

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	<p>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、炎症と痒疹を伴い、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。</p> <p>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、患者の正常皮膚と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。</p> <p>Porokeratosis has recently been shown to be an autosomal dominant inherited disorder caused by mutations in one of the genes (MVD, MVK, PMVK, FDP S) 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.</p> <p>Genetic diagnosis of patients with porokeratosis who visited the Department of Dermatology at Keio University Hospital was performed, and five patients were identified to lack mutations in known causative genes. Genetic analysis of blood and lesional skin samples from multiple lesions revealed a heterozygous congenital mutation in gene X in two patients and a second-hit mutation in the same gene in the skin of the lesions. In the remaining three cases, we found a lack of gene X expression and chromosomal aberrations in the region containing gene X in the lesional skin. Thus, gene X was considered to be a novel causative gene for porokeratosis. In immunostaining, we found that gene X expression was lost in the skin of the patient's lesion, and that the cornoid lamellae formed at the margins of the porokeratosis skin lesions were located at the boundary between the epidermis expressing gene X and the mutant epidermis not expressing gene X. To analyze cell competition in vitro, we established primary cultured epidermal cells from both normal and affected skin of patients and confirmed the loss of gene X expression in the lesion-derived cells. These cell lines serve as a basis for future pathophysiological studies.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2021000004-20210044

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)	Takeshi Ouchi		
研究課題(日本語)						
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(Takeshi Ouchi)		医学部・皮膚科・助教				
久保亮治(Akiharu Kubo)		医学部・皮膚科・講師(非常勤)				
鈴木寿人(Hisato Suzuki)		医学部・臨床遺伝学センター・講師				
1. 研究成果実績の概要						
<p>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、炎症と痒疹を伴い、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。</p> <p>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、患者の正常皮膚と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。</p>						
2. 研究成果実績の概要(英訳)						
<p>Porokeratosis has recently been shown to be an autosomal dominant inherited disorder caused by mutations in one of the genes (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.</p> <p>Genetic diagnosis of patients with porokeratosis who visited the Department of Dermatology at Keio University Hospital was performed, and five patients were identified to lack mutations in known causative genes. Genetic analysis of blood and lesional skin samples from multiple lesions revealed a heterozygous congenital mutation in gene X in two patients and a second-hit mutation in the same gene in the skin of the lesions. In the remaining three cases, we found a lack of gene X expression and chromosomal aberrations in the region containing gene X in the lesional skin. Thus, gene X was considered to be a novel causative gene for porokeratosis. In immunostaining, we found that gene X expression was lost in the skin of the patient's lesion, and that the cornoid lamellae formed at the margins of the porokeratosis skin lesions were located at the boundary between the epidermis expressing gene X and the mutant epidermis not expressing gene X. To analyze cell competition in vitro, we established primary cultured epidermal cells from both normal and affected skin of patients and confirmed the loss of gene X expression in the lesion-derived cells. These cell lines serve as a basis for future pathophysiological studies.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・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)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			