

症例報告

ミトコンドリア DNA 8729 G>A 変異をみとめた neurogenic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa (NARP) の 1 例

宮脇 統子^{1)2)*} 古東 秀介¹⁾ 石原 広之¹⁾ 後藤 雄一³⁾
西野 一三⁴⁾ 荻田 典生⁵⁾ 戸田 達史⁶⁾

要旨：症例は 31 歳の女性である。小児期より長距離走が不得意で、23 歳より易転倒、31 歳より歩行時のふらつきが増悪し受診した。神経学的に小脳失調、下肢優位の四肢筋力低下、腱反射低下、振動覚低下、ミオクロームス、感音性難聴、網膜色素変性症をみとめた。MRI で小脳脳幹の萎縮があり、血清・髄液中の乳酸・ビルビン酸が高値、針筋電図検査で慢性神経原性変化をみとめた。生検筋の組織検査では ragged-red fiber などの所見はなく慢性神経原性変化のみで、neurogenic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa と診断した。遺伝子検査でミトコンドリア DNA 8729 G>A 変異をみとめ、呼吸鎖酵素複合体である複合体 V の活性低下を確認したため、本症例での病的変異と考えた。

(臨床神経 2015;55:91-95)

Key words：ミトコンドリア病, ATP シンターゼ, neurogenic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa (NARP), 小脳失調症, 遺伝子検査

緒言

Neurogenic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa (NARP) は、発達遅滞、網膜色素変性症、けいれん、失調、末梢神経障害とそれに起因する筋力低下と感覚障害を主徴とする疾患である。病因はその多くがミトコンドリア DNA 8993 変異によるとされるが、その他の遺伝子変異については報告例が少なく、病因として確立しているものは少ない。今回われわれは、ミトコンドリア DNA 8729 変異をともなう NARP の症例を経験した。

症例

症例：31 歳女性

主訴：ふらつき

既往歴：18 歳 蛋白尿を指摘された。

家族歴：3 人兄弟の末。母は 5 人姉妹の三女。家系内に類症なし。近親婚なし。

嗜好歴：飲酒なし。喫煙なし。

職業：食器洗い。

現病歴：正常出生、発達歴問題なし。小児期より運動、とくに長距離走が極端に不得意だった。18 歳時の検診で感音性難聴を指摘された。この頃より早歩きができなくなった。23 歳頃さらに歩くのが遅くなり転倒が増えたため A 病院を受診したところ、頭部 MRI にて小脳萎縮を指摘され、脊髄小脳変性症うたがいといわれた。31 歳より歩行時のふらつきが増悪し伝い歩きとなったため、当科を受診した。

身体所見：血圧 128/98 mmHg, 脈拍 97 回/分・整, 体温 36.8°C, 身長 145.8 cm, 体重 31.1 kg とやせ型。

神経学的所見：意識は清明で、HDS-R は 28/30 点（逆唱 -1, 物品記銘 -1）であった。眼瞼下垂はみとめず眼球運動は衝動性で、注視方向性の水平性眼振をみとめた。両側感音性難聴と失調性の構音障害をみとめた。また全身の筋萎縮と、徒手筋力テストで上肢遠位筋は 3 相当、下肢筋は 3~4 相当の筋力低下をみとめた。上肢近位筋の筋力は保たれていた。下肢腱反射は左右ともに低下しており、両側 Babinski 徴候は陽

*Corresponding author: 国立病院機構東埼玉病院神経内科 [〒 349-0196 埼玉県蓮田市黒浜 4147 番地]

¹⁾ 市立加西病院神経内科

²⁾ 現：国立病院機構東埼玉病院神経内科

³⁾ 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部

⁴⁾ 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部

⁵⁾ 神戸大学医学部附属病院総合臨床教育センター

⁶⁾ 神戸大学大学院医学研究科神経内科学 / 分子脳科学

(受付日：2014 年 3 月 20 日)

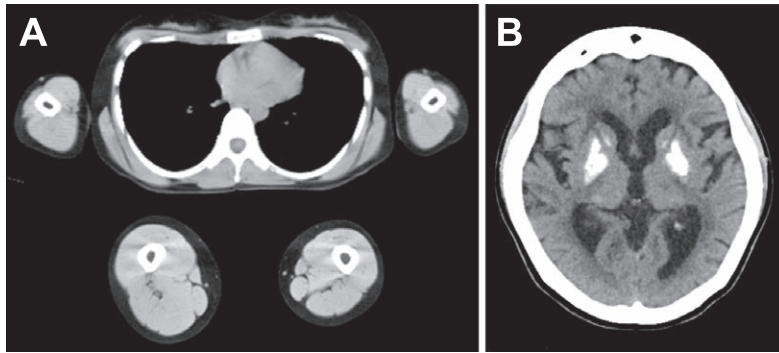


Fig. 1 Muscle and Brain CT.

(A) Muscle CT scan showed systemic amyotrophy. (B) Brain CT scan showed bilateral basal ganglia calcifications.

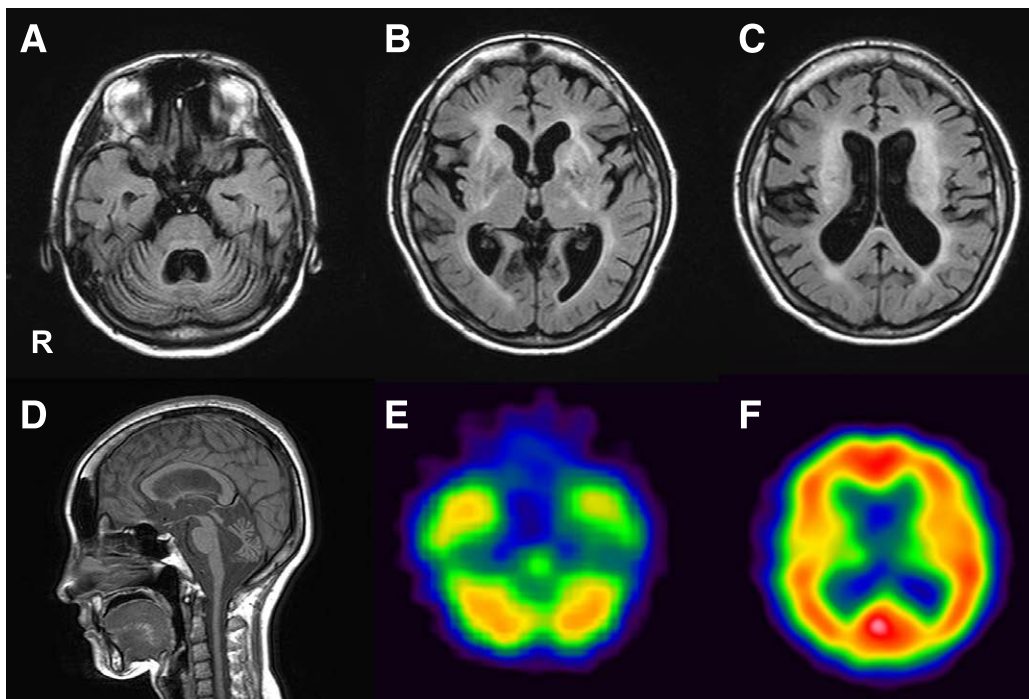


Fig. 2 Imaging studies of the brain.

(A, B, C, D) Head MRI of the patient showed atrophy of the cerebellum and brainstem. A, B, C: Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images (1.5 T; TR 6,000 ms, TE 120 ms). D: T₁-weighted image (1.5 T; TR 575 ms, TE 12 ms). (E, F) ¹²³I-single photon emission computed tomography (SPECT) showed hypoperfusion in the cerebellum and brainstem.

性であった。開脚歩行で継足歩行は不能、鼻指鼻試験・回内回外運動は両側拙劣で、小脳失調と動作性ミオクローヌスをみとめた。表在感覚に異常はなかったが、下肢の振動覚は低下しており、Romberg 試験も陽性であった。眼科診では軽度の両白内障に加えて、網膜色素変性症をみとめた。

検査所見：血算・一般生化学検査は異常なく、CK 119 IU/l と正常、また各種自己抗体、腫瘍マーカー、ビタミン B1、ビタミン B12、血清銅、セルロプラスミン値は基準値内であった。甲状腺・副甲状腺・副腎機能も正常で、血液中乳酸

14.8 mg/dl (正常値 3~17 mg/dl)、ピルビン酸 0.99 mg/dl (正常値 0.3~0.94 mg/dl)、髄液中乳酸 36.8 mg/dl、ピルビン酸 1.53 mg/dl であった。

筋肉 CT では四肢全体に筋萎縮をみとめ、頭部 CT で両側基底核の石灰化をみとめた (Fig. 1)。頭部 MRI では小脳・脳幹の中等度の萎縮をみとめ、FLAIR 画像において大脳白質全体・両側基底核部に高信号をみとめた。Gd 造影効果はなく、MRA は異常なかった。脳血流 SPECT では小脳および大脳全体の血流低下をみとめた (Fig. 2)。

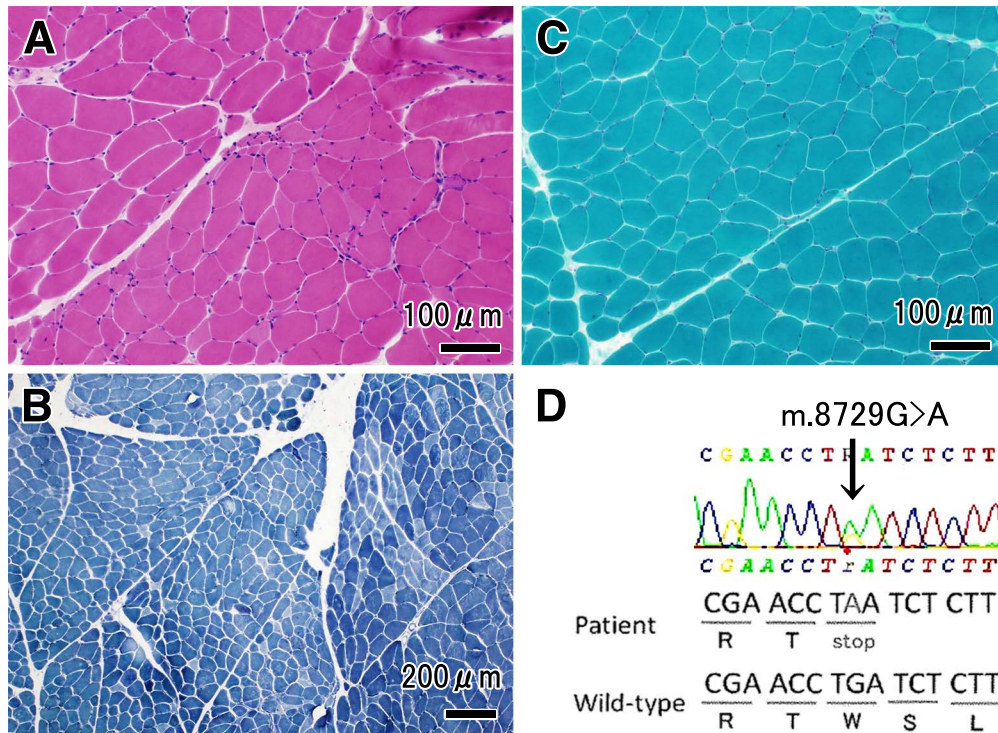


Fig. 3 Histological findings of the left quadriceps femoris muscle and mitochondrial DNA sequence around the mutation. (A) Hematoxylin-eosin staining showed variation in size of muscle fibers and small angular fibers. No muscle fiber necrosis or regeneration was observed. (B) NADH-TR staining showed large fiber type grouping. (C) Modified Gomori trichrome staining showed no ragged red fibers. (D) Genetic analysis of mitochondrial DNA of the muscle revealed a heteroplasmic mutation, m.8729 G>A.

針筋電図検査では右上腕二頭筋、背側骨間筋、大腿直筋で施行し、すべてにおいて高振幅 MUP 中心の慢性神経原性変化をみとめた。安静時放電はみとめなかった。神経伝導検査は右上下肢で施行した。右正中神経、尺骨神経、脛骨神経の複合筋活動電位はそれぞれ 7.2 mV、9.0 mV、14.3 mV、運動神経伝導速度は 56.9 m/s、65.5 m/s、35.4 m/s であり、脛骨神経の運動神経伝導速度の低下をみとめた。また右正中神経、尺骨神経の感覚神経活動電位は 2.9 μ V、2.1 μ V と著明に低下しており、感覚神経伝導速度も 44.0 m/s、39.3 m/s と低下していた。腓腹神経の感覚神経活動電位は誘発されなかった。脳波は、基礎波 8~9 Hz で θ 波混入あり、棘徐波が散見された。

好気性運動負荷試験では運動負荷後の血液中乳酸 41.4 mg/dl、ビルビン酸 2.93 mg/dl と有意な上昇をみとめたため、ミトコンドリア機能異常をうたがいが、左大腿四頭筋生検を施行した。筋病理所見は、筋線維の軽度大小不同、小角化線維の小群集、fiber type grouping などをもとめ、慢性の脱神経・神経再支配を反映した所見であった (Fig. 3A~C)。壊死・再生線維はみとめず、赤色ぼろ線維 (ragged-red fiber) はみとめず、cytochrome c oxidase 欠損線維や strongly succinate dehydrogenase-reactive blood vessels もみられなかった。

これらの結果より、臨床的には NARP と診断し、骨格筋におけるミトコンドリア DNA のシーケンス解析をおこなったところ、8729 に G>A の変異をヘテロプラスミーでみとめ

た (Fig. 3D)。この変異の病的意義を確認するために、筋検体をもちいたミトコンドリア呼吸鎖酵素活性分析をおこなった結果を表に示した (Table 1)。各複合体の活性は、複合体 V 活性がコントロール群の 40~50% に低下し、複合体 I の活性もコントロール群の 30~45% に低下していた。

考 察

NARP は、末梢神経障害とそれに起因する筋力低下、失調、網膜色素変性症、その他に発達遅滞、けいれん、感覚障害などを主徴とするミトコンドリア脳筋症の一型である¹⁾。発症年齢や症状経過も多彩であるが、一般的には小児期に発症し緩徐に進行する例が多い。頭部 CT・MRI では、大脳・小脳、ときに脳幹の萎縮をみとめ、両基底核病変や小脳虫部の低形成を呈する例がある。筋病理所見は、ミトコンドリアの形態異常所見はほとんどみとめず神経原性変化を主体とすることが多く、本例での筋病理所見と一致する。

NARP の病因となる遺伝子変異は、多くがミトコンドリア DNA 8993 変異であり、変異率と臨床症状の重症度が比較的よく相関するといわれている。この変異は母系遺伝を示す Leigh 脳症患者でもみられることがあり、また同一家系内に NARP と Leigh 脳症が混在している例も報告されている。ミトコンドリア DNA の 8993 番塩基はミトコンドリア電子伝達

Table 1 Activities of the respiratory enzyme complexes I-V, as indicated by the ratio of the activity of complex II to that of citrate synthase.

Complex (X)	X/Complex II		X/CS	
	This case Activity	Control (n = 5) Range (mean ± S.D.)	This case Activity	Control (n = 5) Range (mean ± S.D.)
I	0.23 (30%)	0.26-1.2 (0.76 ± 0.39)	0.86 (45%)	0.58-4.7 (1.9 ± 1.6)
II	—	—	3.8 (158%)	1.2-3.9 (2.4 ± 1.1)
III	0.52 (57%)	0.72-1.8 (0.91 ± 0.41)	1.9 (83%)	1.9-3.7 (2.3 ± 0.80)
IV	0.51 (58%)	0.42-1.3 (0.88 ± 0.36)	1.9 (100%)	1.2-3.2 (1.9 ± 0.80)
V	0.39 (39%)	0.69-1.2 (1.0 ± 0.19)	1.5 (50%)	2.7-3.5 (3.0 ± 0.33)

The number in the parenthesis shows the ratio for the control group. CS: citrate synthase.

系複合体の一つである複合体 V のサブユニット 6 領域 (MT-ATP6) に存在している。複合体 V は ATP シンターゼと呼ばれ、核 DNA 上にコードされた 10~16 個のサブユニットとミトコンドリア DNA にコードされた 2 個のサブユニット (MT-ATP6, MT-ATP8) で構成される。MT-ATP6 は塩基番号 8527-9207 に、MT-ATP8 は塩基番号 8366-8572 にコードされ、いずれも ATP シンターゼの膜貫通部を形成する。

本例でみとめたミトコンドリア DNA 8729 G>A 変異は、8993 変異と同様に MT-ATP6 領域に存在し、8729 番塩基における G>A 変異によりトリプトファンがストップコドンへと置き換わる²⁾³⁾。Morava らが起こったミトコンドリア呼吸鎖酵素活性分析で、8993 変異を有する NARP 患者では複合体 V 活性がコントロール群と比較し 32~78% 低下していた⁴⁾。本例でおこなった同分析でも、複合体 V 活性がコントロール群の 40~50% に低下していることが確認されたことから、本例での 8729 G>A 変異が病的意義を有する変異であると示唆される。

また、本例では複合体 V 活性低下に加えて、8729 変異が直接コーディングしていない複合体 I 活性の低下もみとめられた。Mattiazzi らは、8993 変異をもつ NARP 患者において、複合体 V 活性低下以外に複合体 I および IV の活性も低下していたと報告し、複合体 V の活性低下にともなってフリーラジカルである活性酸素産生が増加し、さらにその活性酸素が二次的に複合体 I・IV 活性を阻害するのではないかと推測している⁵⁾。本例の 8729 変異でも同様の機序により複合体 I の活性が低下した可能性がある。

ミトコンドリア脳筋症において、8993 変異以外の MT-ATP6 遺伝子異常としては、これまで Leigh 脳症で 9176 変異や 9185 変異⁶⁾⁷⁾、NARP で 8618-8619 insT 変異や 8989 変異が報告されている⁸⁾⁹⁾。本例でみとめた 8729 G>A 変異については過去に報告はないが、この変異によりトリプトファンがストップコドンとなること、呼吸鎖酵素活性低下をみとめたことから、病的変異であると考えた。

本報告の要旨は、第 98 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：本症例の筋生検に際してご助言いただいた神戸大学大学院医学研究科 神経内科学/分子脳科学 上中健先生、筋生検検体で呼吸鎖酵素活性、ミトコンドリア DNA を解析いただいた国立精神・神経

医療センター神経研究所第二部 坂井千香先生、竹下絵里先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- Holt IJ, Harding AE, Petty RK, et al. A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy. *Am J Hum Genet* 1990;46:428-433.
- ヒトミトコンドリアゲノム多型データベース (GiB-JST mtSNP; human mitochondrial genome single nucleotide polymorphism database) [Internet]. 岐阜:財団法人岐阜県国際バイオ研究所 (GiB), 科学技術振興機構 (JST):2003 April 11. [cited 2014.3.1]. Available from: <http://mitsnp.tmg.or.jp>. Japanese.
- Ruiz-Pesini E, Lott MT, Procaccio V, et al. An enhanced MITOMAP with a global mtDNA mutational phylogeny. *Nucleic Acids Res* 35;2007(Database issue):D823-D828. URL: <http://www.mitomap.org>.
- Morava E, Rodenburg RJ, Hol F, et al. Clinical and biochemical characteristics in patients with a high mutant load of the mitochondrial T8993G/C mutations. *Am J Med Genet* 2006; 140:863-868.
- Mattiazzi M, Vijayvergiya C, Gajewski CD, et al. The mtDNA T8993G(NARP) mutation results in an impairment of oxidative phosphorylation that can be improved by antioxidants. *Hum Mol Genet* 2004;13:869-879.
- Thyagarajan D, Shanske S, Vazquez-Memije M, et al. A novel mitochondrial ATPase 6 point mutation in familial bilateral striatal necrosis. *Ann Neurol* 1995;38:468-472.
- Saneto RP, Singh KK. Illness-induced exacerbation of Leigh syndrome in a patient with the MTATP6 mutation, m.9185 T>C. *Mitochondrion* 2010;10:567-572.
- López-Gallardo E, Solano A, Herrero-Martín MD, et al. NARP syndrome in a patient harbouring an insertion in the MT-ATP6 gene that results in a truncated protein. *J Med Genet* 2009; 46:64-67.
- Duno M, Wibrand F, Baggesen K, et al. A novel mitochondrial mutation m.8989 G>C associated with neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa—The NARP syndrome. *Gene* 2013;515: 372-375.

Abstract**A case of neurologic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa (NARP) syndrome with a novel mitochondrial mutation m.8729 G>A**

Toko Miyawaki, M.D.¹⁾²⁾, Shusuke Koto, M.D.¹⁾, Hiroyuki Ishihara, M.D.¹⁾, Yuichi Goto, M.D.³⁾,
Ichizo Nishino, M.D.⁴⁾, Fumio Kanda, M.D.⁵⁾ and Tatsushi Toda, M.D.⁶⁾

¹⁾Department of Neurology, Kasai Hospital

²⁾Present Address: Department of Neurology, Higashi-Saitama National Hospital

³⁾Department of Ultrastructural Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

⁴⁾Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

⁵⁾Integrated Clinical Education Center, Kobe University Hospital

⁶⁾Division of Neurology/Molecular Brain Science, Kobe University Graduate School of Medicine

We report a patient having classical clinical feature of neurologic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa (NARP) and a novel mutation, m.8729 G>A in mitochondria DNA. The patient was referred to our hospital because of progressive ataxia in her limbs and trunk. She had a history of incapability of running long distances from childhood. Neurological examination revealed cerebellar ataxia, distal dominant muscle weakness in the limbs, hyporeflexia, hypoesthesia, myoclonus, sensorineural deafness, and retinitis pigmentosa. Magnetic resonance imaging (MRI) showed atrophy of brain stem and cerebellum as well as calcification of basal ganglia. In both serum and cerebrospinal fluid, lactate and pyruvate levels were elevated. Histological examination of biopsied muscle revealed chronic neurogenic changes without ragged red fibers. Genetic analysis of mitochondrial DNA (mtDNA) of the muscle revealed a heteroplasmic mutation, m.8729 G>A. Chemical analysis of the respiratory chain complexes in her muscle specimen demonstrated lower activities of complexes I and V. In our case, novel mutation of m.8729 G>A in mtDNA was indicated as the cause of NARP syndrome.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:91-95)

Key words: mitochondrial diseases, ATP synthase, neurologic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa (NARP), cerebellar ataxia, genetic testing
