

## 概要

千葉県こども病院の遺伝診療センター・代謝科 村山 圭部長（センター長）、独立行政法人国立病院機構千葉東病院の今澤俊之統括診療部長（腎センター長、臨床研究部腎ミトコンドリア研究室室長）、らの研究グループがミトコンドリア病<sup>\*1</sup>によって起きるミトコンドリア腎症<sup>\*2</sup>の国内 83 症例を解析し、臨床的な特徴、病理学的な特徴、また遺伝子診断結果や長期予後についてまとめ、研究結果を論文報告しました。

今回の研究はミトコンドリア腎症についての世界初の大規模な調査報告になります。この報告によってこれまで全くわかっていなかったミトコンドリア腎症の全体像が初めて示されました。また、この報告がきっかけになり世界中で、よりの確な診療がなされ、そして将来的にはよりよい治療へと繋がっていくことが大きく期待されます。

AMED 研究班を中心に行われた本研究成果は、腎疾患に関する論文を広く取り扱う国際医学雑誌『Kidney International Reports』に報告しました。

## 研究成果のポイント

ー日本腎臓学会腎臓病レジストリー委員会の協力も得て、日本国内の 757 の施設に対して、2009 年から 2018 年にかけて診療が行われたミトコンドリア腎症症例の調査依頼を行った。

ーこれはミトコンドリア腎症を対象として行われた世界初の大規模調査であった。

ー325 施設から回答を得て、最終的に 81 症例という希少疾患としては非常に多くのデータが収集されたことで、ミトコンドリア腎症の全体像を初めて把握する解析を実施できた。

ーミトコンドリア腎症の原因遺伝子としては、ミトコンドリア遺伝子 (mtDNA) <sup>\*3</sup> の m. 3243A>G 点変異が 63 例と最も多かったが、コエンザイム Q10 (CoQ10) 合成に関わる核遺伝子 (nDNA) <sup>\*4</sup> の変異によるものもあった。

ー最も多い合併症は難聴であるが、他の臓器に症状を全く有さない腎限局型も 11.1% 認めた。

ー蛋白尿を有さない症例も、わずかだがあった (7.4%)。

ー腎症発症から遺伝学的診断まで中央値で 6 年かかっており、診断までの時間短縮が課題として見えてきた。

ー腎病理像としては、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) 像を呈することが最も多かったが、成人発症例では糖尿病性腎臓病、腎硬化症、間質性腎障害像などを呈する例もあった。

ー中央値 11 年のフォローアップ期間中に、全体の 50.8% で腎不全に至っていた。

ー中央値 12 年のフォローアップ期間中に、全体の 25.4% で死に至っていた。

ー腎機能低下速度は全症例の中央値で年間 5.4 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>であったが、病理像で FSGS を呈した症例では年間 8.3 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>であった。

ー本研究の結果は、ミトコンドリア腎症を診療する際の正確な情報源として活用されることが期待される。

## 研究の背景

ミトコンドリア腎症の症例についてはこれまで症例報告や、複数例を集めたケースシリーズでの報告、あるいは総説が報告され、その多様性が明らかにされてきた (Imasawa T et. al. Int J Biochem Cell Biol. 2013;45(9):2109-2118, Emma F, et. al. Nat Rev Nephrol. 2016;12(5):267-280)。しかし、本疾患は稀な疾患であるため、これまでの研究で評価されたサンプルサイズは小さく、ミトコンドリア腎症の全体像を把握することはできていなかった。ミトコンドリア腎症のよりの確な診療や病態の理解のため、あるいは今後新たな診断法や治療法を開発するためには、大規模データを用いた臨床研究が必要であった。そこで、日本腎臓学会が有する世界最大規模の腎生検データベース日本腎生検レジストリー (J-RBR) システムに 2007 年 7 月から 2018 年 1 月までに登録された 38,351 例のデータを予備的に解析した結果、J-RBR のデータからミトコンドリア腎症を有する腎症 16 症例を抽出した。しかし、ミトコンドリア腎症の包括的な解析を行うには症例数が足りず、そこで、全国のより多くの腎臓内科のある施設に対して、腎生検を行った症例だけでなく、行わなかった症例も含めて、より大規模な調査の必要性があった。

また、千葉県こども病院、千葉東病院らは 2020 年から日本医療研究開発機構 (AMED) の研究費のサポートを受け「多様なミトコンドリア病の遺伝子型/表現型/自然歴等をガイドラインに反映させていくエビデンス創出研究」を進めてきました。本研究も、この研究資金や研究ネットワークを通じ実施され、本成果に繋がりました。

世界的にもミトコンドリア腎症の大規模調査は初めて実施され、これまで明らかになっていなかったミトコンドリア腎症の臨床像や病理像、あるいは予後までの全体像を初めて示すことができました。本論文は今後のミトコンドリア腎症の診療あるいは研究の基盤になる研究となることが推定されます。

## 研究の内容

### 対象・方法

2007 年から 2018 年までに国内の腎臓内科において診療が行われた 81 症例における臨床的特徴、病理学的特徴、遺伝学的背景、長期予後に関する報告を取りまとめました。

## 結果

81 症例の原因遺伝子の内訳は、12 症例の核遺伝子 (nDNA) 異常、69 症例のミトコンドリア遺伝子 (mtDNA) 異常でした。中でも、mtDNA 異常の mt. 3243A>G 点変異が大多数を占めていました (図 1)。

Mutated DNA	Type of mutation	Gene function	Gene	Mutation	N		
mtDNA (n = 69)	mtDNA point mutation	Mitochondrial tRNA	<i>MT-TL1 (tRNA-leu)</i>	m.3243A>G	63		
				m.3271 T>C	1		
		<i>MT-TW (tRNA-Trp)</i>	m.5538 G>A	1			
	mtDNA single deletion	-	OXPHOS subunit	<i>MT-ND5</i>	m.13513 G>A	1	
					-	m.8290-13802	1
					-	m.8470-13446	1
nDNA (n = 12)	nDNA point mutation	CoQ10 synthesis	<i>COQ8B</i>	not surveyed	6		
			<i>COQ2</i>	not surveyed	2		
			<i>COQ6</i>	not surveyed	1		
	mtDNA multiple deletions	-	<i>RRM2B</i>	not surveyed	2		
			Unknown	-	1		

図 1 ミトコンドリア腎症の原因遺伝子

中央値 11 年のフォローアップ期間中に、全体の 50.8%の症例において末期腎不全に至り腎代替療法 (透析もしくは腎移植) が開始されました。小児発症例と成人発症例の間には腎代替療法開始を endpoint とした生存曲線に差はありませんでした (図 2)。

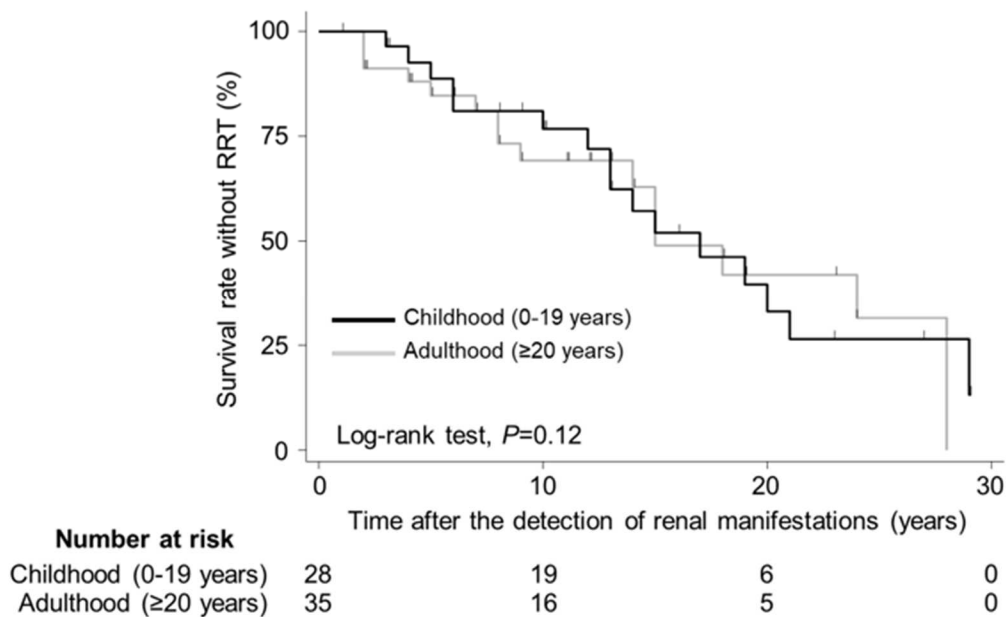


図 2 腎代替療法開始までの生存曲線 (小児発症例 : 黒、成人発症 : 灰色)

中央値 12 年のフォローアップ期間中に、全体の 25.4%の症例において死に至ってしまっていました。小児発症例と成人発症例の間には生存曲線に統計学的な差はありませんでした（図 3）。

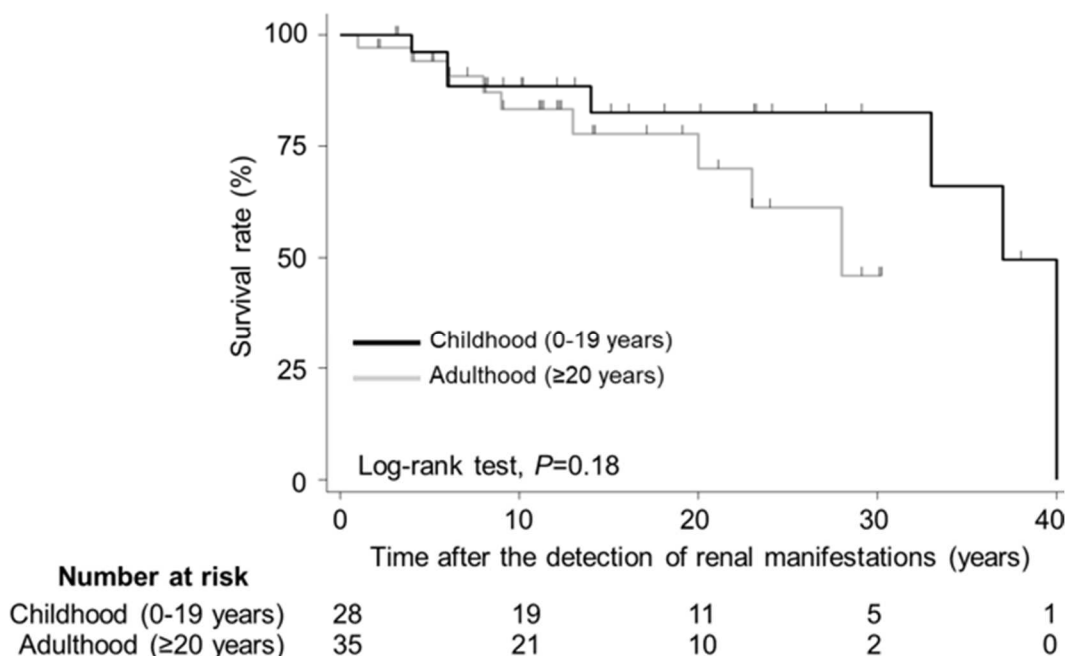


図 3 生存曲線（小児発症例：黒、成人発症：灰色）

## まとめ

遺伝学的解析技術の向上によりミトコンドリア腎症の原因遺伝子として新たに報告される例も増えてきました。一方で、まだまだ本疾患についての認識が広まっておらず未診断のまま経過している症例も多いことが予想されます。

そのような中で本報告はミトコンドリア腎症症例の臨床・病理学的特徴やその予後についてまでを世界で初めて示した論文であり、今後様々な診療や研究の基盤になっていくと考えています。

今後、ミトコンドリア腎症の病態解明や病因遺伝子に基づく治療開発など、ミトコンドリア病研究の一層の発展につながることを期待します。

## 掲載論文

Clinicopathological Features of Mitochondrial Nephropathy

ミトコンドリア腎症の臨床病理学的特徴

著者名

Toshiyuki Imasawa, Daishi Hirano, Kandai Nozu, Hiroshi Kitamura, Motoshi Hattori, Hitoshi Sugiyama, Hiroshi Sato, Kei Murayama, J-SMiN collaborators

雑誌名

**Kidney International Reports**

《本研究に係わる学会発表》

今澤俊之. ミトコンドリア腎症の全貌と解決すべき課題

第 64 回日本腎臓学会学術総会（シンポジウム：遺伝性腎疾患研究最前線：国内で行われている最先端の研究に触れる）（2021）

《用語解説》

**\*1 ミトコンドリア病**

ミトコンドリア病とは、ミトコンドリアの働きが低下することが原因で起こる病気の総称で最も頻度の高い先天代謝異常症です。出生 5,000 人に 1 人の割合で発症し、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発病します。

**\*2 ミトコンドリア腎症**

ミトコンドリア腎症は、遺伝子異常によりネフロンを構成する細胞のミトコンドリア酸化リン酸化（OXPHOS）機能が障害され引き起こされる腎症と病因論的には定義されます。しかし、実臨床で腎臓の OXPHOS 酵素活性低下を評価することは現時点では一般的に行うのは困難です。そこで、ミトコンドリア腎症とは、ミトコンドリア病の原因遺伝子として既に確定された遺伝子変異を持ち、蛋白尿（ $\geq 0.15\text{g/g Cre}$ ）、eGFR の低下（ $< 60\text{mL/min/1.73m}^2$ ）、Fanconi 症候群の少なくとも 1 つの腎症状を有する腎症として広義に定義し、解析を行いました。

**\*3 ミトコンドリア遺伝子（mtDNA）**

ミトコンドリア病には細胞内の核に存在する核遺伝子とミトコンドリア内に存在するミトコンドリア遺伝子の両方の変異が関係しています。ミトコンドリア遺伝子は卵細胞を経由して子に引き継がれるためすべて母由来となっています。

**\*4 核遺伝子（nDNA）**

ミトコンドリア病には細胞内の核に存在する核遺伝子とミトコンドリア内に存在するミトコンドリア遺伝子の両方の変異が関係しています。核遺伝子は卵細胞・精細胞を経由して引き継ぐため多くは両親由来となっています。