

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 鬼束 真美

〔題名〕

A homozygous loss-of-function variant in the *MPO* gene is associated with generalized pustular psoriasis

(*MPO* 遺伝子のホモ接合型の機能喪失変異は汎発性膿疱性乾癬の発症に関連している)

〔要旨〕

汎発性膿疱性乾癬 (generalized pustular psoriasis: GPP) は、発熱、無菌性膿疱を伴う全身の紅斑などを生じる乾癬の重症型である。疾患原因・関連遺伝子の一つとして最近報告された *MPO* 遺伝子は、プロテアーゼ活性と好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps: NETs) の形成を制御する炎症調節因子である myeloperoxidase (MPO) をコードする。

我々が以前経験した 84 歳の日本人男性 GPP 患者を解析した結果、*MPO* 遺伝子にミスセンス変異 (c.1769G>T (p.R590L)) をホモ接合型で同定した。同コドンには別のミスセンス変異 (c.1768C>T (p.R590C)) が過去に GPP の家系に同定され、機能喪失型変異であることが証明されていた。In silico 解析で、p.R590L も著しく機能を喪失すると推測された。

次に、野生型および 2 種類の変異型 (p.R590L, p.R590C) *MPO* 蛋白について培養細胞で発現機能解析を行った。Western blot 法では細胞内で安定に発現していたが、変異型蛋白はともに *MPO* 活性を完全に喪失していた。

免疫組織化学染色 (immunohistochemistry: IHC) では、*MPO* 遺伝子変異を有する GPP 患者の Kogoj 海綿状膿疱内の好中球での *MPO* の発現は著しく低下していたが、*MPO* 遺伝子変異を有さない GPP 患者と尋常性乾癬 (psoriasis vulgaris: PV) 患者では *MPO* が強発現していた。抗 H3Cit 抗体を用いた IHC では、PV の病変部における NETs 形成は豊富だが、GPP の病変部では *MPO* 遺伝子の変異の有無に関わらず NETs 形成能が低下していることが示唆された。

以上より、*MPO* 遺伝子変異が GPP 発症の強力なリスク因子であることが裏付けられた。

学位論文審査の結果の要旨

令和 5年 7月 10日

報告番号	医博甲第1685号	氏名	鬼東 真美
論文審査担当者	主査教授	長谷川 俊史	
	副査教授	池田 栄二	
	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。)			
A homozygous loss-of-function variant in the <i>MPO</i> gene is associated with generalized pustular psoriasis (<i>MPO</i> 遺伝子のホモ接合型機能喪失変異は汎発性膿疱性乾癬の発症に関連している)			
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。)			
A homozygous loss-of-function variant in the <i>MPO</i> gene is associated with generalized pustular psoriasis (<i>MPO</i> 遺伝子のホモ接合型機能喪失変異は汎発性膿疱性乾癬の発症に関連している)			
掲載雑誌名 The Journal of Dermatology			
第50巻 第5号 P.664~671 (2023年 5月 掲載)			
著者 (全員を記載)			
Mami Onitsuka, Muhammad Farooq, Muhammad Nasir Iqbal, Shuichiro Yasuno, Yutaka Shimomura			
(論文審査の要旨)			
汎発性膿疱性乾癬 (generalized pustular psoriasis: GPP) は、発熱、膿疱、全身の紅斑を生じる乾癬の重症型である。疾患原因・関連遺伝子の一つとして最近報告された <i>MPO</i> 遺伝子は、プロテアーゼ活性と好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps: NETs) の形成を制御する炎症調節因子である myeloperoxidase (MPO) をコードする。我々が経験した 84 歳の日本人男性 GPP 患者を解析した結果、 <i>MPO</i> 遺伝子にミスセンス変異 (c.1769G>T (p.R590L)) をホモ接合型で同定した。同コドンには別のミスセンス変異 (c.1768C>T (p.R590C)) が過去に GPP の家系に同定され、機能喪失変異であることが示されていた。In silico 解析で、p.R590L も著しく機能を喪失すると推測された。次に、野生型および変異型 (p.R590L, p.R590C) MPO 蛋白について培養細胞で発現機能解析を行った。Western blot 法では細胞内で安定に発現していたが、変異型蛋白は共に MPO 活性を完全に喪失していた。免疫組織化学染色 (immunohistochemistry: IHC) では、 <i>MPO</i> 遺伝子変異を有する GPP 患者の Kogoj 海綿状膿疱内の好中球での MPO の発現は著しく低下していたが、 <i>MPO</i> 遺伝子変異を有さない GPP 患者と尋常性乾癬 (psoriasis vulgaris: PV) 患者では MPO が強発現していた。抗 H3Cit 抗体を用いた IHC では、PV の病変部における NETs 形成は豊富だが、GPP では <i>MPO</i> 遺伝子の変異の有無に関わらず NETs 形成能が低下していることが示唆された。以上より、 <i>MPO</i> 遺伝子変異が GPP 発症の強力なリスク因子であることが裏付けられた。よって、学位論文として価値あるものと認めた。			