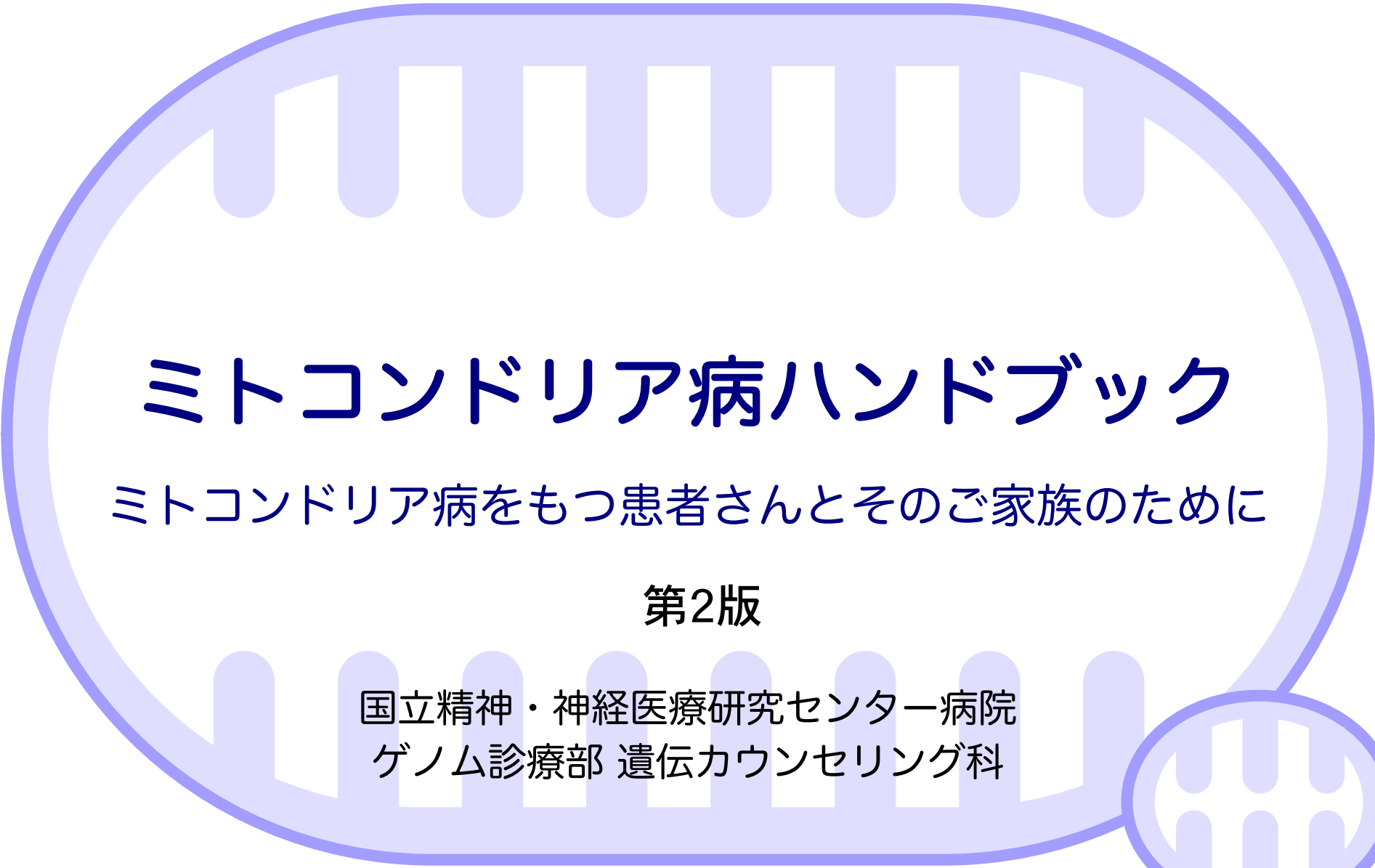


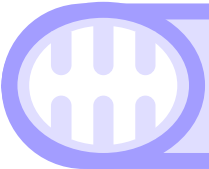


ミトコンドリア病ハンドブック

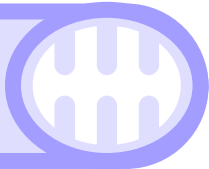
ミトコンドリア病をもつ患者さんとそのご家族のために

第2版

国立精神・神経医療研究センター病院
ゲノム診療部 遺伝カウンセリング科



もくじ



はじめに

ミトコンドリアとミトコンドリア病

ミトコンドリア

ミトコンドリアの機能障害・検査法・診断名

ミトコンドリア病の診断基準 (1) (2)

ミトコンドリア病の検査

ミトコンドリア病の検査

ミトコンドリア病のDNA (遺伝子) 検査

核DNA・染色体・遺伝子・タンパク質

ミトコンドリアDNA・遺伝子・タンパク質

代表的なミトコンドリアDNAの変化

ホモプラスミーとヘテロプラスミー

ミトコンドリア病の病理検査

ミトコンドリア病の生化学検査

ミトコンドリア病の症状

ミトコンドリア病の主な症状

卒中様症状を伴うミトコンドリア病

ミオクロヌスを伴うミトコンドリア病

慢性進行性外眼筋麻痺症候群

Leigh脳症

ミトコンドリア病の治療

ミトコンドリア病の治療法（対症療法）（原因療法）

ミトコンドリア病の患者・家族のための社会資源

代表的な医療・福祉制度

情報サイト

患者登録制度

ミトコンドリア病の遺伝

ミトコンドリアDNAの遺伝＝母系（母性）遺伝

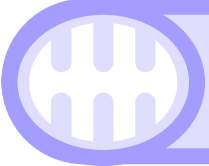
ミトコンドリアDNAの新しくおきた変化

核DNAの遺伝＝メンデル遺伝 顕性（優性）と潜性（劣性）

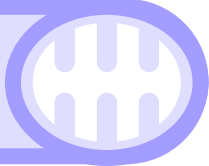
常染色体潜性遺伝（劣性遺伝） 常染色体顕性遺伝（優性遺伝）

X連鎖潜性遺伝（劣性遺伝） X連鎖顕性遺伝（優性遺伝）

出生前診断・着床前診断



はじめに



このハンドブックは、ミトコンドリア病をもつ患者さんとそのご家族に、病気への理解を深めるときの参考としていただくために作成しました。各項目について、イラストと文章での説明があります。

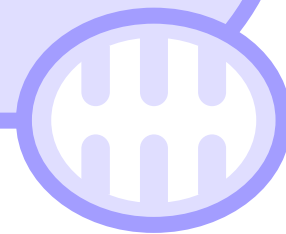
イラストは、医療者から当事者の方へ説明するときの資料として、文章は、当事者の方がご自身で読んで理解するときの補足説明として、利用していただけるようになっています。

分かりにくいところがあれば、医療者へお尋ねください。

また、ミトコンドリア病の症状は多様ですので、すべての患者さんには当てはまらない内容もたくさん書かれています。病気とうまく付き合っていくためには、それぞれの状況に合わせて対応することが大切ですので、ご自身の病気については、担当の医療機関等でよくご相談ください。

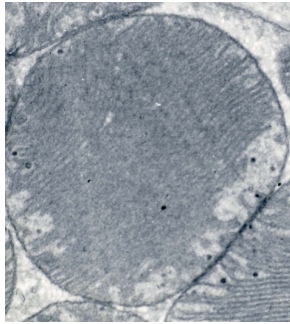


ミトコンドリアとミトコンドリア病

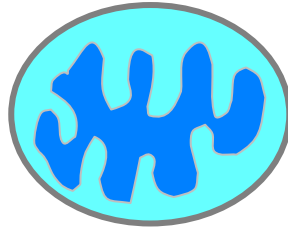


ミトコンドリア

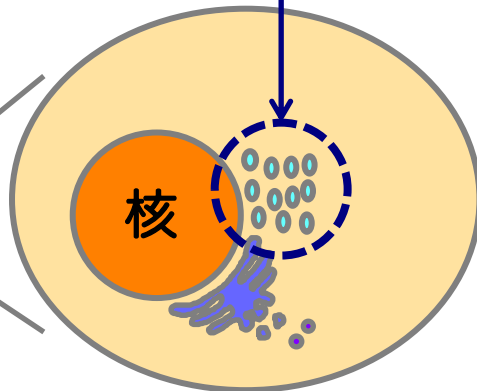
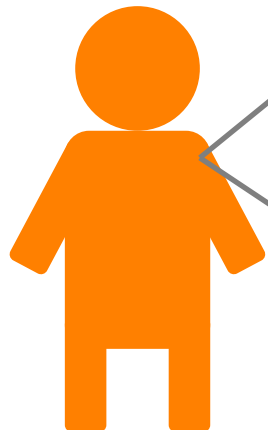
ミトコンドリア



(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

ミトコンドリアの機能障害
→ ミトコンドリア病

私たちの体は、たくさんの細胞でできています。

その細胞の一つ一つの中にミトコンドリアは存在しています。

一つの細胞に数百個のミトコンドリアが入っていて、

細胞に必要なエネルギーを作り出しています。

そのため、ミトコンドリアに機能障害が生じると細胞の働きが悪くなり、

さまざまな症状が現れます。これがミトコンドリア病です。

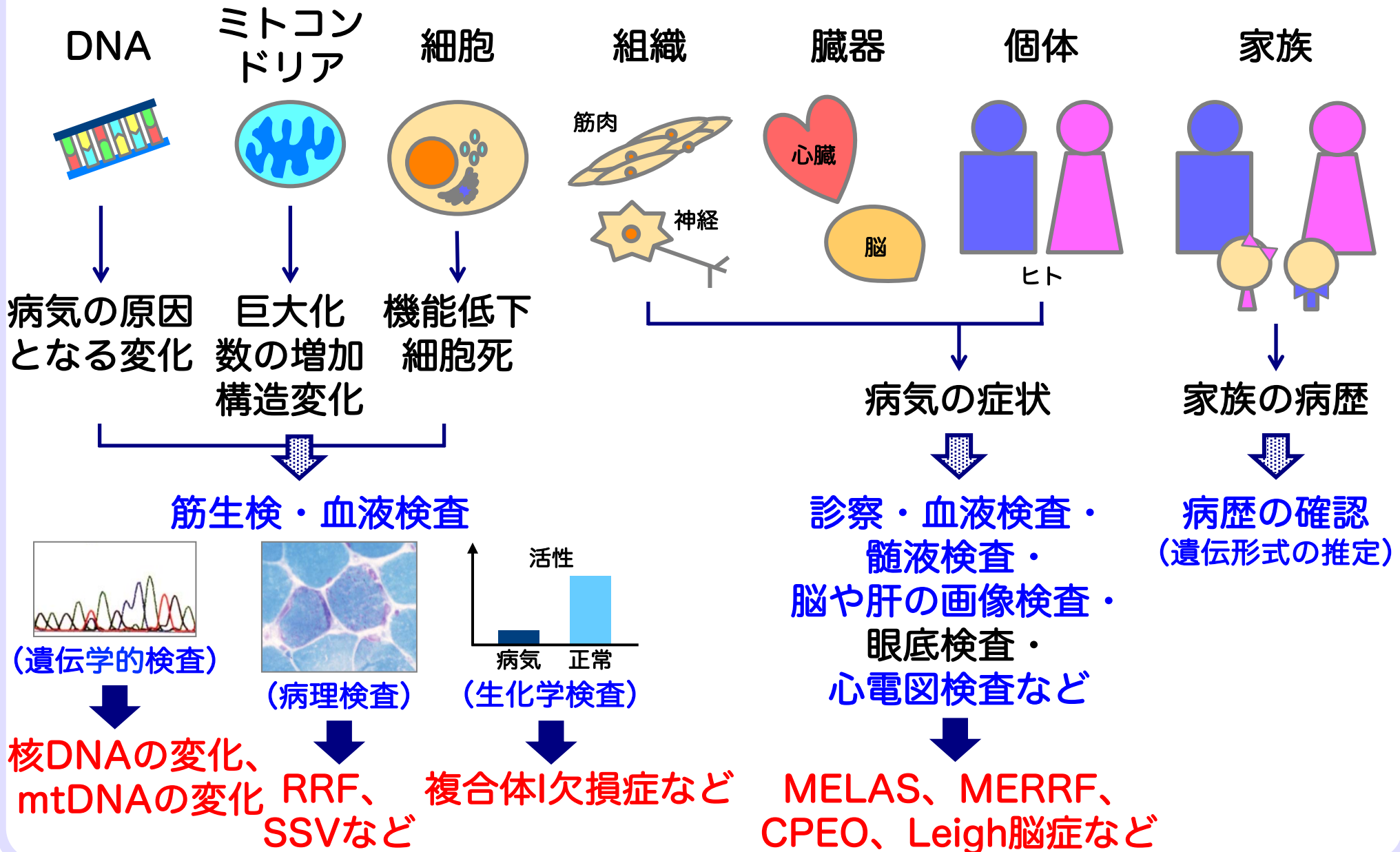
体のどこのミトコンドリアに機能障害が生じるかによって症状は異なります。

また、ミトコンドリアは、活性酸素の発生、アポトーシス（細胞死）、

カルシウムの貯蔵、感染の防御などにも関わっていて、

ミトコンドリア病以外のさまざまな病気にも関与しています。

ミトコンドリアの機能障害・検査法・診断名



ミトコンドリアの機能障害を調べる検査には多くの種類があります。
それは、ミトコンドリアの機能障害がさまざまな形で現れるためです。
たとえば、設計図であるDNAには、
病気の原因となる変化（病的バリエーション）が生じます。
DNAに病気の原因となる変化があるミトコンドリアは、
大きさや数、構造が変化し、そのミトコンドリアをもつ細胞は、
機能が低下したり、死んだりします。
そして私たちの体のさまざまな部分（臓器）に症状となって現れます。
DNAは先祖から代々受け継がれるものなので、
家族の中に同じような症状をもつ方がいる場合もあります。

指定難病医療費助成制度

ミトコンドリア病の診断基準（1）

（1）主症状

- ① 進行性の筋力低下、横紋筋融解症又は外眼筋麻痺を認める。
- ② 知的退行、記銘力障害、痙攣、精神症状、一過性麻痺、半盲、皮質盲、ミオクローヌス、ジストニア、小脳失調などの中枢神経症状のうち、1つ以上を認める。または手足のしびれなどの末梢神経障害を認める。
- ③ 心伝導障害、心筋症などの心症状、肺高血圧症などの呼吸器症状、糸球体硬化症、腎尿細管機能異常などの腎症状、強度の貧血などの血液症状、又は肝障害、黄疸、凝固能低下などの肝症状、体重増加不良、繰り返す嘔吐・下痢・便秘等の消化器症状を認める。
- ④ 低身長、甲状腺機能低下症などの内分泌症状や糖尿病を認める。
- ⑤ 強度視力低下、網膜色素変性などの眼症状、感音性難聴などの耳症状を認める。
- ⑥ 新生児期または乳児期に、発育異常、発達遅延を認める。

ミトコンドリア病は、平成27年（2015年）1月に、国の難病対策の一つである指定難病医療費助成制度の対象に認められました。この事業は、一定の条件を満たす病気を対象に、その患者さんの医療費を助成し、原因の究明や治療法の開発などに向けた調査研究を推進しようとする制度です。

指定難病としての「ミトコンドリア病」と診断されるためには定められた診断基準を満たす必要があります。

ここに掲げた診断基準は、令和6年4月から施行される予定のものです。具体的には、主症状として筋肉、中枢神経、心臓、肺、腎臓、血液、肝臓、内分泌、脾臓、眼、耳のいずれかに症状があることが要件となります。新生児期や乳児期には、あきらかな臓器の症状が現れていないこともあります。

いずれの場合も、次に示す「検査・画像所見」が明確に存在する時にミトコンドリア病の診断が付けられます。

指定難病医療費助成制度

ミトコンドリア病の診断基準（2）

（2）検査・画像所見

- ① ミトコンドリアDNAの質的、量的異常又はミトコンドリア関連分子をコードする核遺伝子変異を認める。 （遺伝学的検査所見）
- ② 骨格筋生検や培養細胞又は症状のある臓器の細胞や組織でミトコンドリアの病理異常を認める。 （病理検査所見）
- ③ ミトコンドリア関連酵素の活性低下、又はコエンザイムQ10などの中間代謝物の欠乏を認める。または、ミトコンドリアDNAの発現異常を認める。 （生化学検査所見）
- ④ 安静臥床時の血清又は髄液の**乳酸**値が繰り返して高い、又はMRスペクトロスコピーで病変部に明らかな**乳酸**ピークを認める。
- ⑤ 脳CT/MRIにて大脳基底核、脳幹に両側対称性の病変等を認める。 （脳画像所見）
- ⑥ 眼底検査にて、急性期においては蛍光漏出を伴わない視神経乳頭の発赤・腫脹、視神経乳頭近傍毛細血管蛇行、網膜神経線維腫大、視神経乳頭近傍の出血のうち1つ以上の所見を認めるか、慢性期（視力低下の発症から通常6か月以降）における視神経萎縮所見を両眼に認める。 （眼底検査所見）
- ⑦ 腹部エコー、CT/MRI、あるいは肝組織所見にて、脂肪肝、あるいは肝硬変の所見を認める。 （肝画像所見）

主症状と検査・画像所見の中で、満たす項目の種類と数により

Definite（確実）、**Probable（ほぼ確実）**、Possible（可能性あり）に分類される

本制度で医療費助成の対象になるのは、**Definite** か **Probable** と診断され、さらに「**重症度分類**」に照らして病状の程度が一定程度以上の場合です。

初めて指定難病の申請をする際には、難病指定医による「**臨床調査個人票**」と呼ばれる診断書の作成が必要となりますので、主治医の先生にご相談ください。

また、18歳未満の患者さんの場合には、小児慢性特定疾病医療費助成を受けられる場合があります。

申請する際には、小児慢性特定疾病指定医による「医療意見書」と呼ばれる診断書の作成が必要となりますので、主治医の先生にご相談ください。

なお、引き続き治療が必要と認められる場合には、有効期間終了前に継続手続を行うことにより、20歳未満まで延長することができます。



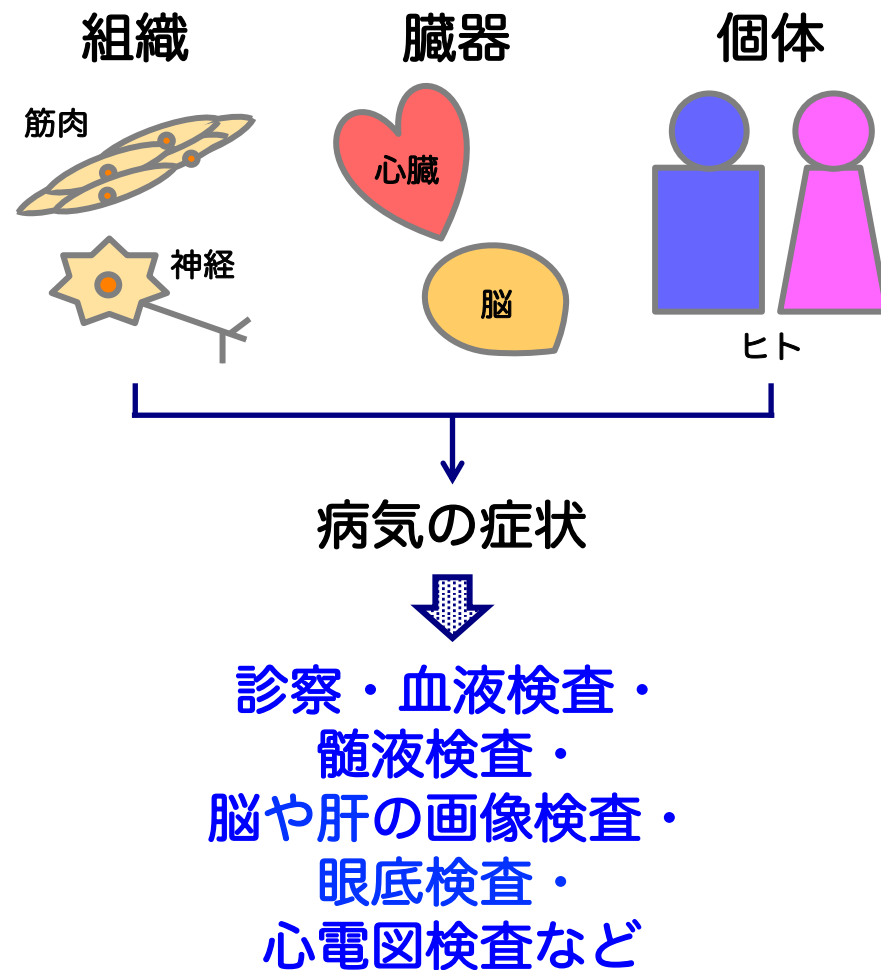
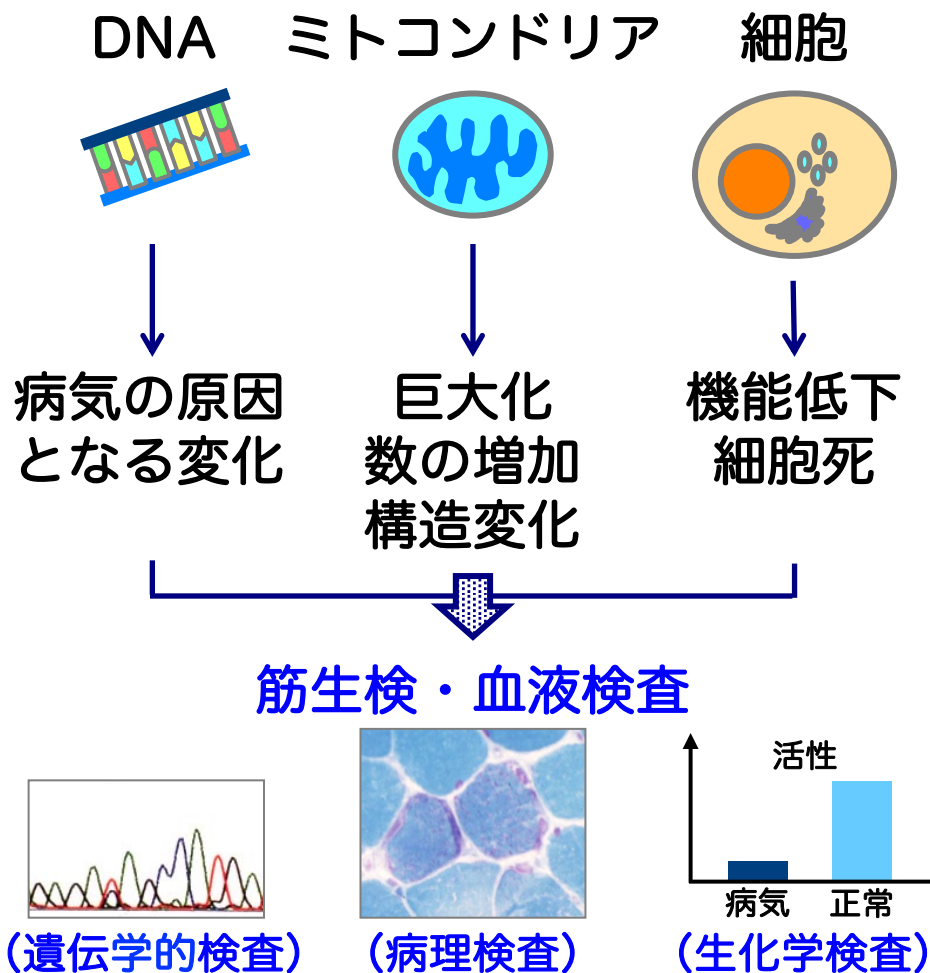
ミトコンドリア病の検査



ミトコンドリア病の検査

ミトコンドリア機能障害があるかどうか

どのような症状が出ているか



ミトコンドリア病の検査は、その目的によって大きく二つに分けられます。一つは、どのような症状が出ているかを調べるための検査（右）です。脳や肝の画像検査や心電図検査などを行い、さまざまな臓器に異常があるかどうかを調べます。

もう一つは、ミトコンドリアの機能障害を調べるための検査（左）です。筋生検や血液検査で採取した検体を用いて、DNA（遺伝学的）検査、病理検査、生化学検査を実施します。これによって、ミトコンドリアのDNA、形、働きを詳しく調べることができます。

ミトコンドリア病のDNA（遺伝学的）検査

核DNAの変化

酵素の一部となるタンパク質に
関係する遺伝子の変化

ミトコンドリアへのタンパク質の
輸送に関係する遺伝子の変化

ミトコンドリアの生合成に
関係する遺伝子の変化

ミトコンドリアDNAの働きに
関係する遺伝子の変化

ミトコンドリアDNA
の欠乏

ミトコンドリアDNA
の多重欠失／重複

ミトコンドリアDNAの変化

ミトコンドリアDNA
の一塩基の変化

ミトコンドリアDNA
の単一欠失／重複

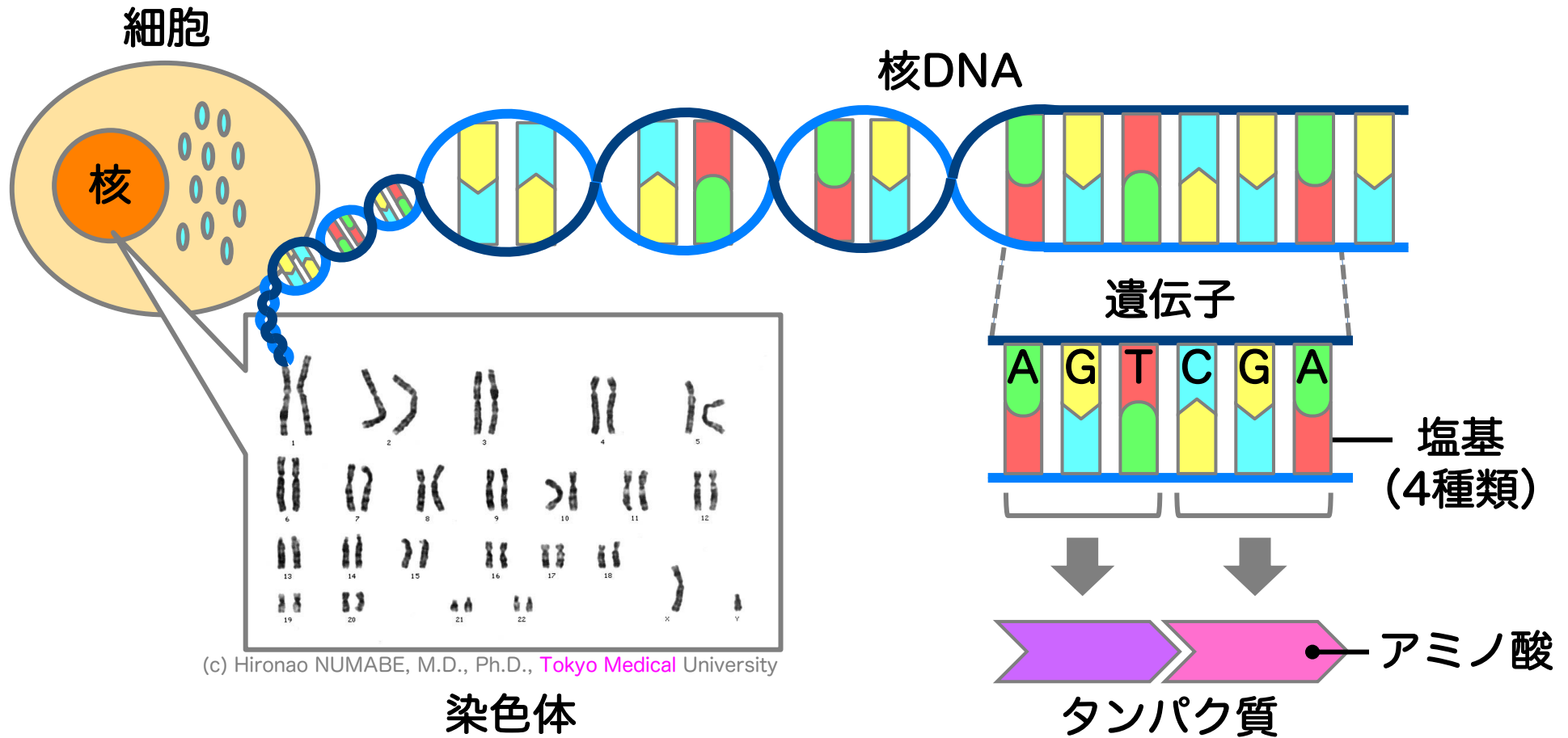
ミトコンドリアの機能低下＝ミトコンドリア病

DNA（遺伝学的）検査は、筋生検や採血によって採取した細胞からDNAを取り出して、特定の遺伝子に病気の原因となる変化があるかどうかを調べます。

病気の原因となる変化が見つければ、それが症状の原因であるということが分かります。

ミトコンドリア病の原因となる遺伝学的な変化は、核DNAの場合とミトコンドリアDNA場合があります。どちらのDNAにどのような変化が生じているかによって、その由来や次世代への遺伝の仕方が異なります。

核DNA・染色体・遺伝子・タンパク質

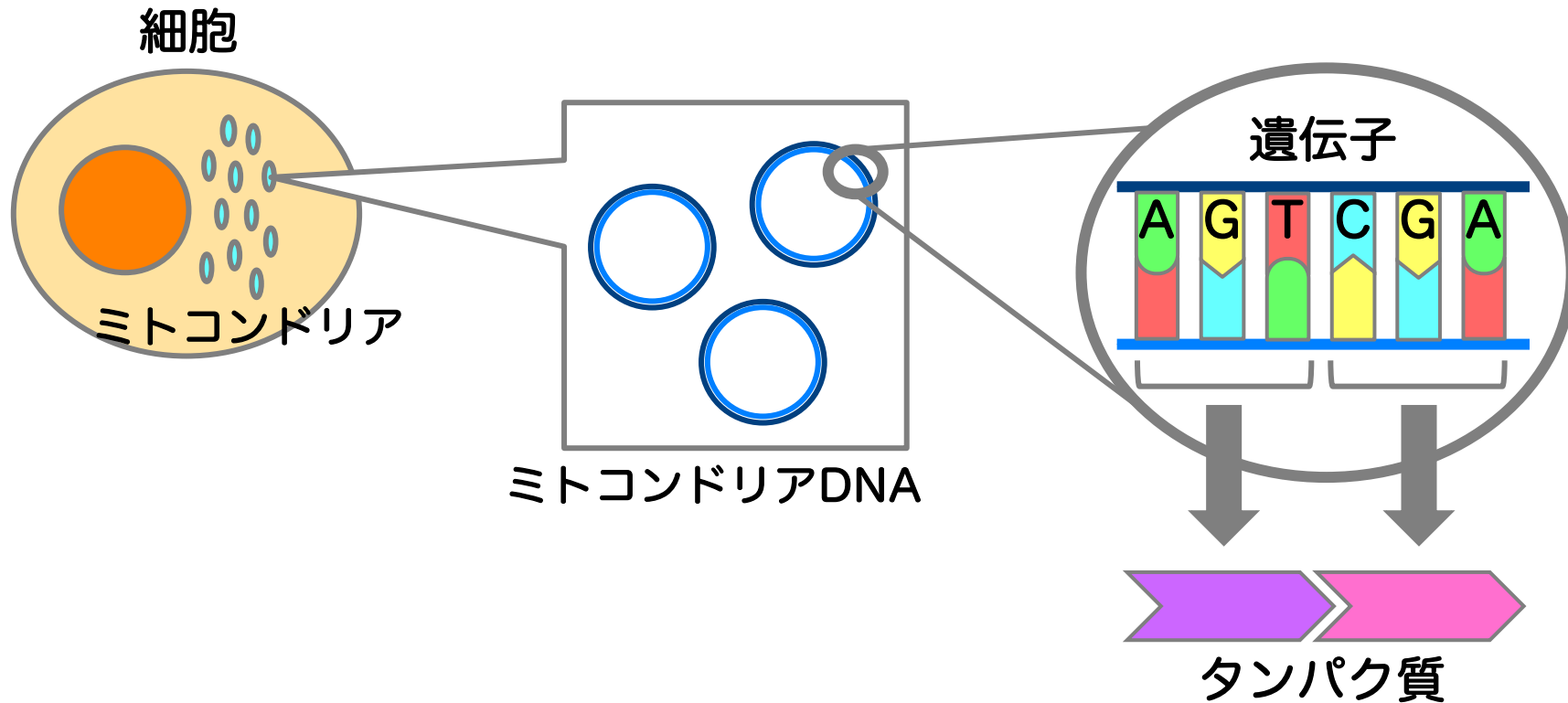


- ミトコンドリアに必要なタンパク質のうち、1500種類が核DNAの情報をもとに作られる
- 核DNAはミトコンドリアDNAの働きにも関与している

核DNAは、核という部分に入っているDNAで、
一般的には単に「DNA」と呼ばれることが多いようです。
核DNAは2本のひもが螺旋状に絡まったような構造をしています、
時期によって複数の棒のような状態で存在していて、染色体と呼ばれます。
DNAには、私たちの体を作ったり維持したりするのに必要な情報が
たくさんつまっていて、その一つ一つを遺伝子と呼んでいます。
塩基という4種類の物質（A・G・C・T）を暗号としてアミノ酸が作られ、
それが連なってタンパク質となります。
つまり遺伝子は私たちの体の設計図のようなものだと言えます。

ミトコンドリアに必要なタンパク質のうち、
約1500種類が核DNAの情報をもとに作られています。
核DNAはミトコンドリアDNAの働きにも関与しています。

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は、ミトコンドリアの中に入っているDNAです。
一つの細胞にはミトコンドリアが数百個存在していて、
それぞれにミトコンドリアDNAが複数個ずつ入っているため、
一つの細胞には数百～数千個のミトコンドリアDNAが入っています。
その構造は、2本のひもが輪になったような形をしています。

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ます。
ミトコンドリアDNAは変化が生じやすいことが知られていて、
その頻度は核DNAの約10倍とされています。

代表的なミトコンドリアDNAの変化

3243変異

→MELAS・CPEO・
MERRF・Leigh

3271変異

→MELAS

14484変異

→LHON

13513変異

→MELAS・Leigh

3460変異

→LHON

11778変異

→LHON・Leigh

8993変異

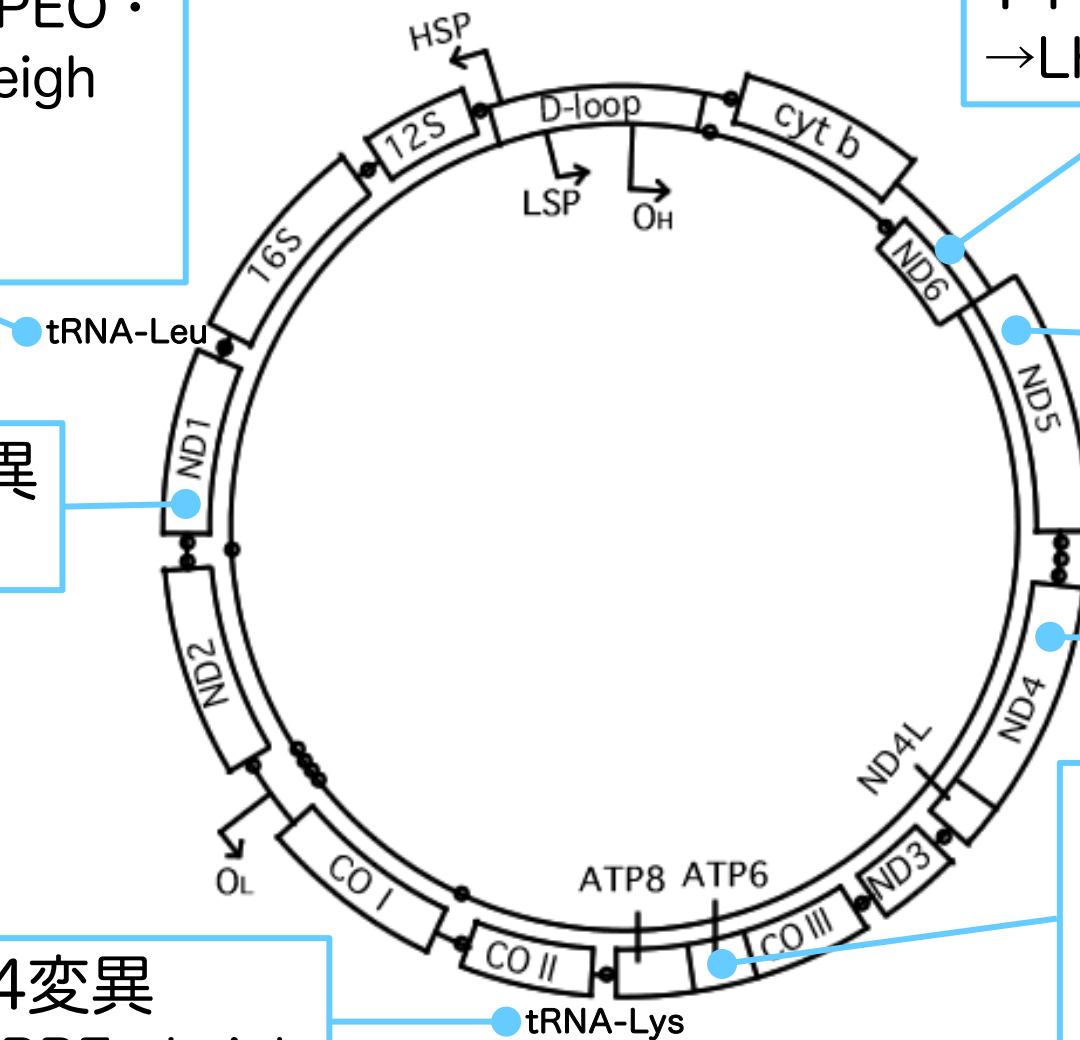
→Leigh

9176変異

→Leigh

8344変異

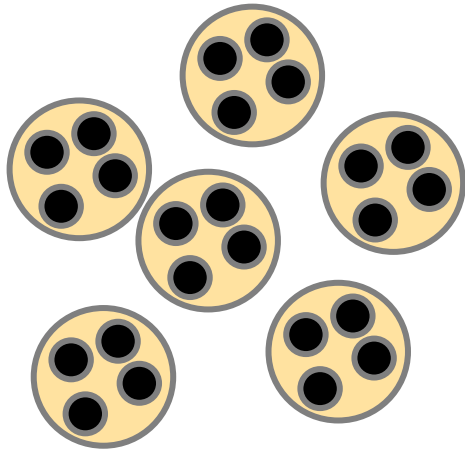
→MERRF・Leigh



ミトコンドリア病の患者さんのミトコンドリアDNAを調べると、さまざまな変化が見つかります。そのうちいくつかは病気との関連が明らかになっています。また、同じ変化によって異なる病気を発症したり、同じ病気が異なる変化によって発症したりすることが分かっています。

※病気の原因となる変化のことを「変異」と呼ぶため、上図では「変異」と記載しています。

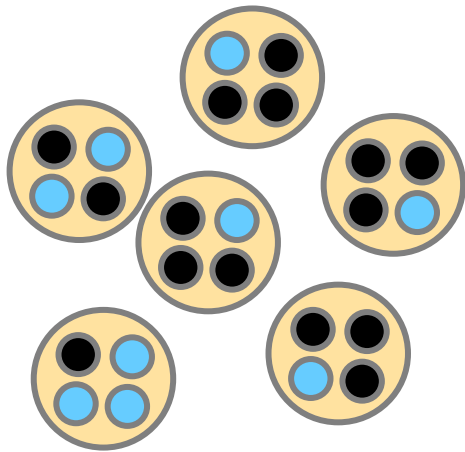
ホモプラスミーとヘテロプラスミー



ホモプラスミー

細胞中のミトコンドリアDNAが
すべて同じ（**病気の原因となる変化** または 正常）

● 変化あり
● 変化なし



ヘテロプラスミー

細胞中に正常なミトコンドリアDNAと
病気の原因となる変化をもつミトコンドリアDNAが
混在している

細胞や組織によって割合が異なる〈細胞／組織特異性〉
病気の原因となる変化をもつミトコンドリアDNAの割合が
一定以上になると機能が障害される

〈閾値（しきいち／いきち）効果〉

病気の原因となる変化をもつミトコンドリアDNAの割合は
細胞分裂のときに変化する

ミトコンドリアDNAの変化によって生じるミトコンドリア病の多くは、正常なミトコンドリアDNAと病気の原因となる変化をもつミトコンドリアDNAが混在している「ヘテロプラスミー」の状態で発症します。

この場合、

細胞や組織によって病気の原因となる変化をもつミトコンドリアDNAの割合が異なること（細胞／組織特異性）、
病気の原因となる変化をもつミトコンドリアDNAの割合が一定以上になると機能が障害されること（閾値効果）が特徴として挙げられます。

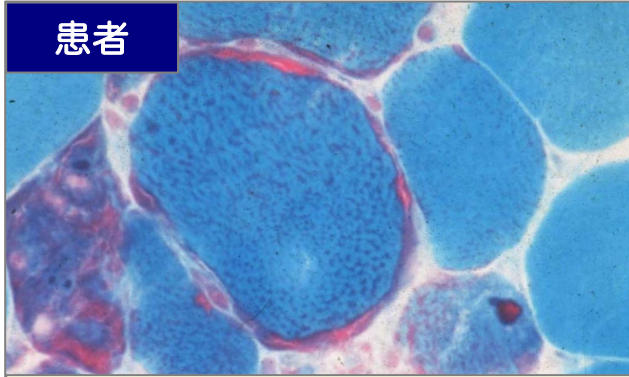
また、病気の原因となる変化をもつミトコンドリアDNAの割合は、細胞分裂のときに変化します。

つまり、一人の患者さんでも、体のどの部分にどのくらいの割合で病気の原因となる変化をもつミトコンドリアDNAをもっているかによって症状は異なり、さらにその割合は変化すると考えられています。

また、親から子へと伝わるときにも病気の原因となる変化をもつミトコンドリアDNAの割合は変化します。

ミトコンドリア病の病理検査 (左：光学／右：電子顕微鏡下の所見)

患者



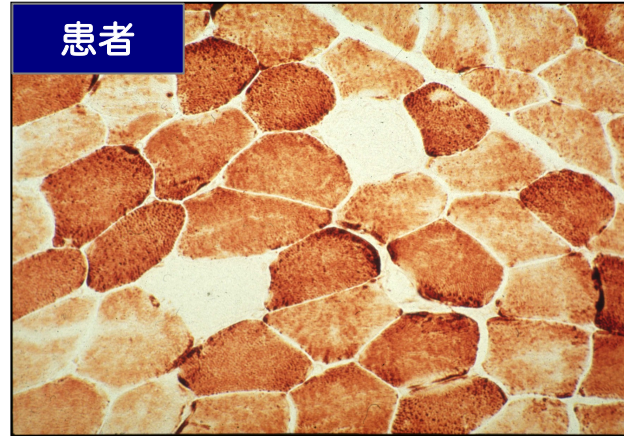
ゴモリ・トリクローム染色



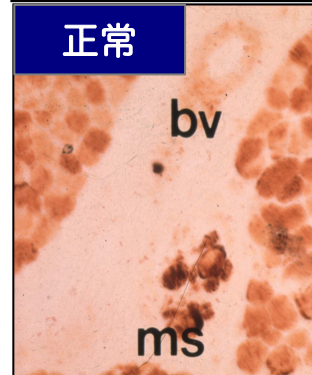
赤色ぼろ線維

Ragged Red Fiber; RRF

患者



正常



患者

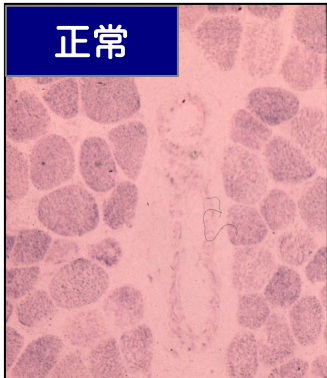


チトクロムc酸化酵素 (COX) 活性染色

COX欠損

COX deficiency

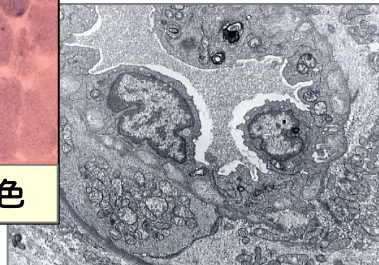
正常



患者



コハク酸脱水素酵素 (SDH) 活性染色

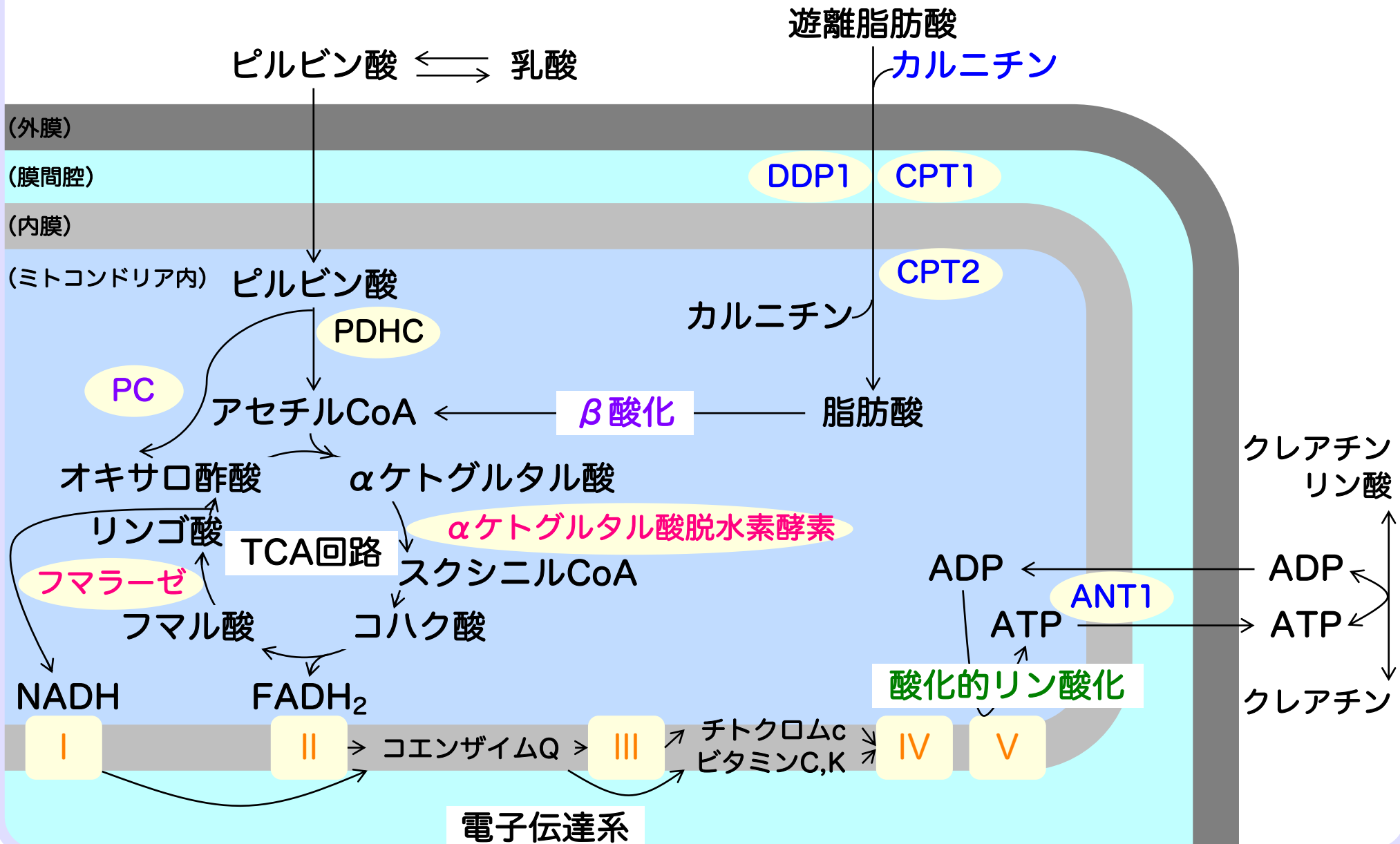


高SDH活性血管

Strongly SDH-reactive blood vessel; SSV

病理検査は、筋生検などをおこなって細胞を採取し、薬品（染色液や反応液）で処理した後、顕微鏡で細胞の特徴を観察します。ミトコンドリア病の患者さんでは写真のような特徴的な所見が見られます。これらの所見があればミトコンドリアや細胞に変化があるということが分かります。

ミトコンドリア病の生化学検査



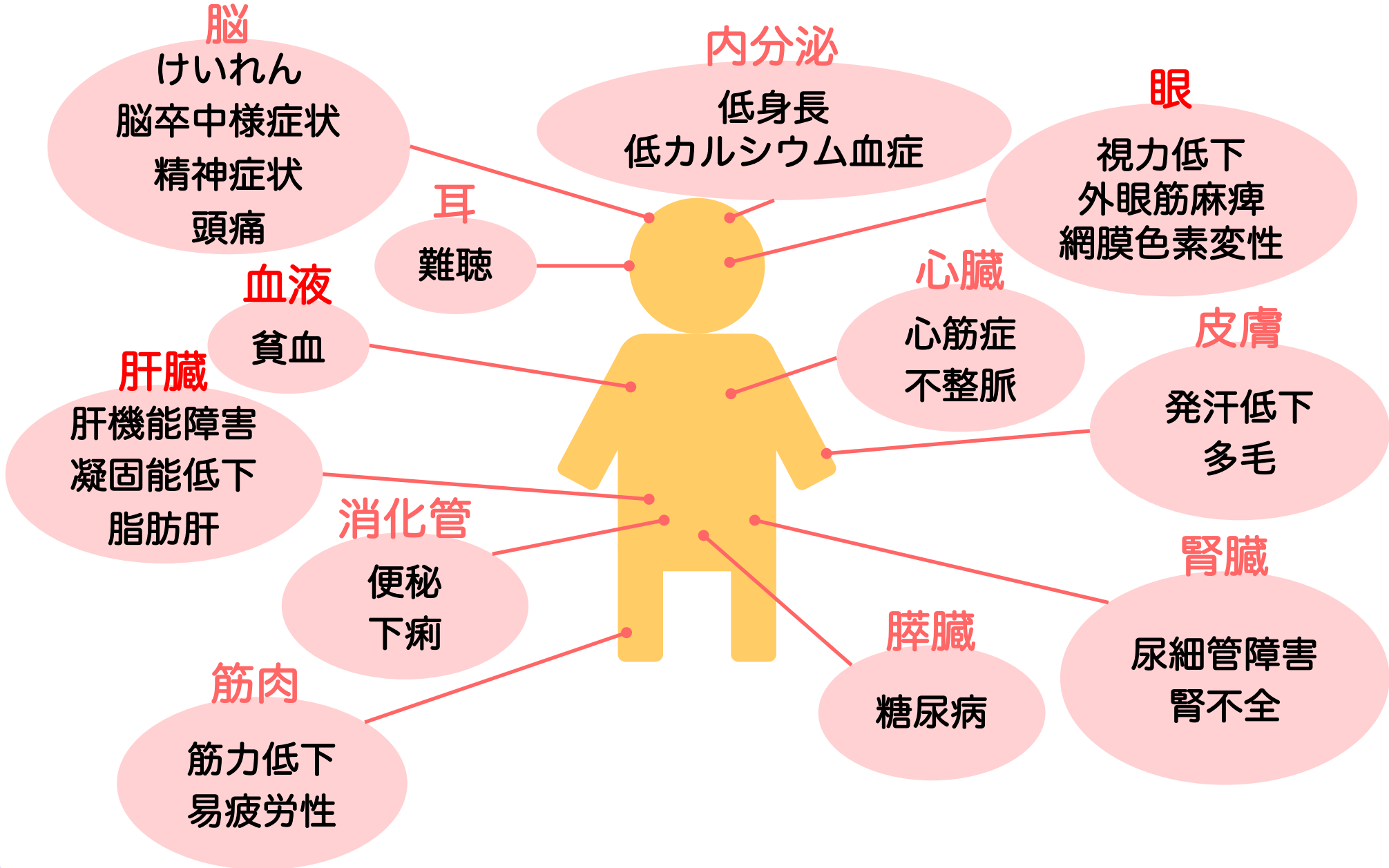
生化学検査では、筋肉や培養細胞を用いて、
ミトコンドリアの働きを調べます。
ミトコンドリアでは、私たちが摂取した栄養素が、
酵素と呼ばれるたんぱく質の働きによって順序よく分解されていきます。
その過程でエネルギーが合成されます。
このエネルギー合成に関わっている酵素や、
合成中に消費・産生される物質を測定することによって、
どの段階に機能障害があるのかを調べることができます。



ミトコンドリア病の症状



ミトコンドリア病の主な症状



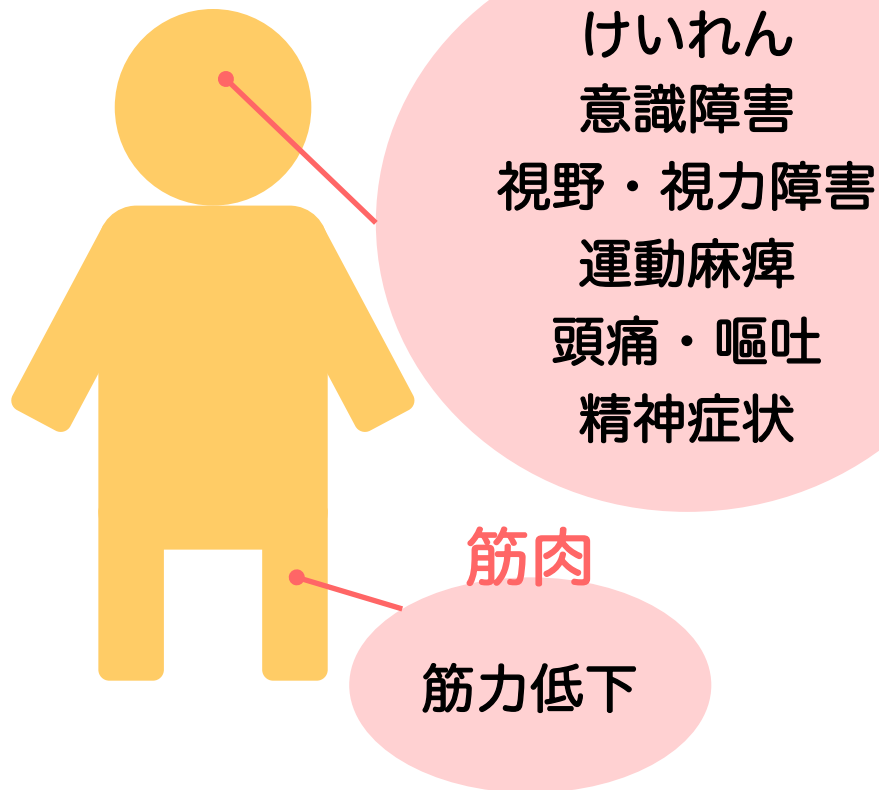
ミトコンドリアは体中の細胞に存在しているため、
ミトコンドリア病の症状は体のさまざまなところに現れます。
そのため、一人の患者さんがいくつもの症状をもっている場合には、
ミトコンドリア病が疑われることになります。
特にエネルギーを多く必要とする脳や筋肉などは症状が出やすいことが
知られていて、ミトコンドリア病は「ミトコンドリア脳症」
「ミトコンドリア脳筋症」と呼ばれることもあります。

症状によって、卒中様症状を伴うミトコンドリア病（MELAS）、
ミオクローヌスを伴うミトコンドリア病（MERRF）、
慢性進行性外眼筋麻痺症候群（CPEO）、Leigh脳症など、
さまざまな病気に分類されます。

卒中様症状を伴うミトコンドリア病

Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis
and stroke-like episodes; **MELAS** (メラス)

〈主な症状〉



発症時期＝小児～成人

〈遺伝学的検査〉

mtDNAの一塩基の変化

＝母系遺伝、まれに新しくおきた変化

核DNAの変化

＝メンデル遺伝

〈病理〉

特徴的变化あり

〈生化学〉

髄液・血中乳酸値が中～高度に上昇

電子伝達系酵素複合体活性 (I、IV、複
数) が低下

〈画像〉

異常所見あり

卒中様症状を伴うミトコンドリア病（MELAS）には、
急激な意識障害や運動麻痺など脳卒中に似た症状が現れるという特徴があります。

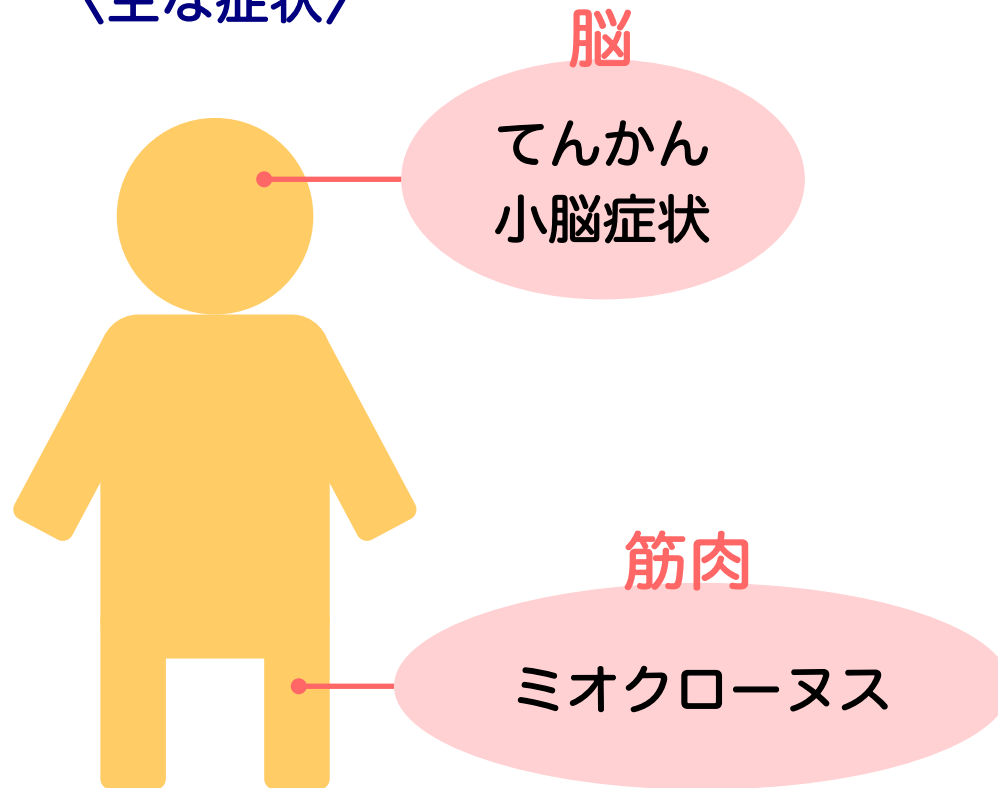
心臓や膵臓、耳、内分泌器官などの臓器に症状がおこる場合もあります。
症状の種類や程度は患者さんごとに異なり、
一人の患者さんでも時間とともに変化することがあります。

多くの患者さんで、ミトコンドリアDNAの一塩基の変化が見つかるため、
通常は母系遺伝すると考えられますが、中には当てはまらない人もいます。
（遺伝については後のページに詳しい解説があります。）

ミオクローヌスを伴うミトコンドリア病

Myoclonic epilepsy with ragged-red fibers; **MERRF** (マーフ)

〈主な症状〉



発症時期＝小児～成人

〈遺伝学的検査〉

mtDNAの一塩基の変化

＝母系遺伝、まれに新しくおきた変化

核DNAの変化

＝メンデル遺伝

〈病理〉

特徴的变化あり

〈生化学〉

血中乳酸値が中～高度に上昇

ミオクローヌスを伴うミトコンドリア病（MERRF）の症状は、主に脳と筋肉に現れます。体がふらついたり（小脳症状）、自分の意思とは関係なく筋肉が動いたりします（ミオクローヌス）。まれに脳卒中のような症状がおこることもあります。

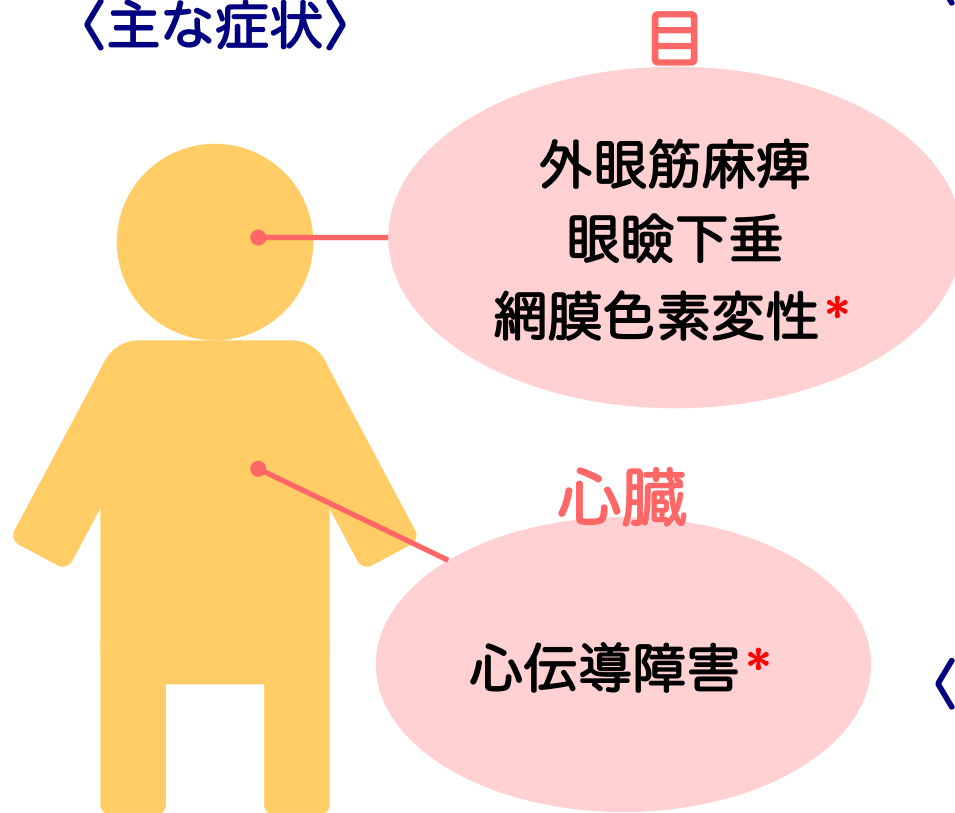
多くの患者さんで、ミトコンドリアDNAの一塩基の変化が見つかるため、通常は母系遺伝すると考えられますが、中には当てはまらない人もいます。

慢性進行性外眼筋麻痺症候群

Chronic progressive external ophthalmoplegia;

CPEO (シーピーイーオー)
〈遺伝学的検査〉

〈主な症状〉



発症時期＝小児～成人

* = Kearns-Sayre (カーンズ・セイヤー) 症候群

mtDNA単一欠失

＝新しくおきた変化、まれに母系遺伝

mtDNAの一塩基の変化

＝母系遺伝、まれに新しくおきた変化

mtDNA重複

＝新しくおきた変化または母系遺伝

mtDNA多重欠失（核DNAの変化）

＝新しくおきた変化またはメンデル遺伝

〈病理〉

特徴的变化あり

〈生化学〉

血中乳酸値が軽度上昇

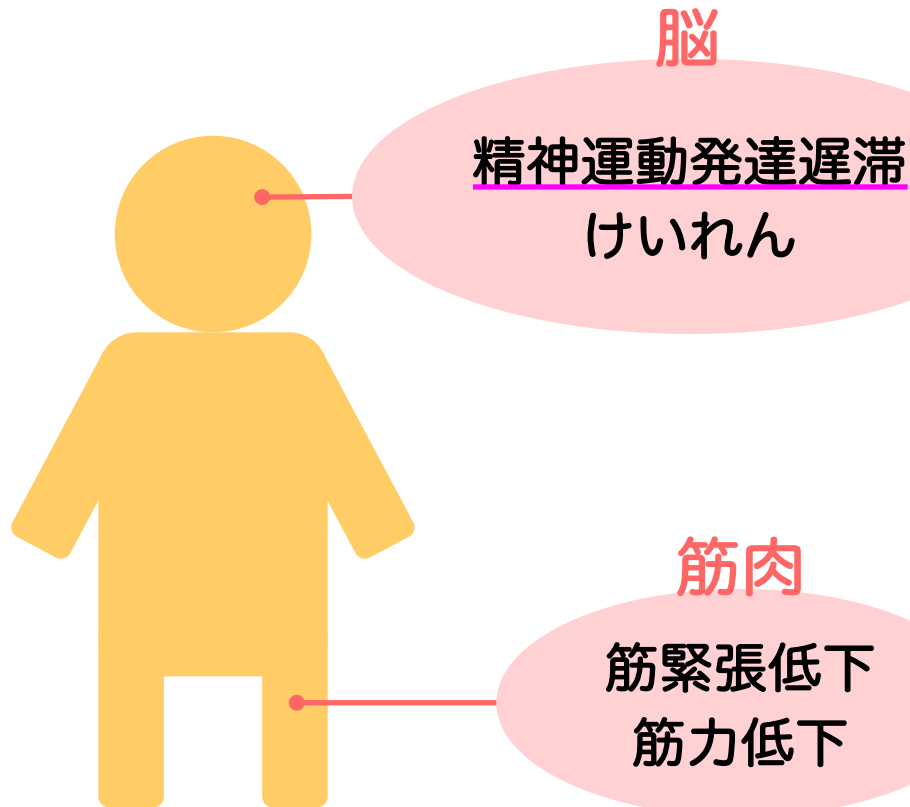
慢性進行性外眼筋麻痺症候群（CPEO）の主な症状は、目の周りの筋肉が麻痺して眼球を動かせなくなることです。これに網膜の変性と心臓の伝導障害を合併する場合、Kearns-Sayre症候群と呼ばれます。

骨格筋、膵臓、腎臓、消化管などの臓器に症状が現れることもあります。遺伝学的検査では、多くの場合、ミトコンドリアDNAの変化が認められます。

変化の種類によって、由来や次世代への遺伝の仕方が異なります。

Leigh (リー) 脳症

〈主な症状〉



発症時期＝乳幼児～小児

〈遺伝学的検査〉

mtDNAの一塩基の変化

＝母系遺伝、まれに新しくおきた変化

核DNAの変化

＝メンデル遺伝

〈病理〉

特徴的变化なし

〈生化学〉

髄液・血中乳酸値が高度に上昇

電子伝達系酵素複合体活性（I、II、IV、V、複数）が低下

ATP合成が低下

〈画像〉

特徴的な所見あり

Leigh脳症では、脳と筋肉に主な症状が現れます。

通常は乳幼児期に発症し、精神運動発達の遅れや退行、けいれん、筋緊張や筋力の低下といった症状が見られます。

ただし発症時期や進行の度合いは患者さんによってさまざまです。

原因は、ミトコンドリアDNAに変化がおきている場合と核DNAに変化がおきている場合があります。

原因によって、由来や次世代への遺伝の仕方が異なります。

※退行：お座りや歩行、ことばなど、できていたことができなくなること



ミトコンドリア病の治療



ミトコンドリア病の治療法（対症療法）

脳

てんかんに対する
抗てんかん薬
迷走神経刺激法
外科治療

内分泌

低身長に対する
成長ホルモン治療

耳

難聴に対する
人工内耳

肝臓

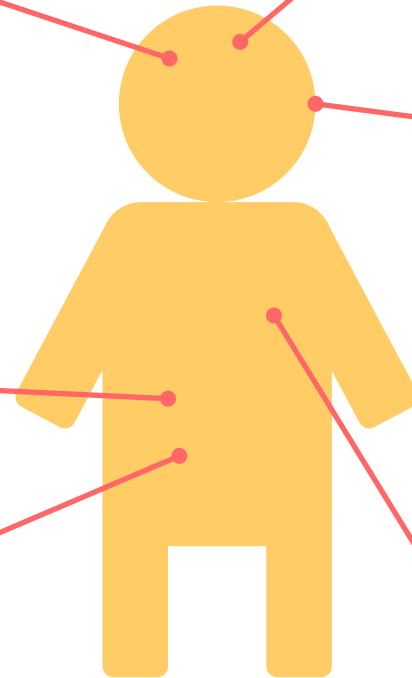
肝不全に対する
肝移植

膵臓

糖尿病に対する
血糖降下薬
インスリン

心臓

心伝導障害に対する
ペースメーカー・
ICD植込み術
心臓移植



ミトコンドリア病の治療法は、大きく二つに分かれます。
一つは、現れている症状を和らげる対症療法です。

糖尿病、てんかん、低身長、肝不全など、
有効な治療法が確立されている症状に対しては、
その治療法が用いられます。

難聴や心伝導障害については、医療機器を利用することで、
低下した臓器の機能を補うことができます。

対症療法は、各臓器の専門医に診てもらうことが望ましいですので、
診療科の多い病院を中心として医療を受けることをお勧めします。

ミトコンドリア病の栄養療法



食事の注意点

- ・ 日常生活の活動度に応じたカロリー量を計算する
- ・ ビタミンを多く含むバランスのよい食事をとる

〈呼吸鎖複合体Ⅰ欠損症〉

高脂質・低炭水化物栄養療法が有効な場合がある

〈PDHC欠損症〉

ケトン食が有効な場合がある

〈小児難治性てんかん〉

登録外特殊ミルクの適応疾患

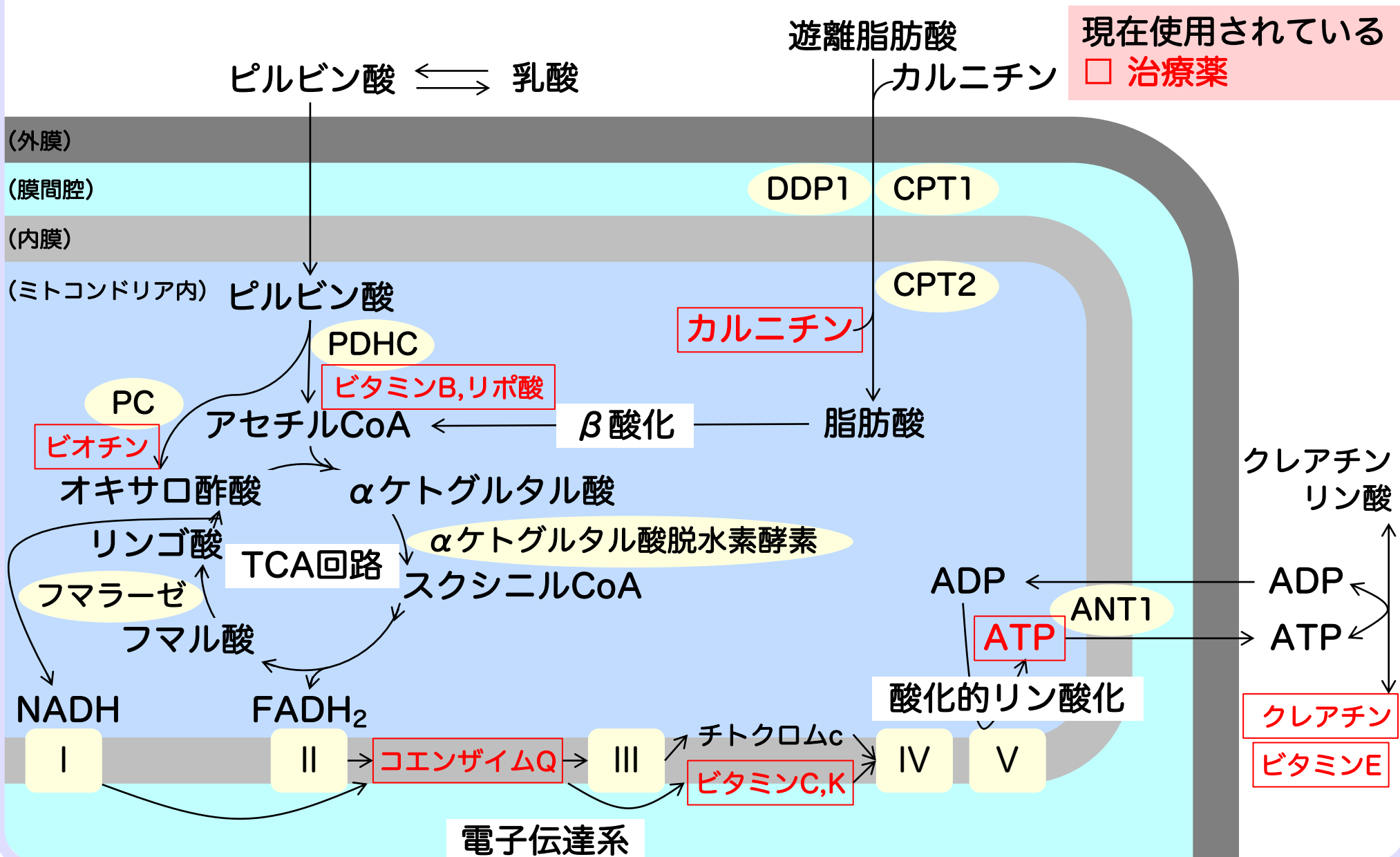
現在、ミトコンドリア病に対する栄養療法として確立されたものではありません。

さまざまな重症度があるため、日常生活の活動度に応じたカロリー量を計算し、ビタミンを多く含んだバランスのよい食事をとることが推奨されます。

脱水や電解質異常、低血糖などには注意しましょう。

高脂質・低炭水化物栄養療法やケトン食、
特殊ミルクなどの栄養療法は医師の指導のもとに行われますので、
主治医の先生に指示を仰ぎましょう。

ミトコンドリア病の治療法（原因療法）



もう一つの治療法は、
病気の原因であるミトコンドリア機能の低下を改善させる原因療法です。
ミトコンドリアでの代謝に関わる物質やビタミンなども使用されていますが、
現時点では、有効性が証明されているものは限られます。
MELASという病気の患者さんに対しては、タウリンの内服により
脳卒中様発作を抑制する効果が認められ、保険薬として承認されています。

また、生活上の注意点としてミトコンドリア機能を低下させるような行動は
避けることが望ましいと考えられます。

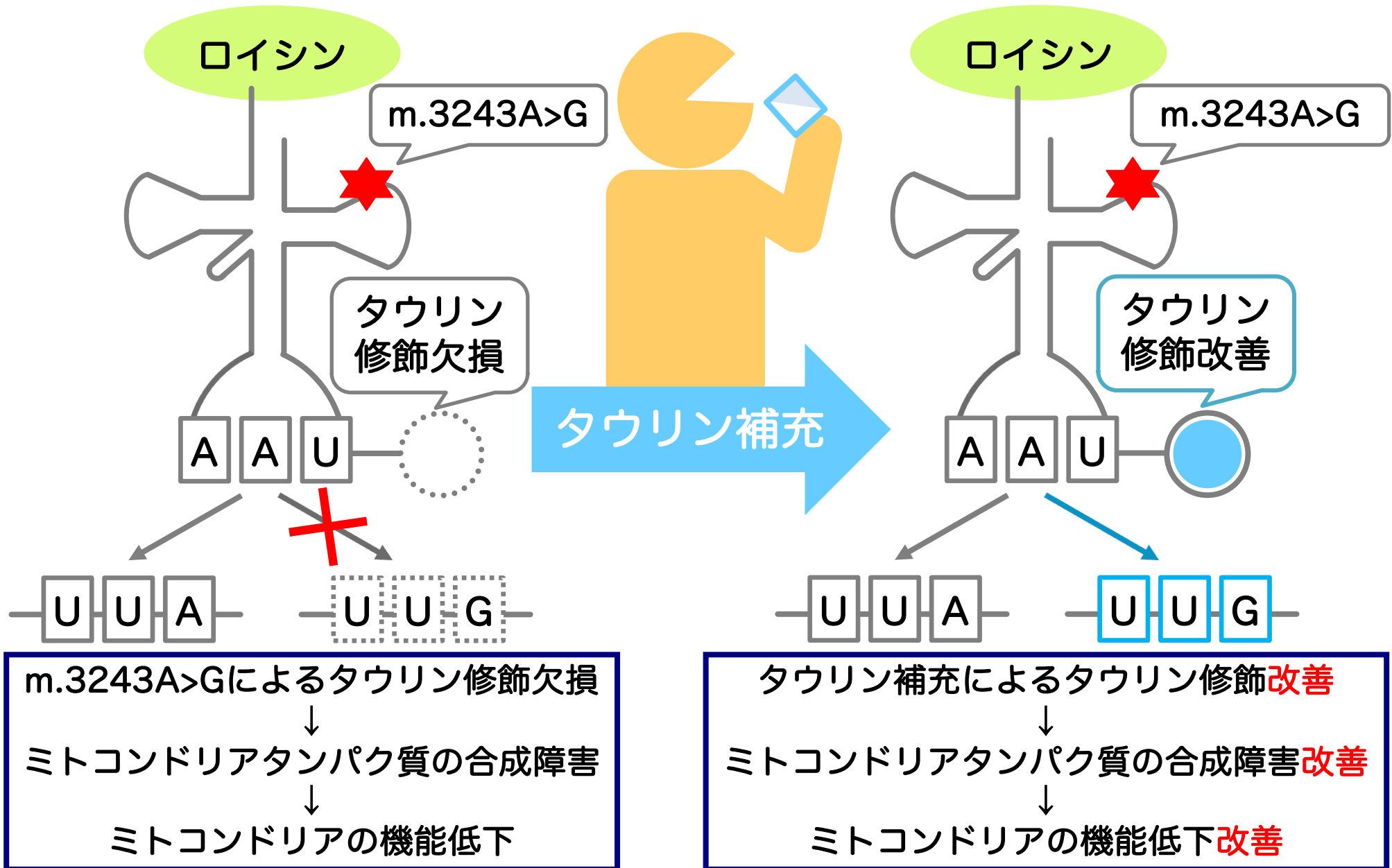
飲酒、過食や飢餓は、ミトコンドリアに負担をかけます。

睡眠は十分とることが大切です。

感染をきっかけに症状が悪化することもありますので、注意しましょう。

栄養バランスのよい、ビタミンの多い食事と適度の運動、
生活リズムを整えることが、なにより重要です。

タウリン補充治療の仕組み



ミトコンドリアDNAのm.3243A>Gという変化をはじめ、
いくつかの一塩基の変化をもつMELASの患者さんは、
ミトコンドリア転移RNAのタウリン修飾が阻害されることが分かりました。
タウリン修飾が阻害されると、ミトコンドリア内のタンパク質が
合成されなくなり、病気が発症する一因と考えられています。

タウリン補充療法では、タウリンを大量に服用することで、
ミトコンドリア転移RNAのタウリン修飾欠損が改善し、
ミトコンドリア内のタンパク質合成と機能が改善すると考えられています。



ミトコンドリア病の 患者・家族のための社会資源



代表的な医療費助成制度

指定難病医療費助成制度

対象：
指定難病の診断基準を満たし「重症度分類」に照らして病状の程度が一定以上の人
（軽症者でも高額な医療※を継続することが必要な人は対象） ※条件あり

内容：
医療費の助成

小児慢性特定疾病医療費助成制度

対象：
小児慢性特定疾病の認定基準を満たす症状をもつ18歳未満の子ども
（18歳到達後も引き続き治療が必要と認められる場合、20歳未満の人も対象）

内容：
医療費の助成

高額療養費制度

対象：
同一月（1日から月末まで）にかかった医療費の自己負担額が一定額を超えた人

内容：
医療費の払い戻し

ミトコンドリア病患者さんが利用を検討できる
代表的な医療費助成制度をご紹介します。

指定難病医療費助成制度、小児慢性特定疾病医療費助成制度は、
それぞれ指定の医療機関を受診し、
申請に必要な書類を指定医に記載してもらう必要があります。
病気の状態によって、助成制度の対象外となる人もいます。
詳しくは、主治医の先生や通院している病院の医療福祉相談室、
お住まいの市町村の担当窓口や保健所にご相談ください。

また、高額療養費制度の支給申請方法はご自身が加入されている
公的医療保険（健康保険組合・協会けんぽ・共済組合など）に
お問い合わせください。

代表的な福祉制度

障害福祉サービス

対象：

身体または知的障害のある人（児童含む）、精神障害のある人、難病患者等で一定の障害のある人

内容：

介護給付（居宅介護や重度訪問介護など）

訓練等給付（自立訓練や就労移行支援など）

介護保険

対象：

介護が必要と認定された一定年齢以上の人

内容：

ケアプランにもとづいた介護サービスの利用

身体障害者手帳

対象：

認定基準を満たす障害をもつ人

内容：

補装具の交付・税金の減免・交通費の割引など

障害年金

対象：

障害をもつ年金加入者

内容：

年金の給付

.....

その他：特別障害者手当・障害児福祉手当など（所得制限あり）

ミトコンドリア病患者さんが利用を検討できる
代表的な福祉制度をご紹介します。
利用できる制度は、病気の状態やお住まいの地域などによって異なります。

自治体が独自に実施している制度もありますので、
詳しくは、お住まいの市区町村の担当窓口、保健所、
通院している病院の医療福祉相談室などでご相談ください。

制度をよく理解して有効に利用することで、
療養生活をより快適に過ごすことができるでしょう。

情報サイト



難病情報センター

病気の解説や研究班の活動など

<http://www.nanbyou.or.jp/>



日本ミトコンドリア学会

ドクター相談室や学術活動など

<http://www.j-mit.org/>

ミトコンドリア病

患者・家族の会

病気に関する情報共有など

<http://mcm.sakura.ne.jp/wpnew/>



インターネット上の情報源には、
国の「難病情報センター」や専門家による「ミトコンドリア学会」、
当事者による「ミトコンドリア病患者・家族の会」のページがあります。
ミトコンドリア病についてのさまざまな情報が公開されています。



ミトコンドリア病の患者登録制度



患者登録制度

Remudy (レムディ)

対象：
ミトコンドリア病患者さん

ホームページ：
<http://www.remudy.jp/mitd/>

The screenshot shows the Remudy website homepage. At the top, there's a navigation bar with links for 'Home', 'Project Information', 'About Registration', 'Mitochondrial Disease', and 'News/Latest Medical Information'. Below this is a large banner for 'Mitochondrial Disease' with the text 'Clinical research and new drug development promotion, aiming for smooth clinical trials and treatment implementation as the purpose of patient registration.' To the right of the banner is a box for 'Registration for patients who wish to register' with a 'Download registration form' button and a link to the 'WEB registration system'. Below the banner are three main sections: 'For patients', 'For medical professionals', and 'For pharmaceutical companies/researchers'. Each section contains a brief description of the registration system and its benefits. At the bottom, there are sections for 'Project Information' and 'News/Latest Medical Information'.

J-MO Bank

対象：
新生児期・小児期発症の
ミトコンドリア病患者さん

ホームページ：<http://mo-bank.com/>

The screenshot shows the J-MO Bank website homepage. At the top, there's a navigation bar with links for 'Home', 'About J-MO Bank', 'J-MO Bank Registration Sheet', 'List of Precision Examination Facilities', 'Treatment Manual', 'About NPO法人 JAMP-MIT', 'JaSMIn/MC-Bank', 'Contact Information', 'News/Latest Medical Information', 'Research Content', and 'Link Collection'. Below this is a large banner with a colorful illustration of four children holding hands under a rainbow, with the text 'J-MO Bank' in large green letters. To the right of the banner is a box for 'Registration for patients who wish to register' with a 'Download registration form' button and a link to the 'WEB registration system'. Below the banner are three main sections: 'For patients', 'For medical professionals', and 'For pharmaceutical companies/researchers'. Each section contains a brief description of the registration system and its benefits. At the bottom, there are sections for 'Project Information' and 'News/Latest Medical Information'.

ミトコンドリア病患者さんを対象とした患者登録制度が始まっています。

患者登録制度は2つあり、どちらも治療研究および新薬開発の促進と、円滑な臨床試験・治験実施などを目的としています。

登録を希望される患者さん、あるいはご家族が登録の手続きをする仕組みで臨床情報の記入は主治医の先生に協力してもらう必要があります。

患者登録を検討される場合には、それぞれの患者登録制度のホームページで登録方法をご確認ください。

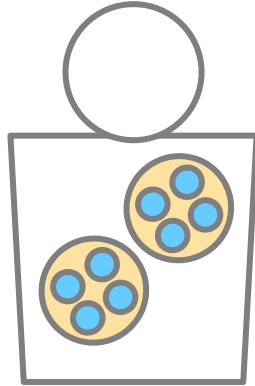


ミトコンドリア病の遺伝

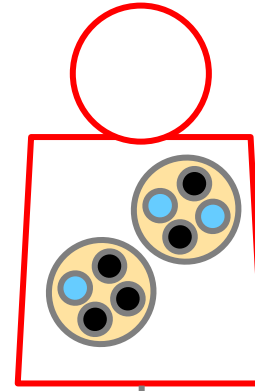


ミトコンドリアDNAの遺伝 = 母系（母性）遺伝

父親
(健常)

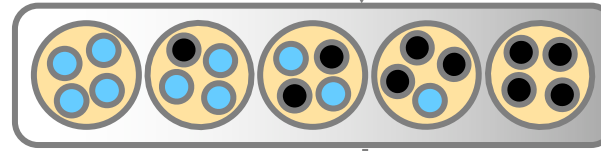


母親
(病気)

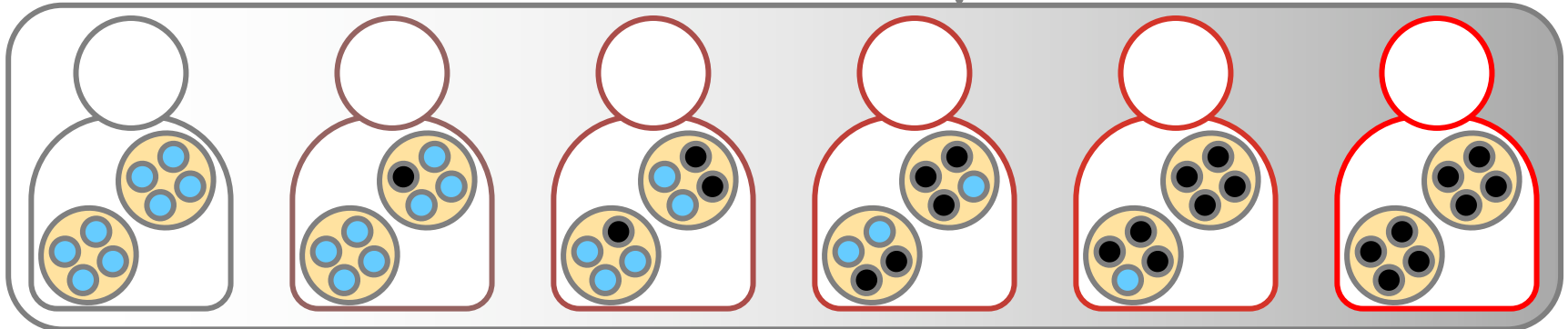


● 変化あり
● 変化なし

卵子



子ども



健常 ←

→ 病気

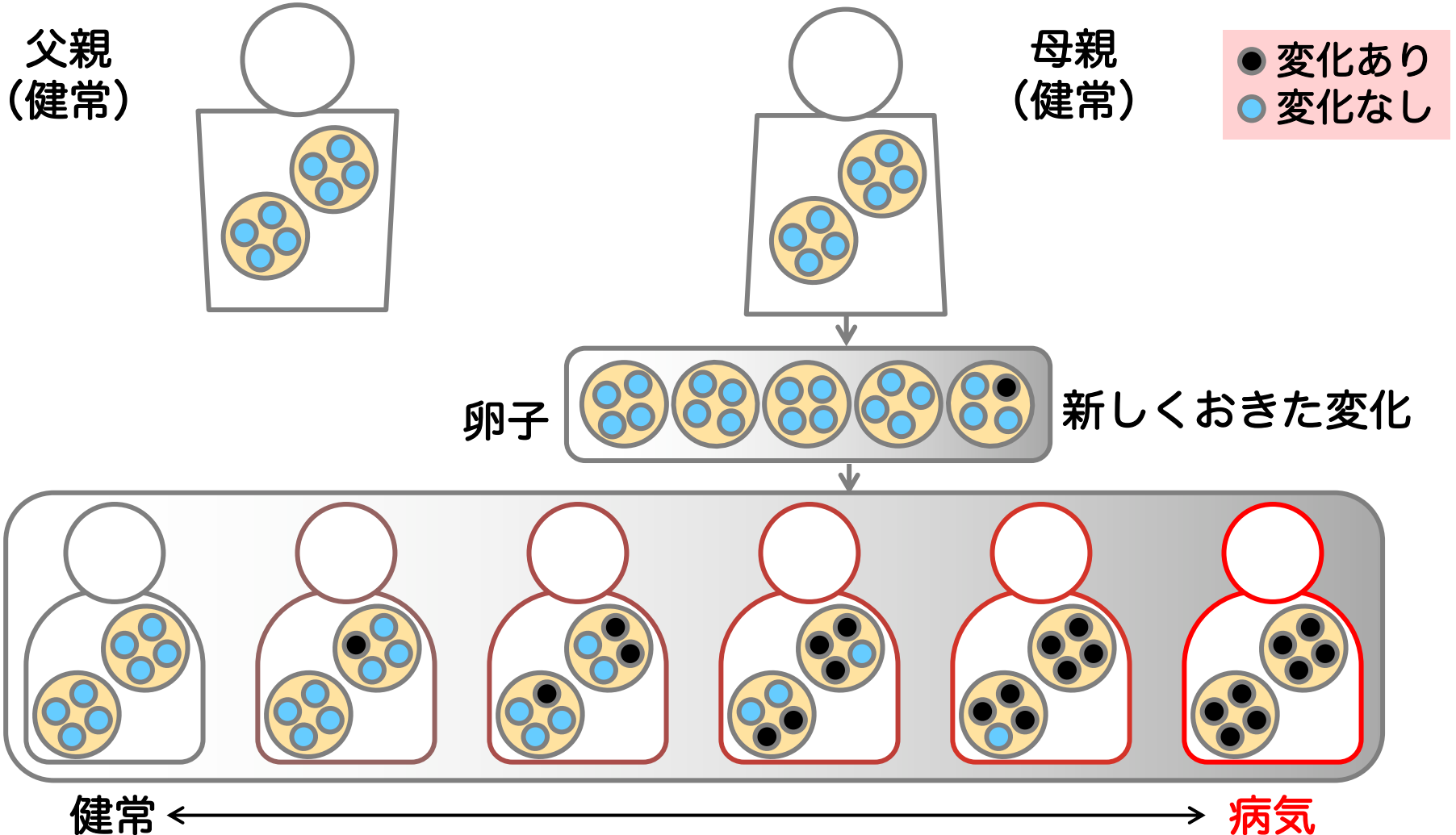
- ・ 子どもへは母親のミトコンドリアが受け継がれる（父系遺伝は1例のみ）
- ・ 子どもの症状の有無や程度は、ミトコンドリアDNAの変化が、どの細胞にどのくらいの割合で存在するかによって異なるため、予測が難しい

ミトコンドリア病の多くは、
ミトコンドリアDNAの変化が原因で発症します。
ミトコンドリアDNAは、母親から子どもに受け継がれます。
これを母系（母性）遺伝と呼びます。
父親のミトコンドリアは子どもへは通常受け継がれません。

（これまでに1例のみ報告されています。）

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、
予測が難しいと考えられています。

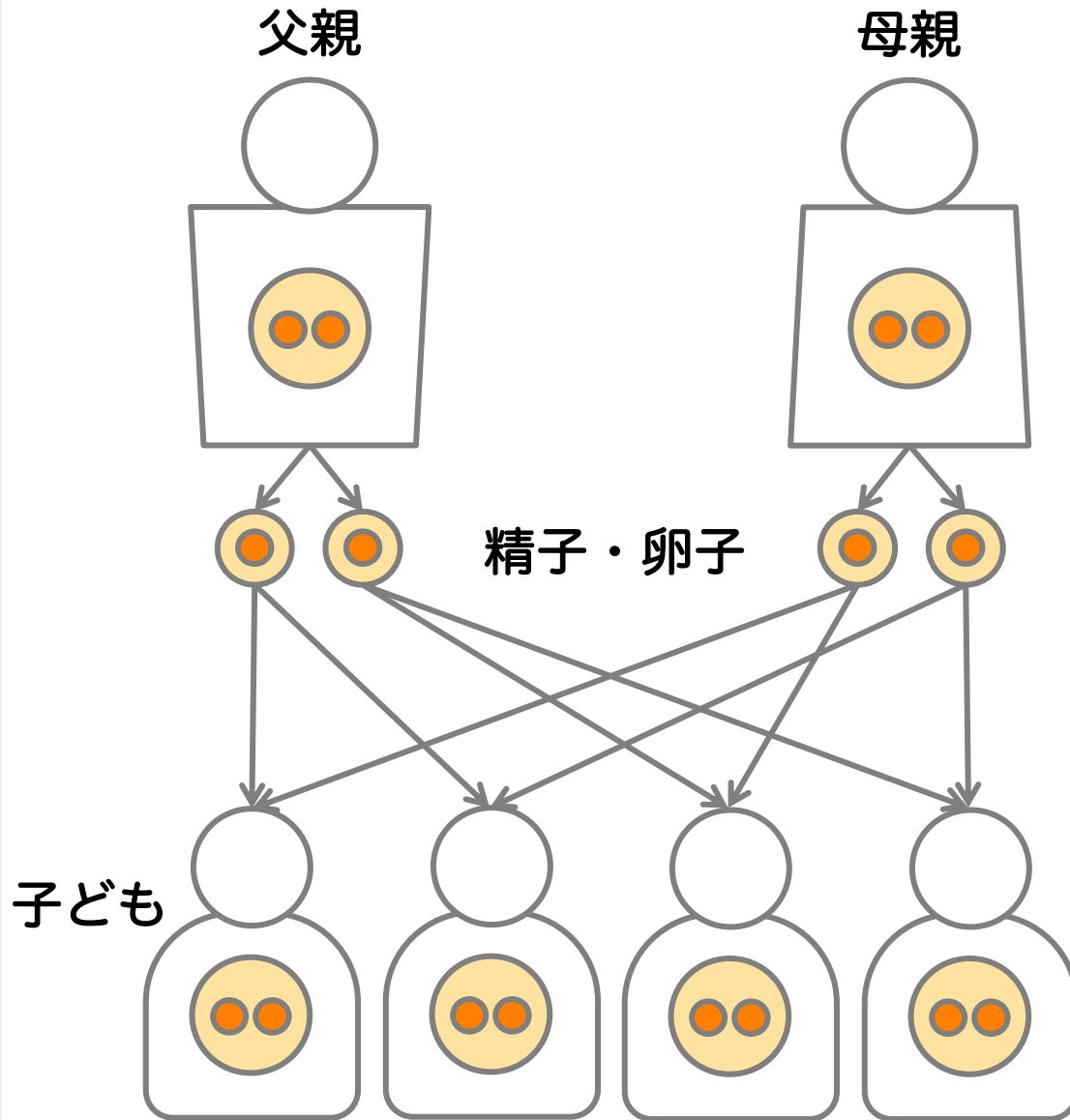
ミトコンドリアDNAの新しくおきた変化



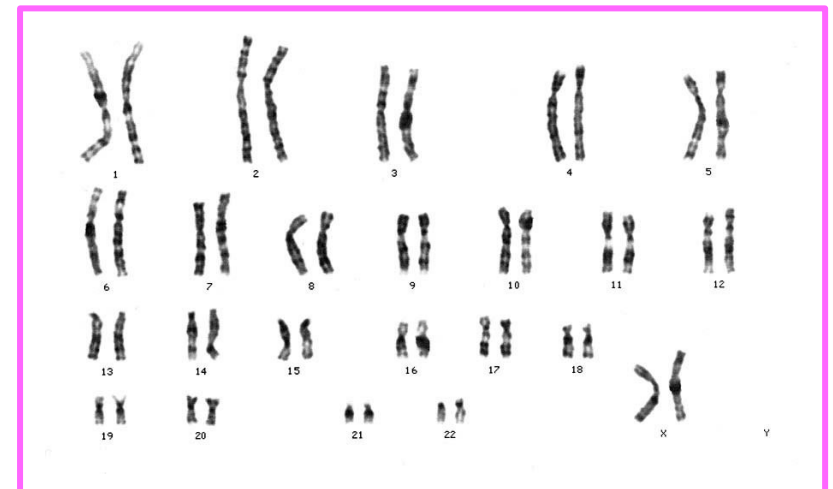
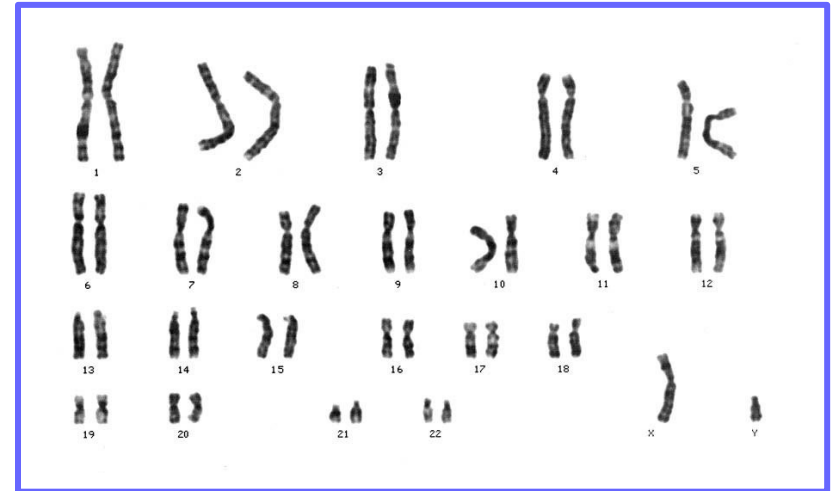
- ・ 少なくとも出生児200人に1人はミトコンドリアDNA変異をもっている
 - ・ 変化が新しくおきる確率は10万人に107人 (1,000人弱に1人) である
- Hannah, R. et al. AJHG 2008

ミトコンドリアDNAの変化は、母親由来ではなく
新しくおきた変化である可能性もあります。
ある調査によると、少なくとも新生児200人に1人は
ミトコンドリアDNA変異をもっていることが分かっています。
変化が新しくおきる確率は、10万人に107人と計算されています。

核DNAの遺伝 = メンデル遺伝



染色体写真 (上：男性、下：女性)



(c) Hironao NUMABE, M.D., Ph.D., [Tokyo Medical University](#)

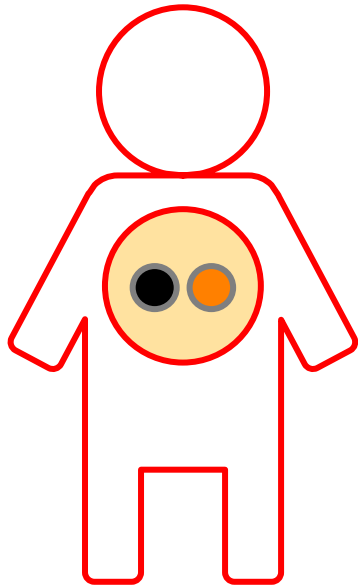
核DNAは、両親から子どもに受け継がれます。
私たちは両親から一つずつDNAを受け継ぎますので、
同じ種類の遺伝子を二つずつもっています。
そしてそれを子どもに伝えるときには、どちらか一つだけを渡します。
染色体も同じ種類のものが二つずつあります。
その中には、22番までの番号が振られた男女共通の染色体（常染色体）と
性別を決める染色体（性染色体）があります。
男性の場合はX染色体とY染色体を一つずつ、
女性の場合はX染色体を二つもっています。
性染色体に入っている遺伝子は男女間で数が異なるため、その遺伝子に
病気の原因となる変化が生じた場合には、
性別によって発症の仕方が異なります。

顕性（優性）と潜性（劣性）

- 変化あり
- 変化なし

顕性（優性）

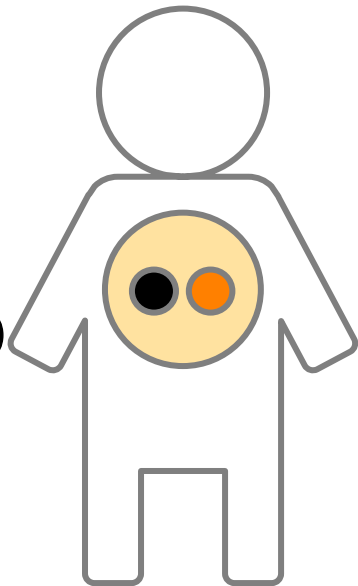
病気



1対の遺伝子のうち
片方に変化がおこると
症状が現れる

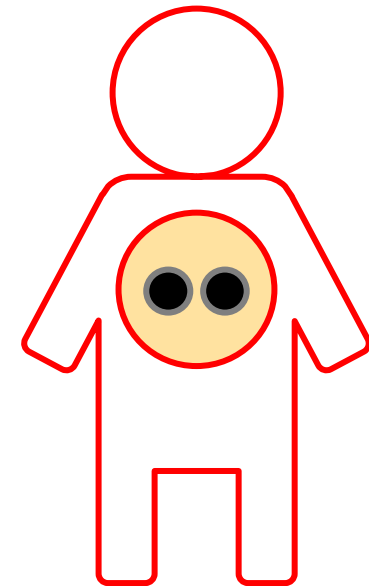
潜性（劣性）

健常
(保因者)



1対の遺伝子の
両方に変化がおこると
症状が現れる

病気



二つある遺伝子のうち、

片方に病気をおこす変化をもつと症状が現れる場合を顕性（優性）、

両方に病気をおこす変化をもつと初めて症状が現れる場合を潜性（劣性）

と言います。

潜性（劣性）の場合に、片方の遺伝子に病気をおこす変化をもつ人を

保因者と呼びます。

保因者は通常発症しませんが、

病気によっては何らかの症状が現れることもあります。

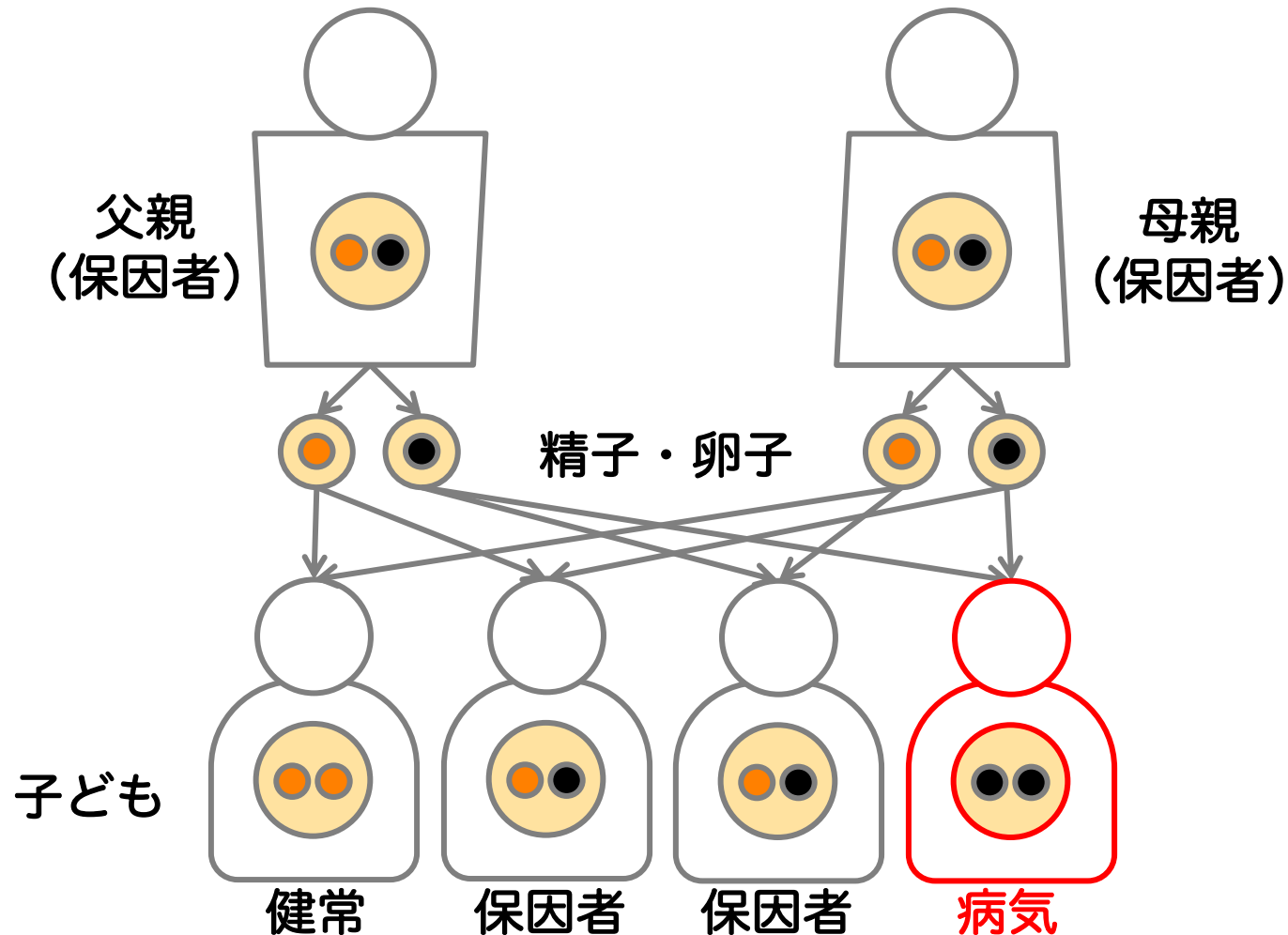
病気の原因となる遺伝子が入っているのが常染色体か性染色体か、

その遺伝子の変化が顕性（優性）か潜性（劣性）かによって、

次世代への遺伝の仕方が異なります。

常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）

● 変化あり
● 変化なし

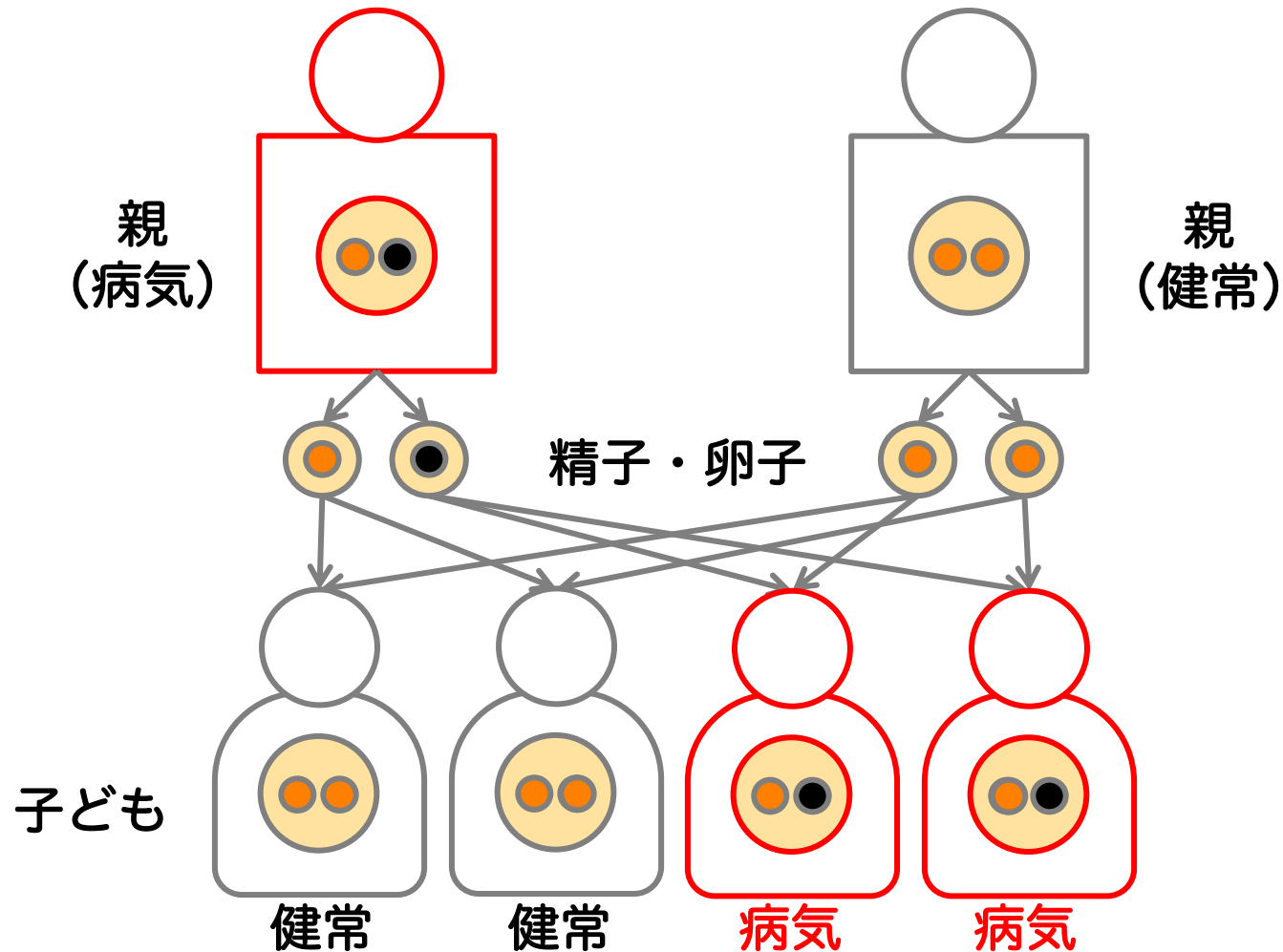


- ・ 両親とも保因者であると考えられる
- ・ 次の子が病気をもつ確率は $1/4$ (25%)、保因者の確率は $1/2$ (50%)

核DNAの変化が原因で起こるミトコンドリア病のほとんどは、常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）と呼ばれる形式で伝わります。両親が一つずつもっている遺伝子の変化が、両方とも子どもに伝わることで発症すると考えられます。つまり両親は保因者です。したがって、次の子が病気をもつ確率は4分の1（25%）、保因者となる確率は2分の1（50%）です。

常染色体顕性遺伝（優性遺伝）

● 変化あり
● 変化なし



- ・ 両親いずれかが遺伝子の変化をもつ場合、子に伝わる確率は $1/2$ (50%)
- ・ 新しくおきた変化の場合、次の子が病気をもつ確率は一般と同じ

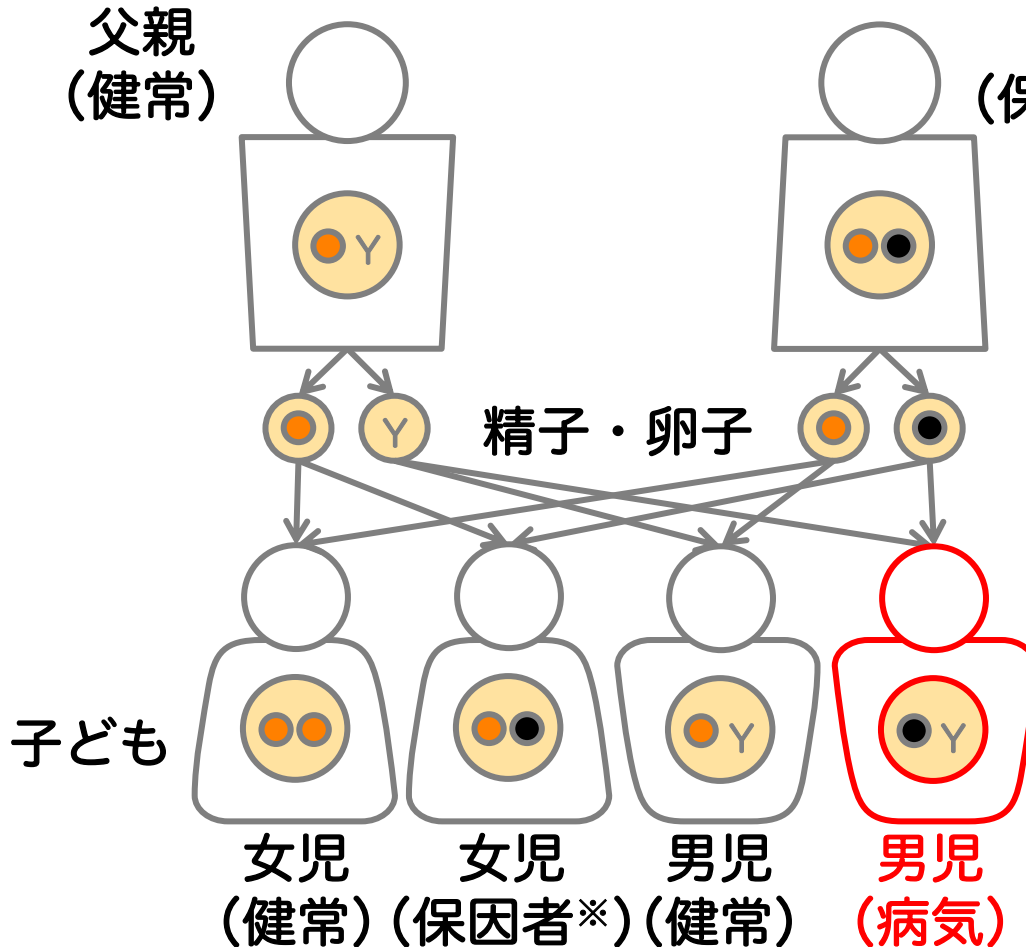
ミトコンドリア病のうち、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）と呼ばれる形式で伝わる病気はまれで、CPEOの一部などに限られます。

この形式では、両親のいずれかが遺伝子の変化をもつ場合、子どもには2分の1（50%）の確率でそれが伝わります。

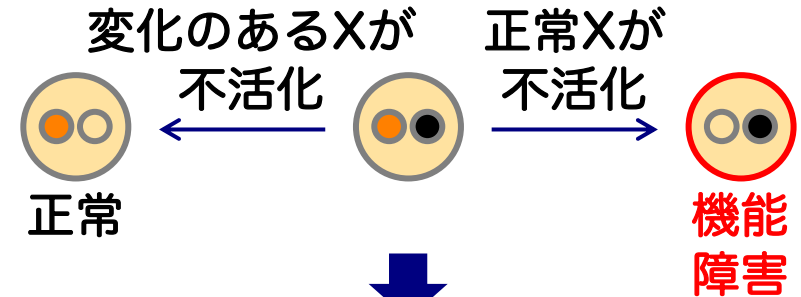
両親が遺伝子の変化をもっておらず、新しくおきた変化によって子どもが発症した場合には、次の子が病気をもつ確率は一般の人と同じと考えられます。

X連鎖潜性遺伝（劣性遺伝）

● 変化あり
○ 変化なし



※女性保因者のX染色体は
2本のうち1本が不活化する



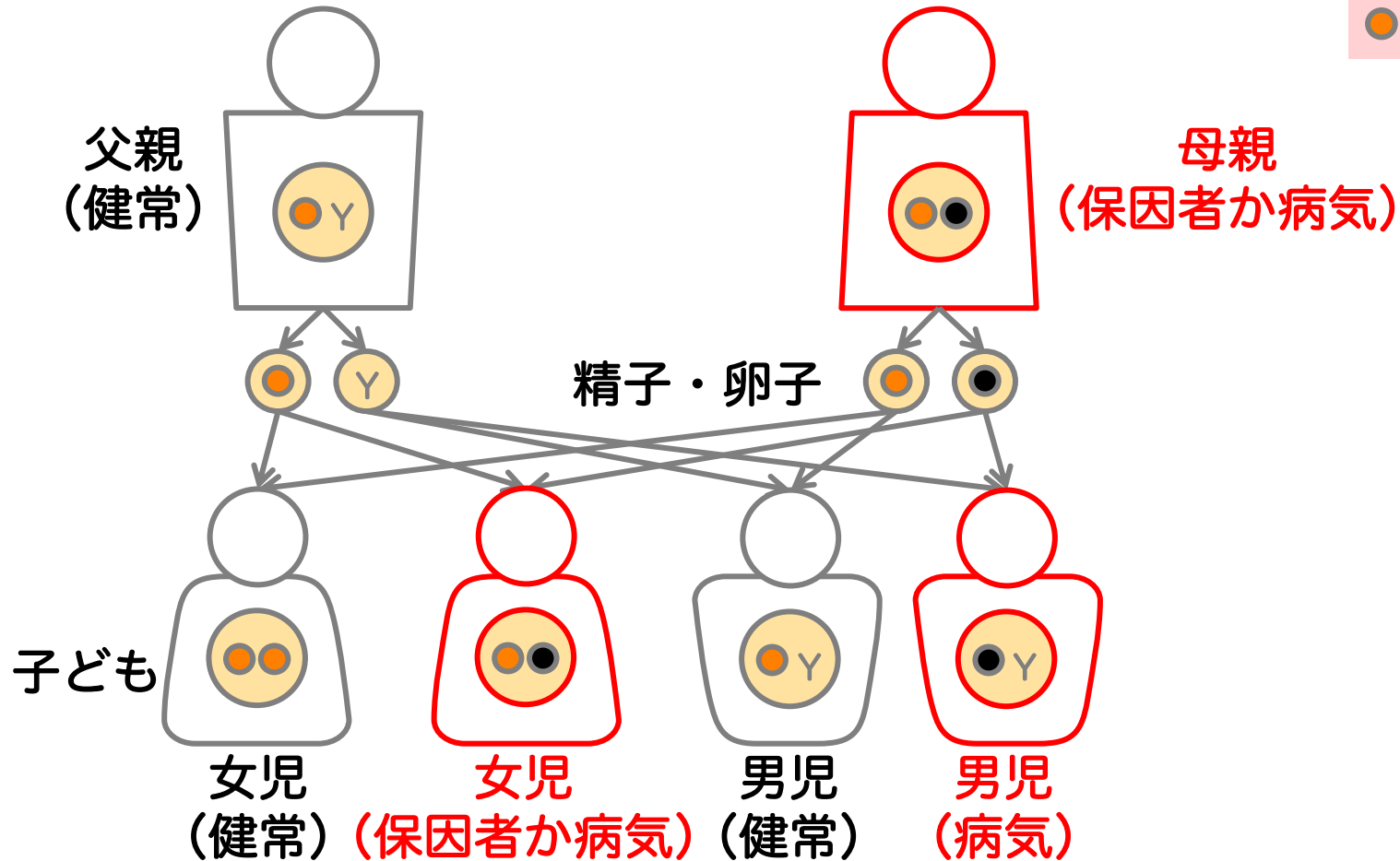
保因者でも症状が
現れる場合がある

- ・ 母親が保因者の場合、男の子の1/2が病気、女の子の1/2が保因者となる
- ・ 新しくおきた変化の場合、次の子が病気をもつ確率は一般と同じ
- ・ 女性保因者でも不活化の影響によって症状が現れる場合がある

ミトコンドリア病のうち、
X連鎖潜性遺伝（劣性遺伝）と呼ばれる形式で伝わる病気は、
DDP 遺伝子の変化によって生じる難聴とジストニアなどに限られます。
男性のX染色体は1本なので、その中の遺伝子に変化がおこると発症します。
女性は2本あるため保因者となり、通常、症状は現れません。
ただし、2本のうち1本は不活化されていて働かないため、
どちらが不活化されるかによって、女性でも症状が現れる場合があります。
保因者である母親からは、X染色体2本のどちらかが子どもに伝わるため、
男の子の2分の1（50%）が病気、
女の子の2分の1（50%）が保因者となります。
病気の子がもっている変化が、
母親由来ではなく新しくおきた変化の場合、
次の子が病気をもつ確率は一般と同じと考えられます。

X連鎖顕性遺伝 (優性遺伝)

● 変化あり
● 変化なし



- ・ 遺伝子の変化をもつ女性は保因者の場合と病気の場合がある
- ・ 母親が遺伝子の変化をもつ場合、男の子の $1/2$ が病気、女の子の $1/2$ が保因者か病気となる
- ・ 新しくおきた変化の場合、次の子が病気をもつ確率は一般と同じ

ミトコンドリア病のうち、
X連鎖顕性遺伝（優性遺伝）と呼ばれる形式で伝わる病気は、
PDHA1 遺伝子の変化によって生じるPDHC欠損症が知られています。

男性のX染色体は1本なので、その中の遺伝子に変化がおこると発症します。
女性は2本あるため症状の現れない保因者となる場合と、
病気になる場合があります。

遺伝子の変化をもつ母親からは、
X染色体2本のどちらかが子どもに伝わるため、
男の子の2分の1（50%）が病気、
女の子の2分の1（50%）が保因者か病気となります。
病気の子がもっている変化が、母親由来ではなく新しくおきた変化の場合、
次の子が病気をもつ確率は一般と同じと考えられます。

出生前診断・着床前診断

出生前診断

- 妊娠中に絨毛または羊水を採取して特定の遺伝子や染色体の異常の有無を調べる
- 流産の可能性あり

着床前診断

- 体外受精でできた受精卵を用いて特定の遺伝子や染色体の異常の有無を調べる
- 臨床研究のため申請が必要

- 胎児が重篤な病気をもつ可能性がある場合に限って実施する
- ヘテロプラスミーで発症する病気の場合は正確な診断ができないことがある
- 夫婦が希望していること、検査の意義について十分理解し、同意していることが条件となる
- 結果の解釈について事前に十分検討しておくことが重要
- 胎児の病気を理由に妊娠を諦めてよいという法律はない

子どもが遺伝子の変化をもっているかどうかを
生まれる前に調べる方法には、出生前診断と着床前診断があります。
出生前診断は、妊娠中に絨毛または羊水を採取して、
特定の遺伝子や染色体に変化があるかどうかを調べる技術です。
着床前診断は、体外受精でできた受精卵を用いて、
特定の遺伝子や染色体に変化があるかどうかを調べる技術です。
どちらも技術的な制約や倫理的な問題などがあるため、
それらを十分理解した上で実施するかどうかを考えることが重要です。

これらの診断について詳しく知りたい方は、
通っておられる病院の遺伝カウンセリングをご利用ください。

このハンドブックは
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
「ミトコンドリア病の調査研究」班（研究代表者：後藤雄一）初版
「ミトコンドリア病の診断水準やQOL向上を目指した調査研究」班
（研究代表者：三牧正和）第2版 の
分担研究（後藤雄一、佐藤有希子、杉本立夏）として作成されました。

初版 2012 年 5 月 24 日

第2版 2023 年 10月 31日

国立研究開発法人
国立精神・神経医療研究センター病院
ゲノム診療部 遺伝カウンセリング科
〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1
電話：042-341-2711（内線：5824）

