

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 柴田章貴

論 文 題 目

Apparent homozygosity due to compound heterozygosity of one point mutation and an overlapping exon deletion mutation in *ABCA12*:
A genetic diagnostic pitfall

(*ABCA12* 遺伝子の点変異と重複するエクソン欠損変異の複合ヘテロ接合体における apparent homozygosity)

論文審査担当者

主 査


委員

名古屋大学教授

藤本 豊 士 

委員

名古屋大学教授

勝野 雅 央 

委員

名古屋大学教授

加藤 昌 志 

指導教授

名古屋大学教授

秋山 真 志 

論文審査の結果の要旨





今回我々は非近親婚家系の道化師様魚鱗癬患者において *ABCA12* の変異が apparent homozygosity で存在することを証明した。サンガー法で、非近親婚家系の患者が創始者変異ではない点変異をホモで有することが示唆されるものの片親にしか変異を認めない場合には、uniparental disomy (UPD)の他に、点変異にエクソン欠損変異が重なって存在する apparent homozygosity の可能性を念頭に入れて変異検索を進めていく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. UPDは11、15番染色体での報告が65%を占めるがどの染色体にも起こりうる。染色体が部分的に組み替えられることもありsegmental UPDと呼ばれ、1000人ゲノムプロジェクトをベースにした解析では0.026%で起こるとされる。*ABCA12*が存在する2番染色体では100kbp以上のsegmental UPDしか報告されておらず、本症例では少なくとも34kbp以上のsegmental UPDの存在を確認できなかったためその可能性は低いと考えられた。apparent homozygosityが起こる確率は点変異とエクソン欠損変異の保有率に依存するが、本症例では点変異・エクソン欠損変異どちらも新規の頻度の低い変異であり、その確率は極めて稀であると考えられた。
2. apparent homozygosityの報告例がある遺伝子はイオンチャネルやライソゾーム関連など、輸送・分解に関わるものが多い。*ABCA12*の機能異常においても表皮におけるセラミドの輸送が障害され、細胞間に脂質が蓄積する。またapparent homozygosityの報告例がある遺伝子は染色体長腕に存在することが共通点である。
3. 本研究では父由来のc.1216A>T (p.Lys406X)と母由来のエクソン10,11を含んだエクソン欠損を認めた。どちらも完全な機能欠失に至る遺伝子変異であるが、*ABCA12*は常染色体劣性の遺伝形式をとるため父母は無症状であった。
4. *ABCA12*の機能が欠損することにより、角層へのセラミドの輸送が障害されてバリア機能障害を起こし、代償性に角質肥厚を起こす。またセラミドはケラチノサイトに対して分化を促進するようなシグナルを出すため、セラミドの輸送障害によりケラチノサイトの分化が障害されて魚鱗癬の皮膚症状を呈する。
5. *ABCA12*は毛髪にも発現しており、毛髪のケラチノサイトの分化障害・脂質輸送障害により毛髪の異常を起こす可能性はある。*ABCA12*は出生後の脳での発現は報告されていないため、精神発達遅延を起こす可能性は低いと考えられる。

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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	柴田 章貴
試験担当者	主査 藤本 豊  勝野 雅夫  加藤 昌志  指導教授 秋山 真志 			

(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. uniparental disomyおよびapparent homozygosityが起こる確率について
2. apparent homozygosityの報告がある遺伝子の共通性について
3. ABCA12遺伝子の変異存在部位と症状の相関について
4. ABCA12遺伝子の異常により道化師様魚鱗癬を発症するメカニズムについて
5. ABCA12遺伝子の異常により皮膚以外に毛髪や神経系に起こる異常について

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。