

平成 29 年 8 月 4 日

## 血小板減少症を伴う、新規の角化異常症の病因を解明

名古屋大学医学部附属病院（病院長・石黒 直樹）皮膚科の武市 拓也（たけいち たくや）助教、同大学大学院医学系研究科（研究科長・門松 健治）皮膚病態学の秋山 真志（あきやま まさし）教授、St John's Institute of Dermatology、King's College London、Guy's Hospital の John A. McGrath 教授、北海道大学大学院薬学研究院の木原 章雄（きはら あきお）教授らの研究グループは、角化異常症（道化師様魚鱗癬様の重症魚鱗癬、または、掌蹠と肛門に限局する角化症）に血小板減少症を伴う新規の症候群の病因遺伝子が *KDSR* であることを解明しました。

本研究グループは、血小板減少症を伴う道化師様魚鱗癬様の重症魚鱗癬患者 2 名と、同じく血小板減少症を伴う掌蹠と肛門周囲に角化異常を認める患者 2 名について、全エクソームシーケンズ解析を行い、4 名全ての患者に、*KDSR* 遺伝子変異を複合ヘテロ接合体で同定しました。*KDSR* 遺伝子にコードされる 3-ケトジヒドロスフィンゴシン還元酵素は、セラミド新生合成経路における重要な酵素の一つです。同定した変異体について、培養細胞を用いた 3-ケトジヒドロスフィンゴシン還元酵素の活性測定と、酵母を用いた相補試験を行い、患者の持っている遺伝子変異では、3-ケトジヒドロスフィンゴシン還元酵素の活性が低下していることが分かりました。

セラミドは、皮膚の最外層である角質層に存在する脂質の一つで、皮膚のバリア機能や水分保持機能に重要な役割を持つことが知られています。今回の研究成果によって、セラミド新生合成経路の遺伝子変異によって、皮膚の角化異常だけでなく、血小板減少が引き起こされることが明らかになりました。本研究の成果により、角化異常症・血小板減少症のこれまで知られていなかった病態の解明と、セラミド新生合成経路を標的とした新規治療法の開発が期待されます。

本研究結果は、米国の科学雑誌「Journal of Investigative Dermatology」（2017 年 7 月 31 日付（米国時間））に掲載されました。

# 血小板減少症を伴う、新規の角化異常症の病因を解明

## ポイント

- 角化異常症（道化師様魚鱗癬様の重症魚鱗癬、または、掌蹠と肛囲に限局する角化症）に血小板減少症を伴う新規の症候群の病因遺伝子が *KDSR* であることを解明しました。
- KDSR* 遺伝子にコードされる 3-ケトジヒドロスフィンゴシン還元酵素は、セラミド新生合成経路における重要な酵素の一つで、今回の発見により、セラミド新生合成経路の遺伝子変異によって、角化異常だけでなく、血小板減少が引き起こされることが明らかになりました。
- 本研究の成果により、角化異常症・血小板減少症の新たな病態の解明と、セラミド新生合成経路を標的とした新規治療法の開発が期待されます。

## 1. 背景

近年の分子生物学技術の進歩により、魚鱗癬をはじめとした遺伝性角化異常症の病因遺伝子・病因分子が続々と明らかになっています。しかしその一方で、今なお遺伝子を同定することができず、病気の原因も分からないために、診断・治療に難渋している患者さんもたくさんいらっしゃいます。今回の研究では、既知の原因遺伝子に変異を認めない、血小板減少症を伴う道化師様魚鱗癬様の重症魚鱗癬患者さん2名と、同じく血小板減少症を伴い掌蹠と肛門周囲に角化異常を認める患者さん2名について、その原因を突き止めるために、全エクソームシーケンス解析を行いました。

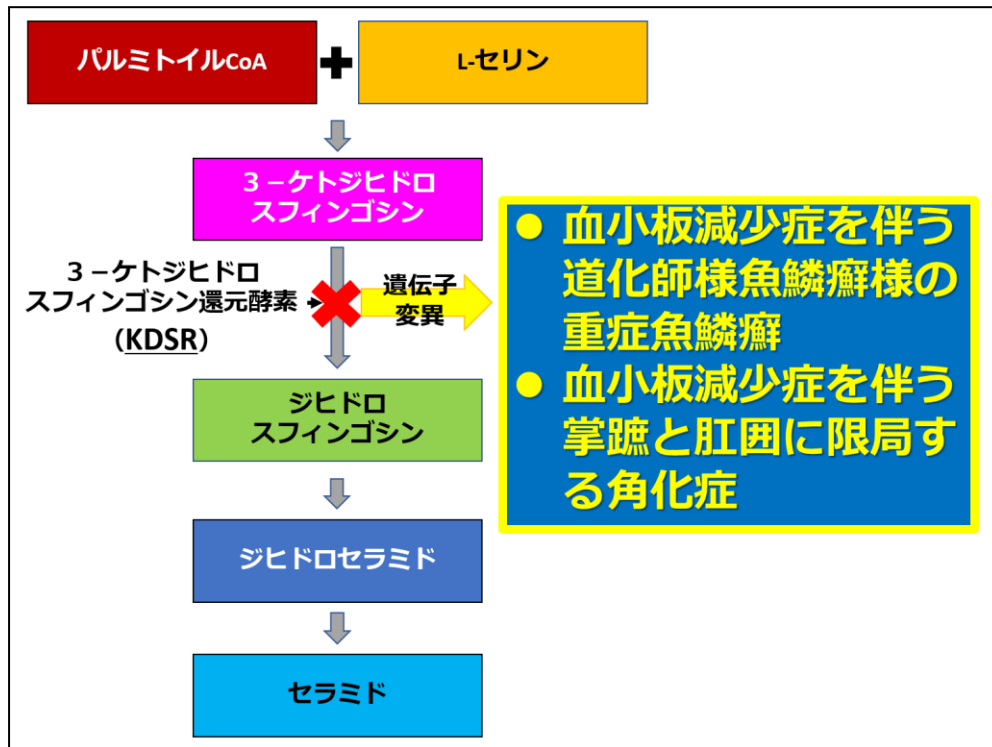
皮膚の最外層に位置する角層は、脂質を多く含んでいて、皮膚のバリア機能や水分保持機能に重要な役割を持つことが知られています。角質の主な脂質は、セラミド、コレステロール、遊離脂肪酸等で形成されており、その約50%をセラミドが担っています。これまでに、このセラミドの代謝経路に関わる様々な遺伝子の変異が、遺伝性魚鱗癬の原因遺伝子として報告されていました。

## 2. 研究成果

全エクソームシーケンス解析を行った4名全ての患者さんに、*KDSR* 遺伝子変異を複合ヘテロ接合体で同定しました。*KDSR* 遺伝子にコードされる3-ケトジヒドロスフィンゴシン還元酵素は、セラミド新生合成経路における重要な酵素の一つです。患者さんから採取した皮膚の角層についての脂質成分分析では、対照健常人の角層に比較して、セラミド含有量の低下が認められました。次に、患者の3-ケトジヒドロスフィンゴシン還元酵素の機能を確かめるために、同定した変異体について、培養細胞を用いた3-ケトジヒドロスフィンゴシン還元酵素の活性測定と、酵母を用いた酵素活性の相補試験を行いました。その結果、患者さんの持っている遺伝子変異では、3-ケトジヒドロスフィンゴシン還元酵素の活性が低下していることが分かりました。したがって、今回解析した患者さんでは、*KDSR* 遺伝子変異により3-ケトジヒドロスフィンゴシン還元酵素の活性が低下して、セラミド新生合成経路に障害を来し、皮膚の角化異常と、血小板減少が引き起こされていることが示唆されました。

### 3. 今後の展開

セラミドは、皮膚の最外層である角質層に存在する脂質の一つで、皮膚のバリア機能や水分保持機能に重要な役割を持つことが知られています。今回の研究成果から、セラミド新生合成経路の遺伝子変異によって、皮膚の角化異常だけでなく、血小板減少症が引き起こされることが明らかになりました。本研究の成果により、角化異常症・血小板減少症の病態解明の新展開と、セラミド新生合成経路を標的とした新規治療法の開発が期待されます。



### 4. 用語説明

血小板減少症：末梢血液中の血小板数が、基準値より低下している疾患。原因は、血小板の産生低下や破壊亢進など様々な可能性がある。血小板の主な役割は止血作用なので、血小板数が少ないと、怪我をした時に血が止まりにくくなる、内出血が多くなる、鼻血の頻度が増える、等の症状が見られ、重症例では脳出血を来すこともある。

道化師様魚鱗癬：先天性魚鱗癬の中で、最重症型の臨床症状を呈する魚鱗癬。胎生期より全身の皮膚が分厚い角層で覆われ、深い亀裂や眼瞼外反などを伴い、感染症や呼吸不全等で生後二週間以内に死亡する例も多い。表皮の層板顆粒に存在する主要な脂質輸送蛋白である ABCA12 をコードする *ABCA12* 遺伝子の変異により発症することが知られている。

### 5. 発表雑誌

Takuya Takeichi, Antonio Torrelo, John Y. W. Lee, Yusuke Ohno, María Luisa Lozano, Akio Kihara, Lu Liu, Yuka Yasuda, Junko Ishikawa, Takatoshi Murase, Ana Belén Rodrigo, Pablo Fernández-Crehuet, Yoichiro Toi, Jemima Mellerio, José Rivera, Vicente Vicente, David P.

Kellsell, Yutaka Nishimura, Yusuke Okuno, Daiei Kojima, Yasushi Ogawa, Kazumitsu Sugiura, Michael A. Simpson, W. H. Irwin McLean, Masashi Akiyama, John A. McGrath

" Biallelic mutations in *KDSR* disrupt ceramide synthesis and result in a spectrum of keratinization disorders associated with thrombocytopenia "

The Journal of Investigative Dermatology (米国時間 2017 年 7 月 31 日付けの電子版に掲載)

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2017.06.028>

**English ver.**

<https://www.med.nagoya->

[u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Investigative\\_D\\_20170804en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Investigative_D_20170804en.pdf)