

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 吉川 剛典

論 文 題 目

A heterozygous *SERPINB7* mutation is a possible modifying factor for epidermolytic palmoplantar keratoderma

(ヘテロ接合体の *SERPINB7* 変異は表皮融解性掌蹠角化症の表現型修飾因子となる可能性がある)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

木山博資 

名古屋大学教授

委員

加藤昌志 


名古屋大学教授

委員

高橋義行 

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、非典型的臨床像を呈する遺伝性掌蹠角化症の原因を明らかにする目的で、研究が行われた。臨床的に掌蹠角化症(PPK)が疑われる 2 例(case1、case2)に対し、ゲノム DNA の全エクソーム解析を行い、臨床像、病理組織学像の詳細な検討がなされた。その結果、case1、2 共に *KRT9* 変異による表皮融解性掌蹠角化症(EPPK)であったが、case2 のみ長島型 PPK(NPPK)の原因遺伝子である *SERPINB7* 変異もヘテロ接合体で有すると判明した。また、case2 は NPPK の特徴である *transgrediens*、浸水試験陽性、真皮浅層への炎症細胞浸潤などを示した。さらに、先に全エクソーム解析がなされ、病因遺伝子である *DSG1* 変異に加えて *SERPINB7* 変異をヘテロ接合体で有し、*transgrediens* を示す線状掌蹠角化症(SPPK)患者と、case2 の足底皮膚検体を用いた免疫組織学染色では、serpin B7 蛋白の染色性が減弱していた。以上から、ヘテロ接合体の *SERPINB7* 変異が、EPPK、SPPK において修飾因子として働き、現行の病型分類上のどの病型にも合致しない非典型的臨床像を呈す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. Serpin B7 蛋白については標的プロテアーゼを含め詳細な機能は未だ不明であるが、健常人皮膚において、serpin B7 蛋白が顆粒細胞および角層細胞の細胞膜アピカル面に局在する事がわかっている。一方、NPPK 患者の病変部では、変異 Serpin B7 蛋白はアピカル面に存在せず、細胞内に凝集体を形成している。これは、適切な位置でのプロテアーゼ阻害活性が失われている事を示唆する。また、浸水試験が陽性である事は、角層への水分透過性亢進を示している。Serpin B7 蛋白の機能喪失に伴い、標的プロテアーゼ活性が過剰になり、角層の正常な蛋白構造が分解されると考えられる。
2. 遺伝性掌蹠角化症には、NPPK をはじめとして掌蹠以外に角化を呈する型がいくつか存在する。これらの型は肘、膝、アキレス腱部など機械的ストレスを受けやすい部位に角化性紅斑を生じ得る。また、PPK は多汗症を併発することが多く、夏季は多汗に伴う角層の浸軟、白癬感染合併などから悪臭や炎症症状の悪化、冬季は乾燥により角層が亀裂し疼痛を伴うなど、環境要因による症状の悪化を生じ得る。
3. リードスルー作用を持つアミドグリコシド系抗菌薬であるゲンタマイシン軟膏による治療が期待できる。皮膚科領域では NPPK や遺伝性角化症のヘイリーヘイリー病での有効例が報告されている。ナンセンス変異でのみ有効という制限はあるが、日本人で最も頻度の高い *SERPINB7* 変異は、創始者変異の c.796C>T のナンセンス変異である。

本研究は、ヘテロ接合体の *SERPINB7* 変異が、他の病型の PPK における表現型修飾因子となる可能性を示し、PPK の病型分類において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	吉川 剛典
試験担当者	主査	木山博資 	副査 <sub>1</sub>	加藤昌志 
	副査 <sub>2</sub>	高橋義行 	指導教授	秋山真志 
(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"> <li>1. 掌蹠角化症におけるSERPINB変異の関与について</li> <li>2. 掌蹠角化症に対する環境要因について</li> <li>3. ヘテロ接合体のSERPINB7変異の有無による治療法の違いについて</li> </ol> <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>				