

論文審査の要旨

報告番号	総研第 579 号	学位申請者	柳澤 嵩大
審査委員	主査	松口 徹也	学位
	副査	山崎 要一	副査
	副査	後藤 哲哉	副査
			博士 (歯学)
			中村 典史
			中田 匡宣

Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide LL-37 Promotes Lymphangiogenesis in Lymphatic Endothelial Cells through the ERK and Akt Signaling Pathways
 (ヒトカテリシジン抗菌性ペプチド LL-37 は ERK 及び Akt シグナル伝達経路を介してリンパ管内皮細胞によるリンパ管新生を促進する)

口腔内には無数の病原性微生物が存在する事が知られており、歯科治療において、これらに対する感染防御は非常に重要である。自然免疫系の一つであるヒトカテリシジン抗菌性ペプチド LL-37 は、抗菌作用のみならず血管新生促進作用による創傷治癒の促進作用を持つ事が知られており、新規の創傷治癒促進薬としての利用が期待されている。一方、創傷治癒においては血管だけでなくリンパ管の新生も重要である事が知られているが、LL-37 におけるリンパ管に対する作用は明らかになっていない。そこで、学位申請者らは、LL-37 のリンパ管に対する作用を解明する事とした。LL-37 がヒト皮膚リンパ管内皮細胞 (HDLEC) に対して与える影響を評価するため、増殖能の評価に WST-1 アッセイ、遊走能の評価にトランスウェルチャンパー法、管腔形成能の評価にマトリゲル培養法、VEGF ファミリー及び angiopoietin ファミリーの発現評価を行うため RT-リアルタイム PCR 法、細胞内シグナル伝達経路の解明のためウエスタンブロット法を行った。

その結果、以下の知見が明らかになった。

- 1) LL-37 は HDLEC の増殖能に対し、僅かに促進傾向を示すものの、有意な差は認められなかった。また、100nM をピークに、10-1000nM の範囲内で HDLEC の遊走能を促進し、1-1000nM の範囲内で、管腔形成能を促進した。
- 2) LL-37 は、VEGF-A、VEGF-C、Ang-1 の mRNA レベルでの発現を促進するが、VEGF-A、VEGF-C の発現を抑制する事で、HDLEC の遊走能と管腔形成能の促進効果は抑制された。
- 3) LL-37 は、ERK、Akt シグナル伝達経路を活性化するが、これらの発現抑制を行うと、LL-37 による HDLEC の遊走能と管腔形成能の促進効果は、抑制された。
- 4) LL-37 は FPRL-1 受容体に作用するが、FPRL-1 を阻害すると、ERK、Akt の活性化や、遊走能と管腔形成能の促進効果は、抑制された。

これより、LL-37 は、HDLEC の FPRL-1 受容体に作用し、ERK 及び Akt シグナル伝達経路を活性化する事で、遊走能と管腔形成能を促進する可能性が示唆された。また、LL-37 は、HDLEC において VEGF-A、VEGF-C、Ang-1 の発現を促進し、VEGF-A、VEGF-C の発現促進により、遊走能と管腔形成能の促進作用がもたらされている可能性が示唆された。

本研究は、LL-37 の創傷治癒促進効果にリンパ管新生促進効果が関与している可能性を初めて示したものであり、非常に独創的である。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。