

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)

論文審査結果の要旨

本論文は、ミトコンドリア病の全エクソーム解析により *PTCD3* 遺伝子変異を新たに発見し、その疾患の発症メカニズムを初めて明らかにした臨床的重要性を持つ論文である。ミトコンドリア病は国の定める指定難病となっており、原因や発症メカニズムの多くは未解明のままとなっている。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。新たな原因遺伝子同定のため、リー症候群の症例を対象にした全エクソーム解析を実施し、*PTCD3* 遺伝子変異を見出すに至った。*PTCD3* 遺伝子変異を持つ患者線維芽細胞を用いて、ミトコンドリア機能解析実験を行い、ミトコンドリア翻訳異常からミトコンドリア呼吸鎖複合体および ATP 産生が障害されていることを明らかにした。さらに、プロテオーム解析からミトコンドリア内のタンパク質合成異常を詳細に解析し、病態の分子メカニズムをタンパク質レベルでも明らかにした。患者由来線維芽細胞において正常 *PTCD3* 遺伝子を強制発現させた結果、ミトコンドリア呼吸鎖複合体の形成と活性、さらに ATP 合成、rRNA 遺伝子発現を回復させることができた。このことから、*PTCD3* 遺伝子変異がリー症候群の原因となることを証明するに至った。以上のように、本論文では、*PTCD3* 遺伝子変異がミトコンドリアの翻訳異常をもたらし、ミトコンドリア呼吸鎖複合体および ATP 産生を障害することで疾患が発症するという分子メカニズムを明らかにした。本発見は、新規原因遺伝子の発見と病態発症メカニズムの解明という点で意義深いだが、今後の出生前診断を含めたミトコンドリア病の遺伝子診断にも役立つことができると期待される。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。