

氏 名 PUREVSUREN JAMIYAN
学位の種類 博士（医学）
学位記番号 甲第333号
学位授与年月日 平成22年3月18日
審査委員 主査 教授 浦野 健
副査 教授 竹下 治男
副査 教授 熊倉 俊一

論文審査の結果の要旨

ミトコンドリア三頭酵素（Mitochondrial trifunctional protein, MTP）は、 $\alpha_4\beta_4$ 型ヘテロ8量体としてミトコンドリア内膜に結合し存在する。長鎖脂肪酸特異的三酵素活性を有しており、 β 酸化において重要な役割を演じている。MTP欠損症は急性脳症、心筋症、肝機能障害、筋症などの臨床症状を呈し、1）新生児に発症し死に至る重症型、2）乳幼児に発症し主に肝機能障害を呈する中間型、そして3）学童期以降に骨格筋症状を主徴とする軽症型の三つに分類される。島根大学で診断した4症例について原因遺伝子解析を行い、既報の2症例と合わせた日本人6症例について臨床症状との関連を詳細に検討し以下の結果を得た。

- 1）本邦6症例すべてにおいて β サブユニット遺伝子内の変異を認め、 α サブユニット遺伝子には変異を認めなかった。 β サブユニット遺伝子内の変異は単一のものではなく、様々な変異であった。
- 2） β サブユニットcDNAのPCR増幅で複数のサイズのバンドのみられた症例について、その機序を検討した。イントロン7の614番目の点突然変異（A614G）により、新規のエクソンが生じて56bpと106bpの挿入が起こり、その結果フレームシフトになることを証明した。この現象は遺伝生化学的にも興味深く重要である。
- 3）正常あるいは変異型 β サブユニットcDNAの発現実験を行い、温度感受性を調べた。30℃における残存酵素活性は37℃に比べ有意に高く、その残存活性値と臨床的重症度とは相関することを示した。
- 4） β サブユニット遺伝子異常では、遺伝子型と臨床的重症度に相関があることを示した。

本研究は、MTP欠損症における遺伝子変異の同定により疾患の重症度が推定できることを明らかにしたばかりではなく、患者や家族へより詳細で正確な診断情報を提供できる道筋を示した研究と考えられる。