

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02832

研究課題名(和文)表皮脂質の異常による魚鱗癬発症メカニズムの解明と新規治療薬開発への展開

研究課題名(英文)Elucidation of pathogenic mechanisms of ichthyosis due to epidermal lipid abnormalities and development of novel therapeutic agents

研究代表者

秋山 真志 (AKIYAMA, Masashi)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：60222551

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の成果は、以下の3点に集約できる。(1)常染色体劣性先天性魚鱗癬患者を対象とする病因解明と患者情報・試料の集約プロジェクト：全国的な常染色体劣性先天性魚鱗癬患者の集積と脂質関連病因遺伝子の同定を行い、多数の患者臨床情報と病因の遺伝情報を生体試料と共に収集した。(2)常染色体劣性先天性魚鱗癬の病態解明プロジェクト：常染色体劣性先天性魚鱗癬患者の病因遺伝子変異をノックインした疾患モデルマウスを作成し、病態を解析した。(3)常染色体劣性先天性魚鱗癬の新規病因治療薬開発プロジェクト：上記のモデルマウスを用いて、既存薬剤のドラッグ・リポジショニングを目的とした解析を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ゲノム編集技術により、実際の患者での病因遺伝子変異を導入した、真の疾患モデルと言える多系統のノックインマウスを作成するが、この点が大きな学術的意義と言える。さらに、それらのマウスを用いて、表皮脂質異常により魚鱗癬が発症するメカニズムを詳細に解明する点も意義深い。この研究から得られる知見は、魚鱗癬の病態解明に止まらず、人体の恒常性の維持に重要な皮膚角層バリアの形成機序の解明に繋がる。社会的意義としては、本研究の成果として、多くの未診断であった魚鱗癬症例について確定診断、病因の解明がなされた点が挙げられる。

研究成果の概要(英文)：The results of this research can be summarized in the following three points. (1) Elucidation of etiology for autosomal recessive congenital ichthyosis patients and aggregation of patient information/samples: We have accumulated autosomal recessive congenital ichthyosis patients nationwide and have identified causative gene mutations in a large number of patients. We have collected the patients' clinical and genetic information together with biological samples. (2) Elucidation of the pathophysiology of autosomal recessive congenital ichthyosis: We have created autosomal recessive congenital ichthyosis model mice in which causative gene mutations are knocked in. We have analyzed the mice to clarify the pathogenic mechanisms of the disease. (3) Development of etiology-targeting treatments for autosomal recessive congenital ichthyosis: Using the above-mentioned model mice, effectiveness of existing agents to autosomal recessive congenital ichthyosis was evaluated.

研究分野：皮膚科学

キーワード：遺伝子 脂質 角化 魚鱗癬 表皮

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1)我々は、2005年、脂質輸送蛋白 ABCA12 の遺伝子変異が、最重症型の魚鱗癬、道化師様魚鱗癬の病因であることを明らかにした (Akiyama M, *et al. J Clin Invest* 2005)。これが、表皮細胞の分化、増殖の調節機構と角化異常症の病態において、脂質の果たす役割が注目を集める大きな契機となり、表皮細胞の細胞学と魚鱗癬の病態における、「脂質の時代」の本格的な幕開けとなった。前後して、eLOX-3, 12R-LOX, CYP4F22, ABHD5 等の表皮の脂質関連分子の遺伝子変異が、魚鱗癬、魚鱗癬症候群の病因として同定され、魚鱗癬の疾患概念、分類が再編成されるに至った (Oji V, *et al. J Am Acad Dermatol* 2010)。近年、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析、全ゲノム解析が普及し、さらに原因分子の解明が加速している。2017年、研究代表者らは血小板減少症を伴う重症型の常染色体劣性先天性魚鱗癬 (ARCI) の新規の脂質関連病因遺伝子 *KDSR* を同定した (Takeichi T, *et al. J Invest Dermatol* 2017)。

脂質の異常を病因として持つ ARCI の病態は、患者皮膚と病因分子のノックアウト (KO) 疾患モデルマウスの皮膚脂質解析により国内外で解明が進んでいる。研究代表者らは、*Abhd5* (CGI-58) KO Dorfman-Chanarin 症候群モデルマウスと *Pnpla1* KO 魚鱗癬モデルマウス (Hirabayashi T, *et al. Nat Commun* 2017)、*Elovl1* KO 魚鱗癬モデルマウス (Sassa T, *et al. Mol Cell Biol* 2013)、*Abca12* KO 道化師様魚鱗癬モデルマウス (Yanagi T, *et al. Hum Mol Genet* 2008) の作成・解析と、*CYP4F22* 変異を有する ARCI 患者皮膚の解析 (Ohno Y, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2015) から、魚鱗癬の病態に、極長鎖脂肪酸を持つアシルセラミドとそれから成る角層バリア構造の要、corneocyte lipid envelope が重要であることを明らかにした。しかし、未だに表皮脂質の異常が魚鱗癬の臨床像を来すそのメカニズムについては不明な点が多い。

(2)魚鱗癬の診療については、研究代表者は、30年近くにわたり一貫して遺伝性角化異常症の診療と病因解明に取り組み、重症型魚鱗癬の出生前診断を行える世界でも数少ない研究者として活動してきた。本邦の遺伝性角化異常症約 320 家系の病因遺伝子変異検索を施行し、表皮細胞の脂質関連遺伝子における病因変異を約 150 家系で同定している。表皮脂質異常による重症型魚鱗癬については *ABCA12*, *ALDH3A2* 遺伝子変異を多数同定し、また、常染色体劣性先天性魚鱗癬 (ARCI) では日本人家系の存在が疑問視されていた *ABHD5*, *ALOX12B*, *CYP4F22*, *ALOXE3*, *SDR9C7* 変異について、本邦での罹患家系を初めて報告した。しかし、病因遺伝子変異が同定されても、魚鱗癬の臨床症状形成において表皮の構造脂質と脂質メディエーターが果たす役割については、未だに不明な点が多山積している。

2. 研究の目的

常染色体劣性先天性魚鱗癬の病因分子のいくつかについては、我々をはじめ、国内外の研究グループが KO マウス等を用いて、表皮脂質の異常の解析を行ってきている (Hirabayashi T, *et al. Nat Commun* 2017; Ohno Y, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2015; Sassa T, *et al. Mol Cell Biol* 2013; Yanagi T, *et al. Hum Mol Genet* 2008)。しかし、未だに表皮における機能脂質 (構造脂質) の異常による魚鱗癬病変形成機序については、多くの部分が不明である。本研究は、表皮の機能性脂質の異常により魚鱗癬が発症するメカニズムを包括的に解明し、さらに、ゲノム編集技術により病因遺伝子変異をノックインしたモデル細胞、モデルマウスを用いて、魚鱗癬の新規治療薬の開発を目指すものである。

本研究の具体的な目的は、以下の 5 点に集約される。

- (1) 多数の常染色体劣性先天性魚鱗癬 (ARCI) 患者の病因解明、患者レジストリへの登録と患者生体試料のバイオバンクを作成する。
- (2) 実際の ARCI 患者の病因遺伝子変異に相同な、マウスの遺伝子における変異をノックインした真の意味での疾患モデル細胞、モデルマウスを作成する。
- (3) 実際の患者において同定された遺伝子変異自体を遺伝子導入した、ARCI の真のモデル細胞、モデルマウスの解析により、表皮脂質異常により魚鱗癬が発症するメカニズムを解明する。
- (4) ARCI モデル細胞を用いて、化合物ライブラリー、既存薬ライブラリーをスクリーニングし、魚鱗癬治療薬候補を見つけ出す。
- (5) 見つけ出した魚鱗癬治療薬候補について、患者で認められた遺伝子変異と相同な変異をノックインした、真の意味での ARCI モデルマウスを対象として、治療実験を行う。

3. 研究の方法

本研究は、我々の有する多数の ARCI 症例とその遺伝情報、全エクソーム解析、全ゲノム解析技術、CRISPR-Cas9 を用いたゲノム編集技術、多系統の ARCI 疾患モデルマウスを有機的に統合するものである。具体的には、大きく分けて、以下の 3 つのプロジェクトから本研究は成っていた。

- (1) 【常染色体劣性先天性魚鱗癬 (ARCI) 患者を対象とする病因解明とデータバンク、バイオバンク作成プロジェクト】

全国的な ARCI 患者の集積と脂質関連病因遺伝子の同定を行い、多数の ARCI 患者臨床情報と病因の遺伝情報（主に脂質関連遺伝子の病因遺伝子変異）を患者レジストリへ登録、データバンクを作る。

集積した ARCI 患者からの DNA、RNA、皮膚組織等の生体試料を集積する。

(2)【ARCI の病態解明プロジェクト】

実際の ARCI 患者の病因遺伝子変異を CRISPR-Cas9 によるゲノム編集技術を用いてノックインした真の疾患モデル細胞、モデルマウスを作成する。

上記 ARCI の真のモデル細胞、モデルマウスの脂質分析、角化障害の詳細な解析により、表皮脂質の異常により魚鱗癬が発症するメカニズムを解明する。

(3)【ARCI の新規病因治療薬開発プロジェクト】

上記の真の ARCI モデル細胞を用いて、化合物ライブラリーをスクリーニングし、魚鱗癬治療薬候補を見つけ出す。さらに、既存薬ライブラリーについてもドラッグ・リポジショニングを目指してスクリーニングを行う。

魚鱗癬治療薬候補としてスクリーニングされてきた化合物、既存薬について、真の ARCI モデルマウスを用いて治療実験を行う。治療実験で効果、安全性が確認された新規治療薬候補を対象として、今回集積した ARCI 患者について臨床治験の検討を行う。さらに、角層バリア機能障害を発症因子として有するアトピー・アレルギー疾患への応用を模索する。

4. 研究成果

近年、常染色体劣性先天性魚鱗癬(ARCI)の病因として表皮脂質の異常が次々と明らかになり、その重要性が広く認識されている。表皮脂質は、脂質メディエーターとして、かつ、角層バリアを構成する機能脂質（構造脂質）として、デュアル・アクションで、表皮細胞の分化と皮膚バリア形成を制御する。本研究では、研究代表者らは、年余にわたり集積してきた ARCI 患者家系のデータ、試料を包括的に活用し、CRISPR-Cas9 によるゲノム編集で病因変異をノックインした多系統の疾患モデル細胞、モデルマウスを作成、各脂質異常が魚鱗癬の症状を惹起する機序を詳細に解析した。さらに、既存薬についての薬効検討により、臨床応用可能な ARCI 治療薬の開発を目指した。本研究の成果は ARCI の病態解明と治療法開発にとどまらず、皮膚バリア障害を発症因子とするアレルギー性疾患の予防、治療へと波及することが期待される。

本研究では、大きく分けて、「常染色体劣性先天性魚鱗癬患者を対象とする病因解明とデータバンク、バイオバンク作成プロジェクト」、「常染色体劣性先天性魚鱗癬の病態解明プロジェクト」、「常染色体劣性先天性魚鱗癬の新規病因治療薬開発プロジェクト」の3つのプロジェクトを実施した。具体的な本研究の研究成果の概要は以下である。

(1)常染色体劣性先天性魚鱗癬患者を対象とする病因解明とデータバンク、バイオバンク作成プロジェクト：全国的な常染色体劣性先天性魚鱗癬患者の集積と脂質関連病因遺伝子の同定を行い、多数の常染色体劣性先天性魚鱗癬患者臨床情報と病因の遺伝情報（主に脂質関連遺伝子の病因遺伝子変異）を患者レジストリへ登録、データバンクを作成した。集積した常染色体劣性先天性魚鱗癬患者からの DNA、RNA、皮膚組織等の生体試料も集積した。この過程で、病因遺伝子変異が不明であった魚鱗癬症候群の兄弟例に対して、全エクソーム解析により、病因である *PHGDH* の変異を同定し、Neu-Laxova 症候群の確定診断を行った。さらに、罹患児の皮膚の詳細な脂質分析を施行し、皮膚の角層では phosphoglycerate dehydrogenase の欠損によりセラミド量が減少していることを明らかにした（Takeichi *et al*, 2018; 引用文献）。

(2)常染色体劣性先天性魚鱗癬の病態解明プロジェクト：実際の常染色体劣性先天性魚鱗癬患者の病因遺伝子変異を CRISPR-Cas9 によるゲノム編集技術を用いてノックインした真の疾患モデル細胞、モデルマウスを作成した。このプロジェクトにおいて、*SDR9C7* の遺伝子変異を病因として有する常染色体劣性先天性魚鱗癬の患者表皮と、*SDR9C7* のノックアウトにより作成した *SDR9C7* 変異による常染色体劣性先天性魚鱗癬モデルマウスの表皮の脂質解析を施行し、*SDR9C7* が皮膚角層バリアの要である corneocyte lipid envelope を形成する機序を解明した（Takeichi *et al*, 2020; 引用文献）。研究代表者は、2021年に、本研究の成果として明らかになった知見も含めて、常染色体劣性先天性魚鱗癬の発症メカニズムを包括的にまとめた（Akiyama M, 2021; 引用文献）。

(3)常染色体劣性先天性魚鱗癬の新規病因治療薬開発プロジェクト：上記の真の常染色体劣性先天性魚鱗癬モデル細胞を用いて、生物学的製剤を含めた既存薬について、ドラッグ・リポジショニングを目指してスクリーニングを試み、低分子化合物や生物学的製剤の臨床応用の可能性の評価を目指した。

<引用文献>

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. Reduction of stratum corneum ceramides in Neu-Laxova syndrome caused by phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. *J Lipid Res* 59 (12): 2413-2420, 2018.

Takeichi T, Hirabayashi T, Miyasaka Y, Kawamoto A, Okuno Y, Taguchi S, Tanahashi K, Murase C, Takama H, Tanaka K, Boeglin WE, Calcutt MW, Watanabe D, Kono M, Muro Y, Ishikawa J, Ohno T, Brash AR, Akiyama M. SDR9C7 catalyzes critical dehydrogenation of acylceramides for skin barrier formation. *J Clin Invest* 130(2): 890-903, 2020.

Akiyama M. Acylceramide is a key player in skin barrier function: insight into the molecular mechanisms of skin barrier formation and ichthyosis pathogenesis. *FEBS J* 288 (7): 2119-2130, 2021.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Murase Y, Takeichi T, Akiyama M.	4. 巻 143
2. 論文標題 Aberrant CARD14 function might cause defective barrier formation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 1656-1657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2018.11.044.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanabe Y, Yamane M, Kato M, Teshima H, Kuribayashi M, Tatsukawa H, Takama H, Akiyama M, Hitomi K.	4. 巻 286
2. 論文標題 Studies on differentiation-dependent expression and activity of distinct transglutaminases by specific substrate peptides using three-dimensional reconstituted epidermis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FEBS J	6. 最初と最後の頁 2536-2548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.14832	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Murase Y, Takeichi T, Kawamoto A, Tanahashi K, Okuno Y, Takama H, Shimizu E, Ishikawa J, Ogi T, Akiyama M.	4. 巻 97
2. 論文標題 Reduced stratum corneum acylceramides in autosomal recessive congenital ichthyosis with a NIPAL4 mutation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci	6. 最初と最後の頁 50-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2019.12.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takeichi T, Hirabayashi T, Miyasaka Y, Kawamoto A, Okuno Y, Taguchi S, Tanahashi K, Murase C, Takama H, Tanaka K, Boeglin WE, Calcutt MW, Watanabe D, Kono M, Muro Y, Ishikawa J, Ohno T, Brash AR, Akiyama M.	4. 巻 130
2. 論文標題 SDR9C7 catalyzes critical dehydrogenation of acylceramides for skin barrier formation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Invest	6. 最初と最後の頁 890-903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI130675.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Murase C, Takeichi T, Okuno Y, Ikumi K, Morita A, Akiyama M.	4. 巻 47
2. 論文標題 Deep phenotyping of ichthyosis follicularis with atrichia and photophobia syndrome associated with MBTPS2 mutations.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e87-e88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15210.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taki T, Takeichi T, Sugiura K, Akiyama M	4. 巻 8
2. 論文標題 Roles of aberrant hemichannel activities due to mutant connexin26 in the pathogenesis of KID syndrome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 12824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-30757-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 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	4. 巻 92
2. 論文標題 Cross-sectional survey on disease severity in Japanese patients with harlequin ichthyosis/ichthyosis: syndromic forms and quality-of-life analysis in a subgroup.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci	6. 最初と最後の頁 127-133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2018.08.008.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 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	4. 巻 59
2. 論文標題 Reduction of stratum corneum ceramides in Neu-Laxova syndrome caused by phosphoglycerate dehydrogenase deficiency.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Lipid Res	6. 最初と最後の頁 2413-2420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1194/jlir.P087536.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeichi T, Honda A, Okuno Y, Kojima D, Kono M, Nakamura Y, Tohyama M, Tanaka T, Aoyama Y, Akiyama M	4. 巻 179
2. 論文標題 Sterol profiles are valuable biomarkers for phenotype expression of Conradi-Hünermann-Happle syndrome with EBP mutations.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Br J Dermatol	6. 最初と最後の頁 1186-1188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.16823.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Lilly E, Bunick CG, Maley AM, Zhang S, Spraker MK, Theos AJ, Vivar KL, Seminario-Vidal L, Bennett AE, Sidbury R, Ogawa Y, Akiyama M, Binder B, Hadj-Rabia S, Morotti RA, Glusac EJ, Choate KA, Richard G, Milstone LM	4. 巻 80
2. 論文標題 More than keratitis, ichthyosis, and deafness: multisystem effects of lethal GJB2 mutations.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Am Acad Dermatol	6. 最初と最後の頁 617-625
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaad.2018.09.042.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takeichi T, Suga Y, Mizuno T, Okuno Y, Ichikawa D, Kono M, Lee JYW, McGrath JA, Akiyama M.	4. 巻 100
2. 論文標題 Recurrent KRT10 variant in ichthyosis with confetti.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Dermato-Venereol	6. 最初と最後の頁 adv00209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/00015555-3570.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Murase Y, Tanahashi K, Takeichi T, Sugiura K, Aiyama A, Nishida K, Mitsuma T, Akiyama M.	4. 巻 47
2. 論文標題 Mild epidermolytic ichthyosis with palmoplantar keratoderma due to the KRT1 mutation p.I1e479Thr.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e336 ~ e339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15476.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 秋山真志	4. 巻 71
2. 論文標題 【難病研究の進歩】皮膚 先天性魚鱗癬.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 526 ~ 527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Y, Takeichi T, Igari S, Mori T, Ono A, Suyama K, Takeuchi S, Muro Y, Ogi T, Hosoya M, Yamamoto T, Akiyama M.	4. 巻 35
2. 論文標題 MEDNIK-like syndrome due to compound heterozygous mutations in AP1B1.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Eur Acad Dermatol Venereol	6. 最初と最後の頁 e345 ~ e347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdv.17098.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murase C, Takeichi T, Nomura T, Ogi T, Akiyama M.	4. 巻 141
2. 論文標題 Hereditary mucoepithelial dysplasia and autosomal-dominant IFAP syndrome is a clinical spectrum due to SREBF1 variants.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol	6. 最初と最後の頁 1596 ~ 1598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2020.09.035.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murase C, Takeichi T, Taki T, Yoshikawa T, Suzuki A, Ogi T, Suga Y, Akiyama M.	4. 巻 102
2. 論文標題 Successful dupilumab treatment for ichthyotic and atopic features of Netherton syndrome.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci	6. 最初と最後の頁 126 ~ 129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2021.03.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akiyama M.	4. 巻 288
2. 論文標題 Acylceramide is a key player in skin barrier function: insight into the molecular mechanisms of skin barrier formation and ichthyosis pathogenesis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FEBS J	6. 最初と最後の頁 2119 ~ 2130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.15497.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 秋山真志
2. 発表標題 遺伝性角化症かも? と思ったら
3. 学会等名 第35回日本臨床皮膚科医会総会・学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋山真志
2. 発表標題 表皮脂質の機能障害による疾患群: 魚鱗癬と魚鱗癬症候群.
3. 学会等名 第61回日本脂質生化学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋山真志
2. 発表標題 表皮脂質が担う皮膚バリア機能
3. 学会等名 第82回日本皮膚科学会東京支部学術大会 (教育講演) (国内学会) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋山真志
2. 発表標題 魚鱗癬・魚鱗癬症候群の病態から解き明かされる、表皮バリアの形成機構
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会（シンポジウム）（国内学会）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋山真志
2. 発表標題 角化症を科学する
3. 学会等名 第71回日本皮膚科学会中部支部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋山真志、村瀬千晶、滝 奉樹、武市拓也、須賀 康.
2. 発表標題 Dupilumabが奏効したNetherton症候群の一例.
3. 学会等名 第295回日本皮膚科学会東海地方会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野のホームページ https://www.med.nagoya-u.ac.jp/derma/
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	室 慶直 (MURO Yoshinao) (80270990)	名古屋大学・医学系研究科・准教授 (13901)	
研究分担者	武市 拓也 (TAKEICHI Takuya) (30754931)	名古屋大学・医学系研究科・講師 (13901)	
研究分担者	河野 通浩 (KONO Michihiro) (60319324)	秋田大学・医学系研究科・教授 (11401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関