

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

甲・乙	氏名	太田 征孝
学位論文名	Filaggrin-Gene Mutation Has Minimal Effect on the Disease Severity in the Lesions of Atopic Dermatitis	
学位論文審査委員	主査	原田 守
	副査	村川 洋子
	副査	佐野 千晶



論文審査の結果の要旨

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis; AD) は、Th2タイプの免疫反応による難治性掻痒と再発性湿疹を特徴とする皮膚病で、その病態は遺伝的背景と環境要因によると考えられている。Filaggrin (FLG) は、皮膚のバリアー機能において重要な役割を担っており、AD において重要な遺伝的要因である。FLG は pro-filaggrin として産生され、10-12 個の monomer に分解され keratin fiber と複合体を形成するが、その後、フリーアミノ酸となって natural moisturizing factor として保湿に関与する。FLG 遺伝子変異により保湿機能が低下すると考えられているが、異常な FLG タンパク質がどのように皮膚のバリアー機能や AD 患者の症状に影響を与えるかについては不明な点もある。そこで本研究では、AD 患者の症状の重症度に FLG 遺伝子の変異が与える影響を調べた。島根大学皮膚科を受診した55名のAD患者を対象とし、末梢血からの genomic DNA を用いた TaqMan Probe 法により8種類の FLG 遺伝子変異を調べた。皮膚症状の重症度は、四肢、頸部、体幹部の3か所で、modified severity scoring of AD (mSCORAD)、角層水分量 (skin water content : SWC)、経表皮水分蒸散量 (TEWL: trans-epidermal water loss) で評価した。また、角質の FLG タンパク質の含有量は免疫組織染色とELISA法で評価した。フリーアミノ酸の量は、o-phthalaldehyde (OPA) 法で、また、角質中のアミノ酸量は high-performance liquid chromatography (HPLC) で評価した。その結果、55人中8人(14.5%)でFLG遺伝子の変異を認めた。FLG遺伝子変異の有無で病変部での mSCORAD、SWC、TEWL、FLGタンパク質量、total アミノ酸量に違いはなかったが、皮膚症状とFLGタンパク質またはtotal アミノ酸量とは関連する傾向がみられた。また、皮膚の病変部位と非病変部系で、FLG遺伝子変異の有無による違いは見られなかったが、皮膚の病変部位で total アミノ酸量が低下していた。以上の結果に基づき申請者は、FLG遺伝子変異はAD患者の症状の重症度に大きな影響はないと結論し、アレルギー反応に伴うTh2タイプのサイトカインによるFLGタンパク質の低下がより大きな影響を及ぼす可能性を示唆した。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は、AD 患者の症状の重症度に FLG 遺伝子の変異が与える影響を調べ、欧米での報告と異なり、本邦ではFLG遺伝子変異はAD患者の症状の重症度に大きな影響はないことを明らかにした。質疑応答も的確で、学位授与に値する研究と判断した。 (主査：原田 守)

FLG遺伝変異があるAD患者では皮膚病変が重症であるという欧米での既報がある。申請者は、変異部位の異なる本邦の患者では、変異の有無のAD重症度への関与がほとんどないことを臨床指標、FLG蛋白量、保湿に関わるアミノ酸の解析で示した。基礎知識にも周知しており、質問への答えも的確であり、学位授与に値すると判断する。 (副査：村川洋子)

本研究は、FLG遺伝子変異の有無とAD患者の皮膚のバリアー機能との相関について、臨床的重症度、角質水分量、ELISAといった多面的な解析を行い、その相関が限定的であることを明らかにした。また、皮膚のFLG含有量がAD病勢の指標となる可能性を示した。周辺関連知識も豊富であり、学位授与に値すると判断した。 (副査：佐野千晶)

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。