

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 八木 献

〔題名〕

Different degree of loss-of-function among four missense mutations in the *EDAR* gene responsible for autosomal recessive hypohidrotic ectodermal dysplasia may be associated with the phenotypic severity

(常染色体潜性(劣性)遺伝の低汗性外胚葉形成不全症の原因となる *EDAR* 遺伝子の4つのミスセンス変異の機能喪失の程度の違いは、表現型の重症度と相関している可能性がある)

〔要旨〕

低汗性外胚葉形成不全症(hypohidrotic ectodermal dysplasia: 以下 HED)は、乏毛症、乏歯症、低汗症を特徴とする稀な症候群である。本疾患の遺伝形式は、多くが X連鎖潜性(劣性)遺伝だが、常染色体顕性(優性)または常染色体潜性(劣性)遺伝形式を示すことがある。常染色体遺伝の HED は *EDAR* または *EDARADD* のいずれかの遺伝子変異によって発症する。しかし、現在までに、常染色体型の遺伝子型と表現型との明確な相関関係は明らかにされていない。

本研究では、特定の遺伝子型と表現型との関連を明らかにするために、*EDAR* 遺伝子の潜性(劣性)変異に着目し、その特徴を詳細に検討した。*EDAR* 蛋白のデストメイン内の4種類のミスセンス変異(p.R358Q, p.G382S, p.I388T, p.T403M)について、培養細胞での過剰発現系で一連の解析を実施した。その結果、p.R358Q および p.T403M 変異型 *EDAR* 蛋白は、western blot 法および免疫染色法のいずれでも、野生型 *EDAR* 蛋白とは異なる発現パターンを示した。NF- κ B レポーターアッセイでは、すべての変異型 *EDAR* 蛋白が NF- κ B の活性化を抑制したが、p.G382S および p.I388T 変異型 *EDAR* 蛋白による抑制効果は軽微であった。共免疫沈降法では、p.R358Q と p.T403M 変異型 *EDAR* 蛋白は *EDARADD* との結合能を完全に喪失していたが、p.G382S と p.I388T 変異型 *EDAR* 蛋白は、ある程度結合能を維持した。一方で、解析した全ての変異型 *EDAR* 蛋白は、野生型 *EDAR* 蛋白と異なり TRAF6 と直接結合する共通の異常を示した。

これらのデータを総合すると、変異型 *EDAR* 蛋白の間で機能喪失の程度が異なり、それが HED の重症度と相関している可能性が示唆された。

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

令和5年2月29日

報告番号	甲 第 1671 号	氏 名	八木 献
論文審査担当者	主査教授	木村 和博	
	副査教授	三島 克章	
	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。) Different degree of loss-of-function among four missense mutations in the <i>EDAR</i> gene responsible for autosomal recessive hypohidrotic ectodermal dysplasia may be associated with the phenotypic severity (常染色体潜性 (劣性) 遺伝の低汗性外胚葉形成不全症の原因となる <i>EDAR</i> 遺伝子の4つのミスセンス変異の機能喪失の程度の違いは、表現型の重症度と相関している可能性がある)			
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。) Different degree of loss-of-function among four missense mutations in the <i>EDAR</i> gene responsible for autosomal recessive hypohidrotic ectodermal dysplasia may be associated with the phenotypic severity (常染色体潜性 (劣性) 遺伝の低汗性外胚葉形成不全症の原因となる <i>EDAR</i> 遺伝子の4つのミスセンス変異の機能喪失の程度の違いは、表現型の重症度と相関している可能性がある) 掲載雑誌名 The Journal of Dermatology (令和4年9月アクセプト済) 著者 (全員を記載) Sasagu Yagi, Shuichiro Yasuno, Osamu Ansai, Ryota Hayashi, Yutaka Shimomura			
(論文審査の要旨) 低汗性外胚葉形成不全症 (hypohidrotic ectodermal dysplasia : 以下 HED) は、乏毛症、乏歯症、低汗症を特徴とする稀な症候群である。本疾患の遺伝形式は、多くが X連鎖潜性 (劣性) 遺伝だが、常染色体顕性 (優性) または常染色体潜性 (劣性) 遺伝形式を示すことがある。常染色体遺伝の HED は <i>EDAR</i> または <i>EDARADD</i> のいずれかの遺伝子変異によって発症する。しかし、現在までに、常染色体型の遺伝子型と表現型との明確な相関関係は明らかにされていない。 本研究では、特定の遺伝子型と表現型との関連を明らかにするために、 <i>EDAR</i> 遺伝子の潜性 (劣性) 変異に着目し、その特徴を詳細に検討した。 <i>EDAR</i> 蛋白のデスドメイン内の4種類のミスセンス変異 (p. R358Q, p. G382S, p. I388T, p. T403M) について、培養細胞での過剰発現系で一連の解析を実施した。その結果、p. R358Q および p. T403M 変異型 <i>EDAR</i> 蛋白は、western blot 法および免疫染色法のいずれでも野生型 <i>EDAR</i> 蛋白とは異なる発現パターンを示した。NF- κ B レポーターアッセイでは、すべての変異型 <i>EDAR</i> 蛋白が NF- κ B の活性化を抑制したが、p. G382S および p. I388T 変異型 <i>EDAR</i> 蛋白による抑制効果は軽微であった。共免疫沈降法では、p. R358Q と p. T403M 変異型 <i>EDAR</i> 蛋白は <i>EDARADD</i> との結合能を完全に喪失していたが、p. G382S と p. I388T 変異型 <i>EDAR</i> 蛋白は、ある程度結合能を維持した。一方で、解析した全ての変異型 <i>EDAR</i> 蛋白は、野生型 <i>EDAR</i> 蛋白と異なり TRAF6 と直接結合する共通の異常を示した。 これらのデータを総合すると、変異型 <i>EDAR</i> 蛋白の間で機能喪失の程度が異なり、それが HED の重症度と相関している可能性が示唆されており、学術的な意義を見いだせる。 よって、学位論文として価値あるものと認めた。			