

第6回ミトコンドリア病研究公開フォーラム

2022.2.5 TKPガーデンシティPREMIUM田町 カンファレンスルーム
4E

ミトコンドリア病入門

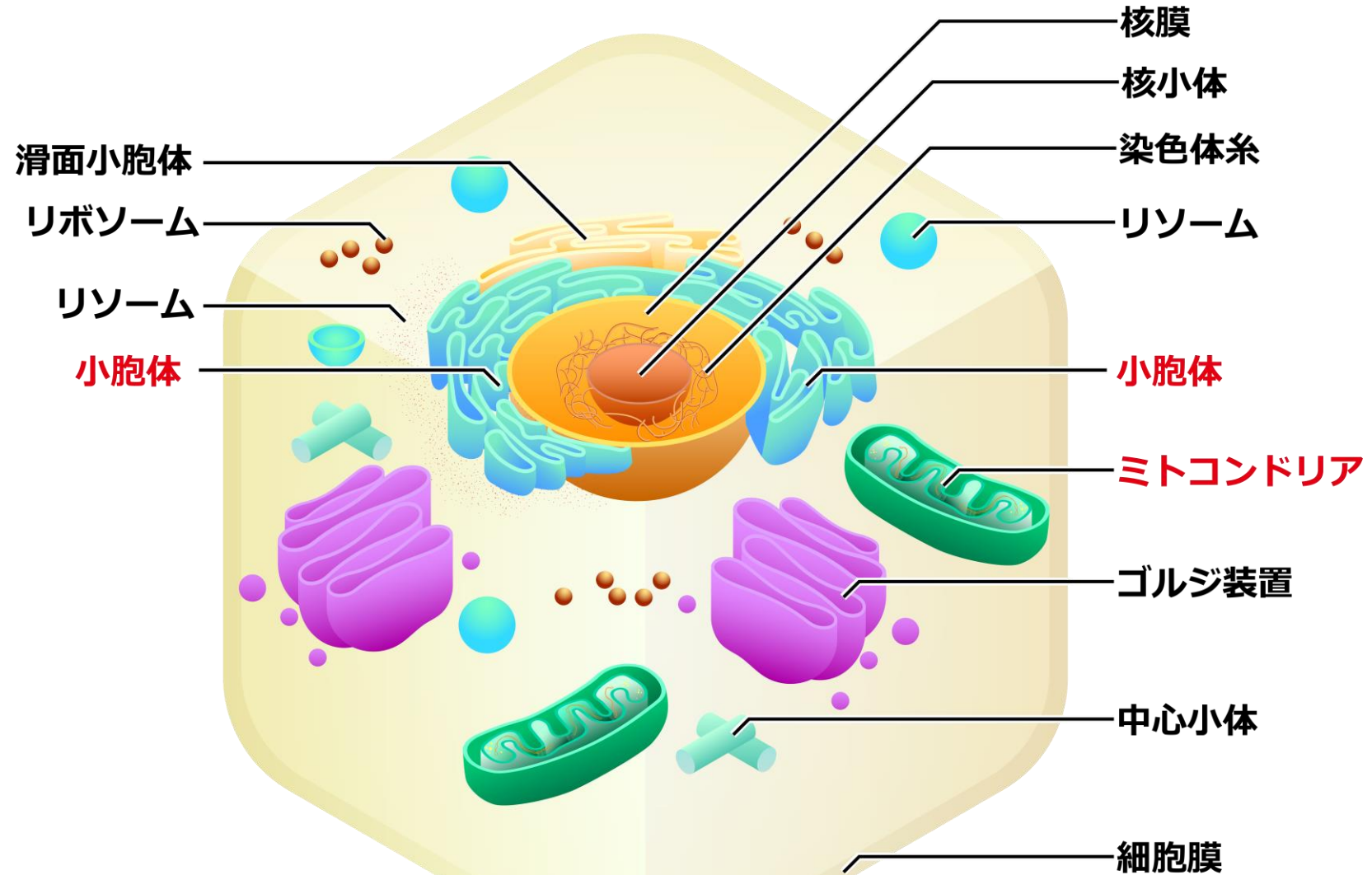
太田 成男

日本ミトコンドリア学会名誉理事長

日本医科大学名誉教授

順天堂大学客員教授

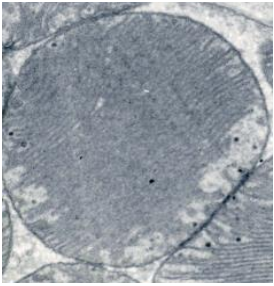
細胞の中身



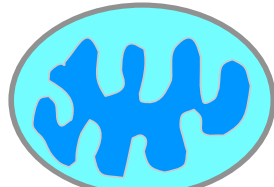
人間は37兆個の細胞から成り立っている

ミトコンドリア

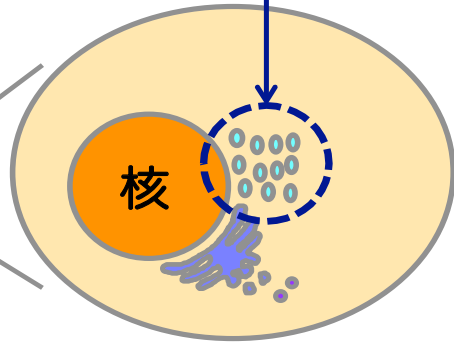
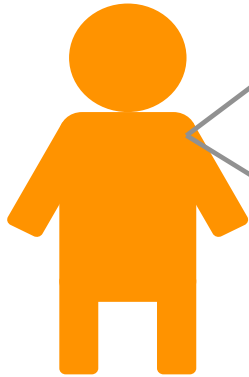
ミトコンドリア



(顕微鏡写真)



(模式図)



細胞

《細胞内での働き》

エネルギーの合成

活性酸素の発生

アポトーシス

カルシウムの貯蔵

感染の防御

ミトコンドリアの異常

→ ミトコンドリア病

エネルギーはすべての細胞で合成される。

ATPはエネルギー通貨

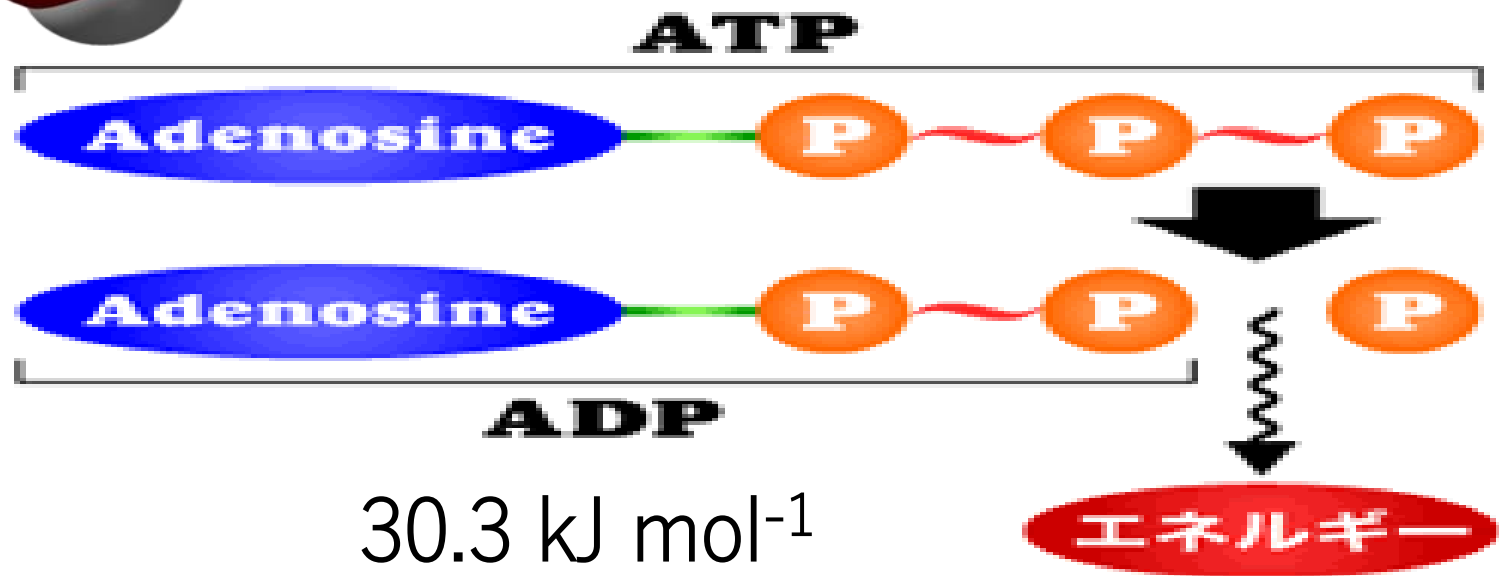
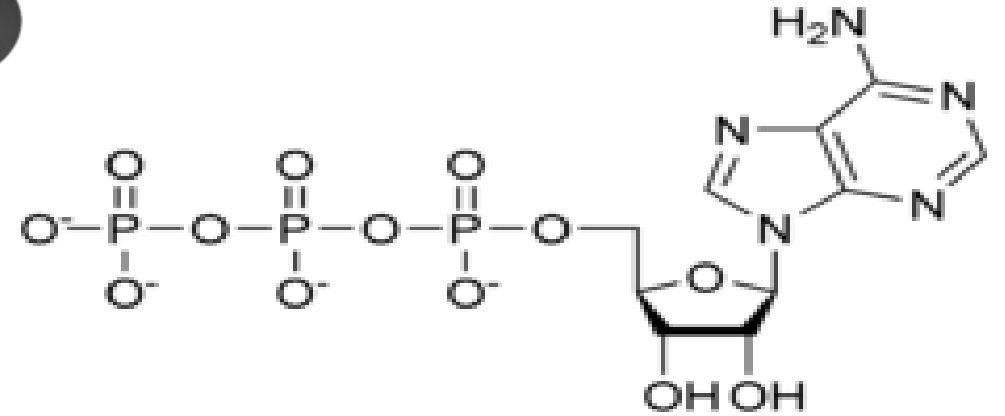
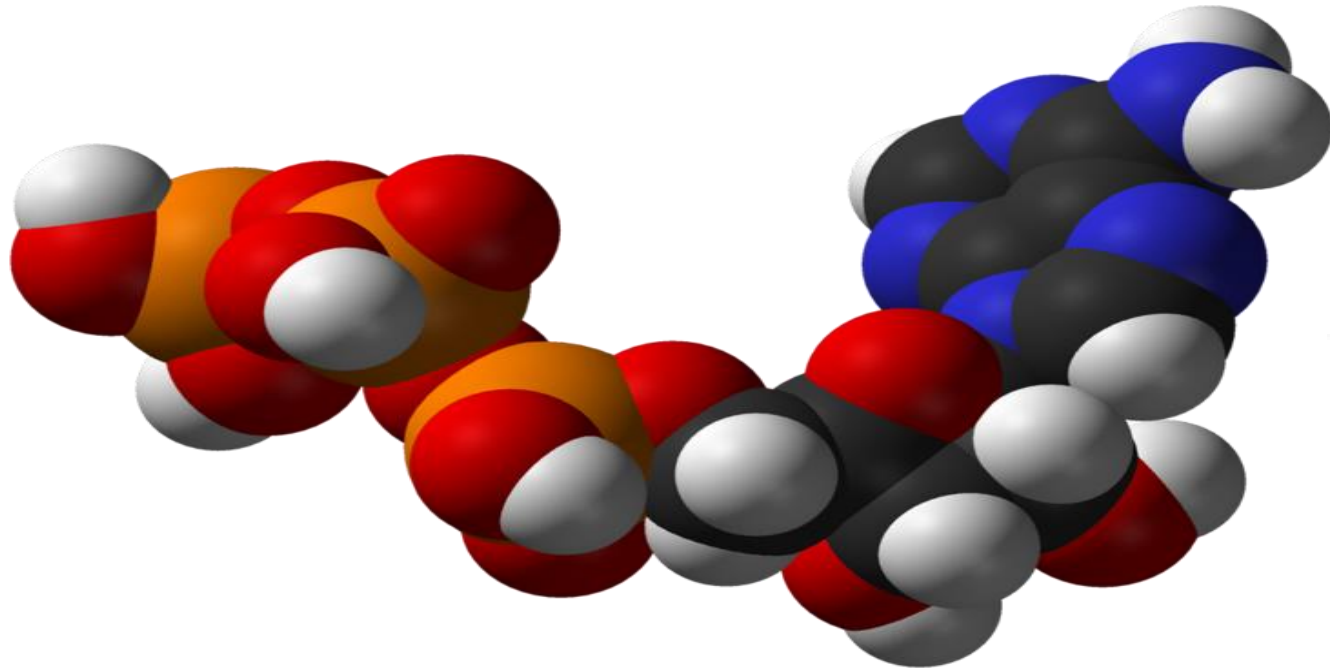
貯金はできない。

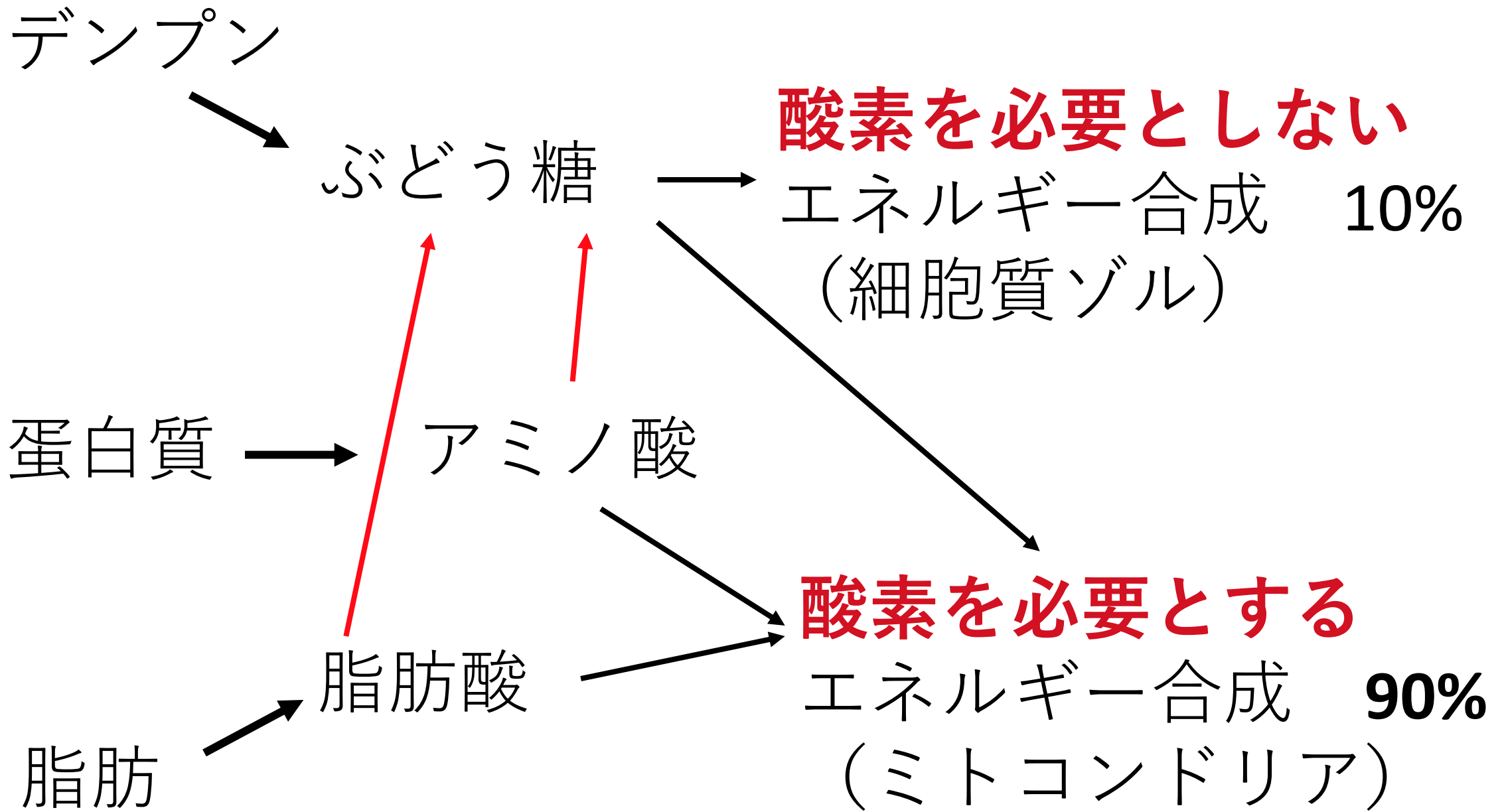
細胞間でのやりとりはできない。
すべての細胞が作る（赤血球除）。

すべての生物が作る。

- 1.運動
- 2.臓器の活動
- 3.熱の発生
- 4.神経活動
- 5.吸収と排出
- 6.合成（DNA、RNA、蛋白質、その他）
- 7.修復（生物は完全な機械ではなく、
修復しながら使う）
- 8.その他、すべての活動

アデノシン三リン酸(ATP)の構造

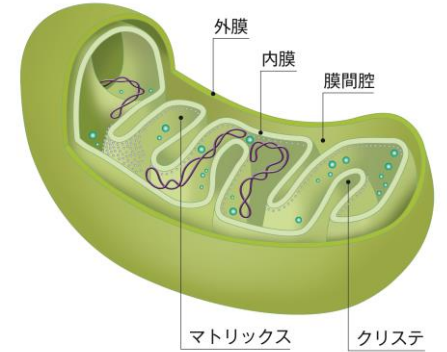




ミトコンドリア ダイナミクス

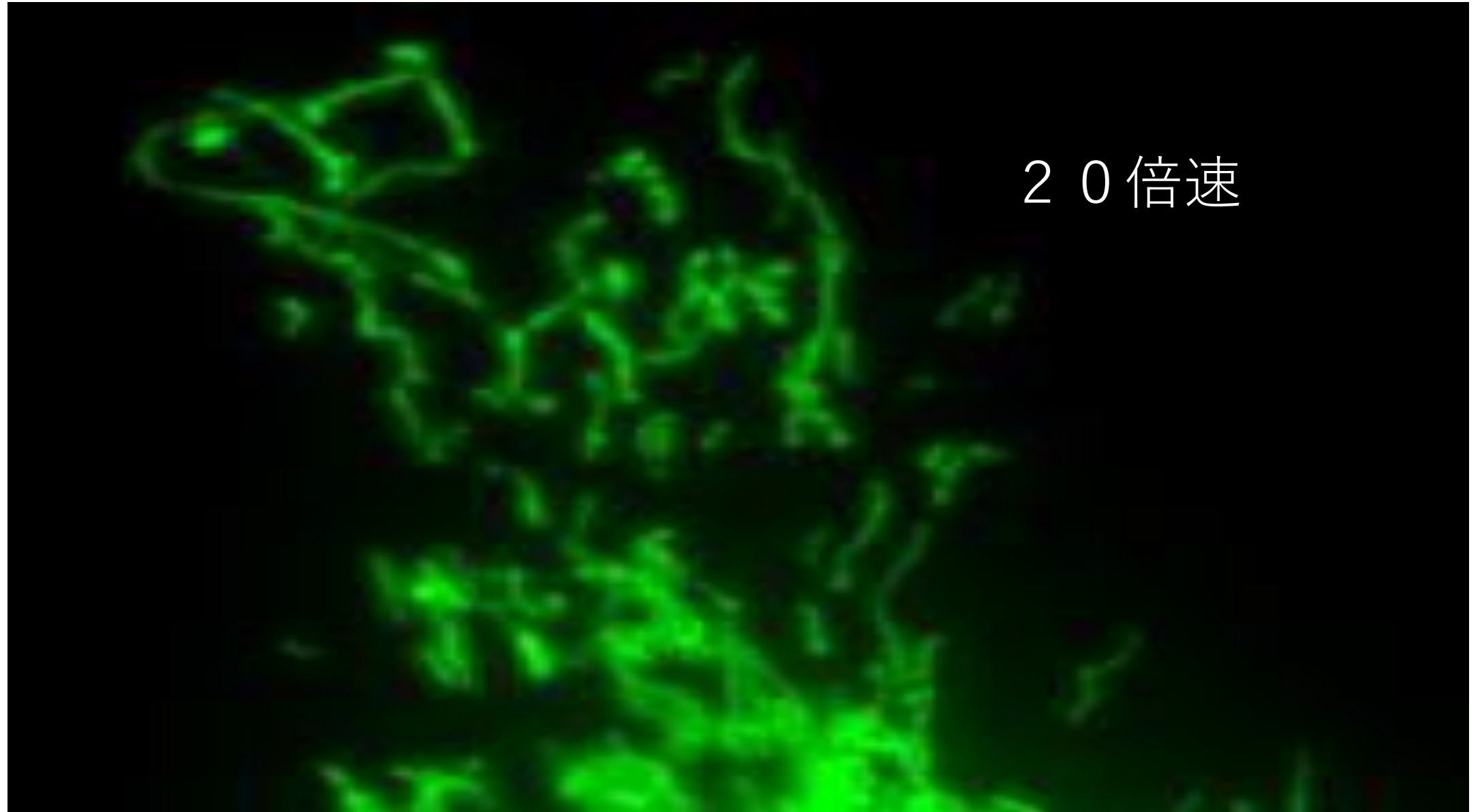
???

20倍速
緑色がミトコンドリア



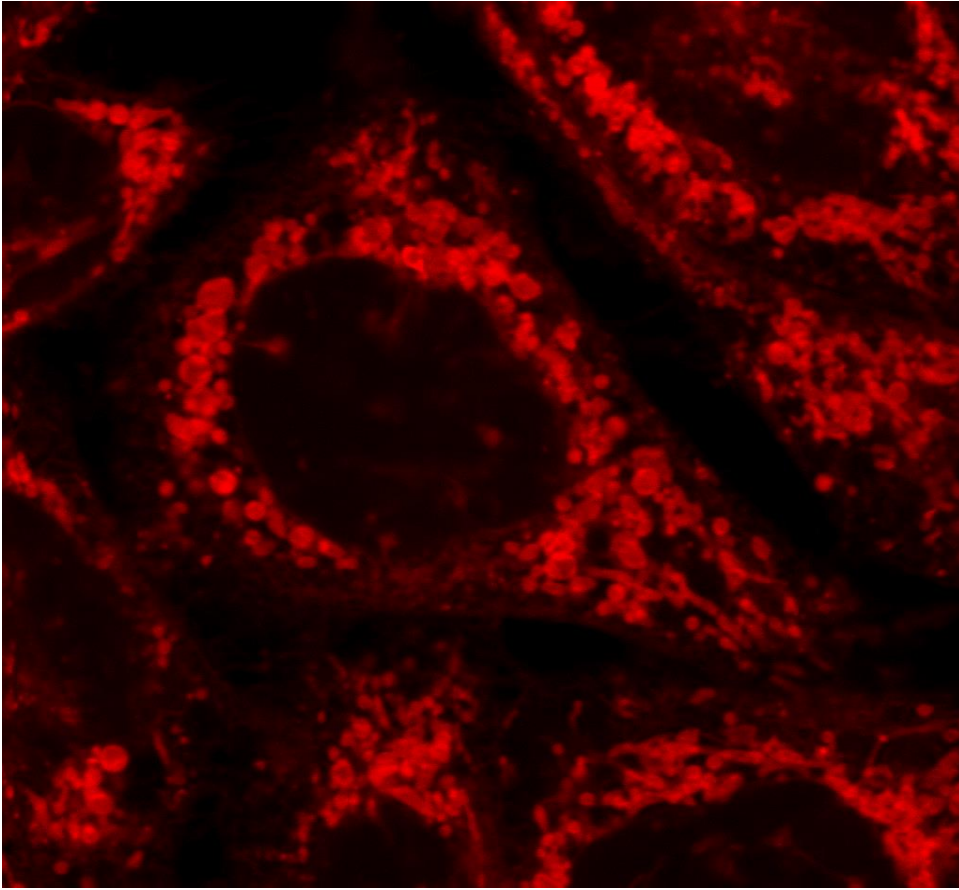
GFPを入れてみよるようにした
実際は、緑色ではない。

ミトコンドリア ダイナミクス

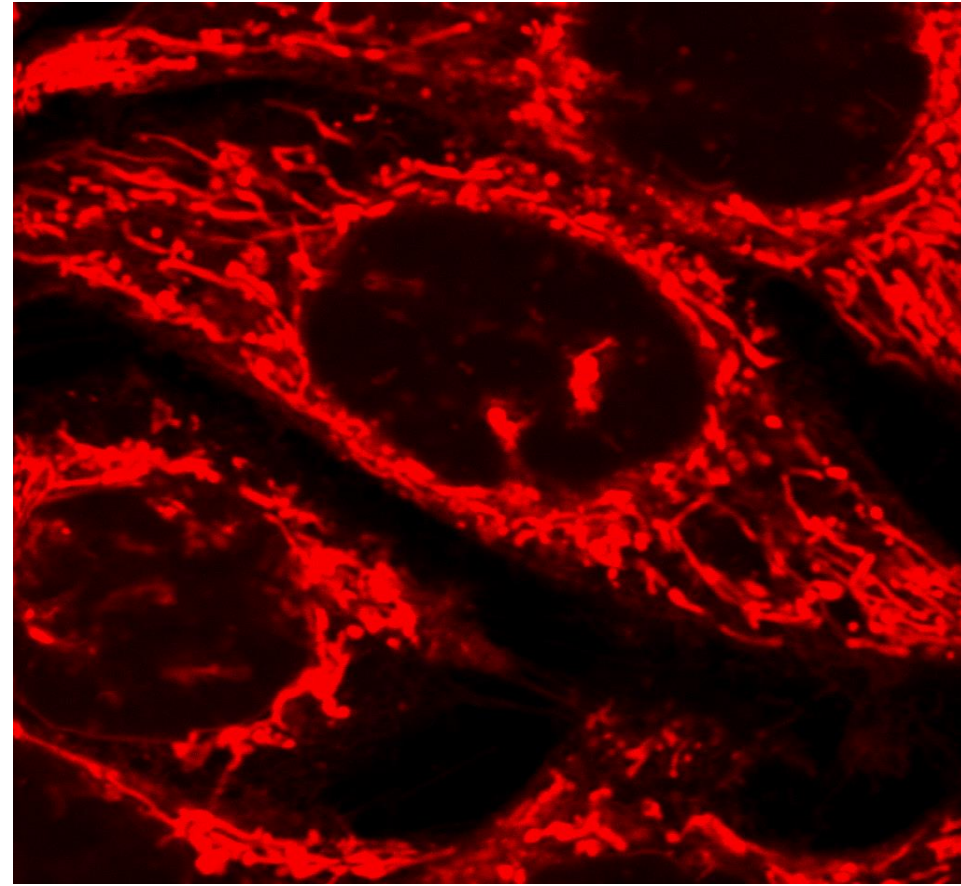


元気なミトコンドリアとは？

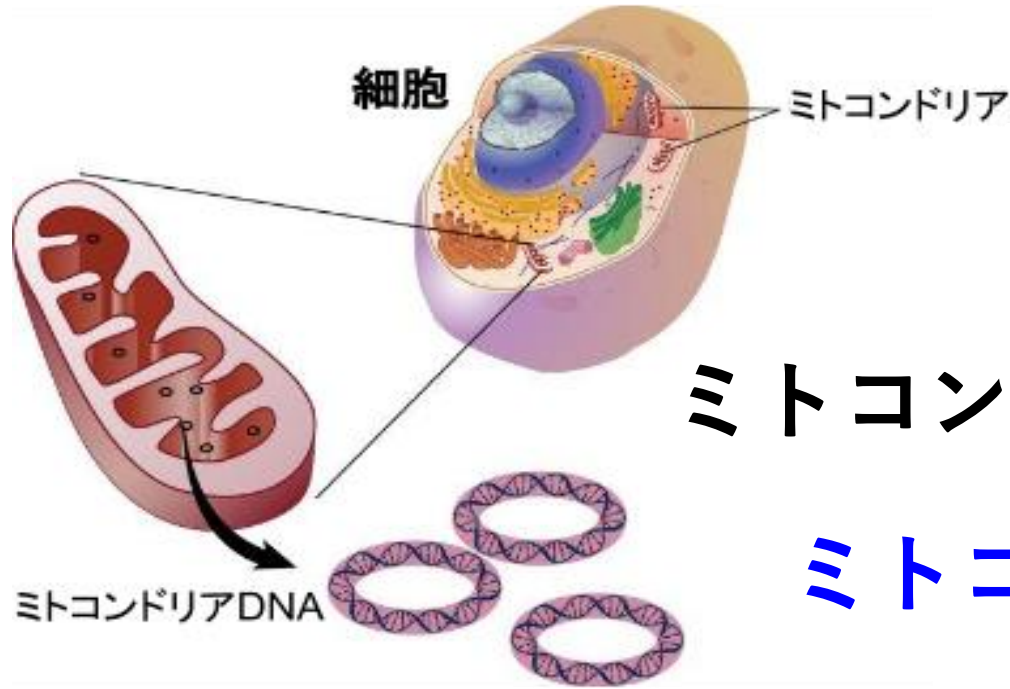
ミトコンドリア活性と形態



ミトコンドリア病患者細胞の
ミトコンドリア



ミトコンドリア改善薬添加



ミトコンドリアには遺伝子（DNA）がある。

ミトコンドリア遺伝子は母系遺伝。

ミトコンドリアゲノム（遺伝子群）：環状

16,500塩基対の100倍～10,000倍

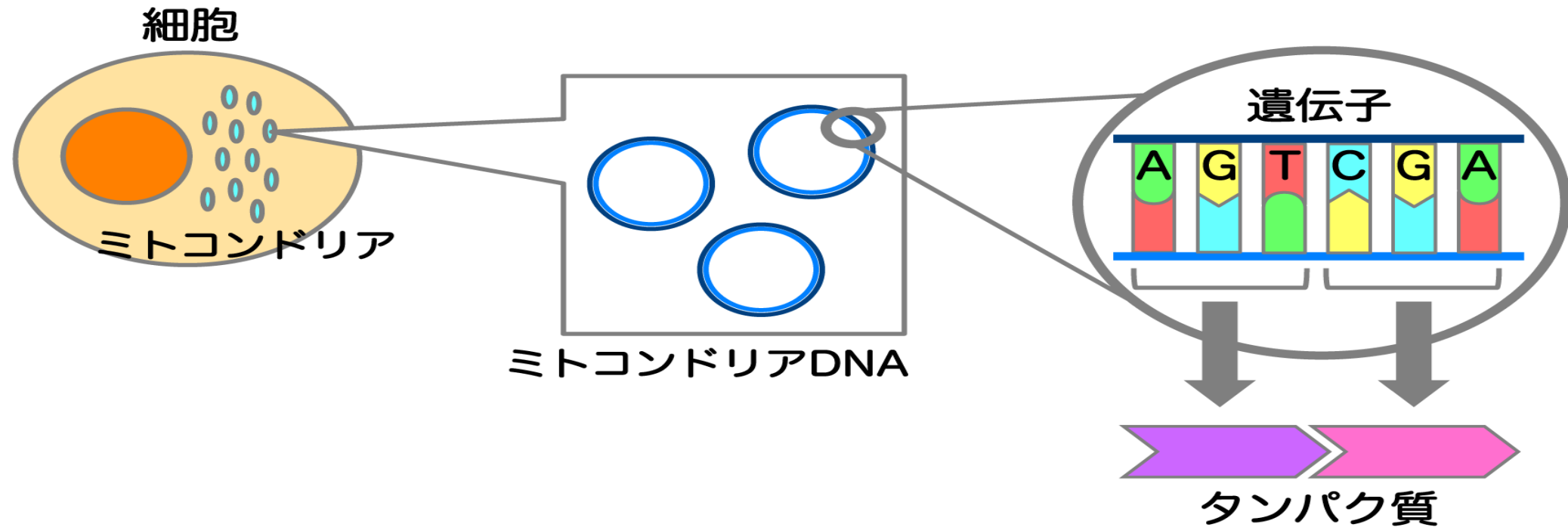
遺伝子：タンパク質13種類；tRNA22種類；rRNA 2種類

核ゲノム（遺伝子群）：線状：染色体

3,000,000,000（30億）塩基対の2倍

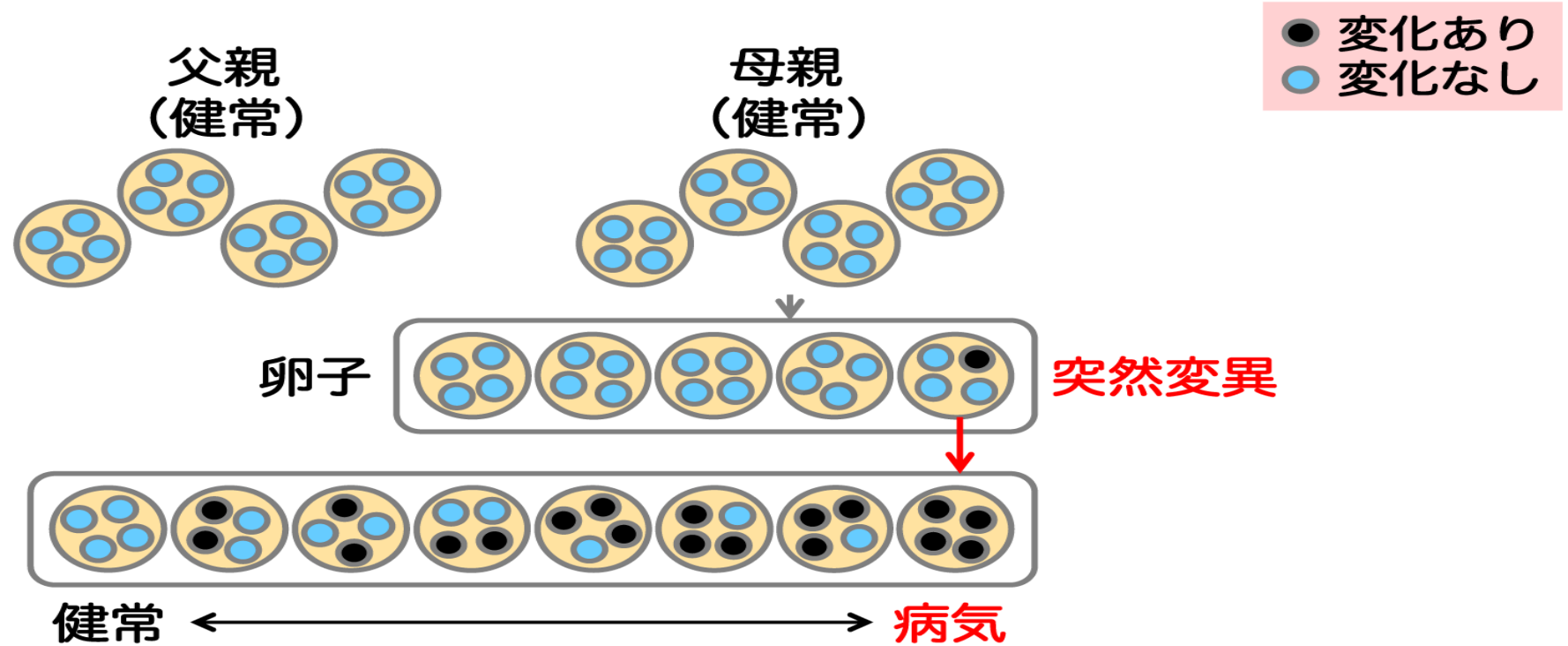
遺伝子：タンパク質23,000種類；miRNA 1,000以上

ミトコンドリアDNA・遺伝子・タンパク質



- 一つの細胞に数百～数千個のミトコンドリアDNAが入っている
- ミトコンドリアに必要なタンパク質のうち、13種類がミトコンドリアDNAの情報をもとに作られる
- ミトコンドリアDNAは核DNAの約10倍変化しやすい

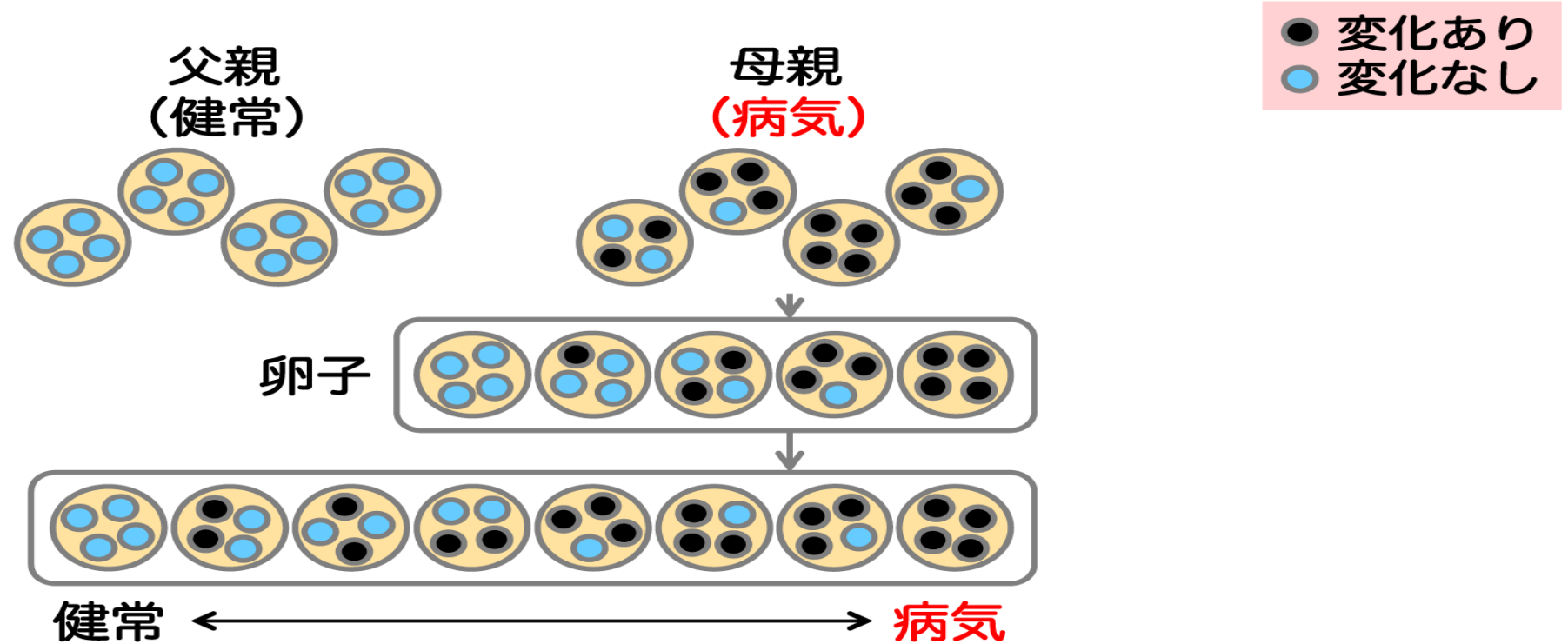
ミトコンドリアDNAの突然変異



- ・ 少なくとも出生児200人に1人はミトコンドリアDNA変異をもっている
- ・ 突然変異が生じる確率は10万人に107人 (1,000人弱に1人) である

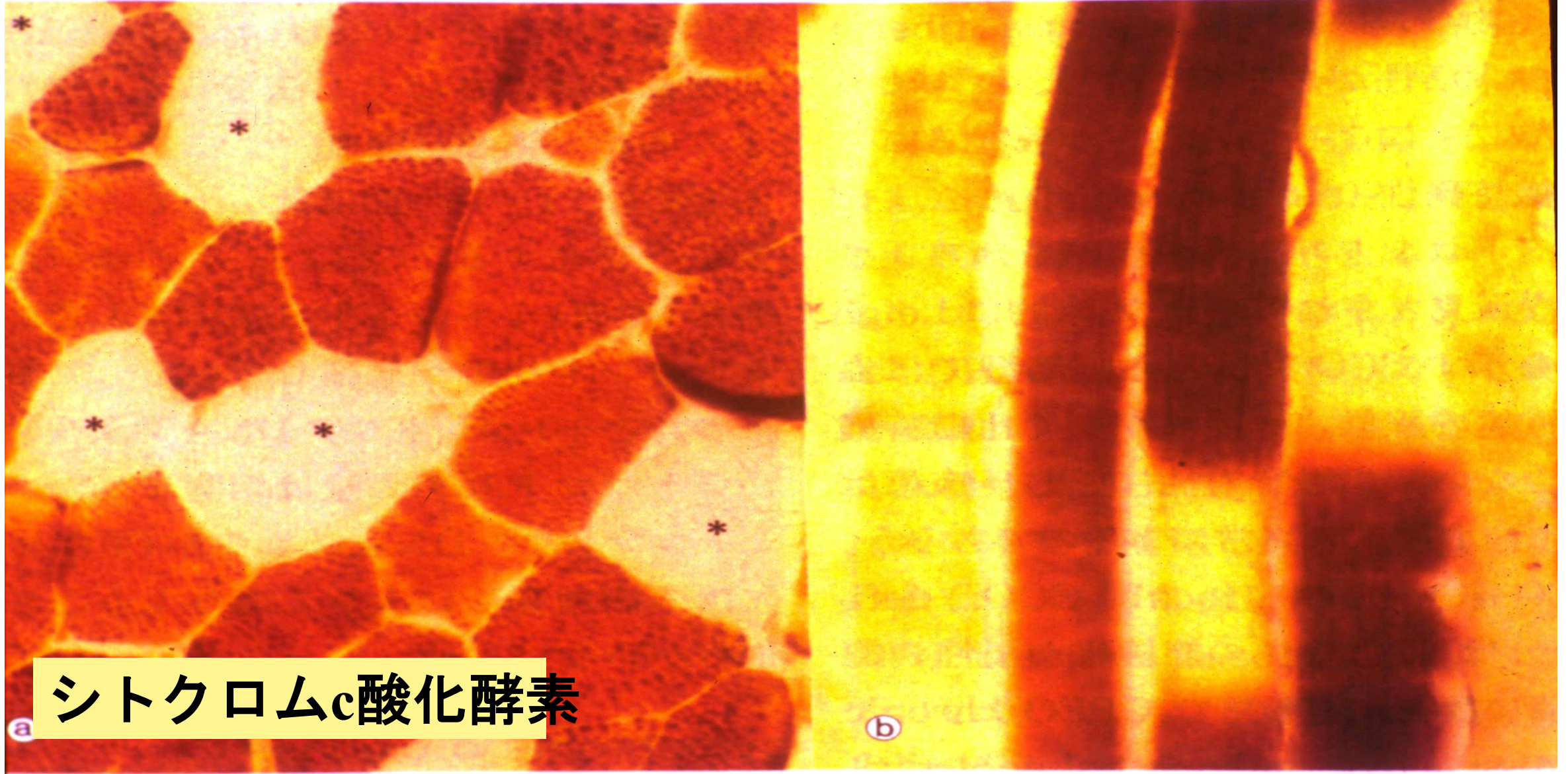
Hannah, R. et al. AJHG 2008

ミトコンドリアDNAの遺伝 = 母系（母性）遺伝



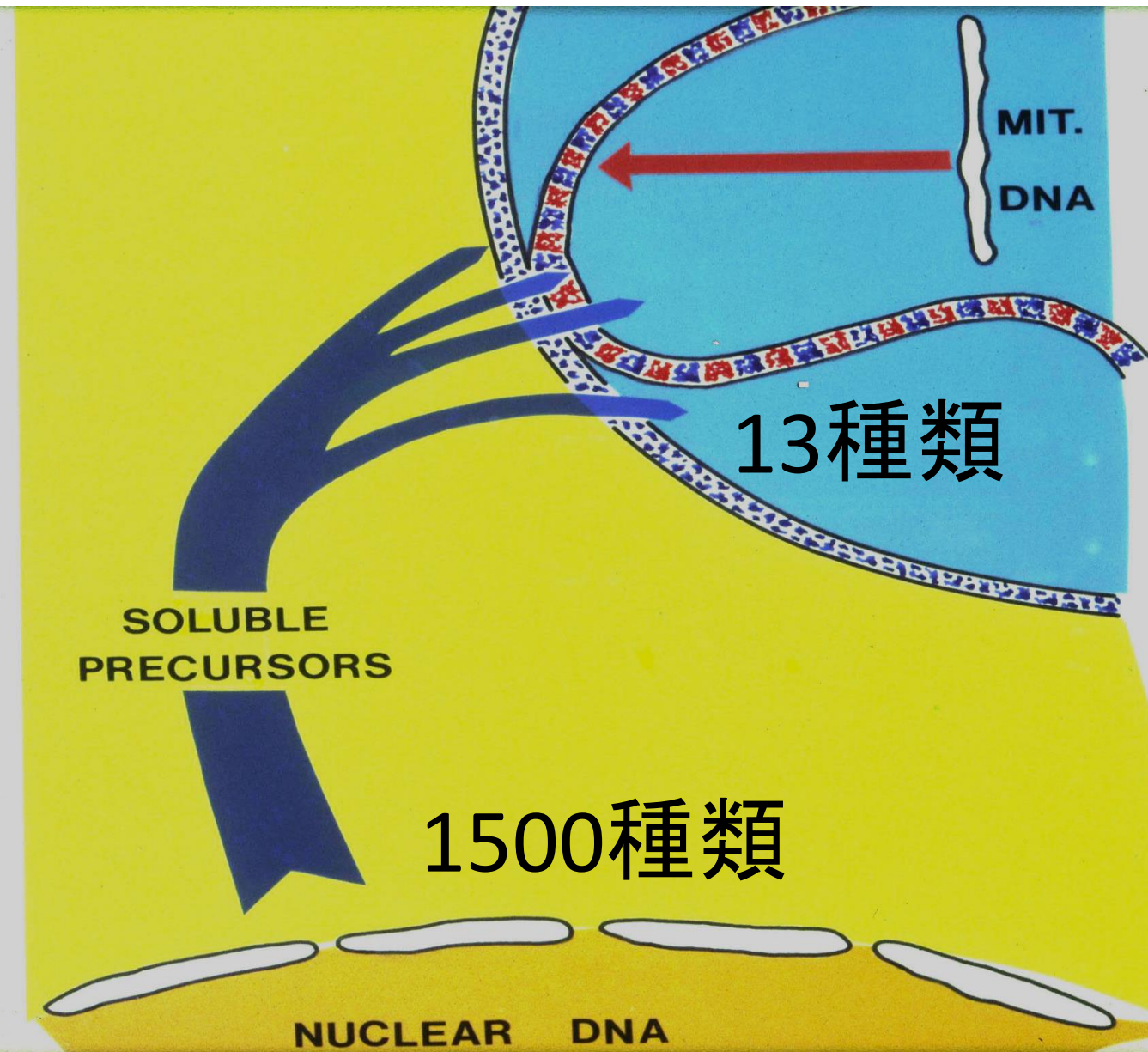
- ・ 子どもへは母親のミトコンドリアが受け継がれる（父系遺伝は1例のみ）
- ・ 子どもの症状の有無や程度は、ミトコンドリアDNAの変化が、どの細胞にどのくらいの割合で存在するかによって異なるため、予測が難しい

ミトコンドリア病



シトクロムc酸化酵素

ミトコンドリア蛋白前駆体の膜透過



13種類以外の1500種類の蛋白質は
ミトコンドリアの外でつくられ、
ミトコンドリア内へ輸送され、
複合体を形成する。

ほとんどのミトコンドリア
タンパク質の
遺伝子は核にある

ミトコンドリア異常は 母系遺伝するとは限らない

1. 核遺伝子の変異
2. ミトコンドリアDNAを維持する
核遺伝子の変異
3. ミトコンドリアDNAが
突然変異を起こした場合

ミトコンドリア(Mt)呼吸鎖

→ 核とミトコンドリアの共同作業

Mt由来

病名

マトリックス

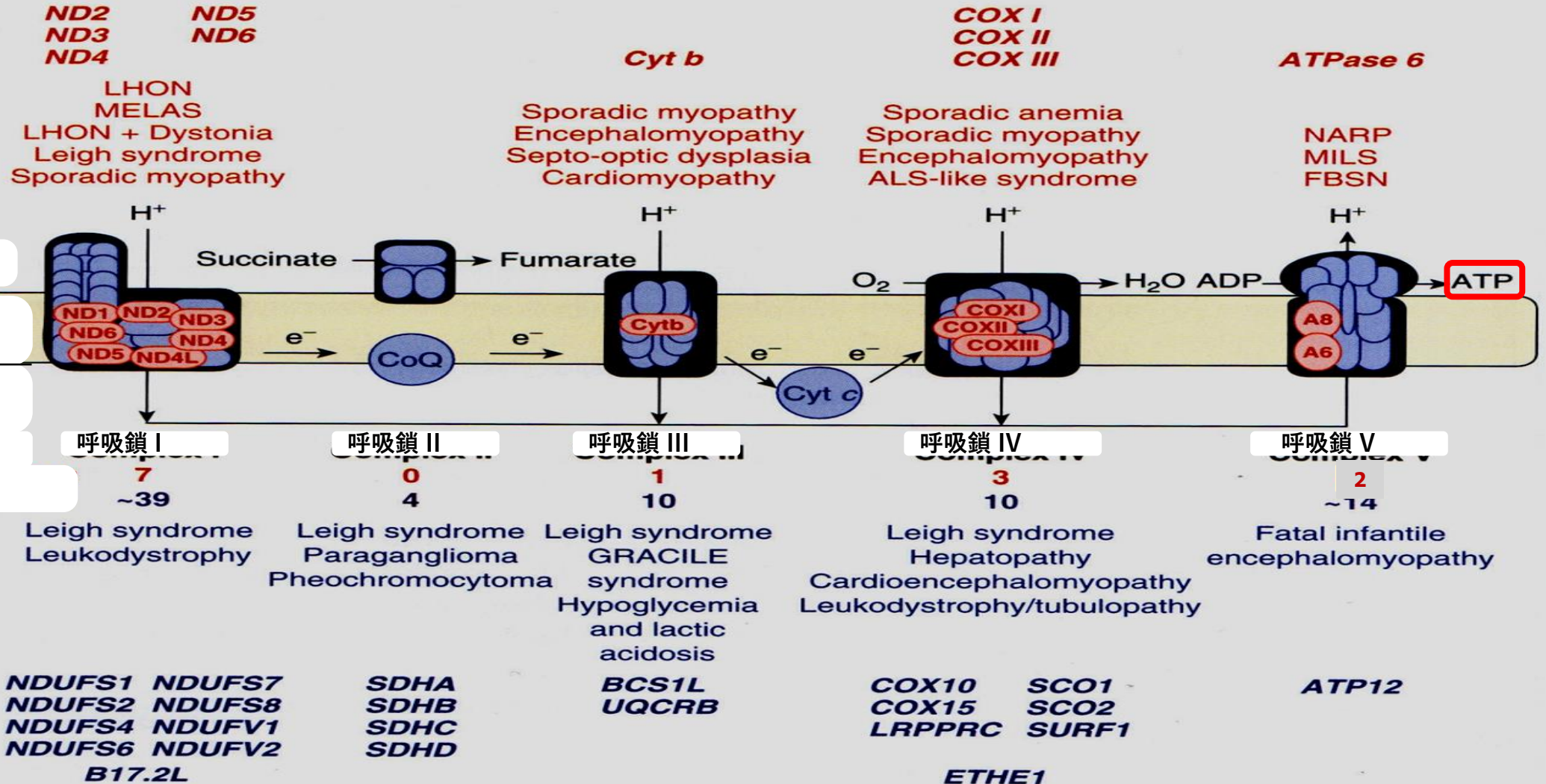
内膜

膜間腔

サブユニット
Mt由来(個数)
核由来(個数)

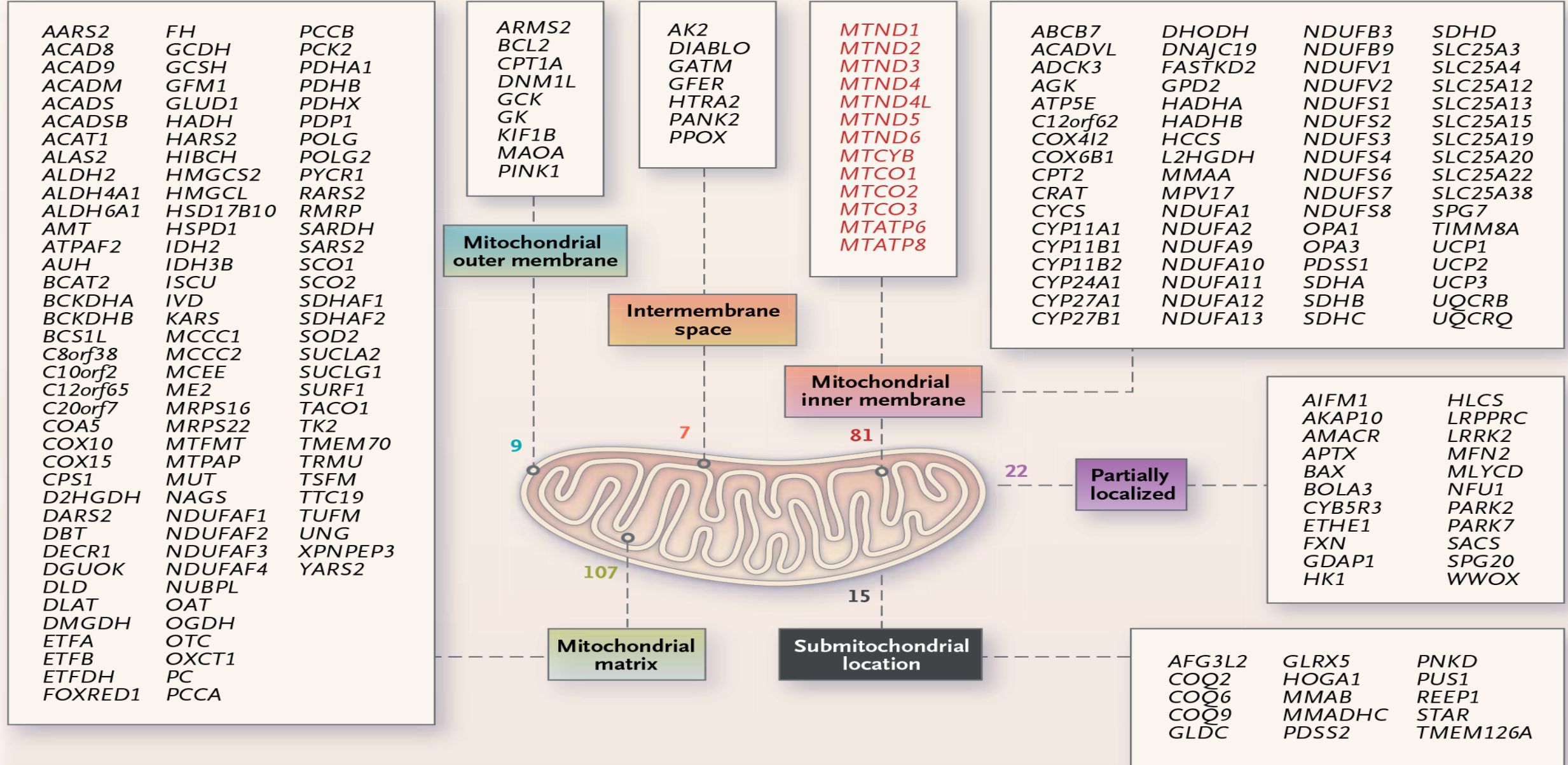
病名

核由来

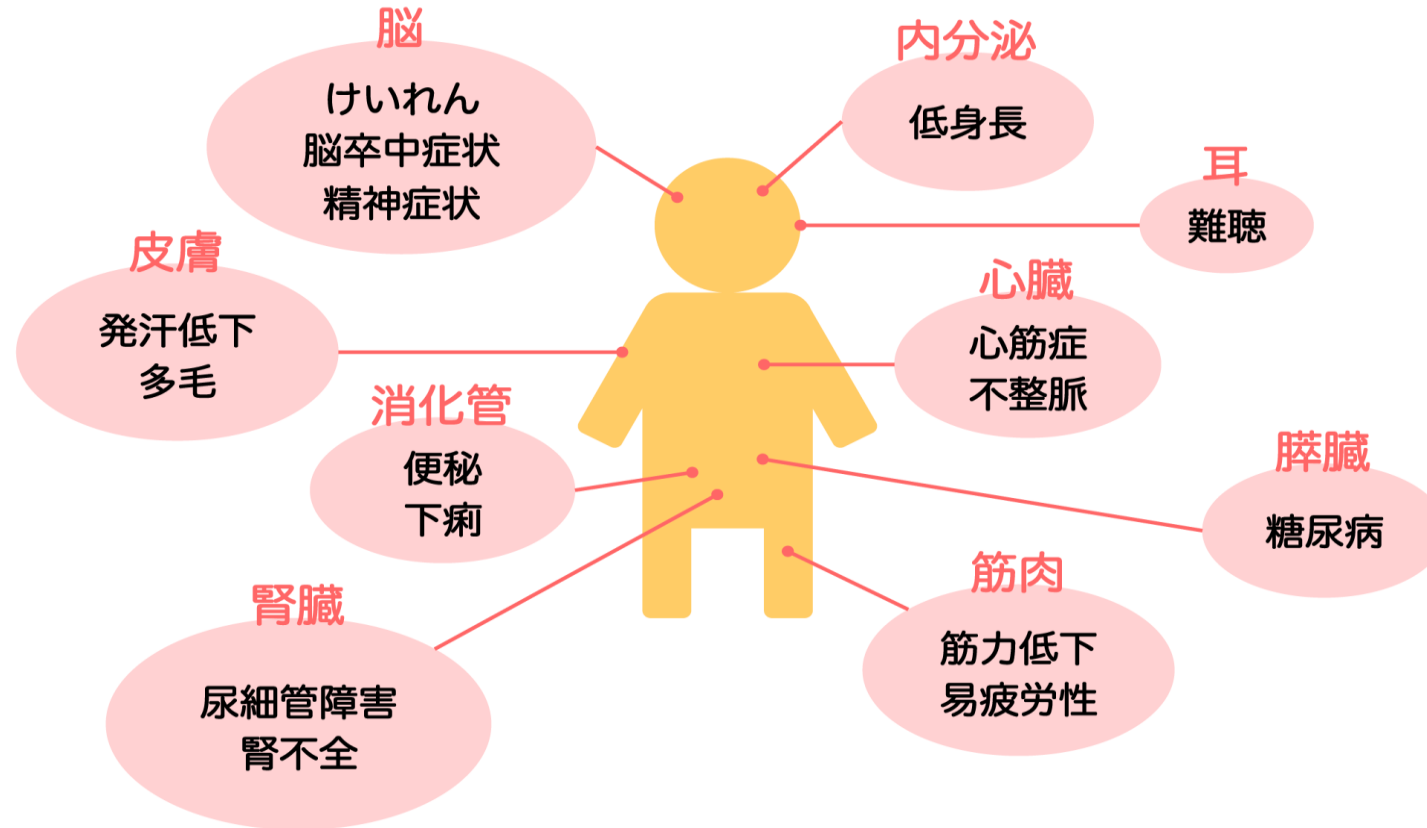


核遺伝子の変異

現在は、原因遺伝子～1600が同定



ミトコンドリア病の主な症状



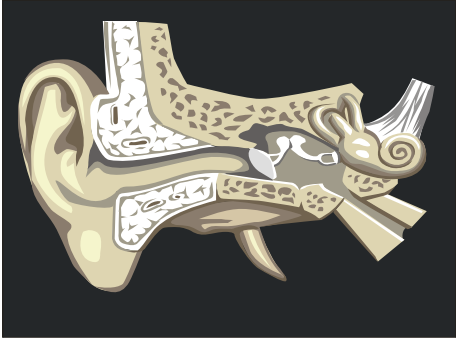
ミトコンドリア病ハンドブック（国立精神・神経医療研究センター）より引用

・ミトコンドリア異常では、

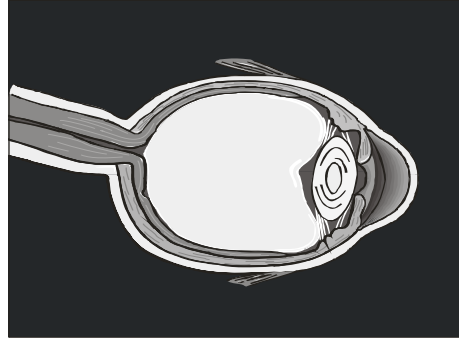
どのような遺伝形式でも、どの時期にも、どの臓器にも、どのような症状でも表れる。

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

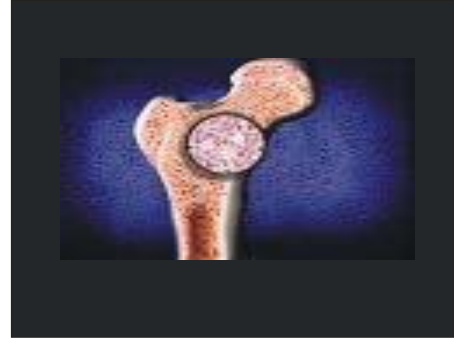
- Munnich & Rustin (Am.J.Med.Genet. 2001, 106:4-17)他を改編



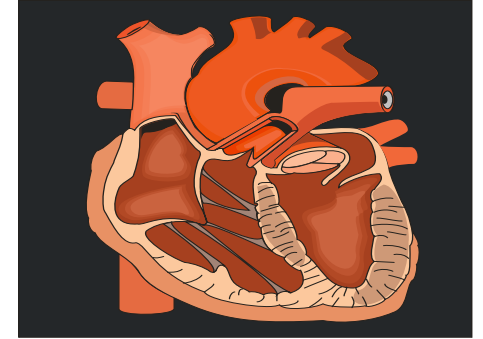
難聴
(抗生物質難聴)



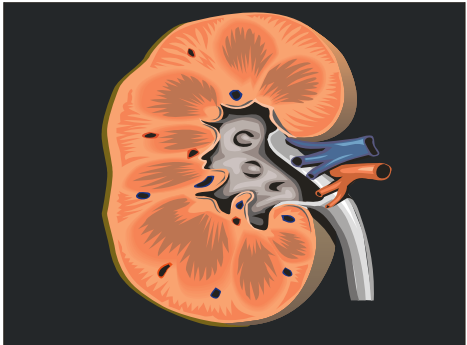
視神経萎縮, 白内障
網膜色素変性症



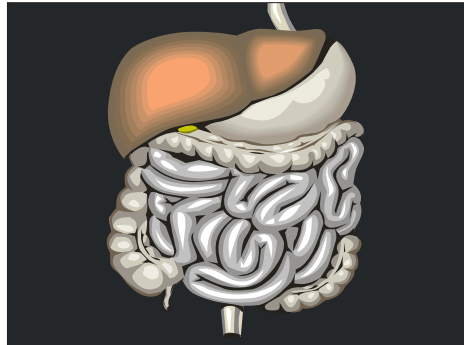
貧血, 血小板減少
白血球減少
骨髓異形成症



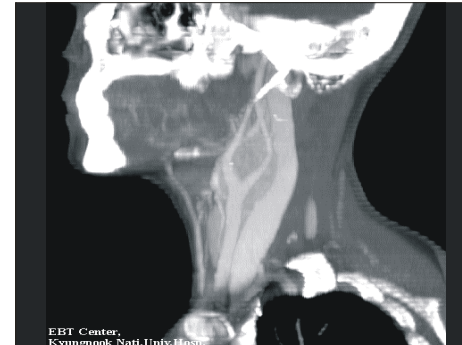
心筋症, 伝導障害
心内膜線維弾性症



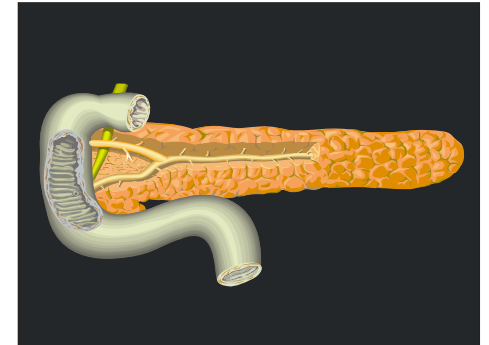
尿細管障害, 腎症
糸球体硬化症



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

ミトコンドリアと栄養成分

ミトコンドリアの活動に必要な栄養成分

還元型CoQ10

ビタミンB1(チアミン)

ビタミンB2(フラビン)

α -リポ酸(+抗酸化作用)

L-カルニチン(脂質代謝)

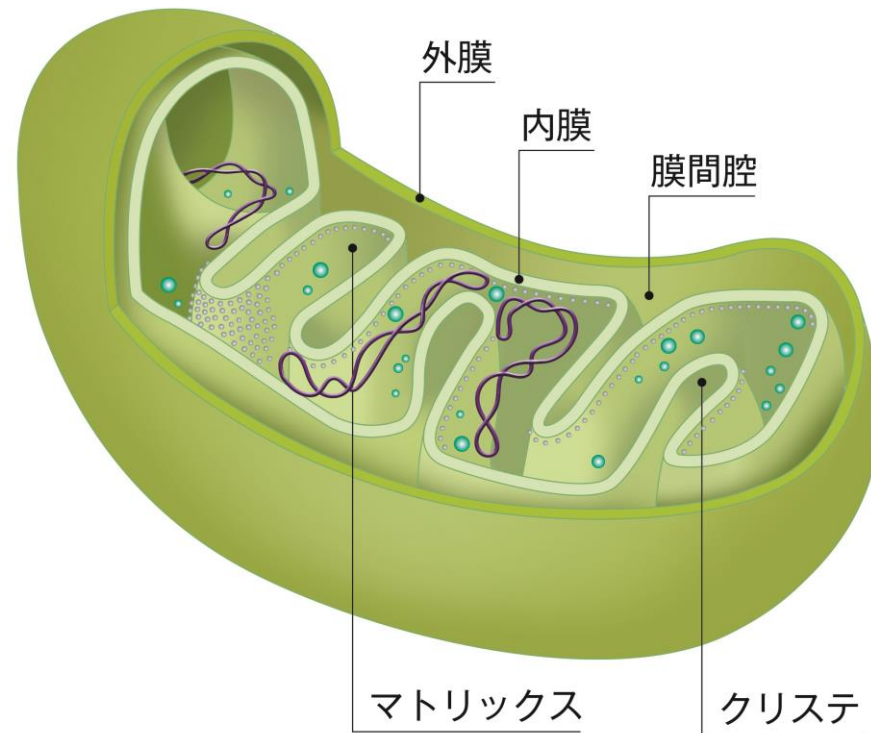
パントテン酸(CoA)

ビオチン

ナイアシン(ニコチンアミド)

タウリン

5-ALA(アミノレブリン酸)



タウリンの薬事承認への経過

- 1983年 MELASの報告
- 1986年 MELASの研究開始
- 1990年 A3243Gの発見（後藤、宝来ら）（太田ら）
- 2000年 A3243Gによる塩基修飾の欠損の発見（安川、太田ら）
- 2002年 タウリンの塩基修飾の発見（鈴木、渡辺ら）
- 2002年 MELAS患者へのタウリン大量投与開始（砂田ら）
- 2012年 論文発表、特許成立、研究費獲得
- 2012年 医師主導型治験の準備開始（砂田ら）
- 2013年6月 PMDA対面助言（砂田ら）
- 2015年1月 治験終了。薬事審査申請
- 2017年10月 厚労省より大正製薬へ開発要請
- 2018年4月 大正製薬がタウリンの適応追加申請
- 2019年2月 薬事承認

まとめ

- ・ミトコンドリア異常では、
どのような遺伝形式でも、どの時期にも、
どの臓器にも、どのような症状でも表れる。

ミトコンドリアはエネルギー工場。

ミトコンドリアには遺伝子がある。

ミトコンドリア遺伝子は母系遺伝する。

多くのミトコンドリアタンパク質は核遺伝子産物である。

ミトコンドリアは核遺伝子産物とミトコンドリア遺伝子産物の複合体。

ミトコンドリアは臓器によって異なる。

ミトコンドリア遺伝子の変異の分布は臓器によって異なる。