

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 内木 美紗子

論 文 題 目

Mutations in *HADHB*, which Encodes the  $\beta$ -Subunit of Mitochondrial Trifunctional Protein, Cause Infantile Onset Hypoparathyroidism and Peripheral Polyneuropathy

(ミトコンドリア三頭酵素をコードするHADHB遺伝子の変異は乳児期発症の副甲状腺機能低下症と末梢神経障害を引き起こす)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

大野 欽 司 

名古屋大学教授

委 員

志川 鋼 一 


名古屋大学教授

委 員

押田 晋 治 

名古屋大学教授

指 導 教 授

小 島 啓 二 

## 論文審査の結果の要旨

今回、乳児期から副甲状腺機能低下症が見られ、後に末梢神経障害と横紋筋融解症が出現した二卵性双生児例を経験し、その病因として $\alpha$ 鎖と $\beta$ 鎖の8量体からなるミトコンドリア三頭酵素(MTP)の $\beta$ 鎖をコードするHADHB遺伝子に新規の変異を同定した。本症例のリンパ芽球の $\beta$ 鎖が有するLCKT活性は低下し、イムノブロット解析でもMTPの $\alpha$ 鎖と $\beta$ 鎖の両方のタンパク質量が低下していたため、HADHB遺伝子変異によるMTP欠損症と診断した。免疫沈降法では、変異を有する $\beta$ 鎖は野生型の $\alpha$ 鎖と結合できず、MTP欠損症を引き起こしたと考えられた。また、MTPタンパク質の立体構造解析から、同定した変異は活性中心の近傍に位置し、本変異により立体構造が変化し、 $\alpha$ 鎖と結合できなくなったと考えられた。しかし、 $\beta$ 鎖の変異の位置と副甲状腺機能低下症の関係は不明であり、今後の症例の蓄積が必要である。近年、MTP欠損症は食事療法に加えて薬物療法が開発されており、乳児期発症の副甲状腺機能低下症は本症を考慮し、早期に遺伝子診断を行うことが重要である。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. dominant negative effect とは、遺伝子の変異産物が正常型の遺伝産物に対して優位に働き、正常産物の作用を阻害する効果を示す。多量体の場合には、不活性型の変異体が正常体と複合体を形成することで、正常体の作用を阻害することになる。MTP欠損症は常染色体劣性遺伝の疾患であり、 $\alpha$ 鎖と $\beta$ 鎖のどちらに異常が生じても $\alpha$ 鎖と $\beta$ 鎖が結合できなくなり、結合できない両鎖はすぐに分解されると報告されている。そのために、MTP欠損症が引き起こされ、dominant negative effect を認めない。
2. MTP欠損症における、末梢神経障害や副甲状腺機能低下症の発症機序は未だ不明であるが、ATP産生障害や長鎖脂肪酸などの代謝物の蓄積が一因と考えられている。しかし、乳児期に死亡する重症型では副甲状腺機能低下症の報告がなく、ATPの産生低下だけでは説明がつかない。本論文では、本症例を含む副甲状腺機能低下症を伴う3症例の $\beta$ 鎖の2つの変異の位置が近接していることに着目した。今後、これらの変異あるいは、近傍の変異で同じ症状が出現するか否か症例の蓄積が重要である。
3. MTPは $\alpha$ 鎖と $\beta$ 鎖の8量体で構成され、ミトコンドリア内膜に存在する。 $\beta$ 鎖をコードするHADHB遺伝子は2番染色体短腕(2p24.1)に位置し、MTP欠損症は常染色体劣性遺伝形式である。

本研究は、乳児期発症の副甲状腺機能低下症はMTP欠損症を考慮し、遺伝子診断が必要であるという重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	内木 美紗子
試験担当者	主査	大野 敏子  吉岡 幸子  柳 日芽 		
	指導教授	小 島 啓二 		
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ミトコンドリア三頭酵素が多量体にもかかわらず、dominant negative effect がない理由について</li> <li>2. HADHB 遺伝子の変異による副甲状腺や末梢神経への影響について</li> <li>3. HADHB 遺伝子の存在部位、遺伝形式について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、小児科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				