

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 乙第 2477 号

A homozygous variant in *NDUFA8* is associated with developmental delay, microcephaly, and epilepsy due to mitochondrial complex I deficiency

NDUFA8 遺伝子におけるホモ接合変異は、ミトコンドリア呼吸鎖 I 欠損症によって生じる発達遅滞・小頭症・てんかんに関連する

八塚 由紀子 (やつか ゆきこ)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、精神発達遅滞・小頭症・てんかんを合併するミトコンドリア病疑い症例の生化学的および遺伝学的な詳細解析を通じて、呼吸鎖複合体 I 欠損症の発生機序の新たな一面を明らかにした。

ミトコンドリア病の遺伝子診断は大変複雑である。あらゆる遺伝形式をとることが知られ、また、核ゲノムコード遺伝子、ミトコンドリアゲノムコード遺伝子を合わせ 350 を超える多数の原因遺伝子が同定されている。そのため、本研究では網羅的な遺伝子解析を行うことを目的として次世代シーケンサーによる全エクソーム解析を行い、*NDUFA8* 遺伝子にホモ接合型変異 (NM_014222.2:c.139C>T;p.Arg47Cys) を同定した。*NDUFA8* 遺伝子自体がまだミトコンドリア病の原因遺伝子として認知されていなかったことから、この p.Arg47Cys 変異の有害性は慎重に検証された。

有害性検証実験の結果、p.Arg47Cys 変異は *NDUFA8* タンパクを減少させるだけでなく、呼吸鎖複合体 I 全体の形成にまでも深刻な影響を及ぼすことを明らかにした。有害性検証実験には患者皮膚から樹立した線維芽細胞だけでなく、*NDUFA8* ノックアウト細胞が用いられており、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 I の酵素活性測定、Blue Native-PAGE 法を用いた複合体解析、細胞外フラックスアナライザーによる酸素消費量測定など詳細な生化学的解析の結果、本症例に同定された p.Arg47Cys 変異の有害性は明確に立証された。

本論文は、*NDUFA8* 遺伝子の病的変異が単独でミトコンドリア病を引き起こすことを世界で初めて報告し、ミトコンドリア呼吸鎖異常の中でも最も罹患者の多いミトコンドリア呼吸鎖複合体 I 欠損症の発生機序の新たな一面を明らかにした基礎研究として価値ある論文であり、本疾患の病態解明と診断法・治療法の開発への寄与が期待される。