

## 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 山崎 康博

審査担当者	主査	准教授	松本	美佐子
	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新奇2変異を，CMC患者2家系3症例に見だしその機能解析を行った．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．2つ目は *STAT1* 変異患者のPBMCとCD4陽性T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．3つ目は *STAT1* 変異患者血清において中和活性のないIL-17F抗体を約65%に認めたとの報告であった．

これらの研究結果について，主査，副査より以下のような質問・意見があった．*STAT1* のCoiled-coil領域にあるK278Eと，DNA結合領域にあるG384Dでは，刺激によるリン酸化，脱リン酸化の程度に差があるが，それはDNA結合能や核移行能によるものか評価を行った方がより面白いのではないかと，変異*STAT1*と野生型*STAT1*ではリン酸化，脱リン酸化の程度に差があるがどのように考えているのか，*STAT1*変異はT細胞以外の細胞ではどのような影響が出ているのか，どうしてカンジダの感染が主であるのか，患者は帯状疱疹を繰り返していたがどう考えるか，変異*STAT1*と野生型*STAT1*がダイマーを形成するかどうか証明した方がより良く，その際Native PAGEなどが有用だろう，などの質問・意見が出された．申請者はこれらの質問に概ね妥当に返答し，また意見については今後の課題として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）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した．