

## 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 竹内 想

論 文 題 目

Mutations in SAM syndrome and palmoplantar keratoderma patients suggest genotype/phenotype correlations in DSG1 mutations

(SAM 症候群および掌蹠角化症患者での遺伝子変異は *DSG1* 遺伝子の遺伝型と表現型の相関関係を示唆する)

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 高橋 義行  
名古屋大学教授

委員 榎本 篤  
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、皮膚組織の表皮細胞間に存在する膜貫通蛋白であるデスモグレイン 1 をコードする *DSG1* 遺伝子の変異によって発症する 2 疾患、SAM 症候群と掌蹠角化症 (PPK) を比較検討した。その結果、*DSG1* 遺伝子変異をヘテロ接合体で保有することで発症する PPK の重症度は、遺伝子変異の部位によって異なることが判明した。具体的には細胞内ドメインをコードする領域での遺伝子変異を保有している場合、PPK の臨床像が軽微となりやすい傾向にあった。また軽症例 PPK の多くは SAM 症候群患者の両親であり、子供が疾患を発症してからの精査で初めて PPK が明らかとなった症例が多かった。このことから、*DSG1* 遺伝子変異による PPK のうち軽症例は見過ごされているものが多い可能性が考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. デスモグレイン 1 はデスモソームを構成している。これをコードする *DSG1* 遺伝子変異をホモ接合体で保有する場合は結合が脆弱となり水疱形成を生じるが、ヘテロ接合体で保有する場合は水疱形成には至らないものの繰り返し加わる外力により、表皮の肥厚や角化異常をきたすものと考えられる。
2. SAM 症候群の両親は、本人の自覚症状が乏しくても *DSG1* 遺伝子変異を保有し PPK の症状を有している可能性が考えられる。遺伝性疾患診断の基本ではあるが、可能なかぎりトリオ（本人および両親）の検体採取および解析が可能となるよう務めるべきであると考えられる。
3. デスモグレイン 1 の機能が低下している場合、同じくデスモソームを構成する蛋白質であるデスモコリンの発現が過剰となり代償されていたという報告があるが全例ではなく症例ごとに差がある。本研究では mRNA 解析は行えていないが、蛍光抗体法で観察した限りにおいてはデスモグレイン 1 の発現低下は軽微であり、デスモコリンの過剰発現も認められなかった。

本研究は、デスモグレイン 1 の役割を考える上で、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	竹内 想
試験担当者	主査 木山 博資	副査 <sub>1</sub> 高橋 義行	
	副査 <sub>2</sub> 榎本 篤	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. なぜPPKでは掌蹠の過角化をきたすのか</li><li>2. 临床上、本研究の結果をどのように役立てることが可能と考えられるか</li><li>3. デスマグレイン1の機能が低下している場合、その他の蛋白の発現が亢進して、機能を代償することはあるのか</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>			