

氏 名 (本籍)                    <sup>みや</sup>宮            <sup>ばやし</sup>林            <sup>しげ</sup>重            <sup>あき</sup>明

学 位 の 種 類                    医            学            博            士

学 位 記 番 号                    医            第            1 8 1 7            号

学 位 授 与 年 月 日                昭 和 6 1 年 9 月 1 0 日

学 位 授 与 の 要 件                学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴                        昭 和 5 2 年 3 月  
   東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目                    Biochemical study on congenital lactic  
   acidosis , in relation to Leigh's  
   encephalomyelopathy.  
   (Leigh 脳 症 に 関 する 先 天 性 高 乳 酸 血 症 の 生 化 学  
   的 研 究 )

(主 査)

論 文 審 査 委 員    教 授 多 田 啓 也            教 授 小 暮 久 也

   教 授 林            典 夫

# 論文内容要旨

## 研究の目的

Leigh脳症は脳幹部の対称性壊死性変性像を特徴とする中枢神経系変性疾患の一つであり、常染色体劣性の遺伝形式で発症する。発症年齢は1歳未満が多いが中には4～5歳で発症する例もある。初期症状としては精神運動の遅滞ないし退行、失調、筋力または筋緊張の低下等がみられ、斜視、眼球振盪等を呈する例もある。中枢神経系退行が徐々に進行し3歳頃までに多くは呼吸障害で死亡する。生化学所見として血中、髄液中の乳酸、ピルビン酸の上昇を認めることが多く、ピルビン酸代謝障害が考えられているが、その病因の本態は不明である。本研究ではLeigh脳症の成因を究明する目的で、高乳酸血症を示す症例より得られた培養皮膚線維芽細胞、生検筋組織、剖検組織を用いて、生化学的検討を行った。

## 方法

ピルビン酸代謝関連酵素として、Pyruvate dehydrogenase complex (PDHC)、及びその構成成分であるPyruvate decarboxylase (PDC,  $E_1$ )、Lipoamide dehydrogenase ( $E_3$ ) 活性の測定、Pyruvate carboxylase 活性の測定、TCA サイクルの酵素である $\alpha$ -Ketoglutarate dehydrogenase complex 活性の測定、TCA サイクル機能の検索のため、intact fibroblasts での種々の基質からの脱炭酸の測定、電子伝達系酵素のCytochrome c oxidase (CCO) 活性の測定、並びにミトコンドリアの酸素消費能の測定を行った。

## 結果と考察

先天性高乳酸血症28例の臨床的検討において、検索の契機となった症状は、運動失調、異常眼球運動、痙攣、筋緊張低下、精神運動発達遅延や退行などの中枢神経症状や呼吸障害、代謝性アシドーシス等であり、これらの症状はいくつかが組み合さり、症例により多彩であった。大部分の例は生後3カ月から3歳の間に発症し進行性経過を呈した。

酵素学的検索を進めた結果、4例のピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDHC) 欠損症が見出された。これらPDHC活性低下を示した例の他の酵素活性は何れも正常範囲であった。さらにPDHC各成分の分析の結果、4例ともピルビン酸脱炭酸酵素 (PDC,  $E_1$ ) の特異的低下に基づくことが判明した。PDC欠損症4例の残存酵素活性と臨床経過、所見の検討において、正常の3.2%、8.0%と低下していた2例は、共に生後7～8カ月頃より筋緊張低下をもって発症し、精神運動発達の退行が見られ、2歳6カ月、2歳10カ月時に突然の呼吸停止、レスピレーター管

理を経て死亡した。2例とも剖検で典型的なLeigh脳症の診断を得た。これら剖検例では肝、筋、脳においてもPDCの著明な活性低下を認めた。それに対して25%前後に低下していた2例は、現在も生存しており、1例は精神運動発達もほぼ正常で、ミオパチーを思わせる筋力の脱力のみであった。これらよりPDC欠損症とLeigh脳症は密接な関係があり、しかも残存活性の低い（10%以下）場合に発症すると考えられた。

他に剖検でLeigh脳症と診断された兄弟例について検索を行った。弟は生後9カ月まで順調に発育していたが、10カ月頃より全身の筋緊張低下、嚥下障害の出現と同時に精神運動発達の退行を示し、1歳10カ月時死亡し、剖検で典型的なLeigh脳症の所見を示した。兄は5歳頃より動揺性歩行、注視方向性眼振、協同運動障害を認め、8歳時風疹罹患を契機に精神運動発達も退行し、頭部CT scanにてLeigh脳症が疑われた。これら兄弟の組織の酵素学的検索を、兄の線維芽細胞、生検筋、弟の剖検脳、肝臓で行い、両者共ピルビン酸代謝関連酵素は正常であったが、CCO活性が正常対照の15-24%と低下を示した。同酵素活性の低下による電子伝達系の酸素消費の低下も認めた。さらに残存活性を用いての同酵素の性状を熱耐性試験で検討した結果、対照に比して明らかな熱不安定性を認めた。同酵素の二次的低下を認めたプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症の肝組織を用いての熱耐性試験は、対照と変わりなく本例と異った。これらよりCCO活性の低下は、酵素の質的異常に基く、遺伝子レベルの障害であることが示唆された。現在まで、全組織にまたがる全身性のCCO欠損症の報告はなく、本例が初めてである。又本酵素欠損がLeigh脳症の病因の一つであることを明確にしたと言いうる。

他に2例において、Pyruvate-3-<sup>14</sup>Cからの脱炭酸の低下をみ、同基質からの脱炭酸がTCAサイクルを2回転してからおこることよりTCAサイクルの機能障害と考えられた。両者ともに臨床経過、頭部CT scanよりLeigh脳症が疑われた。

## 結 語

Leigh脳症の成因について、現在のところ一元的には解明されておらず、多因性の病理学的症候群といえるが、何らかの共通点があると考えられる。これらの検討からLeigh脳症は単一病因によるものではなく、脳におけるエネルギー生成系のいずれの障害にても起こりうると考えられる。

## 審 査 結 果 の 要 旨

Leigh脳症は脳幹部の対称性壊死変性像を特徴とする中枢神経変性疾患の一つであり、常染色体劣性の遺伝形式で発症する。中枢神経系退行が徐々に進行し、3才頃までに多くは呼吸障害で死亡する。生化学的所見として血中および髄液中の乳酸ピルビン酸の上昇が認められることが多く、ピルビン酸代謝障害が推測されているが、その病因の本態は未だ不明である。

本研究ではLeigh脳症の成因を究明する目的で高乳酸血症を示す症例より得られた培養線維芽細胞、生検筋組織、剖検組織を用いて主に生化学的検索を行ったものである。

先天性高乳酸血症28例の酵素学的検索を進めた結果、4例のピルビン酸脱水素酵素複合体(PDHC)欠損症が見出された。分析の結果これら4例はいずれもpyruvate decarboxylase( $E_1$ )の特異的低下に基づくことが判明した。これら症例の中、正常の3.2%、8.0%と低値を示した例では生後7~8カ月頃より発症し精神運動発達の退行がみられ、2才6カ月並びに2才10カ月時に死亡している。2例共に剖検で典型的なLeigh脳症の診断を得た。これら剖検例では肝、筋、脳においてもPDCの著明な活性低下が認められた。それに対して、PDCが正常の25%前後の活性を示した2例は現在も生存しており、1例は精神運動発達もほぼ正常であり、主要症状はミオパチーを思わせる筋力の低下であった。これらの成績より、PDC欠損症とLeigh脳症は密接な関係があり、しかも残存活性の低い(10%以下)場合に発症するものと考えられた。他に剖検でLeigh脳症と診断された兄弟例について検索を行なった結果、cytochrome c oxidase(CCO)の欠損症であることが判明した。皮膚線維芽細胞、生検筋、剖検肝脳組織でCCO活性の低下が認められ、同酵素活性低下による電子伝達系の酵素消費の低下も見出された。さらに残存活性を用いてCCOの熱安定性を調べた結果、対照に比して明らかな熱不安性が認められた。これらの所見よりこの症例のCCO活性の低下は酵素の質的異常に基づく遺伝子レベルの障害であることが示唆された。現在まで全組織にまたがる全身性のCCO欠損症の報告はなく、本例が初めてである。又、本酵素欠損がLeigh脳症の成因の一つであることが示された。

他2例においてpyruvate- $3-^{14}C$ からの脱炭酸の低下がみられTCAサイクルの機能障害が推測された。両例ともに臨床経過、頭部CT所見よりLeigh脳症が疑われた。

以上の研究からLeigh脳症は単一病因によるものではなく、脳におけるエネルギー生成系のいずれの障害によつても起り得るものと考えられた。

本研究は、Leigh脳症の成因に関して新知見を加えたものであり、医学博士の授与に値するものと評価された。