

抗菌ペプチドCAP18および誘導体の殺菌および糖脂質結合活性

○磯貝恵美子¹、平田陸正²、磯貝浩³、松尾幸毅⁴、荒木義雄⁵、稲田捷也⁶、木村浩一⁷、横田憲治⁸、小熊恵二⁸

¹北医大口腔衛生、²まつぞの薬局自然免疫、³札幌医大実験動物、⁴産業技術総研、⁵北大地球環境、⁶岩手医大微生物、⁷北工大福祉工学、⁸岡山大医細菌

生体は種々の感染防御機構をもっており、特に好中球は抗菌活性を示す多くの蛋白を保有している。近年、好中球から単離された18kDaの塩基性抗菌蛋白(CAP18)は感染における生体防御因子として、感染治療への新しい戦略のひとつとなりうるユニークな物質である。遺伝子の4番目のエクソンがコードしている43残基のうち27残基がすべての活性発現のドメインである。より活性の高いアナログペプチドの検討も含めて、種々の細菌に対する殺菌活性および糖脂質結合活性を調べた。また、感染形態の違いにどのような形で応用可能かについても考察したい。

合成ペプチドはヒト由来CAP18(FRK SKEKIGKEFK RIVQRIKDFL RNLV)および2種類の置換体を用いた。

MICやIC50の結果をみると、CAP18の活性は弱く、置換体では強かった。しかし、すべての菌属にこの結果があてはまるわけではなかった。すなわち、大腸菌やストレプトコッカスなどの細菌に対して、置換体は強い殺菌活性を示すものの、レプトスピラ菌属ではこのような違いは認められなかった。同じ属内でも特定の菌で比較すると、アミノ酸1次構造の違いでIC50が10倍以上異なる菌株も存在した。電子顕微鏡下での観察では菌体先端部が渦巻き状に変化した像や菌が折れ曲がり、相互にくっつき合うような像が観察された。部分的な膜の損傷や、菌の破壊の結果と思われる鞭毛が背景に見られた。CAP18およびそのアミノ酸置換体は種々の細菌に対して、強い殺菌活性を示した。これまでの報告と異なる点は用いたペプチド間で、ある種の細菌では明確な殺菌活性の差が見られなかったことである。このことは膜構造の違いが反映されているのかもしれない。興味深いことに、これらの菌由来のLPSへの結合活性は置換体のほうが強かった。ターゲット分子への結合活性と殺菌活性がかならずしも、パラレルでないことはエンベロープに存在するLPSの含有量や存在様式が他細菌と異なることを示唆している。また、細胞壁、リポタイコ酸、グリセロ糖脂質などにもCAP18は結合した。電子顕微鏡下での観察は膜障害が同時に均一に起こるのではなく、部分的に破壊からはじまることを示した。また、菌が自分自身の膜一膜で結合していることはその運動性を阻害し、分裂増殖を阻止するものと考えられた。