

氏名	山崎 太郎
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 1246 号
学位授与の日付	平成 26 年 1 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 3 条第 1 項第 4 号に該当

学位申請論文タイトル及び掲載誌

Molecular diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders in Japan:

Focusing on mitochondrial DNA depletion syndrome

本邦におけるミトコンドリア呼吸鎖異常症の臨床診断：ミトコンドリア DNA 枯渇症候群を中心に

Pediatrics International Vol. 56, No 2, in press, 2013 年 10 月 22 日受理

学位審査委員 (主査) 教授 村越 隆之

(副査) 教授 側島 久典、教授 亀井 良政、教授 片桐 岳信

論文内容の要旨

【背景】ミトコンドリア呼吸鎖異常症 (MRCD) は最も頻度の高い先天代謝異常症の一つであるが、日本を含むアジアにおいてはその酵素診断と臨床症状についてのまとまったデータは報告されていない。【方法】我々は、難治性高乳酸血症と、高乳酸血症がなくとも単一臓器由来では説明のできない症状を持つ合計 675 名の日本人患者を対象とし、*in vitro* 呼吸鎖酵素活性測定と blue native 電気泳動法を組み合わせ、MRCD を診断した。ミトコンドリア DNA 枯渇症候群 (MTDPS) の診断には定量的 PCR 法を用いた。MTDPS を来す報告のある数個の遺伝子についても解析した。【結果】Bernier 等の診断基準の疑い例と確実例に相当する 232 名を MRCD と診断した。計算される本症の頻度は数千人に 1 人と極めて高頻度で、高乳酸血症の存在しない症例も 1 割以上存在した。続いて MTDPS の病因遺伝子解析を行い、3 つの既報遺伝子 (*DGUOK*, *MPV17*, *POLG*) に 6 名の患者で新規病因変異を同定した。そのうち、*DGUOK* の 335 塩基欠失 (g.11692_12026del335 (p.A48fsX90)) 変異は血縁のない 2 家系に認められた。日本人では MRCD 中に占める MTDPS の割合、特に *POLG* 異常症の割合が欧米人に比して低かった。酵素診断、病型分類、予後において、日本人症例と欧米人症例の両者に大きな差異は認められなかった。【結論】MTDPS を含む MRCD は人種を越えて存在する高頻度で重篤な病気である。