

Title	Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans : a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms
Author(s)	近藤, 秀仁
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61614
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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"〉 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

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	近藤 秀仁
論文題名 Title	Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms (VPS33A遺伝子の変異はグリコサミノグリカンの代謝を阻害し、重篤な全身症状を伴う新しいタイプのムコ多糖症の原因となる)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>ムコ多糖症 (MPS) は、グリコサミノグリカン (GAG) を分解するリソソーム酵素の遺伝的欠損による疾患である。我々は、粗な顔貌、肝脾腫、骨格異常、呼吸障害、精神遅滞、および尿中GAGの過剰分泌といったMPSに特徴的な症状・検査所見を示す13人のヤクート人患者を同定したが、リソソーム酵素の欠損は認めなかった。これらの患者は、心不全、腎障害、造血障害といったMPSに典型的ではない症状も併発し、心肺機能不全により1-2歳で死亡した。これまで報告されているMPSと異なる特徴を呈しており、疾患の原因と機序について解析した。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>疾患の原因遺伝子を特定するため、エクソーム解析を施行し、13人の患者全員にVPS33A遺伝子c. 1492C> T (p. Arg498Trp) のホモ変異を同定し、患者の健常な両親には全てヘテロ変異を同定した。VPS33A遺伝子はこれまで、ヒトの疾患原因遺伝子としては報告されていない。VPS33A遺伝子c. 1492C> T (p. Arg498Trp) 変異が常染色体劣性遺伝形式で、この疾患の原因となっていると考えられた。VPS33Aタンパクは、エンドサイトーシスおよびオートファジー経路に関与すると報告されているが、患者細胞では、これらの経路は障害されていなかった。VPS33Aはdomain 1, 2, 3a, 3bの4つのdomainから構成されており、domain 3aおよび3bがエンドサイトーシスおよびオートファジー経路に重要な機能を持つと報告されている。今回同定した変異(p. Arg498Trp)はdomain 2に属しており、domain 2の機能がdomain 3a, 3bとは異なることを示唆した。我々は、患者細胞とRNAiを用いたVPS33Aノックダウン細胞の解析において、GAGの蓄積とリソソーム内pHの低下を同定した。リソソーム内pH低下は、リソソームの機能不全を引き起こし、GAGなどの基質蓄積の原因になると報告されており、我々の症例でもGAGの蓄積とリソソーム内pHの低下が関連している可能性が考えられた。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>VPS33A遺伝子における特定の変異によって引き起こされる、MPSに類似した新たな疾患を報告する。我々の結果は、GAGの代謝制御とリソソーム内pHの低下という、VPS33A遺伝子の新たな機能を示唆している。この疾患はリソソーム酵素欠損を原因としない新しいタイプのMPSと考えられる。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		近藤 秀仁	
論文審査担当者	(職)	氏名	
	主査	大阪大学教授	木園 東一
	副査	大阪大学教授	谷池 雅子
	副査	大阪大学教授	岡田 随象
論文審査の結果の要旨			
<p>本研究では、VPS33A遺伝子変異による新たな疾患を解析した。疾患の症状は、グリコサミノグリカン（GAG）を分解するリソソーム酵素の遺伝的欠損症であるムコ多糖症（MPS）に類似していたが、MPSに典型的ではない症状も併発した。エキソーム解析を用いて、全ての患者でVPS33A遺伝子変異を同定した。VPS33Aは、エンドサイトーシスおよびオートファジー経路に関与すると報告されているが、患者細胞では、これらの経路は障害されていなかった。患者細胞とVPS33Aノックダウン細胞の解析において、GAGの蓄積とリソソーム内pHの低下を同定した。リソソーム内pH低下が、リソソームの機能不全を引き起こし、GAGの蓄積を引き起こしている可能性が示唆された。</p> <p>近年、オートファジー関連遺伝子と疾患との関係が注目されているが、その機序は未解明な点が多い。本研究はVPS33A遺伝子の新たな機能と、従来のMPSとは異なる新たな疾患概念を提唱しており、新規性と重要性の点から、申請者は博士（医学）の学位授与に値する。</p>			