

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 滝 奉 樹

論 文 題 目


Roles of aberrant hemichannel activities due to mutant connexin26
in the pathogenesis of KID syndrome

(KID 症候群の病態におけるコネキシン 26 変異による異常ヘミチャネ
ルの関与)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

曾根 三千彦 


名古屋大学教授

委員

寺崎 浩子 

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

別紙 1-2

今回、KID (keratitis-ichthyosis-deafness) 症候群の症例報告の多い変異遺伝子 (Cx26-G12R、-G45E、-D50N) を導入した細胞株を用いて、KID 症候群の病態を明らかにすることを目的とした。変異 Cx26 の局在の解析から、変異 Cx26 はゴルジ体から細胞膜への Cx26 の輸送異常ではなく、細胞膜での異常ヘミチャネルが病態に寄与していることが示唆された。また、Cx26-D50N によるヘミチャネルの機能解析から、ヘミチャネルの機能が亢進し、細胞外からの分子の取り込みが増加しているのが病因の可能性が高いことが示唆された。Cx26-D50N を導入した細胞での遺伝子発現プロファイリングでは、KID 症候群の皮膚の易感染性や、悪性腫瘍を発症しやすい原因として、免疫系の遺伝子の発現低下が推察された。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. connexin は 6 量体を形成して、connexon となりヘミチャネルを形成する。その際に Cx26 だけではなく他の種類の connexin とも 6 量体を形成するので Cx26 単独の異常を補完する可能性は大いに考えらる。現に、Cx43 や、WT の Cx26 と共に発現させるとヘミチャネルの機能が変化した例や、ヘミチャネルの機能が正常化した例を示した論文も報告されている。
2. 本研究の細胞実験でも、同じ細胞外 Ca^{2+} 濃度であっても、Cx26-D50N の細胞は生存し、Cx26-G12R、-G45E は細胞死が起きたなどと、変異ごとに差異があることからわかるように、connexin のどの部分に変異が入るかによって、臨床症状が異なる。特に、N 末端側に変異が入る場合は、皮膚の症状が、C 末端側に変異が入る場合は、耳の症状が強くなるなどと、変異の入る位置によって、ある程度の傾向は存在する。
3. KID 症候群の変異 Cx26 は局在に関してだけでも大きく分けて 2 つのカテゴリーに分けられる。1 つ目は変異 Cx26 が細胞膜に局在し、異常ヘミチャネルや異常 Gap junction を形成するものと、変異 Cx26 が細胞質に局在し、細胞膜への輸送異常が起こるものである。このことから connexin の変異によって、病態は異なると考えられる。
4. 組織ごとに分布する connexin の種類や発現量が異なっており、Cx26 に関しては、皮膚、目、耳、食道、喉頭咽頭などに多く発現している。このなかで、症状が出た際にわかりやすい組織が皮膚、目、耳であったために、これらの組織に症状をきたす症例として、KID 症候群と名付けられたのでであると推察できる。

本研究は、KID 症候群の病態を把握する上で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	滝 奉樹
試験担当者	主査	曾根三千彦 	副査 ₁	寺崎 浩子 
	副査 ₂	勝野雅央 	指導教授	秋山 真志 
(試験の結果の要旨)				
<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. Cx26以外のconnexinが機能を補完する可能性について 2. connexinの変異の種類と、臨床症状の関係性について 3. connexinの変異によって、病態が違うのかについて 4. Cx26の変異が、なぜ皮膚、目、耳に症状をきたすのかについて <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>				