

S4-1

症例提示：COQ6 遺伝子の複合ヘテロ接合性変異を同定した乳児ネフローゼ症候群の一例

北海道大学小児科

岡本 孝之

小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (SRNS) の約 1% はミトコンドリア電子伝達系を構成する CoQ10 合成に関わる酵素群の核ゲノム遺伝子 (COQ2, COQ6, PDSS, ADCK4) の変異により生じることが報告されている。COQ6 遺伝子の複合ヘテロ接合体変異に伴う乳児 SRNS 症例に対して発症早期に CoQ10 補充療法を開始し尿蛋白の陰性化を認めた症例を提示する。

【症例】1 歳男児。ファロー四徴症に対し生後 8 か月で心内修復術を施行した際に高度蛋白尿・低蛋白血症に気付かれた。乳児ネフローゼ症候群としてステロイド治療を開始したが抵抗性であり、ステロイドを中止し ACE 阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の投与を行いながら精査を進めた。腎病理組織学所見としてポドサイトの広範な足突起癒合に加えて異常ミトコンドリア像を認め、次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析で COQ6 遺伝子にヘテロ接合体変異を同定した。さらに custom array CGH による解析で上記変異に加えて COQ6 遺伝子のヘテロ接合体部分欠失を同定した。両親の解析からそれぞれ母および父由来のアレル上にこれらの変異が存在することが確認でき、COQ6 遺伝子複合ヘテロ接合体変異に伴う SRNS と診断した。CoQ10 補充療法を行ったところ速やかに尿蛋白の陰性化を認めた。新生児聴覚スクリーニングは正常であり、これまでに難聴を認めていない。

【まとめ】COQ6 遺伝子異常による乳児 SRNS 症例に対して発症早期の CoQ10 補充療法が有効である可能性が示された。CoQ10 合成に関わる酵素群の核ゲノム遺伝子変異に伴う SRNS は治療介入可能な数少ない遺伝性腎疾患の 1 つであり、早期診断・治療介入が重要である。ミトコンドリア関連遺伝子異常を念頭においた詳細な病理学的検討および網羅的遺伝子診断体制の重要性が示された。

S4-2

ミトコンドリア腎症総論

国立病院機構千葉東病院腎臓内科

今澤 俊之

「ミトコンドリア腎症：mitochondrial nephropathy」とは、ミトコンドリア DNA (mtDNA) もしくは核 DNA (nDNA) の変異を原因として呼吸鎖複合体による酸化的リン酸化 (OXPHOS) 経路が障害され発症する腎疾患と言い表すことができる。1980 年代後半、mtDNA 変異によるミトコンドリア脳筋症 (MELAS) に Fanconi 症候群を合併する小児例が報告され始めた。そして、1990 年代以降、MELAS に巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) が合併する症例が報告され、それをきっかけに mtDNA 変異による臓器障害を腎以外には伴わないミトコンドリア腎症が、成人の FSGS 症例中に潜んでいることがわかり始めた。そして、2000 年代後半以降は、OXPHOS の電子伝達体である COQ10 の合成に関与する COQ2, COQ6, PDSS2, COQ8B (ADCK4) をコードする nDNA の変異が、FSGS やステロイド抵抗性ネフローゼの原因となることが明らかにされ、nDNA 変異によるミトコンドリア腎症の存在も知られるようになった。これまで、ミトコンドリア腎症への有効な治療は手探りであったが、COQ10 関連ミトコンドリア腎症は、COQ10 投与による顕著な治療効果が示されてきており、早期診断が望まれる。また、ミトコンドリア病の創薬研究も進み、ミトコンドリア腎症への治療効果も期待される。ミトコンドリア腎症が治療可能な疾患となっていくことが予想される今後は、“ミトコンドリア腎症を見逃さない” よう確実に診断していくことがより求められるようになる。本発表では、どのような時にミトコンドリア腎症を疑い、そしてその際どのような検査を行い診断へと導き (特徴的腎生検病理所見や免疫染色法、組織や細胞を用いた生化学的検査法、遺伝学的検査法等)、そして治療法を選択するかについて紹介する。さらに、ミトコンドリア腎症の実態を把握するために日本腎臓学会 J-RBR 公募研究として実施させていただいている「ミトコンドリア病関連腎疾患の全国調査」の中間結果も報告する。

S4-3

ミトコンドリア病の新規バイオマーカー GDF15: 研究室から診断デバイス開発へ

¹久留米大学小児科, ²国立医薬基盤・健康・栄養研究所
古賀 靖敏¹, 田中 雅嗣²

【はじめに】診断バイオマーカーの無いミトコンドリア病に対して、世界で最も有用なバイオマーカー GDF15 を発見報告した (Annals of Neurology. 2015; 78 (5): 814-23. Nat Rev Dis Primers. 2016; 20 (2): 16080.). 本症の専門家でなくても、簡単に病院検査室で測定可能な GDF-15 の新規デバイスを開発し、臨床性能試験を実施した。【方法】MBL と共同で Latex 診断薬を開発した。正常群、およびミトコンドリア病群、および疾患コントロール群で、従来の ELISA 法、および Latex 診断薬で測定し、その感度、特異度および臨床実施性能につき検証した。【結果】正常群 90 名、ミトコンドリア病群 42 名、および疾患コントロール群 106 名で ELISA 法、および Latex 診断薬の両方で測定を行った。その結果、GDF15 の新規デバイスによる測定は、ミトコンドリア病患者 (1,024.0 U/mL [563.8-1,591.0 U/mL]) で正常群 (381.0 U/mL [330.2-482.2 U/mL]) に比較して有意に高値であり ($p < 0.001$), 測定値のオーバーラップはなかった。その結果、新規開発した Latex 診断薬は、感度 0.997・特異度 0.935、10 分の測定時間で臨床使用に十分有用である事を検証でき、また検査キットの安定性も 6 か月以上と充分である。【まとめ】病院検査室で測定可能な GDF15 の Latex 診断薬を開発した。この診断薬は従来の ELISA 法と比較して、充分臨床使用に耐えうる性能を検証できた。今後、本診断薬の日本での承認申請し薬価収載予定であり世界販売を予定している。【今後】ミトコンドリア病では、ステロイド治療は望ましくなく、ネフローゼ症候群を呈したミトコンドリア病は通常の治療アルゴリズムからは除外する必要がある。

S4-4

ミトコンドリア腎症の病理

神戸市立医療センター中央市民病院
原 重雄

ミトコンドリア遺伝子異常に基づく腎症は、ミトコンドリア DNA (mtDNA) と核 DNA (nDNA) の変異に大別できる。代表的な mtDNA 変異は tRNA^{Leu} の A3243G であり、臨床的には蛋白尿を伴う進行性腎機能低下を呈する。組織では巣状分節性糸球体硬化症を認め、進行した状態では若年齢に合わない高度の動脈硬化や尿細管間質荒廃を伴う。特徴的な所見は Masson Trichrome 染色で赤染する腫大したポドサイトや壁側上皮細胞、遠位尿細管～集合管尿細管上皮細胞であり、granular swollen epithelial cells (GSECs) と呼ばれる。GSEC は尿細管内腔に大きく張り出すようにして突出し、基底膜に沿って横方向に大きく広がる形のものもある。電顕で GSECs を観察すると、大きく水腫状に腫大した異常ミトコンドリアが細胞質内に充満する像が認められる。GSECs の解釈には 2 つの注意点がある。1 つは特異性であり、低出生体重児や移植腎グラフト、中～高齢者腎にも GSECs が時に認められるため、解釈は年齢や臨床的背景を考慮して行う必要がある。もう 1 つは遠位尿細管介在細胞との鑑別である。GSECs の大きさに関する閾値基準はないため両者はしばしば判別が難しい。nDNA 変異の代表例は補酵素 CoQ10 合成に関与する酵素群の遺伝子変異 (CoQ10 glomerulopathy) であり、典型例は乳幼児期発症のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (SRNS) を呈するが、成人発症のネフローゼ症候群例もある。CoQ10 glomerulopathy による SRNS 症例では疾患初期の糸球体は微小変化であるが、進行すると collapsing type の巣状分節性糸球体硬化症、びまん性メサンギウム硬化を呈する。上述した GSECs も時に認められ、電顕ではポドサイト細胞質内に充満する腫大したミトコンドリアがみられる。本発表では、mtDNA, nDNA 変異腎症例の病理像を提示し、その特徴と解釈の注意点を述べる。

S4-5

ミトコンドリア腎症と遺伝子

神戸大学医学部小児科
野津 寛大, 長野 智那, 飯島 一誠

Mt.3243A>G 変異など、ミトコンドリア DNA 上の遺伝子変異により全身症状とともに腎炎を発症する可能性があることは以前から知られていた。さらに、近年の遺伝学的検査法の進歩により、核 DNA 上に存在するミトコンドリア関連遺伝子も次々と同定され、それらの変異で全身症状とともに腎症を合併することも明らかとなってきた。さらに、その中でも COQ2, COQ6, ADCK4 遺伝子などコエンザイム Q10 産生系に関与する遺伝子の異常では腎症状が有意で、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈し、無治療では早期に腎不全へと進行する。しかし、コエンザイム Q10 の補充療法により、多数の患者で著明な尿蛋白減少を認め、腎不全進行も遅延させる効果があることも示された。そのため、これらの患者においては早期診断および早期の治療開始が必須である。トルコ、中国などではステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の原因遺伝子として ADCK4 が最も頻度が高いことが報告されている。一方、国内においては、これまでの神戸大学における遺伝子解析結果は以下の通りである。ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 303 家系中、88 家系 (29%) に単一遺伝子異常を同定した。その内訳は、1. WT1 (21 家系), 2. TRPC6 (11 家系), 3. NPHS1 (10 家系), 4. INF2 (9 家系), 5. LAMB2 (7 家系), 6. ADCK4 (5 家系)・・・14. COQ6 (1 家系) 等であった。このように日本人ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者において、コエンザイム Q10 関連遺伝子異常の頻度は決して高くない。しかし、COQ6 に変異を同定した 1 例においては早期診断、早期治療開始に成功し、著効している (岡本孝之先生発表予定)。つまり、これらの患者を早期診断し治療開始することは、究極の precision medicine と言える。本講演ではミトコンドリア腎症と遺伝子に焦点を当てて解説する。

S4-6

ミトコンドリア病の解説と治療法開発の最前線

千葉県こども病院代謝科
村山 圭

‘Mitochondrial disease’ is a collective term for many different clinical disorders united by a failure of mitochondrial function and energy production. ミトコンドリア病の疾患スペクトラムは、いわゆる MELAS に代表される脳筋症のみならず大幅に広がっており、その病態も様々であることが明らかになってきている。腎臓はエネルギーを多く必要とする臓器であり、その産生低下は重篤な腎障害をもたらす。近年の次世代シーケンサーや特殊生化学検査等の普及により、核遺伝子を中心に 300 を超える病因遺伝子が明らかになり、その病態解明が大きく進んできている。また病態解明の進歩は、治療オプションの変化・拡大をもたらせている。実際に補酵素異常 (ex. CoQ10 合成異常) や毒性因子の産生異常 (ex. ECHS1 異常) など、病因遺伝子まで同定されることにより治療可能なミトコンドリア病も増えてきている (Distelmaier et al. Brain 2017)。本シンポジウムでは、これまで我々が報告したミトコンドリア病の新規病因遺伝子 (国内のみ: MRPS23, QRSL1, PNPLA4, PTCD3, 国際共同: GTPBP3, COQ4, ECHS1, SLC25A26, IARS, ATAD3, CIQBP, TOP3A) の一部について、その病態を紹介しつつ、その先にある治療を見据えた話を伝えたい。最後に、本症のような稀少疾患は、1 例 1 例死亡症例も含めてしっかりレジストレーションを行うことで後世に残しつつ、時代に沿ったよりよい治療へと結びつけていかなくてはならない。

S4-7

ミトコンドリア腎症の新規治療薬開発

東北大学大学院医工学研究科分子病態医工学/医学系研究科

阿部 高明

ミトコンドリア機能異常に伴う腎障害（ミトコンドリア関連腎症）は AKI, 治療抵抗性ネフローゼ症候群, 家族性巣状糸球体硬化症等の多くの病態に関与するが, その“診断法”はミトコンドリア DNA の 16Kb 上の点変異を検出する方法に限られる。また核側 DNA の異常については exome 解析を研究レベルとする以外に日常診療レベルにない。現在ミトコンドリア機能評価法としては現在は筋や心筋生検が一般的だが, 近年皮膚培養細胞を用いて“細胞外フラックスアナライザー” (SeahorseTM) を用いて検討する事が出来る。また血中 GDF-15 はミトコンドリア診断マーカーとして有用性が認められつつあるので腎機能が正常であれば測定する価値がある (ただし GDF-15 は腎機能が悪化すると上昇するため腎不全患者に応用する事は出来ない)。

しかし遺伝子変異が見つかったとしても現在ミトコンドリア関連腎症に対する特異的な MELAS3243 に対するタウリン療法以外“治療法”はない。

演者は腎不全患者の血液の解析からミトコンドリア病治療新薬 MA-5 を開発した。この薬剤は文部科学省および AMED の支援によりヒト治験に必要な非臨床試験項目を全て完了し, PMDA 対面助言において Phase I 試験を開始する了承を得た。さらにミトコンドリア学会, 患者会ならびに千葉県こども病院代謝科や各大学と連携して患者レジストリ MO bank の構築と 96 名の患者さんの診断, 治療とエントリーを行い, 現在 PMDA の助言に基づき Phase I 試験開始に向けた準備を進めている。

本薬剤はミトコンドリア病のみならず急性・慢性腎臓疾患, 腹膜透析の繊維化抑制にも有効性がありミトコンドリア関連腎症の治療薬候補と考えられる。