

## 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 横井 摂理

論 文 題 目


*TUBA1A* mutation can cause a hydranencephaly-like severe form of cortical dysgenesis

(*TUBA1A* 変異は水無脳症に類似した重度の脳形成異常を引き起こす)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

古森 公浩 

名古屋大学教授

委員

勝野 雅央 

名古屋大学教授

委員

若林 俊彦 

名古屋大学教授

指導教授

高橋 義行 

## 論文審査の結果の要旨

今回我々は、最重度の脳形成異常の二例の患者において、全エクソーム解析を行い、*TUBA1A* 遺伝子の新規ミスセンス変異(p.R64W, p.C25F)を同定した。培養細胞を用いた強制発現実験では、WT(野生型)>R64W>C25F>R402C(対照変異)の順に、*TUBA1A* は内在性の微小管形成に参加していた。線維芽細胞を用いた冷却実験において、患者由来線維芽細胞は、コントロールと比較して、冷却後早期に微小管が脱重合しており、微小管が不安定であることが示唆された。より多くの不安定な *TUBA1A* 変異体が微小管形成に参加しているという点で、優性阻害効果により、二症例が最重症な表現型を呈したと考えられた。*TUBA1A* R64、C25 は微小管の lateral interaction に関与すると予想され、この部位の変異は重症な表現型を呈する可能性がある。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. *TUBA1A* 遺伝子異常による脳形成異常は、小脳低形成を伴う滑脳症が典型的である。既報告では、画像所見の重症度により、4つの群に分類されている。*TUBA1A* p.R64W は水無脳症に類似した、非常に重篤な脳形成異常を呈しており、既報告では同様の症例は認められない。また *TUBA1A* p.C25F は既報告の最重症群 group4 に属する。二症例とも、新規ミスセンス変異であり、今回の報告により *TUBA1A* 遺伝子異常による脳形成異常は、より幅広い表現型を呈することが示された。
2. 変異蛋白の強制発現実験、微小管の脱重合実験では、*TUBA1A* p.R64W と p.C25F の患者間では有意差は認められなかった。蛋白構造解析では、R64 は直接的に lateral interaction に関与する H1'-S2 loop に位置し、C25 は H1'-S2 loop を安定化させる H1-H1' loop に位置し、二次的に lateral interaction に関与すると考えられた。変異による lateral interaction への影響が一因となり、表現型の重症度に差異が生じた可能性がある。
3. 神経細胞における微小管の働きは、神経細胞の増殖、遊走、分化、axon guidance に関与すると考えられている。本症例の変異により、神経細胞がどのように障害されているのかを考察するために、患者線維芽細胞を用いて、有糸分裂の効率(mitotic index)と分裂像の形態を評価したところ、コントロールと比べて有意な差は認められなかった。また、in vitro scratch assay により線維芽細胞の遊走を比較したが、コントロールと有意差は見られず、本症例の変異により、神経細胞がどのように障害されるかを直接的に証明することは難しかった。マウスでは、*Tubala* 変異により神経細胞の遊走が障害されるという報告がある。

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	横井摂理
試験担当者	主査 古森公浩 梶野雅央 若林俊彦			
	指導教授 高橋 義行			

## (試験の結果の要旨)

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。

1. 二症例の稀少性について
2. 表現型の重症度が機能解析実験にどのように反映されているかについて
3. *TUBA1A*遺伝子変異による脳形成異常のメカニズムについて

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。