

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	右近 紳一郎
論文担当者	主 査 八木 秀司
	副 査 辻村 亨
	副 査 五味 文
学位論文名	Mitochondrial Malformation in the Optic Nerve of a Transgenic Mouse
	Model of Charcot-Marie-Tooth Type 2A Expressing Mitofusin 2 ^{S245R}
	(変異 Mitofusin 2(S245R)トランスジェニックマウスの
	視神経におけるミトコンドリア形態異常)
論文審査の結果の要旨	
シャルコー・マリー・トゥース病 2A 型 (CMT2A) は、軸索障害型 CMT の中で最も頻度が高く、多くはミトフシン 2 (<i>MFN2</i>) 遺伝子の異常によって引き起こされる。<i>MFN2</i> 蛋白はミトコンドリア外膜に存在する膜貫通 GTPase でミトコンドリアの融合に不可欠である。ミトコンドリアの融合はミトコンドリアの機能に関係しており、変異 <i>MFN2</i> 蛋白はミトコンドリアの融合障害を引き起こすことが報告されている。CMT2A の特徴的な臨床症状は進行性の四肢遠位筋力低下、筋萎縮および感覚障害であるが、一部の症例は視神経萎縮による視力障害を合併する。しかしながら、今までに CMT2A 患者および変異 <i>MFN2</i> トランスジェニックマウスの視神経病理についての報告はない。学位申請者は、視覚誘発電位異常を呈した CMT2A のヘテロ <i>MFN2</i> 遺伝子変異 (c. 733A>C:Ser245Arg) を有する家系を発見し、神経特異的に <i>MFN2</i>^{S245R} を発現するトランスジェニックマウスを作製し、行動試験、視神経を含めた病理形態学的な検討を行った。行動試験のロータロッドではトランスジェニックマウスと対照マウスに有意な差を認めなかった。一方、坐骨神経の病理形態学的検討では、トランスジェニックマウスは対照マウスと比較して有意に大きい g-ratio (軸索最大径/軸索+髄鞘の最大径) を示し、これまでに報告されている CMT2A モデルマウスと同様の結果であった。作製したトランスジェニックマウスの視神経について検討したところ、横断面および縦断面のいずれでもトランスジェニックマウスのミトコンドリアがコントロールと比較して有意に小さいことが判明した。 変異 <i>MFN2</i> トランスジェニックマウスの視神経について検討し、これまで末梢神経で報告されていたと同様にミトコンドリアが小径化していること、視神経におけるミトコンドリア小径化もミトコンドリア融合障害に由来し視神経障害を引き起こしている可能性が示唆されたことは、CMT2A の視神経萎縮による視力障害の原因を探索する上できわめて重要な知見であり、学位に値すると判断した。	