

2022年2月5日

第6回ミトコンドリア病研究公開 フォーラム

ミトコンドリア腎症

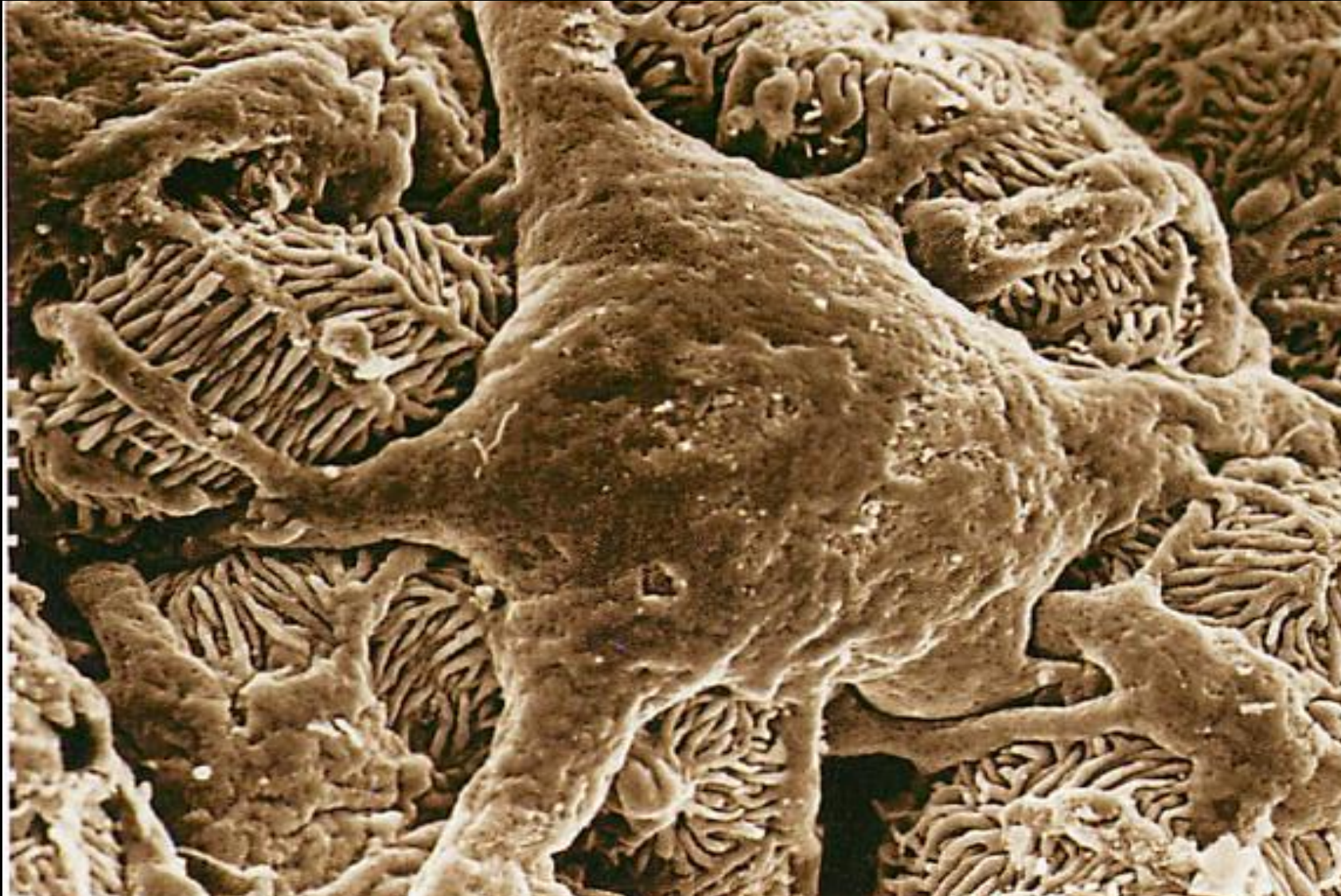
国立病院機構 千葉東病院

腎臓内科/臨床研究部腎ミトコンドリア研究室

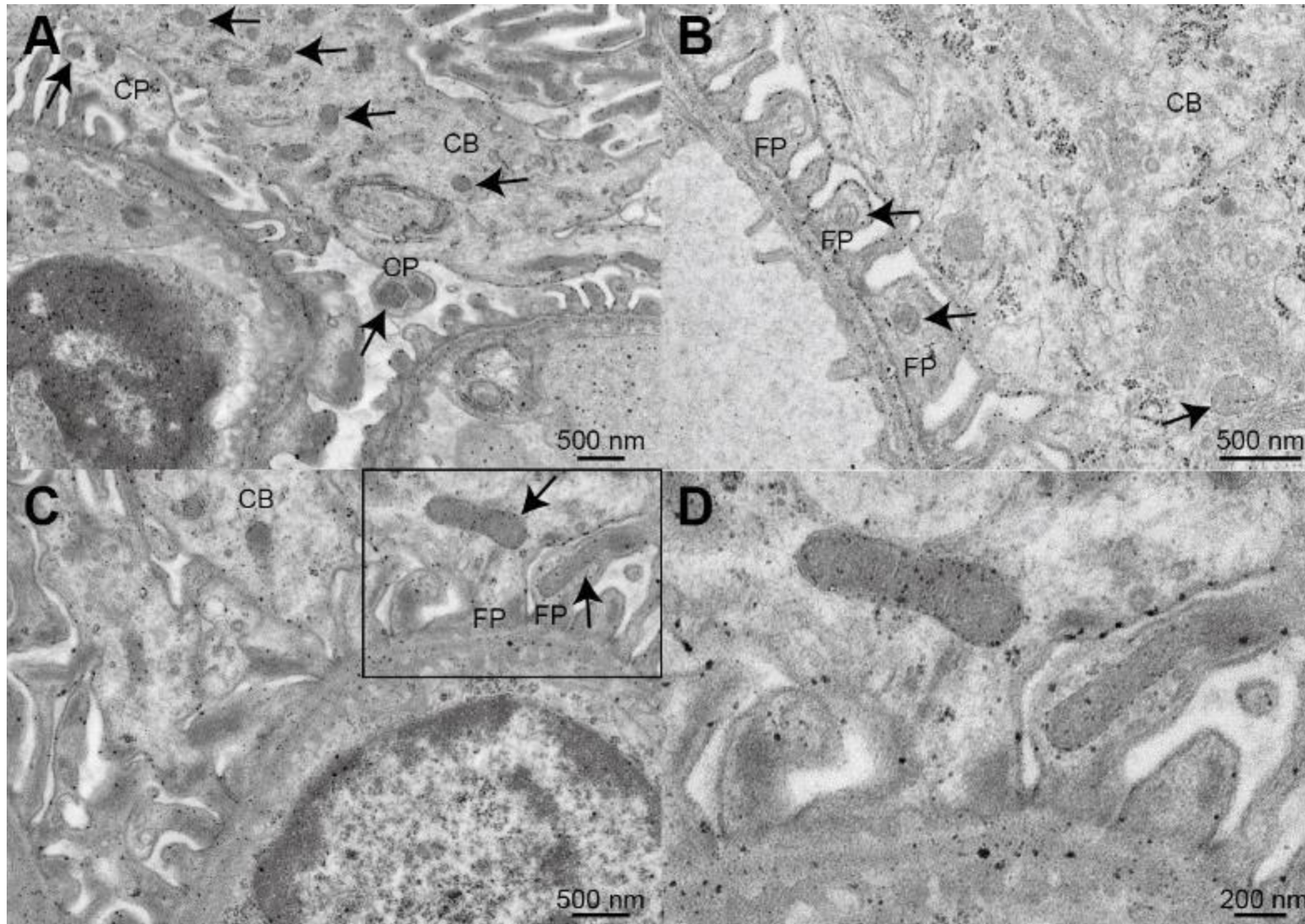
今澤 俊之

(発表20分)

腎で血液をろ過し尿を作り出すフィルターの役割を果たす “たこ足細胞”



Mitochondria stretch their body to the foot processes

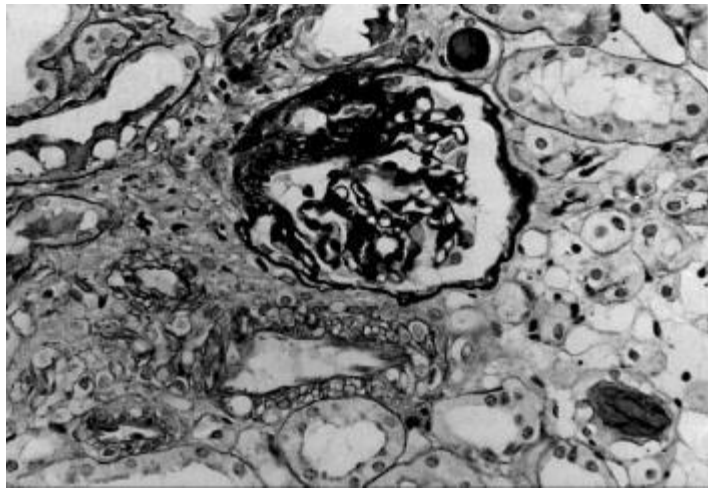


**Rat kidney
(8-week-old)**

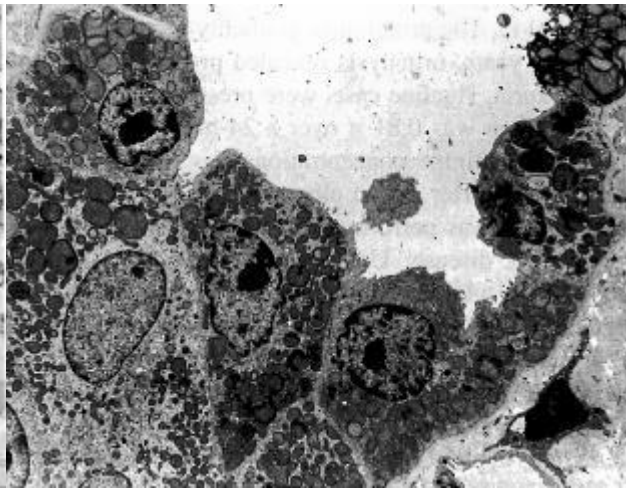
Mitochondrial encephalomyopathies preceded by de-Toni-Debré-Fanconi syndrome or focal segmental glomerulosclerosis.



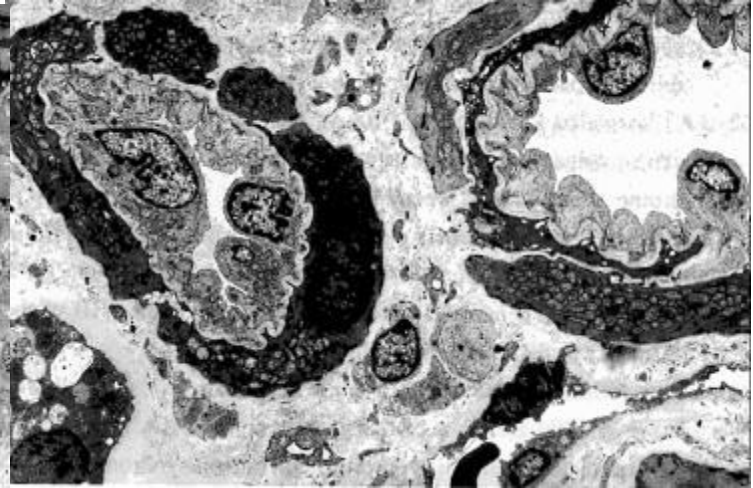
Mochizuki H, Joh K, Kawame H, Imadachi A, Nozaki H,
Ohashi T, Usui N, Eto Y, Kanetsuna Y, Aizawa S.
Clin Nephrol. 1996;46:347-52.



巣状分節性糸球体硬化



遠位尿細管の
異常ミトコンドリア集積



血管平滑筋の
異常ミトコンドリア集積

巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) と診断されている症例中に
ミトコンドリア病症例が潜んでいる可能性がある

GENETIC DISORDERS–DEVELOPMENT

Clinical and pathologic features of focal segmental
glomerulosclerosis with mitochondrial
tRNA^{Leu(UUR)} gene mutation

OSAMU HOTTA, CHIYOKO N. INOUE, SHIGEAKI MIYABAYASHI, TAKASHI FURUTA,
AKIHIKO TAKEUCHI, and YOSHIO TAGUMA

*Department of Nephrology, Sendai Shakaihoken Hospital, and Department of Pediatrics, Tohoku University School of
Medicine, Sendai; and Department of Public Health, National Defense Medical College, Saitama, Japan*

腎生検で診断された発症原因不明のFSGS症例 7例に対して
m.3243A>G変異の有無を検討したところ、同変異を4例において検出した。
この4例では、筋症、脳症、脳卒中用発作、乳酸アシドーシス等は認めなかった。

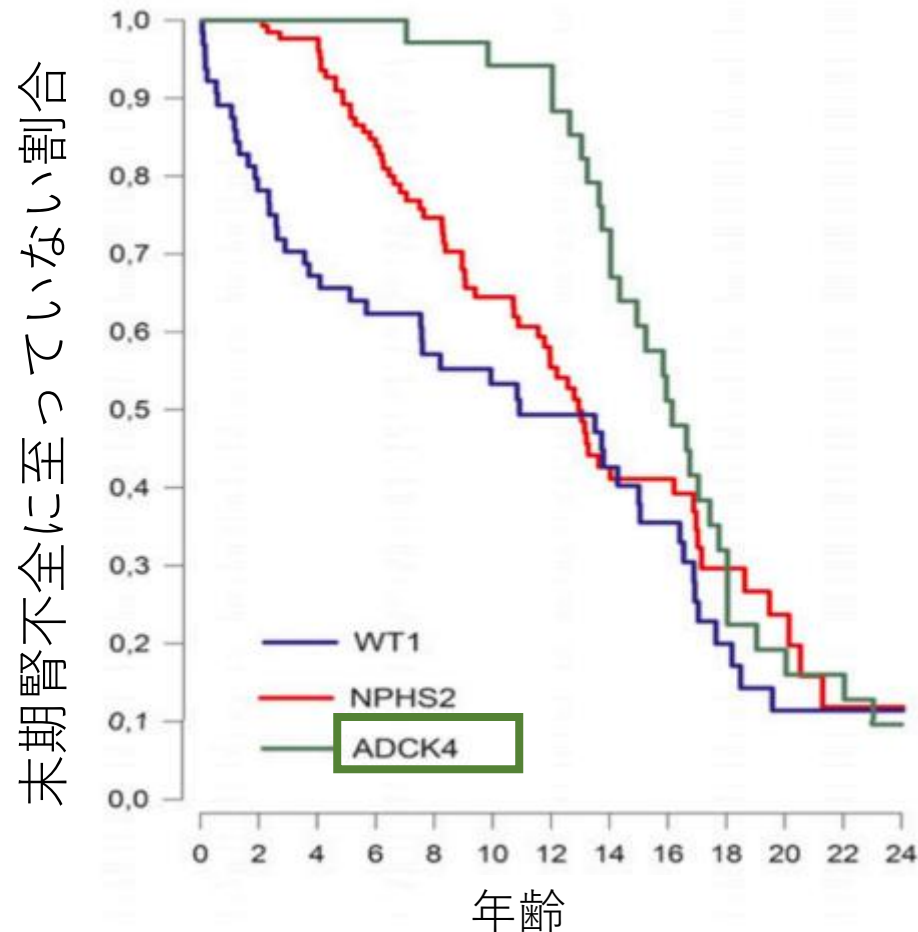
やはり、FSGS中にミトコンドリア病は潜んでいた！
しかも、腎臓に限局し発症するミトコンドリア病もある。

ミトコンドリア (Mt) 腎症の報告の変遷

報告	変異DNA	遺伝子		変異	腎病理像
1985	?	?	-		近位尿細管に異常ミトコンドリア
1990	Mt	mtDNA 7.5Kbp欠失			FSGS, 近位尿細管障害
1992	Mt	MT-TI	tRNA ^{Ile} (AUU/C)	m.4269 A>G	FSGS
1996	Mt	MT-TL1	tRNA ^{Leu} (UUR)	m.3243 A>G	FSGS、尿細管間質障害
2001	Mt	MT-TF	tRNA ^{Phe} (UUU/C)	m.608 A>G	尿細管間質障害
2003	Mt	MT-TY	tRNA ^{Tyr} (UAU/C)	m.5843 A>G	FSGS
2006	Mt	MT-TN	tRNA ^{Asn} (AAU/C)	m.5728 A>G	FSGS
2006	核	PDSS2	CoQ10合成		FSGS
2007	核	RRM2B	-		PT
2007	核	COQ2	CoQ10合成		FSGS
2011	核	COQ6	CoQ10合成		FSGS
2013	核	COQ8B	CoQ10合成		FSGS
2018	Mt	MT-ATP6	Complex V subunit	m.8993 T>G	FSGS,尿細管間質障害
2019	Mt	MT-CO1	Complex IV subunit	m.6145 G>A	尿細管間質障害
2020	Mt	MT-ND5	Complex I subunit	m.13513 G>A	尿細管間質障害

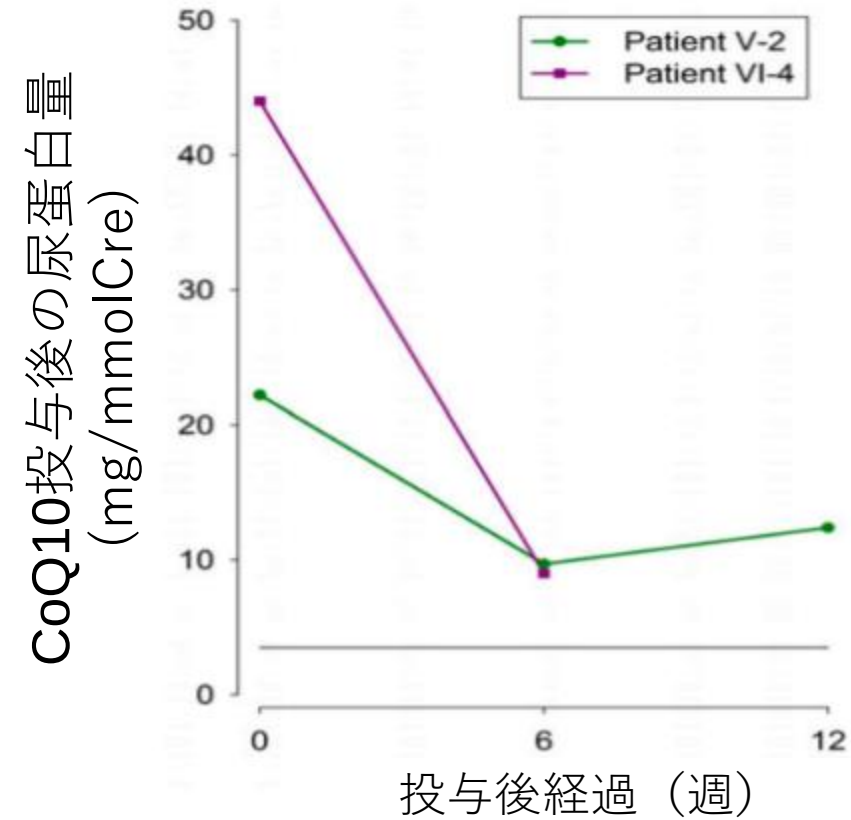
ADCK4-Associated Glomerulopathy Causes Adolescence-Onset FSGS

Emine Korkmaz,^{*} Beata S. Lipska-Ziętkiewicz,^{††} Olivia Boyer,^{§|||} Olivier Gribouval,^{§||} Cecile Fournage,^{**} Mansoureh Tabatabaei,[†] Sven Schnaidt,^{††} Safak Gucer,^{††} Figen Kaymaz,^{§§} Mustafa Arici,^{|||} Ayhan Dinckan,^{¶¶} Sevgi Mir,^{***} Aysun K. Bayazit,^{†††} Sevinc Emre,^{†††} Ayse Balat,^{§§§} Lesley Rees,^{|||} Rukshana Shroff,^{|||} Carsten Bergmann,^{¶¶¶} Chebl Mourani,^{****} Corinne Antignac,^{§||†††} Fatih Ozaltin,^{**†††§§§§} Franz Schaefer,[†] and the PodoNet Consortium



ADCK4 (COQ8b)変異は

青年期（中央値**14.1歳**）に腎限局的発症をし、
診断時において**ネフローゼを呈するのは44%**



CASE REPORT

Open Access



A case report of adult-onset COQ8B nephropathy presenting focal segmental glomerulosclerosis with granular swollen podocytes

Yujiro Maeoka¹, Toshiki Doi^{1*}, Masaho Aizawa¹, Kisho Miyasako¹, Shuma Hirashio¹, Yukinari Masuda¹, Yoshihito Kishita², Yasushi Okazaki², Kei Murayama³, Toshiyuki Imasawa⁴, Shigeo Hara⁵ and Takao Masaki¹

Case presentation: A 30-year-old woman consecutive medical checkups. She had no dysfunction. The swollen podocytes were s

ARB

CoQ10 10 mg/kg 20 mg/kg

早期診断し、有効なCoQ10投与を開始しなければ！

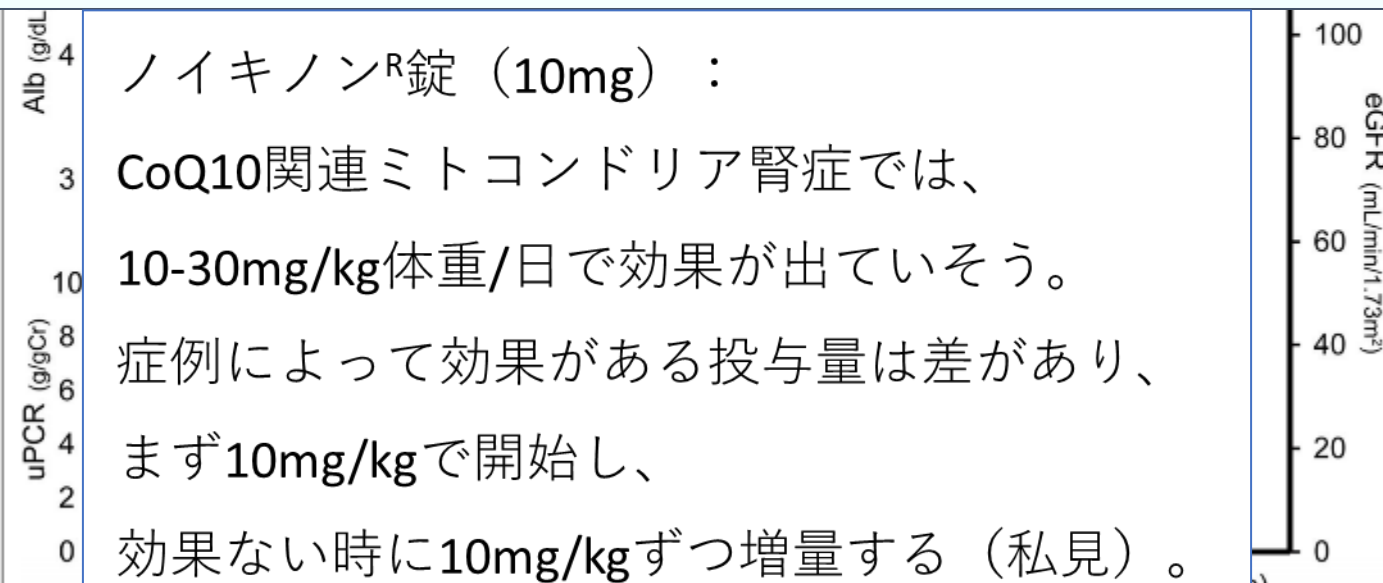
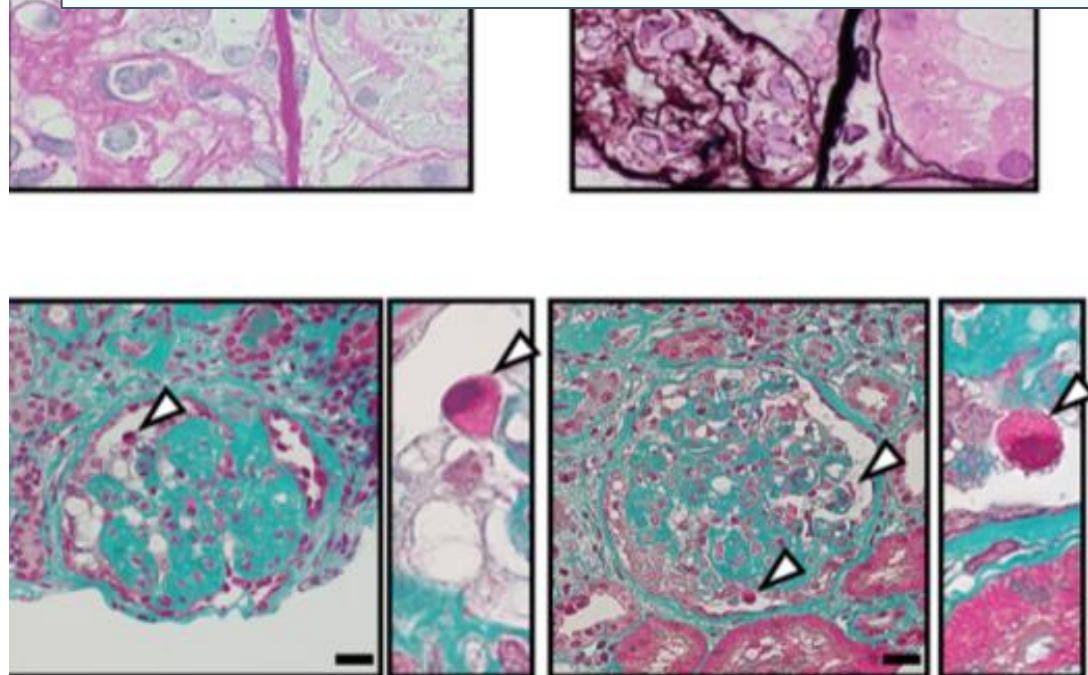
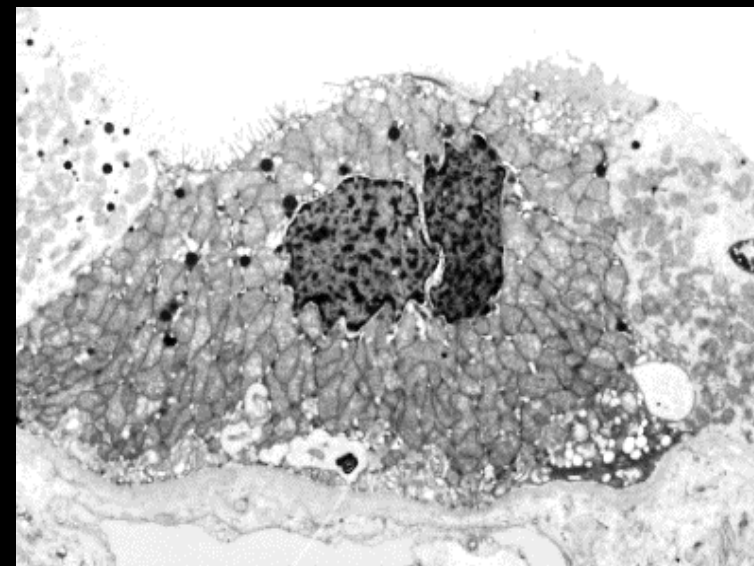
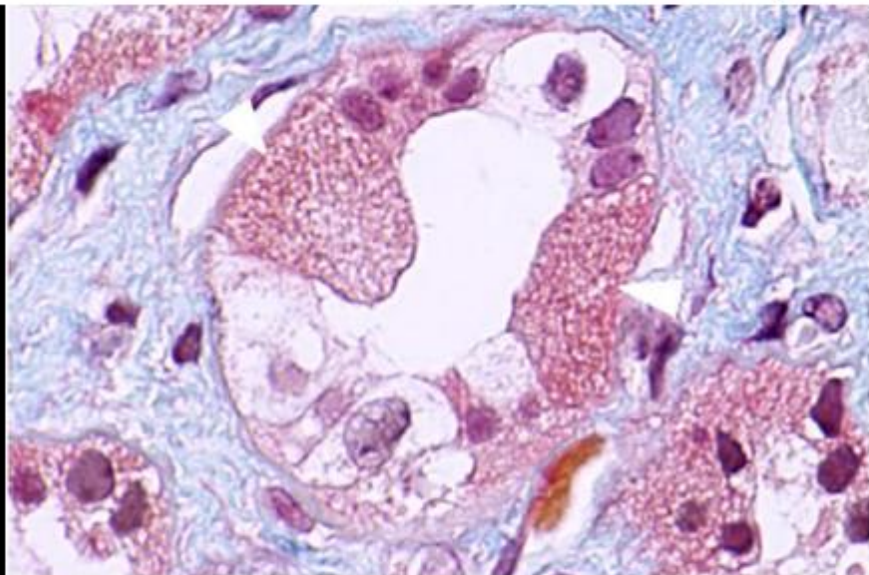


Fig. 2 Patient's clinical course. Changes in the estimated glomerular filtration rate (GFR, green lines), serum albumin (Alb, orange lines), urine protein/creatinine ratio (uPCR, blue bars). CoQ10: coenzyme Q10, ARB: angiotensin receptor blocker

Granular swollen epithelia cells (GSECs)



Imasawa T et.al. Ren Fail 2014;36:1461

1. ミトコンドリア遺伝子異常 (A 3243 G に限らない) の 特異的な尿細管所見
2. 光顕: 多数の顆粒を含む腫大した尿細管上皮 (遠位尿細管 / 集合管)
3. 電顕: 尿細管上皮に異常ミトコンドリアの集積

Kobayashi A, Goto Y, Nagata M, Yamaguchi Y. Am J Surg Pathol 2010;34:262

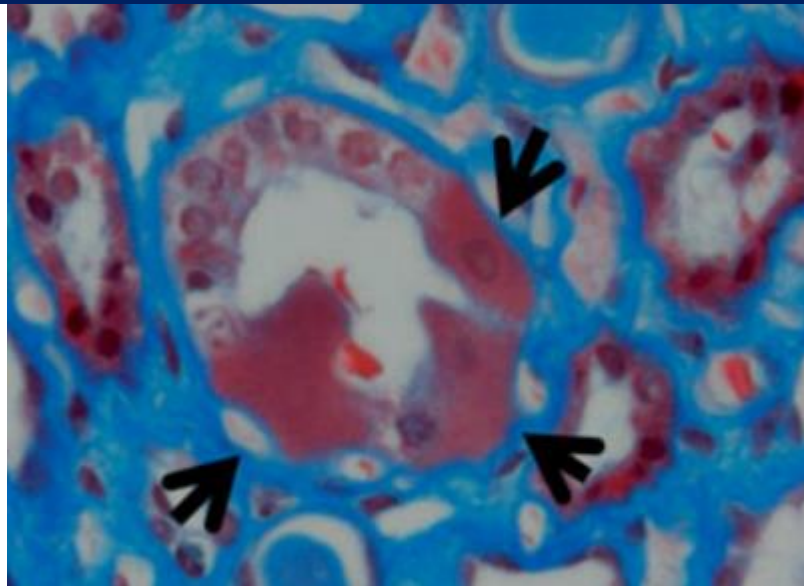
GSECsは潜在するミトコンドリア腎症を診断へと結びつける武器となるかもしれない

CASE REPORT

7501 T>A mitochondrial DNA variant in a patient with glomerulosclerosis

Toshiyuki Imasawa¹, Masashi Tanaka², Yutaka Yamaguchi³, Takashi Nakazato⁴, Hiroshi Kitamura¹, and Motonobu Nishimura¹

¹Kidney and Diabetes Center, National Hospital Organization Chiba-East Hospital, Chiba-city, Chiba, Japan, ²Department of Genomics for Longevity and Health, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Itabashi, Tokyo, Japan, ³Yamaguchi Pathology Laboratory, Matsudo, Chiba, Japan, and ⁴Department of Cardiology, National Hospital Organization Chiba Medical Center, Chiba, Japan

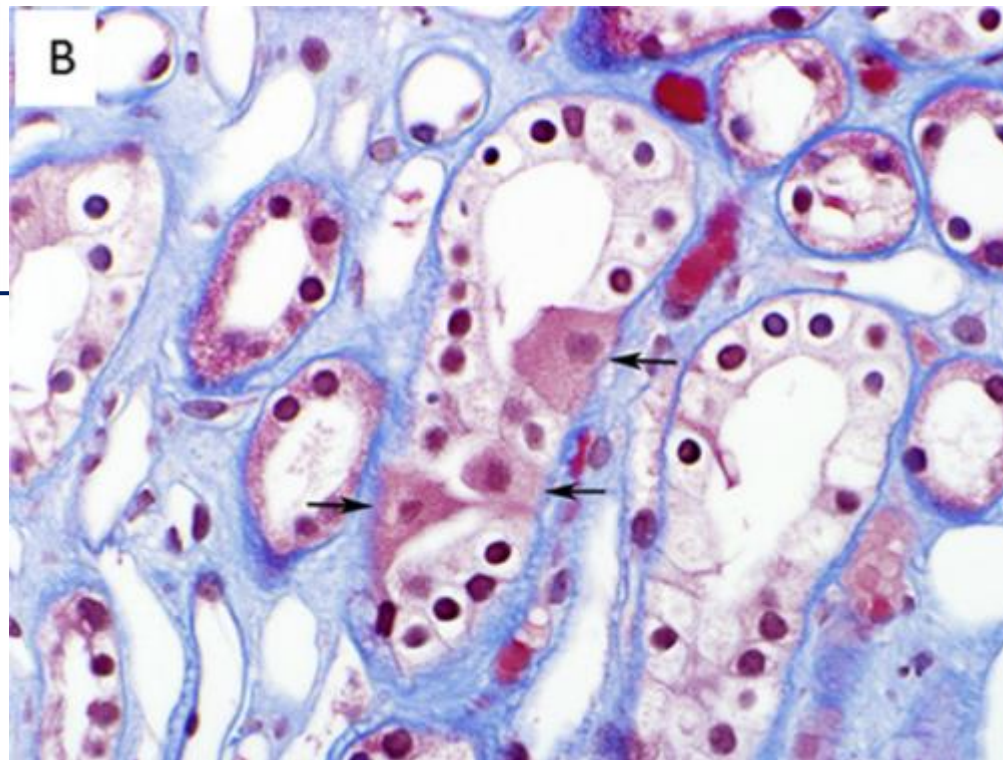


mtDNA(m.7501 T>A):tRNA^{Ser}

Case Report

CKD Due to a Novel Mitochondrial DNA Mutation: A Case Report

Fernando C. Fervenza, Ralitza H. Gavrilo, Samih H. Nasr, Maria V. Irazabal, and Karl A. Nath



mtDNA(m.6145 G>A):MT-CO1



Complete author and article information provided before references.

Am J Kidney Dis. 73(2): 273-277. Published online October 8, 2018.

doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.032

© 2018 by the National Kidney Foundation, Inc.

GSECsは潜在するミトコンドリア腎症を診断へと結びつける武器となった

Renal Involvement in Neuropathy, Ataxia, Retinitis Pigmentosa (NARP) Syndrome: A Case Report



Sandrine Lemoine, Marine Panaye, Maud Rabeyrin, Elisabeth Errazuriz-Cerda, Bénédicte Mousson de Camaret, Philippe Petiot, Laurent Juillard, and Fitsum Guebre-Egziabher

AJKD Vol 71 | Iss 5 | May 2018

Case Report

CKD Due to a Novel Mitochondrial DNA Mutation: A Case Report



Fernando C. Fervenza, Ralitza H. Gavrilova, Samih H. Nasr, Maria V. Irazabal, and Karl A. Nath

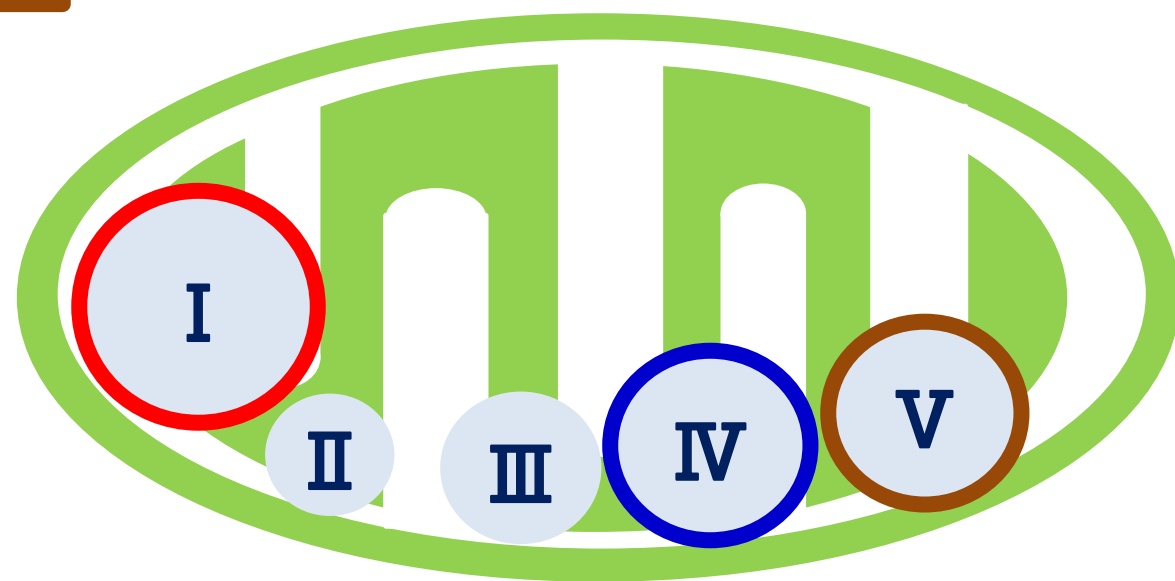
AJKD Vol 73 | Iss 2 | February 2019

CLINICAL GENETICS

Adult onset tubulo-interstitial nephropathy in MT-ND5-related phenotypes

Hugo Bakis¹ | Aurélien Trimouille^{2,7} | Agathe Vermorel⁴ | Isabelle Redonnet^{3,6,7} | Cyril Goizet^{2,6,7} | Romain Boulestreau⁵ | Didier Lacombe^{2,6,7} | Christian Combe^{1,8} | Marie-Laure Martin-Négrier^{4,6,9} | Claire Rigother^{1,8}

Clinical Genetics. 2020;97:628–633.



現況：遺伝子解析技術の進歩とともにミトコンドリア腎症の診断数も増え、新たな原因遺伝子も次々に報告されてきている

課題：希少疾患であるミトコンドリア腎症について大規模な臨床研究が行われてきておらず、その臨床像・病理像・予後は明らかになっていない

そもそも、ミトコンドリア腎症（mitochondrial nephropathy）という疾患定義、疾患カテゴリーが定められていない。。。

疾患の定義を定め、疾患カテゴリーを作る意義

1. 症例を収集し解析することで疾患の理解が深まり、診療に役立たせることができる
2. 疾患の主たる病態が同一であるため、同一の検査法や同一の治療法が適応できる

“ミトコンドリア腎症”（mitochondrial nephropathy）：

mtDNAもしくはnDNA変異を原因としてネフロン構成細胞における
呼吸鎖複合体による酸化的リン酸化（OXPHOS）機能が障害され発症する

“遺伝性の” 腎疾患

（広義）

ミトコンドリア病の原因遺伝子とし確定されている遺伝子変異を有し、
かつ

蛋白尿、腎機能低下、ファンコニー症候群のいずれかを有する

「ミトコンドリア病関連腎疾患の全国調査」

(世界初のミトコンドリア腎症の大規模調査)

目的：
ミトコンドリア腎症の
臨床像・病理像・予後
の実態を把握

実施施設：

日本腎臓学会腎疾患総合レジストリー登録施設（147施設）

日本腎臓学会教育関連施設（667施設）

日本小児腎臓病学会代議員在籍施設（約50施設）

実施期間：

平成31年3月～令和2年3月

757施設に
アンケート

325施設からご回答：
91施設で
過去10年間に159症例
ミトコンドリア腎症

91施設に
個別調査依頼

70施設に
倫理委員会対応
を行っていただ
ご回答

81例のミトコンドリア腎症の原因遺伝子

変異遺伝子		コード	症例数	腎症発症年齢
mtDNA (69例)	点変異	ミトコンドリアtRNA	65例*	20 (14-32)歳
		呼吸鎖複合体サブユニット	1例	
	単欠失	—	3例	4 (2-6)歳
核DNA (12例)	点変異	COQ8b	6例	7.5 (6-9)歳
		COQ2/COQ6	3例	1(0-1)歳
	mtDNA多重欠失	—	3例	39(1-59)歳

中央値（4分位）

* 63例が、m.3243A > G

m.3243A>G点変異63症例の小児期発症28例と成人期発症35例の臨床像

	小児期発症	成人期発症
腎機能低下例	60.7%	85.7%*
蛋白尿例	100%	85.7%
ファンコニー症候群	7.1%	0%
合併症		
難聴	78.6%	80.0%
糖尿病	39.3%	68.6%*
心筋症	28.6%	28.6%
発達障害	50.0%	25.7%*
てんかん発作	32.1%	11.4%
腎限局（他臓器合併無）	7.1%	2.9%
	65.0%	18.5%*

* $p < 0.05$

m.3243A>G点変異63症例の小児期発症28例と成人期発症35例の病理像

	小児期発症	成人期発症
巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）	68.4%	32.0%*
腎硬化症	0%	20.0%
糖尿病性腎症	10.5%	20.0%
尿細管間質障害	5.3%	8.0%
MGA（光学顕微鏡で異常なし）	5.3%	8.0%
病理診断不明	10.5%	12.0%

* $p < 0.05$

m.3243A>G点変異63症例の予後

観察期間中央値11.0（5.0-17.0）年の間に、50.8%で腎代替療法（透析or移植）開始

観察期間中央値12.0（7.0-23.0）年の間に、25.4%で死亡

腎機能（eGFR）低下速度は、年間 5.4 (2.9-9.2) mL/min/1.73 m²

m.3243A>G点変異症例の病理像による腎予後

	巣状分節性 糸球体硬化症 (FSGS) 21例	腎硬化症 5例	糖尿病性腎症 7例
観察期間 (年)	14 (8-16)	6 (5-8)	13 (5-18)
腎代替療法開始 (%)	71.4%	20.0%	42.9%
腎機能低下速度 (mL/min/1.73 m ²)	8.3 (4.7-13.6)	2.9 (1.7-4.5)	3.3 (0.02-16.4)

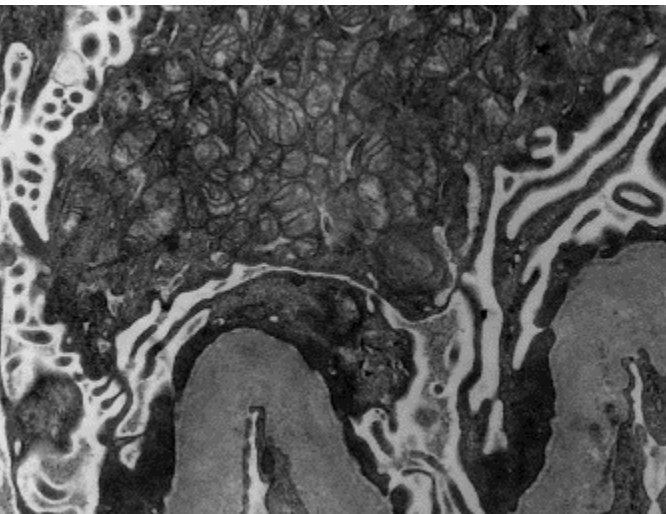
中央値 (4分位)

今回の論文により、

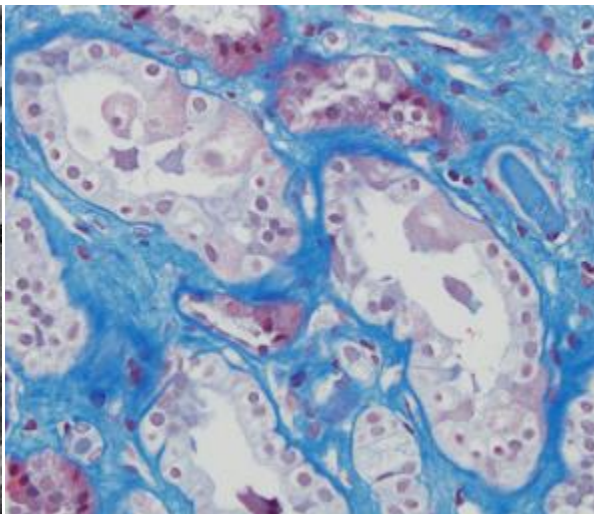
ミトコンドリア腎症の全体像が初めて明らかになった

ミトコンドリア腎症診断への糸口となる病理像

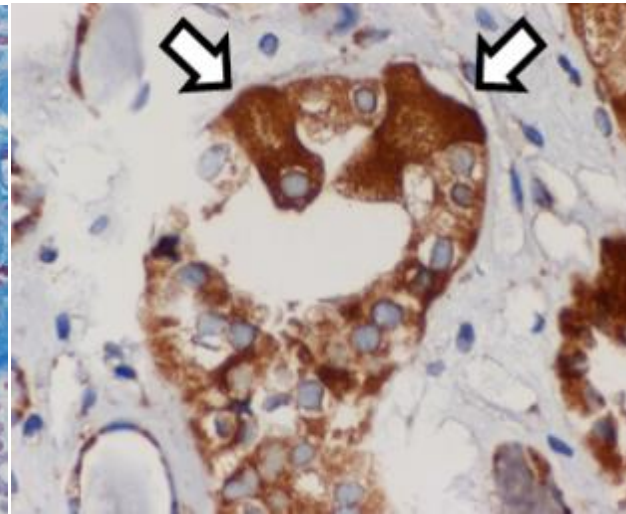
糸球体上皮内の
異常ミトコンドリア(Mit)増加



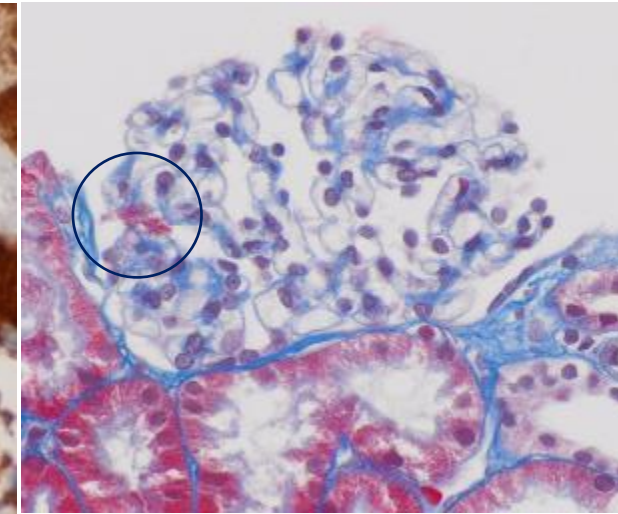
酸性色素で赤く染まる
GSECs



COX IVによる
増加Mit確認



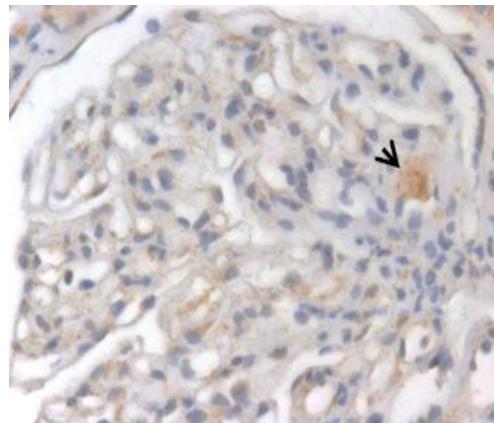
酸性色素で赤く染まる
糸球体上皮



Imasawa T et.al. Diagn Pathol 2014;9:181

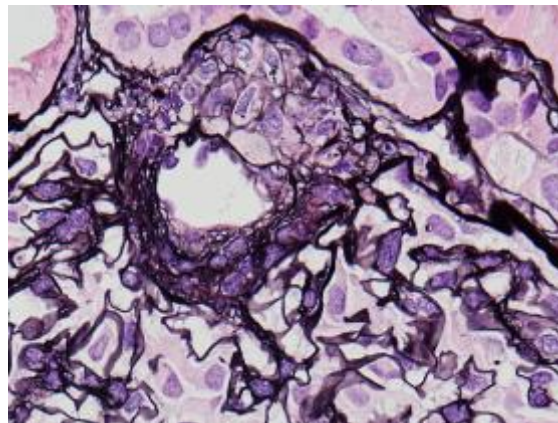
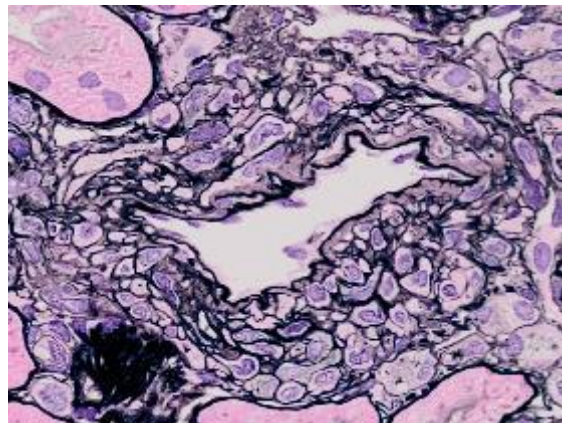
岡本先生のCOQ6遺伝子変異症例

COX IV染色による
増加Mit確認

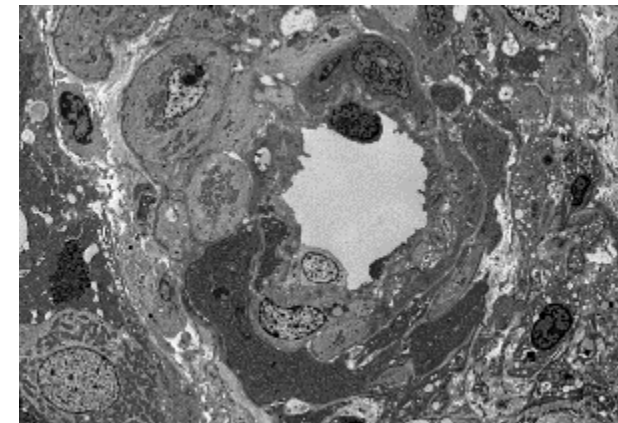


Imasawa T et.al. Diagn Pathol

年齢不相応な動脈平滑筋細胞の配列不正と大小不同
(内膜線維化や硝子化を伴わない)

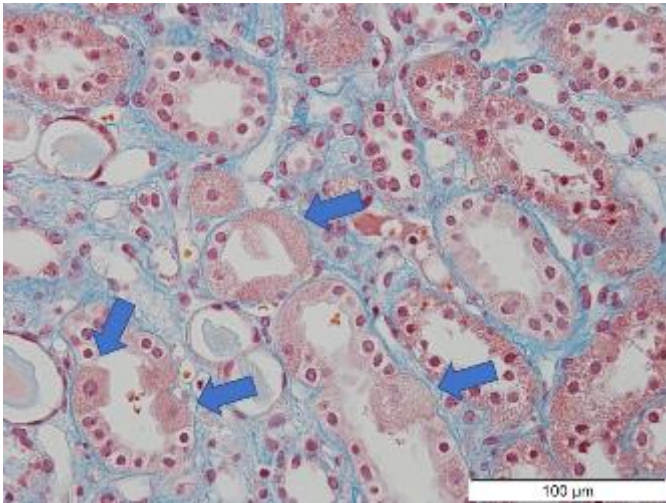


血管平滑筋内の
異常ミトコンドリア増加



Pt1: 25歳女性

20歳時の健診から尿蛋白のみを指摘。潜血は陰性。24歳時腎生検でFSGSと診断。RAS阻害薬開始。25歳時に糖尿病発症【家族歴】 母方 祖母：糖尿病性腎症で維持透析



皮膚線維芽細胞を用いた酵素活性測定：正常

m.3243 A>G heteroplasmy率

皮膚	24. 2/24. 4
血液	32. 6/35. 6
尿	85. 4/82. 9

“ミトコンドリア腎症” (mitochondrial nephropathy) :

(腎を構成する細胞の)

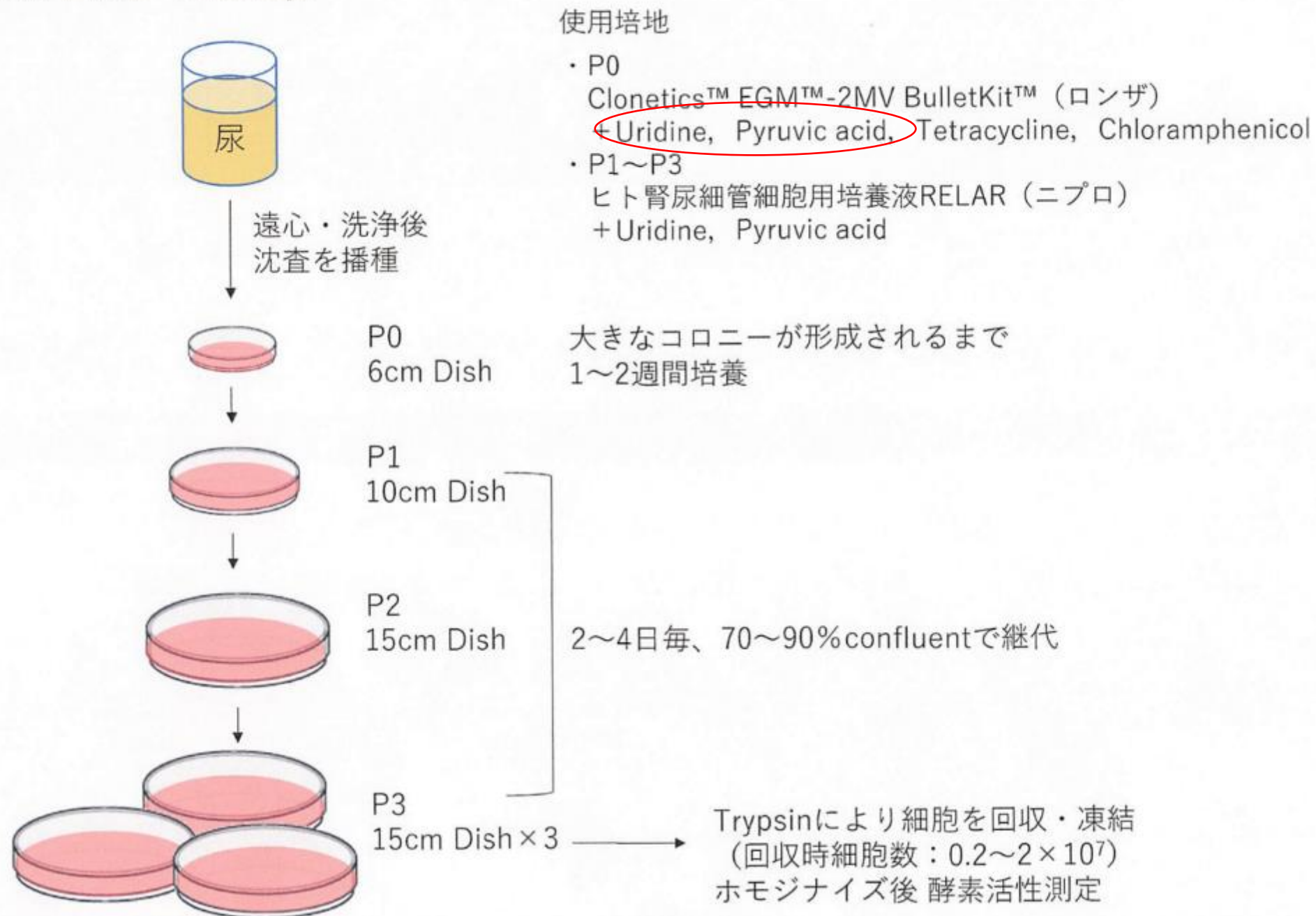
呼吸鎖におけるOXPHOS経路の障害に伴い発症する遺伝性腎症

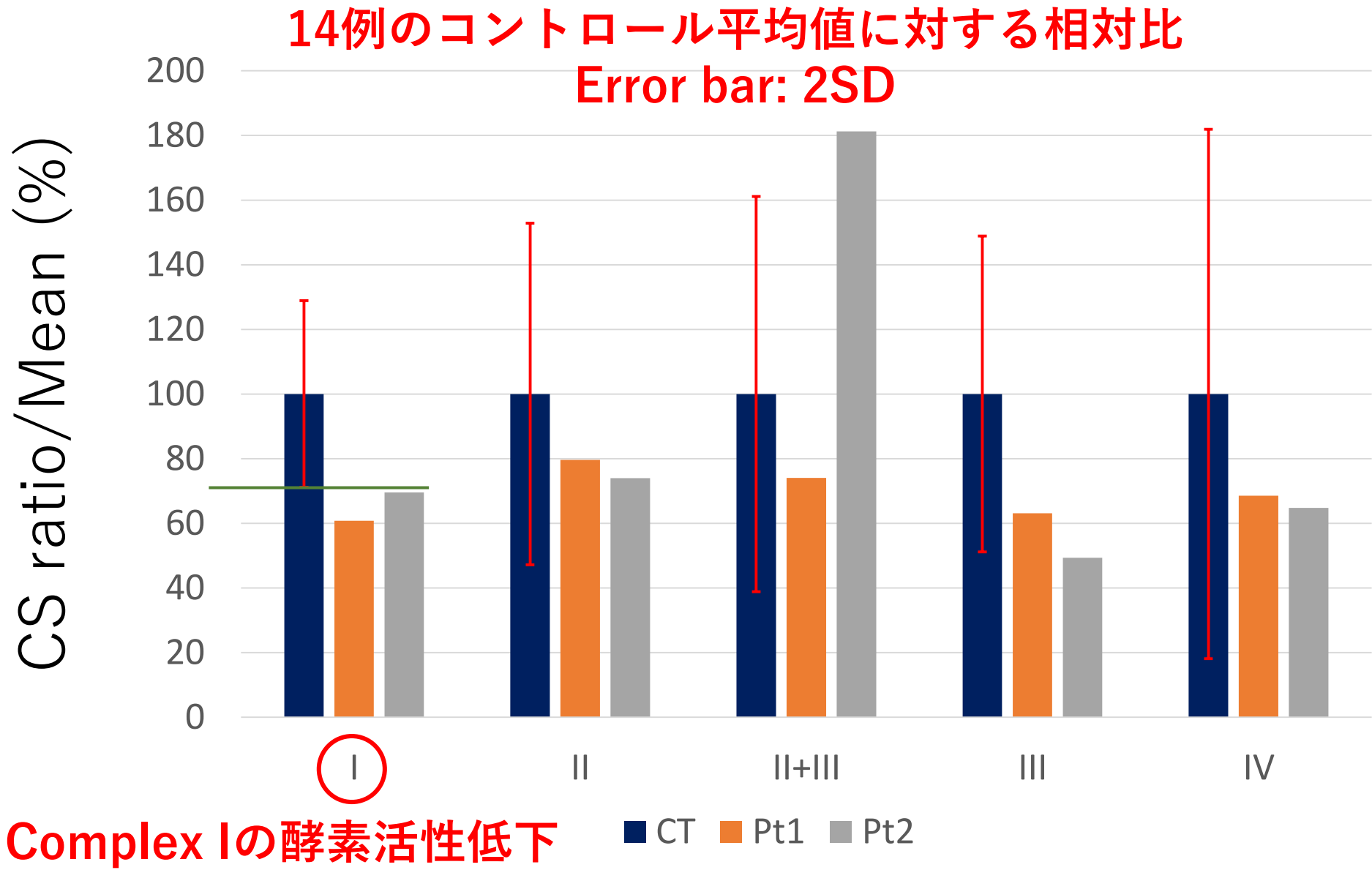
課題：

腎の組織においてOXPHOS機能障害が起きているのかを
どう証明できるのか？

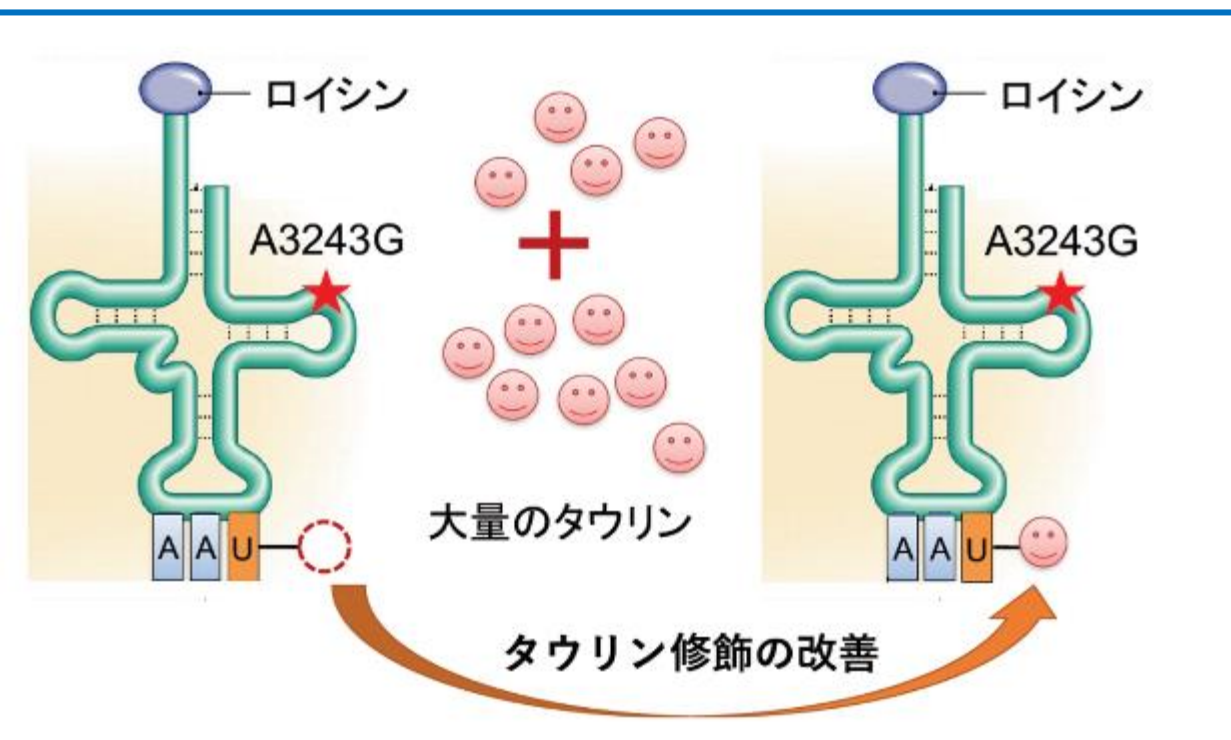
“ミトコンドリア病” = 呼吸鎖異常症 (Mitochondrial Respiratory Chain Disorder: MRCD)
= 酸化的リン酸化 (OXPHOS) 病

尿中落下細胞 (URdrop)





第64回日本腎臓学会学術総会一般講演「遺伝」O-187：
非侵襲的な新たなミトコンドリア腎症診断法の確立-培養尿細管細胞の呼吸鎖酵素活性測定-



Pt:34歳女性

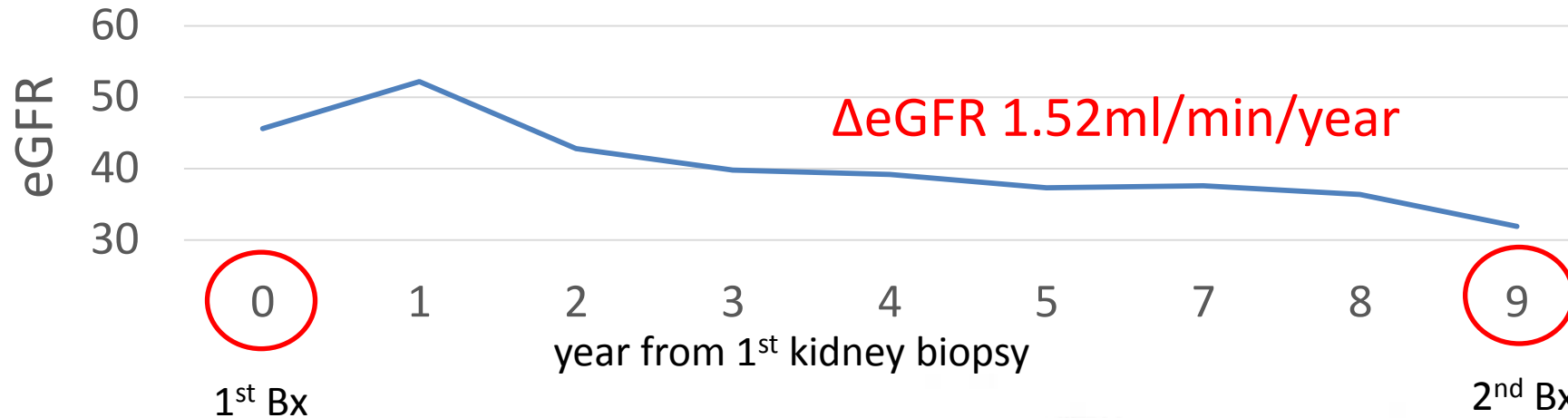
32歳妊娠27週より蛋白尿を指摘。出産前には尿蛋白1.2g/日となるが出産後消失。

34歳時 Cr 1.2mg/dl まで上昇し、近医より当院紹介。

尿蛋白は陰性。

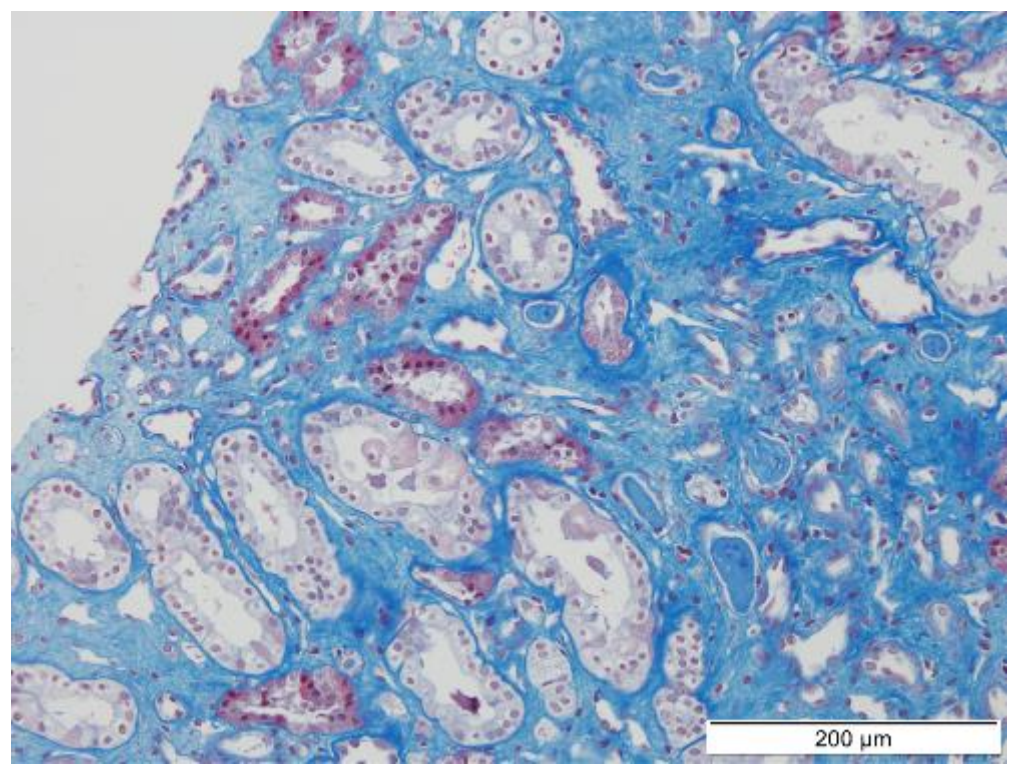
腎生検を行い、11の採取糸球体中5個が球状硬化、虚脱糸球体が2個。

皮膚線維芽細胞を用いた酵素活性測定では正常。



あと16年でeGFR7(透析)
↓
タウリンを開始
↓
約3年経過
↓
 $\Delta eGFR\ 0.11\text{ml/min/year}$

球状硬化率 (45.5%)



球状硬化率(63.2%)

