

Mitochondrial haplotype mutation alleviates respiratory defect of MELAS by restoring taurine modification in tRNA with 3243A > G mutation

上田, 沙央理

<https://hdl.handle.net/2324/7182341>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 : © The Author(s) 2023



(別紙様式2)

氏 名	上田 沙央理
論 文 名	Mitochondrial haplotype mutation alleviates respiratory defect of MELAS by restoring taurine modification in tRNA with 3243A > G mutation
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 伊藤 隆司 副 査 九州大学 教授 吉本 幸司 副 査 九州大学 教授 中島 欽一

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

mtDNAの3243A>G変異は、ミトコンドリア病の代表的な原因遺伝子変異である。3243A>G変異を持つ変異体mt-tRNA^{Leu(UUR)}では5-タウリノメチルウリジン (τm^5U) 修飾が大幅に減少するため、解読障害が生じることでミトコンドリアタンパク質の合成が障害される。また、臓器や組織の3243A>G変異率は年齢や重症度に相関する一方で、末梢血中の変異率は年齢とともに指数関数的に減少することが報告されている。申請者らは、末梢血中のmtDNAにおいて3243A>G変異の割合が高い (>90%) にもかかわらず、比較的症状が軽く3243A>G変異で報告の少ない軽度の呼吸器症状を示す3症例を見出した。これらの患者は、mt-tRNA^{Leu(UUR)}遺伝子に3243A>Gの病原性変異に加えて、3290T>Cのハプロタイプ変異を共通して持っていた。そこで、3290T>C変異がミトコンドリア機能へ及ぼす影響を調べるために、これらの症例のサイブリッド細胞を作成して解析を行った。その結果、3290T>C変異の存在により3243A>G変異をもつ細胞のミトコンドリアの翻訳、呼吸鎖複合体の形成、酸素消費量などが改善することが明らかにになった。また、 τm^5U の化学的誘導体化を用いたプライマー伸長法により3243A>G変異をもつmt-tRNA^{Leu(UUR)}の τm^5U 修飾を測定したところ、3290T>C変異は τm^5U の低修飾を有意に改善させることが分かった。以上より、3290T>C変異は3243A>G変異をもつmt-tRNA^{Leu(UUR)}の τm^5U 修飾を改善させることでミトコンドリア病の呼吸鎖障害を抑制するハプロタイプ変異であると考えられる。このことは、mt-tRNAの病原性変異に関連するミトコンドリア病において、治療手段として応用できる可能性があることを示唆している。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。