The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Epidermal expression of serine protease, neuropsin (KLK8) in normal and pathological skin samples
Author(s)	桑江, 克樹
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43875
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏　　名	桑　江　克　樹（くわえ かつき）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　17696　号
学位授与年月日	平成15年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系専攻
学　位　論　文　名	Epidermal expression of serine protease, neuropsin (KLK8) in normal and pathological skin samples （正常および病理皮膚におけるニューロプシン（KLK8）の発現について）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　吉川　邦彦 （副査） 教　授　細川　亙　　教　授　遠山　正彌

論　文　内　容　の　要　旨

＜目的＞

ニューロプシンはマウス海馬で同定されたセリンプロテアーゼであり、表皮にも発現していることがわかっている。近年ヒトの相同遺伝子が同定され、kallikrein-like (KLK) genes の一種である KLK8 と同一であることが判明したが、その作用は不明である。

ヒト表皮におけるニューロプシンの機能の解析を試みた。

＜方法ならびに成績＞

正常および病的組織（基底細胞癌、扁平上皮癌、脂漏性角化症、尋常性乾癬、扁平苔癬、褥創周囲の皮膚）における KLK8 の mRNA の発現を Northern blot および in situ hybridisation の手法を用いて調べ、既知のセリンプロテアーゼである tissue plasminogen activator（tPA）の発現と比較した。

正常皮膚では Northern blot において KLK8 が弱い発現を示したのに対し、tPA は発現を認めなかった。KLK8 の発現部位を in situ hybridisation で確認したところ角層下でわずかに認めた。

尋常性乾癬では、KLK8、tPA ともに強い発現を示した。KLK8 の発現部位は顆粒層で最も強い局在を示した。

脂漏性角化症では KLK8 が強い発現を示したのに対し、tPA は弱い発現を示した。KLK8 の発現は有棘層上層から顆粒層に局在していた。

扁平苔癬では KLK8 が強い発現、tPA は弱い発現を示した。KLK8 の発現は有棘層上層から顆粒層に局在していた。

褥創周囲の慢性炎症により肥厚した皮膚でも、KLK8 は強い発現を示し、有棘層上層から顆粒層に局在していた。

扁平上皮癌（高分化型）では KLK8、tPA ともに強い発現を示した。KLK8 の局在は有棘層上層に、また腫瘍内角化である角質真珠の周辺にも発現を認めた。

基底細胞癌では KLK8 は正常皮膚と同程度の弱い発現、tPA は発現を認めなかった。

次にヒト培養表皮細胞の分化度の違いによりKLK8、tPA mRNAの発現に差があるかを調べた。

表皮細胞が低Caの状態では増殖を続け、高Caの状態で分化（角化）を開始することを利用して低Ca濃度で70% confluenceの状態、100% confluenceの状態、高Caの状態にしてから1日目、3日目の細胞を回収し、培養表皮細胞でのKLK8、tPAの発現をNorthern blotを用いて調べた。KLK8の発現は70% confluence、100% confluenceの状態では弱く、高Caの状態で分化を誘導した1日目、3日目と経つに従い、強く発現してくることが解った。それに対し、tPAの発現パターンは異なり、70% confluenceの状態が一番強い発現を示していた。

＜総括＞

KLK8、tPAはともに表皮に発現するプロテアーゼであるが、病的疾患による発現パターンの違いから、異なった作用を有していることが示唆される。tPAはこれまでの研究で創傷治癒、細胞の遊走に関与していると言われている。われわれの結果からも、正常皮膚では発現していないこと、細胞分裂、遊走が盛んな状態（尋常性乾癬、扁平上皮癌、低Ca濃度で70% confluenceの状態の培養細胞）で発現が強いことと合致している。

これに対し、KLK8は分化（角化）が盛んな状態（扁平上皮癌、脂漏性角化症、尋常性乾癬、扁平苔癬、高Caの状態で分化を誘導した3日目）で強い発現を示しているように思われる。またその局在が有棘層上層から顆粒層にかけてであることから、最終分化に関与しているプロテアーゼの一種であると思われた。

論文審査の結果の要旨

ニューロプシンはマウス脳で同定されたセリンプロテアーゼの一種であるが、これまでの研究から皮膚においても強い発現が認められている。

ニューロプシンのヒト相同遺伝子（KLK8）の発現をヒトの正常および病的皮膚組織、培養ケラチノサイトを用いて解析を行った。KLK8は正常および病的皮膚組織の有棘層上層から顆粒層にかけて発現しており、角化亢進を示す疾患群では発現が強いことが解った。また培養ケラチノサイトでも角化の進行に伴って発現が増強していた。これによりKLK8がケラチノサイトの分化（角化）に関連したプロテアーゼの一種であることが示唆された。

本研究はニューロプシン（KLK8）の発現をヒトの正常皮膚組織、病的組織、培養細胞を用いて解析した最初の論文である点で画期的であり、学位に値すると考える。