

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 浅野 伸幸

〔題名〕

Characterization of *EDARADD* gene mutations responsible for hypohidrotic ectodermal dysplasia

(*EDARADD*遺伝子変異による低汗性外胚葉形成不全症の発症機序の解明)

〔要旨〕

低汗性外胚葉形成不全症 (hypohidrotic ectodermal dysplasia: HED)は、低汗症、乏歯症、乏毛症を特徴とする遺伝性疾患である。本疾患の家系のほとんどがX連鎖劣性(XR)の遺伝形式を示すが、稀に常染色体優性(AD)または常染色体劣性(AR)の遺伝形式を示す家系も存在する。XRのHEDは*EDA*遺伝子の変異で発症し、AD/ARのHEDは*EDAR*または*EDARADD*遺伝子のいずれかの変異で発症する。現在までに、*EDA*および*EDAR*の遺伝子変異に関してはHEDの発症機序が明らかにされてきたが、*EDARADD*の遺伝子変異についての情報は乏しかった。

本研究では、過去にHEDの家系に同定された*EDARADD*遺伝子変異のうち、ADの遺伝形式を示すp.D120Y、p.L122R、p.D123Nと、ARの遺伝形式を示すp.E152Kに着目し、培養細胞レベルで様々な解析を行った。*EDARADD*は、シグナル伝達の主要分子であるTRAF6と結合し、最終的に下流のNF- $\kappa$ Bを活性化させるが、ADの変異型*EDARADD*はNF- $\kappa$ Bの活性化能を著しく喪失していた一方で、ARの変異型*EDARADD*の同活性化能の低下は軽度だった。また、解析した全ての変異型*EDARADD*は、*EDAR*および野生型*EDARADD*との親和性を維持していたが、ADの変異型*EDARADD*は、*EDAR*と野生型*EDARADD*との相互作用をdominant negative効果によって阻害することを明らかにした。さらに、ADの変異型*EDARADD*はTRAF6との結合能を完全に失い、ARの変異*EDARADD*も野生型に比べてTRAF6との結合能が低下することを示した。

HEDの臨床型と遺伝子型の関係は未だ明らかではないが、本研究で得られた知見は、*EDARADD*遺伝子変異とHEDの発症メカニズムの関連性の一端を解明したといえる。

## 学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1640 号	氏 名	浅野 伸幸
論文審査担当者	主査教授	三島 克章	
	副査教授	王田 耕治	
	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。) Characterization of <i>EDARADD</i> gene mutations responsible for hypohidrotic ectodermal dysplasia ( <i>EDARADD</i> 遺伝子変異による低汗性外胚葉形成不全症の発症機序の解明)			
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。) Characterization of <i>EDARADD</i> gene mutations responsible for hypohidrotic ectodermal dysplasia ( <i>EDARADD</i> 遺伝子変異による低汗性外胚葉形成不全症の発症機序の解明) 掲載雑誌名 Journal of Dermatology 第48巻 第10号 P.1533~1541 (2021年10月 掲載)			
(論文審査の要旨) 低汗性外胚葉形成不全症 (hypohidrotic ectodermal dysplasia: HED)は、低汗症、乏菌症、乏毛症を特徴とする遺伝性疾患である。本疾患の家系のほとんどがX連鎖劣性 (XR) の遺伝形式を示すが、稀に常染色体優性 (AD) または常染色体劣性 (AR) の遺伝形式を示す家系も存在する。XR の HED は <i>EDA</i> 遺伝子の変異で発症し、AD/AR の HED は <i>EDAR</i> または <i>EDARADD</i> 遺伝子のいずれかの変異で発症する。現在までに、 <i>EDA</i> および <i>EDAR</i> の遺伝子変異に関しては HED の発症機序が明らかにされてきたが、 <i>EDARADD</i> の遺伝子変異についての情報は乏しかった。 本研究では、過去に HED の家系に同定された <i>EDARADD</i> 遺伝子変異のうち、AD の遺伝形式を示す p. D120Y, p. L122R, p. D123N と、AR の遺伝形式を示す p. E152K に着目し、培養細胞レベルで様々な解析を行った。 <i>EDARADD</i> は、シグナル伝達の主要分子である TRAF6 と結合し、最終的に下流の NF- $\kappa$ B を活性化させるが、AD の変異型 <i>EDARADD</i> は NF- $\kappa$ B の活性化能を著しく喪失していた一方で、AR の変異型 <i>EDARADD</i> の同活性化能の低下は軽度だった。また、解析した全ての変異型 <i>EDARADD</i> は、 <i>EDAR</i> および野生型 <i>EDARADD</i> との親和性を維持していたが、AD の変異型 <i>EDARADD</i> は、 <i>EDAR</i> と野生型 <i>EDARADD</i> との相互作用を dominant negative 効果によって阻害することを明らかにした。さらに、AD の変異型 <i>EDARADD</i> は TRAF6 との結合能を完全に失い、AR の変異型 <i>EDARADD</i> も野生型に比べて TRAF6 との結合能が低下することを示した。 HED の臨床型と遺伝子型の関係は未だ明らかではないが、本研究で得られた知見は、 <i>EDARADD</i> 遺伝子変異と HED の発症メカニズムの関連性の一端を解明したといえる。 よって、学位論文として価値あるものと認めた。			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			