

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 菅沼 睦美

論 文 題 目

Pathogenesis of a variant in the 5' untranslated region of
ADARI in dyschromatosis symmetrica hereditaria

(遺伝性対側性色素異常症における、原因遺伝子 *ADARI*
の 5' UTR 領域バリエーションの病原性)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査

委員

木山博資



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

本研究では、臨床症状が典型でありながら *ADAR1* の 5' UTR (untranslated region) 内の variant c. -60A>G のみにヘテロ接合性に持つ 1 症例について、本疾患を発症させる病的な変異であるかどうかを検討した。ルシフェラーゼアッセイの結果、variant の発現が 43%減少 ($p < 0.05$) していた。リアルタイム PCR の結果、有意な差は認めなかった。ポリソーム解析において、ポリゾームの mRNA 量は、変異型の発現は 51%減少 ($p < 0.05$) した。モノソームの mRNA の量は、有意な差は認めなかった。二次構造予測解析ソフトでは、variant の二次構造が大きく変化した。*ADAR1* の 5' UTR の variant c. -60A>G は、5' UTR の二次構造を変化させることにより、翻訳機能を低下させ、これによって *ADAR1* の発現低下を生じ、DSH の発症に関与することを明らかにした。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. *ADAR1* と *ADAR2* は共に全身に発現し、特に *ADAR2* は神経細胞に強く発現している。*ADAR1* と基質が同じ場合と異なる場合があるがその違いを生み出す分子機構はよくわかっていない。*ADAR1* の基質遺伝子として、グルタミン酸受容体である *GRIA2*, *GRIA3*, *GRIA4*, *GRIK1*, *GRIK2*、セロトニン受容体の *HTR2C*、GABA 受容体の *GABRA3*、DNA 修復酵素の *NEIL1*、Zn フィンガー転写因子の *GLI1*、上皮成長因子受容体の *HER1* などがある。グルタミン酸受容体は、脳（基底神経節を含む）で高いレベルで発現している。





2. リボゾームが mRNA 上をリーキースキャン (AUG より上流の配列をざっと読む) の時に二次構造に出会うことでスキャンするスピードが落ちる。スピードが落ちる状態で最初の AUG コドンに出会うと（本来の AUG ではない）、翻訳開始配列と認識する。また、二次構造の位置や安定性（翻訳過程で mRNA の解けやすさ）によって 40s リボゾームが mRNA に結合することができるかどうかを決めている。本研究の variant は、wild と比較して複雑な構造と大きさ（面積の広さ）から安定して解けにくいと示唆される。

3. 2016 年に、DSH と炎症性神経疾患である Aicardi-Goutières 症候群 6 (AGS6) の皮膚と神経の症状の関連性が報告されている。Aicardi-Goutières 症候群 (AGS) は、発達遅滞、頭蓋内石灰化を主な症状とする遺伝性炎症性の脳症であり、インターフェロン産生亢進によって惹起される炎症がそれらの症状を起こすとされている。AGS の原因としては、複数の遺伝子の報告があるが、近年 DSH の病因分子と同じ *ADAR1* と報告されている。10 人の AGS 患者のうち 8 人に *ADAR1* アレルの両方に変異をもつことにより、DSH と AGS6 の症状がみられる。また、残りの 2 人の患者においては、突然変異 p. Gly1007Arg ヘテロ接合性をもつことが明らかになっている。

本研究は、DSH の病態を把握する上で重要な知見を提供し、かつ、ヒトの遺伝性疾患の発症における 5'UTR の variant の意義について新たな情報をもたらすものであった。

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	菅沼 睦美
試験担当者	主査	木山 博資 	副査 ₁	岡島 徹也 
	副査 ₂	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">1. <i>ADAR1</i>と<i>ADAR2</i>は、局在に違いがあるのか2. 二次構造の<i>wild</i>と<i>variant</i>の変化は、どのような影響があるのか3. 神経症状の報告は、本症例であるのか <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>				