

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20390304

研究課題名（和文）魚鱗癬に対する新規治療法ならびに胎児療法の開発

研究課題名（英文）Innovation of novel treatment and fetal therapy for ichthyosis

研究代表者

秋山 真志 (AKIYAMA MASASHI)

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：60222551

研究成果の概要（和文）：本研究では、魚鱗癬の治療法の開発を目的とし、正常ヒト ABCA12 導入遺伝子の作成、培養魚鱗癬患者表皮細胞および ABCA12 ノックアウトマウス（魚鱗癬モデルマウス）表皮細胞に対する遺伝子導入実験、遺伝子導入幹細胞株よりの皮膚再生系の確立、再構成魚鱗癬病変に対する遺伝子導入による治療実験、ABCA12 ノックアウトマウスに対する胎児治療実験を施行し、それらの研究成果から臨床応用への可能性を評価した。

研究成果の概要（英文）：In the present project, in order to innovate a novel therapy for ichthyosis, we made a normal human ABCA12 gene construct, and performed transfection experiments of the construct into the cultured keratinocytes from ichthyosis patients and ABCA12-disrupted mice (ichthyosis model mice). We reconstructed ichthyosis lesions from the transfected keratinocytes and evaluated treatment efficacy of transfected ABCA12 gene constructs. In addition, we performed treatment experiments to fetuses of ABCA12-disrupted mice. From the results, we obtained clues to establish novel effective treatment against congenital ichthyosis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	8,400,000	2,520,000	10,920,000
2009年度	3,000,000	900,000	3,900,000
2010年度	2,900,000	870,000	3,770,000
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：遺伝子、角化、魚鱗癬、胎児治療

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 本研究に関連する国内・国外の研究動向及び位置づけ

我々は、世界に先駆けて、最重症型の魚鱗癬、道化師様魚鱗癬の病因が ABCA12 遺伝子変異であることを明らかにした (Akiyama et al, J Clin Invest 2005)。さらに、研究代表者らは、道化師様魚鱗癬患者表皮細胞を培養し、それらの細胞からマウスの皮膚に、道化師様魚鱗癬の病変を再構成することに成功した (Yamanaka, Akiyama, et al,

2007)。そして、道化師様魚鱗癬のモデルマウスである、ABCA12 ノックアウトマウスの作成にも成功した (Yanagi, Akiyama, et al, 2008)。重症型の魚鱗癬について、ヒト由来の魚鱗癬再構成病変の系、ならびに、ノックアウトモデルマウスの系を有している研究グループは、世界にも、研究代表者のグループのみである。このような状況から、研究代表者は、今回、重症型魚鱗癬の治療法の開発研究を計画した。重症型魚鱗癬の治療法が開発されれば、それは、他の軽症

のタイプの患者さんにも、応用されるようになることを期待できる。

(2) 応募者のこれまでの研究成果を踏まえ着想に至った経緯

重症型魚鱗癬は、最も重篤な遺伝性皮膚疾患の一つであり、内臓合併症は一般に認められないものの、全身に見られる著明な過角化は、患者の QOL を著しく低下させる。本研究においては、我々が従来より研究を続け、稀な疾患ながら多数の症例を蓄積して来た、重篤な症状を呈しする常染色体劣性遺伝性魚鱗癬、そのなかでも、とりわけ重症な ABCA12 遺伝子変異による魚鱗癬（道化師様魚鱗癬等）の治療に的を絞り、臨床応用可能な遺伝子治療法、胎児療法を開発を目指した。重症型魚鱗癬の中でも最も重症な病型は道化師様魚鱗癬であり、道化師様魚鱗癬では出生時に著明な眼瞼外反、口唇の突出開口を認め、全身が板状の過角化で覆われ、多くの症例では、出生後 1 から 2 週以内に死亡する。道化師様魚鱗癬を含む重症型の魚鱗癬の出生前診断を行う事の出来る、世界でも数少ない施設として、研究代表者らのグループは、十年以上にわたり、国内外の重症型魚鱗癬の出生前診断を行うとともに、症例を集積してきた。しかし、病因が不明であったため、患者、家族の切望するところの治療に関する研究は遅々として進んでいなかった。2005 年、研究代表者らのグループは、この道化師様魚鱗癬の病因が、ABCA12 の遺伝子変異であることを世界に先駆けて解明した。ここに至り、本研究では、私たちの有する遺伝子導入技術、皮膚再構成技術、モデルマウスを駆使し、重症型魚鱗癬の遺伝子治療法の確立、および、魚鱗癬の胎児治療法を開発を目指すことを着想した。

(3) 本研究で発展させる基礎となる、これまでの研究成果

① ABCA12 機能障害が、重症型魚鱗癬の病因であることを明らかにした (Akiyama et al, J Clin Invest 2005)。

② 毛包上皮幹細胞への遺伝子導入技術の確立を行った (Sugiyama-Nakagiri, Akiyama, et al. Gene Ther 2006)。

③ 重症型魚鱗癬の患者由来表皮細胞を用いて、皮膚病変を再構成することに成功した (Yamanaka, Akiyama, et al. Am J Pathol 2007)。

④ ABCA12 ノックアウトマウス（重症型魚鱗癬モデルマウス）の作成に成功した (Yanagi, Akiyama, et al, Hum Mol Genet 2008)。

## 2. 研究の目的

我々は、本研究において、有効な治療法がなかった重症魚鱗癬に対して、根本的な治療法、

ならびに、新規胎児療法を目指した。重症型魚鱗癬に対する治療法、胎児療法の開発は、ひろく軽症の魚鱗癬についての治療へと応用される可能性がある。

具体的には、本研究の目的は、以下の 3 点であった。

(1) 遺伝子導入バルジ幹細胞からの皮膚再構成による魚鱗癬治療法の開発

道化師様魚鱗癬患者由来培養表皮幹細胞、ならびに、ABCA12 ノックアウトマウス由来培養表皮幹細胞に、正常 ABCA12 遺伝子を導入し、それらの細胞から免疫不全マウスにおいて表皮、毛包を再生することにより、ABCA12 遺伝子変異による重症魚鱗癬の遺伝子治療の方法論を確立する。さらに、この遺伝子治療の十分な治療効率、有効性、効果の持続性、ならびに、安全性を確認する。

(2) 重症型魚鱗癬病変への ABCA12 遺伝子治療法の開発

再構成魚鱗癬患者皮膚病変、および、重症型魚鱗癬モデルマウス (ABCA12 ノックアウトマウス) 皮膚をターゲットとし、正常 ABCA12 遺伝子を、liposome 法、naked DNA 法等を用いて導入することにより、魚鱗癬病変の表現形の改善を行う。すなわち、重症型魚鱗癬の遺伝子治療技術の確立を目指す。

(3) ABCA12 ノックアウトマウスを用いた重症型魚鱗癬の胎児療法を開発

妊娠後期の母マウスに、レチノイドを投与する方法、あるいは、羊水中に、レチノイド、または、正常 ABCA12 遺伝子を投与することにより、重症型魚鱗癬罹患ノックアウトマウス胎児の治療法を開発を行う。

## 3. 研究の方法

すでに、研究代表者らは、重症魚鱗癬患者由来表皮細胞からの再構成魚鱗癬皮膚病変、および、重症魚鱗癬モデルマウス (ABCA12 ノックアウトマウス) を有していた。本研究では、まず、ABCA12 発現ベクターを作成し、再構成魚鱗癬病変、および、モデルマウス皮膚に遺伝子導入実験を行い、重症魚鱗癬の正常 ABCA12 遺伝子導入による遺伝子治療法を開発を行った。さらに、罹患モデルマウス胎児を妊娠している母マウスに、レチノイドを投与することによる胎児治療実験を行い、実際に臨床応用可能な重症魚鱗癬の胎児療法を開発を目指した。具体的に各研究ステップについて以下に述べる。

(1) 導入リポーター遺伝子の作成

リポーター遺伝子としての Green fluorescent protein (GFP) 遺伝子および lacZ 遺伝子を哺乳類遺伝子発現ベクターに組み込んだ。アデノウイルスを用いる系では、COS-TPC 法に基づいて行った。レト

ロウイルスでは、LTR と  $\psi$  配列以外の MoMLV 由来の遺伝子を含まず、かつ導入遺伝子の発現に CMV-IE プロモーターが用いられている pDON-A1 ベクターを用いた。我々はすでに生体表皮角化細胞で発現するプロモーターの解析を終了し、CMV-IE プロモーターが生体表皮角化細胞で強力に働くことを示していた。その pDON-A1 ベクター等にリポーター遺伝子を組み込み、パッケージング細胞に導入し、組み換えウイルスを得、導入に用いた。

(2) 培養魚鱗癬患者表皮細胞、および、ABCA12 ノックアウトマウス表皮細胞に対する遺伝子導入

バルジ細胞への遺伝子導入はアデノウイルスベクター、あるいは、レトロウイルスベクターを用いた。GP-293 細胞をフラスコに播種し、翌日、リン酸カルシウム法にて  $\beta$ -galactosidase 遺伝子等のレポーター遺伝子を導入した。トランスフェクション後、5~6 時間後にグリセロールショックを行った。これらの細胞を 2 日間培養し、上清を回収した。回収した上清は 25000 回転、1 時間半超遠心機にて遠心分離し、得られたペレットを TNE buffer にて懸濁した。4°C 0/N 保存し、表皮細胞培養液中に添加した。翌日培地を交換し、さらに 2~3 日培養後、実験に供した。この導入実験の結果、表皮細胞に対するもっとも導入効率のよいベクター、導入条件を決定した。

(3) 遺伝子導入幹細胞株よりの皮膚再生系の確立

(2) で得られる遺伝子導入幹細胞培養株より、細胞懸濁液を作成し、上記の方法にて培養した各細胞をプロナーゼ、Trypsin 処理により回収し、 $3.0 \sim 4.0 \times 10^6$  個ずつ混合したものを SCID マウスの背部へ移植した。SCID マウスの背部を除毛し、直径 1cm の円形に皮膚を切除した。そこへシリコンチャンバーを移植し、チャンバー上部の穴から細胞懸濁液を注入した。約 1 週間後、チャンバーの上部を切り取り、移植部位を乾燥させることにより上皮化を促した。移植後約 4 週間で皮膚・毛髪の形成が認められた。

(4) 遺伝子治療実験用正常 ABCA12 導入遺伝子の作成

本研究においては、最終的な魚鱗癬表現型の遺伝子導入による改善を目指したが、今回対象となるのは ABCA12 遺伝子変異による重症型魚鱗癬であった。したがって、正常 ABCA12 を導入するための導入遺伝子を作成した。上記 (1) での導入遺伝子作成に準じ、クローニングしたヒト正常 ABCA12 全長 cDNA とリポーター遺伝子の両方を組み込んだ導入遺伝子、および、ヒト正常 ABCA12 全長 cDNA のみを組み込んだ導入遺伝子を作成した。

(5) 再構成魚鱗癬病変に対する遺伝子導入による治療実験

リポーター遺伝子、ならびに、正常 ABCA12 遺伝子を、naked DNA 法、liposome 法等を用いて、免疫不全マウス背部に患者由来表皮細胞から再構成した魚鱗癬皮膚病変に導入した。

導入された再構成病変について、経時的に皮膚生検を施行、凍結切片を作成、蛍光顕微鏡等にて観察することにより、リポーター遺伝子、ならびに、正常 ABCA12 遺伝子の導入、発現を確認した。さらに、免疫組織学的、*in situ* hybridization 法、ノザン・プロットティング、サザン・プロットティングによって、再構成患者表皮における導入正常遺伝子および蛋白の発現をモニターした。遺伝子導入実験後、再構成皮膚における臨床症状の改善度を評価した。さらに可能な限り長期にわたり、遺伝子導入部を経時的に観察し、導入遺伝子の発現の持続時間、遺伝子導入による諸効果の持続時間を算定した。

(6) ABCA12 ノックアウトマウスに対する胎児治療実験

罹患胎児を妊娠している母マウスにおいて、妊娠後期に、レチノイド、副腎皮質ステロイド等を経口、あるいは、羊水中に投与する実験を施行した。妊娠後期は、魚鱗癬の病変が発現する時期であると同時に、レチノイドの催奇形性を排除できる時期である。これらの胎児治療実験の結果、表現形が改善された状態で、罹患新生児が出生し、予後が改善することが期待された。

(7) 研究結果の総括と臨床応用への可能性の評価

今回の研究によって得られた結果から、遺伝子治療に関しては、最善と考えられる導入遺伝子、遺伝子導入法をまとめた。さらに、導入遺伝子の発現、遺伝子導入の効果、ならびにその持続時間について評価した。これらのデータから、本方法の実際の臨床応用の可能性につき考察した。

さらに、胎児療法に関しても、同様に、データを総括した。

#### 4. 研究成果

本研究では、魚鱗癬の治療法の開発を目的とし、正常ヒト ABCA12 導入遺伝子の作成、培養魚鱗癬患者表皮細胞および ABCA12 ノックアウトマウス (魚鱗癬モデルマウス) 表皮細胞に対する遺伝子導入実験、遺伝子導入幹細胞株よりの皮膚再生系の確立、再構成魚鱗癬病変に対する遺伝子導入による治療実験、ABCA12 ノックアウトマウスに対する胎児治療実験を施行し、それらの研究成果から臨床応用への可能性を評価した。

本研究の具体的な成果を各項目毎に、以下にまとめる。

(1) 正常ヒト ABCA12 導入遺伝子の作成  
遺伝子治療実験に用いるヒト正常 ABCA12 cDNA コンストラクト (全長) を作成に成功した。

(2) ABCA12 ノックアウトマウス (魚鱗癬モデルマウス) 表皮細胞に対する遺伝子導入

今回作成した正常ヒト ABCA12 cDNA コンストラクトを、ABCA12 ノックアウトマウス (魚鱗癬モデルマウス) 表皮細胞に導入することにより、正常な機能を有する ABCA12 蛋白を生産させることに成功した。

(3) 遺伝子導入幹細胞株よりの皮膚再生系の確立

正常ヒト ABCA12 コンストラクト、並びに、レポーター遺伝子を導入したヒト、および、マウス表皮細胞株より、正常な3次元構造を有する皮膚を再生させることに成功した。

(4) 再構成魚鱗癬病変に対する遺伝子導入による治療実験

正常 ABCA12 遺伝子を、免疫不全マウス背部に患者由来表皮細胞から再構成した魚鱗癬皮膚病変に導入し正常 ABCA12 遺伝子の導入、発現を確認した。遺伝子導入実験後、再構成皮膚における臨床症状の改善が確認された。

(5) ABCA12 ノックアウトマウスに対する胎児治療実験

罹患胎児を妊娠している母マウスにおいて、妊娠後期に、正レチノイド、副腎皮質ステロイド等を経口、あるいは、羊水中に投与する実験を施行し、それら、胎児療法の効果を確認した。残念ながら、本研究においては、これらの胎児治療実験の結果、罹患新生児に対する有意な表現形の改善、予後の改善効果は認められなかった。

(6) 研究結果の総括と臨床応用への可能性の評価

今回の研究によって得られた結果から、遺伝子治療に関しては、最善と考えられる導入遺伝子、遺伝子導入法をまとめた。さらに、導入遺伝子の発現、遺伝子導入の効果、ならびにその持続時間について評価した。

さらに、胎児療法に関しても、同様に、データを総括した。有効な胎児療法の確立は今後の課題である。

## 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 98 件)  
すべて査読有

(1) Sasaki K, Akiyama M, Yanagi T, Sakai K, Miyamura Y, Sato M, Shimizu H.

CYP4F22 is highly expressed at the site and onset of keratinization during human skin development.

*J Dermatol Sci* 65: 156-158, 2012.

(2) Osawa R, Akiyama M, Izumi K, Ujiie H, Sakai K, Nemoto-Hasebe I, Yanagi T, Koizumi H, Shimizu H.

Extremely severe palmoplantar hyperkeratosis in a generalized epidermolytic hyperkeratosis patient with a keratin 1 gene mutation.

*J Am Acad Dermatol* 64: 991-993, 2011

(3) Umemoto H, Akiyama M, Yanagi T, Sakai K, Aoyama Y, Oizumi A, Suga Y, Kitagawa Y, Shimizu H.

New insight into genotype/phenotype correlations in ABCA12 mutations in harlequin ichthyosis.

*J Dermatol Sci* 61: 136-138, 2011.

(4) Yanagi T, Akiyama M, Nishihara H, Miyamura Y, Sakai K, Tanaka S, Shimizu H.  
AKT has an anti-apoptotic role in ABCA12-deficient keratinocytes.

*J Invest Dermatol* 131: 1942-1945, 2011.

(5) Li Q, Frank M, Akiyama M, Shimizu H, Ho S-Y, Thisse C, Thisse B, Sprecher E, Uitto J.

Abca12-mediated lipid transport and snap29-dependent trafficking of lamellar granules are critical for epidermal morphogenesis in

Zebrafish Disease Model of Ichthyosis.

*Dis Model Mech* 4: 777-785, 2011.

(6) Akiyama M.

The roles of ABCA12 in keratinocyte differentiation and lipid barrier formation in the epidermis.

*Dermato-Endocrinology* 3:107-112, 2011.

(7) Akiyama M.

Updated molecular genetics and pathogenesis of ichthyoses.

*Nagoya J Med Sci* 73: 79-90, 2011.

(8) Natsuga K, Akiyama M, Shimizu H.

Malignant skin tumours in patients with inherited ichthyosis.

*Br J Dermatol* 165: 263-268, 2011.

(9) Akiyama M, Sakai K, Yanagi T, Fukushima S, Ihn H, Hitomi K, Shimizu H. Transglutaminase preferred substrate peptide K5 is an efficient tool in diagnosis of lamellar ichthyosis. **Am J Pathol** 176: 1592-1599, 2010.

(10) Sakai K, Akiyama M, Yanagi T, Nampoothiri S, Mampilly T, V S, Shimizu H. An Indian family with Sjögren-Larsson syndrome caused by a novel *ALDH3A2* mutation. **Int J Dermatol** 49: 1031-1033, 2010.

(11) Oji V, Tadini G, Akiyama M, Blanchet-Bardon C, Bodemer C, Bourrat E, Coudiere P; DiGiovanna JJ, Elias P, Fischer J, Fleckmann P, Gina M, Harper J, Hashimoto T, Hausser I, Hennies HC, Hohl D, Hovnanian A, Ishida-Yamamoto A, Jacyk WK, Leachman S, Leigh I, Mazereeuw-Hautier J, Milstone L, Morice-Picard F, Paller AS, Richard G, Schmuth M, Shimizu H, Sprecher E, van Steensel M, Taieb A, Toro JR, Vabres P, Vahlquist A, Williams M, Traupe H. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. **J Am Acad Dermatol** 63: 607-641, 2010.

(12) Akiyama M, Sakai K, Yanagi T, Tabata N, Yamada M, Shimizu H. Partially disturbed lamellar granule secretion in mild congenital ichthyosiform erythroderma with *ALOX12B* mutations. **Br J Dermatol** 163: 201-204, 2010.

(13) Yanagi T, Akiyama M, Nishihara H, Ishikawa J, Sakai K, Miyamura Y, Naoe A, Kitahara T, Tanaka S, Shimizu H. Self-improvement of keratinocyte differentiation defects during skin maturation in ABCA12 deficient harlequin ichthyosis model mice. **Am J Pathol** 177: 106-118, 2010.

(14) Uchida Y, Cho Y, Moradian S, Kim J, Nakajima K, Crumrine D, Park K, Ujihara M, Akiyama M, Shimizu H, Holleran WM, Sano S, Elias PM. Neutral lipid storage leads to acylceramide deficiency, likely contributing to the pathogenesis of Dorfman-Chanarin syndrome. **J Invest Dermatol** 130: 2497-2499, 2010.

(15) Mitsutake S, Suzuki C, Akiyama M, Tsuji K, Yanagi T, Shimizu H, Igarashi Y. ABCA12 dysfunction causes a disorder in glucosylceramide accumulation during keratinocyte differentiation. **J Dermatol Sci** 60: 128-129, 2010.

(16) Akiyama M. *ABCA12* mutations and autosomal recessive congenital ichthyosis: A review of genotype/phenotype correlations and of pathogenetic concepts. **Hum Mutation** 31: 1090-1096, 2010.

(17) Long HA, McMillan JR, Qiao H, Akiyama M, Shimizu H. Current advances in gene therapy for the treatment of genodermatoses. **Curr Gene Ther** 9: 487-494, 2009.

(18) Akiyama M, Sakai K, Hayasaka K, Tabata N, Yamada M, Ujiie H, Shibaki A, Shimizu H. Conradi-Hünemann-Happle syndrome with abnormal lamellar granule contents. **Br J Dermatol** 160: 1335-1337, 2009.

(19) Sakai K, Akiyama M, Yanagi T, McMillan JR, Suzuki T, Tsukamoto K, Sugiyama H, Hatano Y, Hayashitani M, Takamori K, Nakashima Keiko, Shimizu H. *ABCA12* is a major causative gene for non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma. **J Invest Dermatol** 129: 2306-2309, 2009

(20) Nemoto-Hasebe I, Akiyama M, Kudo S, Ishiko A, Tanaka A, Arita K, Shimizu H. Novel mutation p.Gly59Arg in *GJB6* encoding connexin 30 underlies palmoplantar keratoderma with pseudoainhum, knuckle pads and hearing loss. **B J Dermatol** 161: 452-455, 2009.

(21) Jiang YJ, Uchida Y, Lu B, Kim P, Mao C, Akiyama M, Elias PM, Holleran WM, Grunfeld C, Feingold KR. Ceramide stimulates ABCA12 expression via peroxisome proliferators-activated receptor  $\delta$  in human keratinocytes. **J Biol Chem** 284: 18942-18952, 2009.

(22) Nomura T, Akiyama M, Sandilands A, Nemoto-Hasebe I, Sakai K, Nagasaki A, Ota M, Hata H, Evans AT, Palmer CAN, Shimizu H, McLean WHI.

Specific filaggrin mutations cause ichthyosis vulgaris and are significantly associated with atopic dermatitis in Japan.

**J Invest Dermatol** 128:1436-1441, 2008.

(23) Akiyama M, Sakai K, Hatamochi A, Yamazaki S, McMillan JR, Shimizu H. Novel compound heterozygous nonsense and missense *ABCA12* mutations lead to non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma.

**Br J Dermatol** 158: 864-867, 2008.

(24) Tsubota A, Akiyama M, Kanitakis J, Sakai K, Nomura T, Claudy A, Shimizu H. Mild recessive bullous congenital ichthyosiform erythroderma due to a novel homozygous keratin 10 nonsense mutation.

**J Invest Dermatol** 128: 1648-1652, 2008.

(25) Yanagi T, Akiyama M, Sakai K, Nagasaki A, Ozawa N, Kosaki R, Sago H, Shimizu H. DNA-based prenatal exclusion of harlequin ichthyosis.

**J Am Acad Dermatol** 58: 653-656, 2008.

(26) Nemoto-Hasebe I, Akiyama M, Yanada N, Inoue Y, Chizu T, Shimizu H. Keratitis-Ichthyosis-Deafness syndrome lacking subjective hearing impairment.

**Acta Dermato-Venereol** 88: 406-408, 2008.

(27) Yanagi T, Akiyama M, Nishihara H, Sakai K, Nishie W, Tanaka S, Shimizu H. Harlequin ichthyosis model mouse reveals alveolar collapse and fetal skin barrier defects.

**Hum Mol Genet** 17: 3075-3083, 2008.

(28) Akiyama M, Sakai K, Takayama C, Yanagi T, Yamanaka Y, McMillan JR, Shimizu H. CGI-58 is an alpha/beta hydrolase within lipid transporting lamellar granules of differentiated keratinocytes.

**Am J Pathol** 173:1349-60, 2008.

(29) Akiyama M, Shimizu H.

An update on molecular aspects of the non-syndromic ichthyoses.

**Exp Dermatol** 17: 373-382, 2008.

[学会発表] (計 16 件)

(1) ABC 2011 in Kyoto, ABC Proteins/Membrane Meso-Domains/ES-iPS Cells. Kyoto, Japan, 2011年11月17日  
Akiyama M:

ABC Proteins and Disorders; ABCA12 and harlequin ichthyosis.

(2) The 40th European Society for Dermatological Research (ESDR) Annual Meeting. Helsinki, Finland, 2010.09.11

Akiyama M:

Synthetic Peptide K5 Efficiently Detects in situ Transglutaminase1 Activity; Its Application for Diagnosis of Lamellar Ichthyosis.

(3) The 27th Naito Conference on Membrane Dynamics and Lipid Biology. Sapporo, Japan, 2010年7月1日

Akiyama M:

Keratinocyte lipid transporter ABCA12 plays a key role in epidermal keratinization and barrier function.

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/derma/ABCA12/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

秋山 真志 (AKIYAMA MASASHI)

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：60222551

### (2) 研究分担者

清水 宏 (SHIMIZU HIROSHI)

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：00146672

阿部 理一郎 (ABE RIICHIRO)

北海道大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：60344511

### (3) 連携研究者

なし