

Elevated stratum corneum hydrolytic activity in netherton syndrome suggests an inhibitory regulation of desquamation by SPINK5-derived peptides

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15796

学位授与番号	乙第1567号
学位授与年月日	平成14年11月6日
氏 名	小 松 奈保子
学位論文題目	Elevated Stratum Corneum Hydrolytic Activity in Netherton Syndrome Suggests an Inhibitory Regulation of Desquamation by SPINK5-Derived Peptides (Netherton 症候群における角質トリプシン様酵素活性上昇は、SPINK5ペプチドによる角質剥離の抑制調節機構の存在を示唆する)
論文審査委員	主 査 教 授 山 本 博 副 査 教 授 多久和 陽 教 授 中 沼 安 二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

Netherton 症候群 (NS) は、魚鱗癬様紅皮症、アトピー素因、低成長、竹節状裂毛を特徴する先天性魚鱗癬の一型であり、ごく最近その原因遺伝子はセリンプロテアーゼインヒビターの proprotein をコードする SPINK5 であることが明らかにされた。しかし、SPINK5 の皮膚における機能、および NS の皮膚症状の発症機序は全く不明であった。本論文において、筆者は *in situ* hybridization 法を用いて SPINK5 mRNA が表皮の最上層で発現していることを明らかにし、さらに SPINK5 蛋白のアミノ酸配列の解析と正常表皮細胞における prohormone convertase の発現解析から、この蛋白が表皮において proteolysis を受け、少なくとも 14 種類のセリンプロテアーゼインヒビターへと転換されることを示した。さらに、皮疹の重症度が著しく異なる 2 家系 3 例の NS 患者の遺伝子解析と角層のトリプシン様酵素活性の測定を行い、患者ではトリプシン様酵素活性が著しく上昇していること、重症例では軽症例に比べて、SPINK5 遺伝子のより上流に non-sense 変異がみられ、角層の酵素活性もより高値であることを見出した。以上の成績から、SPINK5 は角質細胞の剥離をつかさどる SCCE、SCTE など角層のセリンプロテアーゼを阻害することにより、角層のホメオスタシスの維持に重要な役割を演じていること、NS 患者では SPINK5 の変異によりこの阻害調節機構が破綻し、角層のトリプシン様酵素活性が異常に上昇して角質細胞の過剰剥離が起こり、角層のバリア機能の著しい低下を来たことが強く示唆された。

本研究の成果は、NS が角質細胞の堆積を特徴とする「魚鱗癬」ではなく、実際にはその過剰な剥離による「皮膚バリアー機能不全病」であることを示唆しており、NS に関する従来の疾患概念を大きく転換するものである。なお、この結論はこれまで報告されてきたステロイド外用剤による医原性クッシング病の発生や、レチノイド内服による皮膚症状の増悪など、他の魚鱗癬には認められない NS の特異な臨床像を矛盾なく説明する。

以上、本研究は、Netherton 症候群における遺伝子変異と病態の相関関係を明らかにし、また、角層のトリプシン様酵素活性の測定という簡便かつ非侵襲的検査が本疾患の早期診断と SPINK5 遺伝子の変異部位の推定に極めて有用であることを示した点で、皮膚科学に貢献する価値ある研究と評価された。