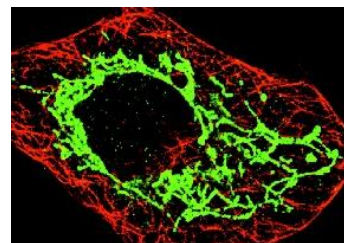




# ミトコンドリア機能異常と MELAS

<https://l-hospitalier.github.io>

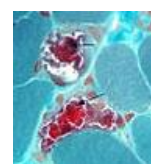
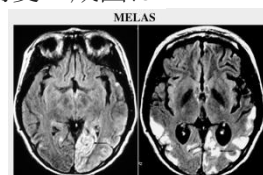
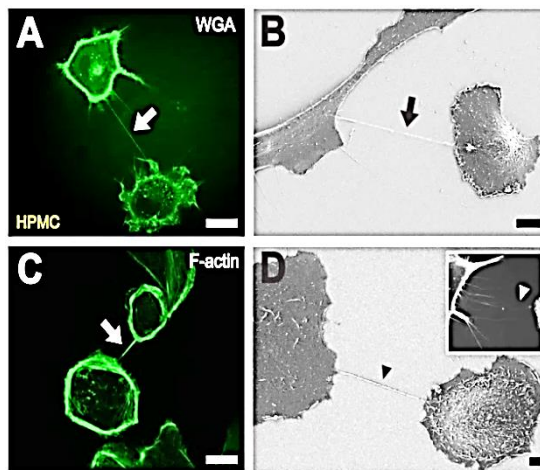
2020.5



## 感染対策の基礎知識

#241

【ミトコンドリア】は核の周辺に網状に稠密に存在するもの（右上図緑蛍光）から細胞質に散在するものまであり、変化する。ミトコンドリアは融合と分裂を繰り返しており、4つのダイナミン・ファミリーのGTP加水分解酵素（**ミトフュージョン**, mitofusion 1, 2: **MFN1, 2** と **OPA1, DRP1**）が外膜同士、内膜同士の分離と融合に重要な役割を果たす。これら酵素の異常は遺伝性の**シャルコー・マリー・トウス病**や常染色体優性遺伝の**視神経萎縮症**をおこす。この細胞内小器官のミトコンドリアはマクロライドやクロラムフェニコールに感受性を示すことから、祖先は現生生物の中ではリケッチアに近い偏性細胞内寄生体であったと思われる。ほとんどの多細胞生物のミトコンドリア遺伝子（**mtDNA**）は約16 kbの環状（ローディッシュコ p461）と記される。しかし最近多くの生物で線状であることが判明したという記載もある（ストライヤー p487）。ミトコンドリアの分裂は細胞内ミトコンドリアの均質性の維持に貢献する。ミトコンドリアやmtDNAは、その細胞に固有のもので細胞内では分裂や融合を起こしても他の細胞に移動することはないと信じられてきた。しかし驚くべきことにmtDNAもミトコンドリア自身も動物細胞にある**細胞膜ナノチューブ**（右図<sup>1</sup>）というトンネルを介し、植物の原形質連絡に似た方法で最長100  $\mu$ m（0.1 mm）以上の距離を経て他の細胞へ移動するのが培養細胞とin vivoで確認された（ローディッシュコ p859）。この機構により活性酸素で破損したミトコンドリアを他の細胞から補給して修復することも可能と考えられる。しかし植物と異なり小胞体の移動は無いようであるが、病原体のナノチューブを通して移動する可能性がある。【**マイトファジー**】損傷した部分があれば分裂で切り離し、他の正常なミトコンドリアと融合して損傷した部分を共有の部分にする。酸化リン酸化の場所であることから活性酸素による障害が起きやすく、障害された部分を切り離して膜につつま**リソソーム**で分解する。破損したミトコンドリアの処理は**マイトファジー**とよばれ、これに関わるキナーゼの**PINK1**と**パーキン**（=ユビキチン・リガーゼE3）の異常が遺伝性パーキンソン病を起こすことが判明。【**MELAS<sup>2</sup> (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, & stroke-like episodes) ミトコンドリア脳筋症**】はミトコンドリア病の中でも多い疾病。脳卒中様症状と痙攣の初発が多く（後頭葉病変が多いが脳病変の成因は不明）広範な年齢層にわたる。MELASの80%がmtDNAの点突然変異（3243A→G）で起き、この点で遺伝というより事故？ミトコンドリア機能不全による解糖系亢進で**乳酸アシドーシス**、**心筋伝導障害**などを伴い突然死の原因となり鑑別に注意が必要。高CK血症など筋症状や低身長、感音性難聴を伴う場合や進行性知能障害を伴う場合は比較的鑑別が容易。mtDNAは母系遺伝だが、現実には正常人でも①変異mtDNAは野生型と混在していることが多くMELAS患者の母は正常であることが多い②変異mtDNAが野生型より優位になった時に発症③全てのヒトに低比率ではあるが変異mtDNAが検出される、などから診断や予後判定は遺伝子的手法を用いても困難。2015年英国で3例に脱核した正常卵子に受精卵の核移植が成功。



<sup>1</sup> Ranzinger J, Rustom A, Abel M, Leyh J, Kihm L, et al PLoS One <sup>2</sup> 日本では2000年の仙台筋弛緩剤点滴事件（守大介被告）で池田正行氏が「女兒の急変はMELASによるもので事件は冤罪」と主張している。<sup>3</sup> 右下の図はMELASでみられる赤色ボロ繊維。タウリン大量投与が発作の抑制に有効で2019年薬事承認。