

論文審査の結果の要旨

12月11日(水)19時より、審査員全員出席のもと、学位審査が行われた。

ミトコンドリア呼吸鎖異常症(MRCD)は、細胞内の主要なエネルギー産生系であるミトコンドリア内膜における電子伝達系タンパク質複合体の機能異常により、種々臓器の機能不全を招来する疾患である。

申請者はまず背景として、ミトコンドリアにおけるエネルギー産生機能の基本、ミトコンドリアゲノムと核ゲノムの関係、ミトコンドリアDNAの減少(ミトコンドリアDNA涸渇症候群:MTDPS)とMRCDの関係、MRCDの臨床的特徴、殊に高乳酸血症や多臓器不全症、等につき説明した。その後、研究の方法を概説した。すなわち、MRCDが疑われた675症例につき、呼吸鎖複合体タンパク質の酵素活性測定とBlue Native PAGE法によるタンパク質量と大きさの測定、定量的PCR法によるミトコンドリアDNA量の推定、さらにMTDPS関連遺伝子(POLG, DGUOK, MPV17)の解析を行った。それらより得られた結果から本疾患群の分類を行い、欧米の分類との比較対応について検討がなされた。

その結果、Bernier等の診断基準に基づき232名をMRCDと診断した。このうち高乳酸血症を伴わない症例が12%程度存在した。Leigh脳症を中心とする神経筋疾患が38%、ミトコンドリア肝症が13%あった。続いて呼吸酵素複合体機能異常についての分類結果として、呼吸鎖タンパク質Iの異常が45%、ついで複合型34%、IVの異常が13%、IIIが4%、と続き、複合体IIの異常例は見られなかった、これらの分布は欧米人のそれとほぼ同じ分布であった。さらに、複合体I異常と複合型の一部の症例につきミトコンドリアDNAの定量を行い、23例をMTDPSと診断した。23例中突然死を除外した20例のMTDPSは臨床的に65%(13例)が脳肝型、10%がAlpers-like症候群、25%が脳筋型であることがわかり、これも欧米人解析結果と同様の分布であった。病因遺伝子の解析からは、deoxyguanosine kinase(DGUOK)変異3例、MPV17(ミトコンドリア膜タンパク質)変異2例、DNA polymerase γ (POLG)変異1例であり、POLG変異例が多い欧米とは差異が見られた。これらのうちDGUOKに335塩基対の欠失が類縁関係のない2家系に共通してみられた。予後の比較では、MTDPSの発症年齢の低さおよび死の転帰の早さは日本と欧米で共通している事が明らかとなった。

プレゼンテーションにひき続き、各審査員より以下に述べるような質疑がなされた。

- 1) 提出された論文要旨と本論文内の症例数等、数値的な齟齬について
- 2) 同様に、本論文内の図とプレゼンテーション時の図のスケール等の違い
- 3) 臨床データにおける、乳酸とピルビン酸値、およびそれらの比、の意義
- 4) 方法論の詳細に関し、酵素活性測定法の詳細および解析全体にかかわる時間などの質問
- 5) 呼吸鎖複合体IIの異常例が見られない理由について
- 6) 臓器特異性について

これらに対し申請者は、まず例数の表示に付いてはその後の検討例も含めて発表したため全体に数字が大きくなっていたが、要旨内記載上の数字と本論文との差異についての不備を認め、訂正することを了解した。また、臨床上的問題点を含め、上記3-6の項目についても終始落ち着いて応答した。

山崎 太郎 審査結果の要旨

MRCDC は、先天性代謝異常症として頻度が高く小児科において重要な疾患である。本学小児科およびゲノム医学研究センターは本邦の MRCDC の多くの症例を集め、網羅的な解析を行っている。本申請研究は本症の国内のほぼ二分の一を集計し臨床およびゲノム・遺伝子解析の面から類別化を行って全体像を俯瞰し、諸外国との対応を可能にすることを実現した。今後も幅広くミトコンドリア病を体系的に診断、評価する上で先導的研究である。

発表、質疑を通じて、申請者の学識、経験、態度、人格は医学博士を授与するに相応しいと判断し、また後日修正版の要旨を提出して数値上の整合性が確認されたことを受け、審査結果は「適格」とした。