

○奥田大樹、蓬田伸、石井裕子、田村弘志、平田陸正、長岡功
順天堂大学医学部生化学・生体防御

【目的】真核細胞は生体を種々の微生物感染から守るため種々の殺菌ペプチドを発現している。我々はcathelicidinファミリーに属するモルモット由来のCAP11(cationic antibacterial polypeptide of 11-kDa)が殺菌作用以外にもLPS中和能を持ち細胞表面のCD14に対するLPSの結合を阻害することによりエンドトキシンショックに対して防御的に働くことを明らかにしている。CAP11はアミノ酸43残基のペプチド鎖がカルボキシル末端付近のジスルフィド結合によって結合した、他のcathelicidinファミリーペプチドにはない特徴的な二量体構造を持つ。今回、我々はCAP11の活性ドメインの同定や二量体形成等の構造的な要因がその活性に及ぼす影響について検討した。

【方法】intact CAP11、CAP11のシステイン残基を還元修飾した単量体ペプチド、プロテアーゼによって断片化を行った産物と18merごとに合成したCAP11の断片ペプチドについてE. coliとS. aureusに対する殺菌活性及び、RAW264.7細胞上のCD14に対するLPS結合への阻害能について検討を行った。

【結果・考察】CAP11の生物活性においてペプチド鎖の二量体化による影響はほとんど見られなかった。また、その活性においてC末端側の34-43残基は関与しておらず1-33残基のペプチドがintact CAP11と同様の活性を示した。18merの部分ペプチドについてはCAP11の単量体と比較して殺菌、LPS結合阻害能ともに大幅に低下したが、1-18ペプチドがその中でもっとも活性が強かった。部分ペプチドの予想される等電点に関してはintact CAP11と比較して大きな変化がないことから、ペプチド鎖が短くなったことで分子全体としての塩基性と疎水性のバランスが変化したことで生物活性が低下したのではないかと考えられた。これらの結果に基づき、現在、ペプチドのアミノ酸配列の改変により1-18部分ペプチドの生物活性の向上を目的として研究を行っている。