

文献紹介

カリクレイン 5 は PAR2 を介した TSLP の発現誘導により Netherton 症候群においてアトピー様皮疹を引き起こす

Netherton 症候群はプロテアーゼインヒビターの LEKTI をコードする SPINK5 遺伝子の変異によりアトピー性皮膚炎様の重度の皮膚炎を生じる疾患である。LEKTI の欠損により活性化した表皮プロテアーゼのカリクレイン 5, カリクレイン 7 は顆粒層上部でデスモソームの異常な切断を生じ、角層の脱落や皮膚バリア機能の喪失が生じる。

従来、Netherton 症候群においてアトピー様の皮疹が生じる理由として、この皮膚バリア欠損によってアレルゲンの取り込みが起りやすくなっていることが考えられてきた。

バリア機能の異常は炎症やアレルギーにおいて重要であり、この論文では Netherton 症候群の原因遺伝子である spink5 欠損ケラチノサイト特異的な炎症シグナルについて調べた。

LEKTI の欠損により活性化するカリクレイン 5 は PAR2 を活性化し、 $\text{NF}\kappa\text{B}$ を介した TSLP, ICAM1, $\text{TNF-}\alpha$, IL-8 の過剰発現を誘導した。この炎症性およびアレルギー経路は表皮バリア障害とは独立して生じており、Netherton 症候群のケラチノサイトは標準的な状態においてこれらの経路が活性化されていた。

また、Netherton 症候群患者の皮膚においても TSLP の過剰発現は検出され、真皮に肥満細胞と思われる免疫細胞浸潤も認められた。また、カリクレイン 5 の阻害によりこの TSLP の過剰発現はキャンセルすることができた。

本論文は Netherton 症候群におけるカリクレイン 5 の TSLP 発現誘導に関する直接的な働きについて初めて明らかにしており、Netherton 症候群表皮でのカリクレイン 5 の過剰活性化は環境や受動免疫とは独立してアトピー性皮膚炎様皮疹を誘導することを示した。また、皮膚炎症におけるプロテアーゼシグナルの重要性を示しており、Netherton 症候群の新たな治療ターゲットになりうることを示した。

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

(慶應義塾大学 西本 周平)