

(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 植木 将弘

主査 教授 村上 正晃
審査担当者 副査 教授 有川 二郎
副査 教授 渥美 達也
副査 教授 西村 正治

学位論文題名

STAT1 coiled-coil domain 新奇優性阻害型変異による
Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases の病態解析
(Studies on novel heterozygous mutation in coiled-coil domain of *STAT1* in a patient with
Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases.)

本論文は BCG 播種性感染症を呈した患者の *STAT1* coiled-coil domain (CCD) に認められたアミノ酸置換が Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases (MSMD) の原因となることを証明した研究である。

本患者では既報と同様に単球・マクロファージ系細胞や強制発現させた変異蛋白で IFN- γ シグナルにおける優性阻害効果を認めた。一方で EBV 不死化 B 細胞株 (EBV-LCL) ではシグナル低下を認めないという特徴を呈した。リン酸化 *STAT1* の立体構造上において、変異残基の局在と症状の関連性を示唆した。

審査にあたり、副査の有川教授より細胞内寄生菌にのみ易感染性を示す理由、疾患の頻度・人種差、悪性腫瘍と *STAT1* 変異の関連、モデルマウス、について、副査の渥美教授より食細胞以外における *STAT1* 変異の影響、変異蛋白の発現、置換アミノ酸の生化学的な違い、EBV-LCL での結果の意味と不死化の影響、マクロファージで LPS と IFN- γ の両方の刺激を行う意義、立体構造解析の方法、について、副査の西村教授より BCG リンパ節炎の頻度・MSMD を疑う手がかり・診断までの経過・患者の自然歴、EBV-LCL での結果、自己抗体の実験の意義、について、主査の村上教授より、変異予測データベース、EBV-LCL での他の IFN 誘導蛋白、JAK との相互作用・優性阻害効果のメカニズム、非免疫細胞での変異の影響、CCD ドメインの役割、について、それぞれ質問があった。申請者は自身の研究結果や知見、関連論文等を引用し、適切に回答した。

本論文では *STAT1*-AD-MSMD の原因として、CCD に世界初の優性阻害型変異を証明した。また、細胞毎に変異の影響が異なる可能性を示唆した。今後の *STAT1*-AD-MSMD 患者の診断に重要な情報が提供されたと考えられる。

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単位取得などと併せ申請者が博士 (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。