



MORIZANE, Shin

カセリサイディンの歴史

森実 本日は、ヒトの抗菌ペプチドであるカセリサイディン (cathelicidin) ペプチド LL-37 について、東北大学の山崎研志先生とともに、その真の役割をわかりやすく解説してみたいと思います。抗菌ペプチドとは、10~50 個程度のアミノ酸からなる、幅広い抗菌活性を有するペプチドを言い、現在では 1,000 種ほど発見・報告されています。そのなかで最も詳細に研究されているもののひとつがカセリサイディンであり、ヒトのカセリサイディンが LL-37 です。山崎先生、まずはカセリサイディンの歴史からご紹介いただけますか。

山崎 1989 年に、最初のカセリサイディンである PR-39 が、ブタから見つかりました¹⁾。カセリサイディンとは、カテプシン (cathepsin) に構造の似たシステインプロテアーゼのインヒビター (inhibitor) “Cathelin” という意味で後に付けられた名称で、PR-39 はプロリンとアルギニンから始まり 39 個のアミノ酸で構成されているという意味です。カセリサイディンは、N 末端側の大部分をカセリンドメインという共通モチーフが占めており、C 末端側がブタの PR-39 やヒトの LL-37 など、種によってバラエティに富む構造をもっています。LL-37 は、ロイシン-ロイシンで始まり、アミノ酸の数が 37 個の抗菌ペプチドです。

森実 カセリサイディン研究においては、山崎先生と私が同時期に師事していた、米カリフォルニア大学サンディエゴ校の Richard Gallo 教授が、多大な貢献をしていますね。

山崎 Gallo 先生は細胞外マトリックスのひとつであるシ

ンデカン線を線維芽細胞から誘導する因子を探っていたのですが、1994 年にブタでの実験で PR-39 がシンデカンの誘導因子であることを見出しました²⁾。1995 年には、ヒトのカセリサイディン分子として CAP18 (18 kDa の cathelicidin antimicrobial peptide) がクローニングされ、そこから “cathelicidin” という名称が公式に使われるようになります^{3,4)}。1997 年にはマウスでカセリサイディンをクローニングし⁵⁾、2001 年に CRAMP 遺伝子のノックアウトマウスを作製して、A 群溶血性レンサ球菌を皮膚に播種したところ、病巣が大きくなったことを “Nature” に報告しました⁶⁾。単一の遺伝子の欠損で感染症が増長されることを示し、生体内での抗菌ペプチド活性を初めて確認した、きわめてインパクトのある論文でした。

カセリサイディンのプロセッシングと 抗菌作用機序

森実 カセリサイディンは脊椎動物でも無脊椎動物でも発現しており、また初めは好中球から見つかったのですが、実はケラチノサイトなどの上皮細胞、脂腺細胞、あるいは NK 細胞、T 細胞、肥満細胞などの免疫担当細胞でも発現が確認されています。

この抗菌ペプチドの切り出しは、PR3、KLK5 といったセリンプロテアーゼが担います。

山崎 細胞あるいは組織によってプロセッシングを担う酵素は異なり、ペプチドの切り出され方も少し変わってきます。Gallo 研究室での私の最初の研究は、皮膚においてカセリサイディンを活性型の LL-37 へ転換させるプロテアーゼの検索で、紆余曲折しながらたどり着いたのが、表皮角化細胞に比較的優位に発現する KLK5 でした⁷⁾。

森実 抗菌ペプチドはサイズによって活性度も少し異なるのですが、それでも細菌、真菌、ウイルス、寄生虫、癌細胞などに対し、きわめて幅広い殺傷作用をもっていますね。

山崎 抗菌・抗真菌作用については、いくつかのモデルが提唱されています。LL-37 は全体にプラスの電荷を帯びており、マイナスチャージの細胞壁や細胞膜に、比較的親和性をもって取りつきやすいとされます。そして α ヘリックス構造をとるため、細胞膜や細胞壁の脂質に溶け込みつつ、なおかつ水を透過するので、補体と同じように壁や膜に穴を開けたり、構造を乱したりすることが想定されています。

森実 LL-37 がビタミン D₃ で誘導されることも、大事なポイントですね。

山崎 そうですね。ディフェンシンなどは Toll 様受容体 (Toll-like receptor ; TLR) の刺激で誘導されやすいのですが、カセリサイディンが強く誘導されることはありません。しかし 2005 年に、カセリサイディンのプロモーター