

# The human cathelicidin LL-37 host defense peptide upregulates tight junction-related proteins and increases human epidermal keratinocyte barrier function

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2014-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 秋山, 俊洋 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001499">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001499</a>

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1436 号

## The human cathelicidin LL-37 host defense peptide upregulates tight junction-related proteins and increases human epidermal keratinocyte barrier function

(宿主防御ペプチドであるヒトカテリシジン LL-37 はタイトジャンクション関連タンパクの発現を増強し、ケラチノサイトの表皮バリア機能を向上させる)

秋山 俊洋 (あきやま としひろ)

博士 (医学)

### 論文内容の要旨

宿主防御ペプチド (抗菌ペプチド) が皮膚の防御の中心的役割をすることのエビデンスは沢山あり、単に抗菌作用だけではなく、様々な免疫調節作用を持っていることがわかっている。アトピー性皮膚炎と乾癬の両方に角層バリアの欠如があるにも関わらず、タイトジャンクションバリアはアトピー性皮膚炎の患者では機能不全があり、乾癬患者ではタイトジャンクションバリアは正常か、もしくは増強されていることが最近判明した。カセリシジン LL-37 などの宿主防御ペプチドは乾癬の皮膚では増加しており、アトピー性皮膚炎の皮膚では抑制されているため、LL-37 がヒトケラチノサイトにおいて、タイトジャンクションバリアの機能を調整しているのではないかと考えた。ここでは、LL-37 が選択的に claudin、occludin といったタイトジャンクション構成タンパクの mRNA 発現とタンパク発現を増加させることを示した。さらに、LL-37 がタイトジャンクションバリア機能を増強することを、ケラチノサイトモノレイヤーの経上皮電気抵抗と細胞間透過性というタイトジャンクションバリア機能のパラメーターを用いることで示した。この効果は、claudin 阻害剤であるオクラトキシン A により抑制された。また、LL-37 が Rac1、非定型的プロテインキナーゼ C (α PKC)、グリコーゲン合成酵素キナーゼ 3 (GSK-3) と PI3K 経路を活性化し、それぞれの経路の特異的阻害剤が LL-37 を介したタイトジャンクションバリア機能を阻害することが分かった。さらに LL-37 はタイトジャンクション構成タンパクを増強するだけではなく、involucrin、filaggrin、transglutaminase-1、keratin-1、keratin-10 といったケラチノサイト分化マーカーの発現も増強し、ケラチノサイトの分化にも関与していると考えられた。以上より、LL-37 が抗菌作用と免疫調節作用も持つ他に、タイトジャンクションバリア機能を調節して皮膚免疫に貢献していることがわかった。