



De novo variants in RHOBTB2, an atypical Rho GTPase gene, cause epileptic encephalopathy

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-04-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Belal, Md. Hazrat メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003837

論文審査の結果の要旨

てんかん性脳症は、頻繁なてんかん発作、認知および運動障害を特徴とする重度の神経疾患である。近年の次世代シーケンス解析により、*de novo* 変異を主とする遺伝要因がその重要な原因となっていることが明らかとなってきたおり、異常な遺伝子が引き起こす分子病態も解明されつつある。

申請者は、多施設共同研究によりてんかん性脳症患者 1230 例において全エクソーム解析を実施した。本研究は、浜松医科大学倫理委員会の承認のもと、書面同意を得たうえで行われた。その結果、小頭症と急性脳症を合併した 3 名のてんかん性脳症患者で *de novo* の *RHOBTB2* 変異が同定された。同定された変異は、脊椎動物で高度に保存されているアミノ酸を置換する変異であった。また、3 つの変異のうち 2 つは、同時期にてんかん性脳症患者で同定された変異と同一であり、同定された *RHOBTB2* 変異が疾患原因と結論づけられた。*RHOBTB2* は非定型 Rho GTPase で、Cullin-3 (CUL3) ベースのユビキチンリガーゼ複合体の基質特異的アダプターとして働き、自身も基質となって最終的にプロテアソームで分解される。申請者が、マウス神経芽細胞腫である Neuro2a 細胞を用いた一過性発現系で変異の影響を調べたところ、野生型では、プロテアソーム阻害剤である MG-132 投与した場合にのみ強い発現が観察されたが、3 つの変異体では MG-132 投与なしでも発現が観察された。また、CUL3 との共発現によって野生型の発現は減少したが、変異体では発現の減少は認められず、変異によって CUL3 依存的な分解が障害されていることが示唆された。しかしながら、野生型と変異体で CUL3 との結合に有意な差は認めなかった。これらの結果は、*RHOBTB2* 変異が機能獲得変異であることを示唆するものである。

全エクソーム解析での遺伝子異常の同定にとどまらず、遺伝子変異の影響を詳細に検討した点を審査委員会では高く評価した。以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 緒方 勤

副査 北川 雅敏

副査 前田 達哉