

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 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)

本研究は、遺伝性掌蹠角化症の2病型について解析し、NPPKでは、*SERPINB7*の機能喪失変異とその病原性の可能性を改めて示し、さらに偽優性遺伝形式呈したことを示した。SPPKでは、*DSG1*変異により細胞外接着の異常と角化細胞の増殖／分化のインバランスが生じている可能性を示した。*SERPINB7*および*DSG1*の正常角化における重要性が示唆された。

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*DSG1*変異によると判断した理由について質問があり、申請者は、既報告と同様の細胞間接着に関与する領域のヘテロの変異を理由として回答した。副査の山本教授からは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20症例弱にとどまること、対症療法のみであること、さらに、変異c.796C>Tに対して、これをread-throughする物質の治療応用の可能性について検討したいと回答した。副査の畠山教授からは変異保有率の高さと有病率の乖離についての質問があり、申請者は、重症度が様々であり軽症例が見過ごされる、多くの臨床医に知られていない、などが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。

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十分な資格を有するものと判定した。