

総 説

ミトコンドリア異常症にみられる眼科的徴候と遺伝子異常

伊佐敷 靖¹⁾, 中川 正法²⁾, 山田 博久²⁾, 宮田 昌明³⁾

¹⁾鹿児島大学医学部眼科学教室, ²⁾鹿児島大学医学部第三内科学教室, ³⁾鹿児島大学医学部第一内科学教室

要 約

ミトコンドリア異常症は、ミトコンドリア DNA (mtDNA) 異常を背景とする全身疾患で、眼科的にも多彩な臨床徴候を示す。眼科的異常および mtDNA 異常を中心課題として、著者らの検索資料をまじえて、ミトコンドリア異常症における研究の現況を総括した。ミトコンドリア異常症を mtDNA 欠失群および mtDNA 点突然変異群の 2 群に分類すると、両群ともに、網脈絡膜の変性所見を認める症例がある。また、レーベル病以外にも mtDNA 点突然変異群に視神経萎縮を認める症例がある。網脈絡膜変性および視神経症は、ミトコンドリア異常症を疑わせる包括的な眼科的徴候として位置付けら

れる。一方、筋緊張性ジストロフィでは、特異な遺伝子異常が常染色体上に検出され、ミトコンドリアの機能異常を認める。そして、網脈絡膜変性を示すことがある。ミトコンドリア異常症に限らず、眼科的徴候を伴う全身疾患の遺伝子異常を総合的に検討することは、眼科領域の変性疾患の病態を検討するうえでも意義がある。(日眼会誌 98:3-12, 1994)

キーワード：ミトコンドリア異常症, ミトコンドリア DNA, 網脈絡膜変性, 視神経症, 筋緊張性ジストロフィ

A Review

Ocular Manifestations in Mitochondrial DNA Abnormalities

Yasushi Isashiki¹⁾, Masanori Nakagawa²⁾, Hirohisa Yamada²⁾ and Masaaki Miyata³⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, ²⁾Third Department of Medicine and ³⁾First Department of Medicine
Kagoshima University Faculty of Medicine

Abstract

We reviewed the ophthalmological and genetic aspects of mitochondrial diseases, a group of multisystem disorders that involve the function and morphology of mitochondria and affect multiple organs including skeletal muscle, central nervous system, heart, and ear. Disease-specific deletion or point mutation of mitochondrial DNA (mtDNA) has been clarified in many clinical entities of the group, and we confirmed that the ocular manifestations, including chronic progressive external ophthalmoplegia, blepharoptosis, retinochoroidal degeneration and optic nerve atrophy, develop in association with either deletion or point mutation of mtDNA. Together with a review of the literature, we

describe a case of myoclonic epilepsy and ragged-red fibers with mutation at mtDNA 8344 and insidious bilateral optic atrophy. We also describe cases of myotonic dystrophy which had an abnormal expansion of CTG repeat of chromosome 19 protein kinase gene and showed retinochoroidal degeneration and mitochondrial morphological changes. (J Jpn Ophthalmol Soc 98:3-12, 1994)

Key words: Mitochondrial disorders, Mitochondrial DNA, Retinochoroidal degeneration, Optic neuropathy, Myotonic dystrophy

別刷請求先：890 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1 鹿児島大学医学部眼科学教室 伊佐敷 靖
(平成5年4月15日受付, 平成5年6月25日改訂受理)

Reprint requests to: Yasushi Isashiki M.D. Department of Ophthalmology, Kagoshima University Faculty of Medicine, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima-shi, Kagoshima-ken 890, Japan

(Received April 15, 1993 and accepted in revised form June 25, 1993)

I 緒 言

ミトコンドリア異常症 (mitochondrial abnormalities, mitochondrial disease) は、ミトコンドリアの機能や構造の異常がみられ、中枢神経系、骨格筋、心筋などを主な病変部位として多彩な臨床徴候を示す一連の疾患を総称する。代表的疾患を列挙すると、Kearns-Sayre 症候群 (KSS)、慢性進行性外眼筋麻痺 (chronic progressive external ophthalmoplegia, CPEO)、mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episodes (MELAS)、myoclonic epilepsy and ragged-red fibers (MERRF)、レーベル病 (Leber's hereditary optic neuropathy) がある。疾患の成因にかかわるミトコンドリア異常については、1981年のAndersonらによるヒトミトコンドリア遺伝子 (mitochond-

rial DNA, mtDNA) の全塩基配列決定をうけて、それぞれの疾患に対応する mtDNA 異常が分子レベルで次々に確認され、さまざまな疾患が遺伝子レベルで理解されるようになってきた^{1)~5)}。ミトコンドリア異常症を眼科学の側面からみると、外眼筋障害、網脈絡膜変性、視神経症などの臨床徴候を示すことが多く、mtDNA 異常所見とあわせて眼科領域でもトピックとして関心を集めている。

本論文では、著者らの検索資料をまじえながら、上述のような眼科的徴候の有無と mtDNA 異常所見とを中心課題として、ミトコンドリア異常症についての最近の知見を総括する。また、関連する疾患として、二次的なミトコンドリア異常が想定される筋緊張性ジストロフィおよび網膜色素変性にもふれる。

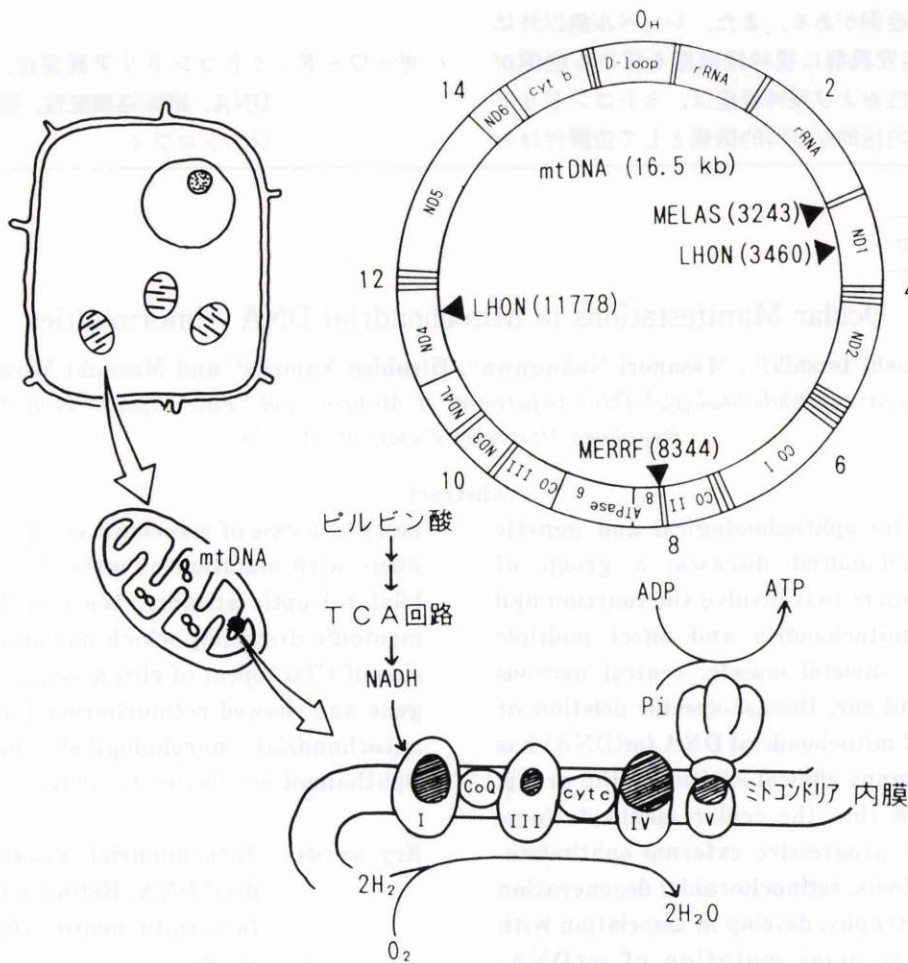


図1 ミトコンドリア呼吸鎖および mtDNA の模型図。

呼吸鎖酵素群 (I ~ V) はミトコンドリア内膜にあって、 $2H_2$ と O_2 が反応して $2H_2O$ となる過程で生成されるエネルギーを利用して、ADP から高エネルギー分子 (ATP) を合成する。反応過程には、CoQ (coenzyme Q_{10}) および cyt c (cytochrome c) が介在する。一方、mtDNA はミトコンドリア内膜の近傍にあって、呼吸鎖酵素群の蛋白の一部をコードする。mtDNA の模型図を右上に示す。 O_H は heavy chain の複製開始点を示す。ND1~6, COI~III および ATPase 6, 8 は、それぞれ NADH CoQ reductase, cytochrome c oxidase および ATP synthetase のサブユニットをコードする領域を示す (数字は kilobase)。mtDNA の欠失は ATPase 8~ND5 をコードする領域に起こりやすい。MELAS, MERRF およびレーベル病 (LHON) にみられる点突然変異を、それぞれ矢印で示す。

II ミトコンドリア遺伝子とその異常

ミトコンドリア異常症の研究は、臨床所見の集積と生検骨格筋試料の解析とを中心に進められてきた。臨床的には、筋肉(骨格筋、心筋)、脳、網膜、聴器などに、慢性進行性の病変をみる。筋病理所見として、光学顕微鏡的に Gomori トリクローム染色で赤染する ragged-red fibers (RRF) の検出、電子顕微鏡的にミトコンドリアの形態異常をみる。生検組織試料の酵素化学的検索では、呼吸鎖酵素の活性あるいは酵素蛋白量にさまざまな異常をみる⁶⁾。最近、mtDNA の検索が新しく加わった。正常ヒト mtDNA は、約 16.5 kb (kilobase) の環状 2 本鎖 DNA で、核 DNA とは独立してミトコンドリア内に存在する。mtDNA は核 DNA とともに呼吸鎖酵素群の蛋白をコードする。呼吸鎖は ATP の合成を介して細胞内

にエネルギーを供給するので、mtDNA に異常があれば細胞機能に障害が起こると考えられる (図 1)。

ミトコンドリア異常症に所属する主要な疾患を、mtDNA 異常の内容から整理すると、mtDNA 欠失群および mtDNA 点突然変異群の 2 群に分類することができる (表 1)⁷⁾。mtDNA 欠失群では、mtDNA の一部が消失して正常よりも小さい分子量の mtDNA が検出される。KSS、CPEO および Pearson 症候群では、このような mtDNA の欠失をみる。mtDNA 点突然変異群では、疾患特異的な点突然変異が検出される。MELAS、MERRF およびレーベル病では、それぞれの疾患に特異的な変異をみる (図 1)。

mtDNA は母親を介して次の世代に伝えられるので、ミトコンドリア異常症の遺伝形式は母系遺伝を特徴とする。mtDNA 点突然変異群では、レーベル病にみるように、家系内の患者出現パターンは母系遺伝に一致する。この場合、発症者のみならず保因者にも同一の mtDNA 異常が検出される⁸⁾⁹⁾。一方、mtDNA 欠失群の大部分は孤発例であり、卵母細胞内あるいは発生途上のごく早期に異常が起きたものと考えられている。なお、mtDNA 欠失群および mtDNA 点突然変異群ともに、同じ個体の組織や細胞中に正常 mtDNA と異常 mtDNA とが混在する現象 (ヘテロプラスミー) をみることがある^{10)~12)}。

表 1 ミトコンドリア異常症：臨床徴候と mtDNA 異常 (DiMauro S⁷⁾を改変)

疾 患	主要臨床徴候	mtDNA の異常
Kearns-Sayre症候群	外眼筋麻痺、網脈絡膜変性	欠 失
慢性進行性外眼筋麻痺	外眼筋麻痺	欠 失
Pearson 症候群	再生不良性貧血、肝不全	欠 失
MELAS	反復性脳卒中様発作	点 変 異 (nt 3243)
MERRF	ミオクローヌスけいれん	点 変 異 (nt 8344)
レーベル病	視神経障害	点 変 異 (nt 11778)

MELAS: mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes. MERRF: myoclonic epilepsy and ragged-red fibers.

() 内の数字はそれぞれの疾患に高頻度に検出される点突然変異の mtDNA の塩基番号を示す。Pearson 症候群は Kearns-Sayre 症候群に移行することがある。

III KSS, CPEO

KSS および CPEO は、進行性外眼筋麻痺とミオパチー (骨格筋の変性萎縮) とを主徴候とし、眼瞼下垂、小脳症状、難聴、心伝導障害などを随伴することが多い。臨床徴候は患者ごとに多様であり、完全型、不全型などと分類されることがある。進行性外眼筋麻痺、網脈絡膜変性および 20 歳以前発症の 3 主徴に加えて、心伝導障

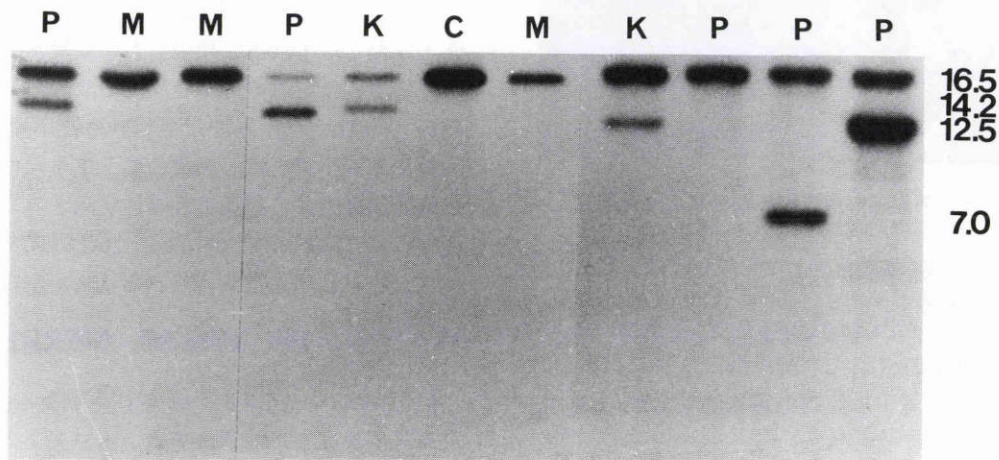


図 2 サザンプロットによる mtDNA 欠失の検出。

C: 正常者。K: Kearns-Sayre 症候群, P: 慢性進行性外眼筋麻痺, M: ミトコンドリア異常症以外のミオパチー。それぞれの症例の骨格筋 mtDNA の Pvu II 消化断片と正常ヒト mtDNA とのハイブリダイゼーション。正常の分子量 16.5 kb のバンドの他に 7.0—14.2 kb のバンドをヘテロ型に認め、mtDNA の欠失が示唆される。

表2 Kearns-Sayre 症候群, 慢性進行性外眼筋麻痺, その他の疾患における mtDNA 異常と眼科所見

疾患	症例数	眼科的徴候			mtDNA		
		外眼筋麻痺	眼瞼下垂	網膜変性	欠失	3243	その他
Kearns-Sayre 症候群	4	4	4	4	4	0	0
慢性進行性外眼筋麻痺	15	15	12	3	9	0	1
網膜色素変性	15	1	0	15	0	0	0
非定型網膜変性	2	0	0	2	0	0	0

3243: MELAS にみられる点突然変異, その他: nt3243以外の点突然変異を確認できた症例.

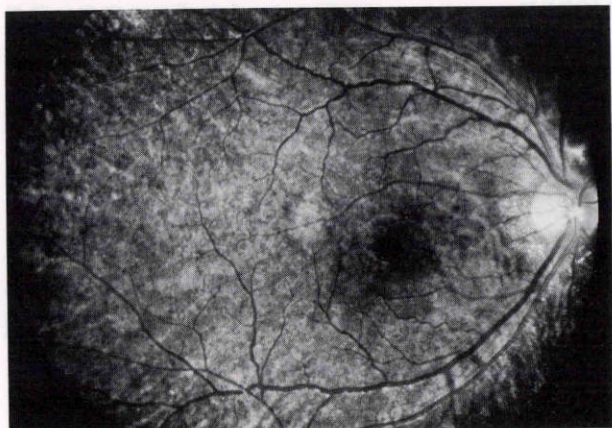


図3 Kearns-Sayre 症候群の眼底所見 (右眼).

14歳, 男性. 検眼鏡的に明らかな網脈絡膜変性を認める. 左眼にも同様の所見がある.

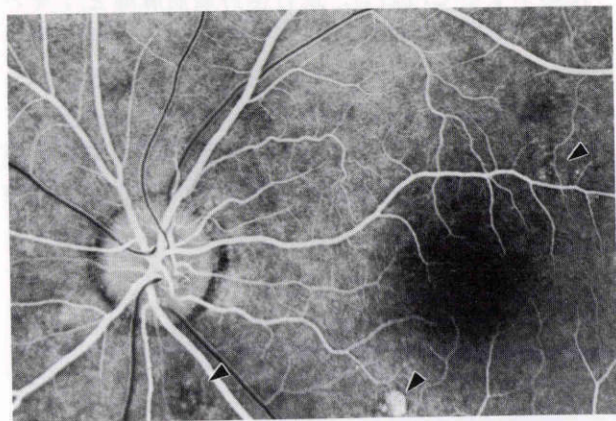


図4 慢性進行性外眼筋麻痺症例の蛍光眼底造影所見 (左眼).

28歳, 女性. 軽度の網膜色素上皮異常を示す(矢印). 右眼にも同様の所見がある.

害, 小脳症状, 100 mg/dl 以上の髄液蛋白上昇のうち, いずれか一つ以上を合併する症例を定型的な KSS とすることがある¹⁰⁾.

KSS や CPEO における mtDNA 欠失は, 生検筋試料から全 DNA を抽出し, 適当な制限酵素で消化後, wild type の mtDNA をプローブとするサザンプロットによって検出できる. 網脈絡膜変性を主要徴候の一つとする KSS では, このような mtDNA 欠失が高頻度に検出

される²⁾⁷⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾. なお, mtDNA 欠失は, PCR 法を用いると末梢血試料でも検出される症例がある¹⁵⁾. 図2に, 著者らが確認した KSS および CPEO にみられる骨格筋 mtDNA 欠失例を示す.

表2に, 著者らが検索した KSS, CPEO および非家族性網膜変性の眼科的臨床徴候と mtDNA 所見をまとめた. KSS では, 外眼筋麻痺と眼瞼下垂に加えて, 検眼鏡的にも明らかな網脈絡膜変性を認めた(図3). CPEO では, 大多数で検眼鏡的には明らかな網脈絡膜変性がないが, 蛍光眼底造影で軽度ながら網膜色素上皮異常をみる症例がいくつかあった(図4). 欠失のサイズ, 欠失部位およびヘテロプラスミーの量比(正常 mtDNA と異常 mtDNA との割合)は, KSS と CPEO の両者で類似しており, 網脈絡膜変性と mtDNA 欠失の性状との関連性は不明である.

Pearson 症候群は, 再生不良性貧血, 消化器症状(嘔吐, 下痢), 高乳酸血症および肝不全を示し, 多くは乳児期に不幸な転機をとる稀な疾患である. Pearson 症候群は KSS と同様の mtDNA 欠失を示し, その軽症例が網脈絡膜変性を示す KSS に移行した症例がある¹⁶⁾. 両者は, 同一の遺伝型を背景としながら, 異常 mtDNA の量比が組織ごとに異なるために症状が異なるとされている. また, CPEO に, KSS にみられるような網脈絡膜変性ではなく, 小口病に類似した眼底異常を合併した症例が報告されている¹⁷⁾. この症例では, 外眼筋に定型的な RRF が検出され, 眼底所見以外の臨床所見は CPEO に一致する. 小口病は, 網膜色素上皮またはその近傍を主な病変部位とする網脈絡膜変性疾患とみなされる¹⁸⁾. このように, KSS だけではなく, mtDNA 欠失群にはさまざまな網脈絡膜異常がみられることが示唆される.

IV MELAS, MERRF

MELAS は, 反復する脳卒中様発作, ミオパチーおよび高乳酸血症を主症状とするミトコンドリア異常症で, 若年者に好発する. MELAS では, mtDNA/3243 (A to G) の点突然変異が高頻度に検出される³⁾. 図5に MELAS 症例における点突然変異検出の1例を示す. 3243点突然変異が陽性であっても保因者として無症状の場合があり, 家系内に心筋症や糖尿病を示す症例があ

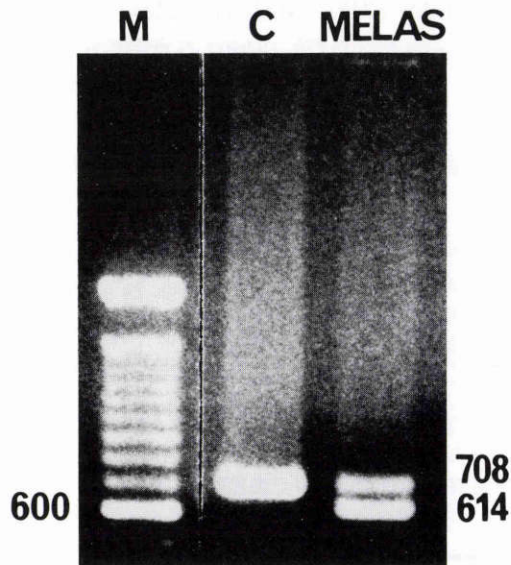


図5 Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episodes (MELAS) 症例における点突然変異の検出。

M: 分子量マーカー, C: 正常者. 骨格筋 mtDNA を鋳型として, nt 3153-nt 3860 領域を増幅した PCR 産物の Apa I 消化断片. 数字は分子量 (bp) を表す. MELAS に特異的な点突然変異 (nt 3243/A-G) があるために, 正常の 708 bp のバンドの他に 614 bp のバンドを認める.



図6 MELAS 症例にみられた網脈絡膜変性 (右眼). 46 歳, 男性. 眼底後極部に非定型網脈絡膜変性を認める. 左眼にも同様の所見を認める. この症例では, 3243 点突然変異は陰性であるが, 10310 (G to A) 点突然変異が検出された.

る¹⁹⁾. 眼科的には, 外眼筋麻痺をみることがある. 皮質盲を示す症例もある²⁰⁾.

MERRF は, ミオクローヌス痙攣とミオパチーとを主症状とするミトコンドリア異常症で, mtDNA/8344 (A to G) の点突然変異が高頻度に検出される⁴⁾.

著者らは, MELAS 6 症例および MERRF 3 症例の mtDNA と眼所見とを検討した. MELAS では, 6 例中

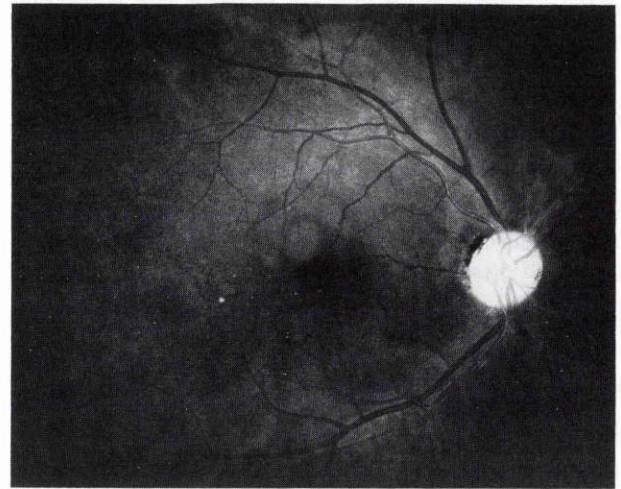


図7 Myoclonic epilepsy and ragged-red fibers (MERRF) 症例の眼底所見 (右眼).

36 歳, 男性. 8344 点突然変異が陽性である. 視神経乳頭耳側蒼白の所見に加えて, 後極部網膜の微細な点状病変を認める. 左眼にも同様の所見を認める.

2 例に眼底異常を見出した. 図6は, 検眼鏡的に明らかな網脈絡膜変性を両眼に示した MELAS 症例の眼底所見である. この症例では, 3243 点突然変異および mtDNA 欠失はともに陰性であるが, mtDNA/10310 (G to A) の点突然変異が検出された. しかし, この変異はアミノ酸置換を伴わないので, 病態との関連性は今のところ不明である. 上記の症例と類似した網脈絡膜変性を示す MELAS 症例が報告されている²¹⁾. MELAS には, 網脈絡膜変性を示す亜群があるのかもしれない. 一方, MERRF では 3 例中 1 例に眼底異常を見出した. 図7は, 8344 点突然変異陽性の MERRF 症例の眼底所見である. 両眼性の視神経萎縮所見に加えて, 後極部の網膜深層に微細な点状病変を認めた. この所見は, ND4 変異陽性のレーベル病症例に似た微細な網膜病変に類似する²²⁾.

このように, mtDNA 欠失群だけでなく, mtDNA 点突然変異群においても網脈絡膜の異常をみる症例がある. 網脈絡膜変性所見はミトコンドリア異常症を疑わせる眼科的徴候の一つとして意義がある, と著者らは考えている.

ミトコンドリア異常症にみられる網脈絡膜異常が, mtDNA 異常に起因する一次的なものなのか, あるいはミトコンドリア機能異常 (エネルギー不足) による二次的なものなのかについては未知数である. この問題を解決するためには, 網脈絡膜における mtDNA 異常発現の有無を検討する必要があるかもしれない.

V 網膜色素変性とミトコンドリア異常

著者らは, ミトコンドリア異常症に網脈絡膜変性がみられる事実に着目して, 全身異常がなく, かつ家族歴を

認めない網膜色素変性患者から得た骨格筋または末梢血の試料についてミトコンドリア異常の有無を検索してきた¹³⁾²³⁾。Mullieら²⁴⁾の報告によると、ミトコンドリア異常症 22 例のうち、2 例に色素集積を伴う網脈絡膜変性が認められている。また、mtDNA/8993 (T to G) 点突然変異を示す Leigh 脳症では、網膜色素変性の眼底所見を示し、neurogenic ataxia and retinitis pigmentosa (NARP) と呼称される²⁵⁾。NARP の網脈絡膜変性は、全身異常を伴わない定型網膜色素変性のそれと検眼鏡的にも電気生理学的にも区別できない。したがって、全身異常を伴わない網膜色素変性または分類不能の網脈絡膜変性の一部の症例で、mtDNA 異常が検出される可能性を否定できないであろう。

そこで、孤発例の網膜色素変性 15 例 (定型 12 例、中心型 3 例) および分類不能の非定型網脈絡膜変性 2 例の末梢血 DNA を試料として mtDNA の検索を行った。サザンプロットおよび種々のプライマーを用いた PCR によって欠失の有無を検索した。プライマーは、それぞれの断片の大きさが 1,200 bp 前後になるように設定した。

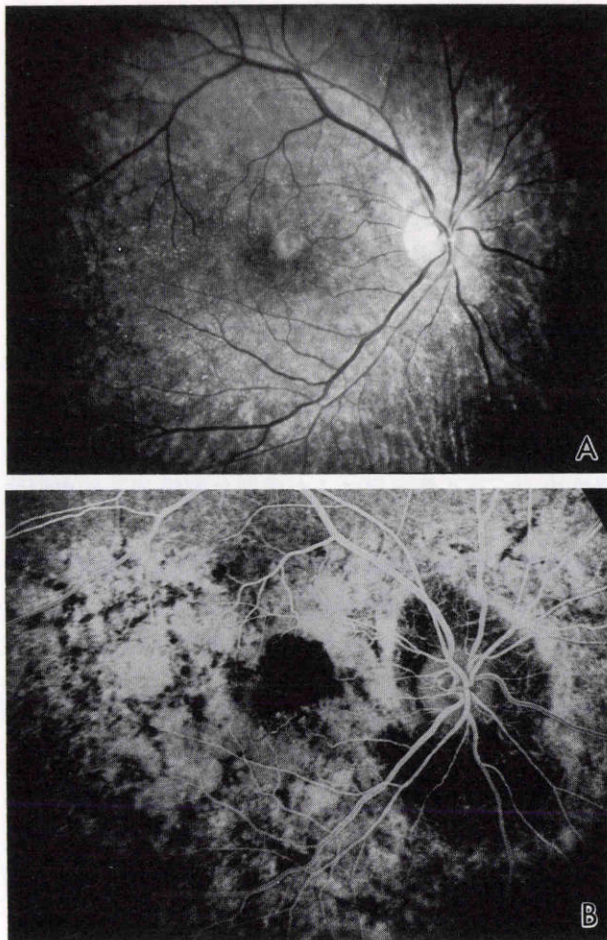


図8 心伝導障害を伴う非定型網脈絡膜変性症例の眼底所見 (右眼)。52 歳、男性、KSS にみられる眼底所見と類似している (A)。蛍光眼底造影検査では、著明な色素上皮異常が示唆される (B)。左眼にも同様の所見を認める。

また、MELAS (3243)、MERRF (8344)、NARP (8993) およびレーベル病 (11778、3460) の点突然変異について検索した。網膜色素変性の症例については、ロドプシン

表3 両眼性視神経症の病型と mtDNA 点突然変異

病 型	例数	ND 4 変異	ND 1 変異
家族性急性視神経炎	6	6	0
家族性視神経萎縮	7	4	0
孤発性急性視神経炎	11	8	0
孤発性視神経萎縮	12	1	0
合 計	36	19	0

孤発性：家族歴から母系遺伝が確認できないもの。視神経萎縮：発症時期不明。ND 4 変異：mtDNA/11778 点突然変異。ND 1 変異：mtDNA/3460 点突然変異。

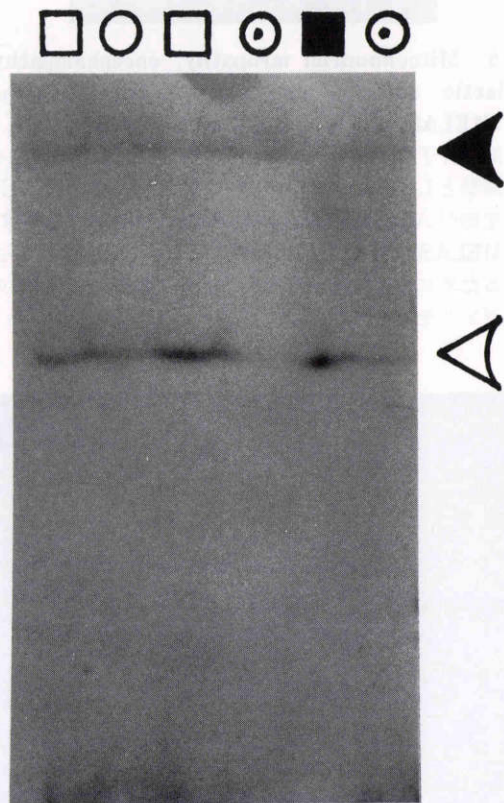


図9 ミトコンドリア DNA における PCR-SSCP の 1 例。

正常対照者および ND 4 変異陽性者の末梢血 DNA を試料とした。白四角：正常対照 (男性)、丸：正常対照 (女性)、二重丸：ND 4 変異陽性の女性保因者、黒四角：ND 4 変異陽性の男性レーベル病症例。ビオチン化プライマーを用いて、mtDNA/nt 1453-nt 1726 領域を PCR で増幅した。熱変性させた PCR 産物を 5% ポリアクリルアミドゲルで電気泳動し、ナイロン膜に転写した後に蛍光法で発色させた。PCR 領域内に点突然変異があれば、正常のバンドとは異なる分子量のバンドが検出されることが期待される。Heavy chain に由来するバンド (黒矢印) および light chain に由来するバンド (白矢印) が、それぞれの試料で同様にみられ、点突然変異がないことが示唆される。

遺伝子異常のうち, codon 23, codon 58 および codon 347 の点突然変異について検索した²⁶⁾²⁷⁾. 調べた限りでは, mtDNA およびロドプシン遺伝子に異常を認めなかった(表2). 上記以外の mtDNA 異常を検討するためには, VIで述べるような PCR-SSCP (single strand conformation polymorphism) による検索が有用であろう. なお, 網膜色素変性に関連した遺伝子異常は上記3か所以外のロドプシン遺伝子異常に加えて, ペリフェリン遺伝子および ROM 1 遺伝子の異常が報告され, 遺伝的異質性が示唆されている²⁸⁾. したがって, 調べた症例で核遺伝子異常に起因する網膜色素変性が除外されたわけではない.

分類不能の非定型網脈絡膜変性を示す1例(52歳, 男性)で, KSS にみられるものと類似の網脈絡膜変性を認め, しかも無症状の心伝導障害(不完全右脚ブロック)が確認された. しかし, 上記のような mtDNA 検索では異常はみられなかった(図8). このような症例では, 血液以外の試料を含めて PCR-SSCP によって検索し, 有意な所見が得られれば, 塩基配列を決定することが特に必要であろう.

VI レーベル病

レーベル病は, 両眼性の視神経症を主要な臨床徴候とする母系遺伝病である²⁹⁾. この疾患には, mtDNA/11778 (G to A) の点突然変異(以下, ND4変異)が強く関連する³⁾. ND4変異は, 末梢血 DNA を試料として容易に検出できる. 本邦の症例では, ほとんどのレーベル病症例に ND4変異をみる³⁰⁾. 最近では, mtDNA 所見とともに臨床所見が蓄積整理され, 多面的な検討がなされつつある. 臨床的応用が成功した遺伝子診断の対象疾患の一つといえよう. なお, ND4変異以外にも, mtDNA/3460 (G to A) 変異などの点突然変異を示すレーベル病症例が報告されている³¹⁾.

表3に, 著者らが mtDNA を検索した両眼性視神経症36例の結果を示す. 19例に ND4変異を認め, レーベル病と確定診断した. 17例は ND4変異陰性であった. 3460変異および MELAS (3243) 変異も同時に検索したが, 全例が陰性であった. 母系遺伝を疑わせる家族歴があり, 急性期症状が確認された定型例だけでなく, 孤発例または急性期症状が不明の非定型例に, ND4変異を

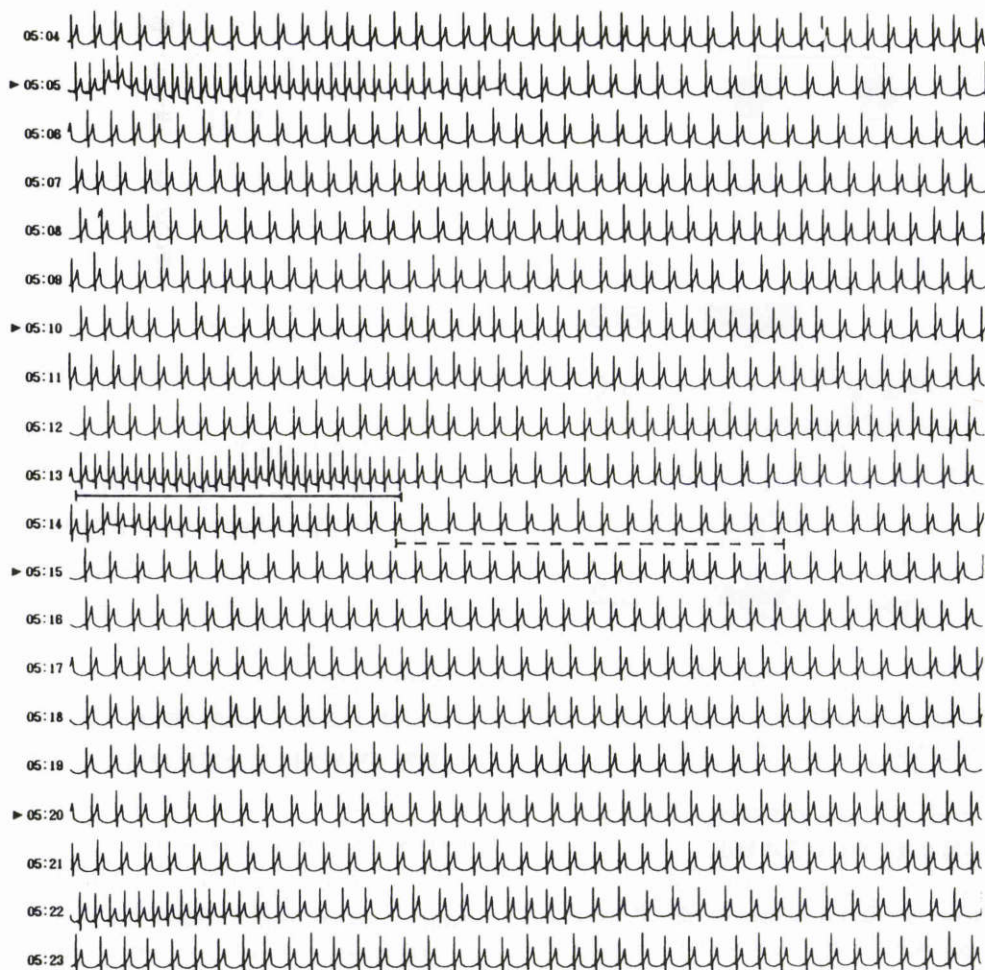


図10 レーベル病症例にみられた洞性不整脈.

ND4変異陽性症例(19歳男性)の24時間心電図測定結果の一部を示す. 睡眠時に頻脈と徐脈を繰り返している. 実線は頻脈部分を, 破線は徐脈部分をそれぞれ代表する.

認めることがある。ゆえに、原因不明の視神経疾患を鑑別する要点の一つとして、ND4変異の検索は必須項目として一般化しつつある。しかし、ND4変異が陰性であっても、レーベル病を完全には否定できないことも注意すべきであろう。著者らは、未知の点突然変異を検討するために、mtDNAを約300bpの断片に分割してPCR-SSCPを試みている(図9)³²⁾。これまでのところ、ND4変異以外にアミノ酸置換を伴う変異は確認されていない。

レーベル病では、視神経症の他に不整脈を合併することが知られている³³⁾。ND4変異陽性のレーベル病症例で24時間心電図(Holter心電図)を記録すると、睡眠時の洞性不整脈を認めた(図10)。また、骨格筋にミトコンドリアの形態異常を伴うミオパチーの所見を示すことがある³⁴⁾。さらに、多発性硬化症と類似の臨床所見を示す症例がある³⁵⁾。すなわち、レーベル病はmtDNA異常を基盤とする全身疾患(multisystem disease)とみなすことができる。

VII 筋緊張性ジストロフィ

筋緊張性ジストロフィ(myotonic dystrophy)は、ミ

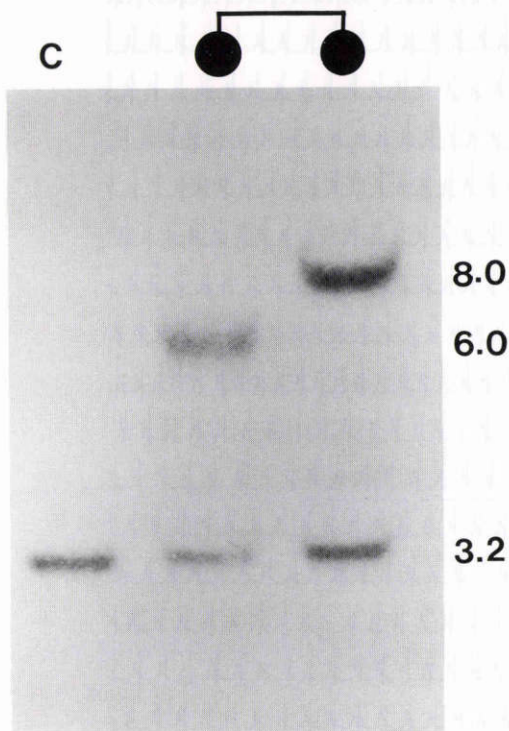


図11 サザンプロットによる筋緊張性ジストロフィ症例のCTG-繰り返し配列延長の検出。

c: 正常対照。黒丸: 発病者(姉妹例, 左側: 姉; 右側: 妹)。数字は分子量(kb)を表わす。発病者では、正常の繰り返し配列に起因する正常のバンド(3.2 kb)と同時に、異常な対立遺伝子に起因する高分子のバンド(6.0 kbおよび8.0 kb)を認める。重症の妹では、より高分子量のバンドがみられ、繰り返し配列の延長が姉よりも大きいことが示唆される。

オパチーを主徴候とする常染色体性優性遺伝病である。骨格筋および外眼筋にミトコンドリア異常をみる³⁶⁾³⁷⁾。生検筋試料の組織所見はミトコンドリア異常症の所見と同様であり、呼吸鎖酵素群の活性異常を認めることもある。また、白内障の他に、眼瞼下垂、眼球運動障害および網脈絡膜変性を示し、眼科的徴候もミトコンドリア異常症と類似している³⁸⁾。

筋緊張性ジストロフィの遺伝子異常が1992年に明らかにされた³⁹⁾。19番染色体上で、kinase属の蛋白(myotonin protein kinase)をコードする遺伝子の下流にCTG-repeat(繰り返し配列)の異常な延長がみられる。さらに、繰り返し配列の延長程度とミオパチーの重症度との相関が示唆されている。また、世代を経るごとに重症度が増す現象、すなわち表現促進(anticipation)に対応するごとくCTG-repeatが増大することが注目されている。この遺伝子異常は、サザンプロットまたはPCRによって検出可能である。図11に、サザンプロットによる遺伝子異常検索結果の1例を示す。原因酵素であるmyotonin protein kinaseは、ATPを基質として筋細胞膜のリン酸化に関与することが示唆され、呼吸鎖を介してミトコンドリア機能と関連している。分子レベルでの詳細な生理機能が明らかになれば、ミトコンドリア異常合併の病態について説明できるかもしれない。

VIII 結 語

ミトコンドリア異常症全体を概観したとき、これを疑わせる眼科的徴候として、慢性進行性の眼球運動障害や眼瞼下垂に加えて、網脈絡膜変性および視神経症があげられることを強調したい。

mtDNAの異常が酵素蛋白レベル、細胞レベルあるいは組織レベルで、ミトコンドリア異常症の病態とどのようにかかわっているのかについても検討が進行している。mtDNA欠損細胞(ロー・ゼロ細胞: ρ^0 cell)と変異したmtDNAをもつ細胞との融合系を応用した検討によると、欠失群では60%以上、点突然変異群では95%以上の変異mtDNAがみられる場合に、ミトコンドリアの機能異常が発現する⁴⁰⁾⁴¹⁾。このことは、臨床症状の重症度または発現頻度とmtDNA変異のヘテロプラスミーとの相関を示唆している。また、レーベル病症例に検出されるND4変異は、呼吸鎖酵素(NADH CoQ reductase)の基質(NADH)結合能に異常を起こすことが示唆される⁴²⁾。mtDNAの量的減少を示す症例および核DNAとmtDNAとの情報伝達障害を示唆する症例が知られている⁴³⁾⁴⁴⁾。今後は、核DNAとmtDNAとの関連(crosstalk)についても研究が進展するだろう。

筋緊張性ジストロフィでは特異な遺伝子異常が常染色体上に検出されるが、ミトコンドリア機能異常を示す。また、区画型の網膜色素変性を示すことがある¹³⁾。ミトコンドリア異常症に限らず、眼科的徴候を伴う全身疾患の

遺伝子所見を総合的に検討することは、眼科領域の変性疾患の病態を検討するうえで意義があると思われる。

CoQ₁₀同族体投与による呼吸鎖補完療法が有効であったKSS症例および急性期レーベル病症例が、それぞれ本邦の研究者によって報告されている⁴⁵⁾⁴⁶⁾。このような治療面での検討とともに、遺伝相談を含めた倫理的側面での検討も必要と思われる。

貴重な試料を提供していただいた以下の先生方に深謝します(敬称略, 順不同)。北原健二, 中野 匡(東京慈恵会医科大学眼科), 岡村良一, 堀田明宏(熊本大学医学部眼科), 澤田 惇, 尾崎峯生, 二見要介, 中馬秀樹(宮崎医科大学眼科), 長瀧重智, 国吉直美(琉球大学医学部眼科), 大野新治, 松井淑江, 犬養義一(佐賀医科大学眼科), 菅澤 淳(大阪医科大学眼科), 川畑篤彦(鹿児島市眼科川畑病院), 岡野智文(広島市福島生協病院), 大庭紀雄教授(鹿児島大学医学部眼科), 納光弘教授(鹿児島大学医学部第三内科), 田中弘允教授(鹿児島大学医学部第一内科)の御指導を感謝します。

本研究は、文部省科学研究費(奨励A: 02771209, 03771231, 04771360)ならびに厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究費(班長: 松井瑞夫教授)の補助を受けた。

文 献

- Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MHL, Coulson AR, Drouin J, et al: Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 290: 457-465, 1981.
- Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA: Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 331: 717-719, 1988.
- Goto Y, Nonaka I, Horai S: A mutation in the tRNA^{Leu(UUR)} gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 348: 651, 1990.
- Noer AS, Sudoyo H, Lertrit P, Thyagarajan D, Utthanaphol P, Kapsa R, et al: A tRNA^{Lys} mutation in the mtDNA is the causal genetic lesion underlying myoclonic epilepsy and ragged-red fiber (MERRF) syndrome. *Am J Hum Genet* 49: 715-722, 1991.
- Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AMS, et al: Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 242: 1427-1430, 1988.
- 田中雅嗣: ミトコンドリア電子伝達系酵素欠損症の分子生物学. *生化学* 63: 169-187, 1991.
- DiMauro S: The metabolic myopathies. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 4: 668-676, 1991.
- 真島行彦, 小口芳久, 植村恭夫, 工藤 純, 堺 弘介, 清水信義: レーベル病 (Leber's hereditary optic neuropathy) のDNA診断. *日眼会誌* 94: 683-687, 1990.
- 荒 文乃, 堀田喜裕, 早川むつ子, 築島謙次, 金井 淳, 藤木慶子: レーベル病の遺伝子診断の試み. *日眼会誌* 95: 715-720, 1991.
- Moraes CT, DiMauro S, Zeviani M, Lombes A, Shanske S, Miranda AF, et al: Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *New Engl J Med* 320: 1293-1299, 1989.
- Sato W, Hayasaka K, Komatsu K, Sawaishi Y, Sakemi K, Shoji Y, et al: Genetic analysis of three pedigrees of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes (MELAS). *Am J Hum Genet* 50: 655-657, 1992.
- Isashiki Y, Nakagawa M: Clinical correlation of mitochondrial DNA heteroplasmy and Leber's hereditary optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol* 35: 259-267, 1991.
- 伊佐敷 靖, 大庭紀雄, 中川正法, 樋口逸郎: 網膜色素変性症におけるミトコンドリア異常の検討. *神経眼科* 8: 201-206, 1991.
- 中川正法, 時村美香, 栗山 勝, 樋口逸郎, 納 光弘: 慢性進行性外眼筋麻痺一頭部MRIおよび電気生理学的異常とミトコンドリアDNA欠失との関連についての検討一. *臨床神経* 31: 981-986, 1991.
- 大田由枝, 粟屋 忍, 田中雅嗣, 佐藤 弥, 大野欽司, 山本智子, 他: 遺伝子増幅法を用いたKearns-Sayre症候群における血小板ミトコンドリアDNA欠失の分析. *日眼会誌* 95: 776-782, 1991.
- McShane MA, Hammans SR, Sweeney MG, Holt IJ, Beattie TJ, Brett EM, et al: Pearson syndrome and mitochondrial encephalomyopathy in a patient with a deletion of mtDNA. *Am J Hum Genet* 48: 39-42, 1991.
- 小林直樹, 清沢源弘, 萩野谷和宏, 野呂 充, 塩野貴, 玉井 信: 小口病を合併した慢性進行性外眼筋麻痺の1例. *日眼会誌* 96: 1167-1174, 1992.
- 桑原安治, 石原和子, 秋谷 忍: 小口氏病患者の剖検例に就いて. *日眼会誌* 67: 1323-1351, 1963
- Rearden W, Ross RJM, Sweeney MG, Luxon LM, Pembrey ME, Harding AE, et al: Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 340: 1376-1379, 1992.
- 田代伯為, 佐橋 功, 衣斐 達, 周防 拓, 大野欽司: Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) 症候群一成人発症例の臨床筋病理分子遺伝学的検討一. *神経眼科* 9: 331-338, 1992.
- 日比野久美子, 宮岡 等, 片山 久, 安藤靖恭, 明尾潔, 松橋正和: 両眼黄斑変性を呈した脳卒中様発作, 乳酸性アシドーシスを伴うミトコンドリア脳筋症の1例. *眼紀* 44: 92-98, 1993.
- Isashiki Y, Ohba N, Uto M, Nakagawa M, Nakano T, Kitahara K, et al: Nonfamilial and unusual cases of Leber's hereditary optic neuropathy identified by mitochondrial DNA analysis. *Jpn J Ophthalmol* 36: 197-204, 1992.
- 伊佐敷 靖, 中川正法, 樋口逸郎: ミトコンドリア網膜症. *あたらしい眼科* 6: 979-987, 1989.

- 24) Mullie MA, Harding AE, Petty RKH, Ikeda H, Morgan-Hughes JA, Sanders MD: The retinal manifestations of mitochondrial myopathy. A study of 22 cases. *Arch Ophthalmol* 103: 1825-1830, 1985.
- 25) Puddu P, Barboni P, Mantovani V, Montagna P, Cerullo A, Braglini M, et al: Retinitis pigmentosa, ataxia, and mental retardation associated with mitochondrial DNA mutation in an Italian family. *Br J Ophthalmol* 77: 84-88, 1993.
- 26) 堀田喜裕, 塩野 貴, 早川むつこ, 橋本敏浩, 金井淳, 中島 章, 他: 日本人の常染色体優性網膜色素変性症患者のロドプシン遺伝子の分子生物学的検討. *日眼会誌* 96: 237-242, 1992.
- 27) Dryja TP, McGee TL, Hahn LB, Cowley GS, Olsson JE, Reichel E, et al: Mutations within the rhodopsin gene in patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *New Engl J Med* 323: 1302-1307, 1990.
- 28) Haites N: Molecular genetics as a 'probe' in ophthalmology. *Br J Ophthalmol* 77: 134-135, 1993.
- 29) 井街 譲: レーベル病. *日眼会誌* 77: 1658-1684, 1972.
- 30) 大庭紀雄 (編): 特集/レーベル病. *神経眼科* 9: 2-46, 1992.
- 31) Huoponen K, Vilkki J, Aula P, Nikoskelainen EK, Savontaus ML: A new mtDNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Am J Hum Genet* 48: 1147-1153, 1991.
- 32) Orita M, Suzuki Y, Sekiya T, Hayashi K: Rapid and sensitive detection of point mutations and DNA polymorphisms using the polymerase chain reaction. *Genomics* 5: 874-879, 1989.
- 33) Nikoskelainen EK, Savontaus ML, Wanne OP, Katila MJ, Nummelin KU: Leber's hereditary optic neuroretinopathy, a maternally inherited disease. *Arch Ophthalmol* 105: 665-671, 1987.
- 34) Uemura A, Osame M, Nakagawa M, Nakahara K, Sameshima M, Ohba N: Leber's hereditary optic neuropathy: Mitochondrial and biochemical studies on muscle biopsies. *Br J Ophthalmol* 71: 531-536, 1987.
- 35) Harding AE, Sweeney MG, Miller DH, Mumford CJ, Kellar-Wood H, Menard D, et al: Occurrence of a multiple sclerosis-like illness in women who have a Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutation. *Brain* 115: 979-989, 1992.
- 36) Ono S, Kurisaki H, Inoue K, Mannen T: "Ragged-red" fibers in myotonic dystrophy. *J Neurol Sci* 74: 247-255, 1986.
- 37) Isashiki Y, Kawabata E, Ohba N, Higuchi I, Nakagawa M, Osame M: Mitochondrial abnormalities in extraocular muscles in myotonic dystrophy. *Neuro-ophthalmology* 9: 115-122, 1989.
- 38) 川畑悦男, 伊佐敷 靖, 中川正法, 樋口逸郎: 筋緊張性ジストロフィ6症例の眼徴候—脈絡膜ひだ, 外眼筋 ragged red fiber の記述—. *眼紀* 40: 1367-1371, 1989.
- 39) Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, et al: Molecular basis of myotonic dystrophy: Expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 68: 799-808, 1992.
- 40) Hayashi J, Ohta S, Kikuchi A, Takemitsu M, Goto Y, Nonaka I: Introduction of disease-related mitochondrial DNA deletions into HeLa cells lacking mitochondrial DNA results in mitochondrial dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 10614-10618, 1991.
- 41) King MP, Koga Y, Davidson M, Schon EA: Defects in mitochondrial protein synthesis and respiratory chain activity segregate with the tRNA^{Leu(UUR)} mutation associated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Mol Cell Biol* 12: 480-490, 1992.
- 42) Isashiki Y, Ohba N, Uto M, Nakagawa M: Sequence homology of NADH CoQ reductase subunit IV with nucleotide-requiring enzymes. *Jpn J Ophthalmol* 37: 39-42, 1993.
- 43) Triteschler HJ, Andreetta F, Moraes CT, Bonilla E, Arnaudo E, Danon MJ, et al: Mitochondrial myopathy of childhood associated with depletion of mitochondrial DNA. *Neurology* 42: 209-217, 1992.
- 44) Zeviani M, Bresolin N, Gellera C, Bordon A, Pannacci M, Amati P, et al: Nucleus-driven multiple large-scale deletions of the human mitochondrial genome: A new autosomal dominant disease. *Am J Hum Genet* 47: 904-914, 1990.
- 45) Ogasawara S, Nishikawa Y, Yorifuji S, Soga F, Nakamura Y, Takahashi M, et al: Treatment of Kearns-Sayre syndrome with coenzyme Q₁₀. *Neurology* 36: 45-53, 1986.
- 46) Mashima Y, Hiida Y, Oguchi Y: Remission of Leber's hereditary optic neuropathy with idebenone. *Lancet* 340: 368-369, 1992.