

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 小林 智子

論 文 題 目

Analysis of genotype/phenotype correlations in Japanese patients with  
dyschromatosis symmetrica hereditaria

(遺伝型対側性色素異常症の遺伝型-表現型相関の検討)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

高橋 義行 

名古屋大学教授

委員

岡島 徹也 

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

## 別紙 1-2

今回、遺伝性対側性色素異常症 (dyschromatosis symmetrica hereditaria; DSH) の患者の遺伝子変異解析を行い、同じ変異を持つ過去の症例の臨床情報を文献的に集積し、本研究においてDSH皮疹の重症度分類を新たに定義し、患者の臨床症状を評価した。以上により、*ADARI*変異と表現型の相関を検討した。同じ遺伝子変異を有する症例間では皮疹の重症度に一定の傾向は認められず、遺伝型と表現型の重症度に相関はみられなかった。一方、顔の雀卵斑様色素斑については特定の変異を持つ患者では出現頻度が低下しており、遺伝子型との関連が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

## 1.他の皮膚疾患でのdisease modifying geneの存在について

遺伝性角化症のひとつであるkeratitis-ichthyosis-deafness (KID)症候群では、非典型的な臨床症状を有した同症候群の患者において、KID症候群の原因遺伝子である*GJB2*のほか、別の遺伝性角化症であるpachyonychia congenitaの原因遺伝子である*KRT17*のヘテロ接合型変異を認めた症例が報告されている。この症例における*KRT17*は、KID症候群の臨床症状に影響を与えるdisease modifying geneであると考えられる。

## 2.DSH発症におけるRNA編集のメカニズムについて

DSHの発症機序には不明な点が多いが、原因遺伝子はadenosine deaminase acting on RNA 1をコードする*ADARI*であることが明らかになっている。*ADARI*は二本鎖RNAのアデノシンをイノシンに変換するRNA編集酵素であり、*ADARI*はユビキタスに発現している。DSH患者の病変部ではメラノサイトが傷害されていることが報告されていることから、メラノサイトで発現する遺伝子のRNA編集の異常が病態に関与していることが考えられる。

## 3.色素細胞の維持生存に関与する遺伝子が基質になるのが最も考えやすいが何らかしかりの遺伝子はあるのか？

DSH患者の病変部ではメラノサイトが傷害されていることが報告されていることから、メラノサイトで発現する遺伝子のRNA編集の異常が病態に関与していることが考えられるが、特定の基質遺伝子は明らかになっていない。色素細胞の維持生存に関与するmaster geneとしては*MITF*が知られているが、*MITF*への明らかな影響はみられない。

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	小林智子	
試験担当者		主査	高橋義行	岡島徹也	加藤昌志
		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"> <li>1. 他の皮膚疾患での disease modifying gene の存在について</li> <li>2. DSH 発症における RNA 編集のメカニズムについて</li> <li>3. 色素細胞の維持生存に関与する遺伝子が基質になるのが最も考えやすいが何らか手がかりの遺伝子はあるのか</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>					