

<S-22> Cathelicidin ファミリーの殺菌ペプチド CAP18/LL-37 による好中球

アポトーシスの抑制

○長岡 功¹, 田村弘志², 平田陸正³

(¹;順天堂大学医学部 生化学・生体防御学, ²;生化学工業, ³;大高酵素)

要旨

[目的] 真核細胞が産生する殺菌ペプチドは生体を微生物感染から守るために働いている。我々は先に、Cathelicidinファミリーの殺菌ペプチドCAP18/LL-37が、LPS結合能を有し、マウスのエンドトキシンショックモデルにおいて単球・マクロファージへのLPSの結合を阻害することによって、TNF- α などのサイトカイン生成を抑制することを明らかにした。一方、エンドトキシンショックではLPS刺激によって好中球のアポトーシスが抑制され、活性化された好中球が臓器障害の増悪に関与すると考えられている。そこで本研究では、エンドトキシンショックにおけるCAP18/LL-37の働きをさらに明らかにするために、LPSによる好中球のアポトーシス抑制に及ぼすCAP18/LL-37の影響を検討した。

[結果] ヒト末梢血好中球を用いて好中球のアポトーシスを形態変化とannexin V-FITCによる蛍光染色から評価したところ、LPS刺激によって好中球のアポトーシスが抑制されることがわかった。そして、この系にCAP18/LL-37を添加すると、LPSの好中球への結合は阻害されたが、好中球のアポトーシス抑制はむしろ増強され、寿命が延長することがわかった。そこで、CAP18/LL-37を好中球に直接作用させたところ、好中球のアポトーシスがCAP18/LL-37の濃度に依存して抑制されることがわかった。また、CAP18/LL-37の作用によって、ERKがリン酸化され、抗アポトーシスタンパク質Bcl-XLが発現し、さらにcaspase-3の活性化が阻害されることがわかった。

[結語] Cathelicidinファミリーの殺菌ペプチドCAP18/LL-37は、LPS結合能を有するためにCD14陽性細胞へのLPSの結合を阻害するが、好中球に直接作用し、ERKのリン酸化、Bcl-XLの発現、caspase-3の活性阻害を介して、好中球のアポトーシスを抑制して、寿命を延長させることがわかった。