

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 野田香菜

論 文 題 目


Novel and recurrent *ATP2A2* mutations in Japanese patients  
with Darier's disease

(日本人 Darier 病患者における、新規および既報告の  
*ATP2A2* 遺伝子変異)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

藤 本 豊 士 


名古屋大学教授

委員

亀 井 讓 


名古屋大学教授

委員

勝 野 雅 央 

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

ダリエー病は *ATP2A2* 遺伝子の変異によって生じる常染色体優性遺伝性の皮膚疾である。*ATP2A2* 遺伝子は Sarcoendoplasmic reticulum calcium-ATPase (SERCA2) をコードしており、主に皮膚と脳に発現する。SERCA2 は生体膜上のポンプを通してイオン濃度を調整している。今回、5つの独立した家系の5人のダリエー病患者について5つの遺伝子変異を解析した。今回の5症例では *ATP2A2* 遺伝子変異性状、部位と臨床像に明らかな相関は認められなかった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. Drier 病患者家系における *ATP2A2* 遺伝子変異は国内外で報告されており、変異部位と臨床的重症度の相関についての検討も数多く存在する。*ATP2A2* 遺伝子のコードする SERCA2b は小胞体膜上に存在するカルシウムポンプで、いくつかのドメインによって構成されている。*ATP2A2* 遺伝子変異は数種類のドメインで検出されており多様である。Darier 病患者の症状は皮疹面積が体表 1%未満のものから体表 10%以上のもので個人差が大きく、重症患者には爪甲症状や精神症状を伴うことがある。SERCA2b の変異が存在するドメインの部位と臨床像の相関や、変異のタイプと臨床的重症度の相関を検討する様々な検討がなされているが、決定的な理解は得られていない。
2. *ATP2A2* 遺伝子の変異は、SERCA2b の正常アレル由来遺伝子産物にも影響を与える。変異型 SERCA2b が野生型 SERCA2b のカルシウムポンプ機能に及ぼす影響について検討した報告がある。変異型 SERCA2b は遺伝子変異部位によってカルシウムポンプ活性を完全に失うもの、50%程度に減少するもの、変化のないものと多様であった。42% (5/12) の変異で野生型 SERCA2b のポンプ活性も減少していた。その結果、小胞体内のカルシウム濃度が低下し細胞内カルシウム濃度が上昇すると推測される。カルシウム濃度の逸脱は Darier 病患者に生じるデスモゾーム形成障害を来すと考えられている。
3. Darier 病は臨床的診断項目、病理診断項目、*ATP2A2* 遺伝子検査で確診する。臨床診断の主要項目は、青壮年期に発症し反復・増悪する間擦部位の小水疱と痂皮を付着したびらん性ないし浸軟性紅斑局面である。病理組織学的には異常角化細胞が特徴的である。

本研究は、Darier 病とその責任遺伝子である *ATP2A2* 遺伝子につ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	野田香菜
試験担当者	主査	藤本豊	滝井譲	勝野雅央
	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. SERCA2b の変異部位と臨床的重症度の相関について
2. 変異型 SERCA2b が野生型 SERCA2b に与える影響について
3. Darier 病の診断基準について

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。