

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称	博士	(医学)	氏名	大倉有加
	主査	教授	小池隆夫	
	副査	教授	今村雅寛	
審査担当者	副査	教授	佐藤典宏	
	副査	教授	有賀正	
	副査	准教授	田中淳司	

学位論文題名

C3 欠損症における遺伝子変異と臨床像の相関に関する研究 当科で解析した 3 例および報告例の解析

申請者は、C3 欠損症の自験例 3 家系を含めた報告例 26 家系 34 症例を対象とし、臨床像を解析し、遺伝子型と表現型の相関について検討した。C3 遺伝子変異の位置が CUB^g ドメインより N 末側に存在する症例では感染症が、TED ドメインより C 末側に存在する症例では自己免疫性疾患が主症状となることを示した。後者では実際には変異 C3 蛋白は存在し感染症コントロールに寄与していること、さらに遺伝子変異が C3d フラグメント上に存在することに注目し、C3d と complement receptor 2 (CR2) の interaction の破綻が自己免疫性疾患発症のリスクとなる可能性を示した。

公開発表に際し、今村教授から実際にヒトの系では C3d や CR2 の異常に関する報告があるのか質問があった。田中准教授より C3 欠損症で認められる多彩な症状は C3 分子の欠損で一元的に説明可能か質問があった。佐藤教授より易感染性と自己免疫疾患の両者を有する症例をどのように説明するか、また表現型が二分されることに気づいた経緯などに関する質問があった。小池教授より N 末側に変異を有する場合蛋白の大きな欠失につながるが自己免疫性疾患を発症していない理由、また C3 は補体の中心的役割を果たしているにも関わらず他の先天性免疫不全症より重症感が感じられない理由に関する質問があった。最後に有賀教授よりこの仮説を証明するための今後検討すべき課題に関する質問があったが、申請者はいずれの質問にも妥当に回答した。

本研究は C3 欠損症の症状は一様ではなく、遺伝子・表現型相関を初めて指摘したことに意義があり、今後、存在していると仮定した変異 C3 蛋白の同定方法を検討することにより、C3 分子の機能解明につながる可能性がある。

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十分な資格を有するものと判定した。