## 慶應義塾大学学術情報リポジトリ Keio Associated Repository of Academic resouces

-	にOf yor Academic resouces					
Title 汗孔角化症の病態解明を通じた新規治療戦略の創出						
Sub Title	Development of novel therapeutic strategies through elucidation of the pathogenesis of porokeratosis					
Author	大内, 健嗣(Ouchi, Takeshi)					
Publisher	慶應義塾大学					
Publication year	2022					
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2021.)					
JaLC DOI						
Abstract	汗孔角化症は近年になって、メバロン酸経路の酵素をコードする遺伝子(MVD, MVK, PMVK, FDP S)のいずれかの変異による、常染色体優性遺伝性疾患であることが明らかになってきた。我々は 、セカンドヒット変異により原因遺伝子がノックアウトされて表皮細胞が出現し、そのノックア ウト細胞が皮膚にコロニーを形成したものが本症の皮疹であることを2019年に明らかにした。皮 疹は時に数千個に及び、炎症と瘙痒を伴い、罹患者のQOLを大きく損なう。既存治療法の効果は 限定的で、極めて難治である。皮疹部において変異細胞と野生型細胞との間で生じる細胞鏡合と 炎症反応のメカニズムを解明し、汗孔角化症の新泉治療戦略を創出することを本研究の研究目的 とした。 慶應大学病院皮膚科を受診した汗孔角化症の新泉治療戦略を創出することを本研究の研究目的 とした。 皮疹大ない患者 5 例を同定した。血液と複数の病変部皮膚について遺伝学的解析を行い、2例におい て遺伝子Xに先天性の遺伝子変異を、7 口接合性に認め、病変部皮膚において同遺伝子との多現消失 と、遺伝子Xに先天性の遺伝子変異を、7 口接合性に認め、病変部皮膚において同遺伝子との多現消気 なるく素えられた。免疫染色において、患者病変部皮膚にない、遺伝子Xの発現消異反遺 伝子であると考えられた。免疫染色において、患者病変部皮膚において、遺伝子Xの発現病異反 して、なき切域の染色体異常を見出した。以上より、遺伝子Xはデ孔角化症の新規界反違 伝子であると考えられた。免疫染色において、患者病変部皮膚では遺伝子Xの発現が消失している こと、皮疹辺縁部に形成される錯角化円柱は遺伝子が発現している表皮と発現していない変異表 皮の境界に位置すること、を見出した。以上より、細胞鏡合が生じた結果として 錯角化円柱が形成される可能性が示唆された。In vitro で細胞鏡合を解析するために、患者の正常 皮膚を病変部皮膚の双方から初代培養表皮細胞を確立し、病変部由半細胞で遺伝子Xの発現消失を 確認した。本細胞株は、今後の病態解明のための基盤となることが期待される。 Porokeratosis has recently been shown to be an autosomal dominant inherited disorder caused by mutations in one of the genes (MVD, MVK, PDFS) encoding enzymes in the mevalonate pathway. We showed in 2019 that second-hit mutations ouccurred in the epidermal cells result in knock out of the causative gene, and that these knockout cells colonize the skin to form the skin lesions of porokeratosis. The porokeratosis skin lesiona, sometimes numbering in the thousands, are associated with inflammation and itching, and greatly compromise the quality of life of affected individuals. Existing therapies have limited efficacy. The research objective of this study was to elucidate the mechanisms of cell competition between mutant and wild-type cells in the porokeratosis. The porokeratosis who visited the Department of Dermatology at Keio University Hospital was performed, and five patients were identified to lack mutations in known causative gene. Genetic analysis of blood and lesional skin samples from multiple lesions revealed a heterozyous congenital mutation in gene X in the patients sith porokeratos					
Genre	Research Paper					
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2021000004-20210044					

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって 保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

## 2021 年度 学事振興資金(共同研究)研究成果実績報告書

	1.24							
研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	助教(有期•医学部)	──── 補助額	1,300 千円		
	氏名	大内 健嗣	氏名(英語	序) Takeshi Ouchi	111-90 400	1,000 113		
汗孔角化症の病態解明を通じた新規治療戦略の創出								
研究課題(英訳)								
Development of novel therapeutic strategies through elucidation of the pathogenesis of porokeratosis								
			研究組織					
氏	名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position					
大内健嗣(Tak	eshi Ouchi)	医学部•皮膚科•助教						
久保亮治(Akil	naru Kubo)	医学部•皮膚科•講師	ī(非常勤)					
鈴木寿人(Hisa	ato Suzuki)	医学部 臨床遺伝学	センター・講	币				
		1. 7	研究成果実	書の概要				
汗孔角化症は近年になって、メバロン酸経路の酵素をコードする遺伝子(MVD, MVK, PMVK, FDPS)のいずれかの変異による、常染色 体優性遺伝性疾患であることが明らかになってきた。我々は、セカンドヒット変異により原因遺伝子がノックアウトされた表皮細胞が出 現し、そのノックアウト細胞が皮膚にコロニーを形成したものが本症の皮疹であることを 2019 年に明らかにした。皮疹は時に数千個に 及び、炎症と瘙痒を伴い、罹患者の QOL を大きく損なう。既存治療法の効果は限定的で、極めて難治である。皮疹部において変異細 胞と野生型細胞との間で生じる細胞競合と炎症反応のメカニズムを解明し、汗孔角化症の新規治療戦略を創出することを本研究の研 究目的とした。 慶應大学病院皮膚科を受診した汗孔角化症患者の遺伝子診断を行い、既知の原因遺伝子に変異を持たない患者 5 例を同定した。血 液と複数の病変部皮膚について遺伝学的解析を行い、2 例において遺伝子 X に先天性の遺伝子変異をヘテロ接合性に認め、病変部 皮膚において同遺伝子にセカンドヒット変異が生じていることを見出した。さらに 3 例の病変部皮膚において、遺伝子 X の発現消失と、 遺伝子 X を含む領域の染色体異常を見出した。以上より、遺伝子 X は汗孔角化症の新規原因遺伝子であると考えられた。免疫染色 において、患者病変部皮膚では遺伝子 X の発現が消失していること、皮疹辺縁部に形成される錯角化円柱は遺伝子 X が発現してい る表皮と発現していない変異表皮の境界に位置すること、を見出した。以上より、細胞競合が生じた結果として 錯角化円柱が形成され る可能性が示唆された。In vitro で細胞競合を解析するために、患者の正常皮膚の双方から初代培養表皮細胞を確立 し、病変部由来細胞で遺伝子 X の発現消失を確認した。本細胞株は、今後の病態解明のための基盤となることが期待される。								
				既要(英訳)				
		een shown to be an autosom	al dominant	inherited disorder caused by				
(MVD, MVK, PMVK, FDPS) encoding enzymes in the mevalonate pathway. We showed in 2019 that second-hit mutations occurred in the epidermal cells result in knock out of the causative gene, and that these knockout cells colonize the skin to form the skin lesions of porokeratosis. The porokeratosis skin lesions, sometimes numbering in the thousands, are associated with inflammation and itching, and greatly compromise the quality of life of affected individuals. Existing therapies have limited efficacy. The research objective of this study was to elucidate the mechanisms of cell competition between mutant and wild-type cells in the porokeratosis skin lesion and to create a novel therapeutic strategy.								
performed, and samples from n same gene in th in the region co immunostaining the margins of epidermis not	five patients nultiple lesions ne skin of the l ontaining gene , we found tha the porokerato expressing ger octed skin of pa	is with porokeratosis who vis were identified to lack mutatic revealed a heterozygous cong esions. In the remaining three X in the lesional skin. Thus, g t gene X expression was lost osis skin lesions were located a ne X. To analyze cell competi atients and confirmed the loss ological studies.	ons in know cenital mutat cases, we fo gene X was in the skin o at the boun- ition in vitro	a causative genes. Genetic and ion in gene X in two patients und a lack of gene X express considered to be a novel caus f the patient's lesion, and that lary between the epidermis en , we established primary cu	alysis of blood ar and a second-hit on and chromoson sative gene for po t the cornoid lam opressing gene X a tured epidermal o	nd lesional skin mutation in the mal aberrations prokeratosis. In ellae formed at and the mutant cells from both		
3. 本研究課題に関する発表								
発表者 (著者・	f氏名 講演者)	発表課題名 (著書名・演題)		発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌 (著書発行年)	発行年月 月・講演年月)		