

Title	A case of Kearns-Sayre syndrome showing a constant proportion of deleted mitochondrial DNA in blood cells during 6 years of follow-up
Author(s)	毛利, 育子
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/42706">https://hdl.handle.net/11094/42706</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について〈/a〉をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	毛 利 育 子
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 15896 号
学位授与年月日	平成13年2月28日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	A case of Kearns-Sayre syndrome showing a constant proportion of deleted mitochondrial DNA in blood cells during 6 years of follow-up. (末梢血に大量の欠失ミトコンドリア DNA をもつ Kearns-Sayre症候群の6年間のフォローアップ)
論文審査委員	(主査) 教授 岡田伸太郎  (副査) 教授 戸田 達史 教授 佐古田三郎

## 論文内容の要旨

## 〔目的〕

ミトコンドリア DNA (mtDNA) の欠失による疾患には Kearns-Sayre syndrome (KSS) を含む進行性外眼筋麻痺 (PEO) と Pearson syndrome (PS) がある。KSS は若年発症し PEO に網膜色素変性・心伝導障害を合併する疾患である。Southern blot 法で筋組織では欠失 mtDNA が多く検出されるが血液では欠失 mtDNA はほとんど検出されない。対照的に、PS は乳児期早期に発症し重篤な refractory sideroblastic anemia や多臓器不全を呈し、ほとんどが3歳前に死亡する。欠失 mtDNA はほとんどの臓器で検出され、特に血液では欠失 mtDNA が優勢である。症状発現の違いは組織中欠失 mtDNA の比率の違いによることが示唆されている。

一方、乳児期には PS の症状を呈したが、後に KSS へ移行した症例の報告があり、欠失 mtDNA が逆淘汰により減少する可能性が示唆されている。反対に、KSS の筋肉においては欠失 mtDNA が増加したとの報告があり短いほうが複製に有利であることも示唆されている。in vitro においても PS 患者からの培養リンパ芽球では欠失 mtDNA が徐々に減少したが培養リンパ芽球では高いまま維持されたとの報告があり、mtDNA 複製のダイナミクスは解明されていない。

今回我々は血中に多量の欠失 mtDNA を認めた KSS 患者を経験し、6年間にわたり血中欠失 mtDNA の比率の変化を観察したので報告する。

## 〔方法〕

末梢血および筋組織より DNA を抽出し、制限酵素で消化後電気泳動し、<sup>32</sup>P でラベルしたヒト全 mtDNA をプローブにしてサザンブロッティング法を行い正常と欠失 mtDNA の比率を定量した。制限酵素地図により推定された欠失部位を挟む Primer Pair を用いて PCR 反応を行い direct sequence によって欠失部位を同定した。

症例：22歳男性。10歳時 IDDM 出現。同時に成長ホルモン分泌不全、感音性難聴、網膜色素変性、筋萎縮を認めた。15歳時 IQ43。16歳眼球運動障害、17歳にて腎機能障害、22歳完全房室ブロック出現。経過中、血液異常、腺外分泌不全、肝機能不全は認めなかった。16歳時筋生検所見で ragged-red fiber を認めた。

## 〔結果〕

患者血液および筋肉には正常および約 5 kb 欠失した mtDNA が認められ、欠失部位は KSS/PEO および PS の common deletion 部位である bp8283から bp13459であった。その全 mtDNA 内における欠失 mtDNA の比率は筋で

は93%、血液では15、16および21歳時に各々52%、42%、46%であった。

〔総括〕

Southern blot で血液中に欠失 mtDNA が検出され、PS の症状を示さなかった KSS は本症例以外に 5 例報告がある。全例血液中欠失 mtDNA は80%未満であるのに対し、PS症例では80-90%を占めることから、20%の正常 mtDNA があれば血液細胞のミトコンドリア機能は正常を保てることが考えられた。

また、本症例では欠失 mtDNA の比率は6年間一定であり、正常および欠失 mtDNA の動態には mtRNA 転写効率の変化など、多要因の関与が考えられた。

本症例のように血液中に多量の欠失 mtDNA が認められる KSS は少なく、さらに、実際の症例で6年間にわたり追跡した報告はないため、本報告は今後 mtDNA のダイナミックスおよびミトコンドリア脳筋症の病態を解明するうえで貴重であると考えられた。

#### 論文審査の結果の要旨

本論文に於いて小児期発症で非常に多彩な症状を示し臨床的に病型分類が困難であったミトコンドリア脳筋症がミトコンドリア DNA の単一大欠失による Kearns-Sayre 症候群と診断しえたことは本疾患の病態解明に有意義であると考えられた。また、本症例では血液中にも多量の欠失ミトコンドリア DNA を有する非常に稀な貴重な症例であり、*in Vitro* にて欠失ミトコンドリア DNA の比率の経時的変化を観察しえたことは今後のミトコンドリア複製動態および細胞機能維持を考える上で大きな示唆に富むものであり、本論文は学位に値するものと認める。