

□文献紹介□

マトリプターゼは Netherton 症候群モデルマウスにおける 表皮プロカリクレインの活性化および疾患発症の引き金となる

Netherton 症候群 (Netherton syndrome: NS) では *SPINK5* 遺伝子の変異により、コード蛋白である LEKTI を産生できないことから、顆粒層直上でのカリクレイン関連ペプチダーゼ (kallikrein-related peptidase; KLK) 活性が亢進し、角層の全層剥離および慢性的な炎症反応を生じることは既に知られている。しかしながら、前駆体として分泌される KLK が、どのようなメカニズムで活性化されるかについての詳細は不明であった。著者らは膜貫通型トリプシン様セリンプロテアーゼであるマトリプターゼが、表皮において発現があること、また自己消化による活性化により、蛋白質分解カスケードを誘導する特性を持つことに着目し、本分子が KLK 前駆体活性化の引き金となり、NS の発症に関与すると仮定し、検証を行った。

著者らはまず β -gal レポーターアッセイにより、マトリプターゼが LEKTI と同じく表皮顆粒層および顆粒層直上で発現していることを確認した。また、蛍光基質を用いた消化実験より、KLK 前駆体の自己活性化経路に比べ、マトリプターゼによる KLK5, 7 前駆体活性化の度合いは顕著に高いものであった。さらに *SPINK5*, マトリプターゼをコードする *St14* のシングル/ダブルノックアウトマウスを作製したところ、

マウス新生児において *SPINK5*-/*St14*+ では NS に特徴的な角層の全層剥離が確認できたのに対して、*SPINK5*-/*St14*- では野生型と変わらず正常な形態を示した。また、リアルタイム PCR による炎症性サイトカインの発現量解析より、TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-13 において、*SPINK5*-/*St14*+ マウスでみられた発現の亢進が、*SPINK5*-/*St14*- では抑制されていた。

本検討によりマトリプターゼが LEKTI 欠損マウスにおいて KLK 前駆体の活性化を促すことで、NS 病態の発症を引き起こすことが示され、さらにマトリプターゼを欠損させることで NS の症状を抑制できる可能性が示唆された。本メカニズムは NS だけでなく、他の炎症疾患における関与も考えられ、それらの治療に向けた応用が期待された。

Sales KU, et al: Matryptase initiates activation of epidermal pro-kallikrein and disease onset in a mouse model of Netherton syndrome. Nat Genet 42: 676-683, 2010

(慶應義塾大学 厚木 徹)