

(様式 17)

## 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 竹崎 俊一郎

	主査	教授	笠原 正典
審査担当者	副査	教授	清野 研一郎
	副査	教授	豊嶋 崇徳
	副査	教授	有賀 正

### 学 位 論 文 題 名

機能獲得型の *de novo* 新奇変異を *STAT1* の DNA-binding domain に認めた  
慢性皮膚粘膜カンジダ症の病態解析

慢性皮膚粘膜カンジダ症 (CMC) は、皮膚粘膜に難治性のカンジダ感染症を特徴とする一群の原発性免疫不全症であり、近年 CMC の原因が徐々に解明されてきている。本研究の目的は独立した別家系の CMC 3 患者を対象とし、責任遺伝子の特定と発症メカニズムを解明することである。解析の結果、患者 1、2 の *STAT1* の DNA-binding domain (DBD) にヘテロの 1 塩基置換 T385M、患者 3 の *STAT1* の coiled-coil domain (CCD) に既報の機能獲得型変異 R274Q を検出した。患者家族のシーケンス解析やアミノ酸の保存性から、T385M が *de novo* の新奇変異であることが強く示唆された。機能解析やウエスタンブロット解析によって T385M は今まで報告のない DBD に位置する機能獲得型変異で、脱リン酸化障害が原因であることを示した。また皮膚粘膜における真菌感染防御に重要な Th17 への分化障害が生じていることを示した。

学位論文審査では、使用したタンパク機能予測ツール、Th17 分化障害状況での自己免疫疾患発症の機序、カンジダに対するレセプター異常の可能性、T385M が好発変異である可能性、*STAT1* 2 量体の構造変化障害を証明する方法、Th17 分化障害の原因は T 細胞そのものかそれ以外か、T385M 変異の方が CCD 変異よりも臨床像が重症な理由などについて質問が出された。申請者は全ての質問に対し、自身の実験結果や過去の文献引用などから、概ね適切に回答した。

本論文は、今まで機能獲得型変異として未報告であった *STAT1* の DBD に世界で初めて新奇の *de novo* ミスセンス変異を検出し、CCD の変異と同様に *STAT1* の脱リン酸化障害による機能獲得をきたすことを明らかにした点で高く評価され、今後の CMC の病態解明が、適切な根治療法の確立に結びつくことが期待される。

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十分な資格を有するものと判定した。