

平成 22 年 5 月 14 日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2010

課題番号：19591294

研究課題名（和文） 角化異常症の病態解明

研究課題名（英文） Analysis of pathological mechanisms of keratinization disorders

研究代表者

山本 明美 (Akemi Ishida-Yamamoto)

旭川医科大学内科学講座・医学部・准教授

研究者番号：30241441

研究代表者の専門分野：皮膚科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学 7214

キーワード：角化症、免疫電顕法、角化細胞、プロテアーゼ、皮膚バリア

1. 研究計画の概要

原因不明であったいくつかのヒトの角化異常症の原因、病態を解明した。正常角化の機序を解析した。また角化異常症モデル動物を作成し、角化異常の機序を明らかにした。

2. 研究の進捗状況

(1) ヒトの角化異常症の原因・病態の解明

1. 魚鱗癬を生じる ARC 症候群の表皮では層板顆粒の輸送が障害されていることを明らかにした。
2. 魚鱗癬と乏毛症を生じる疾患がマトリプターゼ遺伝子の異常によることを明らかにした。
3. 頭髮異常、神経学的異常、内分泌障害をともなう新規の疾患が RBM28 の発現低下によることを発見した。Naegeli-Franceschetti-Jadassohn 症候群ではアポトーシスを起こしやすくなっていることを報告した。

(2) 正常角化機序の解析

1. 小胞輸送を調節する Rab11 分子と層板顆粒の局在を比較し、Rab11 が TGN から層板顆粒にかけて存在し、細胞内での顆粒の輸送に関与していることを示唆した。
2. ヒト皮膚の層板顆粒成分のプロテオミクス解析により新規の層板顆粒関連分子を CLIP-170 を同定した。

(3) 角化異常症モデル動物における病態解析

1. コルネオデスモシンのノックアウトマウスにおいて角層接着の障害、毛髪異常が生じることを明らかにした。

2. 転写抑制因子 Blimp-1 が角化に関与することを表皮特異的欠損マウスにより証明した。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。いくつかの角化異常症の病態を解明することができたが、まだ病態や治療戦略も不明な数多くの疾患が残されている。

4. 今後の研究の推進方策

難治性の角化異常症である Netherton 症候群、尋常性魚鱗癬などの患者角層のバリア機能を解析する。

5. 代表的な研究成果

(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 13 件)

1. Akemi Ishida-Yamamoto, Mari Kishibe, Involvement of corneodesmosome degradation and lamellar granule transportation in the desquamation process. Medical Molecular Morphology, in press 査読有
2. Tsuruta D, Akiyama M, Ishida-Yamamoto A, Imanishi H, Mizuno N, Sowa J, Kobayashi H, Ishii M, Kurokawa I, Shimizu H. Three-base deletion mutation c.120_122delGTT in ATP2A2 leads to the unique phenotype of comedonal Darier disease. Br J Dermatol, 162:687-9, 2010 査読有

3. Basel-Vanagaite L, Sarig O, Hershkovitz D, Fuchs-Telem D, Rapaport D, Gat A, Isman G, Shirazi I, Shohat M, Enk CD, Birk E, Kohlhase J, Matysiak-Scholze U, Maya I, Knopf C, Peffekoven A, Hennies HC, Bergman R, Horowitz M, Ishida-Yamamoto A, Sprecher E. RIN2 deficiency results in macrocephaly, alopecia, cutis laxa, and scoliosis: MACS syndrome. *Am J Hum Genet*, 85:254-63, 2009 査読有
 4. Raymond AA, Gonzalez de Peredo A, Stella A, Ishida-Yamamoto A, Bouysse D, Serre G, Monsarrat B, Simon M. Lamellar bodies of human epidermis: proteomics characterization by high throughput mass spectrometry and possible involvement of CLIP-170 in their trafficking/secretion. *Mol Cell Proteomics*, 7:2151-75, 2008 査読有
 5. Nousbeck J, Spiegel R, Ishida-Yamamoto A, Indelman M, Shani-Adir A, Adir N, Lipkin E, Bercovici S, Geiger D, van Steensel MA, Steijlen PM, Bergman R, Bindereif A, Choder M, Shalev S, Sprecher E. Alopecia, neurological defects, and endocrinopathy syndrome caused by decreased expression of RBM28, a nucleolar protein associated with ribosome biogenesis. *Am J Hum Genet*, 82:1114-21, 2008 査読有
 6. Matsumoto M, Zhou Y, Matsuo S, Nakanishi H, Hirose K, Oura H, Arase S, Ishida-Yamamoto A, Bando Y, Izumi K, Kiyonari H, Oshima N, Nakayama R, Matsushima A, Hirota F, Mouri Y, Kuroda N, Sano S, Chaplin DD. Targeted deletion of the murine corneodesmosin gene delineates its essential role in skin and hair physiology. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105:6720-4, 2008 査読有
 7. Hershkovitz D, Mandel H, Ishida-Yamamoto A, Chefetz I, Hino B, Luder A, Indelman M, Bergman R, Sprecher E. Defective lamellar granule secretion in arthrogyria, renal dysfunction, and cholestasis syndrome caused by a mutation in VPS33B. *Arch Dermatol*, 144:334-40, 2008 査読有
 8. Lugassy J, McGrath JA, Itin P, Shemer R, Verbov J, Murphy HR, Ishida-Yamamoto A, Digiovanna JJ, Bercovich D, Karin N, Vitenshtein A, Uitto J, Bergman R, Richard G, Sprecher E. KRT14 haploinsufficiency results in increased susceptibility of keratinocytes to TNF-alpha-induced apoptosis and causes Naegeli-Franceschetti-Jadassohn syndrome. *J Invest Dermatol*, 128:1517-24, 2008 査読有
 9. Magnúsdóttir E, Kalachikov S, Mizukoshi K, Savitsky D, Ishida-Yamamoto A, Panteleyev AA, Calame K. Epidermal terminal differentiation depends on B lymphocyte-induced maturation protein-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104:14988-93, 2007 査読有
 10. Ishida-Yamamoto A, Kishibe M, Takahashi H, Iizuka H. Rab11 is associated with epidermal lamellar granules. *J Invest Dermatol*, 127:2166-70, 2007 査読有
 11. Basel-Vanagaite L, Attia R, Ishida-Yamamoto A, Rainshtein L, Ben Amitai D, Lurie R, Pasmanik-Chor M, Indelman M, Zvulunov A, Saban S, Magal N, Sprecher E, Shohat M. Autosomal recessive ichthyosis with hypotrichosis caused by a mutation in ST14, encoding type II transmembrane serine protease matriptase. *Am J Hum Genet*, 80:467-77, 2007 査読有
 12. Kishibe M, Bando Y, Terayama R, Namikawa K, Takahashi H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Jiang YP, Mitrovic B, Perez D, Iizuka H, Yoshida S. Kallikrein 8 is involved in skin desquamation in cooperation with other kallikreins. *J Biol Chem*, 282:5834-41, 2007 査読有
- [学会発表] (計1件)
- Ishida-Yamamoto A, Lamellar body trafficking in the epidermal barrier and disease. *Gordon Research Conferences, Barrier Function of Mammalian Skin, Molecular, Biophysical & Biomechanical Understanding of Skin Barrier Formation, Function & Disease*. 2009, 8, 9-14, Waterville Valley, NH, USA
- [図書] (計1件)
- Akemi Ishida-Yamamoto, *Inherited Keratinocyte Diseases (Ichthyosis and Related Disorders), Therapy of Skin Diseases*, Krieger T, Bickers DR, Miyachi Y, ed, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, pp561-573, 2010