

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2433 号

Cathelicidin LL-37 activates human keratinocyte autophagy through the P2X<sub>7</sub>, mTOR and MAPK pathways

カテリシジン LL-37 は P2X<sub>7</sub>、mTOR、MAPK 経路を介してケラチノサイトのオートファジーを促進する

生玉 梨紗 (いくたま りさ)

博士 (医学)

#### 論文審査結果の要旨

本論文は、カテリシジン LL-37 がオートファジーを介して皮膚バリア機能を調整していることを始めて明らかにした臨床的に意義ある論文である。

LL-37 がヒトケラチノサイトにおいて、オートファジーマーカーの発現を増加させ、オートファゴソーム、オートリソソームの数の増加が観察された。これらの結果から、LL-37 がヒトケラチノサイトにおいてオートファジーを促進していることを明らかにした。LL-37 によって活性化されたオートファジーは、各種阻害剤を用いた実験により、P2X<sub>7</sub>受容体、AMPK/ULK1 経路を介するものと考えられた。さらに LL-37 は AMPK、ULK1 のリン酸化を誘導した。また、LL-37 は mTOR や MAPK 経路を介してオートファジーを制御していることも分かった。興味深いことに、オートファジーが欠損したケラチノサイトや、様々なオートファジーの阻害剤で処理されたケラチノサイトでは、LL-37 によって増強していたタイトジャンクション関連蛋白質の分布の広がりやタイトジャンクションバリア機能が抑制された。以上の結果から、LL-37 がオートファジーを介して皮膚バリア機能を調整していると示唆された。本研究より、LL-37 はオートファジーを促進することで、皮膚バリア機能低下疾患を改善させる可能性があるという新規治癒機構を見出した。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。