

概要

千葉県こども病院遺伝診療センターの秋山奈々認定遺伝カウンセラー^{®*1}、代謝科の村山圭部長、埼玉医科大学小児科/ゲノム医療科の大竹明教授、順天堂大学・難病の診断と治療研究センターの岡崎康司教授(センター長)、らの研究グループが、日本人の核遺伝子^{*2} 変異による新生児期・乳児期発症重症型ミトコンドリア病^{*3} の罹患児を出産した経験のある 13 家族の 16 妊娠に対して出生前診断^{*4} を実施し、妊娠経過や各家系の発症者の情報をまとめ、その結果を論文報告しました。

今回の論文は、新生児期・乳幼児期発症の核遺伝子変異による重症ミトコンドリア病を対象とした出生前診断に関する国内の現状をまとめた、本邦で初めての報告になります。この報告によって核遺伝子を含めた包括的な遺伝子診断の整備、重篤なミトコンドリア病の新たな病態解明と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さらなる発展が期待されます。また、英国で既に始まっているミトコンドリア遺伝子異常に基づくミトコンドリア病の核移植についても、我が国において活発に議論を進める契機になるものと思われます。

本研究成果は、希少難病を含め自然科学領域の論文を広く取り扱う欧州の科学雑誌『Scientific Reports』に報告しました。

研究成果のポイント

ー2014 年以降、核遺伝子変異による重篤な乳児期発症ミトコンドリア病の罹患児を出産した経験のある 13 家族の 18 妊娠について、その両親・家族から出生前診断の希望がありました。各家系における発症者 13 例のうち、7 例は生後 1 ヶ月以内の新生児期の発症、6 例は生後 1 年以内の発症でした。また、13 例のうち 7 例は 1 歳未満で亡くされていました。残る 6 例のうち、4 例は 1 歳以降で亡くなり、2 例は生存していますが心筋症の合併等、重篤な経過を辿っていました。

ー16 例について絨毛検査/羊水検査による出生前診断の結果、半数の 8 例は病的バリエーション^{*5} を持たない、もしくは両親と同じ遺伝子型でした。残る 8 例は家系内の発症者と同じ遺伝子型を持ち、家系内の発症者の経過やこれまでの報告から重篤なミトコンドリア病を発症する可能性が高いことが示唆されました。

ー得られた結果を踏まえて遺伝カウンセリングを実施し、ご家族の意思決定における支援を行いました。

研究の背景

千葉県こども病院、埼玉医科大学、順天堂大学は 2007 年からミトコンドリア病の生化学および遺伝子診断を行いつつ、2015 年から AMED 等の研究費のサポートを受けることによって、ミトコンドリア病の診療基盤構築(診断システムの確立、診断基準や診療マニュアルの策定、レジストリ構築)を進めてきました。2020 年には本邦における Leigh 脳症の 160 名の予後(Ogawa et al. J Inherit Metab Dis. 2020;43(4):819-826.)、及び重症型ミトコンドリア肝症の特徴(Shimura et al. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):169-177.)について論文報告を行い、各病型に対するエビデンス創出研究を

進めています(いずれもプレスリリースを実施)。

分担研究者である埼玉医科大学の大竹、順天堂大学の岡崎と共に、新生児期・乳児期発症のミトコンドリア病の分子遺伝学的診断や出生前診断体制構築を進める中で、今回この成果を得ることができました。本邦においてはこれまで、重症ミトコンドリア病の一つであるリー症候群を対象とした着床前診断^{*6}の報告はなされていましたが、絨毛検査や羊水検査を用いた出生前診断の報告はなされていませんでした。遺伝子解析技術の向上により、発症者の遺伝学的診断率は年々向上しており、今後出生前診断を希望するご家族の数が増えていくことが予測されます。出生前診断における大切なプロセスである遺伝カウンセリング^{*7}では心理社会的支援だけでなく、正確な情報提供がととても重要となります。より適切な遺伝カウンセリングや遺伝医療提供を行う際の正確な情報源とすることを目的に本報告をまとめました。

研究の内容

対象・方法

これまでに新生児期・乳児期発症の重症ミトコンドリア病と遺伝学的に診断されている罹患児を持つ両親・家族において出生前診断の希望があった13家族の18妊娠について対象としました。この18妊娠のうち、2例は出生前診断実施前に自然流産となり、16例について絨毛検査/羊水検査による出生前診断を実施しました。

なお、各家系の発症者の詳細については表1に示します。13例の発症者のうち、7例は生後1カ月未満での発症であり、残りの6例は生後1年以内の発症となっています。また、4例では発症者の兄または姉が新生児期もしくは乳児期に亡くなっています。現在の発症者の状況について、7例は1歳未満で亡くなっていました。残る6例のうち4例は1歳以降で亡くなり、2例は生存していますが重篤な経過を辿っています。

結果

出生前診断の結果について表2に示します。16例のうち5例はいずれかの両親と同じ常染色体劣性遺伝子の保因者でした。2例では病的バリエントは確認されませんでした。1例は発症者がX連鎖遺伝形式をとるTAZ遺伝子に変異をもつ家系であり、出生前診断検体を用いた遺伝子解析に先行して行った染色体核型解析において女兒であることが確認されました。TAZ遺伝子の変異においては女兒(性染色体の組み合わせはXX)では、一つのX染色体上の遺伝子に病的バリエントが存在しても疾患を発症する可能性は極めて低いため、遺伝子解析は実施しませんでした。残りの8例は家系内の発症者と同じ遺伝子型を持ち、家系内の発症者の経過や過去の報告からも重篤なミトコンドリア病を発症する可能性が高いことが示唆されました。

表 1 各家系における発症者の臨床情報(13 家系)

No.	性別	遺伝子変異	臨床診断	家系情報	初発症状	発症年齢	現在の状況
#1	女兒	<i>BOLA3</i> c.287A>G/c.287A>G	心筋症	近親婚なし	嘔吐	2カ月	死亡 (5カ月)
#2	女兒	<i>BOLA3</i> c.287A>G/c.287A>G	致死型乳児 ミトコンドリア病	近親婚なし	哺乳障害	24日	死亡 (11カ月)
#3	男児	<i>BOLA3</i> c.287A>G/c.287A>G	リー脳症、 福山型筋ジストロフィー	近親婚なし 兄が生後4カ月で死亡	乳酸アシドーシス、 高血糖, CK上昇	17日	死亡 (1歳5カ月)
#4	女兒	<i>ACAD9</i> c.1766-2A>G/ c.811T>G	非致死型乳児 ミトコンドリア病	近親婚なし 姉が生後6カ月で死亡	ミオトニア	5カ月	死亡 (1歳1カ月)
#5	女兒	<i>NDUFA6</i> c.805C>G/c.226T>C	リー脳症	近親婚なし	嘔吐	7カ月	死亡 (5歳)
#6	男児	<i>TUFM</i> c.440T>A/c.162delC	致死型乳児 ミトコンドリア病	詳細不明 兄が生後20日で死亡	超低出生体重	0日	死亡 (0カ月)
#7	男児	<i>TAZ</i> c.367C>T	心筋症	近親婚なし	チアノーゼ, 呼吸不全	8カ月	死亡 (8カ月)
#8	女兒	<i>ECHS1</i> c.176A>G/c.476A>G	致死型乳児 ミトコンドリア病	近親婚なし 姉が生後1日で死亡	乳酸アシドーシス	0日	死亡 (4カ月)
#9	男児	<i>MPV17</i> c.451_452dupC/ c.451_452dupC	肝障害	近親婚なし	体重増加不良	1カ月	死亡 (2歳9カ月)
#10	女兒	<i>RARS2</i> c.944G>C/c.944G>C	非致死型乳児 ミトコンドリア病	近親婚なし	嘔吐	2日	生存 (1歳)
#11	男児	<i>MPV17</i> c.451dupC/c.308_310del	肝障害	近親婚なし	急性呼吸窮迫症候群	0日	生存 (3歳)
#12	男児	<i>BOLA3</i> c.287A>G/c.287A>G (Maternal UPiD)	心筋症	近親婚なし	意識消失	4カ月	死亡 (4カ月)
#13	男児	<i>BOLA3</i> c.287A>G/c.136C>T	心筋症	近親婚なし	嘔吐	5カ月	死亡 (6カ月)

表 2 出生前診断の結果と妊娠経過

16妊娠に対して出生前診断を実施
絨毛検査: 9 例, 羊水検査: 6 例, 絨毛検査+羊水検査: 1例

いずれかの両親と同じ常染色体劣性遺伝子の保因者(5 例):
BOLA3 (#1-2, #2-1), *NDUFA6* (#5-1), *TUFM* (#6-1), *MPV17* (#9-1)

病的バリエントは確認されず:(2例)*BOLA3* (#3-1, #12-1)

染色体検査にて女性核型を確認:(1例) *TAZ* (#7-2)

家系内の発症者と同じ遺伝子型(8例)
ACAD9 (#4-2), *BOLA3* (#13-1), *MPV17* (#11-1, #11-2), *TAZ* (#7-1),
TUFM (#6-2), *RARS2* (#10-1), *ECHS1* (#8-1)

まとめ

これまでの報告のとおり、新生児期・乳児期発症のミトコンドリア病は重篤な経過を辿り、今回報告した7家系において発症者は1歳未満で亡くされていました。出生前診断を実施した16例のうち半数の8例で発症者と同じ遺伝子型が確認されました。

本報告はこれらの核遺伝子変異による重篤な新生児期・乳児期発症のミトコンドリア病を対象とした出生前診断に関して国内では初めての報告となります。本研究で対象とした発症者の経過はいずれも重篤であり、新生児期・乳児期発症のミトコンドリア病の治療の限界・予後改善の難しさを示しています。本報告により出生前診断において重要なプロセスである遺伝カウンセリングの中で、ご家族に提供する情報源を整備することができました。また、合わせて、英国で既に始まっているミトコンドリア遺伝子異常に基づくミトコンドリア病を対象とした核移植、また国内でも一部の疾患に関して技術開発が進んでいる着床前診断や遺伝子治療についても、我が国において活発な議論を進める契機になるものと思われま

さらに核遺伝子を含めた包括的な遺伝子診断の整備、重篤なミトコンドリア病の新たな病態解明と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

Prenatal diagnosis of severe mitochondrial diseases caused by nuclear gene defects: a study in Japan

日本における核遺伝子変異による重症ミトコンドリア病の出生前診断

著者名

Nana Akiyama, Masaru Shimura, Taro Yamazaki, Hiroko Harashima, Takuya Fushimi, Tomoko Tsuruoka, Tomohiro Ebihara, Keiko Ichimoto, Ayako Matsunaga, Megumi Saito-Tsuruoka, Yukiko Yatsuka, Yoshihito Kishita, Masakazu Kohda, Akira Namba, Yoshimasa Kamei, Yasushi Okazaki, Shinji Kosugi, Akira Ohtake, Kei Murayama

雑誌名

Scientific Reports

《本研究に係わる学会発表》

Akiyama N., Murayama K., Shimura M., et al. A newly identified mitochondrial tRNA modification due to QRSL1 mutations causes infantile mitochondrial disease. 12th Meeting of European Society of Human Genetics, Barcelona, Spain (June, 2016)

秋山奈々, 村山圭, 山崎太郎, 他. 核遺伝子異常によるミトコンドリア呼吸鎖異常症の出生前診断—10家系のレビュー— Prenatal diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders caused by nuclear gene mutations. 第63回 日本人類遺伝学会学術集会(2018)

《用語解説》

*1 認定遺伝カウンセラー[®]

日本遺伝カウンセリング学会、日本人類遺伝学会が共同認定している資格であり、平成 17 年度から認定制度がスタートしました。2020 年 4 月現在、日本国内で 267 名が認定を受けています。質の高い臨床遺伝医療を提供するために、遺伝医療の専門家である臨床遺伝専門医と連携し、遺伝に関する問題に悩むクライアントを援助するとともにその権利を守る専門家です。

*2 核遺伝子

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であり、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。

*3 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症します。特に幼少時期発症例は症状が多彩で重篤致死の症例が多いです。根治的治療法がなく、対症療法にとどまります。

*4 出生前診断

妊娠中に胎児の状態を調べる検査を出生前診断といいます。疾患の可能性を評価する超音波検査や新型出生前診断等の非侵襲的検査と、疾患の診断を行うための絨毛検査や羊水検査といった侵襲的検査の 2 つに大きく分けられています。絨毛検査は通常、妊娠 11 週～14 週で実施され、羊水検査は 15 週、16 週以降で実施されます。

*5 病的バリエーション

遺伝子の変化であるバリエーションには疾患発症の原因となる病的バリエーションと、疾患の発症には関与しないものがあります。遺伝形式によっても病的バリエーションの影響は異なります。常染色体劣性遺伝形式では、男女関係なく病的バリエーションが 2 つ揃うことで疾患を発症します。性別を決める性染色体が関わる X 染色体連鎖遺伝形式では、男児(性染色体の組み合わせは XY)の場合に X 染色体上の遺伝子に病的バリエーションが存在すると疾患を発症します。

*6 着床前診断

体外受精技術を用いて得られた受精卵の段階で、特定の遺伝性疾患や染色体異常があるかどうかを調べる検査です。

*7 遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングでは、遺伝に関わる悩みや不安、疑問などを抱えている方々に、まず科学的根拠に基づく正確な医学的情報を分かりやすくお伝えし、自分や家族に何が起きているのかを科学的に理解していくサポートをします。その上で、これまでのご自身やご家族の経験をお聞きしながら、自らの力で医療技術や医学情報を利用して課題を解決していけるよう、心理面や社会面も含めた意思決定の支援を行っています。