

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2128 号

Mitochondrial ribosomal protein *PTCD3* mutations cause oxidative phosphorylation defects with Leigh syndrome

(ミトコンドリアリボソームタンパク質 *PTCD3* の遺伝子変異はリー症候群とミトコンドリア呼吸鎖異常症を引き起こす)

Nurun Nahar Borna (ぬるん なはーる ぼるな)

博士 (医学)

論文内容の要旨

ミトコンドリア病はミトコンドリア機能異常を示す遺伝性の希少疾患であり、国の定める指定難病となっている。その原因や発症メカニズムの多くは未解明の状況にある。リー症候群は中枢神経異常をきたすミトコンドリア病の一種で、小児発症のミトコンドリア病では最も多い疾患分類となっている。本研究では、低体重出生、緩徐進行性の四肢硬直、ミオクロヌス、眼振、精神発達遅滞を呈し、早期に亡くなったリー症候群の症例を報告する。頭部 MRI では軽度の脳萎縮がみられ、両極性対称性に点状一結節状の病変が、延髄腹側、大脳脚、視床、尾状核、大脳基底核の被殻を含む領域で見られた。また、患者は視神経萎縮と重度の難聴を示した。全エクソーム解析により、Pentatricopeptide repeat domain containing protein-3 (*PTCD3*; 別名 *MRPS39*) に 2 つの機能喪失を伴うバリエーション [c.415-2A>G/c.1747_1748insCT (p.Phe583Serfs*3)] を見出した。*PTCD3* は、ミトコンドリアのリボソーム複合体の小サブユニットのコンポーネントの一つとして知られている。*PTCD3* の 2 つのバリエーションはいずれもフレームシフトを起こし、未成熟終止コドンを生じる。これらがミトコンドリアの呼吸鎖 I と IV の形成および活性、rRNA である *MT-RNR1* の遺伝子発現、酸素消費量、ATP 合成量の低下を引き起こすことを明らかにした。*In vitro* におけるミトコンドリア翻訳活性をパルスラベル法で観察したところ、患者由来線維芽細胞で翻訳異常が明らかになった。プロテオーム解析によって、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 I と IV およびミトコンドリアリボソーム複合体の小サブユニットの顕著なタンパク質減少が観察された。正常 *PTCD3* 遺伝子を患者由来線維芽細胞に強制発現させたところ、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 I と IV の形成と活性、さらに ATP 合成、*MT-RNR1* の遺伝子発現の回復が見られた。以上のことから、*PTCD3* の 2 つのバリエーションが疾患の原因であることを証明するに至った。*PTCD3* とミトコンドリア病との関連はこれまでに報告されていなかったが、本研究において *PTCD3* 遺伝子変異がミトコンドリアリボソーム複合体異常を起こし、神経変性疾患であるリー症候群を引き起こすことを新たに発見した。