

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 乙第 2408 号

The antimicrobial peptide derived from insulin-like growth factor-binding protein 5, AMP-IBP5, regulates keratinocyte functions through Mas-related gene X receptors

(インスリン様成長因子結合タンパク質 5 由来抗菌ペプチド (AMP-IBP5) は Mas 関連遺伝子 X 受容体を介してケラチノサイト機能を制御する)

Chieosilapatham Panjit (チアオシンラパタム パンジット)

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) が皮膚の病態生理に関与しているという証拠が次々に得られている。宿主防御ペプチドは、抗菌作用だけでなく、ケラチノサイトのサイトカイン・ケモカイン産生、細胞増殖、遊走、および創傷治癒などの様々な免疫調節機能を発揮することが知られている。近年、AMP-IBP5 (インスリン様成長因子結合タンパク質 5 由来抗菌ペプチド) と呼ばれる新しい宿主防御ペプチドが、ヒト β -デフェンシンやカテリシジン LL-37 と同等の濃度で多数の病原菌に対して抗菌活性を発揮することが確認された。しかしながら、皮膚組織の免疫調節において、AMP-IBP5 が果たす役割はまだ分かっていない。そこで、本研究では、AMP-IBP5 がケラチノサイトを活性化するかどうかを検討し、そのメカニズムを解明することを目的とした。

その結果、調べた多種多様なサイトカイン、ケモカインおよび成長因子のうち、AMP-IBP5 は創傷治癒過程に関わる IL-8 および VEGF (血管内皮細胞成長因子) の産生を選択的に増加させた。さらに、AMP-IBP5 はケラチノサイトの遊走能および増殖能を著しく増大させた。AMP-IBP5 によるケラチノサイトの活性化は、Mas 関連遺伝子 (Mrg) X1~X4 受容体が媒介していることが分かった。その下流では MAP キナーゼ経路および NF- κ B 経路が働いていることが、MrgX1~X4 の siRNA および ERK、JNK、p38、NF- κ B の特異的阻害剤の阻害効果により明らかになった。また、AMP-IBP5 が実際に MAP キナーゼおよび NF- κ B を活性化させることを確認した。さらに、AMP-IBP5 が誘導する VEGF 産生は細胞内 cAMP の増加と相関していることが分かった。

以上の結果は、新規の宿主防御ペプチドである AMP-IBP5 は抗菌作用に加えて、ヒトケラチノサイトの活性化を通して創傷治癒の過程に貢献している可能性があることが示唆される。