

[課程一2]

審査の結果の要旨

氏名 安田 勉

本研究において申請者は、多系統萎縮症の関連遺伝子である *COQ2* における変異の新たな機能解析を確立するために、ヒト *COQ2* で形質転換された酵母を用いた酸素消費速度の測定を Flux Analyzer (Seahorse Bioscience) により試みた。また、多系統萎縮症の新たな関連遺伝子の探索のために両親に従兄弟婚を認める多系統萎縮症の孤発症例に着目、常染色体劣性遺伝を想定して遺伝学的検討を試みたものであり、以下の結果を得ている。

1. ヒト野生型 *COQ2* で形質転換された酵母の様々な個数において酸素消費速度を測定したところ、酵母の数と酸素消費速度が良く相関することが確認された。
2. 多系統萎縮症で報告されている様々な *COQ2* 変異で形質転換された酵母を用いて Flux Analyzer で酸素消費速度を測定したところ、複数の *COQ2* 変異が機能障害性であることが確認された。
3. 過去に酵母の成長率比較では機能障害性と位置付けられなかった V393A 変異に関しても本研究においては機能障害性であることが示唆された。
4. 両親に従兄弟婚を認める多系統萎縮症の孤発症例 20 例とその家族から非発症者 12 例を用いて常染色体劣性遺伝を想定して累積パラメトリック多点ロッドスコアを算出したところ、陽性となる領域を認めず、遺伝的異質性が示唆された。
5. 両親に従兄弟婚を認める多系統萎縮症の孤発症例 20 例におけるエクソーム解析で認められた変異を複数の条件で絞込み、当科日本人コントロール 721 症例と比較し、関連遺伝子の候補を同定した。

以上、本論文は Flux Analyzer を用いた酵母の酸素消費速度の測定による *COQ2* の新たな機能解析系を確立し、また、関連遺伝子の候補を同定した。本研究は多系統萎縮症の病態機序解明、治療開発に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。