

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 関谷徳子

論 文 題 目


Compound heterozygotes for filaggrin gene mutations do not always show severe atopic dermatitis

(フィラグリン遺伝子変異を複合ヘテロ接合体で有していても必ずしも重症のアトピー性皮膚炎とはならない)

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

寺崎 浩子 

名古屋大学教授

委員

藤 平 豊 士 

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





フィラグリン (FLG) の前駆蛋白であるプロフィラグリンをコードする FLG 遺伝子 (*FLG*) の変異は尋常性魚鱗癬 (IV) の病因であり、アトピー性皮膚炎 (AD) 発症の重要な要因の一つである。IV では *FLG* 変異は常染色体半優性遺伝の形式を示し、*FLG* 変異を複合ヘテロ接合体で有すると重症の IV となる。*FLG* 変異を複合ヘテロ接合体で有する症例における AD の発症率や重症度に関しては結論が出ていない。今回、*FLG* 変異を複合ヘテロ接合体で有し、FLG の完全に欠如した 6 人の患者を同定し、詳細な検討を行った結果、*FLG* 変異を複合ヘテロ接合体で有していても必ずしも AD を発症するわけではなく、また、発症しても重症となるわけではないことが示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. FLG は表皮、口腔粘膜に発現しているが、気管支粘膜では発現していない。AD を合併している症例でのみ *FLG* 異常と気管支喘息に相関がみられるのもその発現部位に関連しているものと考えられている。
2. これまで報告のある *FLG* 変異はすべてナンセンスもしくはフレームシフト変異であり、*FLG* 変異により C 末端の欠損もしくは配列異常のあるプロフィラグリンが発現する。C 末端にはプロフィラグリンを FLG へ分解するために必要な部位があり、正常な C 末端のないプロフィラグリンは FLG に分解されない。変異の部位にかかわらず、*FLG* 変異がヘテロであれば FLG は正常人の半分となり、ホモもしくは複合ヘテロであれば FLG は生成されず、変異部位と表現型は相関しない。
3. 今回検討した症例およびその家族では眼合併症を認めなかったため、遺伝子異常との関連ははっきりしない。網膜剥離などは日本人に多く、顔面の搔抓行動、物理的刺激にともなう症状と考えられ、今回検討した症例の皮疹は四肢、体幹に高度であったため、眼合併症がなかった可能性も考えられる。
4. AD 患者との関連が確認されている遺伝子は *FLG* であるが、マウスでは *JAK1* などの関与も示唆されている。AD 様症状を合併する遺伝病もあり、それらの遺伝子異常が関連している可能性はある。しかし、AD は遺伝子変異以外の発症要因も多く、今回の検討でも示唆された通り、遺伝子異常単独では AD 発症因子とならない。

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	関谷徳子
試験担当者	主査 門本健  寺崎浩子  藤本豊  指導教授 秋山真志 			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <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. フィラグリンの表皮以外の発現部位について 2. フィラグリン遺伝子変異部位と症状の相関について 3. アトピー性皮膚炎の眼合併症と遺伝子異常の関連について 4. アトピー性皮膚炎と関連するほかの遺伝子異常について <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。</p>				