

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 棚橋華奈

論 文 題 目

Highly Prevalent *LIPH* Founder Mutations Causing
Autosomal Recessive Woolly Hair/Hypotrichosis in Japan
and the Genotype/Phenotype Correlations

(日本人の常染色体劣性縮毛症・乏毛症における頻度の高い
*LIPH*創始者変異とその遺伝型と表現型の関連)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員 門松健治 


名古屋大学教授

委 員 藤本豊士 

名古屋大学教授

委 員 加藤昌志 

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

今回、日本人の先天性乏毛症、縮毛症患者の多くに認められる *LIPH* (Lipase H 遺伝子) の2種類の創始者変異である c.736T>A(p.C246S) と c.742C>A(p.H248N) について、表現型と日本人における保因者率を調べた。末梢血液から抽出したゲノムDNAをダイレクトシーケンス法により解析し、それぞれの表現型と照らし合わせた結果、c.736T>A(p.C246S) と c.742C>A(p.H248N) について、前者は軽症、後者は重症の表現型と関連している可能性が考えられた。日本人の *LIPH* 創始者変異は約2.1%と高い保因者率を示した。さらに、ハプロタイプの解析により異なる創始者変異の存在が示唆された。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. *LIPH* は phosphatidic acid から lysophosphatidic acid (LPA) を合成する機能を持つ phosphatidic acid-selective phospholipase A1 α (PA-PLA1 α) をコードし、LPA は受容体である P2Y5 に結合する。P2Y5 により活性化された ADAM (a disintegrin and metalloprotease) により、epidermal growth factor (EGF) リガンドファミリーが噴出され、このシグナル経路が、毛包の内毛根鞘の細胞の増殖や分化を調節することが推測されている。本研究における2変異の表現型の違いについて、PA-PLA1 α において His248 は Ser154, Asp178 と catalytic triads を形成しているため、Cys246 と比較して酵素活性により影響している可能性があることが考えられた。
2. 毛周期との関連が示された ADAMs は、ADAM10、ADAM17 などの報告がある。
3. 曲がった毛髪は、構造的に不均一な毛包や毛球部により形成されるとの報告がある。*LIPH* の変異により毛包形成異常を来すことで、変形した毛包・毛球部が形成され、毛髪の軸捻転をきたし縮毛となると考えられる。さらに、毛髪は異栄養性の変化と脆弱性を示すことから乏毛が起こると考えられる。
4. *LIPH* は頭髪だけでなく、眉毛、睫毛、四肢体幹の体毛、血液にも発現していることが報告されている。
5. 将来的に合成したLPAを補充することで本疾患の治療が可能となると考えられる。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	棚橋華奈
試験担当者	主査		棚橋 延子 	藤本 豊 
	指導教授		秋山 真志 	加藤 昌志 

(試験の結果の要旨)

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。

1. c. 736T>A (p. C246S) と c. 742C>A (p. H248N) の表現型の違いについて
2. 毛髪の成長に関連のあるADAMsについて
3. 縮毛と乏毛の違いについて
4. LIPHの毛髪以外の発現部位について
5. LPA外用等の治療法の展望について

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。