

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 鈴木 翔多朗

主査 教授 石田 晋
審査担当者 副査 教授 佐々木 秀直
副査 教授 神谷 温之
副査 教授 吉岡 充弘

学位論文題名

ケラチン1タンパク質C末端ドメインにおける変異とその病原性に関する研究
(Studies on the pathogenicity of mutations in the C-terminal domain of keratin 1)

本研究では常染色体優性遺伝する魚鱗癬患者の原因究明のために詳細な解析を実施し、ケラチン1 (KRT1) のC末端側における新規フレームシフト変異が病原変異であることを見出した。さらには長年にわたる臨床像の観察により revertant mosaicism を伴う魚鱗癬、ichthyosis with confetti-II (IWC-II) であることを突き止め、IWC-I とは異なる点が多いことを明確に示した。また、既報告の病原性のある KRT1 C末端側ドメインがフレームシフト変異したタンパク質について細胞骨格形成に与える影響の解析も実施した。

審査ではまずは副査の佐々木教授から revertant mosaicism が生じる他の疾患に関する質問があり、IWCのような同時多発的に revertant が生じる疾患は報告がないことを回答した。副査の吉岡教授からは revertant 細胞が一定領域を占める理由について質問があり、遺伝子変異が消失して変異タンパク質の発現も消失することにより適応度が増し、クローン性増殖が起こることが考えられると回答した。副査の神谷教授からは患者が高齢で変異タンパク質の蓄積が認められるかとの質問があり、加齢とタンパク質品質管理機構の関連によりその可能性は考えられると回答した。最後に主査の石田教授から体細胞組換えのしくみについて質問があり、最も考えられる細胞分裂に伴うメカニズムを回答した。

この論文は、IWC-IIの詳細を世界で初めて記述し、さらに多数の revertant mosaicism が同時多発的に生じるメカニズムについて重要な示唆を与えたことが高く評価され、今後染色体の維持機構に関する新しい研究分野に大きく貢献す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。