

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 村瀬 千晶


論文題目 Cross-sectional survey on disease severity in Japanese patients with harlequin ichthyosis/ichthyosis: Syndromic forms and quality-of-life analysis in a subgroup

(日本人の道化師様魚鱗癬/魚鱗癬症候群患者における重症度の横断調査と生活の質に関するサブグループ分析)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主査 委員

八木 哲也 

名古屋大学教授

委員

木山 博資 


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、極めて稀な疾患である先天性魚鱗癬が、患者 QOL に与える影響を調査するため、先天性魚鱗癬のうち、道化師様魚鱗癬と魚鱗癬症候群の患者における、臨床重症度と患者 QOL との相関関係を調べた。また、先天性魚鱗癬患者における、アレルギー歴・皮膚軟部組織感染症罹患歴についても調査を行った。調査の結果、魚鱗癬の臨床重症度と患者 QOL 低下の程度には、正の相関が認められた。Netherton 症候群患者と Keratitis-ichthyosis-deafness (KID) 症候群患者は、他の病型の患者よりも、それぞれ、食物・環境アレルゲンに対する感作のリスクと、皮膚軟部組織感染症の罹患リスクが有意に高いことが示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. KID 症候群は、細胞間チャンネルであるギャップ結合の構成成分であるコネキシン 26 をコードする遺伝子 *GJB2* の変異による。表皮ケラチノサイトの異常な分化と増殖を起こすことにより、表皮ケラチノサイトから産生される抗菌ペプチドや、サイトカインの減少が、皮膚軟部組織感染症に対する易感染性につながる可能性が示唆される。また、詳細は解明されていないものの、角化異常に加え、先天性免疫不全を合併すると推察されている。そのため、皮膚のバリア機能障害だけでない、免疫不全状態が易感染性に影響を与えていることが考えられる。
2. Netherton 症候群は、上皮系細胞に発現するセリンプロテアーゼ (LEKTI) をコードする遺伝子 (*SPINK5*) の変異による。その結果、角層セリンプロテアーゼ活性が異常亢進して、角層の過剰剥離が起こり、表皮の高度なバリア破綻や免疫異常を生じる。そのためバリア障害による経皮感作を受けやすく、アトピー性皮膚炎や喘息などのアトピー性疾患を後天的に高率に発症する。
3. アレルギーの評価として、すべての症例において、Radioallergosorbent test (RAST)、Radioimmunosorbent test (RIST) の結果の調査を行った。ネザートン症候群ではすべての症例でアレルギー歴が報告されており、IgE 値は数万などと有意に高く、RAST では食物・環境アレルゲンに対する感作を有する報告を多く認めた。ネザートン症候群はもともと、アトピー性皮膚炎を合併するという報告があるので、RAST・RIST を調べることが多いが、他の病型については必ずしも RAST・RIST を調べる習慣がないため、RAST・RIST が未施行の症例も認め、正確な解析のためにはより多くの症例で RAST・RIST を施行し、結果を検討する必要があると考える。

本研究は、先天性魚鱗癬患者における、臨床重症度と患者 QOL の相関の評価と、病型ごとの特徴の疫学的な把握のために、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	村瀬 千晶
試験担当者	主査	八木哲也	副査 <sub>1</sub>	木山博資
	副査 <sub>2</sub>	加藤昌志	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"> <li>1. Keratitis-ichthyosis-deafness (KID) 症候群における易感染性について</li> <li>2. Netherton症候群の病態について</li> <li>3. アレルギー歴の詳細な調査について</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>				