

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 沖田 朋子

〔題名〕

Functional studies for a dominant mutation in the *EDAR* gene responsible for hypohidrotic ectodermal dysplasia

(*EDAR*遺伝子の優性変異による低汗性外胚葉形成不全症の発症機構の解明)

〔要旨〕

低汗性外胚葉形成不全症 (hypohidrotic ectodermal dysplasia: HED)は、乏毛症、低汗症、乏歯症を特徴とする稀な遺伝性疾患である。本疾患は、X連鎖劣性 (X-linked recessive: XR)、常染色体優性 (autosomal dominant: AD)または常染色体劣性 (autosomal recessive: AR)の遺伝形式を示す。XRのHEDは*EDA*遺伝子の変異で発症し、AD/ARは*EDAR*または*EDARADD*遺伝子のどちらかの変異で発症する。*EDAR*の劣性遺伝子変異に関しては発症機序が明らかにされてきたが、*EDAR*の優性遺伝子変異がどのようにHEDを引き起こすかについてはほとんど不明だった。

本研究では、*EDAR*優性遺伝子変異の代表としてp.F398\*に着目し、さまざまな*in vitro*解析を行った。まず、p.F398\*変異型*EDAR*は完全に*EDARADD*との親和性を失うこと、そしてドミナント・ネガティブ効果によって、野生型*EDAR*により誘発される下流のNF- $\kappa$ Bの活性化を抑制することを示した。さらに、変異型*EDAR*は野生型*EDAR*に結合可能であり、それにより野生型*EDAR*と*EDARADD*との間の相互作用を抑制することを明らかにした。

本研究で得られた知見は、*EDAR*と*EDARADD*との間の相互作用が外胚葉形成において必要不可欠な役割を担うことを改めて示しただけではなく、常染色体優性遺伝HEDの発症メカニズムの一端を解明したといえる。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

## 学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 <b>1566</b> 号	氏 名	沖田 朋子
論文審査担当者	主査教授	三 島 克 章	
	副査教授	中 井 章 彰	
	副査教授	下 村 裕	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Functional studies for a dominant mutation in the <i>EDAR</i> gene responsible for hypohidrotic ectodermal dysplasia ( <i>EDAR</i> 遺伝子の優性変異による低汗性外胚葉形成不全症の発症機構の解明)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Functional studies for a dominant mutation in the <i>EDAR</i> gene responsible for hypohidrotic ectodermal dysplasia ( <i>EDAR</i> 遺伝子の優性変異による低汗性外胚葉形成不全症の発症機構の解明)			
掲載雑誌名 Journal of Dermatology			
第46巻 第8号 P. 710~715 (2019年8月 掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>低汗性外胚葉形成不全症 (hypohidrotic ectodermal dysplasia: HED)は、乏毛症、低汗症、乏歯症を特徴とする稀な遺伝性疾患である。本疾患は、X連鎖劣性 (X-linked recessive: XR)、常染色体優性 (autosomal dominant: AD)または常染色体劣性 (autosomal recessive: AR)の遺伝形式を示す。XRのHEDは<i>EDA</i>遺伝子の変異で発症し、AD/ARは<i>EDAR</i>または<i>EDARADD</i>遺伝子のどちらかの変異で発症する。<i>EDAR</i>の劣性遺伝子変異に関しては発症機序が明らかにされてきたが、<i>EDAR</i>の優性遺伝子変異がどのようにHEDを引き起こすかについてはほとんど不明だった。</p> <p>本研究では、<i>EDAR</i>優性遺伝子変異の代表としてp.F398*に着目し、さまざまな<i>in vitro</i>解析を行った。まず、p.F398*変異型<i>EDAR</i>は完全に<i>EDARADD</i>との親和性を失うこと、そしてドミナント・ネガティブ効果によって、野生型<i>EDAR</i>により誘発される下流のNF-<math>\kappa</math>Bの活性化を抑制することを示した。さらに、変異型<i>EDAR</i>は野生型<i>EDAR</i>に結合可能であり、それにより野生型<i>EDAR</i>と<i>EDARADD</i>との間の相互作用を抑制することを明らかにした。</p> <p>本研究で得られた知見は、<i>EDAR</i>と<i>EDARADD</i>との間の相互作用が外胚葉形成において必要不可欠な役割を担うことを改めて示しただけでなく、常染色体優性遺伝HEDの発症メカニズムの一端を解明したといえる。</p> <p>よって、学位論文として価値あるものとした。</p>			