

Title	皮膚を含む多臓器に病変の見られる遺伝子変異疾患—エルドハイムチェスター病とロウ症候群—
Author(s)	村上, 有香子
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72183
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 村上 有香子		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	西口 幸二
	副 査 大阪大学教授	玉井 真人
	副 査 大阪大学教授	木井 兼一
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>Erdheim-Chester病 (ECD) は非ランゲルハンス細胞性組織球症の一つで皮膚をはじめ多臓器に症状の見られるまれな疾患である。BRAF等の遺伝子変異が原因であるといわれており、近年ではリンパ腫の1つに分類されている。今回このECD患者2名の皮膚病変より抽出した遺伝子を調べたところ、一方の症例ではBRAFV600E変異が認められなかったが、BRAFの発現は2症例とも健常人より増加していた。このBRAFの発現にBRAF-pseudogene が関与していると考えその発現をしらべた。この遺伝子は健常人では見られなかったが、2名の患者の病変部では健常部位より発現が増加していた。したがってECDの病態にBRAF-pseudogene が関与していることが示唆された。ECDにおいてBRAFV600E変異がなくてもBRAF-pseudogeneの発現の増加が、BRAF発現を増加させ、腫瘍形成に関わっていることを示した論文は初めてである。よってこの論文は学位に値すると考える。</p>		

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	村上 有香子
論文題名	皮膚を含む多臓器に病変の見られる遺伝子変異疾患—エルドハイムチェスター病とロウ症候群—
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>① Erdheim-Chester disease (ECD) は非ランゲルハンス組織球症の一つでマクロファージが骨、皮膚等全身の臓器に浸潤する疾患である。近年BRAFなどMAPK activation pathwayにかかわる遺伝子の変異が原因であるといわれており、2016年WHOリンパ腫分類にも記載されている。2017年にFDAにてBRAFV600E変異を持つECDに対してBRAF inhibitorであるvemurafenibが承認されている。一方以前よりBRAFと塩基配列が類似するBRAF pseudogeneがX染色体上に存在し、miRNAを介してBRAF遺伝子のタンパク発現を制御すると知られていた。本研究では当科のECD 2例においてBRAFV600E変異、BRAF遺伝子、BRAF pseudogeneの発現を調べ、実際の病状と関連があるか検討した。</p>	
<p>② Lowe症候群は末梢血よりOCRL1遺伝子変異を検索し、表皮嚢腫に関連するものがあるかを調べた。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>① ECDの皮膚黄色腫組織を採取し、HE染色、CD68、CD163による免疫染色を施行。泡沫細胞、Touton型巨細胞が認められ、CD68、CD163ともに陽性であった。この組織を用いて以下の遺伝子解析を施行した。</p>	
<p>② 黄色腫組織よりgenome DNAを抽出し、シーケンス解析にてBRAFV600E変異を調べたところ1例目(ECD1)に低頻度の変異がみられたが、2例目(ECD2)には変異が認められなかった。</p>	
<p>③ BRAFとBRAF pseudogeneは遺伝子配列に相同性が多く、それぞれの遺伝子の特異的に増幅する配列を持つプライマーを設計した。</p>	
<p>④ BRAF pseudogeneの発現が多いPC3細胞を用いて、BRAF pseudogeneの発現をReal time PCRにて調べたところBRAFの発現の1/1000であった。増幅されたBRAF遺伝子、BRAF pseudogeneには変異はなかった。BRAF pseudogeneのintronとされていた配列はtruncateされていなかった。</p>	
<p>⑤ ECD1、ECD2において正常皮膚組織と黄色腫組織のmRNAを抽出しBRAFとBRAF pseudogeneの発現を解析したところ、両者においてBRAFとBRAF pseudogeneの発現は正常組織より黄色腫組織において増加していた。</p>	
<p>⑥ 正常人の皮膚組織とECDの黄色腫組織のBRAFとBRAF pseudogeneの発現を比較したところ、ECDの黄色腫組織ではBRAFとBRAF pseudogeneの発現はともに正常人の皮膚組織より上昇していた。</p>	
<p>⑦ Lowe症候群ではOCRL1に新規遺伝子変異が見つかった。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>① 2018年にZouらが甲状腺腫瘍におけるBRAFV600E変異、BRAFとBRAF pseudogeneの発現を解析した。BRAFV600E変異はadvanced stageで多く見られるが、early stageではあまり見られないとしている。一方BRAF pseudogeneはearly stageより発現するとされている。我々はECD患者2名について同様の解析を行った。</p>	
<p>② ECD1においてBRAFV600E変異は低頻度であるが認められた。BRAFとBRAF pseudogeneの発現は上昇していた。この患者は、眼窩内腫瘍、下垂体性尿崩症、眼球突出、皮膚黄色腫等はあるが、7年前より病状は落ち着いており新たに他臓器への病変の浸潤は認められなかった。このようなadvancedであるがstableな病状の場合BRAFV600E変異は少なくとも検出されるのではないかと考えられた。</p>	
<p>③ 一方ECD2においては初診時には軽度の皮膚黄色腫のみであったが、4年後黄色腫はさらに増大し、下肢骨、咽喉頭、腎臓周囲、心臓周囲にまで病変は拡大し、冠動脈バイパス手術を受けるに至った。このようなearlyでactiveな病状においてはBRAFV600E変異を検出できなかったがBRAF pseudogeneの発現とBRAFの発現は上昇していた。</p>	
<p>④ 以上の結果より初期のECDにおいてはBRAFV600E変異が認められなくてもBRAF pseudogeneの発現が上昇しており、それによりBRAFの発現が上昇したと考えられた。本研究によってBRAF pseudogeneの発現の増加が早期診断の一助になる可能性が示唆された。</p>	
<p>⑤ またLowe症候群については表皮嚢腫のみられる症例報告は9例しかなく、表皮嚢腫のあるLowe症候群に特異的な遺伝子変異部位は明らかではなかったが、これが早期診断の一助になる可能性はある。</p>	