

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：34414

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09768

研究課題名(和文) 掌蹠角化症の根本的治療を目指して

研究課題名(英文) Study toward the complete therapy of palmoplantar keratoderma

研究代表者

米田 耕造 (Yoneda, Kozo)

大阪大谷大学・薬学部・教授

研究者番号：60260626

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は掌蹠角化症の根本的治療薬を、能率的に探し出そうとするものである。モデル細胞作製に要する費用は、ノックアウトマウス作製に要する費用に比較して非常に安価である。まず野生型コネキシン26タンパク質ならびに変異コネキシン26タンパク質を発現する安定トランスフォーマントを作製する。これらの安定トランスフォーマントにおけるシグナル伝達を解析する。その後、変異コネキシン26タンパク質を発現する安定トランスフォーマントの異常増殖ならびに異常角化を抑制する薬剤、すなわち分子標的薬を見出す予定であった。今回は変異コネキシン26遺伝子が原因となっている掌蹠角化症のシグナル伝達異常を詳細に解析した。

研究成果の概要(英文)：This study is finding the ultimate curative drug for palmoplantar keratoderma. The cost for creating disease model cells is far cheaper than creating knock mouse. We created the stable transformants expressing wild type connexin 26 protein and mutant connexin 26 protein. Next, the signal transduction was analyzed in both transformants. We are going to find candidate drugs which inhibit abnormal proliferation and keratinization in stable transformants expressing mutant connexin 26 protein.

研究分野：皮膚科学

キーワード：薬物治療学 掌蹠角化症

1. 研究開始当初の背景

研究開始当初コネキシン 26 が、掌蹠角化症の病態生理上果たしている役割については不明な点が多かった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、掌蹠角化症のモデル細胞を作製しその病態に關与するコネキシン 26 の役割を解析し、掌蹠角化症の根本的治療薬を見出すことであった。

3. 研究の方法

野生型コネキシン 26 タンパク質ならびに変異コネキシン 26 タンパク質を発現する安定トランスフォーマントを作製した。これらの安定トランスフォーマントにおけるシグナル伝達を詳細に解析した。シグナル伝達だけではなく、形態学的に生じた異常についても光学顕微鏡、電子顕微鏡観察を用いて解析した。最終的には、これらを抑制する薬剤（分子標的薬など）を見出だそうと考えた。

4. 研究成果

野生型コネキシン 26 タンパク質ならびに変異コネキシン 26 タンパク質を発現する安定トランスフォーマントを作製することに成功した。これらの細胞株におけるシグナル伝達異常を詳細に解析したところ、変異コネキシン 26 タンパク質を発現する安定トランスフォーマントにおいて種々のシグナル伝達の異常が見つかった。変異コネキシン 26 タンパク質を発現する安定トランスフォーマントでは異常増殖ならびに異常角化が観察された。これは実際の *in vivo* において生じている変化と同様であった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 15 件)

1. Yoneda K, Ishii N, Nakai K, Kubota Y and Hashimoto T: Localized nodular pemphigoid. *Int J Dermatol* 2018 Jan 10. doi: 10.1111/ijd.13889. [Epub ahead of print]
2. Nakai K, Yoneda K, Moriue J, Moriue T and Kubota Y: Hypokeratosis of multiple Bowen's disease of the palms. *Dermatol Sin* 35: 100-101, 2017
3. Nakai K, He Y-Y, Nishiyama F, Naruse F, Haba R, Kushida Y, Katsuki N, Moriue T, Yoneda K and Kubota Y: IL-17A induces heterogenous macrophages activation in the skin of mice. *Sci Rep* 2017 Sep 29; 7 (1):12473. doi: 10.1038/s41598-017-12756-y.
4. Yoneda K: Inherited ichthyosis: syndromic forms. *J Dermatol* 43: 252-263, 2016
5. Yoneda K and Kubota Y: Coccygeal pad associated with neurosyphilis. *J Eur Acad Derm Venereol* 30: 1039-1041, 2016

6. Sasaki T, Yoneda K (equally contributed), Yokoi I, Moriue J, Demitsu T and Kubota Y: Comorbidity of dermatofibromas and mucinous nevus. *Int J Dermatol* 55: e53-e55, 2016
7. Nakai K, Yoneda K, Moriue J, Moriue T and Kubota Y: Case of a self-inflicted facial ulcer that improved after sepsis. *J Dermatol* 43: 576-577, 2016
8. Koura-Nishiura A, Yoneda K (equally contributed), Nakai K, Demitsu T and Kubota Y: Clearance of atypical necrobiosis lipoidica with tacrolimus ointment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30: 383-385, 2016
9. Yoneda K, Nakai K, Demitsu T and Kubota Y: Polycystic kidney disease with steatocytoma multiplex: Evidences for a disruptive effect of mutated polycystin-1 on keratin 17 polymerisation. *Acta Derm Venereol* 95: 353-354, 2015
10. Koura-Nishiura A, Yoneda K (equally contributed) and Kubota Y: Cellulitis-like skin eruption of purulent tenosynovitis caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *Acta Derm Venereol* 95: 501-502, 2015
11. Yoneda K and Kubota Y: Lupus pernio-like skin metastasis of adenocarcinoma. *Int J Dermatol* 54: e543-e545, 2015
12. Nakai K, Yoneda K, Haba R, Kushida Y, Katsuki N, Moriue J, Moriue T, Koura A, Yokoi I, Ishikawa E, Inoue S and Kubota Y:  $\beta$  Klotho expression is reduced in human non-melanoma skin cancer. *Int J Dermatol* 54: e431-433, 2015
13. Nakai K, Yoneda K, Murakami Y, Koura A, Maeda R, Tamai A, Ishikawa E, Yokoi I, Moriue J, Moriue T and Kubota Y: Effects of topical N-acetylcysteine on skin hydration/trans-epidermal water loss in healthy volunteers and atopic dermatitis patients. *Ann Dermatol* 27: 450-451, 2015
14. Nagashima K, Demitsu T, Nakamura T, Nakamura S, Yamada T, Kakurai M, Umemoto N, Dohmoto T, Imagawa I and Yoneda K: Keloidal basal cell carcinoma possibly developed from classical nodulo-ulcerative type of basal cell carcinoma: report of a case. *J Dermatol* 42: 427-429, 2015
15. Nakai K, Yoneda K, Nakagawa T, Moriue T and Kubota Y: Phosphate buffer saline induces filaggrin and differentiation-associated protein expression in human epidermal keratinocyte cell line (HaCaT cells). *Dermatol Sin* 33: 179-180, 2015

[学会発表](計 17 件)

1. Shimokawa T and Yoneda K: Protective effect of yohimbine against lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in rats. The 39<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society, 2017
  2. Nakai K, He Y-Y, Yoneda K, Moriue T and Kubota Y: *In vivo* evidence of IL-17A induced heterogeneous activation of macrophages in the skin of mouse. The 42<sup>nd</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2017
  3. 米田耕造: 皮膚の病気とその治療、日本薬学会平成 28 年度南河内ブロック研修会、2017 年
  4. 阿登大次郎、高橋彩、辻村仁哲、南勝太、齋藤玲奈、古谷真衣子、衛藤広土、辻野健、清宮健一、中島千鶴、米田耕造、名徳倫明、東海秀吉: 当院独自の処方解析プログラムを用いた実習の検討、第 2 回日本薬学教育学会、2017 年
  5. 米田耕造: 掌蹠角化症、第一回京都皮膚科セミナー、2016 年
  6. 米田耕造: アトピー性皮膚炎の病態とその治療、第 5 回大阪大谷大学薬学部卒業後生涯研修セミナー、2016 年
  7. 窪田泰夫、森上純子、前田麗子、中井浩三、森上徹也、米田耕造: そう痒性皮膚病患者を対象とした抗ヒスタミン内服薬に関する意識調査と服薬アドヒアランスの検討、日本皮膚科学会第 76 回沖縄地方会、2016 年
  8. 米田耕造、窪田泰夫: 難聴を伴う掌蹠角化症(古典型ポーウィンケル症候群)モデル細胞の作製(VII)、日本皮膚科学会第 57 回香川地方会、2015 年
  9. 窪田泰夫、森上徹也、森上純子、中井浩三、横井郁美、玉井明日香、石川絵美子、佐々木孝志、米田耕造: レボセチリジン錠の服薬アドヒアランスの解析、日本皮膚科学会第 57 回香川地方会、2015 年
  10. 横井郁美、森上純子、佐々木孝志、石川絵美子、中井浩三、森上徹也、米田耕造、窪田泰夫: 顆粒細胞腫の 1 例、日本皮膚科学会第 57 回香川地方会、2015 年
  11. 中井浩三、横井郁美、石川絵美子、佐々木孝志、米田耕造、森上純子、森上徹也、窪田泰夫: ニボルマブ投与により白斑が生じた悪性黒色腫の 1 例、日本皮膚科学会第 57 回香川地方会、2015 年
  12. 窪田泰夫、森上純子、森上徹也、中井浩三、横井郁美、石川絵美子、西浦綾子、佐々木孝志、玉井明日香、米田耕造: 当科におけるインフリキシマブ導入経緯と Drug survival rate について、日本皮膚科学会第 56 回香川地方会、2015 年
  13. 佐々木孝志、米田耕造、窪田泰夫: Bazin 硬結性紅斑の 1 例、日本皮膚科学会第 56 回香川地方会、2015 年
  14. 横井郁美、森上純子、佐々木孝志、西浦綾子、石川絵美子、玉井明日香、中井浩三、森上徹也、米田耕造、窪田泰夫: 背部に発症した隆起性皮膚線維肉腫の 1 例、日本皮膚科学会第 56 回香川地方会、2015 年
  15. 中井浩三、米田耕造、石川絵美子、佐々木孝志、西浦綾子、横井郁美、森上純子、森上徹也、窪田泰夫: 香川県では内臓脂肪過剰の尋常性乾癬患者が多い、日本皮膚科学会第 373 回福岡地方会、2015 年
  16. 西浦綾子、森上純子、米田耕造、窪田泰夫: 神経周囲浸潤を伴い再発を繰り返した顔面有棘細胞癌の一例、日本皮膚科学会第 372 回福岡地方会、2015 年
  17. Nakai K, Kadiiska M, Jiang J-J, Mason R, Moriue T, Yoneda K and Kubota Y: Free radical production in LPS-treated skin of atopic dermatitis mouse model. The 39<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2014
- 〔図書〕(計 0 件)
- 〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)
- 名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:
- 取得状況(計 0 件)
- 名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:
- 〔その他〕  
ホームページ等
6. 研究組織  
(1)研究代表者  
米田耕造 (YONEDA Kozo)  
大阪大谷大学・薬学部・教授  
研究者番号: 60260626  
(2)研究分担者  
窪田泰夫 (KUBOTA Yasuo)

香川大学・医学部・教授  
研究者番号：10126047

中井浩三 (NAKAI Kozo)  
香川大学・医学部・講師  
研究者番号：40363204

(3)連携研究者  
( )

研究者番号：