

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1180 号	氏名	松田 光弘
審査担当者	主査	神田 芳郎	(印)
	副主査	井田 弘明	(印)
	副主査	八木 義	(印)
主論文題目 : Mutation-dependent effects on mRNA and protein expressions in cultured keratinocytes of Hailey-Hailey disease (ヘイリーヘイリー病患者培養ケラチノサイトにおける遺伝子変異が mRNA 及びタンパク発現に及ぼす影響)			

審査結果の要旨 (意見)

本研究は、常染色体優性遺伝病である、家族性良性慢性天疱瘡 (ヘイリーヘイリー病) の原因遺伝子である、ゴルジ体の膜上に局在するカルシウムポンプをコードする遺伝子、*ATP2C1* の新規原因変異を 3 例の患者で同定後に、患者から得られた培養表皮角化細胞を用いて、この遺伝子の mRNA 量と蛋白発現量を定量し、重症な患者の変異では遺伝子発現及びタンパク発現量が共に低下していることを示したものである。今後、様々な事例の原因変異を比較検討することで、ヘイリーヘイリー病では議論が分かれている **genotype-phenotype correlation** を推測できる可能性を示唆した論文である。さらに *ATP2C1* 遺伝子産物である *SPCA1* の機能障害で表皮細胞内に水疱を形成する機序の解明に結び付く可能性も期待でき、学位に値する論文であると考えられる。

論文要旨

ヘイリーヘイリー病は常染色体優性遺伝を示す皮膚疾患である。病因遺伝子はゴルジ体膜上のカルシウムポンプ *SPCA1* をコードする *ATP2C1* 遺伝子であるが、病態形成に関しては不明な部分が多い。我々は新規の nonsense、missense、splice-site 遺伝子変異 (p.Gln504X、p.Pro307His、c.1308+1G>A) をそれぞれ有する重症度の異なる 3 名の患者より培養したケラチノサイトを用いて、*ATP2C1* 遺伝子の発現と *SPCA1* のタンパク量を検討した。*ATP2C1* 遺伝子発現量、*SPCA1* タンパク発現量は nonsense 変異患者では減少していたが、missense、splice-site 変異患者では保たれていた。RT-PCR を用いた解析では splice-site 変異によりリン酸化ドメインにエクソンスキッピングが引き起こされることが分かった。また missense 変異の存在部位は *SPCA1* のカルシウム結合部位に隣接していた。重症の臨床症状を呈した nonsense 変異患者では nonsense mediated mRNA decay による *SPCA1* の発現量の低下が発症に関わる一方、中等症、軽症の missense、splice-site 変異患者では *SPCA1* の発現量は保たれているものの、機能不全の *SPCA1* が発症に関わる可能性が考えられた。変異の種類や存在部位を詳細に検討することにより genotype-phenotype correlation を推測できる一部の症例が存在することが示唆された。