

令和元年11月6日

皮膚バリアの形成に必須なセラミドの結合メカニズムを解明 先天性魚鱗癬の治療薬の新規開発に期待！

名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学の武市拓也講師、秋山真志教授、Department of Pharmacology and the Vanderbilt Institute of Chemical Biology、Vanderbilt University の Alan R. Brash 教授、公益財団法人東京都医学総合研究所細胞膜研究室の平林哲也主席研究員らの研究グループは、SDR9C7 というタンパク質が、皮膚バリアの形成に必須なセラミド^{*1}の結合において重要な働きをしていることを解明しました。

本研究グループは、*SDR9C7* 遺伝子変異を持つ先天性魚鱗癬^{*2}の患者さんと、*Sdr9c7* 遺伝子（人の *SDR9C7* 遺伝子と相同性の高いマウスの遺伝子）を人為的に破壊したマウス（*Sdr9c7* 欠損マウス）の皮膚組織について、詳細な脂質成分分析を行い、それぞれ対照コントロールの皮膚組織に比較して、主に角層細胞脂質エンベロープ（corneocyte lipid envelope : CLE）を担っている結合型セラミドの含有量が低下していることを明らかにしました。さらに、SDR9C7 が直接関与する脂質の代謝経路を見つけるために、野生型の SDR9C7 タンパク質と先天性魚鱗癬患者さんに見られる変異型 SDR9C7 タンパク質を作成し、それぞれの酵素の活性を測定しました。その結果、SDR9C7 は、アシルセラミドの持つ脂肪酸のアルコール基をケトン基へ変換する、脱水素反応を触媒する酵素であることを突き止めました。また、変異型 SDR9C7 タンパク質では、この経路の酵素活性において著しい低下が見られました。

周辺帯タンパク質^{*3}と角層の細胞間脂質層を結びつけ、皮膚のバリアの要として働くセラミドの層、CLE は、皮膚のバリアにとって最も重要な構造の一つです。本研究の結果より、角層の周辺帯タンパク質と CLE の結合に、SDR9C7 が重要な働きをしていることが明らかになりました。患者さんの皮膚で SDR9C7 タンパク質の機能低下が起こると、角層の周辺帯タンパク質への CLE の結合がうまくできなくなり、皮膚バリアに障害が生じ、先天性魚鱗癬を発症します。

本研究により、皮膚バリアの形成の詳細なメカニズムが明らかになるとともに、難病である先天性魚鱗癬のみならず、皮膚バリアの障害によって起きるアトピー性皮膚炎や他のアレルギー疾患の病態の解明と、SDR9C7 を標的とした新規治療法の開発が期待されます。

本研究成果は 2019 年 10 月 31 日（米国東部時間）に「The Journal of Clinical Investigation」に掲載されました

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の革新的先端研究開発支援事業「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」の支援によって行われたものです。

ポイント

- SDR9C7 というタンパク質が、皮膚バリアの形成に必要なセラミドの結合において重要な働きをしていることを、本研究で解明しました。
- 今回の発見により、SDR9C7 をコードする *SDR9C7* 遺伝子の変異により生じる先天性魚鱗癬が、皮膚バリアを形成する過程での異常によって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、難病である先天性魚鱗癬のみならず、皮膚バリアの障害によって起きるアトピー性皮膚炎や他のアレルギー疾患の病態の解明と、SDR9C7 を標的とした新規治療法の開発が期待されます。

1. 背景

皮膚の最も外側にある層の角層は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。その角層は、角質細胞とその細胞間を埋める角層細胞間脂質層で形成されていますが、角層細胞の辺縁にある周辺帯タンパク質と角層細胞間脂質層は、それぞれ、タンパク質と脂質という異質な成分であり、それらがバラバラに存在してはバリアとして機能できません。そこで、脂質の中でも特異な構造を持つセラミドが、周辺帯タンパク質と角層細胞間脂質層を架橋して、皮膚のバリアを完成させているのです。この架橋するセラミドの層は角質細胞脂質エンベロープ (corneocyte lipid envelope : CLE) と呼ばれますが、皮膚のバリアにとって最も重要な構造の一つです。ところが、これまで、セラミドが CLE を形成する際に周辺帯タンパク質と結合するメカニズムは、明らかになっていませんでした。

一方、皮膚のバリア機能は、病原体やアレルゲンなどの侵入を阻止する生体の防護壁のような役割と、体内の水分が体外に出ていくのを防ぐ保湿機能としての役割を担っています。そのため、皮膚のバリア機能の異常はアトピー性皮膚炎や先天性魚鱗癬などの皮膚疾患を引き起こします。先天性魚鱗癬とは、生まれた時から皮膚の表面がめくれて赤くなったり、厚く、硬くなったりする病気です。患者さんによって程度の違いはありますが皮膚の症状は多くの患者さんでは生涯続きます。2016年に先天性魚鱗癬の新しい原因遺伝子として *SDR9C7* 遺伝子が報告されましたが、*SDR9C7* 遺伝子の変異が先天性魚鱗癬を引き起こすメカニズムは明らかになっていませんでした。

今回の研究では、セラミドが CLE を形成する際に周辺帯タンパク質と結合するメカニズムと *SDR9C7* 遺伝子の変異が先天性魚鱗癬を引き起こすメカニズムを明らかにするために、*SDR9C7* 遺伝子変異を持つ先天性魚鱗癬患者さんと、*Sdr9c7* 遺伝子を人為的に破壊したマウス (*Sdr9c7* 欠損マウス) について、遺伝子発現差解析、形態学的分析、脂質成分分析などの方法を用いて詳細に病態を解析しました。さらに、野生型の *SDR9C7* タンパク質と先天性魚鱗癬患者さんに見られる変異型 *SDR9C7* タンパク質について、それらの酵素活性を測定して両者を比較しました。

2. 研究成果

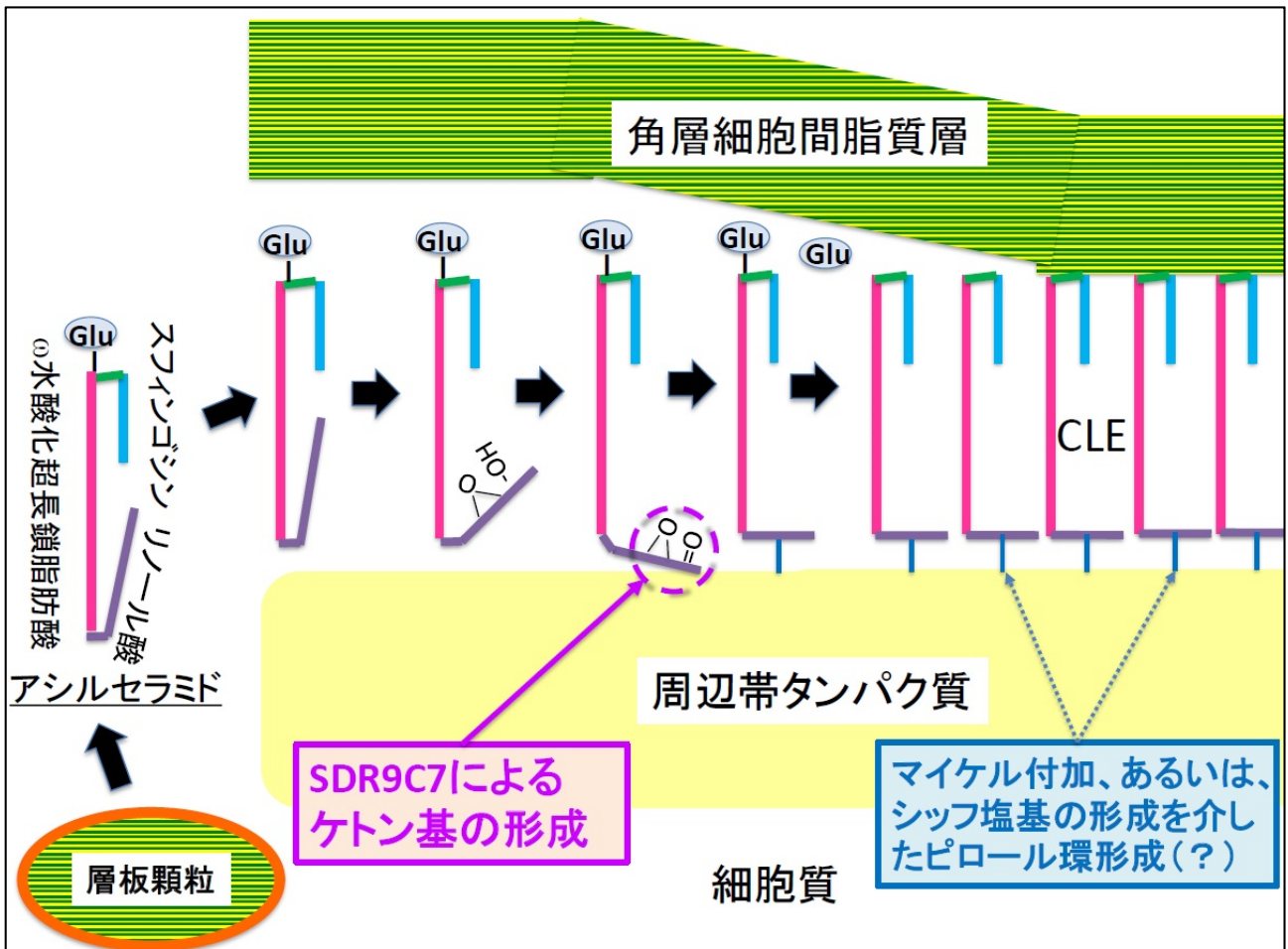
私たちはまず、すでに病気の原因と認められている遺伝子に変異を認めない先天性魚鱗癬患者さんの DNA を用いて全エクソームシーケンス解析を行い、未報告の *SDR9C7* 遺伝子変異を同定しました。また、この患者さんの皮膚組織では、健常人と比較して *SDR9C7* タンパク質の発現が明らかに減っていました。患者さんから採取した皮膚の角層についての脂質成分分析では、対

照健常人の角層に比較して、主に CLE を担っている結合型のセラミドの含有量の低下が認められました。

次に私たちは、*Sdr9c7* 遺伝子を人為的に破壊したマウス (*Sdr9c7* 欠損マウス) を樹立しました。そして *Sdr9c7* 欠損マウスと野生型マウスの間で脂質成分分析を行いました。その結果、*Sdr9c7* 欠損マウスの皮膚組織では、野生型マウスと比較して結合型のセラミドの含有量が低下していることがわかりました。また *Sdr9c7* 欠損マウスでは、ケトン体の脂肪酸を持つアシルセラミドのほぼ完全な損失と、野生型マウスではほとんど見られない、トリオール脂肪酸を持つアシルセラミドの蓄積が認められました。

さらに、SDR9C7 が直接関与する脂質の代謝経路を見つけるために、私たちは野生型の SDR9C7 タンパク質と先天性魚鱗癬の患者さんに見られる変異型 SDR9C7 タンパク質を作成し、酵素活性を測定いたしました。その結果、SDR9C7 は、アシルセラミドの持つ脂肪酸のアルコール基をケトン基へ変換する、脱水素反応を触媒する酵素であることを突き止めました。また変異型 SDR9C7 タンパク質は、この経路の酵素活性において著しい低下が見られました。

これらの結果より、角層の周辺帯タンパク質と CLE の結合に、SDR9C7 が重要な働きをしていることが明らかになりました。SDR9C7 によって産生される、ケトン体の脂肪酸を持つアシルセラミドは、特定の酵素反応を必要とせず、マイケル付加、あるいは、シッフ塩基の形成を介したピロール環形成により周辺帯タンパク質と結合すると考えられます。患者さんの皮膚で SDR9C7 タンパク質の機能低下が起こると、角層で周辺帯タンパク質への CLE の結合がうまくできなくなり、皮膚バリアに障害が生じ、先天性魚鱗癬を発症します。



3. 今後の展開

今回の研究成果から、SDR9C7タンパク質が皮膚バリアの形成過程において非常に重要な働きをしていることが明らかになりました。本研究の成果により、皮膚バリアの形成の詳細なメカニズムが明らかになるとともに、難病である先天性魚鱗癬のみならず、皮膚バリアの障害によって起きるアトピー性皮膚炎や他のアレルギー疾患の病態の解明と、SDR9C7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

※1 セラミド

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。角層の主な脂質は、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、先天性魚鱗癬の原因遺伝子として報告されています。

※2 先天性魚鱗癬

生まれつき皮膚の表面が厚く、硬くなる、稀な遺伝性の皮膚疾患で、厚生労働省の指定難病に指定されている疾患の一つ。近年の分子生物学技術の進歩により、先天性魚鱗癬の病因遺伝子の解明が次々になされています。しかし、未だに原因遺伝子の異常が先天性魚鱗癬の臨床像を来すそのメカニズムについては不明な点が多く残されています。先天性魚鱗癬の多くの患者さんは、生涯に渡って、皮疹、掻痒や亀裂による疼痛に悩まされますが、未だに有効な治療法は確立されていません。

※3 周辺帯タンパク質

角層細胞の細胞膜は、内側からの多数の小さなタンパク質が結合した、周辺帯という裏打ち構造を持っています。この裏打ち構造により角層細胞は補強され、バリアとして、しっかりと働くことができます。周辺帯を形成するタンパク質は、角層細胞間脂質と併に、いろいろな物理的、科学的障害から生体を守るだけでなく、同時に生体からの水分の過剰な喪失を防ぐ、皮膚バリア機能の要としての役割を担っています。

5. 発表雑誌

掲載紙：The Journal of Clinical Investigation

論文名：SDR9C7 catalyzes critical dehydrogenation of acylceramides for skin barrier formation

著者：Takuya Takeichi¹, Tetsuya Hirabayashi², Yuki Miyasaka³, Akane Kawamoto⁴, Yusuke Okuno⁵, Shijima Taguchi⁶, Kana Tanahashi¹, Chiaki Murase¹, Hiroyuki Takama⁷, Kosei Tanaka⁸, William E. Boeglin⁹, M. Wade Calcutt¹⁰, Daisuke Watanabe⁷, Michihiro Kono¹, Yoshinao Muro¹, Junko Ishikawa⁴, Tamio Ohno³, Alan R. Brash⁹ and Masashi Akiyama¹

所属：

1. Department of Dermatology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

- 2.Laboratory of Biomembrane, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo, Japan
 - 3.Division of Experimental Animals, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan
 - 4.Biological Science Research Laboratories, Kao Corporation, Haga, Tochigi, Japan
 - 5.Medical Genomics Center, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan
 - 6.Division of Dermatology, Mito Kyodo General Hospital, Mito, Ibaraki, Japan
 - 7.Department of Dermatology, Aichi Medical University, Nagakute, Japan
 - 8.Analytical Science Research Laboratories, Kao Corporation, Haga, Tochigi, Japan
 - 9.Department of Pharmacology and the Vanderbilt Institute of Chemical Biology, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA
 - 10.Department of Biochemistry, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA
- DOI : [10.1172/JCI130675](https://doi.org/10.1172/JCI130675)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Jou_of_Cli_191106en.pdf