HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	遺伝性掌蹠角化症の2病型；長島型掌蹠角化症と線状掌蹠角化症における原因遺伝子とその病態に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	水野, 修
Description	配架番号：2171
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11689号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/58806
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Osamu_Mizuno_review.pdf, 審査の要旨

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　水野　修

	主査	教授　石　田　　晋
審査担当者	副査	教授　山　本　有　平
	副査	教授　佐々木　秀　直
	副査	教授　畠　山　鎮　次

学 位 論 文 題 名

遺伝性掌蹠角化症の 2 病型；長島型掌蹠角化症と線状掌蹠角化症における
原因遺伝子とその病態に関する研究
（Studies on the causative genes and pathogenesis in two forms of palmoplantar keratodermas; Nagashima-type palmoplantar keratosis and striate palmoplantar keratoderma）

遺伝性掌蹠角化症（遺伝性 PPK）は掌蹠に過角化を生じる稀な遺伝性皮膚疾患の総称である。多様でその発症機序は未だ不明で疾患分類も完全とは言えない PPK の中で、長島型掌蹠角化症（NPPK）と線状掌蹠角化症（SPPK）の 2 病型について集中的に調べ、その原因遺伝子を解析した。NPPK の罹患者と非罹患者の合計 21 人を集積し、2013 年に責任遺伝子として報告された *SERPINB 7* について解析した。世界でも 20 例弱しか変異は同定されていない SPPK については、1 家系につき、DSG1、DSP および KRT1 の変異検索をダイレクトシークエンスにより行った。常染色体優性遺伝形式と見え、びまん型 PPK と診断していた 1 家系 6 人については全エクソン解析（WES）を行った。NPPK では、1 つの新規、3 つの既報告変異： c.796C>T（p.Arg266Ter）、c.218_219del2ins12、c.455-1G>A、新規変異である c.336+2T>G を同定した。スプライスバリアントの解析で、c.218_219del2ins12 では、エクソン 3 あるいはエクソン 3 と 4 の in-frame deletion が生じていた。c.455-1G>A では、p.Gly152AlafsTer6 を同定した。c.796C>T と c.455-1G>A により生成する SERPINB7 タンパクは、酵素活性を有する RCL を欠損し、これが NPPK 発症の原因となると考えられた。一方、c.218_219del2ins12 の異常スプライス産物は、エクソン 3 のコードするヘリックス間 CD ループを欠いており、この欠損も NPPK 発症に関与しうる可能性が示唆された。常染色体優性遺伝形式パターンが疑われていた 1 家系の解析では予想外に、罹患者全員が c.796C>T をホモ接合性に保有し、本症例は NPPK と診断し偽優性遺伝形式を示していたことが判明した。ゲノムデータベースによれば、c.796C>T の

変異保有率が高く、日本人と漢民族中国人における創始者変異と考えられた。このため、NPPK では偽優性遺伝形式を呈した。これは NPPK の正確な遺伝子検査および遺伝子相談につながるものである。SPPK については、DSG1 のヘテロ接合性の c.587delT が原因と判断した。既報告と同様、細胞間接着に直接関わる細胞外領域にあり、組織学的にも、接着分子異常が示唆された。一方、DSG1 は EGFR を介するシグナル伝達系を介する角化細胞の増殖と分化のバランスに影響する可能性があり、本研究での EGFR の免疫染色でもその発現亢進が示された。細胞間接着機能以外にも、DSG1 は正常な表皮形態形成における増殖と分化のシグナル伝達に関与し、角化メカニズムに関与している可能性があることを示唆された。

審査にあたり、まず副査の佐々木秀直教授から SPPK の原因が新規に同定された DSG1 によると判断した理由およびハプロタイプの解析について質問があり、申請者は 1 家系中 proband の 1 人しか解析していないが、常優であり、既報告と同様に細胞間接着に関与する領域のヘテロの変異が同定されたことから原因遺伝子と判断したと回答した。副査の山本教授からはこれまでの NPPK の報告数と治療法について質問があり、申請者は全て本邦からで 20 症例弱にとどまっていること、治療法は対症療法のみであるが、効果は一定でないこと、さらに、変異 c.796C>T が NMD を生じない部位にありストップコドンが TGA であることから、これを read-through する物質の治療応用の可能性について検討することを回答した。副査の畠山教授からは変異保有率の高さと有病率のかい離についての質問があり、申請者は同じホモ接合性保有であっても重症度は様々であり、軽症例が見過ごされていること、および NPPK が多くの臨床医に知られていないことから見逃されている可能性がある。またこの変異が創始者効果のあるものと考えられると回答した。最後に主査の石田教授から *SERPINB7* 変異の病原性を示す方法について質問があり、申請者は動物モデルがないので、正常ケラチノサイトの 3D 培養に siRNA でノックダウンするあるいは、患者ケラチノサイトの培養に正常 *SERPINB7* を導入することができないかと考えていると回答した。石田教授からは、動物モデルでノックアウトして後に強制発現させる実験の有用性が示唆された。

この論文は、病態の不明な PPK の 2 病型の原因遺伝子の考察において高く評価され、今後のこれら PPK の発症機序と治療法の開発の端緒とな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。