

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 村瀬 友哉

論 文 題 目

Reduced stratum corneum acylceramides in autosomal
recessive congenital ichthyosis with a *NIPAL4* mutation

(*NIPAL4* 遺伝子変異による常染色体劣性先天性魚鱗癬患者における
角層脂質および皮膚での遺伝子発現に関する研究)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

加藤 昌志 

名古屋大学教授

委員

木山博資 

名古屋大学教授

委員

亀井 譲 

名古屋大学教授

指導教授

秋山 真志 

論文審査の結果の要旨





別紙 1 - 2

今回、*NIPAL4* 遺伝子に変異を有する常染色体劣性先天性魚鱗癬患者を詳細に解析することにより、*NIPAL4* タンパクの機能および *NIPAL4* 遺伝子変異による魚鱗癬発症メカニズムを解明することを目的に研究が行われた。経口エトレチナート治療前後の脂質解析の結果、角層アシルセラミド量の減少が、*NIPAL4* 遺伝子変異を有する先天性魚鱗癬患者の皮膚症状に関与している可能性が示唆された。また、患者の病変部皮膚より抽出した mRNA を用いて行った皮膚における遺伝子発現解析と病変部皮膚の免疫染色の結果、強力な炎症性サイトカインである IL-36 γ サイトカインの増加が、*NIPAL4* 遺伝子変異を有する先天性魚鱗癬患者の発症過程に関与している可能性が示唆された。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. *NIPAL4* 遺伝子変異による先天性魚鱗癬の病態形成において遺伝子変異と炎症性サイトカイン上昇がどのように関わっているか、本研究のみでは確定は困難であるが、*NIPAL4* 遺伝子を含む、様々な遺伝子変異による先天性魚鱗癬の研究において、変異遺伝子の種類に関わらず、共通かつ類似した炎症性サイトカインの遺伝子発現パターンが報告されていることから、皮膚バリア機能異常によって慢性的に炎症が起こりやすい状態となっていることで、二次性に炎症性サイトカインが上昇していることが考えやすい。一方で、炎症性サイトカインの阻害薬によって、魚鱗癬の臨床症状が改善するという報告があることを考慮すると、遺伝的背景により炎症性サイトカインが上昇しやすい状態となっていることが、本魚鱗癬の病態形成に関わっている可能性も考えられる。
2. *NIPAL4* タンパクは、Mg²⁺のトランスポーターとして働いているとの報告があり、*NIPAL4* 遺伝子変異により、*NIPAL4* タンパクの機能が低下すると細胞内 Mg²⁺濃度の低下が起こり、ケラチノサイトの正常分化が障害される可能性が報告されている。本研究においても、未分化なケラチノサイトで生成される CER[NS]が上昇し、分化の進んだケラチノサイトで生成され、皮膚バリア機能に特に重要とされるアシルセラミドが減少していることから、*NIPAL4* 遺伝子変異により、ケラチノサイトの正常分化が障害されることで、間接的に正常なセラミド合成が障害されている可能性が考えられる。
3. 様々な遺伝子変異をもつ先天性魚鱗癬において、本研究と類似の炎症性サイトカインの上昇パターンが報告されている。また、炎症性角化症である乾癬に対して、IL-17 や TNF α に対する生物学的製剤が、すでに実臨床において目覚ましい成果をあげている。さらに、近年、魚鱗癬に対しても炎症性サイトカインに対する生物学的製剤の使用が有効であったとの報告もなされており、本研究で遺伝子発現やタンパク発現に上昇が見られた炎症性サイトカインを阻害するような生物学的製剤が、*NIPAL4* 遺伝子に変異を有する魚鱗癬患者に対する新規治療薬となる可能性が考えられる。

本研究は *NIPAL4* 変異による魚鱗癬患者の病態を把握する上で重要な知見を提供した。以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	村瀬 友哉		
試験担当者	主査	加藤 昌志		副査 ₁	木山 博資	
	副査 ₂	亀井 讓		指導教授	秋山 直志	
(試験の結果の要旨)						
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 炎症性サイトカイン、遺伝子変異、及び皮膚バリアの関係性について 2. NIPAL4遺伝子変異とセラミド合成との関係について 3. 今回の研究の実臨床への応用性について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、皮膚病態学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>						