

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2587 号

The Antimicrobial Peptide AMP-IBP5 Suppresses Dermatitis-like Lesions in a Mouse Model of Atopic Dermatitis through the Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein-1 Receptor

抗菌ペプチド AMP-IBP5 は低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 1 受容体を介してアトピー性皮膚炎モデルマウスにおける皮膚炎様病変を抑制する

Nguyen Le Thanh Hai (ぐえん れ-たいんはい)

博士 (医学)

論文内容の要旨

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、抗菌活性に加えて、表皮角化細胞や線維芽細胞を活性化することにより免疫調節機能を示す。しかし、皮膚バリア機能の調節における AMP-IBP5 の役割は不明である。本研究では、AMP-IBP5 が皮膚バリア機能に及ぼす影響と、皮膚バリア機能が障害される代表的な疾患であるアトピー性皮膚炎の病因における AMP-IBP5 の役割について解析を行った。

はじめにヒト表皮角化細胞を用いて、AMP-IBP5 が皮膚バリア機能に及ぼす影響を解析した。正常なヒト表皮角化細胞を AMP-IBP5 で刺激し、ウェスタンブロット法によりタイトジャンクション (TJ) 関連タンパク質の発現を、免疫蛍光抗体法を使用して TJ 関連タンパク質の細胞間分布を解析した。その結果、AMP-IBP5 は TJ 関連タンパク質の発現と細胞間境界に沿ったそれらの分布の両方を増加させた。経上皮電気抵抗アッセイにより表皮角化細胞の TJ バリア機能を評価した結果、AMP-IBP5 は非定型プロテインキナーゼ C および Rac1 経路の活性化を通じて TJ バリア機能を強化することが示唆された。次に、アトピー性皮膚炎の病因における AMP-IBP5 の役割について検討するため、2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) 塗布によるアトピー性皮膚炎モデルマウスを用いて解析を行った結果、AMP-IBP5 はアトピー性皮膚炎モデルマウスの皮膚炎を改善した。透過性アッセイおよび免疫蛍光抗体法を用いて TJ バリア機能を解析したところ、AMP-IBP5 は TJ バリア機能を改善した。また、皮膚病変における mRNA の発現をリアルタイム PCR で解析した結果、AMP-IBP5 は TJ 関連タンパク質の発現を回復し、炎症性およびかゆみ関連サイトカインの発現を抑制した。興味深いことに、アトピー性皮膚炎マウスの炎症を軽減し、皮膚バリア機能を改善する AMP-IBP5 の作用は、低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 1 (LRP1) 受容体のアンタゴニストを投与したマウスでは認めらなかった。本研究により、AMP-IBP5 は LRP1 受容体を介してアトピー性皮膚炎様の皮膚炎症を改善し、皮膚バリア機能を強化する可能性が示された。この結果は、抗菌ペプチド AMP-IBP5 がアトピー性皮膚炎の新たな治療法として応用できる可能性を提示した。