

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 伊藤 靖敏

論 文 題 目

Updated allele frequencies of *SERPINB7* founder mutations in Asian patients with Nagashima-type palmoplantar keratosis/keratoderma

(本邦および東アジアの長島型掌蹠角化症患者における、*SERPINB7* 創始者変異のアレル頻度の検討)

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 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、本邦および東アジアの長島型掌蹠角化症（Nagashima-type palmoplantar keratosis/keratoderma: NPPK）の患者の中で、NPPK の原因遺伝子である *SERPINB7* の創始者変異 c.796C>T の割合を明らかにした。本症例 14 例を含めた日本人における創始者変異をもつ家系の割合は 85.9% (55/64 家系) であった。本症例 14 例のみでは 78.6% (11/14 家系) であった。また報告されている中国人、韓国人の NPPK 患者の中では、創始者変異をもつ家系の割合は 92% (23/25 家系) であった。要因として、geographic effect が考えられ、患者が中部地方以西出身に偏っていたことがあげられた。この結果、本邦では創始者変異以外の *SERPINB7* 変異を持つ NPPK 症例も一定数存在することが示唆され、NPPK の遺伝学的検査を行うときは、すべての exon を検索する必要があることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 病原性を持つ *SERPINB7* 変異は変異部位によって臨床症状には差は出ていない。免疫組織化学染色においては、全体に染色が低下したものもあれば、細胞の辺縁に局在していた *SERPINB7* 蛋白のシグナルが消失したという違いがみられた。
2. NPPK 患者は掌蹠の過角化のみだけでなく、肘や膝、アキレス腱にも過角化がみられることがあり、アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis: AD) と誤診されていることがある。また、実際に AD を合併していることがある。本症例 14 例では AD 合併例は 4 例であり、その 4 例中、AD の疾患感受性遺伝子である *FLG* 変異をもつ例は 1 例 (25%) であった。*FLG* 変異をもっている NPPK の症状がより重症になるということはなかった。
3. 新規変異アレル c.434G>C の病原性について評価した。データベース、1000 Genomes Project と gnomAD には未報告であった。また、この新規変異を有する患者のもう片方の *SERPINB7* アレルは NPPK 患者で既報告の c.830C>T の変異アレルであった。複数の病原性予測サイトで病原性を示した。ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) ガイドライン 2015 では likely pathogenic であった。全ゲノムシーケンスを行い、他の変異やゲノムの広範な欠失やコピー数多型がないことを確認した。免疫組織化学的検討を行い、健常者の *SERPINB7* 蛋白を染色したものと比較して、新規の変異をもつ NPPK の症例 (c.434G>C/c.830C>T) は相対的に染色が低下しており、これは病原性バリエントを有する症例 (c.796C>T/c.796C>T) についての報告における染色性と同様に低下していた。以上より、今回の新規変異は病原性ありと評価できた。

本研究は、NPPK 患者における *SERPINB7* 創始者変異の割合を示し、診断に寄与する遺伝学的検査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	伊藤 靖敏
試験担当者	主査 加藤 昌志 副査 ₁ 木山 博資 副査 ₂ 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">1. <i>SERPINB7</i>の変異部位による機能障害の違いについて2. <i>FLG</i>変異をもつ場合の症状の変化について3. 新規変異の病原性について <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、皮膚科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>				