

脳卒中様発作を伴ったミトコンドリア脳筋症および乳児致死型心筋症におけるミトコンドリアDNA点変異

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/14934

学位授与番号	医博甲第1012号
学位授与年月日	平成3年9月30日
氏名	井野秀一
学位論文題目	脳卒中様発作を伴ったミトコンドリア脳筋症および乳児致死型心筋症におけるミトコンドリアDNA点変異
論文審査委員	主査 教授 竹田 亮 祐
	副査 教授 小林 健 一
	教授 山 本 博

内容の要旨および審査の結果の要旨

心筋症を伴った、典型的な脳卒中様発作を伴うミトコンドリア脳筋症 (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MELAS) の2症例、およびその最重症型とされる乳児致死型心筋症 (fatal infantile cardiomyopathy, FICM) 患者の組織より抽出したmtDNAの全塩基配列を、蛍光色素によるDNA自動解析装置を用い、直接塩基配列決定法にて決定した。

心筋症を伴った典型的なMELASの2症例に共通して非翻訳領域においてロイシンtRNA遺伝子上の塩基番号3,243にAからGへの塩基転位型変異が認められた。このA塩基はヒト、ウシ、マウス、ラット、ニワトリ、カエル、ウニ、およびショウジョウバエまで保存されていた。またFICMの非翻訳領域においても、ロイシンtRNA遺伝子上の塩基番号3,254にCからTへ、イソロイシンtRNA遺伝子上の塩基番号4,317にAからGへ、およびトリプトファンtRNA遺伝子上の塩基番号5,554にCからTへの変異が見いだされた。これらのうちイソロイシンtRNA遺伝子上の塩基番号4,317のA塩基は、ヒト、ウシ、ラットで保存されていた。これら変異によるtRNA分子の変化が、ミトコンドリア蛋白の合成障害による生体エネルギー産生低下を引き起こす可能性が考えられた。ロイシンtRNA遺伝子上の塩基番号3,243でのAからGへの塩基転位型変異により制限酵素ApaIの認識部位が新たに形成される。制限酵素ApaIによる消化で、他の典型的なMELAS2例にも同じ変異が認められたが、ミトコンドリア脳筋症の他の臨床疾患単位である慢性進行性外眼筋麻痺 (chronic progressive external ophthalmoplegia, CPEO) の2例、福原病 (myoclonus epilepsy with ragged-red fibers, MERRF) の1例ではこの変異は認められず、本症に特異的であった。心筋症を伴うMELASに共通して、mtDNAのロイシンtRNAの変異を認め、またFICMにおいてmtDNAの3つのtRNAに変異を認めたことにより、心筋症の一因としてmtDNAにおけるtRNAの変異が示唆された。

以上、本論文は、MELASにおけるミトコンドリア遺伝子異常に共通の点変異を明かにし、心筋症研究の新しい分野を開拓した点で有為な労作と評価される。