

(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 須藤 明日香

主査 教授 岩 永 敏 彦  
審査担当者 副査 教授 大 場 雄 介  
副査 教授 清 野 研一郎  
副査 教授 畠 山 鎮 次

### 学 位 論 文 題 名

ミトコンドリアとケラチン 5/14 の結合および単純型表皮水疱症の発症病態に関する検討  
(The connection between mitochondria and keratin 5/14; Implications for epidermolysis bullosa simplex pathogenesis)

申請者は表皮細胞におけるケラチンとミトコンドリアの結合について、さらに単純型表皮水疱症のミトコンドリア異常について明らかにした。単純型表皮水疱症は主にケラチン 5 および 14 の遺伝子異常で発症する皮膚疾患で、過去に患者皮膚でミトコンドリア異常が報告されているにも関わらず、ミトコンドリアに焦点を当てた研究は行われていなかった。神経変性疾患や心疾患についてはミトコンドリアの機能不全が多く報告されているが、皮膚疾患とミトコンドリア機能不全の関連を初めて明らかにしたことは特筆すべき点である。審査会では副査の畠山教授と清野教授からケラチン 5 および 14 を欠損させた細胞のミトコンドリアの動的变化について質問を得た。申請者は、今後 shRNA という手法を用いて、表皮細胞のケラチンを欠損した細胞株を作製し、ミトコンドリアの動きを詳しく検討すべきとの回答をした。副査の大場教授から、ケラチンが凝集するメカニズムについて質問を受け過去の報告を引用して適切に回答した。主査の岩永教授からケラチンがミトコンドリアを輸送する方向性について質問を得た。申請者は、ケラチンがミトコンドリアを輸送する際に Mfn2 とモーター蛋白質が複合体を形成していると予測しており、細胞内移動の方向性が存在すると考えていると回答した。この論文は、表皮細胞のケラチン 5/14 とミトコンドリアの結合を明らかにしたこと、さらに単純型表皮水疱症のミトコンドリア異常を示した点で高い評価を得た。本研究の結果からミトコンドリアが疾患の病態に何らかの影響を持つことが予想されるが、患者細胞を用いた詳しい検討と、ミトコンドリア異常と病態のメカニズムの解明が今後の課題である。

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。