

論文審査の要旨

報告番号	総研第 664. 号	学位申請者	平松 有
審査委員	主査	中村 雅之	学位 博士 (医学)
	副査	橋口 照人	副査 武田 泰生
	副査	久保田龍二	副査 谷口 昇

Complex hereditary peripheral neuropathies caused by novel variants in mitochondrial-related nuclear genes

(ミトコンドリア関連核遺伝子の新規変異による複合遺伝性末梢神経障害)

遺伝性末梢神経障害の中には運動・感覚神経が障害される Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) のほかにも、末梢神経障害以外の症候が合併する複合遺伝性末梢神経障害が存在する。遺伝性末梢神経障害においては、次々に新たな原因遺伝子が同定されているが、依然原因未同定な症例も多い。100 近い原因遺伝子の中でミトコンドリア融合に関与する *MFN2* 遺伝子やミトコンドリア分裂に関与する *GDAPI* 遺伝子は CMT の主な原因遺伝子として知られているが、視神経障害や声帯麻痺など、末梢神経以外の症候をきたすことがある。一方、ミトコンドリア異常症患者の 3 分の 1 に末梢神経障害を合併するとの報告もあり、ミトコンドリアの機能異常は末梢神経障害に深く関与している。このため今回、学位申請者らは遺伝性末梢神経障害が疑われた 854 例のうち、原因未同定例で常染色体潜性もしくは孤発性の症例について、エクソーム解析にてミトコンドリア関連核遺伝子 167 遺伝子の変異解析を行った。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 4 つの遺伝子、pyruvate dehydrogenase beta-polypeptide (*PDHB*)、mitochondrial poly(A) polymerase (*MTPAP*)、hydroxyacyl-CoA dehydrogenase/3-ketoacyl-CoA thiolase/enoyl-CoA hydratase, beta subunit (*HADHB*)、succinate-CoA ligase ADP-forming beta subunit (*SUCLA2*) に病原性が強く疑われる変異をそれぞれにみいだした (*MTPAP* 遺伝子変異の症例は兄弟例)。
- 2) 検出された変異は全て新規変異であった。
- 3) 全例、軸索型多発ニューロパチーを主症状とし、その半数では精神発達遅滞などの中枢神経障害や腸疾患、心疾患などを併発していた。

変異を検出した 4 つの遺伝子はミトコンドリア異常症の原因としては報告されているものの、CMT の原因遺伝子としては一般的には認識されていない。*HADHB* 遺伝子、*SUCLA2* 遺伝子変異の症例については遺伝子検査の後に、それぞれの病態に矛盾しない生化学的異常がみられた。ミトコンドリア異常症の中には治療法が存在するものもあり、診断する意義は大きい。このため CMT や複合遺伝性末梢神経障害が疑われた症例で、特に中枢神経系の機能障害を伴う軸索型多発ニューロパチーや多臓器にまたがる臨床症状がある症例については、積極的なミトコンドリア関連核遺伝子の検索が必要であることを確認した。

本研究により、学位申請者らは遺伝性末梢神経障害における新しい 4 つのミトコンドリア関連核遺伝子を明らかにし、今後の複合遺伝性末梢神経障害とミトコンドリア異常症の臨床診断や疾患概念に大いに貢献しうるものと考えられる。

よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。