

論文審査の要旨

報告番号	総研第 519 号	学位申請者	浦田 結嘉
審査委員	主査	高嶋 博	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	久保田 龍二	副査 武田 泰生
	副査	橋口 照人	副査 橋口 昭大

Novel pathogenic XK mutations in McLeod syndrome and interaction between XK protein and chorein

(McLeod 症候群の XK 新規変異と XK タンパクと chorein の相互作用)

神経有棘赤血球症とは神経症状と有棘赤血球症を併せ持つ病態に対して包括的に使用される用語である。中核群の多くは有棘赤血球舞踏病 (ChAc) と McLeod 症候群 (MLS) で占められ、chorein をコードする *VPS13A* 遺伝子と XK 蛋白質をコードする *XK* 遺伝子がそれぞれ病因遺伝子として明らかにされており、遺伝子診断により確定診断が可能である。ChAc と MLS は非常に稀な遺伝性の疾患で酷似した症候を呈すが、その共通病態は解明されていない。学位申請者らは、対象患者 6 例に関して、赤血球膜分画のウェスタンブロット解析で XK 蛋白質発現低下の確認と、サンガー法による配列解析で 2 つの新規変異を含む *XK* 遺伝子変異を同定し、MLS 6 例の分子診断を行った。MLS と ChAc の共通な分子機構を明らかにするため、MLS 患者の赤血球膜蛋白質を用いた chorein ウェスタンブロット解析、MLS のリンパ芽球様細胞を用いたウェスタンブロット解析、培養細胞 (K562 細胞・chorein 安定過剰発現 HEK293 細胞) を用いた免疫沈降法を行なった。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

1. MLS 6 症例の臨床症状に関して、発症年齢は平均 46.8 歳 ± 8 歳 (33-67 歳)、初発症状の発症から最終診断までの経過年数は平均 16.8 ± 6.7 年 (8-26 年) であり、MLS は ChAc と比較して、発症年齢が遅く、緩徐進行性の病状経過であることが示唆された。
2. MLS 6 症例において、*VPS13A* 遺伝子変異を認めなかったにも関わらず、赤血球膜で ChAc の責任蛋白質である chorein の発現量が有意に低下していた。MLS の chorein 発現量低下は、ChAc 変異保因者と同等レベルであった。ChAc 変異保因者は、有棘赤血球症や舞踏運動、神経精神症状などを部分的に呈することが報告されている。
3. リンパ芽球様細胞を用いたウェスタンブロット解析では、リンパ芽球様細胞では XK 蛋白質が発現していないことが示唆され、chorein 発現量も健常と MLS で同等であった。
4. K562 細胞・chorein 安定過剰発現 HEK293 細胞において、chorein-XK 蛋白相互作用を免疫沈降法によって確認し、蛋白相互作用を介した共通分子病態の関連が示唆された。
5. MLS と ChAc に関して、蛋白相互作用に関連した共通の分子機構の存在が示唆され、ChAc では XK 蛋白質が保たれていることから、その分子病態において XK 蛋白質の下流に chorein が位置することが推測された。

本研究は、神経有棘赤血球症の中核群である ChAc と MLS に共通する分子病態として、chorein-XK 蛋白相互作用の存在の可能性を示したものであり非常に興味深い。よって、学位論文として十分な価値を有するものと判定した。