

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	平田修
学位授与の要件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目			
<p>Heterozygosity for the Y701C <i>STAT1</i> mutation in a multiplex kindred with multifocal osteomyelitis</p> <p>(多発性骨髄炎母子例で同定した STAT1 新規ヘテロ接合性遺伝子変異 Y701C とその機能解析)</p>			
論文審査担当者			
主査	教授	松浦伸也	
審査委員	教授	田代聡	
審査委員	教授	一戸辰夫	
〔論文審査の要旨〕			
<p>STAT1はインターフェロン（IFN）を代表とするサイトカインのシグナル伝達を担う重要な細胞内分子である。ヒトにおいて<i>STAT1</i>遺伝子の異常は、以下の3つの疾患への関与が明らかとなっている。I) 部分型機能喪失型変異：細胞内寄生菌に対して選択的に易感染性を示すMendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease (MSMD), II) 完全欠損型変異：細胞内寄生菌だけでなく、ウイルスによる重症感染症を合併, III) 機能獲得型変異：皮膚、爪、粘膜のカンジダ感染に対する高感受性を認めるChronic Mucocutaneous Candidiasis。本研究では、多発性骨髄炎を認める母子例に<i>STAT1</i>新規ヘテロ接合性遺伝子変異(2102 A>G : Y701C)を同定した。本遺伝子変異は、シグナル伝達に重要な役割を果たすチロシンリン酸化部位Y701に生じたアミノ酸置換であった。同じSTAT1のtail-segment (TS) ドメインに存在し、リン酸化障害を引き起こすL706S変異を代表とした既報の変異群との比較、末梢血CD14陽性細胞におけるIFN誘導遺伝子群（Interferon Stimulated Gene, ISGs）の発現を解析し、MSMD発症への関与を検討した。発端症例はBCG接種歴のある3歳男児。背部痛と歩行異常を主訴とし、血液検査でCRP、IgGの上昇などの慢性炎症所見、画像検査で顔面骨、椎骨、脛骨の多発性骨病変を認めた。病変部の生検でBCG、マイコバクテリウムなどは検出されなかったが、病理学的には肉芽腫性の病変を認めた。臨床的にMSMDと判断し<i>STAT1</i>をはじめとする責任遺伝子の検索を行い、<i>STAT1</i>新規ヘテロ接合性遺伝子変異（Y701C）を同定し</p>			

た。家族の遺伝子解析で、18歳時に原因不明の多発性骨髄炎を指摘されていた38歳の母親にも同一変異を確認した。これらの結果から、常染色体優性遺伝を呈するSTAT1部分型欠損症（AD-STAT1異常症）と診断した。

STAT1は、IFN- γ 、IFN- α の刺激によりマイコバクテリウムやウイルスに対する感染防御に働く。患者由来のEBウイルス不死化B（EBV-B）細胞を用いた検討で、IFN- α 刺激によるInterferon stimulated response elementへの結合能は正常であったが、IFN- γ 刺激によるInterferon-gamma activating sequence（GAS）結合能は低下しており、細胞内寄生菌に対する選択的な易感染性が示唆された。STAT1シグナル伝達経路の異常を証明するために、STAT1野生型（WT）、AD-STAT1異常症患者で既報の変異であるQ463H、K673R、L706SおよびY701Cを有する各種コンストラクトを作成、検討した結果、Y701CはL706S同様にリン酸化の著明な障害により核移行能、GAS結合能、GAS転写活性が障害されていること、ならびにWTとの共発現下にGAS転写活性の検討から、優性阻害効果も確認した。Y701Cの性質はTSドメインに変異をもつ既報のL706Sと類似していたが、両者はチロシン脱リン酸化阻害薬であるpervanadate処理下において異なる性質を示した。

患者由来のEBV-B細胞、末梢血CD14陽性細胞を用いてIFNにより誘導されるISGsの発現を確認した。その結果、IFN- γ 刺激で誘導されるCXCL9の発現が、EBV-B細胞、末梢血CD14陽性細胞とともに著明に障害されていた。

本症例を含めた既報の症例の検討から、AD-STAT1異常症では多発性骨髄炎が特徴的な臨床所見であった。同じMSMDを発症する遺伝子異常の中でも、IFN- γ の作用障害を分子基盤とするAD-IFNGR1異常症で多発性骨髄炎が好発すること、一方でIFN- γ の産生障害を背景とするAR-IL12RB1異常症では多発性骨髄炎の頻度は低いことから、多発性骨髄炎がIFN- γ の作用障害に基づいていることを示した。

本研究で同定した *STAT1* 遺伝子 Y701C は完全にリン酸化が障害される変異であり、これまでに報告された AD-MSMD-STAT1 異常症と同様に、IFN- γ 誘導性 STAT1 シグナル伝達が優性的に阻害され、GAS 転写活性の低下によりマイコバクテリウムに対する易感染性を示すことが示唆された。また今回の報告は、原因不明の多発性骨髄炎の症例に対して、STAT1を含むMSMD関連遺伝子の検索も考慮されるべきことを明らかとした。

以上の結果から、本論文はSTAT1の新規変異の同定と機能解析をとおして、本症の病因病態を明らかにしており、生体の感染防御機構解明の発展に資すること大である。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。