクテル療法に加え、うっ血の改善を目的に利尿薬、PDEIII 阻害薬の静脈内投与を行う。心室頻拍、心室細動などの致死性不整脈で発症することもあり、電気的除細動やアミオダロン、Ia 群薬を考慮する。ミトコンドリア心筋症の致死性不整脈の発症前予測は困難であり、突然死の予防を目的とした一次予防としてのICD 植込術は行われていないが、発症後の二次予防としてのICD 植込術は適応となる。心室補助人工心臓(ventricular assist device; VAD) 治療については心臓移植が前提となるが、ミトコンドリア病は随伴症状を伴うことが多いため適応になりにくく、他臓器の重症度も鑑みて慎重に検討すべきである。

診療ネットワークの構築へむけて

平成27年より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 村山 圭)がスタートし、診療マニュアル策定およびレジストリシステムの整備を進めており、診療マニュアルは「ミトコンドリア病診療マニュアル2017(診断と治療社)」として刊行されたのでご参照いただければ幸いである。レジストリシステム(責任者 大竹 明)はMO-Bank(Mitochondrial disease research Organization data Bank)(HP: <http://mo-bank.com/index.html>)を軸に、ミトコンドリア病の国際的なレジストリシステムであるGlobal Mito Registryへの協力体制も視野に整備されてきている。

おわりに

最後に、現在ミトコンドリア心筋症に特異的な治療法はなく、心保護療法や対症療法を行っているのが現状である。原因遺伝子によっても治療が異なるてくるのは必然であるし、薬剤がミトコンドリア内膜を通過

しにくいことも最大の難点とされている。しかしながら病気の進行過程には活性酸素種の増加に伴うミトコンドリア障害など共通のpathwayも存在しており今後治療のターゲットになりうるものと思われる。また、ミトコンドリアマトリックスへの薬物送達研究が最近注目されてきており、今後大きなパラダイムシフトが起こることを期待したい。

謝 辞

稿を終えるにあたり、呼吸鎖酵素活性の資料をご提供頂いた千葉こども病院代謝科 村山圭先生、ミトコンドリア病遺伝子パネルをご提供頂いた、埼玉医科大学ゲノム医学研究センタ所長 岡崎康司先生、同 小児科 大竹明先生、筋病理をご提供頂いた楢の会こどもクリニック 須藤章先生に深謝致します。

利益相反

本論文について、開示すべき利益相反(COI)はない。

引用文献

- Meyers DE, Basha HI, Koenig MK: Mitochondrial cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnosis, and management. Texas Heart Institute journal/from the Texas Heart Institute of St Luke's Episcopal Hospital. Texas Children's Hospital 2013; **40**: 385–394
- Schapira AH: Mitochondrial disease. Lancet 2006; **368**: 70–82
- Rossignol R, Faustin B, Rocher C, et al: Mitochondrial threshold effects. Biochem J 2003; **370**: 751–762
- Vento JM, Pappa B: Genetic counseling in mitochondrial disease. Neurotherapeutics 2013; **10**: 243–250
- 日本ミトコンドリア学会(編), 村山 圭, 小坂 仁, 米田 誠: ミトコンドリア病診療マニュアル 2017. 東京, 診断と治療社 2016, pp 69–76
- Imai A, Fujita S, Kishita Y, et al: Rapidly progressive infantile cardiomyopathy with mitochondrial respiratory chain complex V deficiency due to loss of ATPase 6 and 8 protein. Int J Cardiol 2016; **207**: 203–205
- Loeffen J, Elpeleg O, Smeitink J, et al: Mutations in the complex I NDUFS2 gene of patients with cardiomyopathy and encephalomyopathy. Ann Neurol 2001; **49**: 195–201
- Benit P, Beugnot R, Chretien D, et al: Mutant NDUFV2 subunit of mitochondrial complex I causes early onset hypertrophic cardiomyopathy and encephalopathy. Hum Mutat 2003; **21**: 582–586
- Berger I, Hershkovitz E, Shaag A, et al: Mitochondrial complex I deficiency caused by a deleterious NDUFA11 mutation. Ann Neurol 2008; **63**: 405–408
- Levitas A, Muhammad E, Harel G, et al: Familial neonatal isolated cardiomyopathy caused by a mutation in the flavoprotein subunit of succinate dehydrogenase. Eur J Hum Genet 2010; **18**: 1160–1165
- Fassone E, Taanman JW, Hargreaves IP, et al: Mutations in

- the mitochondrial complex I assembly factor NDUFAF1 cause fatal infantile hypertrophic cardiomyopathy. *J Med Genet* 2011; **48**: 691–697
- 12) Leslie N, Wang X, Peng Y, et al: Neonatal multiorgan failure due to ACAD9 mutation and complex I deficiency with mitochondrial hyperplasia in liver, cardiac myocytes, skeletal muscle, and renal tubules. *Hum Pathol* 2016; **49**: 27–32
 - 13) Leary SC, Mattman A, Wai T, et al: A hemizygous SCO2 mutation in an early onset rapidly progressive, fatal cardiomyopathy. *Mol Genet Metab* 2006; **89**: 129–133
 - 14) Antonicka H, Leary SC, Guercin GH, et al: Mutations in COX10 result in a defect in mitochondrial heme A biosynthesis and account for multiple, early-onset clinical phenotypes associated with isolated COX deficiency. *Hum Mol Genet* 2003; **12**: 2693–2702
 - 15) Antonicka H, Mattman A, Carlson CG, et al: Mutations in COX15 produce a defect in the mitochondrial heme biosynthetic pathway, causing early-onset fatal hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2003; **72**: 101–114
 - 16) Diodato D, Invernizzi F, Lamantea E, et al: Common and Novel TMEM70 Mutations in a Cohort of Italian Patients with Mitochondrial Encephalocardiomyopathy. *JIMD Rep* 2015; **15**: 71–78
 - 17) Mazurova S, Magner M, Kucerova-Vidrova V, et al: Thymidine kinase 2 and alanyl-tRNA synthetase 2 deficiencies cause lethal mitochondrial cardiomyopathy: Case reports and review of the literature. *Cardiol Young* 2017; **27**: 936–944
 - 18) Gotz A, Tyynismaa H, Euro L, et al: Exome sequencing identifies mitochondrial alanyl-tRNA synthetase mutations in infantile mitochondrial cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2011; **88**: 635–642
 - 19) Takeda A, Sudo A, Yamada M, et al: Eponym: Barth syndrome. *Eur J Pediatr* 2011; **170**: 1365–1367
 - 20) Siriwardena K, Mackay N, Levandovskiy V, et al: Mitochondrial citrate synthase crystals: Novel finding in Sengers syndrome caused by acylglycerol kinase (AGK) mutations. *Mol Genet Metab* 2013; **108**: 40–50
 - 21) Strauss KA, DuBiner L, Simon M, et al: Severity of cardiomyopathy associated with adenine nucleotide translocator-1 deficiency correlates with mtDNA haplogroup. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; **110**: 3453–3458
 - 22) El-Hattab AW, Scaglia F: Mitochondrial Cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med* 2016; **3**: 25
 - 23) Marin-Garcia J, Goldenthal MJ: The mitochondrial organelle and the heart. *Revista espanola de cardiologia* 2002; **55**: 1293–1310
 - 24) Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, et al: Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics* 2004; **114**: 925–931
 - 25) Bates MG, Nesbitt V, Kirk R, et al: Mitochondrial respiratory chain disease in children undergoing cardiac transplantation: A prospective study. *Int J Cardiol* 2012; **155**: 305–306
 - 26) Finsterer J: Cardiogenetics, neurogenetics, and pathogenetics of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Pediatr Cardiol* 2009; **30**: 659–681
 - 27) Finsterer J: Histiocytoid cardiomyopathy: A mitochondrial disorder. *Clin Cardiol* 2008; **31**: 225–227
 - 28) Finsterer J, Kothari S: Cardiac manifestations of primary mitochondrial disorders. *Int J Cardiol* 2014; **177**: 754–763
 - 29) Anan R, Nakagawa M, Miyata M, et al: Cardiac involvement in mitochondrial diseases: A study on 17 patients with documented mitochondrial DNA defects. *Circulation* 1995; **91**: 955–961
 - 30) Majamaa-Voltti K, Peuhkurinen K, Kortelainen ML, et al: Cardiac abnormalities in patients with mitochondrial DNA mutation 3243A>G. *BMC Cardiovasc Disord* 2002; **2**: 12
 - 31) Catteruccia M, Sauchelli D, Della Marca G, et al: "Myo-cardiomyopathy" is commonly associated with the A8344G "MERRF" mutation. *J Neurol* 2015; **262**: 701–710
 - 32) Barrera-Ramirez CF, Barragan-Campos HM, Ilarrazza H, et al: Cardiac involvement in Kearns-Sayre syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2005; **58**: 443–446
 - 33) Bernier FP, Boneh A, Dennett X, et al: Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology* 2002; **59**: 1406–1411
 - 34) Ogawa E, Shimura M, Fushimi T, et al: Clinical validity of biochemical and molecular analysis in diagnosing Leigh syndrome: A study of 106 Japanese patients. *J Inherit Metab Dis* 2017; doi:10.1007/s10545-017-0042-6 [Epub ahead of print]