

AMCoR

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

脳21 (2016.3) 19(2):136-139.

【切っても切れない細胞同士の縁-プロテアーゼが細胞ネットワークをつくる】 Kallikrein-related peptidases(KLKs)と皮膚疾患(解説/特集)

岸部 麻里, 山本 明美

切っても切れない細胞同士の縁 —プロテアーゼが細胞ネットワークをつくる

Kallikrein-related peptidases (KLKs) と皮膚疾患

Kallikrein-related peptidases (KLKs) and skin diseases

岸部麻里, 山本明美 | 旭川医科大学皮膚科学講座 (〒078-8510 旭川市緑ヶ丘東2条1丁目1-1)
E-mail: mkishibe@asahikawa-med.ac.jp, akemi@asahikawa-med.ac.jp

SUMMARY

近年、表皮における Kallikrein-related peptidases (KLKs) の機能解析は目覚ましいものがあり、炎症性皮膚疾患における KLKs の意義が注目されるようになった。KLKs は、複数の遺伝子から構成されるセリンプロテアーゼファミリーであり、表皮では顆粒層から角層にかけて発現する。これらは、角層細胞の剥離に関わるほか、表皮角化細胞の増殖・分化、抗菌ペプチドのプロセッシング、炎症反応の誘導など多彩な機能を発揮する。現在、明らかにされている表皮における KLKs の生理学的な役割について述べるとともに、KLKs の過剰な活性化が病態形成の中心的な役割を果たす稀な遺伝性炎症性皮膚疾患であるネザートン症候群を中心に解説する。

I. 皮膚における Kallikrein-related peptidases (KLKs) の機能とは

1. 表皮の構造とバリア機能

表皮は、重層した角化細胞から構成され、水分蒸散を防ぎ、アレルゲンや微生物の侵入、物理的・機械的刺激から体を防御するバリアとして機能している。このバリア機能は、主に表皮の最外層である角層が担っている。角層では、最終分化した表皮角化細胞（角質細胞）が角層間脂質に埋め込まれることで丈夫で頑丈な構造を形成している。角層が薄くなりすぎると外界から身を守るバリアとしての機能をなさず、逆に厚すぎると柔軟性を失い、亀裂が入ってやはりバリアとしての働きを損ねる。表皮ホメオスタシスの維持には、角質細胞が順次適切に脱落していく必要がある。表皮顆粒層-角層間および角層-角層間は、コルネオデスモソームという頑丈な接着構造によって接着されるが、この構造が KLK5, KLK7, KLK14 によって加水分解されることから、KLKs が表皮バリア機能の維持に重要な因子のひとつと考えられるようになった。

2. 正常表皮における KLKs の発現と活性調節

表皮では、KLK5 を含め八つの KLKs の発現が確



表皮バリア機能(epidermal barrier function)
ネザートン症候群(Netherton syndrome)
アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis)
KLK5-PAR2-TSLP経路
(KLK5-PAR2-TSLP pathway)
乾癬(psoriasis)

認されている¹⁾。プロ KLKs は、顆粒層では輸送小胞（層板顆粒）に包まれて運ばれ、顆粒層-角層間へと分泌される²⁾。分泌されたプロ KLKs は、膜貫通型プロテアーゼであるマトリプターゼもしくはメソトリプシンによって活性化される（図 1a, 図 2）。メソトリプシンは、プロ KLKs を活性化するのみならず、KLK-LEKTI 複合体に作用して LEKTI を分解することで活性型 KLKs を遊離させる³⁾。さらに、KLK5 をイニシエーターとする KLKs 活性化カスケードによって自己もしくは互いに活性化しあう^{4,5)}。

KLKs の活性は、プロテアーゼインヒビター、角層間 pH、水分量、Ca イオン濃度などによっても調節される。インヒビターのなかで最もよく知られているのが、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 (LEKTI) である。LEKTI は、15 個のセリンプロテアーゼインヒビタードメインから構成され、KLK5 や KLK7 などの活性を阻害する⁶⁾。顆粒層表面の活性型 KLKs は、速やかに LEKTI と結合することでその活性が抑制される。

II. 炎症性皮膚疾患における KLKs

I. ネザートン症候群とアトピー性皮膚炎

ネザートン症候群 (NS) は、先天性魚鱗癬、毛髪の異常（陥入性裂毛）、高 IgE 血症などのアトピー素因を 3 徴とする稀な常染色体劣性遺伝性疾患である。2000 年、NS の原因が LEKTI をコードする SPINK5 遺伝子の機能喪失型変異であることが報告されて以来、表皮における KLKs の機能が注目されるようになった⁷⁾。NS では LEKTI 欠損のために KLKs（特に KLK5）の活性が阻害されず、コルネオデスモソームの分解が亢進し、角層が早期に過剰なほど剥離する⁸⁾。これにより、抗原や細菌が容易に侵入し、アトピー素因の誘導や易感染を引き起こす。

さらに KLK5 は、表皮に発現する G 蛋白共役型受容体 Protease-activated receptor-2 (PAR2) を活性化し、その下流の NF- κ B を介して thymic stromal lymphopoietin (TSLP) などのサイトカインの産生を促す⁹⁾。TSLP は、アレルギーの誘導に強く関わり、Th2

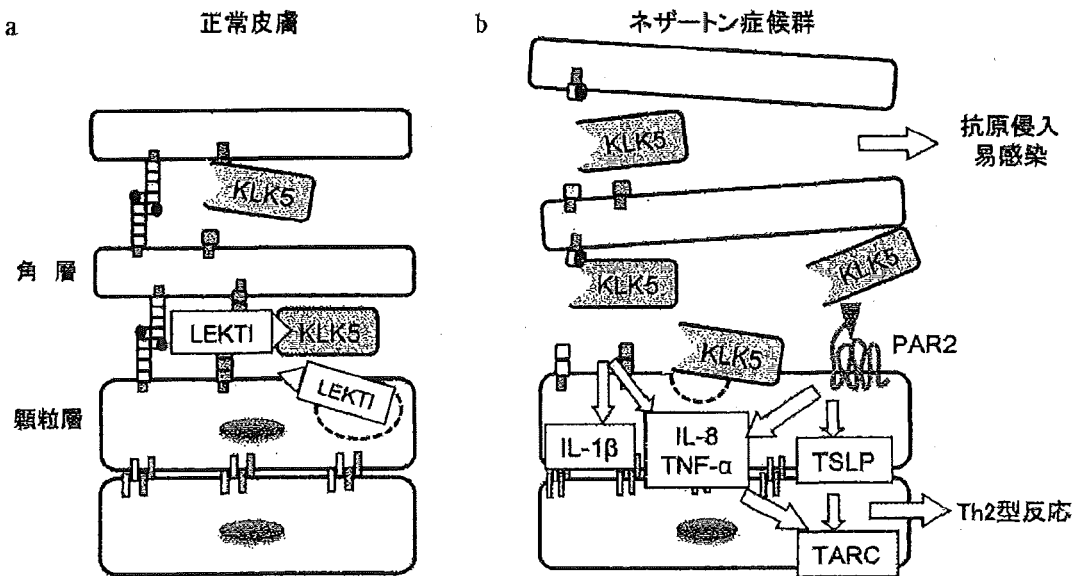


図 1 ネザートン症候群における KLK5 の役割

正常皮膚では、LEKTI-1 によって KLKs の活性が調節され、段階的に角層が剥離していく。一方、ネザートン症候群では、LEKTI 由来のインヒビター欠損のために、顆粒層表面から KLK5 の活性が過剰となり、角層が早期に剥離する。これにより、抗原や細菌などが容易に侵入する。さらに、PAR2 が活性化し、TSLP や TNF- α などの炎症性サイトカインの産生が上昇し、Th2 細胞優位の免疫異常が誘導される。

細胞優位の免疫反応、すなわちアトピー素因を誘導する(図1b)^{10,11)}。またTSLPは、感覚神経を直接刺激することで痒みを起こし、搔破行動を誘導する¹²⁾。NS研究によって、KLK5が角層の剥離とPAR2-TSLP経路活性化によるアトピー型免疫反応の誘導に極めて重要な役割を果たすことが明らかにされたのである。

アトピー性皮膚炎(AD)は、増悪・寛解を繰り返す癢痒のある湿疹を主病変とする。ADの一部は、フィラグリン遺伝子の種々の変異に由来する表皮バリア機能の異常によって発症する¹³⁾。LEKTI遺伝子多型を有するADでは、インヒビター活性が不十分となり経皮水分蒸散量が高くなる¹⁴⁾。現在のところ、ADの病態形成におけるKLKs活性の異常は、症例や重症度によって異なると推測される。

2. 乾癬

乾癬病変部・非病変部において、複数のKLKsの発現が増加している¹⁵⁾。海外の検討では、血清KLK6、KLK8の値が乾癬の皮膚重症度と相関することから、疾患活動性の指標となる可能性が示されている¹⁶⁾。

KLK8は紫外線照射や創傷などの外的刺激に伴って増加し、角化細胞の増殖を誘導して表皮のリモデリングに関わるほか^{17,18)}、表皮内神経成長因子の誘導を促す¹⁹⁾。著者らは、薬剤誘導乾癬モデルマウスを用いた研究を行い、KLK8がヒト乾癬で見られる表皮肥厚、落屑、さらに表皮内好中球の浸潤とIL-36などのサイトカインの産生を誘導することがわかった^{20,21)}。この反応は、PAR2を介さないことからNSとは異なるメカニズムによると推測される²¹⁾。乾癬の病態形成におけるKLKsの役割については、未だ不明な点も多く今後さらなる検討を要する。

▶ おわりに

図2に、表皮KLKsの主な機能を示す。KLKsは、落屑、PAR2-TSLP経路活性化のほか、抗菌ペプチドのプロセッシングによる抗菌活性の産生とその過剰な分解産物による炎症誘導作用も有している²²⁾。皮膚疾患の病態形成におけるKLKs活性異常の意義がさらに解明されることによって、将来的にKLKsを標的とした治療の開発が期待される。

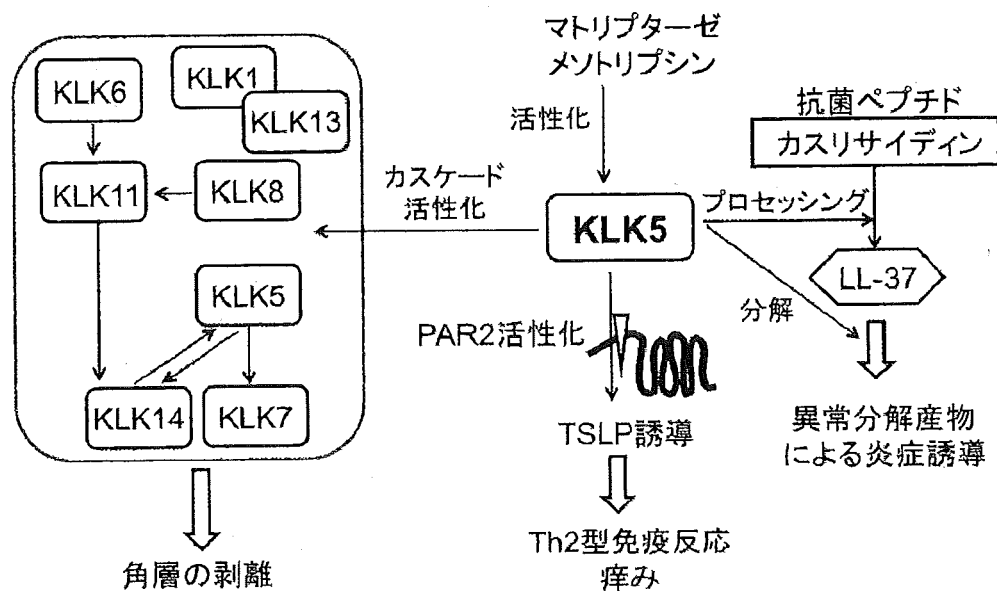


図2 表皮におけるKLKsの機能のまとめ

KLKsはマトリプターゼ、メソトリプシンによって活性化され、KLKs活性化カスケードにより互いに活性化しあう。いくつかのKLKsは角層の剥離を誘導する。その他、PAR2-TSLP経路を介したTh2型免疫反応の誘導、抗菌ペプチドの過剰分解による炎症反応の誘導などに関わる。

参考文献

- 1) Brattsand M, et al : A proteolytic cascade of kallikreins in the stratum corneum. *J Invest Dermatol* **124** : 198-203, 2005.
- 2) Ishida-Yamamoto A, et al : Epidermal lamellar granules transport different cargoes as distinct aggregates. *J Invest Dermatol* **122** : 1137-1144, 2004.
- 3) Miyai M, et al : Keratinocyte-specific mesotrypsin contributes to the desquamation process via kallikrein activation and LEKTI degradation. *J Invest Dermatol* **134** : 1665-1674, 2014.
- 4) Eissa A, Diamandis EP : Human tissue kallikreins as promiscuous modulators of homeostatic skin barrier functions. *Biol Chem* **389** : 669-680, 2008.
- 5) Eissa A, et al : 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* **286** : 687-706, 2011.
- 6) Deraison C, et al : LEKTI fragments specifically inhibit KLK5, KLK7, and KLK14 and control desquamation through a pH-dependent interaction. *Mol Biol Cell* **18** : 3607-3619, 2007.
- 7) Chavanas S, et al : Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet* **25** : 141-142, 2000.
- 8) Descargues P, et al : Spink5-deficient mice mimic Netherton syndrome through degradation of desmoglein 1 by epidermal protease hyperactivity. *Nat Genet* **37** : 56-65, 2005.
- 9) Briot A, et al : Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med* **206** : 1135-1147, 2009.
- 10) Nakajima S, et al : Langerhans cells are critical in epidermal sensitization with protein antigen via thymic stromal lymphopoietin receptor signaling. *J Allergy Clin Immunol* **129** : 1048-1055, 2012.
- 11) Furio L, et al : Transgenic kallikrein 5 mice reproduce major cutaneous and systemic hallmarks of Netherton syndrome. *Journal of experimental medicine* **211** : 499-513, 2014.
- 12) Wilson SR, et al : The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell* **155** : 285-295, 2013.
- 13) Palmer CN, et al : Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein flaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* **38** : 441-446, 2006.
- 14) Fortugno P, et al : The 420K LEKTI variant alters LEKTI proteolytic activation and results in protease deregulation: implications for atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* **21** : 4187-4200, 2012.
- 15) Komatsu N, et al : Aberrant human tissue kallikrein levels in the stratum corneum and serum of patients with psoriasis: dependence on phenotype, severity and therapy. *Br J Dermatol* **156** : 875-883, 2007.
- 16) Eissa A, et al : Serum kallikrein-8 correlates with skin activity, but not psoriatic arthritis, in patients with psoriatic disease. *Clin Chem Lab Med* **51** : 317-325, 2013.
- 17) Kirihara T, et al : Prolonged recovery of ultraviolet B-irradiated skin in neuropsin (KLK8)-deficient mice. *Br J Dermatol* **149** : 700-706, 2003.
- 18) Kishibe M, et al : Kallikrein-related peptidase 8-dependent skin wound healing is associated with upregulation of kallikrein-related peptidase 6 and PAR2. *J Invest Dermatol* **132** : 1717-1724, 2012.
- 19) Shingaki K, et al : NGF-p75 and neuropsin/KLK8 pathways stimulate each other to cause hyperkeratosis and acanthosis in inflamed skin. *J Dermatol Sci* **67** : 71-73, 2012.
- 20) Kishibe M, et al : Kallikrein 8 is involved in skin desquamation in cooperation with other kallikreins. *J Biol Chem* **282** : 5834-5841, 2007.
- 21) Iinuma S, et al : Klk8 is required for microabscess formation in a mouse imiquimod model of psoriasis. *Exp Dermatol* **24** : 887-889, 2015.
- 22) Yamasaki K, et al : Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* **13** : 975-980, 2007.