

論文審査の結果の要旨

氏名 西岡 朋生

レーベル病はミトコンドリア脳筋症のひとつで、主に 15~40 歳に発症し、急性の視力低下とそれに伴う視神経の萎縮が起こる。視神経以外の神経・筋にほとんど異常が見られないこと、男性患者の割合が高いことが特徴となっている。ミトコンドリア DNA の呼吸鎖酵素複合体 I のサブユニットをコードする遺伝子上に 3 つの変異 (G11778A・G3460A・T14484C) がレーベル病特異的に見つかっている。インドネシアにおける 6 世代にわたる家族性視力障害を有する家系の病因がレーベル病であると同定し、この家系から得られた DNA・株化 B 細胞を用いてレーベル病についての生物学的解析を行ったのが本論文である。

本論文は 7 つに章立てされている。第 1 章で対象疾患の概説、研究全体の背景の説明と位置づけがなされている。第 2 章では、インドネシア、ジャワ島中部で報告された家族性視覚異常について、PCR-PFLP 法・Direct sequencing 法によるスクリーニングをおこない、本疾病がミトコンドリア T14484C 変異によるレーベル病であることをみいだした。また、この家系でのレーベル病の浸透率、罹患性差等についての記載をおこなった。

第 3 章では、末梢血細胞におけるミトコンドリア DNA 量について、レーベル病患者・非発症変異保持者・対照群間で比較し、患者のミトコンドリア DNA 量には変化がみられないが、非発症変異保持者のものが対照群に比べ有意に増加していることを明らかにした。非発症者のミトコンドリア DNA 量が増加していることは呼吸鎖酵素複合体 I の活性低下に対する補償作用と考えられた。G11778A 変異では患者・非発症者ともに DNA 量の増加がみられ、T14484C 変異と相違があることから、変異の種類によってレーベル病発症への関与の仕方が異なることが示唆された。

第 4 章では、レーベル病と酸素ストレスとの関連を調べるために、株化 B 細胞をもちいてレーベル病特異的変異保持細胞の酸化ストレスに対する感受性を調べた。低濃度の H_2O_2 存在下では、T14484C 変異保持細胞の生存率は対照群に比べ有意に低下し、T14484C 変異保持細胞は酸化ストレスに対する感受性が高いことが示された。染色体異常は、 H_2O_2 濃度依存的に増加したものの、T14484C 変異保持細胞と対照群との間で差はなかった。T14484C 変異保持細胞における生存率の大きな低下は、核の損傷のためではなくほかの細胞内小器官、おそらくミトコンドリアの損傷によると考えられた。酸化ストレスに対する抗酸化剤の効果を調べたところ、抗酸化剤処理により死細胞の割合は低下し、また T14484C 変異保持細胞では抗酸化剤処

理をしていない時に見られた対照群との差は、抗酸化剤処理後では見られなくなった。レーベル病罹患に関する性差については、末梢血ミトコンドリア DNA 量、 H_2O_2 処理による細胞の生存率の低下度、 H_2O_2 処理による DNA の損傷の程度を男女間で比較したが、いずれも有意な差は見られず、これら以外の要因によると考えられた。第 5 章以下は結語・謝辞・引用文献である。

本研究により、インドネシアの家系の家族性視力障害はミトコンドリア DNA の T14484C 変異によるレーベル病であることが示された。また、T14484C 変異をもつひとの末梢血ミトコンドリア DNA 量とレーベル病発症とに関連があることが示され、ミトコンドリア DNA 量を測定することによりレーベル病のリスクを測れることが期待される。株化 B 細胞においてレーベル病変異保持細胞の酸素ストレスへの高い感受性が示され、レーベル病発症と酸素ストレスとの関連が示された。抗酸化剤処理によりレーベル病変異保持細胞の酸素ストレスへの高い感受性が低減されることが示され、今後の抗酸化剤によるレーベル病治療法の確立につながるものが期待される。

本論文の第 2 章は、田崎調・Augustinus Soemantri・Marbaniati Dyat・J.C.Susanto・Moedrik Tamam・Bambang Sudarmanto・石田貴文との、3・4 章は Augustinus Soemantri・石田貴文との共著であるが、石田は指導教員として、田崎調は一部変異解析の分担者として、Augustinus Soemantri・Marbaniati Dyat・J.C.Susanto・Moedrik Tamam・Bambang Sudarmanto は現地調査協力者としてであり、本論文の実験・解析は論文提出者が終始主体となっておこないその論文への寄与は十分と判断される。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。