

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	感覚統合科学領域皮膚科学分野 氏名 松井 彰伸
指導教授氏名	澤村 大輔
論文審査担当者	主 査 漆館 聡志 副 査 玉井 佳子 副 査 伊藤 悦朗
<p>(論文題目) The first Japanese case of familial porphyria cutanea tarda diagnosed by a <i>UROD</i> mutation (家族性晩発性皮膚ポルフィリン症における <i>UROD</i> 遺伝子の解析)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT) はウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素活性の低下により生じる代謝異常症であり、本邦では大多数は後天性と考えられ、遺伝性は示さない。しかし、ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素をコードする <i>UROD</i> 遺伝子の変異による家族性晩発性皮膚ポルフィリン症 (F-PCT) がヨーロッパでは PCT の 20~30% を占める。これまで本邦における PCT は 355 例の報告があるが、家族歴のある症例は 4 例しか報告がなく、いずれも遺伝的解析はされていないため、本邦の PCT において <i>UROD</i> 遺伝子解析を行った。</p> <p>PCT と診断された症例、計 6 家系においてゲノム DNA を用いて <i>UROD</i> の全エクソンおよびその近傍をダイレクトシーケンシングし、6 家系中 1 家系にイントロン 6/ エクソン 7 接合部のヘテロ接合性の塩基置換 (c. 673-2A>C) を同定した。この変異は発端者のみから検出され、両親や兄弟からは同定されず、これまで報告されていない変異である。メッセンジャー RNA に逆転写酵素 PCR を行ったゲル電気泳動の結果、コントロールと同じサイズのバンドとそれよりも短いバンドの 2 種類を確認し、その短いバンドではエクソン 7 が完全に欠失していた。野生型 <i>UROD</i> タンパクは約 40kDa であり、この欠失変異 (p. A213_M258del) タンパクを用いてウエスタンブロッティングを行った結果、野生型タンパクと同じ 40kDa のバンドが検出されたが、発現レベルは 50% であった。</p> <p>今回の解析で <i>UROD</i> の新しいスプライシング変異を有する日本で初めての F-PCT を診断した。6 家系中 1 家系で変異を確認することができ、本邦でも F-PCT の遺伝子診断の必要性の意義を確認した。未発症の F-PCT における <i>UROD</i> の変異を検出できれば、発症因子を避けることで PCT の発症を防ぐことが可能になると考えられる。</p> <p>以上より、本研究は学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Journal of Dermatological Science に受理 (平成 30 年 11 月)