

正常および角化異常症における 角層の生化学的分析

川崎医科大学 皮膚科学教室¹⁾

旗 持 淳, 武田 孝爾, 下田 淳子
植木 宏明

川崎医科大学 生化学センター²⁾

斎 藤 祐 子, 児 子 弥 生

川崎医科大学 生化学教室³⁾

細 川 桂 一

(昭和58年6月25日受付)

Biochemical Analysis of the Human Epidermal Stratum Corneum in Normal and Keratinization Disorders

Atsushi Hatamochi, Koji Takeda

Atsuko Shimoda and Hiroaki Ueki¹⁾

Department of Dermatology, Kawasaki Medical School

Hiroko Saito and Yayoi Nigo²⁾

Center for Biochemical Research, Kawasaki Medical School

Keiichi Hosokawa³⁾

Department of Biochemistry, Kawasaki Medical School

(Accepted on June 25, 1983)

正常及び種々の角化異常症より得た角層をケラチン線維, 可溶性成分ならびに角質細胞膜及び膜間物質の3画分に分け, SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE) をケラチン線維画分と可溶性画分に, アミノ酸分析をケラチン線維と膜及び膜間物質画分に施行した。

ケラチン線維画分の SDS-PAGE は正常人で分子量1: 73,000 2: 69,000 3: 62,000 4: 55,000 5: 53,000 6: 49,000 7: 47,000 の7本のバンドが認められ, 尋常性乾癬の1例で第1, 2番目の減少が認められた。また尋常性乾癬に対するレチノイド (Ro 10-9359, etretinate) 投与で第2番目の増加と第3番目以下の減少が認められた。

可溶性画分の SDS-PAGE は正常人で分子量 15,000 のバンドが認められた。角化異常症で特記すべき異常所見は認められなかった。

アミノ酸分析においては特に膜及び膜間物質画分で角化異常症に様々な変化が認められた。尋常性乾癬, 毛孔性紅色皰糠疹でプロリンの減少を認めた。掌蹠角化症, 非水疱型魚

鱗様紅皮症、遺伝性半透明丘疹末端角化症で1/2シスチンの増加が認められ、前2者ではプロリンの著しい増加を認めた。また尋常性乾癬に対するレチノイド投与により1/2シスチン、プロリン、グリシンの増加が認められた。

A specimen of stratum corneum obtained from healthy persons and persons with a variety of keratinization disorders was fractionated into keratin fiber, water soluble protein and cell membrane. SDS polyacrylamide gel electrophoresis was used to study the keratin fibrous and water soluble fractions, and amino-acid analysis was employed for the membraneous fractions.

By SDS polyacrylamide gel electrophoresis, keratin fibrous fractions isolated from normal stratum corneum produced a pattern of seven polypeptide bands with molecular weights of; 73,000 (band 1), 69,000 (band 2), 62,000 (band 3), 55,000 (band 4), 53,000 (band 5), 49,000 (band 6) and 47,000 (band 7) daltons. Electrophoresis of the keratin fibrous fractions obtained from a person with psoriasis vulgaris after treatment with Retinoid (Ro 10-9359, etretinate) showed an increase in the 69,000 dalton subunit in contrast to decreases in the rest of the polypeptide bands.

Electrophoresis of the water soluble fractions from normal controls revealed a single band with molecular weight of 15,000. Abnormal findings were not recognized in electrophoresis of the water soluble fractions from patients with keratinization disorders.

The most notable changes were revealed by amino-acid analysis of the membraneous fractions in keratinization disorders. Proline were reduced in cases of psoriasis and pityriasis rubra pilaris. Half-cystine increased in cases of palmo-planter keratosis (Unna-Thost), lameller ichthyosis and hereditary papulo-translucent acrokeratoderma, and also the increase of proline in the first two disorders. Amino-acid analysis of the membraneous fractions obtained from a patient with psoriasis vulgaris after treatment with retinoid showed increases in half-cystine, proline and glycine.

Key Words ① keratinization disorders ② stratum corneum ③ biochemical analysis

はじめに

皮膚における角化の最終段階である角層は主としてケラチン線維とそれをとりまく線維間物質とから成り立っている。最近、種々の角化異常症でこれらの形態学的及び生化学的变化のみられることが示されている¹⁾⁻⁴⁾。

今回、我々は Ogawa らの方法^{5), 6)} に準じて正常及び各種の角化異常症より得た角層を、ケ

ラチン線維、可溶性成分ならびに角質細胞膜および膜間物質の3画分に分け、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE) およびアミノ酸分析を行い検討したので報告する。

材料・方法

正常人5例。尋常性乾癬2例 (症例1, 2) 症例2はレチノイド (Ro 10-9359, etretinate) 治療前、治療3週後および8週後の3検体。掌蹠

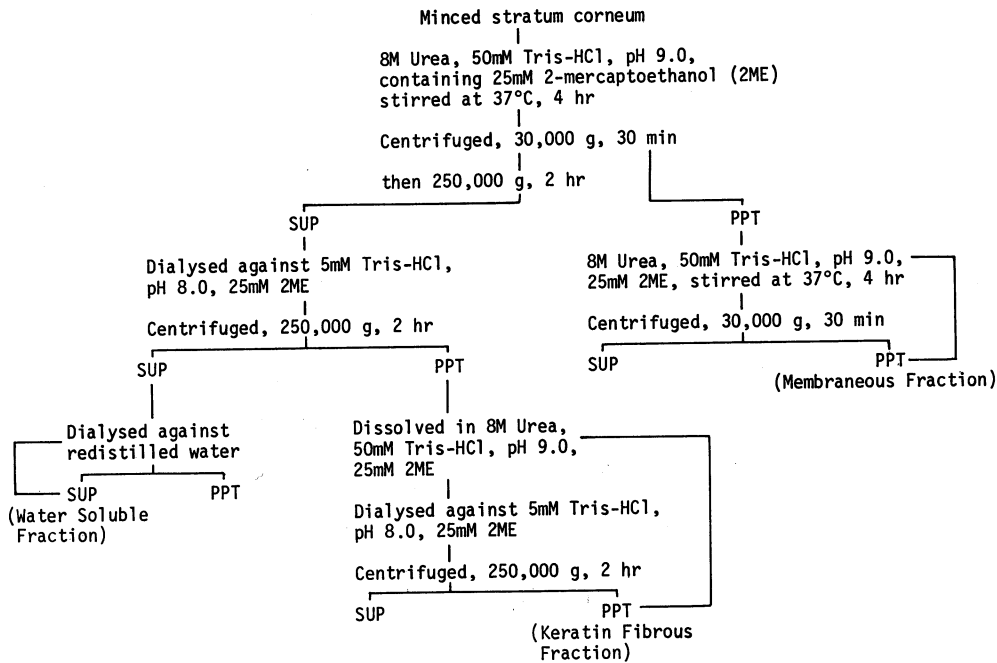


Fig. 1. Procedure for fractionation of stratum corneum

角化症 (Unna-Thost) 1 例, 毛孔性紅色靴糠疹 1 例 (レチノイド投与中), 非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 1 例, 遺伝性半透明丘疹末端角化症 1 例のそれぞれの足蹠角層を特に足趾に近い部位よりメス (No. 15) を用いて採取し -20°C で保存. 得られた角層は Ogawa らの方法^{5), 6)} に準じて可溶性画分, ケラチン線維画分, 膜及び膜間物質画分に分離した (Fig. 1). ケラチン線維画分と可溶性画分については SDS-PAGE を Laemmli の原法⁷⁾ に従って施行した. ケラチン線維画分では 8%, また可溶性画分については 15% アクリルアミド濃度とし, すべて乾燥重量で $30\ \mu\text{g}$ を泳動した. またケラチン線維並びに膜-膜間物質ではアミノ酸分析を行った. アミノ酸分析は窒素置換後 6N 塩酸を加え, 110°C で 22 時間加水分解を行い, アミノ酸自動分析機 L-7 (柳本) にて測定した.

結 果

1. 正常角層: SDS-PAGE によりケラチン線維画分は分子量 1: 73,000, 2: 69,000, 3:

62,000, 4: 55,000, 5: 53,000, 6: 49,000, 7: 47,000 の 7 本のバンドに分離し, 高分子側から第 3, 5 番目が濃染性を示した (Fig. 2). また, 可溶性画分では分子量約 15,000 の位置に濃染する比較的不明瞭なバンドを認めた (Fig. 5). 正常角層におけるケラチン線維及び膜-膜間物質画分のアミノ酸分析の結果を Table 1 および Table 2 に示した.

2. 角化異常症における角層

1) ケラチン線維画分の SDS-PAGE: 尋常性乾癬症例 1 においては第 1 番目の減少ないし消失を示した (Fig. 2). 症例 2 においてはレチノイド投与前に第 2 番目の増加を示したが, 投与 3 週間後, 8 週間後となるに従ってより著明となり, また 3 番目以下のバンドは逆に徐々に減少した (Fig. 3). 毛孔性紅色靴糠疹においても第 2 番目の増加及び第 3 番目以下の減少を認めた (Fig. 4). 一方, 掌蹠角化症 (Unna-Thost), 非水疱型魚鱗癬様紅皮症, 遺伝性半透明丘疹末端角化症は正常角層とほぼ同様のパターンであった.

Table 1. Amino acid composition of keratin fibrous fractions

	正常对照 (mean ± s.d.)	尋常性乾癬 症例 1	尋常性乾癬 症例 2			掌蹼角化症 (Unna- Thost)	毛孔性紅色 糠疹	非水泡型 先天性 魚鱗癬樣 紅皮症	遺伝性 半透明丘疹 末端角化症
			レチノイド 投与前	レチノイド 投与3週後	レチノイド 投与8週後				
Lys.	49 ± 2	53	48	47	49	64	52	51	55
Hsi.	11 ± 1	15	13	13	12	12	16	10	13
Arg.	62 ± 3	61	56	55	56	56	57	64	67
1/2 Cys.	5 ± 1	7	7	2	6	8	6	5	4
Asp.	88 ± 3	92	87	86	88	90	88	83	79
Thr.	42 ± 2	42	37	36	33	44	26	40	37
Ser.	119 ± 4	114	122	129	127	117	115	108	110
Glu.	145 ± 2	149	137	138	137	152	141	139	131
Pro.	13 ± 1	17	12	11	12	18	12	14	13
Gly.	178 ± 14	160	209	221	239	154	263	174	183
Ala.	58 ± 5	61	52	44	45	68	38	62	59
Val.	39 ± 3	42	35	33	33	46	35	42	40
Met.	2 ± 1	0	5	7	0	0	0	11	15
Ileu.	40 ± 1	40	37	38	40	38	42	42	43
Leu.	92 ± 5	97	83	79	77	89	79	94	89
Tyr.	33 ± 2	29	35	34	20	26	0	32	35
Phe.	29 ± 1	29	29	28	29	26	30	31	31

residues/1,000 residues

Table 2. Amino acid composition of membraneous fractions

	正常对照 (mean ± s.d.)	尋常性乾癬 症例 1	尋常性乾癬 症例 2			掌蹼角化症 (Unna- Thost)	毛孔性紅色 糠疹	非水泡型 先天性 魚鱗癬樣 紅皮症	遺伝性 半透明丘疹 末端角化症
			レチノイド 投与前	レチノイド 投与3週後	レチノイド 投与8週後				
Lys.	56 ± 3	62	59	54	56	65	46	45	50
His.	16 ± 1	18	18	17	16	19	17	14	19
Arg.	52 ± 1	53	59	55	55	54	49	41	53
1/2 Cys.	12 ± 4	12	9	12	15	17	8	20	21
Asp.	82 ± 2	83	80	75	77	78	82	73	74
Thr.	42 ± 2	45	37	35	27	48	33	30	36
Ser.	122 ± 3	109	118	123	108	100	129	103	132
Glu.	142 ± 3	149	135	129	146	140	131	163	134
Pro.	43 ± 5	46	29	25	45	70	25	77	39
Gly.	183 ± 16	151	192	210	238	137	237	176	211
Ala.	53 ± 4	59	50	48	42	60	35	55	43
Val.	41 ± 2	45	37	34	35	49	36	50	35
Met.	5 ± 3	4	6	9	0	2	11	1	0
Ileu.	36 ± 1	38	36	37	35	41	36	39	33
Leu.	76 ± 2	81	75	74	72	82	67	80	64
Tyr.	28 ± 2	27	33	35	9	21	32	4	31
Phe.	27 ± 1	31	27	28	26	28	27	28	26

residues/1,000 residues

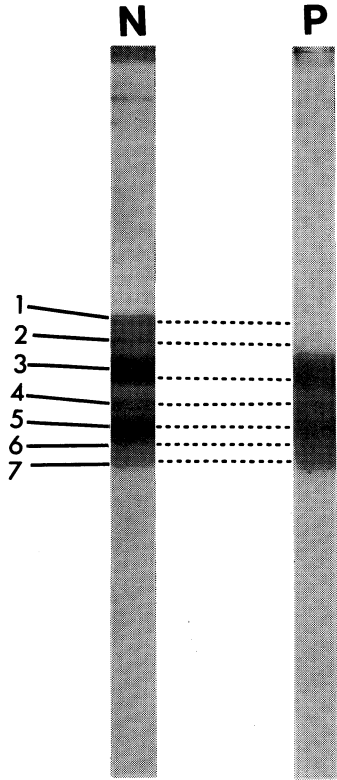


Fig. 2. SDS polyacrylamide gel electrophoresis of keratin fibrous fractions
N: Normal
P: Psoriasis vulgaris (case 1)

2) 可溶性画分の SDS-PAGE: 尋常性乾癬症例2において15,000のバンドの他に67,000の位置にもう1本バンドを認めた (Fig. 5).

3) ケラチン線維画分のアミノ酸分析: それぞれの値を **Table 1** に示した. 尋常性乾癬症例1でヒスチジンとプロリンの増加を認めた. 症例2のレチノイド投与前ではグリシン, メチオニンの増加とロイシンの低下を, 投与3週後はグリシン, メチオニンの増加と1/2シスチン, アラニン, ロイシンの減少を認め, 投与8週後では, グリシンの増加とスレオニン, アラニン, ロイシン, チロジンの減少を認めた. 掌蹠角化症 (Unna-Thost) で, 1/2シスチン, プロリンの増加, グリシンの減少を, また, 毛孔性紅色秕糠疹ではヒスチジン, グリシンの増加とスレオニン, アラニンの減少を示し, 非水疱

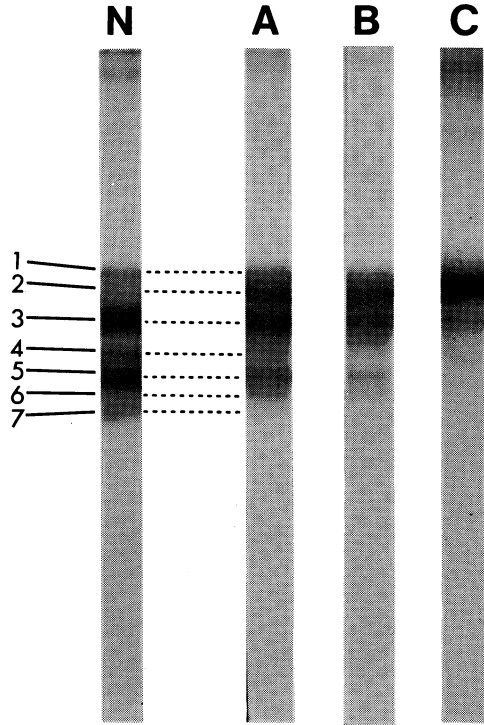


Fig. 3. SDS polyacrylamide gel electrophoresis of keratin fibrous fractions
N: Normal
A: Psoriasis vulgaris (case 2) before treatment with retinoid
B: Psoriasis vulgaris (case 2) three weeks after treatment with retinoid
C: Psoriasis vulgaris (case 2) eight weeks after treatment with retinoid

型魚鱗癬様紅皮症では, メチオニンの増加とセリンの減少を示すのみであった. 遺伝性半透明丘疹末端角化症でメチオニンの増加, アスパラギン, セリン, グルタミンの減少を認めた.

4) 膜及び膜間物質画分のアミノ酸分析: それぞれの値を **Table 2** に示した. 尋常性乾癬症例1でセリン, グリシンの減少を認めた. 症例2のレチノイド投与前ではアルギニンの増加とスレオニン, プロリンの減少を, 投与3週後はグリシンの増加とスレオニン, グルタミン, プロリン, バリンの減少を認め, 投与8週後ではグリシンの増加とスレオニン, セリン, アラニン, バリン, メチオニン, チロジンの減少を

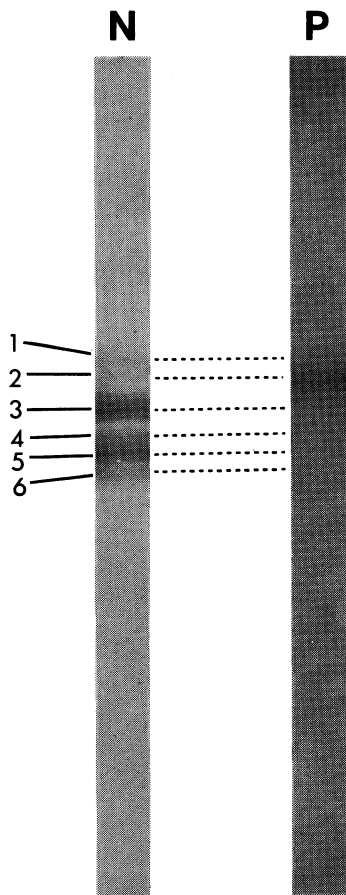


Fig. 4. SDS polyacrylamide gel electrophoresis of keratin fibrous fractions
N: Normal
P: Pityriasis rubra pilaris

認めた。掌蹠角化症 (Unna-Thost) で 1/2 シスチン、プロリン、バリンの増加、セリン、グリシン、チロジンの減少を、また毛孔性紅色秕糠疹ではグリシンの増加とリジン、スレオニン、グルタミン、プロリン、アラニン、ロイシンの減少を示し、非水疱型魚鱗癬様紅皮症では 1/2 シスチン、グルタミン、プロリン、バリンの増加と、リジン、アルギニン、アスパラギン、スレオニン、セリン、チロジンの減少を示した。遺伝性半透明丘疹末端角化症においては 1/2 シスチン、グリシンの増加とアスパラギン、グルタミン、アラニン、バリン、メチオニン、ロイシンの減少が認められた。

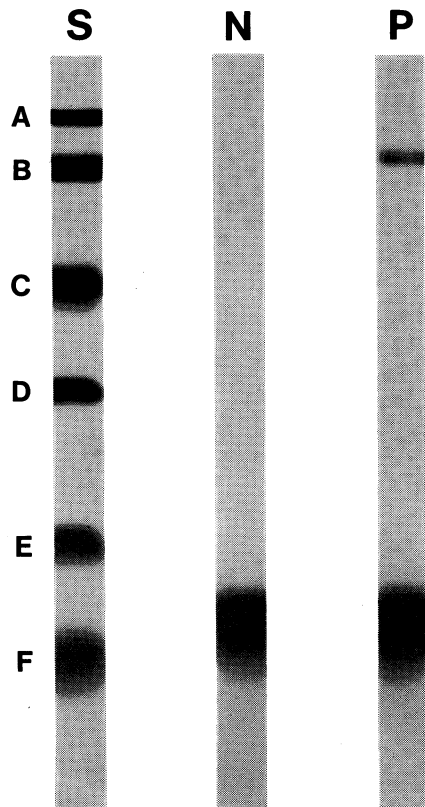


Fig. 5. SDS polyacrylamide gel electrophoresis of water soluble fractions
S: Standard markers - A; Phosphorylase b (94,000), B; Bovine serum albumin (67,000), C; Ovalbumin (43,000), D; Carbonic anhydrase (30,000), E; Soybean trypsin inhibitor (20,100), α -Lactalbumin (14,400)
N: Normal
P: Psoriasis vulgaris (case 2)

考 按

角層の生化学的分析は角化異常症の病態を探るための手段の1つとして近年さかんに行われるようになった。今回、われわれも最近経験した比較的稀な角化異常症の角質の状態やレチノイド投与の角層に及ぼす影響などを調べる目的で蛋白分析を行った。皮膚における角化異常の有無を指摘するためには当然ながら正常対照が常に同じ所見を示すことが必要条件となる。最近、線維性ケラチンのサブユニットに部位的差

異を生じることが報告されており⁹⁾、今回、われわれは角層採取部位を足底で特に足趾に近い部位に限定して行い、正常対照の一定性を期した。その結果、健常人5例の可溶性及びケラチン線維成分は SDS-PAGE において、ともに前述のごとく同一のパターンを示し、ケラチン線維及び膜-膜間物質画分でのアミノ酸分析においても安定した値を得ることが出来た。

尋常性乾癬でその皮疹部での線維性ケラチンの SDS-PAGE は正常と異なるバンドを呈するとの報告がある^{9),10)}。われわれの結果では症例1は第1, 2番目が減少ないし消失し明らかに正常のパターンと異なった。しかし症例2ではバンド濃度のパターンはやや異なるが基本的には正常のパターンとほぼ同じであった。一方、可溶性画分において分子量約 68,000 のバンドを認めたが、これは好中球遊走をその病態の1つとする本症においては、Kimura ら¹¹⁾のいう血漿成分の角層への滲透によるアルブミンではないかと推測される。

さて近年、角化異常症を中心とした各種の皮膚疾患に対し有効性が認められ、注目されるレチノイドであるがその作用機序においては甚だ不明の点も多い。最近、Retinoic acid binding protein^{12),13)}の存在が明らかにされ、おそらくそれを介してあたかもステロイドホルモン¹⁴⁾のごとく表皮細胞の蛋白合成を修飾し、表皮の正常な分化と増殖を維持せしめる機能を持つものと一応は推測されている。症例2における投与前からの経過を追ってみると、まずケラチン線維画分での SDS-PAGE のパターンで、前述のごとく投与前に比べ第2番目の増加と第3番目以下の減少が明らかとなった。レチノイド投与による線維性ケラチンの SDS-PAGE のバンドのパターンに変化があるとするもの¹⁰⁾、ないとするもの^{15),16)}と両論があるがわれわれのところでは明らかに変化が認められた。また、ケラチン線維画分のアミノ酸分析においてもレチノイド投与によりグリシンの増加、スレオニン、メチオニン、チロジンの減少を認めた。一方、膜-膜間物質画分ではさらに著明な変化が

認められた。レチノイド治療前に著明な低値を示していたプロリンは、その後レチノイド投与により正常化した。逆に投与後1/2シスチン、グリシンの増加とスレオニン、アラニン、メチオニン、チロジンの減少を認めたが、これは吉池ら¹⁶⁾が局面性掌蹠角化症にレチノイド投与し、この画分でのアミノ酸値の変動について述べたのとプロリン、1/2シスチン、グリシン、アラニンについては同じ傾向であった。彼らはそれらの値がその症例においてもともと異常値を示していたのが正常範囲へ変動したとし、その点ではわれわれが得たデータとは異なっているがいずれにせよレチノイドが膜-膜間物質画分に一定の傾向を持って大きく影響を及ぼすことが強く示唆され、このことは Kitajima ら¹⁷⁾が報告した角質細胞のデスモゾームの膜内粒子集合斑の大きさがレチノイド投与によって縮小することと考え合わせると興味深い。これらの変化のうち1/2シスチンがレチノイド投与で増加傾向を示した点は角質細胞膜には S-S 結合化による多量のシスチンが存在しており、レチノイドによる臨床効果の機序を知る上で重要と思われる。

毛孔性紅色秕糠疹においてもそのケラチン線維画分の SDS-PAGE のパターンは明らかに正常のものとは異なるが、レチノイド投与中の症例であり、しかも尋常性乾癬症例2のレチノイド投与8週目のものに類似しており、また、LeVine ら²⁾も正常のものと同じパターンであったと報告しており、レチノイドの影響によるものと考えられる。膜-膜間物質画分におけるグリシンの増加やアラニン等の減少もレチノイド投与による可能性があるが、プロリンの減少については、レチノイドの影響とは考えにくくこの疾患に認められる異常所見の1つであると考えられる。

掌蹠角化症 (Unna-Thost)、非水疱型魚鱗癬様紅皮症、遺伝性半透明丘疹末端角化症でのケラチン線維画分の SDS-PAGE のパターンは、それぞれ正常と同じパターンを呈した。しかしその膜及び膜間物質画分でのアミノ酸組成に

において、かなりの異常所見を認め、掌蹠角化症 (Unna-Thost), 非水疱型魚鱗癬様紅皮症で 1/2 シスチン, プロリンが減少したと述べた Yoshiike⁴⁾の報告とは異なった結果が得られた。1/2 シスチンの増加はこれら3疾患に共通していた。正常での角質細胞膜には S-S 結合化による多量のシスチンの存在が組織化学的¹⁸⁾, 生化学的⁹⁾ 研究によって示されており、このことはこれら3疾患の異常角化機転に何らかの共通性が示唆される。われわれはすでに遺伝性半透明丘疹末端角化症において、DACM を使用した S-H 基, S-S 結合染色^{18), 19)} を施行し病変部での異常所見を確認しており²⁰⁾, 異常な角化過程をより角質細胞膜合成の面より考えさせられる。

われわれは今回は特に角化異常症とされる疾患群について報告したが、他に列序性母斑²¹⁾ などについてもこれらの分析を行い、そのケラチン線維画分での SDS-PAGE で異常パターンをすでに確認している。

今回、われわれが分析を行った角化異常症で

は可溶性画分においては本質的には異常所見は見い出せなかった。ケラチン線維画分における SDS-PAGE においても尋常性乾癬の1例を除いては、さほど明らかな異常所見は認められなかったがそのアミノ酸分析ではかなりの異常がみられた。さらに膜及び膜間物質画分ではよりその変化は著明に認められ、その病態を考える上で意義のある所見も得ることが出来た。

全例の可溶性画分において認められた分子量 15,000 のバンドすなわち、8 M Urea, 2-メルカプトエタノール (2-ME) で抽出され、水溶性で非透析性の蛋白について特にそれに注目した報告はなく、今後、まずその同定をすすめたい。

なお、今回分析を行った掌蹠角化症 (Unna-Thost) の1例は龔を伴った新しい病型としてすでに報告した²²⁾。

稿を終えるにあたり、先化学的分析に際し御指導をいただいた順天堂大学皮膚科学教室根木信博士に感謝いたします。

文 献

- 1) Baden, H. P., Goldsmith, L. A. and Lee, L. D.: The fibrous proteins in various types of ichthyosis, *J. Invest. Dermatol.*, 65 : 228—230, 1975
- 2) LeVine, M. and McLeod, A.: Fibrous proteins of normal and abnormal human epidermis, *Brit. J. Dermatol.*, 100 : 401—408, 1979
- 3) Ogawa, H., Hattori, M. and Ishibashi, Y.: Abnormal fibrous protein isolated from the stratum corneum of a patient with bullous congenital ichthyosiform erythroderma (BCIE), *Arch. Dermatol. Res.*, 266 : 109—116, 1979
- 4) Yoshiike, T., Negi, M., Manabe, M., Hattori, M. and Ogawa, H.: Fractionation and characterization of the human epidermal stratum corneum in keratinization disorders. *J. Dermatol.*, 9 : 243—251, 1982
- 5) Ogawa, H. and Hattori, M.: Immunological characterization of fibrous protein isolated from human stratum corneum, *Arch. Dermatol. Res.*, 268 : 71—78, 1980
- 6) Manabe, M., Hirotsu, T., Negi, M., Hattori, M. and Ogawa, H.: Isolation and characterization of the membrane fraction in human stratum corneum, *J. Dermatol.*, 8 : 329—333, 1981
- 7) Laemmli, J. K.: Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4, *Nature*, 227 : 680—685, 1970
- 8) 古田博子, 北島康雄, 常田順子, 米田和史, 清島真理子, 森 俊二: 正常人表皮および角層における α -ケラチンサブユニットの部位的差異について, *日皮会誌* 92 : 348, 1982
- 9) LeVine, M. J., McGilvray, N., Baden, H. P.: Effect of therapy on keratin polypeptide profiles

- of psoriatic epidermis, *Arch. Dermatol.* 116: 1028—1030, 1980
- 10) 北島康雄：レチノイドの角化異常症に対する作用機序と臨床効果について，*日皮会誌* 91: 1415—1419, 1981
 - 11) Kimura, S. and Nishikawa, T.: A further study on the mechanism of deposition of plasma protein in psoriasis scale, *Arch. Dermatol. Res.*, 268: 79—84, 1980
 - 12) Ong, D. E. & Chytil, F.: Retinoic acid-binding protein in rat tissue; partial purification and comparison to rat tissue retinol binding protein, *J. Biol. Chem.*, 250: 6113—6117, 1975
 - 13) Sani, B. P. & Corbett, T. H.: Retinoic acid-binding protein in normal tissues and experimental tumors, *Cancer Res.*, 37: 209—213, 1977
 - 14) O'Malley, B. W. & Means, A.: Female steroid hormones and target cell nuclei; the effects of steroid hormones on target cell nuclei are of major importance in the induction of new cell functions, *Science*, 183: 610—620, 1974
 - 15) Madison, K., Tong, P. S., Marcelo, C. L. and Voorhees, J. J.: Ro-10-9359 retinoid inhibits both in vitro epidermal cell proliferation and differentiation, *International Symp. on Retinoid*, Berlin, 1980
 - 16) 吉池高志，高森建二，小川秀興：角膜変性を伴う局面性掌蹠角化症およびその角層の生化学的分析，*日皮会誌* 92: 743—749, 1982
 - 17) Kitajima, Y. and Mori, S.: Plasma membrane ultrastructure of human skin keratinocytes as observed by freeze-fracture electron microscopy, *J. Dermatol.* 6: 153—160, 1979
 - 18) Ogawa, H., Taneda, A., Kanaoka, Y. and Sekine, T.: The histological distribution of protein bound sulfhydryl groups in human epidermis by the new staining method, *J. Histochem. Cytochem.*, 27: 942—946, 1979
 - 19) Tanizawa, M., Ito, M., Maruyama, T. and Sato, Y.: Distribution of -SH and S-S in epidermis and eccrine glands; comparison of the findings based on the routine and N-(7-dimethylamino-4-methyl-3-coumarinyl) maleimide (DACM) stainings, *Biochem. Res.*, 4: 41—50, 1983
 - 20) 旗持淳，和田民子，植木宏明：Hereditary papulotranslucent acrokeratoderma の1例，*臨皮*：昭和59年4月掲載予定
 - 21) 下田淳子，旗持淳，植木宏明：列序性疣状母斑の1例，*臨皮* 37: 631—635, 1983
 - 22) Hatamochi, A., Nakagawa, S., Ueki, H., Miyoshi, K. and Iuchi, I.: Diffuse palmoplantar keratoderma with deafness, *Arch. Dermatol.* 118: 605—607, 1982