



Title	STAT1機能獲得型変異による慢性皮膚粘膜カンジダ症の病態解析 : 2つの新奇ミスセンス変異の同定, サイトカイン産生プロファイル, 抗IL-17F自己抗体 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	山崎, 康博
Description	配架番号 : 2118
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11512号
Issue Date	2014-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/57207
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yasuhiro_Yamazaki_review.pdf, 審査の要旨



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 山崎 康博

	主査	准教授	松本	美佐子
審査担当者	副査	教授	村上	正晃
	副査	教授	志田	壽利
	副査	准教授	森松	組子

学 位 論 文 題 名

STAT1機能獲得型変異による慢性皮膚粘膜カンジダ症の病態解析：
2つの新奇ミスセンス変異の同定，サイトカイン産生プロファイル，抗IL-17F自己抗体
(Studies on *STAT1* gain-of-function mutation responsible for chronic
mucocutaneous candidiasis: two novel mutations, cytokine production
profiles, and anti-IL-17F autoantibodies)

申請者は大学院博士課程において *STAT1* 機能獲得型ヘテロ変異による慢性皮膚粘膜カンジダ症(CMC)患者の病態解析を行い，研究結果を以下の3章にまとめ報告した．一つ目はこれまでに報告のない *STAT1* p.K278E と，*STAT1* p.G384D を，CMC 患者2家系3症例に見いだし，それが *STAT1* 機能獲得型変異であることを患者と健常者の EB ウイルス不死化細胞株，HeLa 細胞への *STAT1* 変異ベクター導入により証明した．その際過去に報告されていないヘテロで存在する野生型 *STAT1* の脱リン酸化障害と、それによるリン酸化の増強を初めて示した．二つ目は，*STAT1* 変異患者の PBMC と CD4 陽性細胞からの IL-17A，IL-17F，IL-22 産生能の評価を行い，CD3/28 刺激において健常者と比べて IL-17A と IL-22 は有意に低下しているが，IL-17F の低下は見られなかったと報告した．三つ目は *STAT1* 変異患者血清において IL-17F 抗体を約 65%に認めたとの報告であった．同じように CMC を発症する APS-I 患者では IL-17A，IL-17F，IL-22 に対する中和抗体が CMC の原因であるとの報告をもとに調べられたが，*STAT1* 変異患者の IL-17F 抗体では明らかな中和活性は認めなかった．申請者はこの IL-17F 抗体は，*STAT1* 機能獲得型変異患者の自己免疫疾患発症素因，IL-17F の抗原性の高さ，産生量の多さを根拠に，副産物であろうと考察した．

これらの研究結果について，まず副査の村上教授より，*STAT1* の Coiled-coil 領域にある K278E と，DNA 結合領域にある G384D では，リン酸化，脱リン酸化の程度に差があるが，それは DNA 結合能，核移行能の違いによるものか評価を行った方がよいのではないかと質問があり，申請者もその点については興味を持ちゲルシフトアッセイなどを行ったがうまく行かず今後の課題であると説明した．Transfect 実験で，変異と野生型 *STAT1* ではリン酸化，脱リン酸化の影響に差があるがどのように考えているのかとの質問には，*STAT1* ダイマーは野生型-野生型，変異-変異と野生型-変異の3つが形成されることが推測され，その内変異-変異と野生型-変異では，*STAT1* のローテーションに異常を来し脱リン酸化障害を来すが，野生型のダイマーは影響を受けないと推測し，その野生型ダイマーの割合が比較的多い事が影響したのではないかと答えた．副査の志田教授から *STAT1* 変異は CD4 陽性 T 細胞以外の細胞ではどのような影響が出ているのか，CD8 陽性 T 細胞はどうかとの質問があり，

今後の検討課題であると答えた。どうしてカンジダのみの感染であるのかとの質問には、IL-17F 欠損症、IL-17RA 欠損症が CMC を来す事から Th17 が関与しているのは間違いないだろうが、まだ不明な点が多いと説明した。副査の森松准教授からはこれらの患者の QOL はとの質問には、新奇変異の 3 例は抗真菌剤の内服のみで健常者と変わらない生活を送っていると説明した。患者の繰り返す帯状疱疹をどう考えるかとの質問には、Th17 が B 細胞の増殖と抗体産生を促進・誘導するとの過去の報告から、これらの患者でも同様に液性免疫に影響が出ているのではないかと説明した。最後に主査の松本准教授から Th22 や ILC への STAT1 変異の影響はどうかとの質問には、非常に興味があるが、ヒトで直接調べるのは困難であり今後の課題であると説明した。変異 STAT1 と野生型 STAT1 がダイマーを形成するかどうか証明するのに Native PAGE などが有用だろうという意見には前向きに検討する姿勢を示した。

本論文は、*STAT1* 機能獲得型 CMC 患者の病態理解に新たな知見を加えるものであり、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