

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 安野 秀一郎

〔題名〕

Evidence for a dominant-negative effect of a missense mutation in the *SERPING1* gene responsible for hereditary angioedema type I

(遺伝性血管性浮腫 I 型を引き起こす *SERPING1* 遺伝子のミスセンス変異による dominant-negative 効果の証明)

〔要旨〕

遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema: 以下 HAE) は、全身の様々な部位に突発性、一過性の浮腫を生じる稀な常染色体優性遺伝性疾患である。HAE は、C1 inhibitor (C1INH) をコードする serpin family G member 1 (*SERPING1*) 遺伝子の変異により生じる HAE I 型および II 型、*SERPING1* 遺伝子以外の遺伝子異常を認める HAE III 型 (HAE with normal C1INH) の 3 つに分類される。これまでに、*SERPING1* 遺伝子においては多数の病的変異が同定されているが、各変異による HAE の発症機構については未だ十分に解明されていないのが現状である。

本研究では、以前に我々が報告した HAE I 型の患者に同定された *SERPING1* 遺伝子のミスセンス変異 c.449C>T (p.S150F) に関して、詳細な発現・機能解析を *in vitro* レベルで行った。まず、p.S150F 変異型 C1INH は細胞内では安定して発現するが、細胞外には全く分泌されないことが示された。次に、変異型 C1INH が野生型 C1INH の分泌を強力に阻害することが明らかになった。さらなる解析で、野生型 C1INH は変異型 C1INH との相互作用によって細胞質内に留め置かれてしまうだけでなく、分解も誘導されることが示唆された。本研究によって、p.S150F 変異型 C1INH は野生型 C1INH に対して dominant-negative 効果を発揮することが証明され、それが本遺伝子変異による HAE I 型の主要な発症メカニズムと考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1641 号	氏 名	安野 秀一郎
論文審査担当者	主査教授	長谷川 俊史	
	副査教授	中井 育彰	
	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。)			
Evidence for a dominant-negative effect of a missense mutation in the <i>SERPING1</i> gene responsible for hereditary angioedema type I (遺伝性血管性浮腫 I 型を引き起こす <i>SERPING1</i> 遺伝子のミスセンス変異による dominant-negative 効果の証明)			
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。)			
Evidence for a dominant-negative effect of a missense mutation in the <i>SERPING1</i> gene responsible for hereditary angioedema type I (遺伝性血管性浮腫 I 型を引き起こす <i>SERPING1</i> 遺伝子のミスセンス変異による dominant-negative 効果の証明)			
掲載雑誌名 Journal of Dermatology 第48巻 第8号 P. 1243~1249 (2021年8月 掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema:以下 HAE) は、全身の様々な部位に突発性、一過性の浮腫を生じる稀な常染色体優性遺伝性疾患である。HAE は、C1 inhibitor (C1INH) をコードする serpin family G member 1 (<i>SERPING1</i>) 遺伝子の変異により生じる HAE I 型および II 型、<i>SERPING1</i> 遺伝子以外の遺伝子異常を認める HAE III 型 (HAE with normal C1INH) の 3 つに分類される。これまでに、<i>SERPING1</i> 遺伝子においては多数の病的変異が同定されているが、各変異による HAE の発症機構については未だ十分に解明されていないのが現状である。</p> <p>本研究では、以前に我々が報告した HAE I 型の患者に同定された <i>SERPING1</i> 遺伝子のミスセンス変異 c.449C>T (p.S150F) に関して、詳細な発現・機能解析を <i>in vitro</i> レベルで行った。まず、p.S150F 変異型 C1INH は細胞内では安定して発現するが、細胞外には全く分泌されないことが示された。次に、変異型 C1INH が野生型 C1INH の分泌を強力に阻害することが明らかになった。さらなる解析で、野生型 C1INH は変異型 C1INH との相互作用によって細胞質内に留め置かれてしまうだけでなく、分解も誘導されることが示唆された。本研究によって、p.S150F 変異型 C1INH は野生型 C1INH に対して dominant-negative 効果を発揮することが証明され、それが本遺伝子変異による HAE I 型の主要な発症メカニズムと考えられた。よって、学位論文として価値あるものと認めた。</p>			