

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本皮膚科学会雑誌 (2012.12) 122巻13号:3271～3273.

ケラチノサイトとバリア機能
皮膚バリア機能におけるKallikrein-related peptidasesの役割

岸部麻里, 山本明美

皮膚バリア機能におけるKallikrein-related peptidasesの役割

著者名：岸部麻里、山本明美

所属：旭川医科大学皮膚科

〒078-8510 旭川市緑ヶ丘東2条1丁目1-1

別刷請求先：岸部麻里

旭川医科大学皮膚科

〒078-8510 旭川市緑ヶ丘東2条1丁目1-1

電話: 0166-68-2523、FAX: 0166-68-2529

e-mail : mkishibe@asahikawa-med.ac.jp

はじめに

Kallikrein - related peptidases (KLKs) は、表皮顆粒層から角層にかけて発現するプロテアーゼであり、角層の剥離に関わるほか、表皮角化細胞の増殖・分化や炎症反応の誘導など多彩な機能を有する。表皮におけるKLKsの役割について述べるとともに、炎症性皮膚疾患におけるKLKs活性の異常の意義について解説する。

Kallikrein-related peptidasesとは

組織カリクレインは、触媒活性部位にセリン残基を持つことを特徴とするセリンプロテアーゼという蛋白分解酵素の1種である。ヒトでは、組織カリクレイン (KLK1) ならびに、これと相同性の高い KLK2 から KLK15 までの 14 種類の KLKs が同定されている。これら合計 15 個のセリンプロテアーゼは、第 19 染色体 q13.3 から q13.4 に局在して遺伝子群を形成している。KLKs のうち、KLK3、KLK7、KLK9 は、キモトリプシン様活性を有し、他の KLKs はトリプシン様活性を持つ。KLKs の組織における発現パターンは多様で、ヒト皮膚では、KLK5、KLK6、KLK7、KLK8、KLK14 を含め、少なくとも 8 つが発現している¹⁾。

KLKs 蛋白は、不活性型のプレプロ体として合成され、シグナル配列の切断を受けたのち、活性型プロテアーゼとなって機能する。KLKs は、顆粒層では個々に層板顆粒に包まれて運搬され、顆粒層-角層間へと分泌される²⁾。顆粒層表面に分泌されたプロ KLKs は、マトリプターゼなどの他のプロテアーゼによって活性化され、KLKs 活性化カスケードによって自己あるいは他の KLKs を活性化することで、全体の活性が調節される (図 1)^{3,4)}。現時点において、KLK5 がこの活性化カスケードのイニシエーターであると推測されている。KLKs の蛋白分解活性は、インヒビターによって

も調節を受ける。最もよく知られているのは、Serine specific inhibitor Kazal type 5 (SPINK5) 遺伝子にコードされている Polyprotein lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor-1 (LEKTI-1) である。LEKTI-1 は、KLK5、KLK6、KLK7、KLK14 の活性を阻害する。SPINK9 遺伝子にコードされる LEKTI-2 は、KLK5 の特異的なインヒビターであり、掌蹠に高発現しているという特徴がある。さらに、角層 pH や Ca^{2+} 濃度も酵素活性に影響を与える。

表皮における KLKs の機能

表皮に発現する KLKs のなかでも、KLK5 と KLK7 は特に重要な役割を果たすと考えられている。そのひとつに、“角層の剥離”が挙げられる。顆粒層-角層間および角層-角層間はデスモソームに似たコルネオデスモソームという構造によって接着される。この構造は、デスモソームの表面にコルネオデスモシン (CDSN) という糖タンパクが結合することによって形成される。KLK5 はデスモグレイン 1 (Dsg1) とデスモコリン 1 (Dsc1) を、KLK7 は Dsc1 を分解し、さらに両者は CDSN を分解することが *in vitro* の研究から明らかにされている⁵⁾。正常では、KLKs が分泌される顆粒層表面では角層は剥離しないが、これには以下のような機序が推定されている。すなわち正常の角層深層の pH は中性に保たれているが、ここでは KLKs と LEKTI の結合が強くなるため、KLKs の活性は抑えられている。一方、角層上層では pH が酸性に傾くため、インヒビターとの結合が弱まり、コルネオデスモソームが分解されやすくなる⁶⁾。このように、角層 pH 勾配によって KLKs の活性が適切に調節されることで、バリア機能が保持されながら段階的に角層が剥離してゆく。

さらに KLK5、KLK7 は、抗菌ペプチドのひとつであるカスリサイディンの活性型

ペプチド LL-37 をさらに短くプロセッシングすることによって、より強力な抗菌作用を形成するとともに強い炎症反応を誘導する⁷⁾。KLK5、KLK6、KLK14 は、顆粒層表面に発現する protease-activated receptor 2 (PAR-2) を活性化して、炎症や痒痒を誘導する³⁾。KLK8 は、表皮 KLKs のなかで最も発現量が多く⁸⁾、他の KLKs の発現誘導に関連しながら、炎症性皮膚疾患における落屑や創傷治癒の促進に関わる^{9,10)}。

このように、KLKs はそれぞれ基質特異性や刺激に対する発現変化などが異なり、この違いが表皮において多彩な機能を生み出しているものと考えられる。

炎症性皮膚疾患における KLKs 活性異常とその意義

近年、Netherton 症候群 (NS)、アトピー性皮膚炎 (AD)、乾癬、酒さ、掌蹠膿疱症 (PPP) などの炎症性皮膚疾患において、KLKs 活性の異常を認めるとの報告が相次いでいる。紙面の都合上、NS、AD、PPP における KLKs 活性の異常とその意義について解説したい。

NS は、先天性魚鱗癬、陥入性裂毛、高 IgE 血症などのアトピー素因の 3 徴を認める稀な常染色体劣性遺伝性疾患である。原因は、KLKs インヒビターである LEKTI-1 をコードする SPINK5 遺伝子の変異である。SPINK5 遺伝子欠損マウスを用いた研究によって、NS では LEKTI-1 由来のインヒビターが不足するために、角層深層から KLKs の活性が異常に高くなり、角層が過剰に剥離することがわかった¹¹⁾。また最近、LEKTI-1 の不足による KLK5 の過剰活性が、PAR-2 を活性化し、thymic stromal lymphopoietin (TSLP) や tumor necrosis factor α (TNF- α) などの産生が誘導されることが明らかにされた¹²⁾。これらサイトカインは、表皮角化細胞からの thymus and activation-regulated chemokine (TARC) の分泌を促し、Th2 細胞優位の免疫異常、

すなわちアトピー素因を誘導すると推測されている。NS では、早期から保湿剤を中心とした治療を行うことが推奨されているが、これは著しく破綻した表皮バリア機能を保護し、続発するアトピー素因を防ぐのに効果的といえる。なお、バリア破綻によって著しい経皮吸収をおこすため、プロトピック®の使用は禁忌である。

AD は、増悪・寛解を繰り返す瘙痒のある湿疹を主病変とする疾患で、患者の多くはアトピー素因を有している。病因は Th2 免疫反応と皮膚バリア機能異常と考えられている。AD でみられる表皮バリア機能異常の一部は、フィラグリン遺伝子の loss-of-function 変異によるとされているが、AD 病変部および血清中に複数の KLKs が増加していることから、KLKs も表皮バリア機能異常に影響する可能性が指摘されてきた。AD では、表皮に発現する KLKs のうち、唯一キモトリプシン様活性を示す KLK7 の発現が上昇していることが特徴的である¹³⁾。最近、Th2 サイトカイン IL-4 と IL-13 刺激によって、培養表皮角化細胞の KLK7 mRNA の発現が有意に上昇すること、さらに AD 患者血清中の KLK7 蛋白量は血清 IL-4 レベルと相関することが報告された¹⁴⁾。このことから、Th2 サイトカインによって誘導された KLK7 が、AD における表皮バリア機能をさらに低下させる可能性が示唆される。

PPP では掌蹠に小水疱・膿疱の多発と紅斑性落屑性局面の形成を繰り返す。病因は扁桃炎などの病巣感染や歯科金属、喫煙などとの関連が指摘されているが、明らかな機序は不明とされてきた。Murakami らは¹⁵⁾、PPP では表皮内汗管部に一致して小水疱および膿疱が形成されることから、表皮内汗管の閉塞が病態形成に強く関わる可能性を初めて指摘した。我々はこの表皮内汗管の閉塞が、角層の剥離異常に基づく可能性を考え、PPP 病変部における KLKs の発現について検討した。膿疱周囲表皮の KLK5、KLK7、KLK14 の発現は増加しており、その発現部位に一致してセリンプロ

テアーゼ活性の上昇を認めた¹⁶⁾。このことから、我々はPPPではKLKsの発現に異常があり、その活性調節がうまく機能しないために、表皮内汗管の閉塞とそれに続く炎症を繰り返すのではないかと考えている。

このように、疾患毎にKLKsの活性異常とその意義には違いがあり、その違いを知ることがそれぞれの病態の理解と治療への応用に繋がるものとする。

文 献

- 1) Komatsu N, Takata M, Otsuki N, et al. Expression and localization of tissue kallikrein mRNAs in human epidermis and appendages. *J Invest Dermatol* 2003;121:542-549.
- 2) Ishida-Yamamoto A, Simon M, Kishibe M, et al. Epidermal lamellar granules transport different cargoes as distinct aggregates. *J Invest Dermatol* 2004;122:1137-1144.
- 3.) Eissa A, Diamandis EP. Human tissue kallikreins as promiscuous modulators of homeostatic skin barrier functions. *Biol Chem* 2008;389:669-680.
- 4) Eissa A, Amodeo V, Smith CR, Diamandis EP. Kallikrein-related peptidase-8 (KLK8) is an active serine protease in human epidermis and sweat and is involved in a skin barrier proteolytic cascade. *J Biol Chem* 2011;286:687-706.
- 5) Caubet C, Jonca N, Brattsand M, et al. Degradation of corneodesmosome proteins by two serine proteases of the kallikrein family, SCTE/KLK5/hK5 and SCCE/KLK7/hK7. *J Invest Dermatol* 2004;122:1235-1244.
- 6) Deraison C, Bonnart C, Lopez F, et al. LEKTI fragments specifically inhibit KLK5, KLK7, and KLK14 and control desquamation through a pH-dependent interaction. *Mol Biol Cell* 2007;18:3607-3619.
- 7) Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 2007;13:975-980.
- 8) Komatsu N, Saijoh K, Toyama T, et al. Multiple tissue kallikrein mRNA and protein expression in normal skin and skin diseases. *Br J Dermatol* 2005;153:274-281.
- 9) Kishibe M, Bando Y, Terayama R, et al. Kallikrein 8 is involved in skin desquamation in cooperation with other kallikreins. *J Biol Chem* 2007;282:5834-5841.
- 10) Kishibe M, Bando Y, Tanaka T, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H, Yoshida S. Kallikrein-related peptidase 8-dependent skin wound healing is associated with upregulation of kallikrein-related peptidase 6 and PAR2. *J Invest Dermatol* 2012;132:1717-1724.
- 11) Descargues P, Deraison C, Bonnart C, et al. Spink5-deficient mice mimic Netherton syndrome through degradation of desmoglein 1 by epidermal protease hyperactivity. *Nat Genet* 2005;37:56-65.
- 12) Briot A, Deraison C, Lacroix M, et al. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med* 2009;206:1135-1147.
- 13) Komatsu N, Saijoh K, Kuk C, et al. Human tissue kallikrein expression in the stratum

corneum and serum of atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol* 2007;16:513-519.

14) Morizane S, Yamasaki K, Kajita A, et al. T(H)2 cytokines increase kallikrein 7 expression and function in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:259-261.

15) Murakami M, Ohtake T, Horibe Y, et al. Acrosyringium is the main site of the vesicle/pustule formation in palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2010;130:2010-2016.

16) Kaneko T, Murakami M, Kishibe M, et al. Over-expression of kallikrein related peptidases in palmoplantar pustulosis. *J Dermatol Sci* 2012;67:73-76.