

## 8

特集 二次性糖尿病といかに向き合うか

## ミトコンドリア病に伴う糖尿病

西川武志, 小野恵子

国立病院機構 熊本医療センター 糖尿病内分泌内科

1992年に世界で初めて報告されたミトコンドリア糖尿病はmtDNAの3243点変異に起因していた。ミトコンドリア糖尿病は日本人糖尿病患者の約1%に認められ、単一遺伝子異常による糖尿病のなかで、最も高頻度である。母系遺伝形式をとり、低身長で痩せ、難聴を伴うことが多く、ミトコンドリア機能障害によるインスリン分泌低下型の糖尿病を発症し、早期にインスリン治療を行われることが多い。また罹病期間のわりに細小血管合併症の進行が速いという特徴も有する。近年、その病態にミトコンドリア由来活性酸素の関与が示唆されつつある。

本稿では、ミトコンドリア病およびミトコンドリア糖尿病の特徴を述べるとともに、酸化ストレスのミトコンドリア糖尿病の病態への関与についても概説する。

## 酸化的リン酸化とミトコンドリア病

ミトコンドリアは真核生物細胞に存在する細胞内小器官である。外膜と内膜の二層の脂質膜構造を有し、内膜にはクリステと呼ばれるひだ構造が存在する。

ミトコンドリアの主要な機能のひとつが、酸化的リン酸化である。そしてその舞台となるのが、ミトコンドリア内膜に存在し、複合体I～Vから構成される5つの複合酵素群、すなわちミトコンドリア電子伝達系である。酸化的リン酸化ではミトコンドリア電子伝達系の複合体I、複合体IIにTCA回路よりNADHおよびFADH<sub>2</sub>が供給され、得られた水素イオンがミトコンドリア内膜外膜の膜間部に、残った電子が複合体I～IVに順次受け渡され、複合体IV

で酸素により電子の還元が行われる。さらにミトコンドリア膜内外に形成された水素イオンの電気化学的ポテンシャル差をエネルギー源として複合体VがATPを合成する(図1)。このように細胞が生きていくための生化学的エネルギーATPの大部分がミトコンドリアの酸化的リン酸化により産生されている。ミトコンドリアにはこの他にも脂質代謝系、アミノ酸代謝系、カルシウム(Ca)イオンの貯蔵、アポトーシスなどさまざまな生体内現象の中心的役割を担っているが、ミトコンドリア病における機能異常の主体はエネルギー産生低下に基づくものと考えられている。実際に1962年、LUFTらにより、初めて報告されたミトコンドリア病の症例では患者骨格筋での酸化的リン酸化異常が生化学的に証明されている<sup>1)</sup>。

ミトコンドリア病は現在、指定難病に認定されている。厚生労働省の示すミトコンドリア病診断のための主要項目

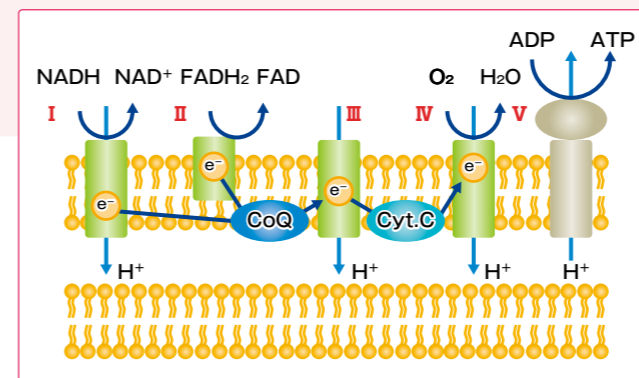


図1 ミトコンドリア電子伝達系

ミトコンドリアの主要な機能のひとつが、ミトコンドリア電子伝達系による酸化的リン酸化である。酸化的リン酸化ではミトコンドリア電子伝達系の複合体I、複合体IIにTCA回路よりNADHおよびFADH<sub>2</sub>が供給され、得られた水素イオンがミトコンドリア内膜外膜の膜間部に、残った電子が複合体I～IVに順次受け渡され、複合体IVで酸素により電子の還元が行われる。さらにミトコンドリア膜内外に形成された水素イオンの電気化学的ポテンシャル差をエネルギー源として複合体VがATPを合成する。

表1 ミトコンドリア病診断のための主要項目

## (1) 主症状

- ① 進行性の筋力低下、横紋筋融解症、または外眼筋麻痺を認める。
- ② 知的退行、記憶力障害、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、または肺高血圧症などの呼吸器症状、または糸球体硬化症、腎尿細管機能異常などの腎症状、または強度の貧血などの血液症状、または中等度以上の肝機能低下、凝固能低下などの肝症状を認める。
- 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。

## (2) 検査・画像所見

- ① 安静臥床時の血清、または髄液の乳酸値が繰り返し高い、または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。
- ② 脳CT/MRIにて、大脳基底核、脳幹に両側対称性の病変などを認める。
- ③ 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ヵ月以降)における視神経萎縮所見を両眼に認める。
- ④ 骨格筋生検や培養細胞、また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。
- ⑤ ミトコンドリア関連酵素の活性低下、またはコエンザイムQ10 (CoQ10) などの中間代謝物の欠乏を認める。またはmtDNAの発現異常を認める。
- ⑥ mtDNAの質的、量的異常、また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。

確実例：(1) ①～⑤のうち1項目あり、かつ(2) ①～⑥のうち、2項目を満たすもの  
疑い例：(1) ①～⑤のうち1項目あり、かつ(2) ①～⑥のうち、1項目を満たすもの

を表1に示す。主症状として、特徴的な中枢神経症状のほか、低身長、糖尿病、感音性難聴など、後述するミトコンドリア糖尿病に特徴的な臨床所見も記載されている。なお参考事項として、乳酸値は安静臥床時の血中乳酸値、もしくは髄液乳酸値が繰り返し2 mmol/l (18 mg/dl) 以上であること、またはMRスペクトロスコピーで病変部に明らかな乳酸ピークがあると述べられている。

## ミトコンドリアDNAとミトコンドリア病

ミトコンドリアは独自のDNA(ミトコンドリアDNA: mtDNA)をもち、分裂、増殖する。その遺伝形式は特

徴的であり、核DNAがメンデル遺伝により両親から子に伝わるのに対し、mtDNAは母系遺伝する。したがって、mtDNA異常により発症するミトコンドリア病は母系遺伝形式をとることになる。

mtDNAはヒトでは1万6569塩基対の2重鎖環状DNAであり、核DNAの約31億塩基対に比べ、きわめて小さい。一方、mtDNAはヒトでは体細胞あたり数千個存在し、核様体をつくっている。これは、1つの細胞に1つしか存在しない核DNAと大きく異なる。ところでmtDNAは核DNAに比べ、10倍も変異を受けやすいと報告されている。これはmtDNAが核DNAとは異なり、ヒストンで保護されていないこと、またミトコンドリア由来活性酸素によりmtDNAが破壊されることが原因と推測されている。ミトコンドリア由来活性酸素はミトコンドリア電子伝達系に由