



Title	Four types of missense mutations in the VPS13A gene for VPS13A disease
Author(s)	林, 星
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/105605
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (林 星)	
論文題名	Four types of missense mutations in the <i>VPS13A</i> gene for <i>VPS13A</i> disease (<i>VPS13A</i> 疾患における <i>VPS13A</i> 遺伝子のミスセンス変異には四種のタイプが存在する)
論文内容の要旨	
VPS13A is a conserved intracellular lipid transporter comprising over 3,000 amino acids. Mutations in VPS13A cause <i>VPS13A</i> disease, a neurodegenerative disorder characterized by chorea and abnormal erythrocyte morphology. VPS13A forms a complex with the membrane protein XK to mediate ATP-induced phospholipid scrambling in the plasma membrane. Here, I established a mouse cell system expressing full-length VPS13A and analyzed its interaction with XK. Mutagenesis revealed that VPS13A binds XK via its C-terminal β-strand and the β-hairpin in XK' s central region --- an interaction essential for scramblase activity. The XK paralog XKR2, which shares a similar β-hairpin, also binds to VPS13A and supports scrambling. I generated ten VPS13A variants corresponding to patient mutations and classified them into four groups: (1) L67P, I90K, and W2453R, which markedly reduced expression; (2) A1091P and M3080R, which were expressed normally but lost scramblase activity; (3) S1446P, Y2713C, Q2689H, and R3084H, which modestly reduced expression or activity; and (4) I2763R mutant, which exerted a dominant effect, altering cell size and disrupting the endoplasmic reticulum independently of XK. These findings clarify the molecular basis of VPS13A-XK interaction, classify the effects of disease mutations, and reveal an unexpected dominant role for a VPS13A variant.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (林 星)			
	(職) 氏 名		
論文審査担当者	主 査	特任教授	長田 重一
	副 査	教授	池田 史代
	副 査	教授	山崎 晶
	副 査	教授	鈴木 一博

論文審査の結果の要旨

ヒトでは、脂質輸送体VPS13Aと脂質スクランブラーゼXKの変異が、それぞれ*VPS13A*疾患と*XK*疾患を引き起こす。*VPS13A*-XK複合体の機能は示唆されているが詳細は不明なため、*VPS13A*の臨床由来ナンセンス変異に着目し、AlphaFold 3による構造予測、生化学的な複合体解析や活性評価を行った。その結果、*VPS13A*-XK複合体形成がスクランブラーゼ活性に必須であることが明らかになり、複合体形成に重要なアミノ酸を特定した。さらに、疾患関連ミスセンス変異を網羅的に解析したところ、発現低下型、機能低下型、影響限定型、優性阻害型の4群に分類された。特に優性阻害型のI2763R変異はXK非依存的に活性を低下させ、細胞サイズ増大と液胞形成を示す特異的表現型を示した。本研究は*VPS13A*疾患におけるミスセンス変異の初の体系的特徴づけである。申請者は本研究の内容を十分に理解しており、審査過程における質疑にも概ね適切かつ的確に対応していた。

以上より、申請者は博士の学位を授与するに値するものと認める。なお、チェックツール“iThenticate 2.0”を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えていることを申し添えます。