

Title	長島型掌蹠角化症の発症機序の解明
Sub Title	Characterization of the molecular pathogenesis of Nagashima-type palmoplantar keratosis
Author	久保, 亮治(Kubo, Akiharu)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>長島型掌蹠角化症は、プロテアーゼインヒビターSERPINB7の欠損症である。本症の主な症状は、1. 掌蹠の悪臭、2. 掌蹠の潮紅と多汗である。本研究の目的は、これらの症状が生じる分子機序の解明と治療法の確立である。</p> <p>1については、酸化ベンゾイルゲルの外用により悪臭が著明に改善することを見出した。皮膚細菌叢の変化により悪臭が生じていると考えられたため、患者19名の手足、および健常者12名の手足より、スワブ法により細菌叢を取得した。現在、次世代シーケンサによる細菌叢解析を施行中であり、それぞれ6名についてシーケンシングを完了している。</p> <p>2については、プロテアーゼインヒビターSERPINB7の欠損により、標的プロテアーゼの変化や、その分解対象となる蛋白の分解過剰などが引き起こされることが予想される。しかし、SERPINB7の標的プロテアーゼは未知である。そこで、患者13名および健常者8名から足底の角質を採取し、プロテオーム解析を行うことにより、標的プロテアーゼまたはそのターゲットとなる蛋白の探索を行った。その結果、長島型掌蹠角化症患者の足底角質では、分泌蛋白Xが増加していることが明らかとなった。蛋白Xは、アセチルコリン受容体のPositive Allosteric Ligandであり、アセチルコリンシグナルを増強する分子である。正常皮膚の免疫染色では、蛋白XはSERPINB7と同様に表皮顆粒層に発現し、細胞質のアピカル側に濃縮していた。ナンセンス変異によりSERPINB7が著減した患者表皮では細胞内の蛋白Xが著減していた。一方、プロテオーム解析では患者角質内の蛋白Xが増加していたことから、蛋白Xが分泌亢進していることが示唆された。さらにミスセンス変異によりSERPINB7が細胞質にmislocalizeした患者皮膚では、蛋白Xも細胞質にmislocalizeすることを見出しており、SERPINB7が蛋白Xと結合して分泌量を調整している可能性が浮上した。アセチルコリンシグナルが発汗と血管拡張に関わることから、長島型掌蹠角化症では、表皮における蛋白X発現増加により、アセチルコリンシグナルの増強を通じて、多汗と掌蹠の紅潮が誘導される可能性が示された。</p> <p>Nagashima-type palmoplantar keratosis (NPPK) is caused by the deficiency of the serine protease inhibitor, SERPINB7. The major symptom of NPPK is (1) smell of the hands and feet and (2) erythroderma and hyperhidrosis of the hands and feet. The purpose of this study is to investigate the molecular pathogenesis of these symptoms in NPPK to develop novel treatment for NPPK.</p> <p>(1) We found that topical application of benzoyl peroxide is effective for the smell of hands and feet in NPPK, which suggests that skin microbiota is changed in NPPK and produces the smell. Therefore, we collected skin microbiota from 19 NPPK patients and 12 normal controls and performed meta genome analyses via next generation sequencing.</p> <p>(2) The target proteinase of SERPINB7 and the target proteins that are degraded by the proteinase are unknown. We hypothesized that these target proteins may change in amount in patient's squames. Therefore, we collected squames from the feet of 13 NPPK patients and 8 normal controls and performed proteome analyses. We found that protein X expression is increased in the squames of NPPK patients. The protein X is a positive allosteric ligand for acetylcholine receptor. The acetylcholine receptor is expressed in the eccrine gland and developing blood vessels, which speculates that the hyperhidrosis and erythematous skin of NPPK is caused by increased signal through acetylcholine receptor via overexpression of the protein X.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000002-20170362

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.

2017年度 学事振興資金（共同研究）研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	准教授	補助額	1,600 千円
	氏名	久保 亮治	氏名（英語）	Akiharu Kubo		
研究課題（日本語）						
長島型掌蹠角化症の発症機序の解明						
研究課題（英訳）						
Characterization of the molecular pathogenesis of Nagashima-type palmoplantar keratosis						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
久保亮治 (Akiharu Kubo)		医学部皮膚科 准教授				
佐々木貴史 (Takashi Sasaki)		医学部百寿総合研究センター 専任講師				
梅垣知子 (Noriko Umegaki)		医学部皮膚科 助教				
1. 研究成果実績の概要						
<p>長島型掌蹠角化症は、プロテアーゼインヒビター SERPINB7 の欠損症である。本症の主な症状は、1. 掌蹠の悪臭、2. 掌蹠の潮紅と多汗である。本研究の目的は、これらの症状が生じる分子機序の解明と治療法の確立である。</p> <p>1については、酸化ベンゾイルゲルの外用により悪臭が著明に改善することを見出した。皮膚細菌叢の変化により悪臭が生じていると考えられたため、患者 19 名の手足、および健常者 12 名の手足より、スワブ法により細菌叢を取得した。現在、次世代シーケンサによる細菌叢解析を施行中であり、それぞれ6名についてシーケンシングを完了している。</p> <p>2については、プロテアーゼインヒビター SERPINB7 の欠損により、標的プロテアーゼの変化や、その分解対象となる蛋白の分解過剰などが引き起こされることが予想される。しかし、SERPINB7 の標的プロテアーゼは未知である。そこで、患者 13 名および健常者 8 名から足底の角質を採取し、プロテオーム解析を行うことにより、標的プロテアーゼまたはそのターゲットとなる蛋白の探索を行った。その結果、長島型掌蹠角化症患者の足底角質では、分泌蛋白 X が増加していることが明らかとなった。蛋白 X は、アセチルコリンレセプターの Positive Allosteric Ligand であり、アセチルコリンシグナルを増強する分子である。正常皮膚の免疫染色では、蛋白 X は SERPINB7 と同様に表皮顆粒層に発現し、細胞質のアピカル側に濃縮していた。ナンセンス変異により SERPINB7 が著減した患者表皮では細胞内の蛋白 X が著減していた。一方、プロテオーム解析では患者角質内の蛋白 X が増加していたことから、蛋白 X が分泌亢進していることが示唆された。さらにミスセンス変異により SERPINB7 が細胞質に mislocalize した患者皮膚では、蛋白 X も細胞質に mislocalize することを見出しており、SERPINB7 が蛋白 X と結合して分泌量を調整している可能性が浮上した。アセチルコリンシグナルが発汗と血管拡張に関わることから、長島型掌蹠角化症では、表皮における蛋白 X 発現増加により、アセチルコリンシグナルの増強を通じて、多汗と掌蹠の紅潮が誘導される可能性が示された。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>Nagashima-type palmoplantar keratosis (NPPK) is caused by the deficiency of the serine protease inhibitor, SERPINB7. The major symptom of NPPK is (1) smell of the hands and feet and (2) erythroderma and hyperhidrosis of the hands and feet. The purpose of this study is to investigate the molecular pathogenesis of these symptoms in NPPK to develop novel treatment for NPPK.</p> <p>(1) We found that topical application of benzoyl peroxide is effective for the smell of hands and feet in NPPK, which suggests that skin microbiota is changed in NPPK and produces the smell. Therefore, we collected skin microbiota from 19 NPPK patients and 12 normal controls and performed meta genome analyses via next generation sequencing.</p> <p>(2) The target proteinase of SERPINB7 and the target proteins that are degraded by the proteinase are unknown. We hypothesized that these target proteins may change in amount in patient's squames. Therefore, we collected squames from the feet of 13 NPPK patients and 8 normal controls and performed proteome analyses. We found that protein X expression is increased in the squames of NPPK patients. The protein X is a positive allosteric ligand for acetylcholine receptor. The acetylcholine receptor is expressed in the eccrine gland and developing blood vessels, which speculates that the hyperhidrosis and erythematous skin of NPPK is caused by increased signal through acetylcholine receptor via overexpression of the protein X.</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)			
K. Nakajima, et al.	Novel frame-shift mutation in SERPINB7 in a Japanese patient with Nagashima-type palmoplantar keratosis	J Dermatol	2017; 44: 841-843			
A. Yamauchi, et al.	Three cases of Nagashima-type palmoplantar keratosis associated with atopic dermatitis: A diagnostic pitfall	J Dermatol	2017;			