HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ケラチン1タンパク質C末端ドメインにおける変異とその病原性に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	鈴木, 翔多朗
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第12558号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/65902
Rights(URL)	http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号：2299
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Shotaro_Suzuki_review.pdf (審査の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　鈴木　翔多朗

	主査	教授	石田　晋
審査担当者	副査	教授	佐々木　秀直
	副査	教授	神谷　温之
	副査	教授	吉岡　充弘

学 位 論 文 題 名

ケラチン 1 タンパク質 C 末端ドメインにおける変異とその病原性に関する研究
（Studies on the pathogenicity of mutations in the C-terminal domain of keratin 1）

本研究では常染色体優性遺伝する魚鱗癬患者の原因究明のため、臨床的、病理組織学的、分子生物学的に詳細な解析を実施し、ケラチン 1 (KRT1)の C 末端側における新規フレームシフト変異が病原変異であることを見出した。さらには長年にわたる臨床像の観察により revertant mosaicism を伴う魚鱗癬、ichthyosis with confetti-Ⅱ（IWC-Ⅱ)であることを突き止め、臨床的にも病理学的にも IWC-Ⅰとは異なる点が多いことを明確に示した。また、既報告の病原性のある KRT1 の C 末端側ドメインがフレームシフト変異したタンパク質について、細胞骨格形成能を解析し、KRT1 の C 末端側がフレームシフト変異したタンパク質は細胞内で細胞骨格の凝集を引き起こして細胞骨格形成を阻害するが、各変異がおこす症状の重症度や revertant mosaicism の有無とは相関がなく、これらの違いは細胞骨格形成能とは異なる C 末端側ドメインの機能により生じていると考えられると結論した。

審査にあたり副査の佐々木教授から revertant mosaicism を生じる他の疾患に関する質問があり、DNA の損傷治癒機構に関連した遺伝子の異常による疾患のように癌の頻度も revertant の頻度も高い疾患は複数報告があるが、IWC のように癌の頻度が低く同時多発的に無数の revertant が生じ、加齢と共に増加している疾患は報告がないことを回答した。また、体細胞モザイクについて、通常は細胞レベルで異なる性質のものが混在することを示すが、変異により生じた細胞が一定領域を占める本研究の例は非常に珍しく、この現象についてさらに研究し、記述することは体細胞モザイクの一般的な概念について重要な情報を加えると指摘された。

副査の吉岡教授からは revertant 細胞がクローン性増殖をして一定領域を占める理由について質問があり、遺伝子変異が消失して変異タンパク質の発現がなくなることにより細胞増殖について適応度が増すことが考えられると回答した。また高齢になってから急激に revertant 部位が増える理由について質問があり、体細胞組換えは DNA 損傷治癒機構のミスにより生じていることが考えられるため、加齢によりその機構に変化が生じ、組換えの頻度が増すことが考えられると回答した。

副査の神谷教授からは患者が高齢になると変異タンパク質がより蓄積するようなことが起こるかどうかと質問があり、変異タンパク質はタンパク質やRNAの品質管理機構によって分解されていると考えられるので、加齢と共にその機構が変化し、変異タンパク質が蓄積しやすくなる可能性は考えられると回答した。さらに、このように加齢による変異タンパク質の蓄積が IWC-Ⅱで revertant mosaicism が高齢で急激に増加することと関連があるのではないかと指摘された。

最後に主査の石田教授から revertant 細胞が生じるメカニズムについて質問があり、正確なことはわかっていないが、相同染色体間で組換えが起こり、その結果生じた一部が組み変わった染色体がそれぞれ娘細胞へ分配されることで生じることが考えられると回答した。また、revertant が起こりやすい部位の有無について質問があり、IWC-Ⅰでは全身で無数に観察されるが、IWC-Ⅱでは膝窩を中心として四肢に多く認められると回答した。さらに、IWC で認められる変異の消失機構を応用することで、将来、遺伝病の新たな治療法の開発に繋がる可能性もあるのではないかと指摘された。

この論文は、IWC-Ⅱの詳細を世界で初めて記述し、さらに多数の revertant mosaicism が同時多発的に生じる先例のないメカニズムについて重要な示唆を与えたことが高く評価され、今後染色体の維持機構に関する新しい研究分野に大きく貢献することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。