

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 渡邊 直樹

論 文 題 目

Homozygous variant p.Ser427Pro in PNPLA1 is a preventive factor from atopic dermatitis

(PNPLA1 のバリエントp.Ser427Pro のホモ接合体であることはアトピー性皮膚炎の発症予防因子となる)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

高橋 美行 


名古屋大学教授

委員

加藤 昌志 

名古屋大学教授

委員

曾根 三千彦 

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

今回、アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis, AD) の発症に corneocyte lipid envelop (CLE) が関わっている可能性を検討するため、CLE 形成に関与している遺伝子群の遺伝子多型解析を行った。その結果、アシルセラミド (EOS) 代謝経路において  $\omega$  水酸化セラミドの末端水酸基にリノール酸を転移し EOS に変換する PNPLA1 の SNP である rs4713956 が CC ホモ接合体である頻度が、AD 患者群で有意に低いことが示された (AD 群, CC:CT+TT=26:84; 健常群, CC:CT+TT=54:88;  $p = 0.015$ )。この傾向はフィラグリン遺伝子変異を有さない群で維持されていた。以上の結果より PNPLA1 遺伝子多型による酵素活性の違いが AD の発症に関与している可能性が示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1.アトピー性皮膚炎診療ガイドライン (日本皮膚科学会、2018) では皮膚 (角質) バリア機能について以下の説明がされている。『角質は (中略) 十数層の角質細胞とその間を埋める角質細胞間脂質により構成され、体液の漏出防止、角質内水分保持、および生体防御に貢献するバリアを形成する』。『皮膚バリア機能の低下は抗原 (アレルゲン) の皮膚への侵入しやすさにつながる』。具体的な数値が示された定義ではないが、総体として上記の内容を皮膚バリア機能とすることが多い。

2, 3. *FLG* 変異を有していない AD 患者でも *FLG* の発現が低下することが報告されている。CLE については本研究以外に先行研究がほとんどないため、AD 患者にみられる異常については今現在研究が進められているのが現状である。また本研究の先行研究として、AD の病因候補遺伝子として *CTLA4*, *IL18*, *TLR9*, *CD14*, *CARD14*, *PHF11*, *TLR2*, *SCCE*, *MCC*, *IL4R* などが、本邦の GWAS 解析では 2q12 (*IL1RL1/IL18R1/IL18RAP*), 3q21.33 (*GLBI*), 3q13.2 (*CCDC80*), 6p21.3 (MHC 領域), 7p22 (*CARD11*), 10q21.2 (*ZNK365*), 11q15.4 (*OR10A3/NLRP10*), 20q13 (*CYP24A1/PFDN4*) が報告されている。

4. PNPLA1 が EOS 代謝経路で機能していると報告されていることから、遺伝子多型によって代謝活性に差が生じ、CLE の構造に影響を与えることで AD の発症に寄与していると考えている。最新の研究では rs4713956 が CC であるときとそれ以外で角質層の厚さが異なるとの知見が得られており、少なくとも角質の構造に何らかの影響は与えているようである。しかしながら実際の PNPLA1 の酵素活性や CLE の構造的変化については明らかではなく、生化学的解析や電子顕微鏡による構造解析など、更なる解析が待たれる。

本研究は、PNPLA1 及び CLE が AD 発症に寄与している可能性を示した点で、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	渡邊 直樹
試験担当者	主査	高橋 義行	副査 <sub>1</sub>	加藤 昌志
	副査 <sub>2</sub>	曾根 三千彦	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. 「皮膚バリア機能」とは科学的に何を意味するか。</li> <li>2. アトピー性皮膚炎 (AD) 患者でみられるFLG、CLEの異常について</li> <li>3. ADの遺伝的素因に関するFLG、CLE以外の先行研究について</li> <li>4. アトピー性皮膚炎に関わるPNPLA1の機能について</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>				