

令和元年5月16日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19717

研究課題名(和文) 遺伝性角化症のオーダーメイド治療の確立

研究課題名(英文) An establishment of tailor-made treatments for the patients with inherited keratinization disorders

研究代表者

武市 拓也 (Takeichi, Takuya)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30754931

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：研究計画に基づいて、先天性魚鱗癬や掌蹠角化症を始めとした遺伝性角化症の50家系の検体を用いて、全エクソームシーケンス解析を含む、分子生物学的解析を行った。その結果、いくつかの家系では既知の病因遺伝子変異が同定され(SDR9C7やPHGDHなど)、その他にも、新規の病因遺伝子KDSRの変異が疑われる家系があり、それらをまとめ、報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、多くの遺伝性角化症の患者の病因遺伝子を同定し、その病態を解明することができた。中でも、SDR9C7遺伝子変異を持つ患者において、角層細胞間脂質の減少と層板顆粒内の層状構造物の減少を発見することができた。これは世界でも2番目の、SDR9C7遺伝子による先天性魚鱗癬様紅皮症の報告になり、本報告により、他の日本人の魚鱗癬患者の中にも、この遺伝子の異常で疾患が引き起こされている患者がいることが示唆された。遺伝子型-表現型の解析がさらに進めば、オーダーメイド治療の開発に繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：According to the research plan, we performed molecular biological analysis including whole exome sequencing analysis using samples of 50 family of hereditary keratinization disorders including congenital ichthyosis and palmoplantar keratoderma. As results, reported pathogenic mutations (e.g. SDR9C7 and PHGDH) have been identified in several families. In addition, we have reported that biallelic mutations in KDSR are implicated in an extended spectrum of disorders of keratinization in which thrombocytopenia is also part of the phenotype. Mutations in KDSR cause defective ceramide biosynthesis, underscoring the importance of ceramide and sphingosine synthesis pathways in skin and platelet biology.

研究分野：遺伝性角化症

キーワード：遺伝性角化症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年の分子生物学技術の進歩により、難治性遺伝性皮膚疾患の病因の解明が次第になされつつあった。遺伝性角化症についても病因遺伝子・病因分子が続々と明らかになり、たとえば魚鱗癬、魚鱗癬症候群については、2009年に、臨床症状を重視しながら、病因、発症メカニズムについての最新の知見を取り入れ、現状に則した新しい魚鱗癬の国際病名、病型分類が作成された。しかしながら、遺伝性角化症が比較的稀な疾患であること、多彩な遺伝子変異がその病因であり、類似の臨床像を呈する症例でも原因遺伝子が異なる可能性があること等、病因の完全な解明への道には、いくつもの障害が残されていた。

2. 研究の目的

本研究では、遺伝性角化症の包括的病態解明を目指し、新規オーダーメイド治療に直結する基礎的データを得ることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 病因遺伝子が明らかにされていない遺伝性角化症の患者について、網羅的に全エクソームシーケンシングを行い、新規病因遺伝子を同定した。

(2) 同定した遺伝子およびその遺伝子産物が、どのような経路で角化症の病態に寄与しているかを、機能的に解明した。

(3) 同定された新規病因遺伝子と、既存の遺伝子変異を持つ患者の表現型を比較して、その相違点を包括的に分析した。

(4) 集積された遺伝性角化症患者を、その遺伝子型に基づいて分類し、使用されている薬剤について調べ、その薬効について検討した。

(5) 複数の角化症モデルマウスを用いて、*in vivo*での各種薬剤の効果と副作用の発現を検証した。

4. 研究成果

2016年に世界で初めて報告があった、常染色体劣性先天性魚鱗癬の新規遺伝子 *SDR9C7* の変異を同定することができた (Takeichi et al. *Br J Dermatol.* 2017)。この遺伝子変異を持つ患者において、角層細胞間脂質の減少と層板顆粒内の層状構造物の減少を発見することができた。世界でも2番目の、*SDR9C7* 遺伝子による先天性魚鱗癬様紅皮症の報告になり、本報告により、他の日本人の魚鱗癬患者の中にも、この遺伝子の異常で疾患が引き起こされている患者がいることが示唆された。また、角化異常症(道化師様魚鱗癬様の重症魚鱗癬、または、掌蹠と肛圍に限局する角化症)に血小板減少症を伴う、新規の症候群の病因遺伝子が *KDSR* であることを解明した (Takeichi et al. *J Invest Dermatol.* 2017)。*KDSR* 遺伝子にコードされる3-ケトジヒドロスフィンゴシン還元酵素は、セラミド新生合成経路における重要な酵素の一つで、本発見により、セラミド新生合成経路の遺伝子変異によって、角化異常だけでなく、血小板減少が引き起こされることが明らかになった。さらに、約半数の患者が魚鱗癬症状を合併する、稀少難治性疾患の Neu-Laxova 症候群家系の遺伝子解析を行い、新規 *PHGDH* 遺伝子変異と、新規 chr1 逆位変異を同定した (Takeichi et al. *J Lipid Res.* 2018)。さらに、テープストリッピング法により患児の角質を採取し、角層内セラミド量の低下を同定した。Neu-Laxova 症候群は、L-serine 新生合成経路における三つの遺伝子に病因変異が報告されている。これまでに *Phgdh* ノックアウトマウスにおいて、表皮のスフィンゴ脂質が低下することは報告されていたが、Neu-Laxova 症候群患者の角層において、セラミドの減少は明らかにされていなかった。本家系の遺伝子解析は、通常のサンガー法や全エクソーム解析では変異同定に至らなかったが、全ゲノム解析により、病的変異を見つけることができた。本症例の様に、全エクソーム解析をしても原因が分からない症例に対して、全ゲノム解析を施行することができれば、新たな成果展開が期待できることが示唆された。

5. 主な発表論文等

英語論文、発表のみ抜粋

[雑誌論文](計26件)

以下の論文はすべて査読有り

1. Aberrant CARD14 function might cause defective barrier formation. Murase Y, [Takeichi T](#), Akiyama M. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(4):1656-1657. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.044. Epub 2019 Jan 16. No abstract available.
2. Acrodermatitis continua of Hallopeau with dense infiltration of IgG4-positive cells in the lesional dermis. Ogawa-Momohara M, Muro Y, Nakaguro M, [Takeichi T](#), Kono M, Akiyama M. *Br J Dermatol.* 2019;180(4):941-942. doi: 10.1111/bjd.17405. Epub 2018 Dec 27. No abstract available.
3. Familial or sporadic prokeratosis as an autoinflammatory keratinization disease. [Takeichi T](#), Akiyama M. *J Dermatol.* 2019;46(4):e125-e126. doi: 10.1111/1346-8138.14666. Epub 2018 Sep 28. No abstract available.
4. Reduction of stratum corneum ceramides in Neu-Laxova syndrome caused by

- phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. Takeichi T, Okuno Y, Kawamoto A, Inoue T, Nagamoto E, Murase C, Shimizu E, Tanaka K, Kageshita Y, Fukushima S, Kono M, Ishikawa J, Ihn H, Takahashi Y, Akiyama M. *J Lipid Res.* 2018;59(12):2413-2420. doi: 10.1194/jlr.P087536. Epub 2018 Oct 22.
5. Cross-sectional survey on disease severity in Japanese patients with harlequin ichthyosis/ichthyosis: Syndromic forms and quality-of-life analysis in a subgroup. Murase C, Takeichi T, Shibata A, Nakatochi M, Kinoshita F, Kubo A, Nakajima K, Ishii N, Amano H, Masuda K, Kawakami H, Kanekura T, Washio K, Asano M, Teramura K, Akasaka E, Tohyama M, Hatano Y, Ochiai T, Moriwaki S, Sato T, Ishida-Yamamoto A, Seishima M, Kurosawa M, Ikeda S, Akiyama M. *J Dermatol Sci.* 2018;92(2):127-133. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.08.008. Epub 2018 Sep 11.
 6. Roles of aberrant hemichannel activities due to mutant connexin26 in the pathogenesis of KID syndrome. Taki T, Takeichi T, Sugiura K, Akiyama M. *Sci Rep.* 2018;8(1):12824. doi: 10.1038/s41598-018-30757-3.
 7. Impetigo herpeticiformis with IL-36RN mutation successfully treated with secukinumab. Kinoshita M, Ogawa Y, Takeichi T, Okamoto T, Osada A, Shimada S, Sugiura K, Akiyama M, Kawamura T, Tsukamoto K. *Eur J Dermatol.* 2018;28(3):381-382. doi: 10.1684/ejd.2018.3259. No abstract available.
 8. Sterol profiles are valuable biomarkers for phenotype expression of Conradi-Hünermann-Happle syndrome with EBP mutations. Takeichi T, Honda A, Okuno Y, Kojima D, Kono M, Nakamura Y, Tohyama M, Tanaka T, Aoyama Y, Akiyama M. *Br J Dermatol.* 2018;179(5):1186-1188. doi: 10.1111/bjd.16823. Epub 2018 Aug 6. No abstract available.
 9. Hearing impairment: A secondary symptom in a congenital ichthyosiform erythroderma patient with ABCA12 mutations. Murase C, Takeichi T, Sugiura K, Kobayashi M, Shiomi K, Ikebuchi K, Tsutsumi Y, Akiyama M. *J Dermatol.* 2018;45(11):e303-e304. doi: 10.1111/1346-8138.14350. Epub 2018 May 3. No abstract available.
 10. Deficiency of the interleukin-36 receptor antagonist dramatically improved by secukinumab. Kinoshita M, Okamoto T, Sano S, Mitsui H, Takeichi T, Sugiura K, Akiyama M, Shimada S, Kawamura T. *J Dermatol.* 2018;45(10):e280-e281. doi: 10.1111/1346-8138.14330. Epub 2018 Apr 17. No abstract available.
 11. An infant with generalized pustular psoriasis and geographic tongue had a heterozygous IL36RN mutation and IgG2 deficiency. Oi R, Takeichi T, Okuno Y, Kojima D, Sugawara K, Kono M, Muramatsu H, Akiyama M. *J Dermatol Sci.* 2018;90(2):216-218. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.01.017. Epub 2018 Feb 6. No abstract available.
 12. Autoinflammatory keratinization diseases: An emerging concept encompassing various inflammatory keratinization disorders of the skin. Akiyama M, Takeichi T, McGrath JA, Sugiura K. *J Dermatol Sci.* 2018;90(2):105-111. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.01.012. Epub 2018 Feb 1. Review.
 13. A novel IFIH1 mutation in the pincer domain underlies the clinical features of both Aicardi-Goutières and Singleton-Merten syndromes in a single patient. Takeichi T, Katayama C, Tanaka T, Okuno Y, Murakami N, Kono M, Sugiura K, Aoyama Y, Akiyama M. *Br J Dermatol.* 2018;178(2):e111-e113. doi: 10.1111/bjd.15869. Epub 2017 Dec 22. No abstract available.
 14. Trichothiodystrophy, complementation group A complicated with squamous cell carcinoma. Takeichi T, Tomimura S, Okuno Y, Hamada M, Kono M, Sugiura K, Akiyama M. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(2):e75-e77. doi: 10.1111/jdv.14531. Epub 2017 Sep 12. No abstract available.
 15. Multiple keratotic papules and plaques on the trunk in Cowden's disease with MALT lymphoma. Mizuno S, Takeichi T, Sato J, Nakamura M, Goto H, Sugiura K, Akiyama M. *J Dermatol.* 2018;45(2):238-240. doi: 10.1111/1346-8138.13851. Epub 2017 Apr 9. No abstract available.
 16. Case of mild X-linked ichthyosis complicated with paroxysmal supraventricular tachycardia and anemia. Maki Y, Takeichi T, Kono M, Tanaka Y, Akiyama M. *J Dermatol.* 2018;45(10):e275-e276. doi: 10.1111/1346-8138.14307. Epub 2018 Mar 22. No abstract available.
 17. Autoinflammatory keratinization diseases. Akiyama M, Takeichi T, McGrath JA, Sugiura K. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(6):1545-1547. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.019. Epub 2017 Jun 28. No abstract available.
 18. Granulocyte and monocyte apheresis can control juvenile generalized pustular psoriasis with mutation of IL36RN. Koike Y, Okubo M, Kiyohara T, Fukuchi R, Sato Y, Kuwatsuka S, Takeichi T, Akiyama M, Sugiura K, Utani A. *Br J Dermatol.* 2017;177(6):1732-1736. doi: 10.1111/bjd.15509. Epub 2017 Oct 1.

19. Biallelic Mutations in KDSR Disrupt Ceramide Synthesis and Result in a Spectrum of Keratinization Disorders Associated with Thrombocytopenia. Takeichi T, Torrelo A, Lee JYW, Ohno Y, Lozano ML, Kihara A, Liu L, Yasuda Y, Ishikawa J, Murase T, Rodrigo AB, Fernández-Crehuet P, Toi Y, Mellerio J, Rivera J, Vicente V, Kelsell DP, Nishimura Y, Okuno Y, Kojima D, Ogawa Y, Sugiura K, Simpson MA, McLean WHI, Akiyama M, McGrath JA. *J Invest Dermatol*. 2017;137(11):2344-2353. doi: 10.1016/j.jid.2017.06.028. Epub 2017 Jul 31.
20. A combination of low-dose systemic etretinate and topical calcipotriol/betamethasone dipropionate treatment for hyperkeratosis and itching in Olmsted syndrome associated with a TRPV3 mutation. Takeichi T, Tsukamoto K, Okuno Y, Kojima D, Kono M, Suga Y, Akiyama M. *J Dermatol Sci*. 2017;88(1):144-146. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.05.012. Epub 2017 May 29. No abstract available.
21. Autosomal dominant familial generalized pustular psoriasis caused by a CARD14 mutation. Takeichi T, Kobayashi A, Ogawa E, Okuno Y, Kataoka S, Kono M, Sugiura K, Okuyama R, Akiyama M. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):e133-e135. doi: 10.1111/bjd.15442. Epub 2017 Sep 10. No abstract available.
22. Deficient stratum corneum intercellular lipid in a Japanese patient with lamellar ichthyosis with a homozygous deletion mutation in SDR9C7. Takeichi T, Nomura T, Takama H, Kono M, Sugiura K, Watanabe D, Shimizu H, Simpson MA, McGrath JA, Akiyama M. *Br J Dermatol*. 2017;177(3):e62-e64. doi: 10.1111/bjd.15315. Epub 2017 Jul 19. No abstract available.
23. A case of lamellar ichthyosis due to a novel TGM1 mutation associated with Parkinson's disease. Morita-Adachi R, Takeichi T, Okuno Y, Kataoka S, Hoshino S, Akiyama M. *Eur J Dermatol*. 2017;27(4):438-439. doi: 10.1684/ejd.2017.3049. No abstract available.
24. Congenital Ichthyosis and Recurrent Eczema Associated with a Novel ALOXE3 Mutation. Takeichi T, Okuno Y, Saito C, Kojima D, Kono M, Morita A, Sugiura K, Akiyama M. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(4):532-533. doi: 10.2340/00015555-2549. No abstract available.
25. Striate Palmoplantar Keratoderma Showing Transgrediens in a Patient Harboring Heterozygous Nonsense Mutations in Both DSG1 and SERPINB7. Fukaura R, Takeichi T, Okuno Y, Kojima D, Kono M, Sugiura K, Suga Y, Akiyama M. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(3):399-401. doi: 10.2340/00015555-2553. No abstract available.
26. A newly revealed IL36RN mutation in sibling cases complements our IL36RN mutation statistics for generalized pustular psoriasis. Takeichi T, Togawa Y, Okuno Y, Taniguchi R, Kono M, Matsue H, Sugiura K, Akiyama M. *J Dermatol Sci*. 2017;85(1):58-60. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.10.009. Epub 2016 Oct 18. No abstract available.

〔学会発表〕(計5件)

1. Chiaki Murase, Takuya Takeichi, Akitaka Shibata, Masahiro Nakatochi, Fumie Kinoshita, Shigaku Ikeda, Michiko Kurosawa, Masashi Akiyama. A Nationwide Japanese Survey on Quality of Life and Disease Severity in Patients with Congenital Ichthyoses. IID (International investigative dermatology) 2018. 2018
2. Kana Tanahashi, Takuya Takeichi, Tomoki Taki, Michihiro Kono, Kazumitsu Sugiura, Masashi Akiyama. Strikingly predominance of LIPH founder mutations in autosomal recessive woolly hair and hypotrichosis in Japan. 10th World Congress for Hair Research. 2017
3. Tomoki Taki, Takuya Takeichi, Kazumitsu Sugiura, Masashi Akiyama. Syndactyly type III and hypotrichosis in oculodentodigital syndrome with GJA1 mutation. The 76th Annual Meeting of the SID. 2017
4. Tomoki Taki, Takuya Takeichi, Kazumitsu Sugiura, Masashi Akiyama. Oculodentodigital syndrome diagnosed from hypotrichosis. The 41st Annual Meeting of the JSID. 2016
5. Takuya Takeichi, Kazumitsu Sugiura, Toshifumi Nomura, Taiko Sakamoto, Yasushi Ogawa, Yasushi Suga, Hiroshi Shimizu, John A. McGrath, Masashi Akiyama. Clinical associations in pityriasis rubra pilaris with underlying CARD14 mutations. The 41st Annual Meeting of the JSID. 2016

6. 研究組織

研究協力者

研究協力者氏名：秋山 真志 (AKIYAMA Masashi) 杉浦 一充 (SUGIURA Kazumitsu)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。